

Холестатичний гепатоз вагітних: питання етіопатогенезу, діагностики, менеджменту

С.В. Бенюк, Т.В. Ковалюк

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Холестатичний гепатоз вагітних ускладнює приблизно від 0,2% до 2% вагітностей і може призвести до збільшення ризику розвитку патології вагітності та плода.

У статті надана інформація про діагностику, методи лікування та можливі ризики для вагітної і плода, пов'язані з холестатичним гепатозом вагітних.

Діагноз холестатичного гепатозу вагітних, як правило, базується на клінічних (свербіж) та лабораторних (підвищений рівень жовчних кислот) ознаках. Рівні інших маркерів, що відображають функціональний стан печінки, таких, як аланін-амінотрансфераза та аспартатамінотрансфераза, також часто підвищені, і це вимагає проведення диференціальної діагностики з іншими патологічними станами, що призводять до дисфункції печінки.

Холестатичний гепатоз вагітних зумовлює підвищений ризик розвитку передчасних пологів, дистресу плода, респіраторного дистрес-синдрому новонародженого та мертвородження. Є дані, що зі збільшенням рівня жовчних кислот зростає і ризик несприятливих наслідків для новонароджених. Терапія урсодезоксихолевою кислотою зменшує материнські симптоми, але не доведено, що ця терапія зменшує ризики для плода. Жінки з діагнозом холестатичного гепатозу вагітних мають високі ризики виникнення рецидиву під час наступних вагітностей та розвитку гепатобілярної хвороби у подальшому житті.

Ключові слова: холестатичний гепатоз вагітних, внутрішньопечінковий холестаза вагітних, акушерський холестаза.

Cholestatic hepatitis of pregnant women: issues of etiopathogenesis, diagnosis, management

S.V. Beniuk, T.V. Kovalyuk

Cholestatic hepatitis of pregnant women complicates approximately 0.2% to 2% of pregnancies and may increase the risk of pregnancy and fetal pathology. The article provides information on diagnosis, treatment methods and possible risks to pregnant women and the fetus associated with cholestatic hepatitis of pregnancy.

The diagnosis of cholestatic hepatitis of pregnant women is usually based on clinical (itching) and laboratory (elevated bile acid levels) signs. Other markers that reflect liver function, such as alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, are also often elevated, and this requires a differential diagnosis with other pathological conditions leading to liver dysfunction.

Cholestatic hepatitis of pregnant women causes an increased risk of premature birth, fetal distress, respiratory distress syndrome of the newborn and stillbirth. There is evidence that with increasing levels of bile acids increases the risk of adverse effects for newborns. Ursodeoxycholic acid therapy reduces maternal symptoms, but this therapy has not been shown to reduce risks to the fetus. Women diagnosed with cholestatic hepatitis in pregnant women have a high risk of recurrence during subsequent pregnancies and hepatobiliary disease later in life.

Keywords: cholestatic hepatitis of pregnant women, intrahepatic cholestasis of pregnant women, obstetric cholestasis.

Холестатический гепатоз беременных: вопросы этиопатогенеза, диагностики, менеджмента

С.В. Бенюк, Т.В. Ковалюк

Холестатический гепатоз беременных осложняет примерно от 0,2% до 2% беременностей и может привести к увеличению риска развития патологии беременности и плода.

В статье представлена информация о диагностике, методах лечения и возможных рисках для беременной и плода, связанных с холестатическим гепатозом беременных.

Диагноз холестатического гепатоза беременных, как правило, базируется на клинических (зуд) и лабораторных (повышенный уровень желчных кислот) признаках. Уровни других маркеров, отражающих функциональное состояние печени, таких, как аланин-аминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза, также часто повышены, и это требует проведения дифференциальной диагностики с другими патологическими состояниями, которые приводят к дисфункции печени.

Холестатический гепатоз беременных обуславливает повышенный риск развития преждевременных родов, дистресса плода, респираторного дистресс-синдрома новорожденного и мертворождения. Есть данные, что с увеличением уровня желчных кислот возрастает и риск неблагоприятных последствий для новорожденных. Терапия урсодезоксихолевой кислотой уменьшает материнские симптомы, но не доказано, что эта терапия снижает риск для плода. Женщины с диагнозом холестатического гепатоза беременных имеют высокие риски возникновения рецидива во время последующих беременностей и развития гепатобилиарных заболеваний в дальнейшем.

Ключевые слова: холестатический гепатоз беременных, внутрпеченочный холестаза беременных, акушерский холестаза.

Холестатичний гепатоз вагітних (внутрішньопечінковий холестаза вагітних, акушерський холестаза, *obstetric cholestasis, intrahepatic cholestasis of pregnancy*) – одне з найчастіших вагітність-асоційованих захворювань печінки із складною етіологією, що включає генетичні, екологічні та ендокринологічні фактори. Холестатичний гепатоз вагітних (ХГВ) – це багатфакторний стан вагітності, що характеризується свербежем за відсутності шкірної висипки, з патологічними лабораторними маркерами функції печінки за відсутності інших захворювань, симптоми акушерського холестаза зникають після пологів [1, 2, 3].

Поширеність ХГВ становить приблизно 1 випадок на 500 вагітних, має географічні, етнічні відмінності й коливається у межах 0,2–2% випадків серед вагітних у Європі, Північній Америці та Австралії і 9,2–24% – у південноамериканських країнах [4, 5, 6]. Наприклад, в Англії акушерський холестаза виникає у 0,7% вагітностей у багатонаціональних групах населення та у 1,2–1,5% жінок індійсько-азіатського або пакистансько-азіатського походження; у Чилі 2,4% усіх вагітностей поєднуються з холестатичним гепатозом, у той самий час спостерігається 5% поширеність серед жінок афро-карибського походження та 15,6–24% – серед індіанців арауканос [2, 3].

Фактори ризику

- ХГВ рівномірно діагностують серед першо- та повторно-вагітних, у той самий час, більшу схильність до розвитку ХГВ мають вагітні старшого репродуктивного віку та жінки, вагітність у яких настала внаслідок застосування ДРТ. Так, ризик виникнення ХГВ у жінок віком понад 39 років у 3 рази вищий порівняно з жінками віком менше 30 років [1, 3, 7].
- Частота ХГВ підвищується у п'ять разів при багатоплідній вагітності [1, 3, 8].
- ХГВ може повторно виникати під час наступних вагітностей. Якщо під час першої вагітності у жінки розвивається ХГВ, то ймовірність його повторення під час наступних вагітностей становить 45–70% [1, 2, 3, 9, 10].
- Вагітні з холестатичним гепатозом, як правило, мають обтяжений сімейний анамнез, тобто ХГВ – генетично зумовлений патологічний стан з успадкуванням за аутосомно-домінантним типом [1, 11, 12].
- ХГВ має нещодавно визнану асоціацію з гестаційним цукровим діабетом [1, 12, 13].
- ХГВ також асоціюється з жовчнокам'яною хворобою у вагітних та їхніх родичів. У жінок, що страждали на ХГВ під час вагітності, частіше розвиваються гепатобілярні захворювання, включаючи фіброз, жовчнокам'яну хворобу або гепатит [1, 2, 12, 14].
- Підвищена частота ХГВ характерна для вагітних, які є серопозитивними щодо гепатиту С. Це може бути пов'язане із раннім початком у І триместрі вагітності [15].

Етіологія і патогенез

Найбільш поширені гормональна і генетична теорії розвитку ХГВ. Згідно з генетичною теорією, в основі патології лежить успадкування комбінації двох дефектів – порушення сульфатування естрогену і прогестерону у печінці та погіршення дренажної функції жовчних каналців [8, 10, 16], що призводить до холестатичної реакції на естрогени і прогестерон [1, 9, 17, 18]. Жовчні кислоти синтезуються в печінці, у циклі, що включає щонайменше 17 ферментів. Їхній синтез і транспорт – високорегульований процес, оскільки вони можуть бути цитотоксичними при низьких концентраціях.

Відомо кілька генних варіантів, які кодують процеси синтезу і перетворення жовчних кислот, причетних до розвитку ХГВ, що може пояснити більш високу захворюваність на ХГВ серед певних етнічних груп. Описані варіанти генів для білків транспорту жовчних кислот, що призводить до зменшення транспорту жовчних кислот через гепатоцити. Ще один генетичний варіант виявлений у гені, який кодує мультирезистентність Р-глікопротеїну (MDR3), транспортера фосфоліпідів. Первинна функція MDR3 – захищати клітини від солей жовчних кислот; за відсутності фосфоліпідів у жовчі жовчні кислоти можуть спричинювати пошкодження печінкових клітин і призводити до холестазу [8, 10, 14].

Гормональна теорія пояснює розвиток ХГВ порушенням метаболізму естрогенів у печінці, які призводять до зниження утворення і виділення жовчі [19, 20]. Під час вагітності естрадіол 17 β , потрапляючи у жовчний канал, пригнічує експортну помпу жовчних кислот, чим порушує їхній транспорт у більшій протоці. Установлено, що при ХГВ рівень кон'югованих естрогенів у сироватці крові підвищений, а екскреція їх з жовчю і сечею знижена. Цей погляд підтверджується даними про частоту розвитку ХГВ на тлі гіперестрогенії при багатоплідній вагітності [1, 3, 8]. На користь ролі гормональних факторів свідчать:

- розвиток ХГВ у період найвищої гормональної активності;
- зникнення симптомів ХГВ після народження дитини;

- рецидиви свербіжу при повторних вагітностях, а також у зв'язку з менструаціями і пероральним застосуванням естрогенів;
- більш часте виникнення у жінок, які застосовували до вагітності гормональні контрацептиви [9, 17].

Клініка

ХГВ зазвичай починається на 28–30-у тижні вагітності з появи основного симптому – свербіжу долонь і підшов, що поширюється на тулуб і кінцівки, а також характеризується відсутністю висипань [1–4, 9]. Свербіж посилюється вночі, прогресивно наростає до кінця вагітності і раптово зникає у перші 2 тиж після пологів [3, 4, 9, 21]. Також вагітні скаржаться на порушення сну через свербіж, що призводить до слабкості, дратівливості, нездужання.

Рідше фіксують тупий біль у правому підребер'ї, блювання, стійкі закрепи, печію та біль за грудниною (внаслідок рефлюксу), анорексію. Зовсім рідко можлива поява жовтяниці та стеатореї (зазвичай через 2–4 тиж після початку свербіжу), потемнішання сечі та посвітління калу. Характерне наростання інтенсивності симптомів зі збільшенням терміну вагітності [1, 3, 5, 9, 22]. Слід пам'ятати, що у деяких випадках свербіж шкіри з'являється вже у 6–10 тиж гестації [1, 3, 22].

Обстеження

Не існує єдиного діагностичного тесту на наявність ХГВ. Діагноз ХГВ базується на характерних симптомах, а також підвищеному вмісті жовчних кислот у сироватці крові. У біохімічному аналізі крові можливі зміни показників, що характеризують функціональний стан печінки та виключення інших гепатобілярних захворювань [17, 23–25].

Однією з ключових особливостей діагностики ХГВ крім симптомів є підвищений рівень жовчних кислот у сироватці крові. Рівень сироваткових жовчних кислот зазвичай підвищений, і концентрації, що перевищують 10 мкмоль/л, зазвичай підтверджують діагноз за відсутності інших захворювань печінки. Концентрація жовчних кислот більше 40 мкмоль/л пов'язана зі збільшенням ризиків для плода [3, 10, 17, 24, 26]. Якщо жінка розпочала лікування урсодезоксихолевою кислотою, оцінюють аналіз крові, що забирають до ранкової дози урсодезоксихолевої кислоти (урсодезоксихолева кислота теж є жовчною кислотою, і може бути визначена в аналізі) [1, 2].

Зазвичай у лабораторних аналізах спостерігається підвищення рівнів сироваткових трансаміназ (АЛТ, АСТ), γ -глутамілтрансферази (ГГТ), білірубину, але ці показники не є діагностичними [17, 21, 23]. Необхідно використовувати референтні показники для вагітних. Згідно з міжнародними рекомендаціями, доцільно розглянути можливість використання оцінювання лабораторних показників, характерних для конкретної вагітної, замість лабораторно-специфічних граничних значень, оскільки багато лабораторних граничних показників розраховані для невагітної популяції, що включає чоловіків і жінок [24, 25].

Якщо біохімічні показники конкретної жінки до вагітності відсутні, а результати, отримані під час вагітності, не відповідають референтним за даним показником для даної лабораторії, слід пам'ятати, що:

- для трансаміназ, γ -глутамілтрансферази та білірубину верхня межа норми протягом всієї вагітності на 20% нижча, ніж у невагітних жінок;
- протромбіновий час (ПТЧ) може бути подовжений у тяжких випадках холестатичного гепатозу;
- іноді на початку патологічного процесу можуть спостерігатися нормальні значення рівнів сироваткових жовчних кислот і трансаміназ зі змінною на аномальні значення з часом у міру прогресування холестатичного гепатозу. Жінкам

з постійним свербежем і нормальними рівнями жовчних кислот та АЛТ слід повторювати аналіз кожні 1–2 тиж.

- важливо перевірити наявність інших причин порушення функції печінки;
- потрібно виконати вірусний скринінг для гепатитів А, В, С, на наявність вірусу Епштейна–Барр та цитомегаловірусу;
- бажано провести аутоімунний скринінг печінки: визначити наявність антитіл до гладком'язових клітин – маркерів хронічного активного гепатиту та антимітохондріальних антитіл – для виключення первинного біліарного цирозу;
- потрібно провести ультразвукове дослідження печінки та жовчного міхура для виключення наявності каменів у ньому;
- преєклампсія та гостра жирова дистрофія печінки також є специфічними причинами зміни показників, які характеризують функціональний стан печінки та підвищення рівня жовчних кислот у сироватці крові.

Після виключення інших причин печінкової дисфункції може бути встановлений діагноз холестатичного гепатозу вагітних [1, 2].

Диференціальна діагностика [1–3]

Під час проведення диференціальної діагностики потрібно виключити наявність хронічних захворювань печінки, алкогольної, медикаментозної чи наркотичної залежності, вірусного гепатиту (особливо, якщо наявні жовтяниця і темна сеча). За підозри на вірусний гепатит потрібно перевірити вірусну серологію, включаючи гепатит А, гепатит В, гепатит С, цитомегаловірус (ЦМВ) та вірус Епштейна–Барр (ЕБВ). Потрібно пам'ятати, що ХГВ діагностують частіше і він може спостерігатися на ранніх термінах вагітності у жінок з хронічним гепатитом С.

Дитяча жовтяниця зі свербежем в анамнезі (неінфекційна та постнеонатальна) та свербіж і/або жовтяниця, пов'язані з вживанням оральних контрацептивів, підвищують можливість генетичних причин виникнення холестази, таких, як доброякісний рецидивний внутрішньопечінковий холестаз та прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаз.

Аутоімунні захворювання печінки можуть рідко спостерігатися під час вагітності, але це слід урахувати, особливо якщо в сімейному анамнезі є аутоімунні розлади. Необхідно визначити наявність антитіл до гладком'язових клітин – маркерів хронічного активного гепатиту та антимітохондріальних антитіл – для виключення первинного біліарного цирозу.

Уртикарні папули зі свербежем та бляшки вагітності (синдром PUPPP або поліморфні висипання вагітності) та папулезний дерматит вагітності мають супутні папули і бляшки, що супроводжуються свербежем. Вони рідко поєднуються з ХГВ.

Преєклампсія та гостра жирова дистрофія печінки є специфічними причинами подібних до холестатичного гепатозу змін в аналізах крові, і їх слід урахувати при диференціальній діагностиці. Ці захворювання можуть поєднуватися з холестатичним гепатозом.

Ризики для матері та плода, пов'язані з ХГВ

Незважаючи на відносно позитивний прогноз для матері, існує високий ризик перинатальних втрат за тяжкого перебігу даного захворювання. Ризики для вагітної та плода, пов'язані з ХГВ, включають передчасні пологи, дистрес плода, пригнічення новонароджених, респіраторний дистрес-синдром новонародженого та мертвонародження [6, 7, 12, 14, 19, 27, 28].

Низка досліджень демонструє статистично значущу кореляцію між підвищеним рівнем жовчних кислот і під-

вищеним рівнем АСТ та несприятливими перинатальними наслідками [26]. Згідно з результатами кількох досліджень, ризик мертвонародження/антенатальної загибелі плода вище у жінок з рівнем жовчних кислот більше 100 мкмоль/л [7, 9, 26].

Ускладнений перебіг вагітності та пологів у жінок з ХГВ пояснюється тим, що при проходженні через плацентарний бар'єр жовчні кислоти призводять до інтоксикації плода [3, 5]. Накопичення жовчних кислот у печінці ембріона посилює виділення простагландинів і в зв'язку з цим підвищує чутливість міометрія до окситоцину. Цим пояснюється висока частота передчасних пологів – 11–13% [2, 19, 29]. Частота гіпоксії плода під час пологів зростає до 22%, а ризик його смерті у 4 рази вищий, ніж при фізіологічному перебігу вагітності. В 1–10% вагітних можлива антенатальна загибель плода [12, 28, 29].

Високі рівні жовчних кислот у жінок під час вагітності змінюють дію фосфоліпази А₂ в альвеолах немовлят, що призводить до відносної неспроможності сурфактанта і підвищенню ризику розвитку респіраторного дистрес-синдрому у новонароджених.

У той самий час, жоден з методів моніторингу стану плода не дає можливості попередити його антенатальну загибель. Зафіксовано, що антенатальна загибель плода траплялася у жінок з нормальними результатами кардіокографії, зареєстрованими за 7 год – 5 днів до загибелі плода. Допплерівські вимірювання кровотоку у пупкової артерії за кілька годин до антенатальної загибелі плода не демонстрували суттєвих змін. Це може бути пов'язано з тим фактом, що анексія подія, яка призводить до антенатальної загибелі плода у жінок з ХГВ, частіше є гострим випадком, а не хронічним [1].

Незважаючи на відсутність доказів щодо користі антенатального тестування плода у прогнозуванні несприятливих перинатальних результатів, слід його проводити усім вагітним з ХГВ.

Лікування ХГВ

Лікування ХГВ є складним завданням. У якості основного патогенетичного засобу при внутрішньопечінковому холестазі застосовується урсодезоксихолева кислота (УДХК) у початковій дозі 15–20 мг/кг на добу (750–1000 мг/добу) [30–34]. Зареєстровано, що УДХК зменшує свербіж та покращує функціональний стан печінки при ХГВ; однак ступінь цього покращання може бути незначним.

Не існує рандомізованих даних, які могли б засвідчити конкретну користь для плода з використанням УДХК, зокрема щодо зменшення мертвонародженості, або тяжкої перинатальної захворюваності, або підтвердження безпеки стану плода/новонародженого [1, 2, 32].

УДХК призначають по 250 мг тричі на день у легких випадках, по 500 мг тричі на день – при тяжкому холестазі (жовчні кислоти сироватки крові більше 40 мкмоль/л) і збільшують до 750 мг тричі на день на день залежно від симптомів та біохімічних показників сироватки крові [1, 2].

Згідно з австралійськими рекомендаціями для жінок, які не реагують на УДХК, може бути розглянута необхідність додаткового призначення рифампіцину (300 мг двічі на день) як індуктора метаболізму печінкових ферментів [1, 35]. Проте у гайдлайні Великої Британії зазначено, що призначення рифампіцину при ХГВ вивчається, а в настановах США такі рекомендації відсутні [2, 3].

На сьогодні крім традиційних препаратів для поліпшення результатів лікування широко використовують терапію супроводу. Ураховуючи порушення детоксикаційної функції печінки та наявність ендотоксикозу при ХГВ, до традиційного лікування додають ентеросорбенти (включаючи активоване

вугілля та холестирамін), які прискорюють виведення метаболітів, полегшують роботу органів детоксикації та екскреції (печінки, нирок, легенів). Повідомлялось, що у деяких ситуаціях ентеросорбенти дають змогу істотно зменшити медикаментозне навантаження і скоротити терміни одужання, поліпшити якість життя при хронічній патології. Проте ці агенти мають потенційно негативні наслідки для матерів через виснаження вітаміну К, необхідного для згортання крові. Тому вагітним може знадобитися парентеральне призначення вітаміну К.

Потрібні подальші дослідження, перш ніж можна буде зробити якісь тверді висновки щодо ефективності цих та інших засобів у вагітних із тяжким холестазом [1, 2, 36].

Антигістамінні препарати, наприклад цетиризин 10 мг один-два рази на день, за медичними показаннями можуть бути корисними для полегшення свербіжів [1, 2, 36].

Водорозчинний вітамін К 10 мг на добу перорально потрібно призначати при збільшенні протромбінового часу. Оскільки вітамін К є жиророзчинним, у жінок з порушенням всмоктання жиру – особливо непрохідністю жовчних шляхів або хворобами печінки – може виникнути дефіцит вітаміну К. Для перорального вживання для профілактики дефіциту вітаміну К при синдромах мальабсорбції водорозчинний препарат слід застосовувати у звичайній дозі 10 мг на день. Однак Британський Національний Формуляр радить уникати терапії на пізніх термінах вагітності та перед пологами через ризик гемолітичної анемії новонароджених, гіпербілірубінемії та керніктерусу [1, 2, 36, 37].

Можна рекомендувати теплі емолієнти або содові бікарбонатні ванни. Вони безпечні під час вагітності, та клінічний досвід припускає, що для деяких жінок вони можуть забезпечити незначне тимчасове полегшення свербіжів [1, 2].

На сьогодні недостатньо доказів, що доводять ефективність S-аденозилметіоніну при ХГВ ні для контролю материнських симптомів, ні для поліпшення результатів для плода. Його призначення у формі внутрішньовенної інфузії двічі на день робить неприйнятним використання S-аденозилметіоніну при ХГВ і не рекомендується [2, 33, 36, 38].

Дексаметазон не повинен бути терапією першої лінії для лікування ХГВ, також не слід використовувати його поза рандомізованими контрольованими дослідженнями без детальної консультації з жінкою. Існує три повідомлення про використання дексаметазону (10 мг перорально протягом 7 днів, а потім перерва протягом 3 днів) у 23 жінок для лікування акушерського холестазу. Результати суперечливі, деякі демонструють зменшення симптомів та покращання біохімічних показників крові.

Незначна кількість жінок, про які повідомлялося у цих дослідженнях, та загальна стурбованість несприятливими неврологічними наслідками для плода та новонароджених при повторних курсах вживання вагітною дексаметазону (використовується для дозрівання легенів плода) обмежує потенційне використання дексаметазону при ХГВ [2, 30, 36, 38].

Обстеження під час лікування

Рекомендовано:

- визначати щотижня рівні сироваткових жовчних кислот – у легких випадках, двічі на тиждень – у тяжких випадках (рівень сироваткових жовчних кислот більше 40 мкмоль/л);
- щотижня проводити біохімічні тести функції печінки – у легких випадках, двічі на тиждень – у тяжких випадках (рівень сироваткових жовчних кислот більше 40 мкмоль/л);
- виконувати дослідження коагуляції після діагностики тяжкого холестазу (рівень жовчних кислот у сироватці крові більше 40 мкмоль/л) та перед індукцією пологів (може бути подовжений ПТЧ).

Тактика щодо пологів [1, 2]

Немає високоякісних доказів несприятливих наслідків для плода/новонародженого зі значеннями рівня жовчних кислот у сироватці крові менше 40 мкмоль/л. Не потрібно радити індукцію пологів для цієї групи жінок. Міжнародні гайдлайни рекомендують розглянути можливість індукції пологів на 38-у тижні вагітності, якщо рівні жовчних кислот у сироватці крові та печінкові маркери залишаються високими (рівень жовчних кислот більше 40 мкмоль/л або АЛТ – більше 200 од./л).

Слід подумати про більш ранні пологи (після 37 тиж вагітності), якщо рівень жовчних кислот у сироватці крові залишається вищий за 100 мкмоль/л.

Вагітним з ХГВ рекомендований постійний електронний моніторинг плода під час пологів.

Коагулограма рекомендована для перевірки ПТЧ при тяжкому холестази (рівень жовчних кислот сироватки крові більше 40 мкмоль/л).

Рекомендоване активне ведення третього періоду пологів (підвищений ризик післяпологових кровотеч, що виникає вторинно до мальабсорбції вітаміну К).

Післяпологовий менеджмент [1, 2]

- Свербіж зазвичай зникає через 1–2 дні після пологів
- Жовтяниця зазвичай проходить протягом першого тижня після пологів
- Концентрація жовчних кислот у сироватці крові повинна нормалізуватися протягом першого тижня після пологів
- Необхідно виключити хронічне захворювання печінки, якщо біохімічні відхилення зберігаються понад 6 тиж після пологів.

Консультації [1, 2]

- Ризик рецидивів ХГВ при наступній вагітності становить від 40% до 60%
- Довготривалих наслідків для матері чи дитини немає
- Жінки-члени сім'ї (сестра, донька) вагітних, що перенесли ХГВ, також мають підвищений ризик холестатичного гепатозу під час вагітності.

Подальше спостереження [1, 2]

Рекомендовано:

- Огляд терапевта через 1 міс після пологів для перевірки рівня жовчних кислот та функції печінки
- Огляд терапевта через 6 тиж після пологів, якщо будуть біохімічні відхилення зберігаються.

Майбутні дослідження

Є багато сфер, які потребують подальшого вивчення, зокрема:

- патофізіологія акушерського холестазу;
- механізм загибелі плода;
- покращення виявлення вагітних із ризиком антенатальної загибелі плода при ХГВ;
- роль УДХК, її профіль безпеки та чи зменшує її застосування ризик антенатальної загибелі плода;
- медикаментозна терапія ХГВ.

Необхідні добре організовані рандомізовані контрольовані дослідження доступних методів лікування та розроблення схем спостереження за плодом при ХГВ.

ВИСНОВКИ

Холестатичний гепатоз вагітних є найпоширенішим вагітність-асоційованим захворюванням печінки, що уражує від 0,2% до 2% жінок. Діагноз ґрунтується на скаргах вагітної на свербіж та характерних лабораторних даних – підвищених концентрації жовчних кислот і рівнів лужної фосфа-

тази. Ризики для вагітної та плода, пов'язані з акушерським холестазом, включають передчасні пологи, дистрес плода, пригнічення новонароджених, респіраторний дистрес-синдром новонародженого та мертвонародження.

Ризик мертвонародження виникає у жінок з рівнем жовчних кислот більше 100 мкмоль/л. Терапія урсодезок-

сихолевою кислотою зменшує материнські симптоми, але не доведено, що ця терапія зменшує ризики для плода. Жінки з діагнозом «Холестатичний гепатоз вагітних» під час вагітності мають високі ризики рецидиву під час наступних вагітностей та розвитку гепатобіліарних захворювань у подальшому житті.

Сведения об авторах

Бенюк Светлана Васильевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел.: (044) 405-60-33. E-mail: ag3nmu@gmail.com

ORCID ID 0000-0003-4273-3934

Ковалюк Татьяна Владимировна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел.: (044) 405-60-33. E-mail: ag3nmu@gmail.com

ORCID ID 0000-0001-9339-881X

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. South Australian Perinatal practice guidelines «Obstetric cholestasis» (2016).
2. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2011). Obstetric Cholestasis. Green top Guidelines Guideline No. 43, April. RCOG: London.
3. A.M. Wood, E.G. Livingston, B.L. Hughes, J.A. Kuller (2018) Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Review of Diagnosis and Management. Obs. and gyn. survey. 73 (2): 103-109.
4. Germain AM, Carvajal JA, Glasinovic JC et al. (2002). Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an intriguing pregnancy-specific disorder. J. Soc. Gynecol. Investig. 9:10–14.
5. Puhl T, Beuers U. (2007). Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Orphan et J. Rare Dis. 2: 26.
6. Zecca E. (2006). Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome. Pediatrics. 117: 1669–1672.
7. M.J. Bicocca et al. (2018). Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 231:180–187.
8. PauliMagnus C, Meier PJ, Stieger B. (2010). Genetic determinants of drug induced cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. Semin. Liver Dis. 30; 2: 147–159.
9. Palmer DG, Eads J. Obstetric cholestasis of pregnancy: A critical review. J Perinat Neonat Nurs 2000; 14: 39-52.
10. Williamson C, Girling J. (2011). Obstetric cholestasis. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, Crowther C, Robson SC editors. High risk pregnancy. Fourth ed. Philadelphia: Elsevier; p. 843-846.
11. Geenes V, Williamson C. (2009). Intrahepatic cholestasis of pregnancy. World J Gastroenterol 15: 2049-66.
12. Williamson C, Hems LM, Goulis DG, Walker I, Chambers J, et al. (2004). Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. BJOG; 111: 676-81.
13. Martineau M, Raker C, Powrie R, Williamson C. (2014). Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol; 176: 80-85.
14. Wikström Shemer C, Marschall HU, Ludvigsson JF, Stephansson O. (2013). Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. BJOG 2013; 120: 717-23.
15. Paternoster DM, Fabris F, Palù G, Santarossa C, Braccianti R, et al. (2002). Intrahepatic cholestasis of pregnancy in hepatitis C virus infection. Acta Obs Gyn Scan; 81: 99-103.
16. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S (2000). Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. J. Hepatol. 33:1012–1021.
17. Reyes H, Sjoval J. (2003). Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Ann. Med. 32;2: 94–106.
18. Reyes H. (2008). Sex hormones and bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Hepatology 2008; 47: 376-79.
19. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Knight M, Williamson C (2014). Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse outcomes: a prospective population-based case-control study Hepatology vol/iss/59/4(1482-91).
20. Walker IAL, Nelson-Piercy C, Williamson C. (2002). Role of bile acid measurement in pregnancy. Anals Clin Biochem; 39: 105-14.
21. Nichols AA. (2005). Cholestasis of pregnancy: a review of the evidence. J. Perinat. Neonatal. Nurs. 19: 217–225.
22. Fagan EA. (2002). Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Clin Liver Dis. 3: 603–632.
23. Ovidia C, Seed P et al (2019). Association of adverse perinatal outcome on intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers. The Lancet, 393, 10174, 899-909. Last accessed at [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)31877-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)31877-4/fulltext) April 2019.
24. Huy A. Tran (2006). Biochemical tests in pregnancy Australian Prescriber Volume 20 No4.
25. Egan N, A Bartels et al (2012). Reference standard for serum bile acids in pregnancy BJOG; 119:493-498.
26. Juusela AL, Cordero L, Gimovsky M, Nazir M. (2019). Correlation of bile acids and aspartate-aminotransferase with outcomes in cholestasis of pregnancy. J Neonatal Perinatal Med. 2019 Nov 23. doi: 10.3233/NPM-190276.
27. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. (2014). Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: A prospective population-based case-control study. Hepatology; 59:1482-91.
28. Lee RH, Kwok KM, Ingles S, Wilson ML, Mullin P, Incerpi M, et al. (2008). Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am J Perinatol; 25:341–5.
29. Saleh MM, Abdo KR. (2007). Consensus on the management of obstetric cholestasis: National UK survey. BJOG 114: 99-103.
30. Glantz A, Marschall H-U, Lammert F, Matteson L-A. (2005). Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. Hepatology 2005; 42: 1399-1405.
31. Egan A. K.D. B. C. J. J. O., Bartels A, O'Donoghue K. Reference standard for serum bile acids in pregnancy. BJOG 2012; 119: 493-8.
32. Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG, on behalf of the PITCH study consortium. (2012). Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semi factorial randomised clinical trial. BMJ; 344: e3799.
33. Nicastrì PL, Diaferia A, Tartagni M, Loizzi P Fanelli M. (1998). A randomised placebo controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Br J Obst Gynaecol 1998; 105: 1205-07.
34. Jenkins JK, Boothby LA. (2002). Treatment of itching associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Ann Pharmacother; 36:1462–5.
35. Geenes V, Chambers J, Khurana R, Wikström Shemer E, Sia W, Mandair D et al. (2015). Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol; 189:59-63.
36. Gurung V, Stokes M, Middleton P, Milan SJ, Hague W, Thornton JG. (2013). Interventions for treating cholestasis in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.: CD000493. DOI: 10.1002/14651858.CD000493.pub2. Available from URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000493.pub2/pdf/standard>
37. British Medical Association, Pharmaceutical Society of Great Britain. (2010). Vitamin K. British National Formulary. London: British Medical Association, Pharmaceutical Society of Great Britain.
38. Arrese M, Reyes H. (2005). Intrahepatic cholestasis of pregnancy: A past and present riddle. Annals of Hepatol 5: 202-5.

Статья поступила в редакцию 22.09.2020