

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО ХОЛЕСТАЗА БЕРЕМЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Н.И. КЛИМЕНЧЕНКО, З.С. ХОДЖАЕВА, Р.Г. ШМАКОВ, Т.А. ФЕДОРОВА,
Т.Ю. ИВАНЕЦ, О.Р. БАЕВ, С.В. ПАВЛОВИЧ, Н.Е. КАН, В.А. ТЮТЮННИК,
В.В. ЗУБКОВ, Р.М. ЕСАЯН, В.С. КАРЦЕВА

1. Методология

Доказательной базой для рекомендаций служат публикации, вошедшие в базы данных PubMed и Cochrane. Для оценки качества и силы доказательств использовались рейтинговые схемы (табл. 1а и 1б).

Таблица 1а. Рейтинговая схема для оценки уровня доказательности

Уровень	Доказательная база
I	Рандомизированные контролируемые исследования
II-1	Контролируемые исследование без рандомизации
II-2	Аналитические исследования случай-контроль или когортные
II-3	Описание серий случаев, отдельные неконтролируемые экспериментальные работы
III	Мнение авторитетных экспертов, описательная эпидемиология

Код МКБ-10 O26.6

Поражение печени во время беременности, родов и в послеродовый период

2. Определение внутрипеченочного холестаза беременных (ВХБ)

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) – это холестатическое заболевание печени, характерное только для беременности, проявляющееся появлением кожного зуда и повышением уровня общих желчных кислот в крови. ВХБ развивается в конце второго или в начале третьего триместра беременности и спонтанно прекращается через 4–6 недель после родов [4, 8, 11].

Клиническое значение ВХБ заключается в потенциальном риске для плода (спонтанные или ятрогенные преждевременные роды, асфиксия во время родов, антенатальная гибель плода) [11, 28, 34]. По данным ряда последних исследований, уровень перинатальной смертности (9/1000) сопоставим с таковым среди общей популяции, что, возможно, связано с совершенствованием тактики ведения

беременности [10]. Зуд, особенно сильный по ночам, влияет на качество жизни матери [7, 8].

3. Эпидемиология

Распространенность ВХБ варьирует в широких пределах от 0,1 до 27% в зависимости от расы и этнической принадлежности, являясь второй по частоте причиной желтухи у беременных (после вирусного гепатита) [10]. Наиболее часто эта патология встречается на Кавказе (до 27,6%), в Чили и Боливии (15,1%), в скандинавских странах (2,8%) [13]. В странах Европы, Азии, Северной и Южной Америки, Австралии распространенность составляет менее 1% [7, 8]. Были отмечены сезонные колебания в виде увеличения частоты встречаемости ВХБ в Швеции, Финляндии и Чили в зимние месяцы [13]. Это может свидетельствовать о вкладе средовых факторов в развитие заболевания [4, 17].

К факторам риска развития ВХБ относят дефицит селена, витамина D, многоплодную беременность, возраст женщины старше 35 лет [20]. Вероятность повторения ВХБ при последующих беременностях составляет 60–70% [25, 26]. Немаловажным фактором риска является наследственная предрасположенность к развитию данного заболевания [7, 8, 23, 24].

4. Этиология и патогенез

Этиология и патогенез данного заболевания носят мультифакторный характер и до конца не исследованы. В настоящее время выделяют три основные группы этиологических механизмов: генетические, гормональные, средовые [8, 23].

Генетические факторы способны объяснить семейные и этнические случаи ВХБ [23]. Гетерогенные мутации гена ABCB4, кодирующего белок множественной лекарственной резистентности 3 (MDR3), были обнаружены в семьях, женщины которых страдали от ВХБ [12, 13, 16, 18]. В европейской расе частота этих мутаций среди пациенток с ВХБ составила 16% [7, 8, 30]. С развитием данного заболевания связывают мутации и в других генах каникулярных транспортеров в гепатоцитах. Описана генетически

Таблица 1b. Рейтинговая схема для оценки степени надежности рекомендаций

Уровень надежности рекомендаций	Пояснения	Обозначения
Высокий	Маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение	A
Средний	Дальнейшие исследования могут повлиять на убеждение в верности существующего положения	B
Низкий	Дальнейшие исследования могут изменить мнение о существующем положении	C
Рекомендации	Пояснения	
Высокой силы	Основаны на проведении высококачественных исследований	1
Слабой силы	Основаны на исследованиях, отражающих различные мнения. Соответственно, рекомендации выглядят как менее четкие и определенные	2

обусловленная повышенная чувствительность гепатоцитов и билиарных канальцев к половым гормонам [4, 23, 24].

Эстрогены могут играть роль в генезе ВХБ, о чем свидетельствует развитие этого осложнения в основном в третьем триместре, когда концентрация этих гормонов в крови достигает своего пика, большая заболеваемость у женщин с многоплодной беременностью [13, 20, 27]. Также ВХБ может быть связан с изменением в метаболизме прогестерона [27]. Образование большого количества сульфатированных метаболитов прогестерона приводит к перегрузке транспортных систем гепатоцита у генетически предрасположенных женщин [8, 27].

Возможны врожденные дефекты синтеза ферментов, ответственных за транспорт компонентов желчи из гепатоцитов в желчные протоки. У беременных с ХГБ чаще обнаруживают заболевания ЖКТ и эндокринной системы [4].

Беременные с ВХБ в 93,8% случаев до беременности или во время нее применяли препараты с потенциальным гепатотоксическим эффектом (антибиотики, комбинированные пероральные контрацептивы) [31]. По данным некоторых исследований обнаружена взаимосвязь развития ВХБ с приемом препаратов прогестерона [7, 8, 31].

Предполагают связь ХГБ с хронической и острой инфекцией. У таких пациенток выявляются высокие титры IgM и IgG к ЦМВ, ВПГ, а также рецидивирующая аденовирусная инфекция [4, 10].

Реализация ВХБ происходит в результате сочетанного действия генетически обусловленных и врожденных дефектов обмена компонентов желчи, экзогенных и эндогенных факторов [7, 8]. Основными звеньями патогенеза ВХБ являются: чрезмерное поступление элементов желчи в кровь, снижение количества секретируемой желчи в кишечнике, токсическое воздействие компонентов желчи на гепатоциты и билиарные канальцы [4, 10].

ВХБ характеризуется интраглобулярным холестазом. При этом происходит снижение текучести (отсутствие пор) базолатеральных и/или каналикулярных мембран гепатоцитов, ингибирование Na^+, K^+ -АТФазы и других мембранных переносчиков, транслокация их с билиарного на синусоидальный полюс гепатоцита, а также повреждение цитоскелета гепатоцита, нарушение целостности канальцев и их функции [4, 15].

У беременных с ВХБ обнаружены изменения синтеза стероидов плода. В частности, снижена способность печени плода к 16 α -гидроксилированию

ДГЭА-С с образованием неактивного метаболита – эстриола. В результате количество ДГЭА-С увеличивается и в плаценте метаболизируется по патологическому пути с образованием активного гормона эстрадиола, в результате этого увеличивается вероятность преждевременных родов [11].

При ХГБ отмечают увеличение случаев послеродового кровотечения, что связано с дефицитом витамина К при тяжелом или длительном холестазе. Адекватная абсорбция витамина К из кишечника зависит от секреции достаточного количества желчных кислот. В свою очередь синтез печеночных факторов коагуляции II, VII, IX, X возможен только при достаточном содержании в тканях витамина К [8].

5. Клиническая картина

ВХБ обычно дебютирует во II–III триместрах, чаще на 30–32-й неделе беременности [7, 8, 17].

Основным симптомом ВХБ является кожный зуд (при исключении других причин). Первоначально он локализуется преимущественно на стопах и ладонях [28]. Затем кожный зуд приобретает генерализованный характер [17]. По интенсивности он может быть от легкого до «мучительного», «нестерпимого». Чаще усиливается в ночное время, приводит к бессоннице, повышенной утомляемости, эмоциональным расстройствам [4, 28].

Кожный зуд обычно появляется за некоторое время до отклонений в лабораторных показателях [10]. Болевой абдоминальный синдром, тошнота и рвота не характерны для ВХБ [13].

При объективном осмотре выявляются экскориации, желтушность склер и кожного покрова [17]. Энцефалопатия или другие стигмы печеночной недостаточности, как и гепатоспленомегалия, не характерны для ВХБ и должны наводить на мысль о других возможных заболеваниях печени [7, 8].

Повышение уровня общих желчных кислот ≥ 10 мкмоль/л является критерием диагностики ВХБ [12, 17, 28]. В биохимическом исследовании крови могут быть и другие отклонения, характерные для синдрома холестаза: повышение уровня 5-нуклеотидазы (не относится к рутинным исследованиям в России), общего билирубина за счет прямой фракции [17]. Важно отметить, что уровень γ -глутамилтранспептидаза (ГТП) остается в пределах нормы или незначительно повышается. Повышение уровня щелочной фосфатазы неинформативно во время беременности, так как оно обусловлено плацентарной фракцией [10].

Сывороточные аминотрансферазы могут достигать значений более 1000 Ед/л [17]. Протромбиновое время, как правило, остается в пределах нормативных значений. Его повышение может быть при дефиците витамина К [7, 8].

Отмечают умеренное повышение α - и β -глобулинов, билирубина, β -липопротеидов, холестерина, триглицеридов при умеренном снижении концентрации альбумина [10].

Желтуху относят к непостоянным симптомам. Она наблюдается в 10–15% случаев за счет конъюгированного билирубина [1].

При ультразвуковом исследовании печени при ВХБ не обнаруживаются какие-либо изменения в паренхиме органа или расширение желчных протоков при отсутствии предшествующей патологии [10].

В течение 7–14 дней после родов купируется кожный зуд, происходит нормализация лабораторных показателей [17]. Ряд авторов предлагает проводить повторные лабораторные исследования через 6–8 недель после родов, чтобы убедиться в отсутствии каких-либо изменений [11].

6. Осложнения беременности

Наибольшую опасность ВХБ представляет для плода [12, 13, 19, 28]. К основным осложнениям относят преждевременные роды, гипоксию плода и внутриутробную гибель плода, а также респираторный дистресс-синдром новорожденных [11, 19, 29, 33, 36]. Плацентарная недостаточность не характерна для этого заболевания. На долю ВХБ как причины преждевременных родов приходится 1,2% [7, 8].

Риск осложнений при ВХБ статистически увеличивается при уровне общих желчных кислот ≥ 40 мкмоль/л и раннем до 33 недель развития заболевания [12, 13, 19, 29]. По данным разных исследований в группе пациенток с уровнем общих желчных кислот ≥ 100 мкмоль/л внутриутробная гибель плода встречалась в 10–15% случаев [7, 8, 19].

При ВХБ частота перинатальных потерь в среднем составляет 4,7% [33]. Риск смерти плода при рецидивирующем холестазе в 4 раза выше, чем при физиологической беременности [11, 19, 33].

Прогноз для матери благоприятный. ХГБ, даже при рецидивах во время последующих беременностей, не оставляет каких-либо изменений в печени матери [11].

7. Дифференциальная диагностика

Во всех случаях следует проводить дифференциальную диагностику, так как ВХБ может быть диагностирован только при отсутствии других причин, которые могут вызвать поражение печени [1, 4, 5]. В первую очередь необходимо исключить заболевания, при которых высока вероятность крайне неблагоприятных исходов для матери и плода (табл. 2) [12, 13, 29].

Всем женщинам рекомендовано проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости для исключения подпеченочной желтухи различной этиологии. Чаще всего при беременности встречается желчнокаменная болезнь [7, 8].

Кроме того, необходим тщательный сбор лекарственного анамнеза с целью исключения лекарственного поражения печени. Показана консультация дерматолога с целью исключения кожных заболеваний, которые могут проявляться зудом кожного покрова [4].

Если после родов симптоматика не разрешается в течение 6–8 недель, следует думать о других заболеваниях печени и направить женщину на консультацию к профильным специалистам [5, 17].

8. Лечение

8.1. Медикаментозная терапия

Лечение ВХБ направлено на купирование симптомов у матери и снижение частоты развития перинатальных осложнений для плода [8, 22].

Наибольшее количество доказательных данных получено в отношении урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) [14, 17, 21, 35]. Урсодезоксихолевая кислота относится к препаратам желчных кислот [4, 9].

Этот препарат назначается в дозе 10–20 мг/кг. Суточную дозу препарата можно принимать два раза в день или однократно на ночь [9]. Применение препаратов УДХК приводит к уменьшению кожного зуда и улучшению лабораторных показателей у матери [14, 21]. Предполагается, что механизм действия данной группы препаратов связан с замещением пула гидрофобных желчных кислот в желчи [17, 37]. Это может уменьшать токсическое повреждение мембран гепатоцитов, усилить транспорт желчных кислот от плода в плаценте [9, 21, 35]. К сожалению, в настоящее время недостаточно данных касательно профилактики неблагоприятных исходов для плода при приеме препаратов УДХК [7, 8, 22].

Ни у матерей, ни у новорожденных не зафиксировано побочных эффектов применения УДХК. Во время грудного вскармливания прием препарата не рекомендован, в то же время следует отметить, что в грудном молоке не обнаружено значительное содержание УДХК [8].

При неэффективности УДХК в стандартных дозах возможно присоединение к терапии S-аденозилметионина (SAM), который является аминокислотой [13, 37]. Однако стоит помнить, что биодоступность этого препарата при пероральном применении низкая, поэтому рекомендовано его парентеральное введение в виде внутривенных инфузий в суточной дозе 800 мг [21, 37]. Рекомендуемая начальная доза составляет 5–12 мг/кг в сутки в/в или в/м [8].

Этот препарат относится к группе гепатопротекторов. SAM расщепляет жиры и способствует выведению их из печени, принимает участие в синтезе биологически активных веществ и фосфолипидов, обладает регенерирующими и детоксикационными свойствами, как следует из аннотации к препарату. К концу 1-й недели использования проявляет также выраженное антидепрессивное действие [13].

8.2. Эфферентные методы терапии ВХБ

Показания для проведения плазмафереза у беременных с ХГБ: выраженная клиническая картина ХГБ, отсутствие стойкого клинического эффекта

Таблица 2. Дифференциальная диагностика внутрипеченочного холестаза беременных

Симптомы	ВХБ	Острая жировая печень беременных	HELLP-синдром	Острый вирусный гепатит
Срок беременности	2–3-й триместр	3-й триместр	2–3-й триместр, после родов	любой срок
Наследственная отягощенность	Часто	Нет	Редко	Нет
Наличие преэклампсии	Нет	50%	50%	Нет
Клинические проявления	Кожный зуд Экскориации Желтуха Редко геморрагический синдром	Тошнота Рвота Боль в животе (50% в эпигастрии) Слабость Отсутствие аппетита Желтуха Признаки энцефалопатии	Боль в животе (в эпигастрии, правом подреберье) Тошнота Рвота Слабость Головная боль Желтуха Зрительные нарушения Возможно признаки отека головного мозга	Слабость Лихорадка Боль в суставах Интоксикация Желтуха Признаки энцефалопатии Геморрагический синдром
УЗИ	Норма	Жировая инфильтрация	Подкапсульные гематомы печени	Норма, снижение экзогенности ткани печени
Лабораторные признаки Кумбс-отрицательной гемолитической анемии (снижение уровня гемоглобина, шизоцитоз, повышенный уровень ЛДГ, отрицательные пробы Кумбса)	Нет	Нет	Да	Нет
Тромбоцитопения	Нет	Нет	Да	Может быть
Повышение уровня общих желчных кислот	Всегда	Нет	Нет	Может быть
Синдром цитолиза (повышение уровня АЛТ, АСТ)	Может быть разной степени выраженности	Может быть разной степени выраженности	Может быть разной степени выраженности	Всегда более 10N
Другие биохимические изменения при синдроме холестаза (повышение ГГТП, ЩФ, общего билирубина)	Может быть	Может быть	Может быть	Может быть
Острая печеночная недостаточность	Нет	Редко	Да	Может быть
Полиорганные нарушения	Нет	Может быть	Может быть	Может быть
Маркеры вирусных гепатитов	отрицательные	отрицательные	отрицательные	Положительные (HBsAg, anti-HBcore IgM, anti-HCV, anti-HAV IgM, anti-HEV IgM)
Материнская смертность (%)	0	7–18	1–25	10–20
Перинатальная смертность (%)	0,4–1,4	9–23	11	0,5–4
Рецидив при последующих беременностях (%)	45–70	20–70	4–19	Нет

от традиционных медикаментозных методов терапии; значительное повышение уровня печеночных ферментов: АЛТ, АСАТ, ЩФ; желчных кислот, холестерина, билирубина, нарушения в системе гемостаза, проявляющиеся в активации внутрисосудистого свертывания [2, 3, 6, 32].

Методы экстракорпоральной гемокоррекции в лечении ВХБ, или эфферентные методы лечения, в сочетании с инфузионной терапией представляют комплекс лечебных воздействий при осложнениях беременности, сопровождающихся нарушением функций нескольких органов и систем, чаще всего такие состояния возникают при ХГБ, преэклампсии, HELLP-синдроме и других осложнениях, которые сопровождаются развитием системной

воспалительной реакции, эндотоксикозом, нарушением функции печени и почек, гиперкоагуляцией, тромбофилией, нарушением микроциркуляции, реологии крови, метаболических процессов, синтезом различных аутоантител, активацией цитокинов, что приводит к тяжелым осложнениям, полиорганной недостаточности, ухудшением исходов для матери и плода [2, 3, 5, 6]. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования последних лет показали обоснованность и эффективность применения плазмафереза в комплексной терапии холестатического гепатоза беременных с целью предупреждения осложнений [3]. Лечебный эффект плазмафереза обусловлен многими механизмами: удалением из кровеносного русла ток-

сических веществ, аутоантител, иммунных комплексов (антиген-антитело), продуктов метаболизма, компонентов разрушенных тканей и клеток; деплазмированием клеточных «очищающих» систем и форменных элементов крови; повышением функциональной активности и изменением жизнедеятельности кроветворных, стромальных, иммунокомпетентных клеток; деблокированием естественных органов «очищения» и фагоцитирующей системы; устранением феномена оптической мутности плазмы; экстракорпоральным воздействием на реинфузируемые форменные элементы крови [6]. Плазмаферез обеспечивает и антиоксидантный эффект, удаляя из организма продукты свободно-радикального окисления, что приводит к увеличению активности факторов антиоксидантной защиты [3]. Плазмаферез оказывает реокорректирующий эффект, уменьшая вязкость крови, снижая периферическое сопротивление, улучшая тем самым процессы микроциркуляции, нормализуя измененный тканевый метаболизм и иммунный ответ [6].

Противопоказания для проведения плазмафереза у женщин с ХГБ: выраженная недостаточность сердечно-сосудистой системы; выраженная гипотония (АД 80/40 мм рт. ст.); гипокоагуляция, тромбоцитопения; тяжелая анемия (гемоглобин менее 80 г/л); острые инфекционные заболевания [2, 3, 6].

Процедуры плазмафереза проводятся пациенткам в специализированном отделении сертифицированными специалистами. Оптимально лечебный плазмаферез беременным с ХГБ следует проводить с использованием современных аппаратов [3, 32].

Аппаратный плазмаферез проводится на аппарате «MCS+» или «PCS2» фирмы «Haemonetics» (США). В качестве антикоагулянта используется раствор АСД-А (кислая декстроза), подаваемый автоматически в соотношении к крови 1/12. Перед началом процедуры пациентке вводится внутривенно гепарин из расчета 25ЕД на кг массы тела. Скорость подачи крови в аппарат 25–40 мл в минуту в зависимости от пропускной способности катетера и возможности вены, объем плазмозамещения за процедуру составляет 25% ОЦП. Скорость вращения центрифуги «MCS+» или «PCS2» 7500 оборотов в минуту, плазма удаляется со скоростью 15–30 мл/мин в зависимости от скорости подачи крови [2].

При нормальном исходном уровне общего белка крови удаление 25% ОЦП может быть компенсировано сочетанным введением коллоидных и кристаллоидных растворов в отношении к объему удаленной плазмы 2:1. В качестве коллоидных растворов используется раствор гидроксипропилированного крахмала (ГЭК) 6% с молекулярным весом 130/04. Первые 200 мл удаляемой плазмы замещают кристаллоидными растворами, проводя на этом фоне биологическую пробу на планируемую инфузию коллоидный раствор [8]. В качестве кристаллоидных растворов используют физиологический раствор или раствор Рингера, Хартмана. Показанием для применения белковых препаратов при плазмозамещении является исходный низкий уровень общего белка крови (менее 60 г/л). При этом используется 10 или 20% раствор альбумина 100–50 мл. Курс лечения

включает 3–4 сеанса плазмафереза. Перерыв между сеансами составляет 2–4 дня, повторные курсы – через 2–3 недели [3]. Для расчета объема удаляемой плазмы определяется объем циркулирующей крови (ОЦК) с учетом массы тела, роста, конституционального типа по таблице Мооге:

$$\text{ОЦК} = M \times K_k,$$

где M – масса тела в кг; K_k – количество крови в мл/кг массы тела в зависимости от пола и типа телосложения (от 55 до 70 мл/кг).

Далее рассчитывается гематокрит, который составляет утренний уровень гемоглобина в г/л: $H_t = H_b \times 3$, где H_t – гематокрит в %; H_b – содержание гемоглобина в г %. Затем по расчетному ОЦК и гематокриту определяется ОЦП:

$$\text{ОЦП} = \text{ОЦК} \times (100\% - H_t)$$

Установлено, что уже после первой процедуры отмечается значительное уменьшение кожного зуда, улучшение самочувствия, сна, аппетита, постепенное снижение ЖК, АСАТ, АЛАТ, ЩФ [6, 8].

Контролируемые показатели: клиническая картина, уровень ферментов, ЖК, гемостазиограмма, УЗИ плода и доплерометрия [3].

В послеродовом периоде при наиболее тяжелых формах ХГБ также возможно продолжение терапии с проведением 2–3 процедур плазмафереза в течение 7–10 дней после родоразрешения [8].

Возможные побочные эффекты эфферентных методов

Основными побочными действиями при проведении плазмафереза являются: аллергические реакции (показано введение антигистаминных препаратов и кортикостероидов), коллаптоидное состояние (показано проведение инфузионной терапии кристаллоидами, коллоидными и белковыми препаратами), нарушение электролитного состава крови, проявляющиеся сердечной аритмией (обязательно контроль уровней электролитов и коррекция возникших нарушений) [2].

9. Профилактика и прогнозирование осложнений беременности

Профилактикой осложнений беременности является своевременная диагностика и лечение ВХБ. Ведущую роль в прогнозировании осложнений отводят определению концентрации общих желчных кислот в крови у матери (см. раздел «Осложнения беременности») [11].

Наиболее неблагоприятный прогноз течения ВХБ отмечают при выраженном желтушном и цитолическом синдромах, при раннем (25–27 недель) развитии заболевания [11, 34].

Показания к дополнительному обследованию и проведению дифференциальной диагностики: повышение активности аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), концентрации билирубина более чем в

2–3 раза, подозрение на сахарный диабет, наличие дерматита, чесотки, экземы и других дерматологических заболеваний [13].

Показания к госпитализации:

- Появление кожного зуда и биохимических маркеров холестаза.
- С целью проведения терапии эфферентными методами.
- При возникновении осложнений беременности.
- При сохраняющихся симптомах холестаза или его рецидиве после лечения в 36 и более недель для родоразрешения.

10. Выбор срока и метода родоразрешения

Досрочное родоразрешение (до 37 нед.) показано в случае тяжелого течения ВХБ с нарастанием интенсивности зуда, желтухи и содержания желчных кислот, при нарушении состояния плода и неэффективности терапии [25, 26].

При положительном эффекте от проводимой терапии родоразрешение показано в 38 нед. Предпочтительно родоразрешение через естественные родовые пути. Кесарево сечение – по акушерским показаниям. Преиндукция и индукция родов проводится согласно принятым протоколам. Применение препаратов группы анигестагенов и простагландинов не противопоказано [8].

Рекомендации:

1. Критериями диагноза ВХБ является наличие кожного зуда и повышение уровня общих желчных кислот в сыворотке крови при отсутствии других причин повреждения печени. Диагноз считается подтвержденным после нормализации печеночных проб в послеродовом периоде.
2. Специфичным изменением в лабораторных исследованиях является повышение уровня общих желчных кислот в сыворотке крови ≥ 10 мкмоль/л. Синдром цитолиза от минимально выраженного до значительного (повышение уровня АСАТ, АЛАТ, гаммаглутамилтранспептидазы, гипербилирубинемия) может сочетаться с ВХБ. Повышение уровня щелочной фосфатазы считается неинформативным и неспецифичным.
3. Наибольшую опасность ВХБ представляет для плода и связан с увеличением частоты антенатальной гибели, преждевременных родов, гипоксии и асфиксии плода. Риск неблагоприятных перинатальных исходов значимо увеличивается при развитии ВХБ до 33 недель и/или при уровне общего количества желчных кислот ≥ 40 мкмоль/л. ВХБ существенно влияет на общее состояние и качество жизни женщины вследствие возможного повреждения кожного покрова и нарушения сна из-за выраженного кожного зуда.

4. В случаях раннего или атипичного дебюта ВХБ необходимо проводить дифференциальную диагностику с преэклампсией, HELLP-синдромом, острой жировой печенью беременных, острым вирусным гепатитом.
5. Препаратом первой линии для лечения ВХБ следует считать препараты УДХК в дозе 10–20 мг/кг в сутки.
6. В качестве дополнительных методов лечения может применяться S-аденозилметионина (SAM) и эфферентные способы терапии.
7. Сроки и методы родоразрешения определяются индивидуально. Досрочное родоразрешение (до 37 недель) показано в случае тяжелого течения ВХБ с нарастанием интенсивности зуда, желтухи и содержания желчных кислот, при нарушении состояния плода. При положительном эффекте от проводимой терапии родоразрешение показано в 38 недель. Предпочтительно родоразрешение через естественные родовые пути. Кесарево сечение – по акушерским показаниям.

Литература

1. Безнощенко Г.Б., Сафонов А.Д., Ярков А.Н. Желтухи у беременных. М: Медицинская книга; 2004.
2. Ветров В.В., Иванов Д.О., Сидоркевич С.В., Воинов В.А. Эфферентные и кровесберегающие технологии в перинатологии. СПб.: Информнавигатор; 2014. 351с.
3. Жесткова Н.В. Эфферентная терапия холестатического гепатоза: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб.; 2007. 20с.
4. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Шифрин О.С., Маев И.В., Труханов А.С. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 25(2): 41-57.
5. Кузнецов В.П. Тактика ведения беременных с преэклампсией, осложненной нарушением метаболической функции печени и синдромом эндогенной интоксикации: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2015. 51с.
6. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме. Эфферентная терапия. 2000; 4: 3-14.
7. Kane S., Mahadevan U. Рекомендации Института Американской гастроэнтерологической ассоциации по медикаментозному лечению заболеваний желудочно-кишечного беременных. Клиническая гастроэнтерология и гепатология. 2008; 1(6): 426-31.
8. Николаева А.В. Оптимизация тактики ведения беременных с внутрипеченочным холестазом с применением плазмафереза: дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2009. 143с.
9. Ожерайтене В., Лиштванене Д. Урсодиооксихолевая кислота в терапии внутрипеченочного холестаза беременных. Гепатология. 2003; 4: 25-30.
10. Подымова С.Д. Внутрипеченочный холестаз: патогенез и лечение с современных позиций. Гастроэнтерология. 2004; 6(2): 18-24.
11. Серов В.Н., Сухих Г.Т., ред. Рациональная фармакотерапия в акушерстве, гинекологии и неонатологии. Руководство для практических врачей. т. 1. Акушерство, неонатология. 2-е изд. М.: Литтерра; 2010. 784с.
12. Рекомендации Института Американской гастроэнтерологической ассоциации по медикаментозному лечению заболеваний желудочно-кишечного тракта у беременных. Клиническая гастроэнтерология и гепатология. 2008; 6: 426–31.

13. Успенская Ю.Б. Современное состояние проблемы холестаза беременных. Проблемы женского здоровья. 2013; 8(3): 70-6.
14. Шефер К., Шпильман К., Феттер К. Лекарственная терапия в период беременности и лактации. М.: Логосфера; 2010.
15. Arrese M., Macias R.I., Briz O., Perez M.J., Marin J.J. Molecular pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Expert Rev. Mol. Med. 2008; 10: e9.
16. Dixon P.H., Weerasekera N., Linton K.J., Donaldson O., Chambers J., Egginton E. et al. Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking. Hum. Mol. Genet. 2000; 9(8): 1209-17.
17. Geenes V., Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. World J. Gastroenterol. 2009; 15(17): 2049-66.
18. Gendrot C., Bacq Y., Brechot M.-C., Lansac J., Andres C. A second heterozygous MDR3 nonsense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. J. Med. Genet. 2003; 40(3): e32.
19. Glantz A., Marshall H.U., Matsson L.A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid and fetal complication rates. Hepatology. 2004; 40(2): 467-74.
20. Gonzalez M.C., Reyes H., Arrese M., Figueroa D., Lorca B., Andresen M. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. J. Hepatol. 1989; 9(1): 84-90.
21. Gurung V., Middleton P., Milan S. et al. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev. 2013; (6): CD000493.
22. Jacquemin E., De Vree J.M., Cresteil D., Sokal E.M., Sturm E., Dumont M. et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. Gastroenterology 2001; 120(6): 1448-58.
23. Mil S., Houwen R., Klomp L. Genetics of familial intrahepatic cholestasis syndromes. J. Med. Genet. 2005; 42(6): 449-63.
24. Müllenbach R., Linton K.J., Wiltshire S., Weerasekera N., Chambers J., Elias E. et al. ABCB4 gene sequence variation in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. J. Med. Genet. 2003; 40(5): e70.
25. Paus T.C., Schneider G., Van De Vondel P., Sauerbruch T., Reichel C. Diagnosis and therapy of intrahepatic cholestasis of pregnancy. J. Gastroenterol. 2004; 42(7): 623-8.
26. Pust T., Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Orphanet J. Rare Dis. 2007; 2: 26.
27. Reyes H. Sex hormones and bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Hepatology. 2008; 47(2): 376-9.
28. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric cholestasis. Green-Top Guideline No 43. 2011.
29. Saleh M., Abdo K. Consensus on the management of obstetric cholestasis: National UK survey. BJOG. 2007; 114(1): 99-103.
30. Schneider G., Paus T.C., Kullak-Ublick G.A., Meier P.J., Wienker T.F., Lang T. et al. Linkage between a new splicing site mutation in the MDR3 alias ABCB4 gene intrahepatic cholestasis of pregnancy. Hepatology. 2007; 45(1): 150-8.
31. Wangren K., Sparre L., Wrambsy H. Severe jaundice in early IVF pregnancy. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2004; 112(2): 228-9.
32. Warren J.E., Blaylock R.C., Silver R.M. Plasmapheresis for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy refractory to medical treatment. Obstet. Gynecol. 2005; 105(6): 2088-9.
33. Wikström Shemer E., Marshall H.U., Ludvigsson J.F., Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. BJOG. 2013; 120(6): 717-23.
34. Williamson C., Hems L.M., Goulis D.G., Walker I., Chambers J., Donaldson O. et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. BJOG. 2004; 111(7): 676-81.
35. Zapata R., Sandoval L., Palma J., Hernández I., Ribalta J., Reyes H. et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience. Liver Int. 2005; 25(3): 548-54.
36. Zecca E., De Luca D., Marras M., Caruso A., Bernardini T., Romagnoli C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal distress syndrome. Pediatrics. 2006; 117(5): 1669-72.
37. Zhou F., Gao B., Wang X., Li J. Meta-analysis of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine for improving the outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2014; 22(4): 299-304.

Организация-разработчик:

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Коллектив авторов:

Клименченко Наталья Ивановна, к.м.н., доцент, руководитель 1-го акушерского отделения патологии беременности ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России
 Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник 1-го акушерского отделения патологии беременности ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России
 Шмаков Роман Георгиевич, д.м.н., главный врач ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России
 Федорова Татьяна Анатольевна, д.м.н., заведующая отделом трансфузиологии и экстракорпоральной ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России
 Иванец Татьяна Юрьевна, заведующая клинико-диагностической лабораторией ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России
 Баев Олег Радомирович, д.м.н., профессор, руководитель родильного отделения ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России
 Павлович Станислав Владиславович, к.м.н., доцент, ученый секретарь ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России
 Кан Наталья Енkyновна, д.м.н., руководитель акушерского наблюдательного отделения ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России
 Тютюнюк Виктор Леонидович, д.м.н., руководитель акушерского физиологического отделения ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России
 Зубков Виктор Васильевич, д.м.н., заведующий отделом неонатологии и педиатрии ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России
 Есяня Роза Михайловна, к.м.н., заведующая терапевтическим отделением ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России
 Карцева Варвара Сергеевна, младший научный сотрудник терапевтического отделения ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России