

Факторы риска неблагоприятных исходов беременности у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных

Ю.Б.Успенская[✉], А.А.Шептулин, И.В.Кузнецова, Е.П.Питель, Н.В.Гончаренко, А.Н.Герасимов
 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова»
 Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Внутрипеченочный холестаза беременных (ВХБ) взаимосвязан с повышенным риском осложнений беременности. Объективных прогностических маркеров неблагоприятных исходов беременности, за исключением высокого уровня желчных кислот (ЖК) в сыворотке крови матери, превышающего 40 мкмоль/л, в настоящее время не существует. Однако определение уровня ЖК доступно не во всех лабораториях, что указывает на необходимость поиска других информативных прогностических маркеров осложнений беременности у пациенток с ВХБ.

Цель исследования – определение факторов риска неблагоприятных исходов беременности при ВХБ.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 97 беременных женщин с диагнозом ВХБ. Диагноз устанавливался при увеличении уровня ЖК в сыворотке крови свыше 10 мкмоль/л. Пациенткам проводились клиническое и лабораторное обследования с оценкой биохимических маркеров повреждения печени, антиоксидантного статуса (определение уровня супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, селена, цинка). Биохимические показатели и выраженность кожного зуда оценивались на момент диагностирования ВХБ, через 1 и 2 нед лечения урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) в дозе от 500 мг до 2 г/сут. При изучении перинатальных исходов принимались во внимание срок родов, способ родоразрешения, наличие признаков внутриутробной гипоксии плода, состояние плода на момент рождения.

Результаты исследования. В наблюдавшейся группе пациенток частота развития преждевременных родов составила 31,9%, внутриутробной гипоксии плода – 29,9%, преэклампсии – 23,7%, необходимость в проведении кесарева сечения из-за развития осложненной беременности возникла в 40 (41,2%) случаях. Факторами риска осложненной беременности у пациенток с ВХБ оказались: раннее начало и большая длительность ВХБ, реактивация холестаза после его регресса на фоне лечения УДХК и меньшая эффективность лечения кожного зуда у пациенток с манифестными формами ВХБ. Лабораторными маркерами неблагоприятных исходов беременности служили высокий уровень материнских суммарных сывороточных ЖК и низкая эффективность его снижения на фоне лечения, медленная скорость снижения активности печеночных трансаминаз на фоне лечения, низкий уровень ферментов антиоксидантной защиты. Применение препаратов половых гормонов во время беременности способствовало более частому развитию преэклампсии и повышало частоту показаний для проведения кесарева сечения.

Заключение. Пациентки с ранней манифестацией ВХБ и реактивацией холестаза после его регресса на фоне лечения, низкой эффективностью лечения кожного зуда, а также принимающие препараты половых гормонов, требуют особого внимания и активного ведения в связи с повышенным риском возникновения осложнений беременности. Целесообразно проводить динамический контроль уровня ЖК, печеночных трансаминаз и антиоксидантных ферментов в динамике на фоне лечения ВХБ для оценки эффективности лечения и своевременного прогнозирования возможных осложнений беременности.

Ключевые слова: внутрипеченочный холестаза беременных, факторы риска осложнений беременности, желчные кислоты, преждевременные роды, преэклампсия, внутриутробная гипоксия плода, кесарево сечение, окислительный стресс.

[✉]jusp@mail.ru

Для цитирования: Успенская Ю.Б., Шептулин А.А., Кузнецова И.В. и др. Факторы риска неблагоприятных исходов беременности у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных. Гинекология. 2018; 20 (1): 57–61. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.57-61

Risk factors for adverse pregnancy outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnant women

Yu.B.Uspenskaya[✉], A.A.Sheptulin, I.V.Kuznetsova, E.P.Gitel, N.V.Goncharenko, A.N.Gerasimov
 I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow,
 ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

Intrahepatic cholestasis of pregnant women (ICPW) is associated with an increased risk of complications of pregnancy. Objective prognostic markers of adverse pregnancy outcomes except for a high level of bile acids (BA) in the mother's blood serum, exceeding 40 $\mu\text{mol/l}$, do not currently exist. However, the determination of the BA levels is not available in all laboratories, which indicates the need to search for other informative prognostic markers of complications of pregnancy in patients with ICPW.

Objective: to determine the risk factors for adverse pregnancy outcomes in ICPW.

Materials and methods. A prospective study included 97 pregnant women diagnosed with ICPW. The diagnosis was established with an increase in the serum level of the BA in excess of 10 $\mu\text{mol/l}$. Patients underwent clinical and laboratory examinations with assessment of biochemical markers of liver damage, antioxidant status (determination of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, selenium, zinc level). Biochemical indices and severity of pruritus were assessed at the time of diagnosis of ICPW, after 1 and 2 weeks of treatment with ursodeoxycholic acid (UDCA) at a dose of 500 mg to 2 g per day. In the study of perinatal outcomes, the term of delivery, the method of delivery, the presence of signs of intrauterine fetal hypoxia, the state of the fetus at the time of birth were taken into account.

Results of the study. In the observed group of patients, the incidence of preterm birth was 31.9%, intrauterine fetal hypoxia 29.9%, pre-eclampsia 23.7%, the need for a caesarean section due to the development of pregnancy complications arose in 40 (41.2%) cases. The risk factors for complications of pregnancy in patients with ICPW were: early onset and longer duration of ICPW, reactivation of cholestasis after its regression against the background of UDCA treatment and less effective treatment of skin itching in patients with manifest forms of ICPW. The laboratory markers of adverse pregnancy outcomes were a high level of maternal total serum BA and a low efficiency of its reduction against the background of treatment, a slow rate of decrease in hepatic transaminase activity against the background of treatment, a low level of antioxidant protection enzymes. The use of sex hormones during pregnancy promoted more frequent development of preeclampsia and increased the frequency of indications for cesarean delivery.

The conclusion. Patients with early manifestation of ICPW and reactivation of cholestasis after its regression on the background of treatment, low effectiveness of treatment of pruritus, and also taking drugs of sex hormones require special attention and active management in connection with an increased risk of complications of pregnancy. It is advisable to carry out dynamic monitoring of the level of BA, hepatic transaminases and antioxidant enzymes in dynamics against the backdrop of treatment with ICPW to assess the effectiveness of treatment and timely prediction of possible complications of pregnancy.

Key words: intrahepatic cholestasis of pregnant women, risk factors for pregnancy complications, bile acids, premature birth, preeclampsia, intrauterine fetal hypoxia, caesarean section, oxidative stress.

[✉]jusp@mail.ru

For citation: Uspenskaya Yu.B., Sheptulin A.A., Kuznetsova I.V. et al. Risk factors for adverse pregnancy outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnant women. Gynecology. 2018; 20 (1): 57–61. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.57-61

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) является наиболее частым ассоциированным с беременностью заболеванием печени. В основе этого гормонозависимого состояния лежит нарушение клеточно-каналикулярного транспорта желчных кислот (ЖК) под влиянием высоких концентраций женских половых гормонов [1–3]. ВХБ развивается у генетически предрасположенных лиц, имеет склонность к рецидивированию при повторных беременностях и манифестирует преимущественно на поздних сроках беременности, когда концентрация плацентарных гормонов наиболее высока, и спонтанно разрешается после родов [4–6].

Несмотря на выраженные клинические проявления в виде интенсивного кожного зуда, доставляющего значительный дискомфорт, в целом заболевание имеет для матери прогностически благоприятное течение в связи с его полным разрешением в послеродовом периоде [7, 8]. В то же время беременные с ВХБ составляют группу риска по развитию перинатальных осложнений. Среди неблагоприятных осложнений для плода наиболее частыми являются преждевременные роды, дистресс-синдром, мекониальные воды, внутриутробная гибель плода [9]. При этом до настоящего времени вероятность развития этих осложнений точно прогнозировать не представляется возможным. Клинические проявления ВХБ нельзя считать информативными при оценке перинатальных рисков из-за их индивидуальной вариабельности. Единственным доказанным прогностическим маркером в настоящее время считаются высокие показатели уровня ЖК в сыворотке крови матери [10]. В крупном проспективном популяционном исследовании, проведенном британскими учеными, подтверждено увеличение риска внутриутробной гибели плода при тяжелом ВХБ, характеризующимся повышением сывороточной концентрации ЖК >40 мкмоль/л. Удвоение сывороточного уровня ЖК увеличивает на 200% риск внутриутробной гибели плода, на 66% – риск преждевременных родов и на 55% – риск мекониальных околоплодных вод [11]. Вместе с тем определение уровня ЖК доступно не во всех лабораториях, что указывает на необходимость поиска других информативных прогностических маркеров осложнений беременности у пациенток с ВХБ.

В связи с этим целью нашего исследования явилось определение факторов риска неблагоприятных исходов беременности при ВХБ.

Материалы и методы

В проспективное исследование были включены 97 беременных женщин с диагнозом ВХБ. Диагноз устанавливался при увеличении уровня ЖК в сыворотке крови свыше 10 мкмоль/л. Наличие кожного зуда было обязательным признаком, так как в 27 (27,8%) наблюдениях ВХБ протекал

бессимптомно. Пациенткам проводилось лабораторное обследование, включавшее анализ биохимических маркеров повреждения печени, оценку антиоксидантного статуса с определением содержания в сыворотке крови супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГТП) и их кофакторов (селен, цинк). Выраженность кожного зуда квалифицировалась по шкале от 0 до 3 баллов. Биохимические маркеры поражения печени и выраженность кожного зуда оценивались на момент диагностирования ВХБ, через 1 и 2 нед лечения. При изучении перинатальных исходов принимались во внимание срок родов, способ родоразрешения, наличие признаков внутриутробной гипоксии плода (ВГП). Состояние новорожденных оценивалось по шкале Апгар на 1 и 5-й минуте после рождения. У матери уточнялись анамnestические параметры, данные акушерского и соматического анамнеза, срок беременности на момент возникновения ВХБ, сопутствующая акушерская патология, прием препаратов половых гормонов во время данной беременности, реактивация ВХБ во время данной беременности.

Все обследованные пациентки получали лечение урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) в дозе от 0,25 до 2 г/сут. При тяжелых случаях ВХБ или выраженном, резистентном к терапии УДХК зуде в 5 (5,15%) случаях применялись экстракорпоральные методы лечения (плазмаферез, каскадный плазмаферез). У всех пациенток начиная со срока 34 нед гестации проводился динамический контроль состояния плода (кардиотокография) 1–2 раза в неделю. Доплерография сосудов маточно-плацентарного кровотока выполнялась в 89 (91,8%) случаях, ультразвуковое исследование органов брюшной полости – у 91 (93,8%) пациентки.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 21.

Точные 95% доверительные границы к полученным частотам рассчитывались на основании биномиального распределения.

Достоверность различий средних значений числовых показателей в сравниваемых группах p_i определялась при помощи дисперсионного анализа. Ввиду относительно небольшого размера некоторых сравниваемых групп и того, что некоторые исследуемые показатели имели распределение, значительно отличающееся от нормального, также использовались непараметрические критерии Манна–Уитни (p_2) и Колмогорова–Смирнова (p_3). Связь числовых показателей друг с другом анализировали при помощи корреляции Пирсона, ранговой корреляции Спирмена и рисунков точечного совместного распределения.

Данные представляли в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, а m – статистическая погрешность среднего.

Различия считались достоверными (статистически значимыми) при $p < 0,05$.

Показатель	Пациентки с ВХБ, имевшие роды в срок (n=66)		Пациентки с ВХБ, имевшие преждевременные роды (n=31)		Достоверность различий		
	M	m	M	m	p_1	p_2	p_3
Срок беременности к моменту выявления ВХБ, нед	30,71	0,99	27,39	1,51	0,064	0,003	0,002
Длительность ВХБ к моменту постановки диагноза, нед	2,39	0,19	4,23	0,58	0,001	0,001	0,024
Выраженность кожного зуда через 2 нед лечения, баллы	0,14	0,06	0,39	0,13	0,047	0,013	0,371
Уровень ЖК исходно, мкмоль/л	28,39	1,29	42,45	7,59	0,012	0,207	0,153
Уровень ЖК через 1 нед лечения, мкмоль/л	20,56	1,21	34,39	7,24	0,01	0,078	0,101
Уровень ЩФ исходно, Ед/л	183,64	20,98	212,10	16,06	0,385	0,014	0,012
Содержание общего билирубина исходно, мкмоль/л	12,35	0,62	16,95	1,98	0,006	0,005	0,028
Содержание общего билирубина через 1 нед лечения, мкмоль/л	10,51	0,52	13,99	1,62	0,011	0,017	0,142
Содержание общего билирубина через 2 нед лечения, мкмоль/л	8,93	0,38	11,89	1,07	0,002	0,006	0,142
Содержание прямого билирубина исходно, мкмоль/л	3,23	0,10	4,59	0,56	0,001	0,115	0,022
Уровень СОД исходно, Ед/мл	188,74	5,17	166,05	3,12	0,002	0,001	0,005
Уровень ГТП исходно, Ед/л	5076,14	144,41	4676,32	183,57	0,092	0,025	0,046
Уровень селена исходно, мкг/л	89,66	4,13	82,05	3,11	0,193	0,103	0,011

Таблица 2. Сравнительная характеристика клинических и лабораторных показателей у пациенток с ВХБ в зависимости от наличия преэклампсии

Показатель	Пациентки с ВХБ, не имевшие преэклампсию (n=74)		Пациентки с ВХБ, имевшие преэклампсию (n=23)		Достоверность различий		
	М	m	М	m	P ₁	P ₂	P ₃
Срок беременности к моменту выявления ВХБ, нед	31,5	0,7	23,3	2,1	<0,001	0,002	<0,001
Уровень СОД, Ед/мл	184,2	4,1	159,8	3,6	0,01	0,004	0,024
Уровень ГТП, Ед/л	5107,3	124,1	4049,8	16,7	<0,001	<0,001	<0,001
Уровень цинка, мкг/л	833,2	14,1	769,8	18,1	0,051	0,035	0,024

Таблица 3. Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей у пациенток с ВХБ с наличием и отсутствием ВГП

Показатель	Пациентки с ВХБ, не осложненным ВГП (n=68)		Пациентки с ВХБ, осложненным ВГП (n=29)		Достоверность различий		
	М	m	М	m	P ₁	P ₂	P ₃
Длительность ВХБ к моменту постановки диагноза, нед	2,9	0,3	3,5	0,3	0,314	0,028	0,213
Возраст, лет	28,9	0,6	31,5	0,9	0,022	0,024	0,076
Уровень ЖК исходно, мкмоль/л	27,9	1,6	44,5	7,6	0,003	0,001	<0,001
Уровень ЖК через 1 нед лечения, мкмоль/л	19,7	1,5	37,3	7,1	0,001	<0,001	<0,001
Уровень ЖК через 2 нед лечения, мкмоль/л	14,4	2	32,4	6,9	0,001	<0,001	<0,001
Уровень АЛТ через 1 нед лечения, Ед/л	50,5	3,9	56,9	4,4	0,345	0,054	0,050
Уровень АСТ исходно, Ед/л	46,5	3,2	53,4	4	0,221	0,033	0,020
Уровень АСТ через 1 нед лечения, Ед/л	37,9	2,3	44	3,1	0,151	0,028	0,006
Уровень АСТ через 2 нед лечения, Ед/л	29,7	0,8	35,1	2,1	0,005	0,008	0,022
Уровень ЩФ исходно, Ед/л	168	9,3	250,6	44,4	0,012	0,009	0,012
Содержание прямого билирубина исходно, мкмоль/л	3,4	0,2	4,1	0,3	0,143	0,017	0,008
Уровень СОД, Ед/мл	186	4,7	165,8	3,6	0,011	0,004	0,027
Уровень селена, мкг/л	91,1	3,5	76,4	3,2	0,016	0,003	0,005

Результаты

При оценке факторов риска неблагоприятных исходов беременности была проанализирована взаимосвязь осложнений беременности (преждевременные роды, преэклампсия, ВГП, необходимость проведения кесарева сечения в связи с развитием осложнений периода гестации) с клинико-анамнестическими и лабораторными показателями у пациенток с ВХБ. В наблюдавшейся группе пациенток преждевременные роды отмечались у 31 (31,9%) больной, ВГП – у 29 (29,9%), преэклампсия – у 23 (23,7%) человек. Из-за малого числа наблюдений (1 случай) факторы риска антенатальной гибели плода не оценивались. Необходимость в проведении кесарева сечения из-за развития осложнений беременности возникла в 40 (41,2%) случаях.

Преждевременные роды

В соответствии с современными представлениями к преждевременным родам были отнесены роды, произошедшие до 37 нед беременности.

В табл. 1 представлены клинико-лабораторные данные пациенток с ВХБ в зависимости от наличия у них преждевременных или своевременных родов.

Как следует из приведенных в таблице данных, у пациенток, имевших преждевременные роды, ВХБ развивался на достоверно более ранних сроках гестации и имел большую длительность к моменту родов.

Среди пациенток, родивших досрочно и страдавших от кожного зуда, отмечалась его большая выраженность через 2 нед лечения УДХК, чем у пациенток, родивших в срок.

У пациенток с преждевременными родами уровень ЖК, щелочной фосфатазы (ЩФ), общего и прямого билирубина на момент постановки диагноза оказался достоверно выше, чем у женщин с доношенной беременностью. При оценке динамики биохимических показателей у пациенток, не доносивших беременность, обращало на себя внимание наличие более высокого уровня ЖК через 1 нед лечения и общего билирубина через 1 и 2 нед лечения.

Была выявлена достоверная взаимосвязь между нарушениями антиоксидантного статуса и преждевременными

родами. У пациенток с преждевременными родами концентрация антиоксидантных ферментов (СОД и ГТП) и селена была достоверно ниже, чем у женщин с доношенной беременностью.

Многоплодная беременность коррелировала с развитием преждевременных родов. Из 77 женщин с одноплодной беременностью преждевременные роды были зафиксированы в 19 (24,7% доверительный интервал – ДИ 16,6–34,4) случаях, из 20 женщин с многоплодной беременностью – в 12 (60,0% ДИ 40,8–76,9); *p*=0,004. Вместе с тем оценить значимость этого фактора у женщин с ВХБ затруднительно, поскольку многоплодная беременность является самостоятельным независимым фактором риска невынашивания беременности [12, 13].

Преэклампсия

В табл. 2 представлена сравнительная характеристика клинических и лабораторных показателей у женщин с ВХБ в зависимости от наличия преэклампсии.

Согласно представленным в табл. 2 данным, преэклампсия чаще выявлялась у пациенток с ранним началом ВХБ. Была обнаружена высокодостоверная взаимосвязь между снижением уровня ферментов антиоксидантной защиты и цинка с развитием преэклампсии.

Реактивация холестаза после его регресса на фоне лечения была взаимосвязана с развитием преэклампсии. Из 63 женщин без рецидива холестаза преэклампсия отмечена у 11 (17,5% ДИ 10,2–27,3), из 34 пациенток, имевших рецидив холестаза, преэклампсия развилась у 12 (35,3% ДИ 22,2–50,5) женщин; *p*=0,044.

Прием пациентками наблюдавшейся группы во время беременности препаратов половых гормонов (эстрогены, препараты прогестерона) коррелировал с возникновением преэклампсии. Из 61 пациентки с ВХБ, принимавшей гормоны во время беременности, преэклампсия развилась у 20 (32,8% ДИ 22,7–44,3), из 36 женщин, не принимавших гормональные препараты, преэклампсия была выявлена у 3 пациенток (8,3% ДИ 3,1–18,7); *p*=0,005.

Таблица 4. Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей у пациенток с ВХБ, имевших естественные роды и родоразрешение путем кесарева сечения

Показатель	Пациентки с ВХБ, имевшие естественные роды (n=57)		Пациентки с ВХБ, имевшие родоразрешение путем кесарева сечения (n=40)		Достоверность различий		
	M	m	M	m	p ₁	p ₂	p ₃
Возраст, лет	28,7	0,7	31	0,7	0,026	0,024	0,081
Срок беременности к моменту выявления ВХБ, нед	31,6	0,8	26,8	1,5	0,005	0,014	0,050
Уровень ЖК исходно, мкмоль/л	27,9	1,1	39,9	6,1	0,024	0,422	0,038
Уровень ЖК через 1 нед лечения, мкмоль/л	20	1,1	32	5,7	0,018	0,147	0,034
Уровень ЖК через 1 нед лечения, мкмоль/л	13,5	1	28,7	6	0,004	0,094	0,054
Уровень АЛТ через 1 нед лечения, Ед/л	46,6	2,6	60,6	6,2	0,025	0,074	0,115
Уровень СОД, Ед/мл	186,4	4,7	167,1	4,3	0,012	0,006	0,039
Уровень ГТП, Ед/л	5123,8	144,6	4517,7	157,4	0,012	0,003	0,013
Уровень цинка, мкг/л	843,6	16,2	779	14,3	0,013	0,011	0,039

Внутриутробная гипоксия плода

В табл. 3 представлена сравнительная характеристика клинико-лабораторных данных пациенток с ВХБ, осложнившимся ВГП, и пациенток с ВХБ, не имевших этого осложнения.

Данные, суммированные в таблице, свидетельствуют о более старшем возрасте пациенток с ВХБ, осложнившимся ВГП. Кроме того, с развитием ВГП коррелировала и большая длительность течения ВХБ.

При анализе лабораторных показателей у наблюдавшихся пациенток в зависимости от наличия ВГП были обнаружены высокодостоверные различия между обеими группами, касавшиеся уровня ЖК на момент постановки диагноза ВХБ, через 1 и 2 нед лечения. Высокая исходная концентрация ЖК и низкая эффективность их снижения на фоне лечения были ассоциированы с ВГП.

Аналогичная закономерность была выявлена в отношении показателей аспаратаминотрансферазы (АСТ) исходно, через 1 и 2 нед лечения и исходного уровня прямого билирубина и уровня ЩФ, аланинаминотрансферазы (АЛТ) через 1 нед лечения. Развитие ВГП коррелировало с нарушениями антиоксидантного статуса. У женщин с ВХБ, осложненным ВГП, в сравнении с пациентками, не имевшими этого осложнения, отмечался достоверно более низкий уровень СОД и селена.

Наличие билиарного сладжа было ассоциировано с более частым развитием ВГП. Из 29 женщин, не имевших билиарного сладжа, ВГП была зафиксирована в 3 случаях (10,3% ДИ 3,9–22,8), из 68 женщин с ВХБ, сопровождавшимся билиарным сладжем, – у 26 (38,2% ДИ 28,0–49,3) пациенток; *p*=0,004.

Кесарево сечение

Для объективной оценки влияния ВХБ на частоту проведения кесарева сечения нами проанализированы лишь случаи беременностей, в которых показанием для кесарева сечения были осложнения беременности, ассоциированные с ВХБ.

Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей у пациенток с естественными родами и родоразрешением путем операции кесарева сечения представлена в табл. 4.

Представленные данные указывают на достоверно более старший возраст пациенток с ВХБ, нуждавшихся в проведении кесарева сечения, в сравнении с женщинами с естественными родами.

Выявление ВХБ на более ранних сроках беременности оказалось взаимосвязано с наличием показаний к кесареву сечению.

У пациенток с показаниями к кесареву сечению уровень ЖК на момент постановки диагноза ВХБ, а также через 1 и 2 нед лечения был достоверно выше, чем у женщин с ВХБ с естественными родами.

Снижение уровня ферментов антиоксидантной защиты и цинка коррелировало с более частой необходимостью проведения кесарева сечения.

Необходимость в проведении кесарева сечения чаще отмечалась у пациенток с рецидивом холестаза после его разрешения на фоне лечения. Из 63 женщин без рецидива холестаза кесарево сечение было проведено в 21 случае (33,3% ДИ 23,3–44,7), из 34 женщин с реактивацией холестаза необходимость в оперативном родоразрешении была отмечена у 19 пациенток (55,9% ДИ 40,7–70,2); *p*=0,027.

Была обнаружена взаимосвязь между приемом препаратов половых гормонов во время беременности и наличием показаний для проведения кесарева сечения. Из 36 женщин, не принимавших препараты половых гормонов, кесарево сечение было проведено у 8 (22,2% ДИ 12,1–36,0) больных, из 61 женщины, принимавшей препараты половых гормонов, осложнения беременности, потребовавшие оперативного родоразрешения, были отмечены в 32 (52,5% ДИ 40,8–63,9) случаях; *p*=0,003.

Обсуждение

Проведенный анализ показал, что одним из наиболее значимых факторов риска развития ВГП, преждевременных родов и необходимости проведения кесарева сечения у пациенток с ВХБ является повышение уровня ЖК. Эти результаты согласуются с приведенными данными литературы о большей частоте осложнений беременности при показателях ЖК>40 мкмоль/л [11]. Дополнительным фактором риска данных осложнений можно также считать меньшую эффективность снижения ЖК на фоне лечения препаратами УДХК. Вместе с тем неожиданным оказалось отсутствие корреляций между уровнем ЖК и развитием преэклампсии, несмотря на высокую распространенность данного осложнения в наблюдавшейся группе пациенток с ВХБ (23,7%), значительно превышавшую распространенность преэклампсии в общей популяции беременных женщин, где этот показатель составляет 1–8% [14]. Можно предположить, что в случае развития преэклампсии при ВХБ ЖК действуют как опосредованный триггер, запускающий цепь патологических процессов, приводящих в результате к развитию преэклампсии.

Корреляции повышения исходного уровня биохимических маркеров нарушения функции печени с некоторыми осложнениями беременности (содержания общего и прямого билирубина – с вероятностью развития преждевременных родов, уровня трансаминаз – с ВГП и более частой необходимостью проведения кесарева сечения) можно объяснить более выраженным повреждением печени ЖК на фоне тяжелых форм ВХБ. Однако, учитывая непостоянство изменения данных лабораторных показателей даже при тяжелых формах ВХБ [15], их информативность для прогнозирования осложнений ВХБ ограничена.

Меньшая эффективность лечения кожного зуда и его большая выраженность спустя 2 нед от начала терапии у пациенток с манифестными формами ВХБ способствуют повышению риска невынашивания беременности.

Взаимосвязь раннего начала ВХБ с развитием ВГП, преждевременных родов, преэклампсии и более частым проведе-

нием операции кесарева сечения можно объяснить длительным неблагоприятным воздействием повышенного уровня токсических ЖК на фетоплацентарную систему и плод, что приводит к декомпенсации защитных механизмов и развитию осложнений. Очевидно, подобное влияние на возникновение осложнений беременности при ВХБ (преэклампсия, необходимость в проведении кесарева сечения) оказывает и реактивация холестаза после его регресса на фоне лечения.

Нарушение антиоксидантной защиты со снижением активности антиоксидантных ферментов и их кофакторов в обследованной группе пациенток было взаимосвязано с развитием ВГП, преждевременных родов, преэклампсии и наличием показаний к проведению кесарева сечения. Учитывая эти данные, можно предположить, что истощение компенсаторно-приспособительных механизмов, препятствующих развитию окислительного стресса, является одним из звеньев патогенеза развития осложнений беременности у пациенток с ВХБ.

Выводы

1. Прогностически неблагоприятными факторами риска осложнений беременности (преждевременные роды, преэклампсия, ВГП) и необходимости проведения кесарева сечения у пациенток с ВХБ являются: раннее начало и большая продолжительность ВХБ, реактивация холестаза после его регресса на фоне лечения УДХК, высокий уровень ЖК в сыворотке крови матери и низкая эффективность его снижения на фоне лечения препаратами УДХК, снижение активности ферментов антиоксидантной защиты (СОД, ГТП) и их кофакторов (цинк, селен), меньшая динамика снижения уровня печеночных трансаминаз на фоне лечения УДХК.
2. Недостаточная эффективность лечения кожного зуда в случае манифестных форм ВХБ коррелирует с риском развития преждевременных родов.
3. Применение препаратов половых гормонов во время беременности у больных с ВХБ способствует более частому развитию преэклампсии и повышает частоту показаний для проведения кесарева сечения.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Успенская Юлия Борисовна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: jusp@mail.ru

Шептулин Аркадий Александрович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Гитель Евгений Павлович – канд. мед. наук, рук. Централизованной лабораторно-диагностической службы ЛГК ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Гончаренко Наталья Владимировна – зав. отд-нием патологии беременности №2 УКБ №2 Клиника акушерства и гинекологии им. В.Ф.Снегирева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Герасимов Андрей Николаевич – д-р физ.-мат. наук, проф., зав. каф. мед. информатики и статистики Медико-профилактического фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Литература/References

1. Floreani A, Carderi I, Paternoster D et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (11): 1649–53.
2. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014; 124 (1): 120–33.
3. Joshi D, James A, Quaglia A et al. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010; 375 (9714): 594–605.
4. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000; 33 (6): 1012–21.
5. Dixon PH, Weerasekera N, Linton KJ 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.
6. Schneider G, Paus TC, Kullak-Ublick GA et al. Linkage between a new splicing site mutation in the MDR3 alias ABCB4 gene and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology* 2007; 45 (1): 150–8.
7. Pan C, Perumalswami PV. Pregnancy-related liver diseases. *Clin Liver Dis* 2011; 15 (1): 199–208.
8. Poupon R. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: from bedside to bench to bedside. *Liver Int* 2005; 25 (3): 467–8.
9. Keitel V, Dröge C, Stepanow S et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP): case report and review of the literature. *Z Gastroenterol* 2016; 54: 1327–33.
10. Glantz A, Marschall HU, Mattsson IA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004; 40: 467–74.
11. Geenes V, Chappell LC, Seed PT et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology* 2014; 59 (4): 1482–91.
12. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371 (9606): 75–84.
13. Краснопольский ВИ, Новикова СВ, Цивцивадзе ЕБ, Жарова АА. Ведение беременности и родов при многоплодной беременности. *Альманах клин. мед.* 2015; 37: 32–40. / Krasnopol'skii VI, Novikova SV, Tsivtsivadze EB, Zharova AA. Vedenie beremennosti i rodov pri mnogoploidnoi beremennosti. *Al'manakh klin. med.* 2015; 37: 32–40. [in Russian]
14. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010; 21; 376 (9741): 631–44.
15. Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology* 2008; 47 (3): 1067–76.