

УДК 616.36-008.6:618.2/3+616-08

Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманська, О.М. Мокрик

## Холестатичний гепатоз вагітних: акушерський та терапевтичний підходи

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):59-62;doi10.15574/PP.2015.63.59

**Мета** — вивчити ефективність і безпечність використання препарату Урсоност виробництва компанії Organosin у жінок із холестатичним гепатозом вагітних.

**Пацієнти та методи.** Комплексно обстежено 42 вагітні, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні акушерських проблем екстрагенітальної патології у 2010–2015 рр. Усі вагітні на момент спостереження перебували в кінці II та III триместрах вагітності. З 42 пацієнток сформовано три групи обстеження.

**Результати.** За результатами лікування Урсоностом у першій і другій групі досліджуваних жінок, спостерігалось поліпшення загального самопочуття, зокрема, зменшення стомлюваності, слабкості, диспепсичних розладів та шкірного свербіжу. Також нормалізувалися біохімічні показники крові.

**Висновки.** У результаті включення Урсоносту виробництва компанії Organosin до схеми лікування холестатичного гепатозу вагітних спостерігалось суттєве поліпшення загального самопочуття та нормалізація біохімічних показників крові жінок першої та другої досліджуваних груп. Застосування запропонованого лікувального комплексу в даній групі вагітних дало змогу поліпшити результати виходів вагітності та майже уникнути дострокового пологорозршення. Безпечність використання, відсутність побічного впливу на вагітну і плід дає змогу рекомендувати препарат Урсоност виробництва компанії Organosin до схеми лікування холестатичного гепатозу вагітних.

**Ключові слова:** вагітність, холестатичний гепатоз вагітних, Урсоност.

### Вступ

Холестатичний гепатоз вагітних (ХГВ) — дисфункція печінки, що характеризується найбільш доброякісним перебігом серед захворювань печінки, які зустрічаються тільки під час вагітності. Поширеність ХГВ серед усіх причин порушень функції печінки при вагітності становить 1 випадок на 500 вагітностей, поступаючись за частотою лише вірусним гепатитам [1–3].

Холестаза вагітних може успадковуватися за аутосомно-домінантним типом, так як сімейний анамнез обтяжений у 40–45% [1].

Фізіологічна вагітність є сприятливим фоном для згущення і збільшення в'язкості жовчі, гіпотонії жовчовідних шляхів і підвищення проникності жовчних капілярів унаслідок стимулюючого впливу на процеси жовчоутворення і одночасно інгібуючим впливом статевих стероїдів на процеси жовчовиведення.

Клінічне значення холестази залежить насамперед від затримки в організмі речовин, що в нормі видаляються з жовчю через кишечник. Розвиток патологічних змін пов'язаний із жовчними кислотами, що становлять більше двох третин об'єму сухого осаду жовчі. Жовчні кислоти є провідним фактором, що має токсичний вплив на гепатоцити. Накопичення жовчних кислот у печінці в підвищених концентраціях призводить до пошкодження мембран гепатоцитів унаслідок розчинення ліпідів мембран [6]. Розвиток некрозів гепатоцитів пояснюється пошкодженням жовчними кислотами мітохондріальних мембран, що призводить до зменшення синтезу АТФ у клітині, підвищення внутрішньоклітинної концентрації кальцію і стимуляції кальційзалежних гідролаз, що руйнують цитоскелет печінкової клітини [2].

Найбільш чутливим маркером для визначення діагнозу ХГВ є вимірювання концентрації сироваткових жовчних кислот, підвищення яких реєструється до появи клінічних і біохімічних ознак внутрішньопечінкового холестази.

Акумуляція компонентів жовчі в гепатоцитах, печінкових каналах, надмірна концентрація компонентів жовчі в крові, накопичення жовчних кислот у підшкірній

клітковині, зниження вмісту жовчі в кишечнику обумовлюють специфічність клінічних проявів ХГВ: шкірний свербіж, жовтяницю, темну сечу, стеаторею, мальабсорбцію, дефіцит жиророзчинних вітамінів, порушення мінералізації кісток [3].

Домінуючим і часто єдиним симптомом ХГВ є інтенсивний шкірний свербіж, що має тенденцію до посилення в нічний час і призводить до порушення глибини сну. Найбільш характерною локалізацією свербіжу являється передня черевна стінка, долоні, гомілки.

При ХГВ спостерігається збільшення випадків післяпологової кровотечі. Для синтезу печінкою факторів коагуляції II, VII, IX, X потрібен адекватний тканевий рівень вітаміну К. Оскільки це жиророзчинний вітамін, то адекватна його абсорбція з кишечника залежить від достатньої секретії кількості жовчних кислот (ЖК). Дефіцит вітаміну К може мати місце при тяжкому або тривалому холестази [3].

Холестатичний гепатоз вагітних не є протипоказанням до виношування вагітності, але тривала холемія спричиняє суттєве порушення енергетичного обміну в печінці, гіпоксію, нерідко з появою цитолітичного компоненту та геморагічного синдрому, що несприятливо впливає на вагітність, приводить до передчасних пологів, погіршує прогноз, підвищує перинатальні ускладнення.

В останні роки дослідженнями провідних світових клінік доведено ефективність використання препаратів урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) при лікуванні ХГВ. Урсодезоксихолева кислота являє собою третинну жовчну кислоту, яка не має токсичних властивостей та конкурентно витісняє токсичні ЖК.

### Матеріали та методи дослідження

Для вирішення поставлених завдань комплексно обстежено 42 вагітні, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні акушерських проблем екстрагенітальної патології у 2010–2015 рр. Усі вагітні на момент спостереження перебували в кінці II та III триместрів вагітності. З 42 пацієнток сформовано три групи обстеження (табл. 1).

Таблиця 1

**Показники інструментального, лабораторного обстеження та схеми лікування в жінок із холестатичним гепатозом вагітних**

Групи обстеження	Наявність попередніх захворювань гепатобіліарної системи	Біохімічні дослідження					Інструментальні обстеження		Терапія
		Білірубін	Аланінаміно-трансфераза (АЛТ)	Лужна фосфатаза (ЛФ) (МЕ/л)	γ-глутаміл-транспептидаза (γ-ГТ)	жовчні кислоти (ЖК)	Ультразвукове дослідження (УЗД) печінки	УЗД і доплер плода	
I (n=11)	ні	N	45-75	75-120	//	20-35	Розміри: не збільшена Ехогенність: N Край: гострий	Внутрішньоутробний стан плода не порушений	УДХК (урсоност)
II (n=19)	ні	250-340	120-370	120-370	////	38-42	Розміри: не збільшена Ехогенність: N Край: гострий	Дистрес плода СЗРП в 4 випадках дострокове пологорозрішення	УДХК (урсоност) + Гептрал
III (n=12)	так	87-120	57-100	57-100	///	N	Збереження зміна, які мали місце до вагітності	Внутрішньоутробний стан плода не порушений	Гептрал

Першу групу склали 11 вагітних, які попередньо не мали захворювань гепатобіліарної системи. При проведенні біохімічних досліджень у даної когорти пацієнток діагностувався нормальний рівень білірубіну, підвищення рівня печінкових ферментів в 1,3–1,5 разу; помірне підвищення активності лужної фосфатази (ЛФ), рівня глікозаміногліканів (ГАГ); підвищення рівня ЖК до 35–38. При проведенні ультразвукового дослідження (УЗД) печінки: розміри не збільшені, ехогенність паренхіми не підвищена (нормальна), край – гострий. При виконанні УЗД плода з доплерометричним картируванням: внутрішньоутробний стан плода не порушений.

До другої групи увійшли 19 вагітних, які також попередньо не мали хронічної патології печінки та жовчовідних шляхів. При проведенні біохімічних досліджень у вагітних даної групи виявлявся дещо підвищений рівень білірубіну в крові, до того за рахунок прямого; значне підвищення рівня трансаміназ крові (аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ), ЛФ, значуще перевищення норм ГАГ, підвищення рівня ЖК до 40–45. При проведенні УЗД печінки: розміри не збільшені, ехогенність паренхіми нормальна, край – гострий. При

виконанні УЗД плода з доплерометричним картируванням: порушення внутрішньоутробного стану плода. У 15 вагітних діагностувався дистрес плода в стадії компенсації та субкомпенсації, а також синдром затримки росту плода I та II ступеня. У 4 випадках виявлявся дистрес плода в стадії декомпенсації, що стало приводом для дострокового ургентного пологорозрішення.

Третю групу становили 12 пацієнток, які до настання вагітності мали хронічні захворювання гепатобіліарної системи. При проведенні біохімічних досліджень у даної когорти пацієнток діагностувався підвищений рівень білірубіну, до того за рахунок непрямої фракції; підвищення рівня печінкових ферментів у 2 рази; незначне підвищення активності ЛФ, значне підвищення рівня ГАГ і показники рівня ЖК у межах норми. При проведенні УЗД печінки зберігались ті самі відхилення від норми, які мали місце в даній пацієнтці ще до вагітності. При виконанні УЗД плода з доплерометричним картируванням: внутрішньоутробний стан плода не порушений.

**Результати дослідження та їх обговорення**

За результатами проведених біохімічних та інструментальних методів дослідження, для кожної досліджуваної групи був запропонований відповідний комплекс лікувальних заходів.

Для вагітних першої групи (n=11) в якості терапії застосовувався препарат УДХК італійського виробництва компанії Organosin (Урсоност) у дозі 12-16 мг/кг маси тіла на добу в 1–3 прийоми протягом трьох тижнів. Доза препарату прямо залежала від маси тіла пацієнтки (табл. 2).

У вагітних другої групи (n=19) в якості терапії застосовувалась комбінація препаратів: препарат УДХК італійського виробництва компанії Organosin (Урсоност) у дозі 12–16 мг/кг маси тіла на добу в 1–3 прийоми протягом 3 тижнів і гепатопротектор (S-аденозинметіонін, Гептрал Abbott, США) внутрішньовенно крапельно в дозі 400–800 мг 1 раз на добу (залежно від тяжкості проявів ХГВ) до 7–10 днів із подальшим використанням даного препарату в таблетках по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 2 тижнів (при вазі пацієнтки до 80 кг) або по 1 флакону внутрішньовенно крапельно 2 рази на добу до 7–10 днів із наступним переходом

Таблиця 2

**Схеми призначення препарату Урсоност залежно від маси жінки при холестатичному гепатозі вагітних**

Маса тіла (кг)	Добова доза (мг/кг маси тіла)
47–62	12–16
63–78	13–16
79–93	13–16
від 94	14–16

Таблиця 3

**Клінічні результати терапії Урсоностом**

Симптоми	Лабораторні показники
Шкірний свербіж ↓	γ-ГТ ↓↓
Стомлюваність/слабкість ↓	Лужна фосфатаза ↓↓
Диспептичні розлади ↓	АЛТ ↓
	Жовчні кислоти ↓↓

на таблетовану форму по 2 таблетки 2 рази на добу протягом добу тижнів (при вазі вагітної від 80 кг препарат).

У третій групі вагітних застосовувався в якості терапії препарат Гептрал Abbott (США) по 400–800 мг внутрішньовенно крапельно 2 рази на добу до 7–10 днів із наступним переходом на таблетовану форму по 2 таблетки 2 рази на добу протягом 2 тижнів.

Усі вагітні із ХГВ отримували дезінтоксикаційну терапію, ентеросорбенти, антигістамінні препарати, симптоматичну терапію.

За результатами лікування Урсоностом у першій і другій групі досліджуваних жінок (табл. 3), спостерігалось поліпшення загального самопочуття, зокрема, зменшення стомлюваності, слабкості, диспепсичних розладів і шкірного свербіжжю. Також нормалізувалися біохімічні показники крові.

## Висновки

Велика кількість експериментальних досліджень, багато з яких підтверджені клінічно, свідчать на користь

гіпотези плейотропного дії УДХК, що включає стимуляцію секреторної активності клітин печінки і біліарного тракту (холеретичний ефект), антиапоптозичний, мембраностабілізуючий (цитопротективний), імуномодулюючий, антифібротичний, гіпохолестеринемічний, холелітолітичний, протипухлинний ефекти.

У результаті включення Урсоносту виробництва компанії Organosin до схеми лікування ХГВ спостерігалось суттєве поліпшення загального самопочуття і нормалізація біохімічних показників крові жінок першої та другої досліджуваних груп.

Застосування запропонованого лікувального комплексу в даній групі вагітних дало змогу покращити результати виходів вагітності та майже уникнути дострокового пологорозршення.

Безпечність використання, відсутність побічного впливу на вагітну та плід дає змогу рекомендувати препарат Урсоност виробництва компанії Organosin в схемі лікування холестатичного гепатозу вагітних.

## ЛІТЕРАТУРА

1. A comprehensive analysis of common genetic variation around six candidate loci for intrahepatic cholestasis of pregnancy / P.H. Dixon, C.A. Wadsworth, J. Chambers [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 109. — P. 76–84.
2. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.406>; PMID:24366234  
PMCID:PMC3887577.
3. Bacq Y. Liver diseases unique to pregnancy: a 2010 update / Y. Bacq // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 35. — P. 182–193.

### Холестатический гепатоз беременных: акушерский и терапевтический подходы

**Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская, А.Н. Мокрик**

ДУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

**Цель** — изучить эффективность и безопасность использования препарата Урсоност производства компании Organosin у женщин с холестатическим гепатозом беременных.

**Пациенты и методы.** Комплексно обследованы 42 беременные, которые пребывали на стационарном лечении в отделении акушерских проблем экстрагенитальной патологии в период 2010–2015 гг. Все беременные на момент наблюдения находились в конце II и III триместрах беременности. Из 42 пациенток сформированы три группы обследования.

**Результаты.** По результатам лечения Урсоностом в первой и второй группе исследуемых женщин, наблюдалось улучшение общего самочувствия, а именно, уменьшение утомляемости, слабости, диспепсических расстройств и кожного зуда. Также, происходила нормализация биохимических показателей крови.

**Выводы.** В результате включения в схему лечения холестатического гепатоза беременных Урсоноста производства компании Organosin наблюдалось существенное улучшение общего самочувствия и нормализация биохимических показателей крови женщин первой и второй исследуемых групп. Применение предложенного лечебного комплекса в данной группе беременных позволило улучшить результаты исходов беременности и почти избежать досрочного родоразрешения. Безопасность использования, отсутствие побочного влияния на беременную и плод позволяет рекомендовать препарат Урсоност производства компании Organosin в схему лечения холестатического гепатоза беременных.

**Ключевые слова:** беременность, холестатический гепатоз беременных, Урсоност.

## Сведения об авторах:

**Давыдова Юлия Владимировна** — д.мед.н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

**Лиманская Алиса Юрьевна** — к.мед.н., врач терапевт высшей категории ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

**Мокрик О.М.** — отделение экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 7.03.2016 г.