

УСПЕНСКАЯ ЮЛИЯ БОРИСОВНА

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ ВО ВРЕМЯ
БЕРЕМЕННОСТИ**

14.01.28 - Гастроэнтерология.

14.01.01 - Акушерство и гинекология.

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук профессор

Шептулин Аркадий Александрович
Кузнецова Ирина Всеволодовна

Официальные оппоненты:

Максимов Валерий Алексеевич – заслуженный деятель РФ, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедра диетологии и нутрициологии, профессор кафедры

Минушкин Олег Николаевич – доктор медицинских наук, профессор ФГБУ ДПО "Центральная государственная медицинская академия" Управления делами Президента РФ, кафедра гастроэнтерологии, заведующий кафедрой

Кулешов Виталий Михайлович – заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии, профессор кафедры

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Защита диссертации состоится «___»_____2019года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д.208.040.10 на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___»_____2019 года

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Заболевания органов пищеварения стабильно занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости населения во всем мире, в том числе за счет патологии органов гепатобилиарной системы. За последние 5 лет в РФ общая заболеваемость болезнями печени возросла с 55,5 на 100 тыс. населения в 2010 г до 63,0 на 100 тыс. населения в 2014 г. Та же неблагоприятная тенденция наблюдается и в отношении заболеваний органов билиарной системы: если в 2010 г. показатели заболеваемости составили 260,4 на 100 тыс. населения, то в 2014 г – 266,6 на 100 тыс. населения (ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава РФ, 2012, 2015). При этом обращает на себя внимание расширение возрастных границ возникновения заболеваний органов гепатобилиарной системы в сторону более молодого возраста [Беляева Ю.Н., 2013].

Хорошо известно, что для ряда заболеваний гепатобилиарной системы (желчнокаменная болезнь [ЖКБ]) женский пол является одним из факторов риска [Лоранская И.Д., 2011; Niv Y., 2011], а некоторые заболевания печени являются специфичными только для периода беременности, например, внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) [Maier K.P., 2010].

Предполагается, что определяющую роль в предрасположенности к этим заболеваниям играют как эндогенные, так и экзогенные половые гормоны. Тем не менее, точные механизмы участия половых гормонов в патогенезе заболеваний печени и желчевыводящих путей до конца не определены.

В свою очередь, заболевания печени, ассоциированные с беременностью сопровождаются высокой частотой перинатальных осложнений [Игнатова Т.М., 2007]. Неспецифичность симптомов заболеваний печени и ограниченность диагностических возможностей у беременных создают сложности в выявлении и дифференциальной диагностике этих нарушений, недостаточно изучены особенности течения хронических заболеваний печени во время беременности,

неизвестны предикторы акушерских осложнений и до конца не определена тактика безопасного и эффективного лечения.

ЖКБ у женщин развивается практически в 2 раза чаще, чем у мужчин, и эта закономерность прослеживается, начиная с подросткового возраста, на протяжении всего детородного периода [Иванченкова Р.А., 2006; Gossard A., 2011]. Вероятность развития ЖКБ коррелирует с частотой и числом беременностей и родов, что свидетельствует в пользу участия гормональных факторов в патогенезе заболевания [Lindseth G., 2004; Thijs C., 1993]. Распространенность во время беременности предкаменной начальной стадии ЖКБ - билиарного сладжа (БС) - достигает 30% [Honore L.H., 1980; Thijs C., 1993]. Частота выявления конкрементов желчного пузыря после родов в 12 раз выше, чем у нерожавших женщин того же возраста [Ко С.W., 2005; Valdivieso V., 1993]. Вместе с тем в настоящее время не существует рекомендаций по предотвращению развития ЖКБ и БС во время беременности в связи со сложившимся представлением об их транзиторности при возникновении de novo в этот период [de Bari O., 2014].

Дополнительным фактором, способствующим развитию ЖКБ, является прием препаратов женских половых гормонов [Шерлок Ш., 2002; Прилепская В.Н., 2011; Серов В.Н., 2011; Сидельникова В.М., 2000]. Однако исследований, посвященных влиянию применения препаратов женских половых гормонов на развитие заболеваний желчного пузыря во время беременности, не проводилось.

В связи с этим возникла необходимость определения групп риска развития заболеваний гепатобилиарной системы во время беременности и разработки мер профилактики и их лечения в этот период. Все вышеизложенное послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования:

Изучить особенности клиники и диагностики наиболее частых неинфекционных заболеваний гепатобилиарной системы во время беременности (внутрипеченочного холестаза беременных и билиарного сладжа) - и разработать дифференцированный подход к их лечению и профилактике.

Задачи исследования:

1. Выделить факторы риска возникновения внутрипеченочного холестаза беременных и билиарного сладжа во время беременности.
2. Изучить особенности клинической картины и течения внутрипеченочного холестаза беременных и билиарного сладжа во время беременности.
3. Разработать алгоритм диагностики внутрипеченочного холестаза беременных и билиарного сладжа во время беременности.
4. Определить частоту и факторы риска перинатальных осложнений у пациенток с внутрипеченочным холестазом беременных.
5. Разработать дифференцированный подход к лечению и профилактике внутрипеченочного холестаза беременных и билиарного сладжа во время беременности.

Научная новизна

Впервые показано, что помимо клинически манифестной формы ВХБ существует бессимптомная форма данного заболевания.

Выявлены факторы, способствующие развитию ВХБ и возникновению билиарного сладжа во время беременности.

Обоснована значимость определения сывороточных желчных кислот в диагностике и контроле эффективности лечения манифестных и бессимптомных форм ВХБ.

Определены факторы риска возникновения поздних гестационных осложнений у пациенток с внутрипеченочным холестазом беременных и разработаны модели оценки прогноза их развития.

Выявлены нарушения механизмов антиоксидантной защиты и показано их влияние на возникновение неблагоприятных исходов беременности у пациенток с ВХБ.

Определена роль использования программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и применения препаратов половых гормонов

во время беременности в развитии, течении билиарного сладжа и ВХБ и формировании гестационных осложнений.

Установлены прогностические факторы недостаточной эффективности лечения билиарного сладжа препаратами урсодеоксихолевой кислоты.

Практическая значимость

Результаты проведенного исследования обосновывают необходимость проведения скрининга беременных женщин на наличие бессимптомных форм ВХБ с определением сывороточных желчных кислот, что позволит своевременно предотвращать развитие поздних акушерских осложнений у пациенток с субклиническим течением ВХБ.

Своевременное выявление у пациенток с ВХБ факторов, повышающих риск развития гестационных осложнений будет способствовать оптимизации ведения этих больных и улучшению перинатальных исходов.

Раннее обнаружение у беременных факторов риска развития БС и последующее дифференцированное лечение позволит уменьшить частоту возникновения ЖКБ, снизить затраты на лечение и улучшить качество здоровья женщин.

Использование разработанных моделей оценки прогноза развития осложнений беременности у пациенток с ВХБ и оценки успешности лечения БС во время беременности даст возможность предотвратить развитие перинатальных осложнений и улучшить эффективность терапии БС.

Внедрение результатов работы в практику

Основные положения диссертационной работы нашли практическое применение в клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет). Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наличие лабораторных признаков внутрипеченочного холестаза у беременных женщин, не имеющих клинических проявлений ВХБ (или кожного зуда), а также сходная частота развития акушерских осложнений в этой группе и у беременных с клинически манифестными формами ВХБ указывают на возможность существования его бессимптомных форм.

2. Использование препаратов половых гормонов и программ ВРТ для наступления беременности способствует ранней манифестации ВХБ, большей выраженности кожного зуда при его симптоматических формах, более высокой частоте рецидивирования заболевания на фоне лечения урсудеооксиголевой кислотой (УДХК) и большей частоте поздних акушерских осложнений.

3. Изменение уровня желчных кислот в сыворотке крови на фоне лечения манифестных форм ВХБ препаратами УДХК коррелирует с уменьшением выраженности кожного зуда и не взаимосвязано с динамикой других лабораторных показателей функции печени (в частности, активностью трансаминаз), что указывает на информативность определения уровня ЖК для контроля эффективности терапии ВХБ.

4. ВХБ сопровождается нарушениями антиоксидантной защиты, которые наиболее выражены при наличии многоплодной беременности и беременности, наступившей с применением программ ВРТ, использовании во время беременности препаратов половых гормонов, длительном течении ВХБ и сопряжены с низкой эффективностью лечения кожного зуда, а также повышенным риском поздних гестационных осложнений.

5. Раннее начало и большая продолжительность ВХБ, реактивация холестаза после его регресса на фоне лечения УДХК, высокий уровень желчных кислот (ЖК) в сыворотке крови матери, низкая степень его снижения на фоне терапии препаратами УДХК, недостаточная эффективность лечения кожного зуда в случае манифестных форм ВХБ, незначительная динамика снижения уровня печеночных трансаминаз на фоне лечения УДХК взаимосвязаны с высоким

риском перинатальных осложнений и увеличением частоты проведения кесарева сечения.

6. Помимо известных факторов риска формирования БС (старший возраст, дислипидемия, наличие функциональных расстройств желчевыводящих путей, наследственность) дополнительными факторами, способствующими его развитию во время беременности, являются прием препаратов половых гормонов, использование программ ВРТ для наступления зачатия, синдром поликистозных яичников (СПКЯ) и многоплодная беременность.

7. Меньшая эффективность лечения БС препаратами УДХК в период беременности взаимосвязана с более старшим возрастом пациенток, токсикозом беременности, наличием СПКЯ в анамнезе, использованием препаратов прогестерона и применением программ ВРТ для наступления беременности.

8. Раннее выявление ВХБ и БС у беременных и персонафицированный подход к их лечению с использованием разработанных прогностических моделей повышают эффективность терапии данных заболеваний, позволяют минимизировать риски тяжелых акушерских осложнений и предупредить развитие ЖКБ.

Апробация работы

Основные положения работы представлены на 16-ом Всемирном конгрессе по эндокринной гинекологии (Флоренция, Италия, 2014); XXIII Международной конференции по желчным кислотам в рамках 194 Фальк Симпозиума (Фрайбург, Германия, 2014); VII Российской научно-практической конференции «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, Татарстан, 2015); 14 Европейском конгрессе по внутренним болезням «Медицина внутренних болезней без границ» (Москва, 2015); X Всероссийской конференции «Проблемы женского здоровья и пути их решения» (Москва, 2016); 11 Конгрессе Европейского Гинекологического Общества (Прага, Чешская Республика, 2016); VI Международном Интернет Конгрессе специалистов по внутренним болезням (Москва, 2017); XXIII Объединенной Российской Гастроэнтерологической Неделе (Москва, 2017).

Апробация диссертации состоялась на совместной научно-практической конференции коллектива сотрудников кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), (зав. кафедрой – акад., д.м.н., профессор В.Т. Ивашкин) и кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), (зав. кафедрой - д.м.н., профессор А.И. Ищенко) 12 ноября 2018 года протокол №10.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 15 статей - в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, среди них – 11 с результатами собственных исследований, 2 статьи опубликованы в зарубежных изданиях, индексируемых SCOPUS.

Объем и структура диссертации

Материалы диссертации изложены на 205 страницах машинописного текста. Работа включает: введение, 9 глав, выводы и практические рекомендации. Библиографический указатель содержит 268 источников литературы (49 отечественных и 219 зарубежных авторов). Диссертация иллюстрирована 43 таблицами, 36 рисунками.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.28 – гастроэнтерология и паспорту научной специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в выборе научного направления, постановке задач исследования, анализе, обобщении полученных результатов и формулировке научных положений и выводов. В диссертации представлены результаты исследований, полученные лично автором или под его непосредственным руководством. Соискатель принимал непосредственное

участие на всех этапах диссертационного исследования, подготовке публикаций и докладов, содержащих научные результаты. Под руководством автора разработаны методики и осуществлялись мероприятия по внедрению полученных результатов в практику.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Данное исследование представляет собой проспективный анализ результатов наблюдения течения беременности у пациенток с ВХБ и БС, находившихся на обследовании и лечении в клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева УКБ №2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (директор клиники - профессор Ищенко А.И.) в период с 2008 по 2017 гг. Комплексное обследование пациенток проводилось на базе Университетской клинической больницы №2 (клиника акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, клиника пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко) и Межклинической биохимической и гормональной лабораториях централизованной лабораторно-диагностической службы ЛГК ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Объектом исследования явились 487 беременных женщин, обратившихся за медицинской помощью или находившихся на стационарном лечении в клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева УКБ№2.

Критерии включения пациенток в исследование:

- Наличие беременности;
- Возраст >17 лет и < 45 лет;
- Установленный диагноз ВХБ или БС.

Критерии исключения пациенток из исследования:

- Тяжелая соматическая (в том числе инфекционные, воспалительные, онкологические, сердечно-сосудистые, аутоиммунные

заболевания) и психическая патология (в том числе наркомания, алкоголизм), способная повлиять на проведение исследования и интерпретацию его результатов;

- Инфекционные, токсические, аутоиммунные причины повреждения печени, механическая желтуха, заболевания кожи и аллергические реакции;
- Пороки развития плода.

В соответствии с критериями включения и исключения из общего числа женщин в исследование были включены 158 беременных пациенток. В зависимости от наличия ВХБ или БС были выделены 2 группы: в I группу вошли 97 беременных пациенток с ВХБ, во II группу - 61 беременная женщина с БС. В контрольную группу вошли 50 здоровых беременных женщин.

Пациенткам, принявшим участие в исследовании, проводилось общеклиническое обследование с применением общепринятых методик, включавшее уточнение жалоб, сбор анамнеза жизни, семейного анамнеза, непосредственное исследование органов дыхания, кровообращения и пищеварения, а также мочевыделительной системы, оценка антропометрических показателей (рост, масса тела, расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле – масса тела (кг) / рост² (м²)) и акушерский осмотр, лабораторные и функциональные (УЗИ плода, УЗИ органов брюшной полости, доплерография сосудов маточно-плацентарного кровотока) методы исследования. Принималось во внимание использование программ ВРТ и экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) для наступления зачатия, а также применение препаратов половых гормонов (эстрогены, препараты прогестерона) во время данной беременности.

Обращалось внимание на наличие во время беременности явлений диспепсии (тошнота, отрыжка воздухом, ощущение горечи во рту, урчание в животе, метеоризм), нарушений моторной функции кишечника (запор).

При наблюдении за пациентками учитывался срок родов, наличие ранних и поздних гестационных осложнений (преэклампсия, преждевременные роды,

внутриутробная гипоксия плода), способ родоразрешения (естественные роды, кесарево сечение), оценивалось состояние новорожденного на 1 и 5 минуте по шкале Апгар.

Клинический анализ крови с определением гематологических показателей производился на автоматизированных гематологических анализаторах Sysmex KX-21N и Sysmex XP 300 (SYSMEX, Япония).

Биохимическое исследование крови, включая определение маркеров нарушения функции печени, холестаза и липидограммы, осуществлялось ферментативным методом, на биохимическом анализаторе «Advia 1800» (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США).

Всем пациенткам, начиная со срока 34 недели гестации, проводился динамический контроль состояния плода (кардиотокография) с использованием фетальных мониторов Philips Avalon FM 20 (Голландия).

Акушерское ультразвуковое исследование проводили на ультразвуковом аппарате «Toshiba Aplio» фирмы Toshiba (Япония) с комплексной оценкой биометрических показателей плода, его предлежания; оценивались структура плаценты, степень ее зрелости, определялись объем околоплодных вод, индекс амниотической жидкости, доплерография сосудов маточно-плацентарного кровотока.

УЗИ желчного пузыря, желчевыводящих протоков и печени осуществлялось на ультразвуковом аппарате VOLUSON 730 Pro (General Electric, США).

Ведение пациенток I группы

Диагноз ВХБ у пациенток с манифестной формой ВХБ устанавливался на основании характерных клинических проявлений (появление кожного зуда во время беременности) и повышения концентраций ЖК в сыворотке крови на биохимическом анализаторе Synchron CX5 и CX9 (Beckman Coulter, США) ферментативным методом с образованием формазана с применением реактива производства TRYNITY BIOTECH (USA). Исследование проводилось в Межклинической биохимической лаборатории централизованной лабораторно-

диагностической службы ЛГК ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

На первом этапе исследования определение ЖК проводилось лишь беременным пациенткам, предъявляющим жалобы на кожный зуд. На втором этапе исследования скрининг на ЖК проводился всем беременным пациенткам, поступившим на стационарное лечение в клинику акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. Таким образом, у пациенток с бессимптомным течением ВХБ главным диагностическим критерием было повышение уровня сывороточных ЖК.

Все обследованные пациентки с установленным диагнозом ВХБ получали лечение урсodeоксихолевой кислотой (УДХК - Урсофальк®, капсулы, 250 мг, 100 капсул, Dr. Falk Pharma GmbH, Германия) в дозе от 0,5 до 2 г в сутки дробным приемом до родоразрешения. При тяжелом течении ВХБ (у 5 пациенток или 5,15%), сопровождавшимся более чем 4-кратным повышением ЖК или выраженном, резистентном к терапии УДХК зуде, применялись экстракорпоральные методы лечения (плазмаферез, каскадный плазмаферез). В процессе обследования оценивалась выраженность кожного зуда по шкале от 0 до 3 баллов и динамика изменения его выраженности на фоне лечения УДХК через 1 и 2 недели, а также возобновление после регресса в ответ на терапию. Определение стандартных лабораторных биохимических маркеров повреждения печени и холестаза: ЖК, аспарагиновой аминотрансферазы (АСТ), аланиновой аминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), билирубина проводилось на этапе постановки диагноза, а также через 1 и 2 недели после начала лечения УДХК.

Из общего числа пациенток методом случайной выборки была выделена подгруппа, в которую вошли 57 пациенток. У них проводилась оценка антиоксидантного статуса на основании определения содержания ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза [СОД], глутатионпероксидазы [ГТП]) методом спектрофотометрии на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 (SHIMADZU EUROPA GMBH, Япония) и их коферментов (цинк, селен) -

методом спектрофотометрии с использованием атомного спектрофотометра Shimadzu AA6300 и 7000 с электротермической атомизацией (генератор GFA-EX7).

Ведение пациенток II группы

Основанием для постановки диагноза БС было выявление у беременных его ультразвуковых признаков, которые отсутствовали, по крайней мере, на протяжении 6 месяцев до наступления беременности.

Базисная лекарственная терапия БС включала препарат УДХК (Урсофальк®, капсулы, 250 мг, 100 капсул, Dr. Falk Pharma GmbH, Германия) в дозе 250-750 мг в течение 2 месяцев вечерним однократным приемом. Динамический эхографический контроль эффективности лечения БС проводился через 2 месяца лечения.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 21 на кафедре медицинской информатики и статистики Медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (заведующий кафедрой – профессор, д.физ.-мат. наук Герасимов А.Н.).

Доверительные границы к среднему арифметическому рассчитывали на основании распределения Стьюдента. Для анализа динамики рассчитывали величину изменения показателя и сравнивали среднее с нулем при помощи критерия Стьюдента. Точные 95%-ные доверительные границы к частотам рассчитывали на основании биномиального распределения, достоверность различия частот в группах – при помощи критерия «хи-квадрат» (для таблиц 2 на 2 – в точном решении Фишера). Достоверность различий средних значений числовых показателей в сравниваемых группах p_1 определялась при помощи дисперсионного анализа. Ввиду относительно небольшого размера некоторых сравниваемых групп и того, что некоторые исследуемые показатели имели распределения, значительно отличающиеся от нормального, также использовались непараметрические критерии Манн-Уитни (p_2) и Колмогорова-

Смирнова (р₃). Связь числовых показателей друг с другом анализировали при помощи корреляции Пирсона, ранговой корреляции Спирмена и рисунков точечного совместного распределения.

Прогноз вероятности развития поздних акушерских осложнений, успешности лечения кожного зуда, снижения биохимических печеночных маркеров и эффективности лечения БС определяли при помощи метода линейной регрессии. Точность и клиническую ценность полученного прогноза оценивали построением ROC-кривой. Различия считались достоверными (статистически значимыми) при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток с ВХБ составил $29,2 \pm 5,7$ лет. К моменту диагностики ВХБ средний срок беременности у обследованных пациенток достигал $29,7 \pm 8,3$ недель гестации. Статистически достоверной взаимосвязи между возрастом пациенток и сроком на момент постановки диагноза ВХБ выявлено не было ($p > 0,05$).

Из 97 беременных с лабораторно подтвержденным ВХБ клинические проявления (кожный зуд) имели место у 70 пациенток (72,2%) и отсутствовали в 27 случаях (27,8%). Возможно, истинная распространенность бессимптомных форм ВХБ в популяции беременных женщин выше. Однако в данной работе обнаружение ВХБ, не сопровождавшегося зудом, не являлось задачей исследования, а оказалось неожиданным результатом. Традиционно диагностический поиск в отношении ВХБ ведется при предъявлении беременной женщиной жалоб на кожный зуд [Keitel V., 2006.]. В связи с этим, на первом этапе обследования лабораторное подтверждение ВХБ проводилось лишь у пациенток, имевших клинические проявления. В дальнейшем, при стандартном определении сывороточных ЖК у беременных пациенток, находившихся на стационарном лечении по поводу различных акушерских осложнений, были выявлены случаи лабораторно подтвержденного, но бессимптомного ВХБ.

Сравнительный анализ клинико-анамнестических данных у пациенток с манифестным и бессимптомным течением ВХБ показал отсутствие достоверных различий в возрасте ($p < 0,31$), сроке беременности на момент диагностики ВХБ ($p < 0,195$), частоте многоплодной беременности ($p = 0,505$), наступления беременности с применением ВРТ ($p = 0,47$), реактивации холестаза после его регресса на фоне лечения ($p = 0,327$) и сопутствующего билиарного сладжа ($p = 0,116$). Обращал на себя внимание в 2 раза более частый прием препаратов женских половых гормонов во время беременности пациентками с клинически манифестным ВХБ ($p < 0,001$).

При сравнительном анализе исходных лабораторных показателей у пациенток с манифестным и бессимптомным течением ВХБ достоверных различий в уровнях ЖК ($p > 0,64$), АСТ ($p > 0,1$), АЛТ ($p > 0,113$) и прямого билирубина ($p > 0,235$) выявлено не было. Вместе с тем у пациенток, имевших кожный зуд, достоверно выше были содержание общего билирубина ($15,33 \pm 1,02$ мкмоль/л vs. $9,91 \pm 0,42$ мкмоль/л; $p < 0,002$), ЩФ ($136,26 \pm 11,43$ ЕД/л vs. $214,51 \pm 20,01$ ЕД/л; $p_1 < 0,02$) и ниже уровень ГГТП ($63,11 \pm 3,23$ ЕД/л vs. $42,8 \pm 3,02$ ЕД/л; $p_1 < 0,001$). Однако, эти различия можно считать клинически незначимыми, учитывая, невысокую информативность изолированного определения данных показателей для диагностики ВХБ [Maier K.P., 2010].

Частота различных осложнений беременности: преждевременных родов ($p = 0,061$), внутриутробной гипоксии плода ($p = 0,411$), преэклампсии ($p = 0,133$), антенатальной гибели плода ($p = 0,722$), выполнения кесарева сечения ($p = 0,061$) достоверно не различалась у пациенток с клинически манифестным и бессимптомным течением ВХБ. Вместе с тем, оценить истинную достоверность различий в частоте кесарева сечения сложно не только по объективным параметрам, но также и в связи с влиянием на принятие решения о способе родоразрешения других факторов (субъективное мнение беременной и врачей).

Сравнительный анализ динамики биохимических показателей не выявил значимых различий в изменении уровня ЖК в группах пациенток с бессимптомной и клинически манифестной формами ВХБ через 1 и 2 недели

лечения ($p > 0,558$ и $p > 0,361$, соответственно), что говорит об отсутствии влияния клинических проявлений ВХБ на динамику уровня ЖК в процессе лечения.

У повторнобеременных пациенток с манифестным и бессимптомным течением ВХБ частота осложнений во время предыдущих беременностей: антенатальной гибели плода ($p = 0,481$), преэклампсии ($p = 0,065$), внутриутробной гипоксии плода ($p = 0,271$), внутриутробной задержки роста плода ($p = 0,428$), преждевременных родов ($p = 0,407$) достоверно не отличалась от таковой при настоящей беременности. Можно предположить, что часть осложненных беременностей может быть следствием недиагностированного, латентно протекавшего ВХБ. Принимая во внимание факт, что частота рецидивирования ВХБ при последующих беременностях достигает 45-70% [Нау J.E., 2008], нам представляется целесообразным проводить обследование для выявления ВХБ и у женщин, имеющих анамнез поздних гестационных осложнений во время предыдущих беременностей, а также угрожаемых по развитию этих осложнений в данную беременность.

Таким образом, анализ результатов свидетельствует об отсутствии между группами пациенток с клинически манифестным и бессимптомным течением ВХБ достоверных различий, касающихся течения заболевания, частоты осложнений беременности, выраженности лабораторных изменений исходно и на фоне лечения препаратами УДХК.

61 пациентка из 97 беременных с ВХБ (62,89% ДИ: 53,7%-71,3%) получала терапию препаратами половых гормонов. В табл. 1 представлены клинические особенности и лабораторные показатели у пациенток с ВХБ, принимавших и не принимавших во время беременности препараты половых гормонов.

Таблица 1 - Клинические особенности и лабораторные показатели у пациенток с ВХБ, получавших и не получавших во время беременности гормональную терапию

Показатель \ Прием гормональных препаратов во время беременности	Пациентки, не получавшие гормональную терапию (n=36)		Пациентки, получавшие гормональную терапию (n=61)		Достоверность различий		
	М	m	М	m	p ₁	p ₂	p ₃
Срок беременности к моменту начала холестаза, недели	34,39	0,68	26,85	1,13	0	0,000	0,000
Выраженность кожного зуда, баллы	1,28	0,23	2,11	0,13	0,001	0,005	0,007
Выраженность кожного зуда через 1 неделю лечения, баллы	0,31	0,11	0,77	0,10	0,004	0,001	0,007
Выраженность кожного зуда через 2 недели лечения, баллы	0,11	0,09	0,28	0,08	0,172	0,045	0,628
Продолжительность ВХБ, недели	2,06	0,29	3,42	0,33	0,024	0,005	0,048
Уровень СОД, ЕД/мл	189,33	4,90	176,64	4,60	0,13	0,017	0,018

Примечание: p₁ – достоверность различия средних (дисперсионный анализ), p₂ – критерий Манн-Уитни, p₃ – критерий Колмогорова-Смирнова.

Как видно из представленных данных, у пациенток, принимавших гормональную терапию во время беременности, ВХБ развивался достоверно раньше, чем у пациенток, не получавших указанное лечение (p₃<0,0001). Возможно, по этой причине продолжительность холестаза была статистически достоверно больше у пациенток, получавших гормональную терапию, в сравнении с пациентками, ее не принимавших (3,42±0,33 недели vs. 2,06±0,29 недели; p₁=0,024; p₂=0,005; p₃=0,048). Была обнаружена достоверная положительная корреляция между выраженностью кожного зуда и приемом гормональных препаратов и отрицательная - с содержанием ферментов антиоксидантной защиты в сыворотке крови (p₂=0,017; p₃=0,018).

Реактивация холестаза после его регресса на фоне лечения была отмечена у 34 беременных (35,1%). Практически во всех случаях рецидива холестаза

пациентки принимали во время беременности препараты половых гормонов, и этот показатель был более чем в 2 раза выше, чем у пациенток, не имевших рецидива холестаза (97,1% ДИ: 89,7% - 99,3% vs. 44,4% ДИ: 33,4% - 56,0%; $p < 0,001$). Прием гормональных препаратов у пациенток с ВХБ коррелировал также с 4-кратно более частым развитием преэклампсии ($p = 0,005$) и с в 2,5 раза более частой необходимостью проведения кесарева сечения ($p = 0,003$).

Таким образом, применение у пациенток с ВХБ препаратов половых гормонов способствует большей выраженности кожного зуда и более высокой частоте рецидивирования заболевания при приеме УДХК, большей частоте преэклампсии и обуславливает более частую необходимость проведения кесарева сечения.

У 24 из 97 пациенток с ВХБ беременность наступила с применением ВРТ (24,7% ДИ: 17,4% - 33,4%). При этом достоверно чаще при ВХБ гормональную терапию получали те пациентки, у которых беременность наступила с применением ВРТ. Из 73 женщин с ВХБ с естественно наступившей беременностью прием гормональной терапии был отмечен в 38 случаях (52,1% ДИ: 41,4% - 62,6%). Из 24 женщин, у которых беременность наступила после применения программ ВРТ, гормональная терапия назначалась в 23 случаях (95,8% ДИ: 85,8% - 99,0%) ($p < 0,001$). Этот результат оказался ожидаемым, поскольку беременность, наступившая после ВРТ, ассоциирована с высоким риском невынашивания, в связи с чем практически всем пациенткам назначается поддерживающая гормональная терапия, начиная с ранних сроков беременности [Cavoretto P., 2017].

Среди пациенток с беременностью, наступившей после применения ВРТ, достоверно чаще отмечалась многоплодная беременность. Из 73 женщин с естественно наступившей беременностью многоплодная беременность была отмечена у 10 (13,7% ДИ: 7,8% - 22,1%), из 24 пациенток, которые забеременели после ВРТ, многоплодная беременность зафиксирована у 10 (41,7% ДИ: 25,6% - 59,4%) ($p = 0,025$).

У женщин с беременностью, наступившей после применения ВРТ, внутрипечёночный холестаз развивался в достоверно более ранние сроки беременности, чем у пациенток с естественно наступившим зачатием ($p < 0,001$). Была обнаружена обратная корреляция между числом попыток ЭКО и ВРТ до настоящей беременности и сроком гестации к моменту начала ВХБ ($r = -0,502$; $p < 0,001$).

Была обнаружена отрицательная корреляция между применением ВРТ и уровнем ГТП ($p_2 = 0,006$, $p_3 = 0,009$). Учитывая эти данные, можно предположить, что применение ВРТ у пациенток с ВХБ сопровождается окислительным стрессом, о чем свидетельствует меньшее содержание ферментов антиоксидантной защиты в сыворотке крови.

Частота некоторых осложнений беременности: преждевременных родов (50,0 [32,8-67,2]%) vs. 26,0 [17,6-36,1]%; $p = 0,028$), преэклампсии (41,7 [25,6-59,4]%) vs. 17,8 [10,9-27,0]%; $p = 0,02$) и необходимости в проведении кесарева сечения (70,8 [53,3-84,4]%; $p = 0,001$) у пациенток с ВХБ была достоверно выше при беременностях, наступивших после применения программ ВРТ. Очевидно, это связано в большей мере с особенностями течения гестационного периода при беременностях после ВРТ, для которых характерна аналогичная частота данных осложнений [Сидорова И.С., 2013].

Таким образом, применение ВРТ способствует развитию ВХБ на достоверно более раннем сроке беременности и повышает риск ее осложнений (преждевременных родов, преэклампсии, необходимости проведения кесарева сечения).

Выраженность кожного зуда на момент выявления ВХБ и ее динамика через 1 и 2 недели лечения у 70 пациенток с манифестной формой ВХБ представлена на рис. 1.

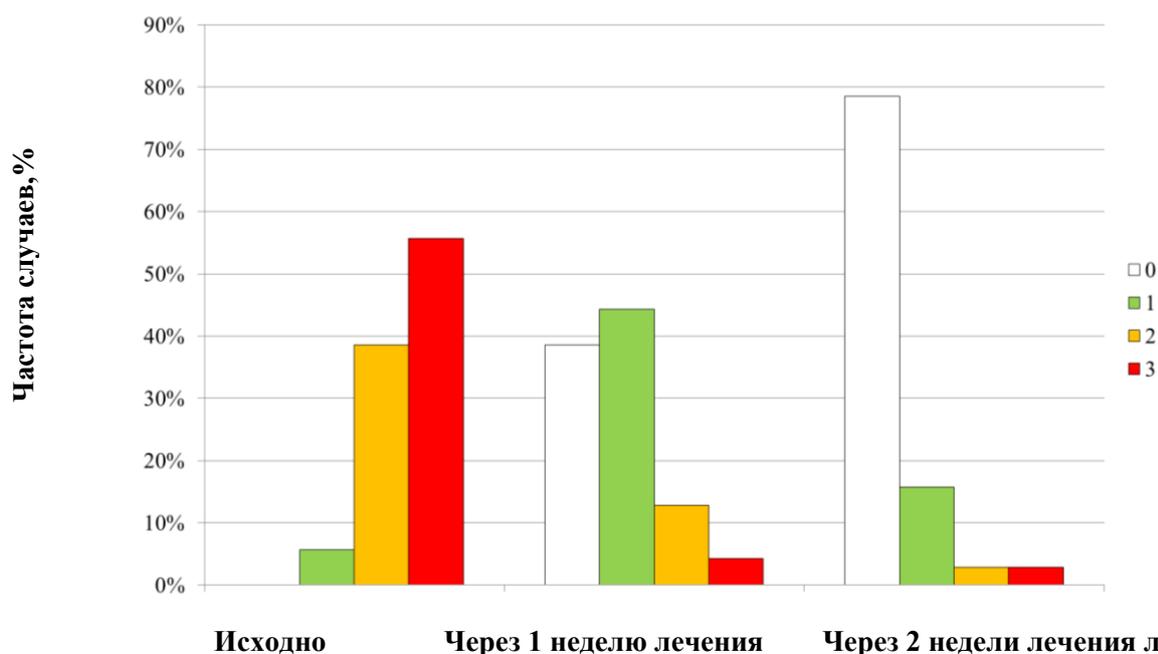


Рисунок 1 - Выраженность кожного зуда в баллах у пациенток с манифестной формой ВХБ исходно и через 1 и 2 недели лечения, баллы

Согласно представленной диаграмме, эффективность лечения кожного зуда препаратами УДХК на протяжении 2 недель оказалась высокой.

При анализе исходных биохимических показателей и их изменения на фоне лечения были обнаружены высокодостоверные корреляции между уровнем ЖК и динамикой выраженности кожного зуда у пациенток с манифестной формой ВХБ. В таблице 2 представлены корреляционные связи между уровнем ЖК и динамикой выраженности кожного зуда у больных с клинически манифестной формой ВКБ на фоне лечения.

Таблица 2 - Корреляционные связи между уровнем ЖК в сыворотке крови и динамикой выраженности кожного зуда у пациенток с клинически манифестной формой ВХБ

Уровень ЖК	Выраженность кожного зуда	Коэффициент корреляции	р	Коэффициент ранговой корреляции	р
Исходно	Исходно	0,121	0,239	0,22	0,03
Исходно	Через 1 неделю лечения	0,224	0,028	0,363	<0,001
Исходно	Через 2 недели лечения	0,143	0,162	0,336	0,001
Через 1 неделю лечения	Через 1 неделю лечения	0,216	0,033	0,345	0,001
Через 1 неделю лечения	Через 2 недели лечения	0,134	0,191	0,337	0,001
Через 2 недели лечения	Через 1 неделю лечения	0,244	0,016	0,287	0,004
Через 2 недели лечения	Через 2 недели лечения	0,196	0,054	0,382	<0,001

Согласно представленным в таблице 2 данным, исходный уровень ЖК оказался сильнее связан не с выраженностью кожного зуда к моменту назначения УДХК ($r=0,22$; $p=0,03$), а с выраженностью кожного зуда через одну ($r=0,345$; $p<0,001$) и две недели лечения ($r=0,382$; $p<0,001$). В то же время не было выявлено достоверных взаимосвязей между динамикой трансаминаз и изменением выраженности кожного зуда. Таким образом, динамика кожного зуда на фоне лечения может рассматриваться как отражение степени снижения уровня ЖК. Эффективность лечения у пациенток с бессимптомным течением ВХБ следует оценивать с помощью контроля динамики уровня ЖК на фоне проводимой терапии.

С целью углубленного изучения состояния антиоксидантного статуса из общего числа пациенток с ВХБ методом случайной выборки была выделена подгруппа из 57 больных. Средний возраст пациенток подгруппы наблюдения

составил $29,2 \pm 5,7$ лет. К моменту диагностики ВХБ средний срок беременности у обследованных пациенток достигал $30,6 \pm 7,4$ недель.

Клинико-anamнестические показатели пациенток группы углубленного изучения соответствовали соответствующим показателям группы наблюдавшихся пациенток с ВХБ в целом.

При проведении анализа клинических особенностей и антиоксидантного статуса в группе углубленного изучения был обнаружен ряд достоверных взаимосвязей.

Использование программ ВРТ и ЭКО оказалось взаимосвязано с более низким уровнем ГТП в сравнении с пациентками с естественно наступившей беременностью ($4420,9 \pm 186,4$ ЕД/л vs. $5069,8 \pm 131,8$ ЕД/л; $p_2=0,006$, $p_3=0,009$). Также у женщин с ВХБ, принимавших и не принимавших препараты половых гормонов во время беременности, были выявлены достоверно более низкие уровни СОД ($176,6 \pm 4,6$ ЕД/мл vs. $189,3 \pm 4,9$ ЕД/мл; $p_2=0,017$, $p_3=0,018$), селена ($82,05 \pm 3,38$ мкг/л vs. $99,80 \pm 3,34$ мкг/л; $p_1=0,005$, $p_2=0,004$, $p_3=0,001$) и цинка ($817,7 \pm 15,3$ мкг/л vs. $834,6 \pm 19,9$ мкг/л; $p_3=0,034$).

Уровень ГТП у пациенток с многоплодной беременностью был достоверно ниже, чем у пациенток с одноплодной беременностью ($4422 \pm 191,6$ ЕД/л vs. $5055 \pm 130,9$ ЕД/л; $p_1=0,024$, $p_2=0,011$, $p_3=0,004$).

Была обнаружена отрицательная корреляция между выраженностью кожного зуда через 2 недели лечения и уровнем СОД ($r=-0,306$, $p=0,02$; $\rho=-0,374$, $p=0,004$).

Наличие БС во время беременности у женщин с ВХБ, который был выявлен у 41 больной ($71,9$ [$60,3-81,6$]%), оказалось дополнительным фактором, способствовавшим нарушениям антиоксидантной защиты. У пациенток, имевших БС, уровень СОД ($177,27 \pm 4,68$ ЕД/мл vs. $186,94 \pm 5,09$ ЕД/м; $p_2=0,045$) и ГТП ($4741,76 \pm 114,95$ ЕД/л vs. $5383,25 \pm 259,32$ ЕД/л; $p_1=0,011$, $p_2=0,025$) был ниже в сравнении с пациентками, не имевшими БС.

У наблюдавшихся пациенток были обнаружены отрицательные корреляционные связи между длительностью ВХБ и уровнями СОД ($r=-0,306$,

$p=0,02$; $\rho=-0,374$, $p=0,004$), ГТП ($r=-0,314$, $p=0,017$; $\rho=-0,341$, $p=0,009$), селена ($r=-0,235$, $p=0,079$; $\rho=-0,392$, $p=0,003$) и цинка ($r=-0,277$, $p=0,037$; $\rho=-0,316$, $p=0,017$).

В обследованной группе пациенток обнаружена взаимосвязь между снижением параметров антиоксидантной защиты и невынашиванием беременности. Так, у женщин, имевших преждевременные роды, уровень СОД ($166\pm 3,1$ ЕД/мл vs. $188,7\pm 5,2$ ЕД/мл; $p_1=0,002$, $p_2=0,001$, $p_3=0,005$), ГТП ($4676,3\pm 183,6$ ЕД/л vs. $5076,2\pm 144,4$ ЕД/л; $p_2=0,025$, $p_3=0,046$) и селена ($82,05\pm 3,11$ мкг/л vs. $89,7\pm 4,1$ мкг/л; $p_3=0,011$), был ниже, чем у женщин с беременностью, доношенной к моменту родоразрешения.

У пациенток с беременностью, осложнившейся преэклампсией, показатели СОД ($159,8\pm 3,6$ ЕД/мл vs. $184,2\pm 4,1$ ЕД/мл; $p_1=0,01$, $p_2=0,004$, $p_3=0,024$), ГТП ($4049,8\pm 16,7$ ЕД/л vs. $5107,3\pm 124,1$ ЕД/л; $p_1=0,001$, $p_2=0,001$, $p_3=0,001$) и цинка ($769,8\pm 18,1$ мкг/л vs. $833,2\pm 14,1$ мкг/л; $p_2=0,035$, $p_3=0,024$) были достоверно ниже, чем у пациенток, не имевших данного осложнения.

Наличие внутриутробной гипоксии плода (ВГП) было взаимосвязано с достоверно более низкими показателями СОД ($165,8\pm 3,6$ ЕД/мл vs. $186\pm 4,7$ ЕД/мл; $p_1=0,011$, $p_2=0,004$, $p_3=0,027$) и селена ($76,4\pm 3,2$ мкг/л vs. $91,1\pm 3,5$ мкг/л; $p_1=0,016$, $p_2=0,003$, $p_3=0,005$) в сравнении с женщинами, не имевшими данной патологии.

При оценке роли окислительного стресса как фактора, обуславливающего более частую необходимость проведения кесарева сечения, учитывались лишь осложнения беременности, ассоциированные с ВХБ.

У пациенток, имевших осложнения беременности, потребовавшие проведения кесарева сечения, уровни СОД ($167,1\pm 4,3$ ЕД/мл vs. $186,4\pm 4,7$ ЕД/мл; $p_1=0,012$, $p_2=0,006$, $p_3=0,039$), ГТП ($4517,7\pm 157,4$ ЕД/л vs. $5123,8\pm 144,6$ ЕД/л; $p_1=0,012$, $p_2=0,003$, $p_3=0,013$) и цинка ($779\pm 14,3$ мкг/л vs. $843,6\pm 16,2$ мкг/л; $p_1=0,013$, $p_2=0,011$, $p_3=0,039$) были достоверно ниже, чем у пациенток, имевших естественные роды.

Таким образом, приведенные результаты свидетельствуют о том, что у больных ВХБ отмечаются нарушения антиоксидантной защиты, в развитии

которых важную роль играют гормональные факторы. Декомпенсация механизмов антиоксидантной защиты оказывает существенное влияние на течение беременности, повышая риск ее осложнений.

При оценке факторов риска неблагоприятных исходов беременности была проанализирована взаимосвязь осложнений беременности (преждевременные роды, преэклампсия, внутриутробная гипоксия плода, необходимость проведения кесарева сечения по поводу осложнений, возникших в период гестации) с клинико-анамнестическими и лабораторными показателями у пациенток с ВХБ. В наблюдавшейся группе пациенток преждевременные роды отмечались у 31 больной (31,9%), внутриутробной гипоксии плода - у 29 беременных (29,9%), преэклампсии – у 23 человек (23,7%). 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 случаях (41,2%). В соответствии с современными представлениями, к преждевременным родам были отнесены роды, произошедшие до 37 недель беременности.

В табл.3 представлены клинико-лабораторные данные пациенток с ВХБ в зависимости от наличия у них преждевременных или срочных родов.

Из таблицы следует, что пациенток, имевших преждевременные роды, ВХБ развивался на достоверно более ранних сроках гестации ($27,39 \pm 1,51$ недель vs. $30,71 \pm 0,99$ недель; $p_2=0,003$, $p_3=0,002$) и имел бóльшую длительность к моменту родов ($4,23 \pm 0,58$ недели vs. $2,39 \pm 0,19$ недель; $p_1=0,001$, $p_2=0,001$; $p_3=0,024$).

Среди пациенток, родивших досрочно и имевших кожный зуд, отмечалась его бóльшая выраженность через 2 недели лечения УДХК, чем у пациенток, родивших в срок ($0,39 \pm 0,06$ баллов vs. $0,14 \pm 0,13$ баллов; $p_1=0,047$, $p_2=0,013$).

У пациенток, имевших преждевременные роды, уровень ЖК, 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 одну неделю лечения

($34,39 \pm 7,24$ мкмоль/л vs. $20,56 \pm 1,21$ мкмоль/л; $p_1=0,01$) и общего билирубина через одну ($13,99 \pm 1,62$ мкмоль/л vs. $10,51 \pm 0,52$ мкмоль/л; $p_1=0,011$, $p_2=0,017$) и две недели лечения ($11,89 \pm 1,07$ мкмоль/л vs. $8,93 \pm 0,38$ мкмоль/л; $p_1=0,002$, $p_2=0,006$).

Как уже отмечалось выше, нарушения антиоксидантного статуса были статистически достоверно взаимосвязаны с развитием преждевременных родов. У пациенток с преждевременными родами концентрация антиоксидантных ферментов (СОД и ГТП) и селена была достоверно ниже, чем у женщин, имевших своевременные роды.

Многоплодная беременность коррелировала с развитием преждевременных родов. Из 77 женщин с одноплодной беременностью преждевременные роды были зафиксированы в 19 случаях ($24,7[16,6-34,4]\%$), из 20 женщин с многоплодной беременностью у 12 больных ($60,0[40,8-76,9]\%$) ($p=0,004$). Вместе с тем, оценить значимость этого фактора у женщин с ВХБ затруднительно, поскольку многоплодная беременность является самостоятельным независимым фактором риска невынашивания беременности [Cavoretto P., 2017].

Таблица 3 - Сравнительная характеристика клинических данных и лабораторных показателей у пациенток с ВХБ, имевших преждевременные и своевременные роды

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

Примечание: p₁ – достоверность различия средних (дисперсионный анализ), p₂ - критерий Манн-Уитни, p₃ – критерий Колмогорова-Смирнова.

В табл. 4 представлена сравнительная характеристика клинических данных и лабораторных показателей у женщин с ВХБ, имевших преэклампсию и не имевших этого осложнения.

Таблица 4 - Сравнительная характеристика клинических данных и лабораторных показателей у пациенток с ВХБ в зависимости от наличия преэклампсии

Показатель	Пациентки с ВХБ, не имевшие преэклампсии (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, недели	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

Примечание: p₁ – достоверность различия средних (дисперсионный анализ), p₂ – критерий Манн-Уитни, p₃ - Колмогорова-Смирнова.

Согласно представленным в таблице 4 данным, преэклампсия чаще выявлялась у пациенток с ранним началом ВХБ (23,3±2,1 недели vs. 31,5±0,7 недели; p₁ <0,001, p₂=0,002; p₃<0,001).

Обращает на себя внимания упоминавшаяся ранее 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, не имевших рецидива холестаза, преэклампсия отмечена в 11 случаях (17,5% ДИ: 10,2% - 27,3%), из 34 пациенток, имевших рецидив холестаза, преэклампсия развилась у 12 больных (35,3% ДИ: 22,2% - 50,5%) (p=0,044).

Пациентки с ВХБ, у которых беременность осложнилась преэклампсией, в 4 раза чаще принимали во время беременности препараты половых гормонов (p=0,005).

В табл. 5 представлена сравнительная характеристика клинико-лабораторных данных пациенток с ВХБ, осложнившимся внутриутробной гипоксией плода (ВГП), и пациенток с ВХБ, не имевших этого осложнения.

Таблица 5 - Сравнительная характеристика клинических данных и 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, недели	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, мкмоль/л, исходно	27,9	1,6	44,5	7,6	0,003	0,001	<0,001
Уровень ЖК, мкмоль/л, через 1 нед. лечения	19,7	1,5	37,3	7,1	0,001	<0,001	<0,001
Уровень ЖК, мкмоль/л, через 2 нед. лечения	14,4	2	32,4	6,9	0,001	<0,001	<0,001
Уровень АЛТ, ЕД/л через 1 нед. лечения	50,5	3,9	56,9	4,4	0,345	0,054	0,050
Уровень АСТ, ЕД/л, исходно	46,5	3,2	53,4	4	0,221	0,033	0,020
Уровень АСТ, ЕД/л через 1 нед. лечения	37,9	2,3	44	3,1	0,151	0,028	0,006
Уровень АСТ, ЕД/л через 2 нед. лечения	29,7	0,8	35,1	2,1	0,005	0,008	0,022
Уровень ЩФ, ЕД/л исходно	168	9,3	250,6	44,4	0,012	0,009	0,012
Содержание прямого билирубина, мкмоль/л, исходно	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

Примечание: p₁ – достоверность различия средних (дисперсионный анализ), p₂ – критерий Манн-Уитни, p₃ - Колмогорова-Смирнова.

Пациентки, у которых беременность осложнилась ВГП были достоверно старше, чем пациентки, не имевшие этого осложнения (31,5±0,9 лет vs. 28,9±0,6 лет; p₁ <0,022, p₂=0,024). С развитием ВГП коррелировала и большая длительность течения ВХБ (p₂=0,028).

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 ($44,5 \pm 7,6$ мкмоль/л vs. $27,9 \pm 1,6$ мкмоль/л; $p_1=0,003$, $p_2=0,001$; $p_3<0,001$), через 1 ($37,3 \pm 7,1$ мкмоль/л vs. $19,7 \pm 1,5$ мкмоль/л; $p_1=0,001$, $p_2 <0,001$; $p_3<0,001$) и 2 недели лечения ($32,4 \pm 6,9$ мкмоль/л vs. $14,4 \pm 2$ мкмоль/л; $p_1=0,001$, $p_2 <0,001$; $p_3<0,001$). Отсюда следует, что высокая исходная концентрация ЖК и низкая эффективность их снижения на фоне лечения были ассоциированы с ВГП.

Наличие ВГП коррелировало также с более высокими показателями АСТ исходно ($p_2=0,033$; $p_3=0,020$), через 1 ($p_2=0,028$; $p_3=0,006$) и 2 недели лечения ($p_2=0,008$; $p_3=0,022$), более высоким исходным уровнем прямого билирубина ($p_2=0,017$; $p_3=0,008$), а также более высоким исходным уровнем ЩФ и более высокой активностью АЛТ через 1 неделю лечения ($p_1=0,012$, $p_2=0,009$; $p_3=0,012$ и $p_2=0,054$; $p_3=0,050$, соответственно).

Установленная корреляция ВГП с нарушениями антиоксидантного статуса детально обсуждалась в предыдущем разделе. У женщин с ВХБ, осложненным ВГП, в сравнении с пациентками, не имевшими этого осложнения, отмечался достоверно более низкий уровень СОД и селена.

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

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 клинических данных и лабораторных показателей у пациенток, имевших естественные роды и родоразрешение путем операции кесарева сечения, представлена в табл. 6.

Таблица 6 - Сравнительная характеристика клинических данных и 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		
	М	m	М	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, недели	31,6	0,8	26,8	1,5	0,005	0,014	0,050
Уровень ЖК, мкмоль/л, исходно	27,9	1,1	39,9	6,1	0,024	0,422	0,038
Уровень ЖК, мкмоль/л, через 1 нед. лечения	20	1,1	32	5,7	0,018	0,147	0,034
Уровень ЖК, мкмоль/л, через 2 нед. лечения	13,5	1	28,7	6	0,004	0,094	0,054
Уровень АЛТ, ЕД/л через 1 нед. лечения	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

Примечания: p₁ – достоверность различия средних (дисперсионный анализ), p₂ – критерий Манн-Уитни, p₃ - Колмогорова-Смирнова.

Пациентки с ВХБ, имевшие необходимость в проведении кесарева сечения, в сравнении с женщинами, имевшими естественное роды, были достоверно старше (31±0,7 лет vs. 28,7±0,7 лет; p₁=0,026, p₂=0,024).

Выявление ВХБ на более ранних сроках беременности оказалось взаимосвязано с наличием показаний к кесареву сечению (26,8±1,5 недели vs. 31,6±0,8 недели; (p₁=0,005, p₂=0,014; p₃=0,012).

У пациенток, имевших показания к кесареву сечению, уровень ЖК на момент постановки диагноза ВХБ (39,9±6,1 мкмоль/л vs. 27,9±1,1 мкмоль/л; p₁=0,024, p₃=0,038), а также через 1 и 2 недели лечения был достоверно выше, чем у женщин с ВХБ, имевших естественные роды (32±5,7 мкмоль/л vs. 20±1,1 мкмоль/л; p₁=0,018, p₃=0,034 и 28,7±6 мкмоль/л vs. 13,5±1 мкмоль/л; p₁=0,004, p₃=0,054).

Необходимость в проведении кесарева сечения чаще отмечалась у пациенток, имевших рецидив холестаза после его разрешения на фоне лечения

УДХК. Из 63 женщин, не имевших рецидива холестаза, кесарево сечение было проведено в 21 случае (33,3% ДИ: 23,3% - 44,7%), из 34 женщин, имевших реактивацию холестаза, необходимость в оперативном родоразрешении была отмечена у 19 пациенток (55,9% ДИ: 40,7% - 70,2%) ($p=0,027$).

Высокая достоверность выявленных взаимосвязей акушерских осложнений и клинико-лабораторных характеристик позволила использовать их для прогнозирования неблагоприятных исходов беременности.

При проведении сравнительного анализа клинических данных и лабораторных показателей у 61 больной, имевшей БС, и 50 беременных женщин группы контроля был выявлен ряд статистически достоверных отличий.

Больные, имевшие БС, в среднем были старше, чем женщины, не имевшие данной патологии во время беременности ($28,08 \pm 0,67$ лет vs. $24,4 \pm 0,47$ лет; $p < 0,001$).

Беременные с БС достоверно чаще имели в семейном анамнезе случаи ЖКБ. У пациенток с БС наследственность по ЖКБ была отягощена в 20 случаях (32,8% ДИ: 22,7%-44,3%), в то время как у женщин, не имевших БС, – лишь в (12% ДИ: 5,8%-21,8%) ($p=0,008$).

Была выявлена взаимосвязь между дислипидемией и БС во время беременности, что отразилось в более высокой частоте гиперхолестеринемии у беременных основной группы. Гиперхолестеринемия (ГиперХС) в основной группе отмечена в 42 случаях (68,9% ДИ: 57,4%-78,7%), тогда как в контрольной группе – в 18 (36% ДИ: 24,7%-48,8%) ($p=0,001$).

Функциональные расстройства двигательной активности желчного пузыря (ФРЖВП) достоверно чаще встречались у беременных с БС. Из 61 пациентки с БС ФРЖВП зафиксированы в 25 случаях (40,9% ДИ: 30,1%-52,7%), в контрольной группе нарушения сократительной функции желчевыводящих путей (ЖВП) отмечены лишь у 8 пациенток (16% ДИ: 8,6%-26,8%) ($p=0,003$).

Наличие БС сочеталось с более высокой частотой выявления СПКЯ. У пациенток с БС СПКЯ обнаружен в 10 случаях (16,4% ДИ: 9,4%-26,2%), у

беременных женщин, вошедших в контрольную группу – в 4 (8% ДИ: 3,3%-16,6%) ($p=0,031$).

Гормональные факторы оказали существенное влияние на формирование БС у наблюдавшихся беременных женщин. Среди беременных с БС по сравнению с беременными женщинами без него значительно чаще отмечалась многоплодная беременность, которая была выявлена у 11 пациенток с БС (18% ДИ: 10,6% - 28,1%) у 4 беременных женщин без БС (8% ДИ: 3,3% - 16,6%) ($p=0,03$).

Пациентки, имевшие БС, в 3 раза чаще принимали препараты прогестерона во время беременности и им в 7 раз чаще проводились процедуры ВРТ для наступления зачатия. В основной группе прием прогестинов во время беременности отмечен в 33 случаях (54,1% ДИ: 42,5%-65,4%), тогда как в группе контроля – в 8 (16% ДИ: 8,6%-26,7%) ($p<0,001$). Среди больных с БС беременность наступила с применением методик ВРТ у 18 пациенток (29,5% ДИ: 19,9%-40,8%), у женщин контрольной группы – в 2 случаях (4% ДИ: 1,3% -10,7%) ($p<0,001$).

Наличие БС у наблюдавшихся беременных пациенток было взаимосвязано с более высокой частотой функциональной диспепсии. Среди беременных женщин с БС функциональная диспепсия была выявлена в 24 случаях (39,3% ДИ: 28,6%-51,1%), в то время как у женщин, не имевших БС, симптомы функциональной диспепсии отмечены в 11 случаях (22% ДИ: 13,1%-33,7%) ($p=0,039$).

Заслуживающей внимания оказалась значительно более высокая распространенность запоров в группе беременных женщин с БС в сравнении с контрольной группой. У пациенток, имевших БС, запоры были отмечены в 19 случаях (31,2% ДИ: 21,3%-42,6%), у женщин, вошедших в группу контроля, нарушения моторной функции толстой кишки выявлены в 12 случаях (24% ДИ: 14,6% - 35,9%). Однако эти данные оказались статистически недостоверными ($p=0,268$).

В 68 случаях БС сочетался с ВХБ (70,1% ДИ: 58,3% - 81,5%).

В таблице 7 представлена сравнительная характеристика лабораторных показателей, определенных исходно и в динамике на фоне лечения УДХК у пациенток с ВХБ в зависимости от наличия БС.

Как следует из приведенных данных, средний возраст пациенток с ВХБ и БС был выше, чем у больных с ВХБ, не имевших БС. У пациенток с БС, осложнившим течение ВХБ, уровень лабораторных биохимических показателей (ЖК, АЛТ, АСТ, ЩФ, прямой билирубин) исходно оказался статистически достоверно более высоким, по сравнению с пациентками с ВХБ, не имевшими БС. Сходные различия в уровне ЖК, АЛТ и АСТ сохранялись через одну и две недели лечения УДХК. Таким образом, у пациенток с ВХБ при наличии БС отмечаются более выраженные изменения биохимических показателей функции печени и меньшая эффективность терапии УДХК.

Таблица 7 - Сравнительная характеристика лабораторных биохимических показателей, определенных исходно и в динамике на фоне лечения УДХК, у пациенток с ВХБ, имевших и не имевших БС

Показатель	Пациентки с ВХБ без билиарного сладжа (n=29)		Пациентки с ВХБ, имевшие билиарный сладж (n=68)		Достоверность различий		
	М	m	М	m	p ₁	p ₂	p ₃
Возраст, лет	27,83	1,03	30,47	0,59	0,021	0,014	0,020
ЖК, мкмоль/л, исходно	26,48	1,97	35,62	3,63	0,113	0,066	0,022
ЖК, мкмоль/л, через 1 неделю лечения	17,79	1,36	28,04	3,49	0,062	0,027	0,015
ЖК, мкмоль/л, через 2 недели лечения	11,45	1,21	23,40	3,67	0,038	0,018	0,003
АЛТ, ЕД/л, исходно	50,52	3,02	75,32	6,11	0,011	0,042	0,047
АСТ, ЕД/л, исходно	37,69	2,11	53,24	3,46	0,006	0,007	0,048
АСТ ЕД/л, через 1 неделю лечения	32,66	1,41	42,82	2,61	0,015	0,019	0,017
АСТ ЕД/л, через 2 недели лечения	28,07	0,76	32,82	1,22	0,015	0,022	0,108
ЩФ ЕД/л, исходно	158,03	13,54	207,53	20,67	0,136	0,040	0,044
Прямой билирубин, мкмоль/л, исходно	2,90	0,10	3,99	0,27	0,011	0,003	0,004
СОД ЕД/мл, исходно	186,94	5,09	177,27	4,68	0,241	0,045	0,177
ГТП, ЕД/л, исходно	5383,25	259,32	4741,76	114,95	0,011	0,025	0,097

Примечания: p₁ – достоверность различия средних (дисперсионный анализ), p₂ – критерий Манн-Уитни, p₃ – критерий Колмогорова-Смирнова.

БС достоверно чаще развивался среди пациенток, у которых беременность наступила с применением ЭКО и ВРТ. Из 73 женщин с естественно наступившей беременностью БС был обнаружен – у 47 (64,4% ДИ: 53,7% - 74,0%), из 24 женщин с беременностью после программ ЭКО и ВРТ - у 21 (87,5% ДИ: 73,0% - 95,3%) ($p=0,025$). Пациентки с ВХБ, имевшие БС, достоверно чаще принимали препараты половых гормонов в сравнении с пациентками, не имевшими БС. Из 29 пациенток с ВХБ, не имевших БС, половые гормоны принимали 14 (48,3% ДИ: 32,5% - 64,3%), из 68 женщин, имевших БС, – 47 (69,1% ДИ: 58,3% - 78,5%) ($p = 0,044$).

Каких-либо корреляций между предшествующим применением программ ВРТ и лабораторными биохимическими показателями у пациенток с ВХБ и БС выявлено не было.

Наличие БС у пациенток с ВХБ коррелировало с риском развития внутриутробной гипоксии плода. Из 29 женщин, не имевших БС, ВГП была выявлена в 3 случаях (10,3% ДИ: 3,9% - 22,8%); из 68 женщин, имевших БС, - в 26 (38,2% ДИ: 28,0% - 49,3%) ($p = 0,004$). Вероятным объяснением указанных различий может быть достоверно более частое развитие окислительного стресса при сочетании БС с ВХБ. Отражением окислительного стресса у пациенток с БС было снижение содержания ферментов антиоксидантной защиты (СОД, ГТП) в сыворотке крови, о чем более подробно говорилось ранее.

Из рис. 2 и 3, иллюстрирующих взаимосвязь возраста беременных с БС с наличием или отсутствием ЭКО перед наступлением беременности и применением прогестинов, следует, что больные с БС, имевшие беременность после ЭКО или принимавшие прогестины во время беременности, были достоверно старше по сравнению с пациентками с естественно наступившей беременностью и не принимавшими прогестины ($p<0,001$). При этом примечательным оказалось более частое применение пациентками, получавшими препараты половых гормонов, интравагинальных прогестинов по сравнению с пероральными формами (соответственно, 32,79% и 21,31%), вопреки ожиданиям меньшего нежелательного влияния прогестинов на гепатобилиарную систему при

их интравагинальном приеме и отсутствии первичного прохождения через печень.

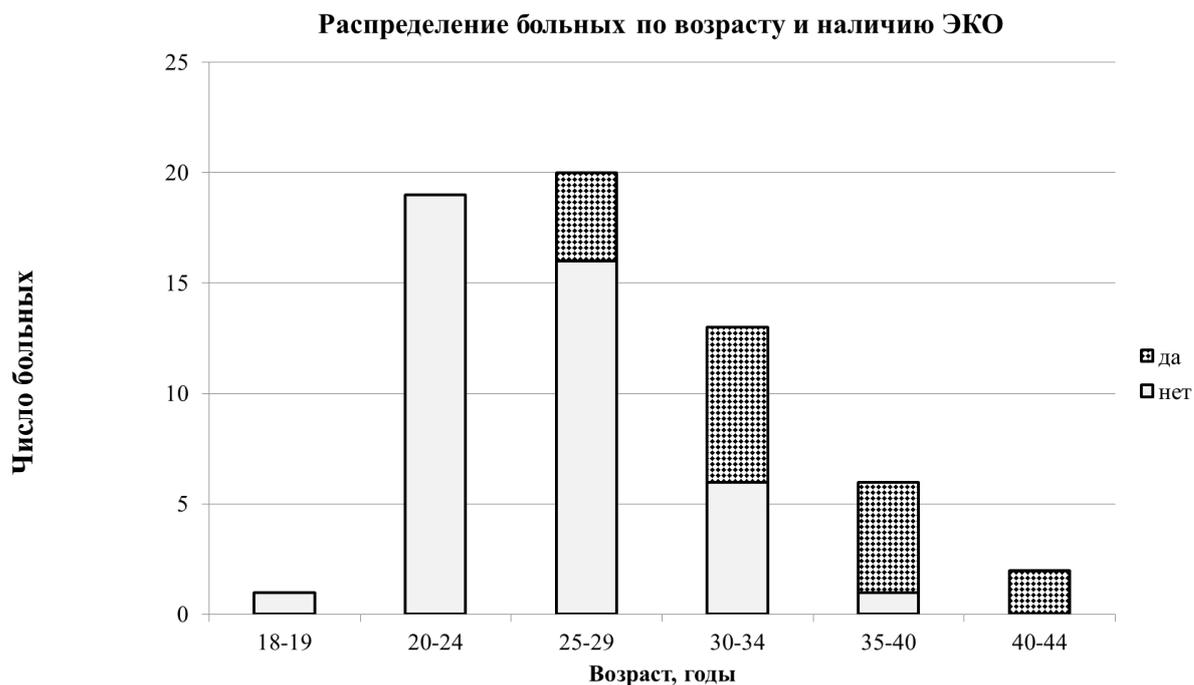


Рисунок 2 - Распределение больных с БС по возрасту в зависимости от наличия (да) или отсутствия (нет) ЭКО перед наступлением беременности

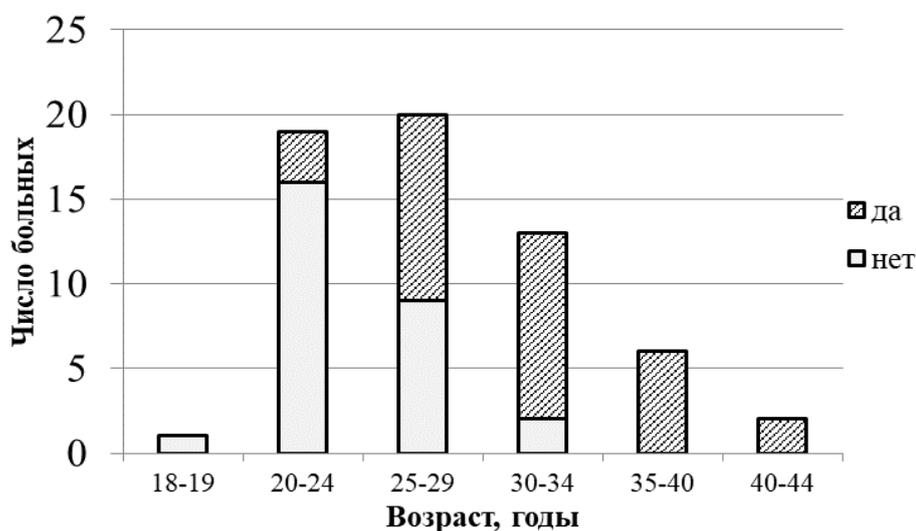


Рисунок 3 - Распределение беременных с БС по возрасту в зависимости от наличия (да) или отсутствия (нет) приема прогестинов во время беременности

У беременных с БС были обнаружены корреляции между наличием ФРЖВП (гипомоторная дискинезия желчевыводящих путей) и применением

прогестинов во время беременности ($r=0,366$, $p=0,004$), в том числе их интравагинальных форм ($r=0,27$, $p=0,035$), наступлением беременности после применения ВРТ ($r=0,265$, $p=0,039$), а также особенностями течения беременности: наличием многоплодной беременности ($r=0,563$, $p<0,001$), сроком беременности к моменту выявления БС ($r = -0,419$, $p=0,001$), наличием во время беременности функциональной диспепсии ($r=0,421$, $p=0,001$), функциональных кишечных расстройств ($r=0,374$, $p=0,003$), запоров ($r=0,303$, $p=0,018$).

У всех 11 пациенток, имевших многоплодную беременность, была выявлена дискинезия ЖВП (100,0% ДИ: 71,5% - 99,8%), из 50 женщин, имевших одноплодную беременность, дискинезия была обнаружена у 14 (28,0% ДИ: 17,9% - 40,3%) ($p=0,04$).

ФРЖВП были ассоциированы с более частым выявлением симптомов функциональной диспепсии: из 25 больных, имевших гипомоторную дискинезию ЖВП, симптомы функциональной диспепсии отмечены в 16 случаях (64,0% ДИ: 46,5% - 78,9%) из 36 больных, не имевших дискинезии ЖВП, функциональная диспепсия была обнаружена 8 случаях (22,2% ДИ: 12,1% - 36,0%) ($p=0,001$).

В наблюдавшейся группе пациенток с БС прием прогестинов был взаимосвязан практически с 7-кратным увеличением риска развития нарушения моторной функции кишечника. Из 33 беременных, принимавших прогестины, запор был выявлен у 17 (51,5% ДИ: 36,4% - 66,5%), из 28 больных, не получавших препараты прогестерона запор обнаружен в 2 случаях (7,1% ДИ: 2,3% - 18,3%) ($p<0,001$).

Примечательно, что интравагинальные формы препаратов прогестерона, несмотря на их парентеральный путь введения, также были в высокой степени ассоциированы с угнетением моторной функции кишечника. Из 20 беременных, принимавших прогестины интравагинально, запор был зафиксирован в 10 случаях (50,0% ДИ: 31,5% - 68,5%), из 41 больной, не получавшей прогестины, запор обнаружен в 9 случаях (22,0% ДИ: 12,4% - 34,9%) ($p=0,028$).

Гормональные факторы (использование ЭКО для наступления беременности, прием препаратов прогестерона) существенно увеличивали частоту токсикоза беременных в наблюдавшейся группе пациенток с БС. Из 33 беременных женщин, принимавших прогестин, ранний токсикоз был зафиксирован в 25 случаях (75,8% ДИ: 61,1% - 86,7%), тогда как из 28 пациенток, не получавших прогестин, токсикоз был выявлен лишь в 4 случаях (14,3% ДИ: 6,1% - 28,2%) ($p < 0,001$).

Из 18 случаев беременности, наступившей после применения ЭКО, 13 осложнились ранним токсикозом (72,2% ДИ: 52,4% - 86,7%), из 43 случаев естественно наступившей беременности 16 сопровождались ранним токсикозом (37,2% ДИ: 25,0% - 50,9%) ($p = 0,013$).

На фоне лечения УДХК и желчегонными препаратами полный регресс БС был достигнут в 34 случаях (55,74% ДИ: 44,06%-66,94%). Неполный регресс сладжа или отсутствие эффекта от терапии отмечены у 27 беременных (45% ДИ: 33,67%-56,76%).

При проведении однофакторного анализа были выявлены прогностические факторы, снижающие эффективность лечения БС: наступление беременности после программ ВРТ, прием прогестинов во время беременности, более старший возраст и наличие СПКЯ в анамнезе.

Была выявлена достоверная взаимосвязь между неполным регрессом БС после лечения и наличием у наблюдавшихся больных токсикоза беременных. Из 27 пациенток с неполным регрессом БС после лечения, токсикоз беременных был отмечен в 17 случаях (63,0% ДИ: 46,0% - 77,6%), из 33 женщин, его не имевших - в 12 случаях (36,4% ДИ: 22,9% - 51,8%) ($p = 0,036$).

Из 27 пациенток с неполным регрессом БС после проведенного лечения в 12 случаях (44,4% ДИ: 28,7% - 61,2%) беременность возникла после использования программ ВРТ. Из 33 пациенток с полным регрессом БС применение программ ВРТ для наступления данной беременности отмечалось в 3 случаях (18,2% ДИ: 9,0% - 31,9%) ($p = 0,027$). Из 33 пациенток, принимавших прогестин, полный регресс БС был достигнут у 11 (33,33%), а из 28 пациенток, не принимавших

прогестины, полный регресс БС был отмечен у 23 (82,14%) ($p < 0,001$). Отношение шансов полного регресса БС у пациенток, не принимавших и принимавших прогестины, составило 2,46 (доверительные границы к отношению шансов 1,48 – 4,11).

Была обнаружена обратная корреляция между возрастом пациенток и полным регрессом БС на фоне лечения (рис. 4). Из 20 женщин в возрасте моложе 25 лет полный регресс БС отмечен у 17 (85,0% ДИ: 68,3% - 94,3%), из 33 женщин в возрасте 25-34 года полный регресс БС был достигнут в 15 случаях (45,5% ДИ: 30,8% - 60,8%). Из 8 женщин возрастной группы 35 лет и старше полный регресс БС отмечен у 2 (25,0% ДИ: 8,5% - 52,7%) ($r = -0,419$, $p = 0,001$).

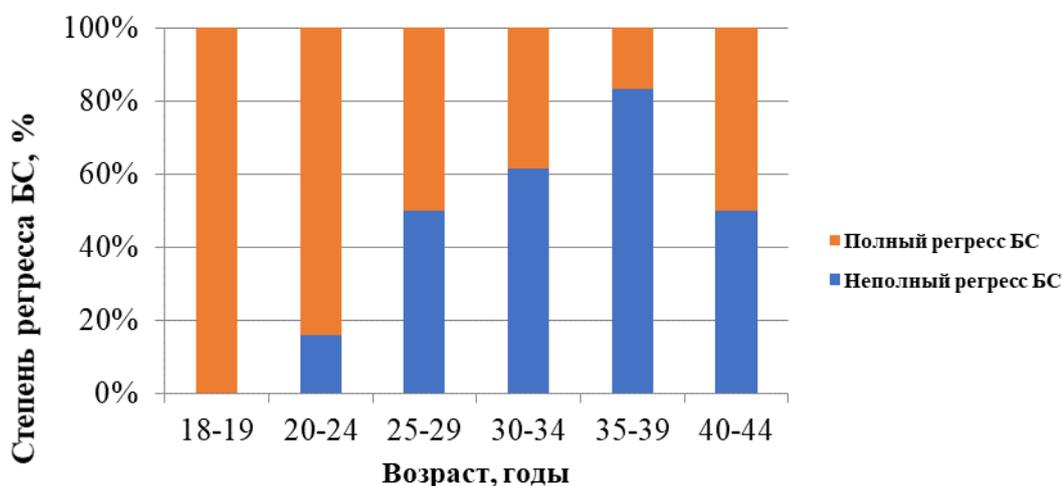


Рисунок 4 - Распределение больных по возрасту и степени регресса БС на фоне лечения

Из 51 женщины, не имевшей СПКЯ в анамнезе, полный регресс БС был зафиксирован у 31 (60,8% ДИ: 48,1% - 72,4%), в то время как из 10 женщин с СПКЯ в анамнезе полный регресс БС был отмечен у 3 (30,0% ДИ: 12,2% - 55,6%). Различия оказались близкими к достоверным ($p = 0,075$).

Возможно, одним из факторов, определяющим меньшую эффективность терапии БС у женщин с СПКЯ оказалась взаимосвязь этого заболевания с нарушениями липидного обмена у наблюдавшихся беременных пациенток. Гипертриглицеридемия (ГиперТГ) является одним из признанных факторов риска

ЖКБ [Diehl A.K., 1991]. Подтверждением связи между СПКЯ и гипертриглицеридемией явилось наличие ГиперТГ у 7 из 10 беременных с СПКЯ (70,0% ДИ: 44,4% - 87,8%), в то время как у 51 больных, не имевших СПКЯ, повышенный уровень триглицеридов был отмечен только в 9 случаях (17,6% ДИ: 9,8% - 28,6%) ($p=0,002$).

Полученные высокодостоверные данные, определяющие эффективность лечения БС, позволили в рамках многофакторного анализа по методу линейной регрессии прогнозировать эффективность терапии БС препаратами УДХК.

Таким образом, полученные результаты позволили определить факторы, способствующие развитию ВХБ и БС у беременных, уточнить особенности течения данных нарушений, а также оптимизировать схему их диагностики и лечения

ВЫВОДЫ

1. Среди беременных женщин с лабораторными признаками внутрипеченочного холестаза беременных (ВХБ) помимо больных с его клинически манифестной формой, протекающей с кожным зудом, имеется группа пациенток, у которых кожного зуда не отмечается. Отсутствие достоверных различий в течении заболевания, частоте осложнений беременности ($p>0,2$), выраженности лабораторных изменений исходно ($p>0,6$) и на фоне лечения ($p>0,3$) в группах пациенток с ВХБ, протекающим с кожным зудом и без него, позволяет рассматривать последний вариант как бессимптомную (субклиническую) форму ВХБ.

2. Применение препаратов женских половых гормонов и использование программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) являются факторами, способствующими реализации предрасположенности к ВХБ во время беременности. При ВХБ у пациенток с беременностью, наступившей после применения ВРТ, заболевание развивается на достоверно более раннем сроке, чем у пациенток с естественно наступившей беременностью ($p<0,001$). Применение препаратов половых гормонов у пациенток с ВХБ обуславливает бо́льшую

выраженность кожного зуда ($p=0,005$) и более высокую частоту рецидивирования заболевания на фоне лечения препаратами урсодеооксиголевой кислоты (УДХК) ($p<0,001$), бóльшую частоту развития преэклампсии ($p=0,005$) и определяет более частую необходимость проведения кесарева сечения ($p=0,003$).

3. Выявлена положительная корреляция между исходным уровнем желчных кислот (ЖК) у больных с манифестной формой ВХБ и выраженностью кожного зуда через одну и две недели лечения препаратами УДХК ($p=0,03$; $p<0,001$ и $p<0,001$, соответственно), что позволяет рассматривать динамику кожного зуда у таких пациенток на фоне лечения как отражение эффективности снижения уровня ЖК.

4. Изменение уровня ЖК в процессе лечения не коррелирует у больных с ВХБ с динамикой других лабораторных показателей функции печени: уровнем аланинаминотрансферазы ($p=0,115$), уровнем аспаратаминотрансферазы ($p=0,245$), общего билирубина ($p=0,313$), поэтому для контроля эффективности лечения ВХБ следует опираться на динамику содержания ЖК в сыворотке крови.

5. У больных с ВХБ обнаруживаются нарушения антиоксидантной защиты, проявляющиеся снижением уровня супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, селена и цинка. Бóльшая выраженность указанных изменений у больных с многоплодной беременностью ($p_1=0,024$, $p_2=0,011$, $p_3=0,004$), использовавших программы ВРТ ($p_2=0,006$, $p_3=0,009$), а также применявших во время беременности препараты половых гормонов ($p_1=0,005$, $p_2=0,004$, $p_3=0,001$), свидетельствует о существенной роли гормональных факторов в развитии окислительного стресса. Декомпенсации антиоксидантных защитных механизмов способствуют длительное течение ВХБ ($p=0,009$), низкая эффективность лечения кожного зуда ($p=0,004$), наличие билиарного сладжа (БС) ($p<0,045$), а ее развитие у пациенток с ВХБ сопровождается повышением риска осложнений беременности: преждевременных родов ($p < 0,05$), внутриутробной гипоксии плода ($p < 0,03$)), преэклампсии ($p < 0,03$)), а также увеличением частоты проведения кесарева сечения ($p < 0,04$).

6. Другими прогностическими факторами риска поздних гестационных осложнений и необходимости проведения кесарева сечения у пациенток с ВХБ являются: раннее начало и большая продолжительность ВХБ ($p=0,028$), реактивация холестаза после его регресса на фоне лечения УДХК ($p=0,044$), высокий уровень ЖК в сыворотке крови матери и низкая эффективность его снижения на фоне лечения препаратами УДХК ($p=0,014$), недостаточная эффективность лечения кожного зуда в случае манифестных форм ВХБ ($p=0,047$), незначительная динамика снижения уровня печеночных трансаминаз на фоне лечения УДХК ($p=0,05$).

7. Факторами риска формирования БС во время беременности являются отягощенная наследственность по желчнокаменной болезни ($p=0,008$), наличие сопутствующего ВХБ, применение препаратов половых гормонов во время беременности ($p<0,001$), более старший возраст пациенток ($p<0,001$), наличие функциональных расстройств желчевыводящих путей (ФРЖВП) ($p=0,003$) и синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) ($p=0,031$), дислипидемия ($p=0,001$), использование программ ВРТ для наступления беременности ($p<0,001$), многоплодная беременность ($p=0,03$).

8. Прогностическими факторами недостаточной эффективности лечения БС препаратами УДХК в период гестации являются более старший возраст пациенток ($p=0,001$), наличие СПКЯ в анамнезе ($p=0,075$), применение препаратов прогестерона во время беременности ($p<0,001$), наступление беременности с использованием программ ВРТ ($p=0,027$), наличие токсикоза беременных ($p<0,001$).

9. Своевременное выявление ВХБ и БС, адекватный динамический контроль за их течением и дифференцированный подход к ведению пациенток с использованием прогностических моделей оценки рисков осложнений и успешности терапии позволяет повысить эффективность лечения данных заболеваний, снизить вероятность развития опасных осложнений беременности, предотвратить развитие ЖКБ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая повышенный риск осложнений для плода у пациенток с ВХБ, целесообразно проведение скрининга беременных женщин с определением уровня сывороточных ЖК для выявления субклинически протекающего ВХБ. При этом особое внимание следует уделять беременным женщинам, принимающим препараты половых гормонов и имеющим беременность после использования программ ВРТ.
2. Пациенткам с бессимптомным и манифестным течением ВХБ для оценки эффективности лечения рекомендуется проведение динамического контроля уровня ЖК.
3. Пациентки, имеющие прогностические факторы недостаточной эффективности лечения билиарного сладжа в период гестации (более старший возраст, наличие СПКЯ в анамнезе, применение препаратов прогестерона во время беременности, наступление беременности с использованием программ ВРТ), требуют более длительного курса лечения БС с последующим наблюдением и проведением профилактических мер, направленных на предупреждение его рецидивов.
4. Беременным женщин более старшего возраста, имеющим отягощенную наследственность по ЖКБ, ФРЖВП, СПКЯ, дислипидемию, многоплодную беременность, ВХБ, применяющим препараты половых гормонов (в особенности интравагинальные формы), а также пациенткам с беременностью, наступившей с использованием программ ВРТ, начиная с ранних сроков беременности, рекомендуется проведение ультразвукового исследования желчного пузыря и желчевыводящих путей для своевременного выявления, лечения и профилактики БС и ЖКБ.
5. Разработанные модели оценки исходов беременности при ВХБ и результатов лечения БС у беременных целесообразно использовать в клинической практике акушеров-гинекологов и гастроэнтерологов для прогнозирования течения беременности при ВХБ и эффективности лечения БС у беременных.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Успенская Ю.Б.,** Кузнецова И.В. Роль женских половых гормонов в развитии билиарной патологии (обзор литературы и первый опыт собственных наблюдений). // **Consilium medicum.** – 2012. – Том 14, №6. – С.-80-85.
2. **Успенская Ю.Б.,** Кузнецова И.В. Желчнокаменная болезнь у женщин: особенности патогенеза, подходы к лечению (обзор литературы и первый опыт собственных наблюдений). // **Гинекология.** – 2013. — Том 15, №1. – С. 70-76.
3. **Успенская Ю.Б.,** Гончаренко Н.В. Современное состояние проблемы холестаза беременных. // **Проблемы женского здоровья.** – 2013. –Том 8, №3. – С.70-77.
4. **Успенская Ю.,** Кузнецова И., Гончаренко Н., Суханова Г. Функциональное нарушение печени в первой половине беременности. // **Врач.** – 2013. – №12. – С.70-74.
5. **Uspenskaya Y.,** Kuznetsova I., Goncharenko N. / Risk factors increase the activity of liver transaminases in the first half of pregnancy and possibility of its correction. // **Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia.** – 2014. - Vol. XXXVI - n. 1. – P. 290-293.
6. **Успенская Ю.Б.,** Кузнецова И.В. Желчнокаменная болезнь как коморбидное синдрому поликистозных яичников заболевание. **Гинекология.** - 2015. - Том.17. №3. – С. 30-34.
7. **Uspenskaya Y.B.,** Kuznetsova I.V. / Polycystic ovary syndrome-another risk factor for gallstone disease // **Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia.** – 2015. - Vol. XXXVII- n. 4. – P. 207-212.
8. **Успенская Ю.Б.,** Кузнецова И.В. Дифференциальная диагностика субклинического изолированного повышения трансаминаз печени во второй половине беременности. **Гинекология.** – 2015. – Том 17, №5. – С.14–18.
9. Успенская Ю.Б. Современные возможности профилактики и лечения желчнокаменной болезни в период беременности // **Фарматека.** – 2016. - №12. – С.20-29.

10. **Успенская Ю.Б., Шептулин А.А.** Особенности патогенеза, диагностики и лечения желчнокаменной болезни при беременности. **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2017. – Том. 27, №2. – С. 111-116.
11. **Успенская Ю.Б., Шептулин А.А.** Клиника, диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза беременных. **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2017. – Том.27, №4. – С.96-102.
12. **Успенская Ю.Б., Шептулин А.А., Кузнецова И.В., Гитель Е.П., Гончаренко Н.В., Герасимов А.Н.** Факторы риска неблагоприятных исходов беременности у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных. **Гинекология.** - 2018. -Том 20, №1. - С. 73-76.
13. **Успенская Ю.Б., Кузнецова И.В., Шептулин А.А., Гончаренко Н.В., Герасимов А.Н., Амирсаламова М.М.** Прием препаратов половых гормонов как фактор риска развития патологии гепатобилиарной системы у беременных. **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2018. – Том.28, №4. - С.56-66.
14. **Успенская Ю.Б., Шептулин А.А., Кузнецова И.В., Гитель Е.П., Мурашко А.В., Гончаренко Н.В., Герасимов А.Н., Мельник Е.В., Тарасова О.М., Корсунская Е.В., Тугаринова Г.В., Гиндис А.А., Середина Т.А.** Бессимптомный внутрипеченочный холестаз беременных: особенности течения, диагностики и лечения. **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2018. – Том.28, №2. – С. 56-64.
15. **Успенская Ю.Б., Шептулин А.А., Кузнецова И.В., Гончаренко Н.В., Герасимов А.Н.** Роль нарушений антиоксидантной защиты в течении внутрипеченочного холестаза беременных и развитии гестационных осложнений. **Медицинский алфавит. Современная гинекология.** - 2018. - Том 2, №13. - С.11-15.

16. Успенская Ю.Б., Шептулин А.А., Кузнецова И.В. Факторы риска и особенности лечения билиарного сладжа во время беременности. **Consilium Medicum.** – 2018. Том.20, №6. – С.37–40.

17. Успенская Ю.Б., Кузнецова И.В., Шептулин А.А. Сложности дифференциальной диагностики внутрипеченочного холестаза беременных. **Медицинский алфавит. Современная гинекология.** – 2018. – Том. 22, №3. – С.51-56.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ:

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

БС - билиарный сладж

ВГП – внутриутробная гипоксия плода

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ВХБ – внутрипеченочный холестаз беременных

ГГТП - γ-глутамилтранспептидаза

ГТП – глутатионпероксидаза

ГиперТГ – гипертриглицеридемия

ГиперХС – гиперхолестеринемия

ЖВП – желчевыводящие пути

ЖК - желчные кислоты

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ИМТ - индекс массы тела

СОД - супероксиддисмутаза

УДХК - урсодеоксихолевая кислота

ФРЖВП – функциональные расстройства желчевыводящих путей

ЩФ - щелочная фосфатаза

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение