

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

На правах рукописи

Успенская Юлия Борисовна

**Особенности клиники, диагностики и лечения заболеваний гепатобилиарной
системы во время беременности**

Специальность: 14.01.28 Гастроэнтерология.
14.01.01 Акушерство и гинекология.

**Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Научные консультанты:
д.м.н., профессор А.А. Шептулин
д.м.н., профессор И.В. Кузнецова

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У БЕРЕМЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1. Современное состояние проблемы внутрипеченочного холестаза беременных ...	14
1.1.1. Этиология и патогенез ВХБ.....	14
1.1.2. Клинические проявления ВХБ	16
1.1.2. Лабораторная диагностика ВХБ.....	18
1.1.3. Прогноз ВХБ для матери и плода	19
1.1.4. Окислительный стресс и ВХБ.....	22
1.1.5. Лечение ВХБ.....	24
1.2. Билиарный сладж во время беременности	27
1.2.1. Патогенез ЖКБ	30
1.2.2. Молекулярные механизмы участия женских половых гормонов в процессах камнеобразования	32
1.2.3. Клинические проявления БС и ЖКБ во время беременности	37
1.2.4. Диагностика БС	38
1.2.5. Консервативное лечение и профилактика билиарного сладжа во время беременности	38
1.2.6. Лечение клинически манифестной формы ЖКБ и билиарного сладжа во время беременности	40
1.4. Влияние препаратов половых гормонов на развитие внутрипеченочного холестаза беременных и билиарного сладжа во время беременности.	42
1.5. Первичный склерозирующий холангит и беременность	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	47
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ДАННЫЕ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С ВХБ.....	57

3.1. Клиническая характеристика больных с ВХБ.....	57
3.2. Исходные данные лабораторного обследования у пациенток с ВХБ и их динамика на фоне лечения УДХК.....	65
ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕССИМПТОМНОЙ И КЛИНИЧЕСКИ МАНИФЕСТНОЙ ФОРМ ВХБ	75
4.1. Клинико-anamnestические данные и исходные лабораторные показатели	75
у пациенток с клинически манифестной и бессимптомной формами ВХБ	75
4.2. Сравнительный анализ динамики лабораторных показателей у	80
пациенток с клинически манифестной и бессимптомной формами ВХБ на	80
фоне лечения	80
4.3. Анализ течения манифестных форм ВХБ.....	82
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ, ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА НА ТЕЧЕНИЕ ВХБ И БЕРЕМЕННОСТИ.....	89
5.1. Влияние приема препаратов половых гормонов на течение ВХБ	89
5.2. Влияние применения программ ВРТ на течение ВХБ	91
5.2. Оценка антиоксидантного статуса у пациенток с ВХБ и его влияние на течение ВХБ и развитие поздних гестационных осложнений	93
5.3.1. Взаимосвязь клинических особенностей и антиоксидантного статуса у пациенток с ВХБ.....	94
5.3.2. Взаимосвязь нарушений антиоксидантного статуса и осложнений беременности.....	97
ГЛАВА 6. ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ВХБ.....	99
6.1. Факторы риска преждевременных родов	99
6.2. Факторы риска преэклампсии	101
6.3. Факторы риска внутриутробной гипоксии плода	103
6.4. Факторы, способствующие более частому проведению кесарева сечения	104
6.5. Модели прогнозирования неблагоприятных исходов беременности	106

у пациенток с ВХБ	106
6.5.1. Прогноз риска преждевременных родов	106
6.5.2. Прогноз риска развития внутриутробной гипоксии плода.....	108
6.5.3. Прогноз риска развития преэклампсии.....	112
6.5.4. Прогноз риска проведения кесарева сечения	115
ГЛАВА 7. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ, ОТРАЖАЮЩИЕ СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА ВХБ.....	118
ГЛАВА 8. ОСОБЕННОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ, ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БИЛИАРНОГО СЛАДЖА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ	127
8.1. Клиническая характеристика больных с БС	127
8.2. Сравнительный анализ клинических данных и лабораторных показателей у пациенток с БС и беременных контрольной группы.....	137
8.3. Особенности возникновения, течения и лечения билиарного сладжа на фоне ВХБ.....	140
8.4. Влияние применения препаратов половых гормонов во время.....	142
беременности на развитие билиарного сладжа	142
8.5. Прогнозирование эффективности лечения БС во время.....	145
беременности.....	145
ГЛАВА 9. ОБСУЖДЕНИЕ.....	153
ВЫВОДЫ	171
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	174
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	176
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	178

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В последние десятилетия заболевания органов пищеварения стабильно занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости населения во всем мире. С 1996 г по 2014 г в Российской Федерации общая заболеваемость по классу «Заболевания органов пищеварения» выросла с 99,4 на 1000 населения до 118,7 на 1000 населения. В 2014 г. в нашей стране зарегистрировано около 17 млн новых случаев заболеваний органов пищеварения (ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава РФ, 2015). При этом значимой составляющей среди гастроэнтерологических заболеваний является патология органов гепатобилиарной системы. За последние 5 лет 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 [3].

Среди причин, способствующих развитию заболеваний органов гепатобилиарной системы, рассматривается роль наследственных, экологических, инфекционных, стрессовых факторов, образа жизни, особенностей режима и рациона питания [11, 12, 42, 49]. В последнее время особый интерес вызывает изучение роли гормональных факторов в этиологии и патогенезе заболеваний печени и желчевыводящих путей [186]. Хорошо известно, что для ряда гастроэнтерологических заболеваний (желчнокаменная болезнь, некоторые формы синдрома раздраженного кишечника, первичный билиарный холангит) женский пол является одним из факторов риска [32, 186].

Предполагается, что определяющую роль в гендерном различии предрасположенности к заболеваниям играют как эндогенные, так и экзогенные

половые гормоны. Тем не менее, точные механизмы участия половых гормонов в патогенезе заболеваний органов системы пищеварения до конца не определены, а меры профилактики и лечения не разработаны.

Одной из нерешенных проблем гастроэнтерологии является патология органов гепатобилиарной системы в период беременности. Некоторые заболевания печени являются специфичными только для беременности, например, внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ), острый жировой гепатоз. Данные патологические состояния у беременных ассоциированы с высокой частотой перинатальных осложнений [17, 22]. Неспецифичность симптомов заболеваний и ограниченность диагностических возможностей у беременных создают сложности в выявлении этих нарушений. На сегодняшний день фактически не существует специфических маркеров для дифференциальной диагностики неинфекционных заболеваний печени во время беременности, и диагноз ставится на основании совокупности лабораторных и клинических данных. Следует отметить, что некоторые заболевания печени имеют клинические и лабораторные признаки, схожие с таковыми при патологии печени, характерной для периода беременности, что затрудняет их дифференциальную диагностику. Зачастую это приводит к неверным заключениям об этиологии заболевания и выбору неправильной тактики лечения, что может иметь серьезные последствия у данной категории больных. В то же время недостаточно изучены особенности течения хронических заболеваний печени во время беременности и до конца не определена тактика их лечения. Круг препаратов, безопасных у беременных, весьма узок, что обуславливает трудности терапии этих состояний и непрекращающийся поиск «идеальных» для периода беременности методов лечения. Таким образом, повышенный интерес исследователей к указанным вопросам и высокая распространенность данных заболеваний свидетельствуют о том, что проблема диагностики и лечения заболеваний печени у беременных еще далека от своего окончательного решения.

Несмотря на возможность развития желчнокаменной болезни (ЖКБ) в любом возрасте и у лиц обоего пола, во всех этнических группах в большей степени этой патологии подвержены женщины. 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 [20, 129, 206]. С увеличением возраста половые различия в предрасположенности к ЖКБ нивелируются.

Вероятность развития ЖКБ коррелирует с частотой и числом беременностей и родов, что свидетельствует в пользу участия гормональных факторов в патогенезе заболевания [55, 169, 255]. Во время беременности организм женщины находится под влиянием линейно повышающихся с ранних сроков концентраций эстрогенов и прогестерона, изменяющих функционирование практически всех органов и систем, в том числе и гепатобилиарной системы.

Распространенность во время беременности предкаменной начальной стадии ЖКБ - билиарного сладжа (БС) - достигает 30% [134, 255]. Частота выявления конкрементов желчного пузыря возрастает по мере увеличения срока беременности и составляет на ранних сроках гестации - 3,1% в послеродовом периоде - 12%, тогда как у нерожавших женщин того же возраста - лишь 1,3% [139, 202].

В 60% случаев БС и в 28% случаев - конкременты желчного пузыря подвергаются спонтанному регрессу после родов в связи с восстановлением нормального уровня половых гормонов в послеродовом периоде [73]. Вместе с тем, восстановление сократительной способности желчного пузыря после родов может способствовать перемещению микролитов и конкрементов из желчного пузыря в пузырный или общий желчный протоки с развитием билиарной колики или других обтурационных осложнений. Возможно, именно по этой причине 1-3% женщинам в течение первого года после родов проводится холецистэктомия из-за наличия клинических симптомов или осложнений холелитиаза [84]. Если принять во внимание, что ежегодно в России происходит около 2 млн родов, то, произведя расчеты, можно заключить, что в России примерно 20 000 женщинам молодого возраста ежегодно в течение первого года после родов производится холецистэктомия. В связи с этим, предупреждение развития холелитиаза во время беременности имеет большое значение. Однако в настоящее время не существует рекомендаций по предотвращению развития ЖКБ и БС во время беременности в

связи со сложившимся представлении об их транзиторности при возникновении *de novo* в этот период.

Одним из важных факторов, способствующих развитию ЖКБ, является прием препаратов женских половых гормонов [31, 51]. В последние годы этот фактор становится все более актуальным в связи с широким применением женских половых стероидных гормонов как для контрацепции, так и при лечении различной гинекологической и акушерской патологии [36, 39, 40]. Однако исследований, посвященных влиянию применения препаратов женских половых гормонов на развитие заболеваний ЖП во время беременности, не проводилось. В связи с этим возникла необходимость определения групп риска развития заболеваний билиарной системы во время беременности и разработки мер профилактики и лечения ЖКБ 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 исследования

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 работы

Результаты проведенного исследования обосновывают необходимость проведения скрининга беременных женщин на наличие бессимптомных форм ВХБ с определением сывороточных желчных кислот (ЖК), 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 улучшать 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.

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 урсодеоксихолевой 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 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 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 персонифицированный 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 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.

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).

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.

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).

Соответствие паспорту научной специальности

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

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 15 статей - в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации

Материалы диссертации изложены на 203 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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У БЕРЕМЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

К наиболее частым неинфекционным заболеваниям гепатобилиарной системы во время беременности относят внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) и желчнокаменную болезнь (ЖКБ).

1.1. Современное состояние проблемы внутрипеченочного холестаза беременных

ВХБ является одним из самых распространенных заболеваний печени, ассоциированных с беременностью. ВХБ – это холестатическое заболевание, характеризующееся кожным зудом, повышением в крови уровня aminотрансфераз и желчных кислот, возникающее во II или III триместрах беременности, и спонтанным исчезновением симптомов и лабораторных признаков в течение 2-3 недель после родов. Распространенность ВХБ варьирует в различных географических зонах и этнических группах и в среднем достигает 1,5-2% [17, 144].

1.1.1. Этиология и патогенез ВХБ

В основе ВХБ лежит врожденная конституциональная неполноценность транспортных систем печени, обуславливающая развитие необычной холестатической реакции на высокие концентрации продуцируемых во время беременности эстрогенов и прогестерона [148]. В пользу роли гормональных факторов свидетельствуют рецидивы кожного зуда при повторных беременностях и при приеме эстроген-содержащих препаратов, более частое его возникновение при многоплодных беременностях и исчезновение через несколько суток после рождения ребенка после возврата к норме уровня плацентарных гормонов. Половые гормоны и их метаболиты нарушают функцию печеночных белков-транспортёров и подавляют захват желчных кислот (ЖК) из крови и их перенос из гепатоцита в желчный каналец [98]. Холестаз беременных часто носит семейный характер и развивается у близких родственников по женской линии. Помимо этого ВХБ

является одним из самых распространенных наследственных холестатических заболеваний печени. У членов семьи беременных, больных холестазом, антигены тканевой совместимости HLA B8 и HLA Bw 16 обнаруживают чаще, чем в популяции.

Накопленные к настоящему моменту данные молекулярно-генетических исследований указывают на определяющую роль мутаций генов, кодирующих мембранные транспортные протеины, в развитии нарушений гепато-билиарного транспорта под воздействием эстрогенов. Развитие холестаза во время беременности связывают со снижением активности АТФ-зависимых транспортных печеночных белков каналикулярной мембраны ABCB11 (BSEP) и ABCB4 (MD3), участвующих в переносе ЖК и фосфолипидов на фоне высоких концентраций плацентарных гормонов. Мутации в переносчике фосфолипидов ABCB4 (MDR3), который участвует в транспорте фосфолипидов в желчь, выявляются у 15% пациенток с ВХБ. Идентифицировано около 10 различных гетерозиготных мутаций гена MDR3, и любая из них потенциально может приводить к нарушению транспортной функции белка-переносчика фосфолипидов [86, 133, 150, 170]. Мутации MDR3 также ассоциированы с наследственными хроническими холестатическими заболеваниями печени: прогрессирующим семейным внутрипеченочным холестазом 3 типа и ЖКБ [131, 254], а мутации генов ABCB11 (BSEP) – с развитием семейного прогрессирующего внутрипеченочного холестаза 2 типа и доброкачественного рецидивирующего холестаза 2 типа. В связи с этим при обследовании пациенток с предполагаемым ВХБ следует обращать особое внимание на наличие в личном и семейном анамнезе ВХБ, ЖКБ и холестаза при приеме оральных контрацептивов. Описаны генный полиморфизм и других протеинов каналикулярной мембраны, ассоциированных с развитием ВХБ (например, ABCC2) [63], некоторые варианты которого увеличивают вероятность развития холестаза беременных в 4 раза.

В недавних исследованиях были обнаружены механизмы холестатического влияния прогестерона и его метаболитов. Избыточные концентрации метаболитов

прогестерона оказывают инактивирующее влияние на фарнезоидные ядерные X рецепторы, играющие ключевую роль в регуляции экспрессии генов метаболизма и транспорта желчных кислот в гепатоцитах. Одним из таких сульфатированных метаболитов прогестерона является эпиаллопрегненалона сульфат, ингибирующий эффект которого на фарнезоидные ядерные X рецепторы (FXR) приводит к уменьшению транспорта желчных кислот и секреции фактора роста фибробластов-19 (FGF-19), участвующего в гомеостазе ЖК [147]. Помимо этого, в недавнем исследовании S.W.Van Mil и соавт. (2007) продемонстрировано участие функциональной вариабельности самих ядерных фарнезоидных X-рецепторов FXR(NR1H4), в развитии ВХБ [123].

Определенная роль в развитии ВХБ принадлежит экзогенным факторам. К ним относятся сезонные колебания заболеваемости (более высокая в зимнее время года) и алиментарные факторы (недостаток селена в рационе). Селен является кофактором антиоксидантных ферментов печени, однако его роль в регуляции секреции желчи пока не ясна [149].

1.1.2. Клинические проявления ВХБ

Наиболее часто ВХБ возникает в третьем триместре беременности, когда уровень половых гормонов достигает своего максимума. Так, продукция прогестерона к концу беременности возрастает в 20-40 раз, а концентрация эстрогенов может увеличиваться в 1000 раз [268]. Вместе с тем в последние годы все чаще наблюдается более ранняя манифестация холестаза беременных: во втором и даже в первом триместрах беременности. Эта тенденция прослеживается в группе пациенток с наступлением беременности с применением вспомогательных репродуктивных технологий и после индукции овуляции. По-видимому, это может быть связано как с более высоким уровнем эндогенных половых гормонов в первой половине беременности в результате их повышенной продукции под влиянием индукторов суперовуляции и на фоне более частых многоплодных беременностей,

так и за счет экзогенных гормонов (эстрогенов и прогестинов), широко назначаемых этой категории беременных.

Ведущими патогенетическими механизмами, лежащими в основе клинических проявлений холестаза, являются избыточное поступление элементов желчи в кровь, уменьшение или отсутствие желчи в кишечнике, воздействие компонентов желчи на печеночные клетки и каналы.

Традиционно принято считать, что кожный зуд является неотъемлемым симптомом ВХБ. При ВХБ, как и при внутрипеченочном холестазе любой этиологии, кожный зуд развивается в результате попадания ЖК, других компонентов желчи и пруритогенов в системный кровоток и периферические ткани [207].

Согласно классическим представлениям, ВХБ манифестирует кожным зудом во 2-3 триместрах беременности без наличия первичных кожных высыпаний. На сегодняшний день установлены несколько веществ-кандидатов, ответственных за развитие кожного зуда. Самые убедительные доказательства накоплены в отношении ЖК, аутоаксина и липофосфатидной кислоты, некоторых сульфатированных метаболитов прогестерона и способности высоких концентраций эстрогенов активировать серотонинергические и опиоидные пути нейротрансмиссии [64, 75, 137, 210, 211, 253].

Важно отметить, что наличие и выраженность кожного зуда при хронических холестатических заболеваниях печени не считаются прогностически значимыми факторами и в ряде случаев не отражают тяжесть холестаза [74, 181].

Учитывая вышесказанное, можно предположить, что кожный зуд при ВХБ, как и при внутрипеченочном холестазе любой этиологии, представляет собой сложный симптомокомплекс и, по-видимому, не всегда коррелирует с истинной тяжестью холестаза.

Вместе с тем до настоящего времени диагностический поиск в направлении ВХБ проводится, как правило, лишь при наличии у беременных пациенток кожного зуда или (в тяжелых случаях) при развитии желтухи, появлении желчных пигментов

в моче или стеатореи, а также при случайном выявлении лабораторных признаков повреждения печени. В литературе имеются лишь единичные описания пациенток с ВХБ, протекавшим без зуда, однако крупных исследований, посвященных изучению бессимптомных форм ВХБ не проводилось. В единственном ретроспективном исследовании D. Feng и соавт. оценивались исходы беременности у пациенток с ВХБ и беременных женщин, не имевших кожного зуда, но у которых был повышен уровень ЖК в сыворотке крови [117]. При сравнительном анализе исходов беременности риск мертворождения у пациенток, не имевших симптомов ВХБ, не отличался или даже превосходил аналогичный риск у пациенток с ВХБ и наличием кожного зуда (3,5% и 0,5%, соответственно; $p < 0,001$).

Желтуха при ВХБ возникает в 20% случаев и присоединяется через 1-4 недели после появления зуда, неинтенсивная, и сопровождается потемнением мочи, осветлением кала. При наличии желтухи может наблюдаться стеаторея. Выраженная желтуха может сопровождаться слабостью, быстрой утомляемостью, диспепсией. Размеры печени остаются в пределах нормы [98].

1.1.2. Лабораторная диагностика ВХБ

Свойственные нормально протекающей беременности физиологически повышенные уровни половых гормонов определяют изменения некоторых лабораторных показателей. Определение щелочной фосфатазы (ЩФ) как маркера холестаза теряет у беременных свою специфичность, так как в этот период дополнительным источником данного фермента становится плацента, и активность его продукции линейно возрастает с увеличением срока беременности. Плацентарная фракция ЩФ в конце беременности составляет около 50% от общего уровня ЩФ сыворотки крови. В третьем триместре беременности отмечается повышение уровней холестерина, триглицеридов, факторов свертывания крови. С другой стороны, отмечается снижение уровня гемоглобина, альбумина, общего белка, антитромбина III и мочевой кислоты. Не изменяются уровни трансаминаз, билирубина, показатель протромбинового времени [127,144].

Маркерами холестаза являются повышение уровней γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, прямого билирубина. Однако часто даже на фоне выраженных клинических проявлений холестаза беременных данные показатели могут оставаться в пределах нормальных значений. Повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) является универсальным маркером разрушения гепатоцитов разного генеза, и их повышение лишь сигнализирует о необходимости поиска причин повреждения печени. Наиболее информативным и чувствительным маркером ВХБ является повышенный уровень желчных кислот (ЖК). Повышение суммарной концентрации ЖК свыше 8-10 мкмоль/л считается диагностически значимым [1, 174, 191]. При ВХБ отмечается увеличение содержания ЖК в крови выше 10 мкмоль/л, которое может превышать нормальные показатели в 200 раз с изменением соотношения холевая/хенодезоксихолевая кислота более чем в 1,5 раза. Активность аминотрансфераз может увеличиваться в 2-10 раз.

Стеаторея, наблюдаемая при тяжелых формах ВХБ, приводит к нарушению всасывания в кишечнике жирорастворимых витаминов, в особенности, витамина К, что проявляется снижением уровня протромбина и увеличением протромбинового времени. Биопсия печени для постановки диагноза не является необходимой, поскольку гистологические признаки неспецифичны.

1.1.3. Прогноз ВХБ для матери и плода

Несмотря на выраженные клинические проявления в виде интенсивного кожного зуда, доставляющего значительный дискомфорт, в целом заболевание для матери прогностически благоприятно в связи с его полным разрешением в послеродовом периоде [200]. В то же время нарушение абсорбции витамина К при наличии стеатореи может быть причиной коагулопатических кровотечений в послеродовом периоде. У пациенток с ВХБ повышен риск желчнокаменной болезни при повторных беременностях. ВХБ рецидивирует при последующих беременностях в 45-70% случаев.

В то же время беременные с ВХБ составляют группу риска по развитию перинатальных осложнений. Среди неблагоприятных осложнений для плода наиболее частыми являются преждевременные роды, дистресс-синдром, мекониальные воды, внутриутробная гибель плода [144]. При этом до настоящего времени вероятность развития этих осложнений точно прогнозировать не представляется возможным. Клинические проявления ВХБ нельзя считать информативными при оценке перинатальных рисков из-за их индивидуальной вариабельности. Единственным доказанным прогностическим ориентиром в настоящее время считается высокий уровень ЖК в сыворотке крови матери [127]. В крупном проспективном популяционном исследовании, проведенном британскими учеными, подтверждено увеличение риска внутриутробной гибели плода при тяжелом ВХБ, характеризующимся повышением сывороточной концентрации ЖК выше 40 мкмоль/л [62]. Удвоение сывороточного уровня желчных кислот коррелирует с 200% увеличением риска внутриутробной гибели плода, 66% риском преждевременных родов и 55% риском мекониальных вод [62].

В печени плода желчные кислоты синтезируются уже в конце первого триместра беременности [90]. При неосложненном течении беременности концентрация желчных кислот в крови плода даже несколько выше, чем в материнском кровотоке. У плода обнаруживаются преимущественно конъюгаты холевой и хенодеоксихолевой кислот. При развитии ВХБ концентрация материнских ЖК повышается в 2-20 раз. При этом в крови плода также происходит повышение содержания ЖК, тем не менее, их уровень не достигает материнских значений [57, 219, 260].

ЖК оказывают повреждающее воздействие на плаценту. К специфическим гистологическим изменениям в плаценте относят атрофию трофобласта и расширение материнских сосудистых лакун. На фоне ВХБ в плаценте повышается перекисное окисление липидов, карбонилирование белков и снижаются активность и экспрессия антиоксидантных ферментов [193,194]. Результатом этих процессов являются окислительное повреждение и усиление апоптоза в структурах плаценты. Внезапная смерть плода при ВХБ может быть не связана с хронической

плацентарной недостаточностью. Согласно одной из гипотез, нарушение сердечного ритма плода под действием высокого уровня желчных кислот может быть причиной его внезапной смерти [243]. Это предположение подтверждено в исследованиях с изучением плодовой ЭКГ у пациенток с ВХБ. Было показано, что при ВХБ у плода чаще регистрируются тахи- и брадикардия, суправентрикулярная тахикардия и трепетание предсердий [162, 237].

В эксперименте была продемонстрирована высокая чувствительность кардиомиоцитов плода к повреждающему воздействию ЖК. Конъюгаты ЖК вызывают нарушение амплитуды, ритма сердечных сокращений и десинхронизацию динамики высвобождения кальция из кардиомиоцитов. Вместе с тем подобного влияния на сердечную деятельность матери высокие концентрации ЖК не оказывают.

Одним из механизмов возникновения нарушений сердечного ритма плода при ВХБ является стимулирующее воздействие ЖК на мускариновые M2 рецепторы кардиомиоцитов плода [69]. В результате этого взаимодействия снижаются амплитуда, ритм сердечных сокращений и нарушается гомеостаз кальция в кардиомиоцитах [68].

Другими авторами в качестве возможного предиктора внезапной смерти плода рассматривается увеличение интервала PR на плодовой ЭКГ [251]. Причины большей чувствительности кардиомиоцитов плода к аритмогенному действию ЖК пока не ясны.

Еще одной предполагаемой причиной внутриутробной гибели плода может быть нарушение функции его коры надпочечников. В недавнем исследовании продемонстрировано снижение уровня кортизола у плода при тяжелом ВХБ [136]. В эксперименте у животных с моделированным внутрипеченочным холестазом отмечалось значимое снижение мРНК сурфактант-протеина А по сравнению с контрольной группой. Высокий уровень ЖК в материнской крови сопровождался возникновением патологических изменений в легочной ткани плода (расширение и полнокровие интерстициальных легочных капилляров, утолщение альвеолярных перегородок, умеренная фокальная воспалительная экссудация и локальные

кровоизлияния в альвеолы). При электронной микроскопии в альвеолярных эпителиоцитах II порядка выявлено уменьшение количества микроворсинок, вакуолизация митохондрий, распад цитоплазмы и усиление процесса опорожнения ламеллярных телец [238].

В одном из исследований у новорожденных от матерей с ВХБ и наличием перинатальных осложнений (дистресс плода, респираторный дистресс плода, неонатальная асфиксия) определялись концентрации ЖК, сурфактант-протеина А и фосфолипидов в пуповинной, материнской крови и амниотической жидкости. Были выявлены нарушения продукции сурфактанта у плода, и выраженность этих изменений коррелировала с уровнем желчных кислот в материнской и пуповинной крови. Концентрация желчных кислот в пуповинной крови имела обратную корреляцию с концентрациями фосфатидилхолина и фосфатидилинозитола [267].

Вместе с тем определение уровня ЖК доступно не во всех лабораториях, а методы антенатального контроля возможных осложнений на настоящий момент не разработаны, что указывает на необходимость поиска других информативных маркеров-предикторов осложнений беременности у пациенток с ВХБ.

1.1.4. Окислительный стресс и ВХБ

Неотъемлемым звеном патогенетической цепи развития многочисленных осложнений беременности является окислительный стресс [101]. Беременность сама по себе ассоциирована с окислительным стрессом и даже при ее физиологическом течении повышает нагрузку на антиоксидантные системы. При нормальном течении беременности сохраняется равновесие между окислительной агрессией и антиоксидантной защитой. Декомпенсация антиоксидантных ресурсов с дисбалансом между активными формами кислорода и антиоксидантами наблюдается при беременностях, осложненных преэклампсией, гестационным сахарным диабетом, невынашиванием и синдромом задержки роста плода [101].

Основными эндогенными факторами антиоксидантной защиты являются ферменты (глутатионпероксидаза [ГТП], супероксиддисмутаза [СОД]), содержащие в качестве кофакторов селен и цинк, а также каталаза.

Взаимосвязь дефицита селена и различной патологии беременности, в том числе и ВХБ, была выявлена во многих исследованиях [91, 113, 159, 172, 230, 231, 232].

Учитывая, что селен играет одну из ключевых ролей в обеспечении биосинтеза ферментов антиоксидантной защиты [215], можно предположить, что наличие его дефицита при ВХБ является фоном для развития или отражением уже существующего окислительного стресса.

СОД, связывающая активные кислородные супероксидные радикалы O_2 , является одним из самых важных ферментов антиоксидантной защитной системы [120]. СОД отвечает за поддержание баланса между реактивными формами кислорода и антиоксидантами и защищает от избытка реактивных форм кислорода, приводящего к формированию окислительного стресса. ГТП – еще один значимый фермент антиоксидантной защиты, который локализуется в эритроцитах и внеклеточно - в плазме крови. ГТП катализирует конверсию гидроперекиси (H_2O_2) и органических пероксидов в воду и спирты. На плазменную фракцию ГТП приходится практически вся плазменная пероксидазная активность, что определяет ее ключевое место в антиоксидантной плазменной защите [248]. Плазменные концентрации ГТП коррелируют с плазменным уровнем селена [196], который в свою очередь ниже у беременных женщин, имеющих ВХБ, чем у здоровых беременных [232].

Число работ, в которых оценивалось состояние компонентов антиоксидантной защиты у пациенток с ВХБ, невелико, однако изучения взаимосвязи осложнений беременности с окислительным стрессом у этой категории больных не проводилось [135]. Суммируя вышеприведенные данные, можно предположить, что расстройства антиоксидантной системы и окислительный стресс могут являться частью патогенеза и предикторами развития осложнений беременности при ВХБ. В связи с этим одной из целей нашего исследования явилось определение роли

нарушений антиоксидантного статуса в развитии осложнений беременности у пациенток с ВХБ.

1.1.5. Лечение ВХБ

Основной целью лечения ВХБ является облегчение симптомов заболевания у матери, снижение уровня желчных кислот в сыворотке крови и улучшение состояния и прогноза у плода.

Возможности проведения крупных контролируемых исследований по оценке эффективности и безопасности лечения у беременных пациенток с ВХБ ограничены как особенностями самой группы пациенток, так и относительной редкостью заболевания.

Ранее для лечения ВХБ предпринимались попытки применения холестирамина, фенобарбитала, дексаметазона, S-аденозилметионина, эпомедиола. В связи с отсутствием доказанного влияния на выраженность кожного зуда, биохимических печеночных показателей или улучшения прогноза для плода данные препараты в настоящее время не рекомендованы для использования [78, 127, 160, 227, 264].

Наиболее эффективным препаратом в лечении ВХБ признана урсодеоксихолевая кислота (УДХК).

В систематическом обзоре с мета-анализом 9 рандомизированных контролируемых исследований проведена оценка эффективности УДХК в сравнении с другими препаратами (холестирамин, дексаметазон, L-аденозинметионин) и плацебо при лечении ВХБ [109]. Результаты метаанализа показали наибольшую эффективность УДХК в нормализации функции печени, уменьшении кожного зуда у женщин с ВХБ. Результаты обзора также подтвердили положительный эффект УДХК в отношении прогноза для плода: снижение числа случаев преждевременных родов, дистресса плода, респираторного дистресс-синдрома и меньшее число госпитализаций новорожденных в отделение интенсивной терапии. Помимо этого, лечение УДХК имело высокий профиль безопасности, как у матери, так и у ребенка [109].

Американским Управлением по контролю продуктов питания и лекарственных средств (FDA) препараты УДХК отнесены к категории безопасности В.

УДХК назначается в дозе 15 мг/кг в сутки, дробным приемом до момента родоразрешения.

УДХК является натуральной желчной кислотой, которая продуцируется в печени и присутствует в желчи человека в небольших количествах. УДХК используется при лечении хронических холестатических заболеваний печени, таких как первичный билиарный холангит, и для литолиза холестериновых конкрементов желчного пузыря [81, 98, 185]. Благоприятное действие УДХК на состояние печени реализуются за счет холеретического, цитопротективного, антиапоптотического, иммуномодулирующего, гипохолестеринемического эффектов. Гидрофильная УДХК уменьшает энтерогепатическую циркуляцию токсичных гидрофобных ЖК и предупреждает их детергентное повреждающее воздействие на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков. Помимо положительного влияния на состояние печени матери, продемонстрирована способность УДХК предотвращать или уменьшать повреждающее воздействие на структуры плаценты [107] и уменьшать маточно-плацентарный транспорт желчных кислот.

В эксперименте показано протективное действие УДХК в отношении развития нарушений сердечного ритма плода при ВХБ [92].

Однако в более позднем Кокрановском систематическом обзоре 7 исследований с участием 354 пациенток с ВХБ, в котором сравнивались исходы беременности на фоне применения УДХК и плацебо, положительные эффекты УДХК не были признаны столь однозначными. В целом уровень доказательности исследований был признан низким [143].

В 2 исследованиях с участием 179 женщин было определено снижение частоты преждевременных родов при приеме УДХК (отношение рисков 0,46; 95% ДИ: 0,28 – 0,73;). В то же время в более крупном исследовании были обнаружены нарушения в рандомизации пациенток с многоплодной беременностью, способствовавшей выбору терапии в пользу УДХК, и не было выявлено различий в

частоте преждевременных родов (отношение рисков 0,99; 95% ДИ: 0,41- 2,36; 2 исследования с участием 109 женщин). Различия в частоте дистресса плода или его асфиксии в группах пациенток, получавших УДХК и плацебо, были статистически недостоверными, а число случаев анте- или неонатальной смерти было недостаточным для проведения анализа (2 наблюдения в группах плацебо) [143].

В 3 исследованиях было установлено статистически более значимое снижение уровня желчных кислот и АЛТ на фоне лечения УДХК, чем при применении плацебо. Оценить истинное влияние УДХК на выраженность кожного зуда оказалось затруднительно, поскольку в исследованиях использовались различные оценочные шкалы. В 5 из 7 исследований отмечено некоторое уменьшение выраженности кожного зуда при лечении УДХК, однако в самом крупном исследовании степень снижения интенсивности кожного зуда не была определена пациентками и врачами как клинически значимая [257].

Метаанализ 5 рандомизированных контролируемых исследований с участием 311 больных с ВХБ подтвердил более отчетливое снижение выраженности кожного зуда, более заметную положительную динамику лабораторных печеночных показателей и меньшую частоту преждевременных родов у наблюдавшихся пациенток при приеме УДХК в сравнении с приемом S-аденозилметионина [261].

Вместе с тем данные об улучшении перинатальных исходов у пациенток с ВХБ при приеме УДХК все еще ограничены. По заключению упоминавшегося выше Кокрановского систематического обзора, необходимо проведение дополнительных больших исследований для определения пользы и рисков применения УДХК для плода [143]. В настоящее время в Великобритании начато крупное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы с участием 580 женщин со среднетяжелыми и тяжелыми формами ВХБ по оценке эффективности УДХК в сравнении с плацебо (PITCHES: Phase III trial in IntrahepaTic CHolestasis of pregnancy (ICP) to Evaluate urSodeoxycholic acid (UDCA) in improving perinatal outcomes; ISRCTN91918806). В исследовании будет оценено влияние терапии УДХК на перинатальную смертность, вероятность преждевременных родов, функциональные печеночные пробы, выраженность кожного зуда, течение

беременности и способ родоразрешения [99]. До получения окончательных результатов об эффективности УДХК при ВХБ можно сделать вывод об ограниченности терапевтических возможностей лечения этого заболевания и необходимости его контроля и выявления прогностически неблагоприятных факторов перинатальных и неонатальных осложнений с целью определения оптимального ведения и срока родоразрешения пациенток.

1.2. Билиарный сладж во время беременности

В последние годы распространенность ЖКБ неуклонно растет во всем мире. При этом частота выявления холелитиаза каждые десять лет удваивается [42]. Заболеваемость ЖКБ варьирует в разных географических регионах и этнических группах. Наиболее низкая заболеваемость ЖКБ отмечается в азиатской и африканской популяциях, (3–6% и 1% соответственно), а наиболее высокая - среди представительниц коренного населения Америки, женщин племени индейцев Пима, у которых она достигает в среднем репродуктивном возрасте 73% [62, 77, 125]. Средняя частота выявления ЖКБ в индустриально развитых странах составляет 10-17% [188]. В России, по разным данным, 3-25% населения страдают ЖКБ [8, 9, 30].

Среди гастроэнтерологических заболеваний ЖКБ принадлежит одно из лидирующих мест по финансовым затратам, связанным с лечением. Холецистэктомия по поводу ЖКБ относится к одной из самых часто выполняемых операций в абдоминальной хирургии. В мире ежегодно производится до 1,5 млн таких операций, а в России - около 300 тысяч [23]. Безусловно, это ведет к неизбежным экономическим затратам, связанным как с применением дорогостоящих технологий, так и временной нетрудоспособностью. Сложившаяся экономическая ситуация в отечественном здравоохранении диктует необходимость эффективного и рационального использования ресурсов и обуславливает необходимость разработки программ профилактики возникновения и прогрессирования заболеваний. ЖКБ, в силу ее чрезвычайной распространенности и неуклонной тенденции к росту заболеваемости во всем мире, и особенно среди молодых лиц, несомненно, является заболеванием, требующим особого внимания.

Несмотря на возможность развития ЖКБ в любом возрасте, во всех этнических группах, в большей степени этой патологии подвержены женщины, что по праву позволяет рассматривать холелитиаз как одно из гендерно-ассоциированных заболеваний. ЖКБ у женщин развивается в 2-4 раза чаще, чем у мужчин, и эта закономерность прослеживается, начиная с подросткового возраста, на протяжении всего детородного периода [34]. С увеличением возраста половые различия в предрасположенности к ЖКБ нивелируются.

Высокую частоту развития ЖКБ у женщин в детородном возрасте традиционно связывали с беременностями и родами, а с появлением в прошлом веке возможностей гормональных методов регулирования рождаемости – с использованием гормональных контрацептивов, а также применением менопаузальной гормональной терапии [105, 115, 134, 235, 244, 245].

Таким образом, женские половые гормоны наравне с общеизвестными факторами риска (возраст, алиментарные факторы, наследственность, метаболический синдром, ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет II типа, малоподвижный образ жизни, бариатрические операции и др.) играют существенную роль в патогенезе ЖКБ [20, 57]. Вместе с тем указанные расстройства метаболизма у женщин нередко являются не только первичной изолированной патологией, но и могут быть частью комплексных нейрообменноэндокринных синдромов, к которым, например, относится синдром поликистозных яичников (СПКЯ).

В основе патогенеза образования желчных камней в большинстве случаев ведущую роль играют два ключевых механизма: изменения химического состава желчи с перенасыщением ее холестерином, с одной стороны, и нарушением его моторно-эвакуаторной функции с развитием застойных явлений в желчном пузыре, с другой. Гендерассоциированными факторами, влияющими на реализацию этих двух механизмов у женщин детородного возраста, являются половые гормоны: эстрогены и прогестерон. В связи с этим не удивительно, что частота развития ЖКБ прямо коррелирует с частотой беременностей и родов, когда концентрация женских половых гормонов максимальна [55, 121, 169, 220, 256].

Обнаруженная закономерность подтверждается только при беременностях, наступивших в молодом возрасте, тогда как у женщин более старшей возрастной группы эта взаимосвязь отсутствует [55]. При этом факторы риска, связанные с числом беременностей и возрастом их наступления, суммируются. Так, у женщины, к примеру, имевшей 4 родов до 25-летнего возраста, риск образования холестериновых камней превышает этот риск у нерожавшей женщины того же возраста в 12 раз [228].

Билиарный сладж (БС) относят к начальной, предкаменной стадии ЖКБ. В общей популяции распространенность БС у лиц, не имеющих жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), невысока и составляет 1,7–4,0%. При наличии клинических симптомов билиарной диспепсии, частота выявления БС увеличивается и достигает 24,4–55% [103]. На долю женщин приходится 59% случаев БС [103]. Выделяют три основных типа БС в зависимости от эхографической картины [24]:

1. Микролитиаз – взвесь гиперэхогенных частиц в виде точечных единичных или множественных смещаемых гиперэхогенных образований размером до 4–5 мм, не дающих акустической тени и выявляемых после изменения положения тела пациента;
2. Сгустки замазкообразной желчи – эхо-неоднородная желчь со сгустками различной плотности, смещаемыми и не дающими акустической тени или, в редких случаях, с эффектом ослабления за сгустком;
3. Сочетание замазкообразной желчи с микролитами.

Распространенность БС в период беременности достигает 30% [134, 189]. Частота выявления конкрементов желчного пузыря увеличивается по мере роста срока беременности: на ранних сроках они обнаруживаются в 3,1% случаев, в послеродовом периоде - в 12% случаев, тогда как у нерожавших женщин того же возраста этот показатель составляет лишь 1,3% [139, 202]. В то же время у 60% пациенток БС (а в 28% случаев - конкременты желчного пузыря) подвергаются

спонтанному регрессу после родов в связи с восстановлением нормального уровня половых гормонов [73].

Вместе с тем, восстановление сократительной способности желчного пузыря после родов может способствовать перемещению микролитов и конкрементов из желчного пузыря в пузырный или общий желчный протоки с развитием билиарной колики или других обтурационных осложнений. Возможно, именно по этой причине у 1-3% женщин в течение первого года после родов проводится холецистэктомия из-за наличия клинических симптомов или осложнений холелитиаза [84]. Если принять во внимание, что ежегодно в России регистрируется около 2 млн родов, то исходя из расчетов, по меньшей мере у 20000 женщин из этого числа в течение года производится холецистэктомия. При этом ЖКБ является самой частой неакушерской причиной госпитализаций в течение первого года после родов [61, 158] и стоит на втором месте после острого аппендицита среди неакушерских показаний к хирургическому лечению во время беременности [163].

По этой причине предупреждение развития холелитиаза во время беременности имеет большое значение. Однако в настоящее время не существует рекомендаций по предотвращению развития ЖКБ во время беременности в связи со сложившимся представлением о транзиторности возникших в этот период *de novo* БС и холелитиаза.

Указанные обстоятельства обуславливают необходимость выделения групп риска развития ЖКБ во время беременности и разработки для женщин этих групп профилактических и лечебных мер в отношении холелитиаза на протяжении беременности и в послеродовом периоде.

1.2.1. Патогенез ЖКБ

Наиболее распространенными при ЖКБ являются конкременты, содержащие в своем составе холестерин. Они обнаруживаются более чем в 80% случаев [20,198]. В основе сложного многоэтапного патогенеза формирования билиарных

холестериновых конкрементов лежат процессы, приводящие к перенасыщению желчи холестерином и нарушению ее коллоидных свойств.

Холестерин (ХС) является гидрофобным соединением, практически не растворимым в воде. Его растворимость в желчи обеспечивается сбалансированным содержанием в ней желчных кислот, фосфолипидов и лецитина. Нарушение соотношения ХС и солюбилизирующих компонентов желчи делает возможным кристаллизацию и преципитацию ХС с дальнейшим формированием и ростом конкрементов. Свой вклад в нарушение биохимического состава желчи вносят и расстройства сократительной функции желчного пузыря. На фоне снижения моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря длительное нахождение желчи в его просвете приводит к ее концентрации и способствует кристаллизации ХС и дальнейшему формированию конкрементов даже при исходно нормальных параметрах состава желчи [20].

Изменение химического состава желчи с увеличением содержания в ней ХС, с одной стороны, может быть связано с повышением секреции в желчь как самого ХС при повышении активности его биосинтеза в печени и гиперхолестеринемии (в том числе за счет избытка алиментарного холестерина), так и при изменении его транспорта и обмена при генетически наследуемых полиморфизмах генов транспортных и рецепторных молекул (аполипопротеинов и др.). С другой стороны, устойчивое коллоидное состояние желчи нарушается при снижении содержания в ней ЖК и фосфолипидов (ФЛ), обеспечивающих растворимость даже высоких концентраций ХС.

Как уже упоминалось ранее, во время беременности организм женщины находится под воздействием линейно повышающихся с ранних сроков уровней эстрогенов и прогестерона, достигающих своего максимума в третьем триместре гестации. Помимо репродуктивной системы под гормональными влияниями половых стероидов во время беременности оказываются все системы организма.

Комплекс эффектов эстрогенов и прогестерона на органы пищеварения мобилизует практически все известные потенциальные звенья патогенеза ЖКБ. Повышение литогенного потенциала желчи с нарушением ее реологических свойств

во время беременности является результатом суммарного воздействия эстрогенов и прогестерона на насыщение желчи холестерином и сократительную активность желчного пузыря.

1.2.2. Молекулярные механизмы участия женских половых гормонов в процессах камнеобразования

Установлено несколько механизмов реализации литогенных эффектов эстрогенов, приводящих к перенасыщению желчи ХС. Эстрогены воздействуют на все ключевые этапы обмена ХС (биосинтез, абсорбция в кишечнике и его секреция с желчью). Было показано, что применение эстрогенов у небеременных женщин увеличивает печеночный биосинтез холестерина на 40% [110]. Печень является не только органом утилизации и метаболизма эстрогенов, но и их мишенью.

Эндогенные и экзогенные эстрогены, связываясь с рецепторами в печени, оказывают влияние на многие обменные процессы. В печени обнаружены эстрогеновые рецепторы как типа α , так и β (ЭР α и ЭР β). Главные обменные эффекты эстрогенов в печени осуществляются при связывании их с ЭР α , число которых в печени превышает количество ЭР β в 50 раз [89, 184]. Примечательно, что высокие концентрации эстрогенов еще больше активируют экспрессию собственных рецепторов ЭР α в печени. При активации ЭР α в печени увеличивается синтез холестерина из ацетил-коэнзима А за счет повышения экспрессии и активности ГМГ-КоА-редуктазы (3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы), ключевого фермента биосинтеза ХС [110, 155, 156]. При стимуляции ЭР α повышается экспрессия мРНК транскрипционного фактора SREBP-2, центрального регулятора генов ферментов биосинтеза холестерина [263]. В свою очередь, фактор SREBP-2 повышает экспрессию 5 ферментов биосинтеза холестерина (ГМГ-КоА-редуктазы, ГМГ-КоА-синтазы, фарнезилдифосфат-синтазы, сквален-синтазы и ланостерол-синтазы) [263].

Помимо активации процесса выработки ХС, эстрогены ингибируют механизм регуляции биосинтеза ХС по принципу отрицательной обратной связи в ответ на

высокохолестериновую диету [263]. В обычных условиях при избытке алиментарного холестерина и его высокой плазменной концентрации образование SREBP-2 в печени ингибируется и, как следствие, тормозится «химическая производственная цепочка» синтеза холестерина. Однако, под воздействием эстрогенов, этот механизм отрицательной обратной связи исключается. Активность SREBP-2 при наличии высокого диетического и сывороточного ХС не снижается. В результате продукция холестерина не падает, и повышается его поступление в желчь, усиливая ее литогенные свойства. В эксперименте содержание вновь синтезированного ХС в желчи у лабораторных животных, находившихся на высокохолестериновой диете и получавших эстрогены, было в 5 раз выше, чем в контрольной группе [259]. Во время беременности этот эффект эстрогенов является физиологически оправданным, учитывая высокие потребности организма в холестерине, являющегося «строительным материалом» для стероидных гормонов.

К положительному влиянию эстрогенов на обмен липидов относятся повышение ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и модулирующее влияние на экспрессию аполипопротеина A1 и аполипопротеина E [199, 224]. Эстрогены стимулируют процессы захвата печенью липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) путем увеличения экспрессии рецепторов ЛПНП [108]. Образующийся при катаболизме липопротеинов в печени ХС выводится с желчью в неизмененном виде или, после конверсии, в виде ЖК, а также может вернуться в кровоток в составе вновь синтезированных липопротеинов. С другой стороны, эстрогены увеличивают в печени биосинтез липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Предполагается, что это может быть опосредовано влиянием эстрогенов на жировую ткань. Эстрогены ингибируют активность ряда генов жировой ткани, участвующих в синтезе жирных кислот, снижают активность липопротеинлипазы жировой ткани и стимулируют процессы липолиза [108, 233]. В результате под влиянием эстрогенов уменьшается содержание ТГ в жировой ткани, но вместе с тем увеличивается плазменный уровень триглицеридов хиломикронов и ЛПОНП и свободных жирных кислот. Тем не менее, увеличения уровня ЛПОНП в плазме крови в этом случае не наблюдается, что, по-видимому, объясняется ускорением

катаболизма этой фракции липопротеинов в печени [82]. В свою очередь, увеличение поглощения печенью ХС, входящего в состав ЛПОНП, в результате приводит к повышению его элиминации с желчью.

Увеличение концентрации ХС в желчи является не только результатом его повышенного биосинтеза в печени, но и активацией всасывания в тонкой кишке. Высокие концентрации эстрогенов существенно увеличивают кишечную абсорбцию алиментарного и реабсорбцию экскретированного с желчью ХС преимущественно за счет механизмов «цр-регуляции» экспрессии кишечного белка-транспортера, подобного протеину Ниманна-Пика С1 (NPC1L1), участвующего во всасывании стеролов [222]. Помимо кишечника, транспортер NPC1L1 обнаруживается и в печени. Предполагается, что вместе с кассетными белками-переносчиками ХС ABCG5 и ABCG8, экспрессия которых возрастает под действием эстрогенов, NPC1L1 увеличивает транспорт ХС из гепатоцита в желчный каналец [184].

Эстрогены вносят изменения и в процессы синтеза ЖК. Половые различия в составе пузырной желчи отмечены в исследованиях Fisher и соавт., показавших преобладание хенодеоксихолевой кислоты (ХДХК) в пуле желчных кислот у женщин и более гидрофильной холевой кислоты (ХК) у мужчин. При этом у женщин с ЖКБ в желчи снижено содержание именно ХДХК и увеличена концентрация более гидрофобной деоксихолевой кислоты [119].

Данные ранних исследований, посвященных регуляции эстрогенами активности 7 α -гидроксилазы, фермента, участвующего в конверсии ХС в желчные кислоты, свидетельствовали о частичном снижении ее активности [217]. Однако, позднее в исследовании Kushwaha R. (1996), напротив, было показано 2,7-кратное увеличение активности 7 α -гидроксилазы. Во время беременности секреция ЖК увеличивается на 50%. По-видимому, несмотря на общее увеличение биосинтеза ЖК под влиянием эстрогенов, меняется соотношение отдельных ЖК в их пуле. Это подтверждается изменением во второй половине беременности соотношения ЖК в желчи: наряду с небольшим увеличением или отсутствием изменений концентрации ХК снижаются концентрации деоксихолевой и ХДХК [119]. С другой стороны,

прогестерон обуславливает торможение моторной активности кишечника и, как следствие, замедление абсорбции и энтерогепатической циркуляции ЖК [72].

Помимо этого, при снижении скорости кишечного транзита и длительном контакте пищевого химуса с кишечной микрофлорой ЖК в большей степени подвергаются бактериальному 7α -дегидроксилированию и деконъюгированию с образованием вторичных гидрофобных желчных кислот (деоксихолевая кислота). Реабсорбция большого количества вторичных ЖК с последующим транспортом в желчь приводит к изменению их соотношения в пуле в сторону преобладания более гидрофобной фракции и, в результате, к нарушению коллоидных свойств желчи [53].

Известно, что у пациенток, имевших в анамнезе холестаз беременных, повышен риск развития ЖКБ [146]. По-видимому, в патогенезе развития ЖКБ в этом случае существенную роль играет изменение состава желчи за счет уменьшения концентрации ЖК и фосфолипидов. Возможно, это взаимосвязано с генетическими факторами. Установлено, что некоторые мутации генов переносчиков ЖК (ABCB11) и фосфолипидов (ABCB4) ассоциированы не только с развитием ВХБ, но и с риском камнеобразования в желчевыводящих путях [88, 212, 216].

Интересные данные были получены в недавнем исследовании L.W.Kline и соавт., продемонстрировавших способность 17β -эстрадиола оказывать дозозависимый релаксирующий эффект на мускулатуру ЖП. Результаты исследования показали, что, как и прогестерон, 17β -эстрадиол способен повышать порог возбудимости гладкой мускулатуры к воздействию холецистокинина [155].

Таким образом, изменение химических свойств желчи под влиянием эстрогенов является результатом их воздействия на биосинтез компонентов желчи и процессы желчеобразования, приводящим к перенасыщению желчи ХС и нарушению коллоидных свойств желчи.

Прогестерон и прогестины, используемые в акушерстве, оказывают ряд эффектов на органы пищеварения. Рецепторы к прогестерону обнаружены в гладкомышечных клетках кишечника, пищевода, желчного пузыря [209].

Миорелаксирующий эффект прогестерона не ограничивается миометрием и распространяется также на гладкомышечные клетки органов пищеварения. Во время беременности отмечается снижение моторной активности желудка, кишечника, нижнего пищеводного сфинктера и сократительной способности желчного пузыря. Уже на ранних сроках беременности, отмечается увеличение натощакового и остаточного объемов желчного пузыря на 30% [46]. В эксперименте у животных при назначении прогестерона отмечено существенное снижение скорости наполнения, уменьшение фракции выброса желчи и длительности сокращения желчного пузыря [236]. Под влиянием прогестерона отмечается снижение сократительного ответа гладкой мускулатуры желчного пузыря в ответ на стимуляцию холецистокинином [156]. На поздних сроках беременности усугубление гипотонической дисфункции желчного пузыря создает условия для нуклеации и задержки кристаллов ХС.

Известно, что прогестерон является мощным ингибитором печеночной ацил-КоА-холестерин ацилтрансферазы. При снижении активности АХАТ уменьшается образование в печени эфиров ХС, что приводит к увеличению содержания свободного ХС в печени и его секреции с желчью [246].

Таким образом, повышенный риск камнеобразования во время беременности и при приеме экзогенных половых гормонов является результатом суммарного влияния эстрогенов и прогестерона на химический состав желчи и сократительную функцию желчного пузыря. Однако данных относительно влияния приема препаратов прогестерона и эстрогенов на развитие БС во время беременности в доступной литературе нет.

Еще одним фактором, вносящим вклад в патогенез желчного камнеобразования во время беременности, является изменение рациона питания женщины. Увеличивается употребление высококалорийных продуктов с повышенным содержанием протеинов, углеводов и жиров, что наряду с естественными гормональными влияниями способствует увеличению массы тела, в особенности за счет жировой ткани, снижению толерантности к глюкозе и гиперхолестеринемии.

Присущая беременности инсулинорезистентность, постепенно развивающаяся и достигающая максимума на поздних сроках гестации, биологически целесообразна как для поддержания эугликемии у матери, так и для обеспечения глюкозой плода. Этот адаптивный механизм обеспечивает повышенные потребности организмов матери и плода в легко- и быстродоступных энергетических субстратах даже при длительных интервалах между приемами пищи матерью. С начала беременности степень нарушения чувствительности тканей к инсулину увеличивается, и в III триместре инсулин-зависимое потребление глюкозы снижается на 50%, а секреция инсулина, напротив, увеличивается на 200-250% [161,171]. Гиперинсулинемия способствует повышению продукции и секреции ХС в желчь, увеличению индекса насыщения желчи ХС и нарушает холецистокинин-стимулированную активность желчного пузыря [106, 140 141].

Следует отметить, что изменения жирового и углеводного обменов, происходящие во время беременности, физиологически необходимы для обеспечения нормального роста и развития плода. Вместе с тем эти физиологические процессы представляют собой определенный «стресс» для нормального функционирования внутренних органов, и при истощении адаптивных возможностей могут приводить к возникновению различных нарушений. Развитие ЖКБ во время беременности можно рассматривать как срыв компенсаторных возможностей гепатобилиарной системы при избытке плацентарных гормонов.

1.2.3. Клинические проявления БС и ЖКБ во время беременности

В 70–90% случаев БС, как и ЖКБ, имеет субклиническое течение [4]. ЖКБ и БС во время беременности также очень часто протекают бессимптомно. Желчная колика развивается, по разным данным, у 0,09-1,2% беременных с холелитиазом и БС [71]. Этот показатель оказывается даже ниже, чем в общей популяции, в которой среди пациентов с установленной ЖКБ билиарная колика в течение года возникает в 1-4% случаев [241].

Симптомы билиарной колики у беременных следует дифференцировать от

неспецифического абдоминального дискомфорта. Связь типичных болей в эпигастральной области и правом подреберье с имеющейся ЖКБ требует подтверждения наличия конкрементов в желчном пузыре или билиарных путях с помощью ультразвукового исследования органов брюшной полости.

1.2.4. Диагностика БС

Ведущим методом диагностики БС служит трансабдоминальное УЗИ. Появление в последние годы новых неинвазивных методов исследования значительно расширило возможности инструментальной диагностики заболеваний билиарного тракта. Среди этих диагностических методик высокой чувствительностью и специфичностью обладают эндосонография, магнитно-резонансная холангиография, динамическая магнитно-резонансная холангиопанкреатография [4]. Вместе с тем во время беременности предпочтительным следует считать использование методик, сопряженных с минимальной лучевой нагрузкой на плод. Опыт применения УЗИ во время беременности показал, что оно зарекомендовало себя неинвазивным и высокоинформативным методом исследования [4, 13].

1.2.5. Консервативное лечение и профилактика билиарного сладжа во время беременности

Патогенетическая терапия больных с БС включает улучшение реологических свойств желчи, нормализацию моторной функции желчевыводящих путей [4, 5]. Одним из методов консервативного лечения БС и холестериновых конкрементов служит назначение урсodeоксихолевой кислоты (УДХК) [31].

Согласно последним указаниям EASL (Европейская ассоциация по изучению печени), литолитическая монотерапия желчными кислотами или в комбинации с экстракорпоральной ударноволновой литотрипсией не рекомендуется из-за высокой частоты последующих рецидивов камнеобразования [102]. Наш

многолетний опыт и литературные данные не позволяют согласиться с такой точкой зрения.

Медикаментозному литолизу подлежат желчные холестериновые камни малого размера, при условии отсутствия их кальцинирования по данным инструментальных методов исследования (КТ, УЗИ, МРТ) и при сохраненной моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря [178].

Целесообразность применения УДХК при лечении холелитиаза определяется ее многоплановым влиянием на различные этапы обмена ХС [2,4,5,9]. УДХК способствует уменьшению биосинтеза ХС в печени, снижению его секреции в желчь и угнетению абсорбции в кишечнике. Обладая гидрофильными свойствами, УДХК способна образовывать с ХС жидкие кристаллы и повышать его растворимость в пузырной желчи. Благодаря этому свойству, УДХК применяется для медикаментозного литолиза холестериновых желчных камней и БС и профилактики их рецидивирования [31]. При участии УДХК и фосфолипидов образуются смешанные везикулы, в которые из конкрементов и микрокристаллов перемещается значительное количество ХС, и которые затем экскретируются вместе с желчью и элиминируются из кишечника с каловыми массами.

Дополнительными механизмами терапевтического действия УДХК являются холеретический и холекинетический эффекты, участие в процессах пищеварения и стимуляция моторной активности ЖП [54]. К настоящему времени накоплено большое количество исследований, подтверждающих эффективность применения препаратов УДХК при лечении ЖКБ и БС [54, 56]. Частота элиминации БС при использовании препаратов УДХК в течение 3 месяцев составляет 75–85% [26, 43, 54, 102, 178].

Длительность терапии БС зависит от его формы. Для растворения БС, находящегося в виде взвеси гиперэхогенных частиц, обычно достаточно двухмесячного курса терапии. Другие формы БС требуют более длительного курса лечения, в ряде случаев достигающего 12 месяцев [4,16,43]. Хотя по классификации Управления по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) УДХК входит в число

медикаментов группы В (с отсутствием доказательств риска назначения во время беременности) и применяется для лечения внутрипеченочного холестаза беременных, этот препарат официально не рекомендован для устранения билиарного сладжа и терапии ЖКБ во время беременности [84].

1.2.6. Лечение клинически манифестной формы ЖКБ и билиарного сладжа во время беременности

Консервативная терапия клинически манифестной формы ЖКБ включает внутривенную регидратацию, анальгетики и спазмолитики, ограничение употребления жирной и экстрактивной пищи [97,179]. В большинстве случаев меры консервативной терапии оказываются эффективными.

Рецидивы билиарной колики во время беременности наблюдаются в 40-60% случаев и в 15% из них сопровождаются осложнениями [71, 157]. Острый холецистит сопровождается болями в животе, лихорадкой, тошнотой, рвотой, симптомами раздражения брюшины, лейкоцитозом. Лечение начинается с внутривенного введения регидратационных растворов, анальгетиков, спазмолитиков, и антибактериальных средств. Данные об эффективности консервативной терапии разноречивы. В одном исследовании показано, что консервативная терапия эффективна в купировании симптомов острого холецистита у 85% беременных [59], тогда как, по данным других авторов, в 50% случаев острого холецистита у беременных лекарственная терапия оказывается неэффективной [71]. Рефрактерность к консервативной терапии, рецидивирование симптомов или развитие осложнений, которые наблюдаются менее, чем в 10% случаев манифестного течения заболевания, являются показанием для хирургического лечения [66, 163, 165, 214].

Подходы к хирургическому лечению ЖКБ при беременности в последние годы изменились. Прежде результаты холецистэктомии у этой категории пациенток считались разочаровывающими из-за высокой частоты самопроизвольных аборт (при операции в первом триместре) и преждевременных родов (при операции в

третьем триместре). Однако совершенствование методов хирургических вмешательств и способов анестезии позволило считать холецистэктомию во время беременности эффективной и безопасной с минимальным риском осложнений для матери и плода [128].

Предпочтительным хирургическим доступом для проведения холецистэктомии во время беременности является лапароскопический. Данных о неблагоприятных последствиях лапароскопической операции для эмбриона/плода в первом триместре беременности нет. Тем не менее, по возможности рекомендуется избегать хирургических полостных вмешательств в I триместре из-за потенциального риска самопроизвольного выкидыша [223, 242]. В третьем триместре беременности выполнение холецистэктомии может сопровождаться техническими сложностями из-за увеличенной матки. Оптимальным для хирургического лечения признан второй триместр беременности [187, 221, 240, 250]. Проведение холецистэктомии на этом сроке беременности относительно безопасно, и риск осложнений со стороны плода считается минимальным [71, 179, 242].

При наличии противопоказаний к хирургическому лечению возможно проведение чрезкожной холецистостомии с дренированием желчного пузыря [192]. Долгосрочная эффективность данной методики не подтверждена клиническими исследованиями, поэтому холецистостомия должна оставаться в резерве лишь для неотложных случаев, требующих хирургического лечения, но при наличии высокого операционного риска холецистэктомии из-за сопутствующей тяжелой соматической патологии и риска акушерских осложнений.

Холедохолитиаз (наличие конкрементов в общем желчном протоке) во время беременности наблюдается редко. Подтверждением диагноза является обнаружение при ультразвуковом исследовании или МРТ-холангиографии конкрементов в общем желчном протоке. Помимо внутривенной инфузионной терапии, аналогичной используемой при остром холецистите, во время беременности возможно применение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии и папиллосфинктеротомии [164].

Таким образом, беременность является значимым фактором риска ЖКБ, ассоциированной с развитием осложнений, требующих в высоком проценте случаев хирургического лечения. В связи с этим предупреждение развития холелитиаза во время беременности имеет большое значение. Однако в настоящее время нет рекомендаций по предотвращению развития ЖКБ и билиарного сладжа в период беременности, а также медикаментозному литолизу уже образовавшихся в этот период конкрементов. По рекомендациям ряда экспертов, бессимптомная ЖКБ не требует проведения литолитической терапии [102]. Аргументом в пользу наблюдательной тактики ведения пациенток с БС и сформировавшимися *de novo* во время беременности конкрементами желчного пузыря считается транзиторность БС и ЖКБ в значительном числе случаев [84].

Вместе с тем выжидательная тактика не может считаться приемлемой у всех беременных женщин. На данном этапе нет достоверных признаков и диагностических критериев, позволяющих определить группу пациенток, у которых БС или ЖКБ не регрессируют спонтанно после родов. В то же время приведенную ранее статистику холецистэктомий (1-3%) в первый год после родов по поводу ЖКБ, возникшей во время беременности, можно расценивать как высокую.

1.4. Влияние препаратов половых гормонов на развитие внутрипеченочного холестаза беременных и билиарного сладжа во время беременности.

Терапия препаратами половых стероидных гормонов является неотъемлемой чертой современного акушерства. Вместе с тем важно помнить, что гепатобилиарная система также служит чувствительной мишенью для препаратов женских половых гормонов. В связи с этим вопросы влияния гормональной терапии на гепатобилиарную систему беременных женщин являются чрезвычайно актуальными.

Проблема формирования БС во время беременности обсуждалась в целом ряде исследований, однако возможное дополнительное влияние на данный процесс

препаратов половых гормонов, применяющихся в этот период, остается недостаточно изученным [73, 249].

Как уже упоминалось выше, помимо беременности, холестатические реакции, характерные для ВХБ, развиваются у предрасположенных лиц при применении препаратов эстрогенов и прогестерона (например гормональных контрацептивов) или на фоне менопаузальной гормональной терапии [68]. Активное внедрение в последние годы программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), использование лекарственных средств на основе эстрогенов и прогестерона у беременных создают насыщенный гормональный фон уже на ранних сроках беременности. В то же время работ, посвященных участию экзогенных гормональных влияний в развитии и течении ВХБ, в доступной литературе нет.

1.5. Первичный склерозирующий холангит и беременность

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) является медленно прогрессирующим холестатическим заболеванием печени неизвестной этиологии, для которого характерны хроническое воспаление и постепенная обструкция вне- и внутрипеченочных желчных протоков, приводящая к развитию вторичного билиарного цирроза печени, портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности [21, 28, 42, 93]

Другими осложнениями ПСХ являются печеночная остеодистрофия, рецидивирующие холангиты и ассоциированные с ПСХ злокачественные новообразования (холангиокарцинома, рак поджелудочной железы и толстой кишки).

В предрасположенности к данному заболеванию принимают участие наследственные факторы, что отражается в повышенной частоте выявления ПСХ у родственников больных первой степени родства, которая достигает 0,7% и 1,5% у сиблингов [67]. Доказана высокая ассоциированность ПСХ с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) [93, 138, 212], в особенности с язвенным колитом (ЯК), который сопутствует ПСХ в 70-86% случаев [93, 266]. В свою очередь, ПСХ осложняет течение ЯК в 2,4-7,4% случаев [252].

В настоящее время нет лекарственных средств с доказанной терапевтической эффективностью при ПСХ. Применение препаратов с иммуносупрессивными свойствами, колхицина, пентоксифиллина, никотина не оказывает явного эффекта в отношении прогрессирования морфологических изменений в ткани печени и не повышает выживаемость пациентов [93]. Данные об эффективности использования УДХК у пациентов с ПСХ противоречивы. Согласно заключению Кокрановского обзора, включившего 8 рандомизированных клинических исследований, применение УДХК, несмотря на хорошую переносимость и высокий профиль безопасности, не оказывает существенного положительного влияния на гистологические изменения, холангиографическую картину, выживаемость пациентов или выраженность клинической декомпенсации (энцефалопатия, асцит, варикозное расширение вен, печеночно-клеточная недостаточность) [70]. Тем не менее, УДХК способствуют улучшению лабораторных биохимических печеночных показателей и суррогатных прогностических маркеров [112]. Основным методом лечения при формировании в исходе ПСХ цирроза печени является трансплантация печени [17, 31].

Хронические прогрессирующие заболевания печени часто сопровождаются гормональными нарушениями, ановуляцией и бесплодием. До недавнего времени случаи беременностей у женщин с ПСХ были крайне редки. Однако в последние годы ранняя диагностика и современные методы лечения позволяют в ряде случаев стабилизировать состояние пациенток и нормализовать их гормональный статус и репродуктивную функцию. В связи с этим вопрос о беременности у этой категории больных становится актуальным. Пока нет четкой ясности, какое влияние оказывает беременность на прогрессирование ПСХ; какие возможны осложнения беременности; насколько безопасна терапия УДХК на протяжении беременности. В литературе описаны единичные наблюдения беременных пациенток с ПСХ. В исследовании В.Е. Wellge и соавт. (2011) в котором были подвергнуты анализу 25 беременностей у 17 женщин с ПСХ, не было отмечено прогрессирования заболевания во время беременности и после родов, не было выявлено снижения фертильности, увеличения риска развития мальформаций и токсических эффектов

лечения УДХК во время беременности [204]. I. Janczewska и соавт. (1996) в небольшом исследовании, включавшем 10 женщин с ПСХ, не отметили повышения частоты случаев невынашивания беременности и ухудшения течения заболевания во время беременности [203]. В популяционном ретроспективном когортном исследовании с анализом 229 родов у пациенток с ПСХ, проведенном J.F.Ludvigsson и соавт. (2014), также не было показано увеличения числа случаев врожденных аномалий развития, мертворождения, низкого веса новорожденного и неонатальной смертности, однако было продемонстрировано увеличение риска преждевременных родов и более частое проведение кесарева сечения [56].

Вместе с тем описанное выше влияние повышенного уровня половых гормонов во время беременности может способствовать усугублению холестаза у пациенток с ПСХ в этот период. Пока нет ясности, у какой части пациенток с ПСХ следует ожидать нарастание выраженности холестаза во время беременности, и является ли это проявлением реактивации и утяжеления хронического холестатического заболевания печени или отражением «overlap», или перекреста хронического заболевания печени с развитием гормонально-обусловленного холестаза, ассоциированного с беременностью. Также не разработана тактика ведения беременных пациенток с ПСХ, учитывая повышенный риск перинатальных осложнений у этих больных. Кроме того, в настоящее время не установлено, можно ли в полной мере экстраполировать благоприятные эффекты УДХК, достигаемые у больных с ПСХ, на беременных пациенток с хроническими холестатическими заболеваниями печени.

Таким образом, как показывают представленные данные литературы, многие важные вопросы заболеваний гепатобилиарной системы у беременных остаются в настоящее время недостаточно изученными. В современном акушерстве существует настоятельная необходимость в исследовании причин и механизмов развития ВХБ и выявления прогностических факторов поздних гестационных осложнений у таких пациенток. Слабая изученность факторов риска

формирования БС у беременных обуславливает отсутствие унифицированного подхода к его лечению и профилактике холелитиаза во время беременности.

Вместе с тем невозможность до настоящего времени точно прогнозировать развитие ЖКБ и БС во время беременности и вероятность их спонтанного разрешения, указывает на целесообразность выделения групп риска формирования холелитиаза во время беременности и проведение в них превентивных мер, предотвращающих развитие или прогрессирование заболевания. Превентивный подход является приоритетным направлением развития современного здравоохранения, в связи с чем изучение и разработка дифференцированного алгоритма профилактики и лечения описанной гепатобилиарной патологии у беременных, взаимосвязанной со значительными экономическими затратами, представляет особую значимость. Актуальность данной проблемы послужила основанием для проведения собственных исследований ее различных аспектов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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).

Материалы исследования

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:

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

Критерии исключения пациенток из исследования:

1. 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;

2. Инфекционные, токсические аутоиммунные причины повреждения печени, механическая желтуха, заболевания кожи и аллергические реакции.

3. 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.

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 желчных кислот в сыворотке крови. 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.

При постановке диагноза ВХБ проводилась дифференциальная диагностика с заболеваниями печени инфекционной (вирусные гепатиты), токсической (лекарственный, алкогольный гепатиты), аутоиммунной (первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный холангит) этиологии, а также заболеваниями печени, ассоциированными с беременностью (поражение печени при неукротимой рвоте беременных, острая жировая печень беременных, HELLP-синдром, поражение печени при преэклампсии/эклампсии). Исключались аллергические заболевания кожи,

заболевания, связанные с развитием механической желтухи (холедохолитиаз, опухолевые и опухолевидные заболевания поджелудочной железы).

Все обследованные пациентки с установленным диагнозом ВХБ получали лечение урсодеоксихолевой 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, проводилось определение стандартных лабораторных биохимических маркеров повреждения печени и холестаза (ЖК, АСТ, АЛТ, γ -глутамилтранспептидаза [ГГТП], ЩФ, билирубина) 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]) и их коферментов (цинк, селен).

Ведение пациенток II группы

Основанием для постановки диагноза БС было выявление у беременных его ультразвуковых признаков [7, 19], которые отсутствовали, по крайней мере, на протяжении 6 месяцев до наступления беременности.

У пациенток проводился активный сбор жалоб. Основанием для постановки диагноза «функциональная диспепсия» было выявление жалоб на чувство переполнения в подложечной области, ощущение раннего насыщения после приема пищи, наличие отрыжки воздухом, изжоги, ощущение вздутия в эпигастрии [15, 50]. Жалобы на ощущение горечи во рту, изжога, ощущение дискомфорта или тяжести

в правом подреберье включались в симптомокомплекс, характерный для билиарной дисфункции [2, 47].

Принимались во внимание симптомы, характерные для функциональных расстройств кишечника (синдром раздраженного кишечника, функциональное вздутие). Данные проявления возникали впервые или усиливались во время беременности. Среди симптомов преобладали метеоризм, абдоминальный дискомфорт связанный с дефекацией и ассоциированный с изменением частоты и/или формы стула, урчание в животе, запор. Однако учитывая непродолжительность наличия симптомов, не соответствующую Римским критериям (менее 3 мес.), характеризовать данные клинические проявления, как классические функциональные расстройства кишечника было сочтено нецелесообразным [122].

Запор у обследованных пациенток диагностировался в соответствии с рекомендованными Римскими критериями функциональных заболеваний ЖКТ III и IV пересмотров: менее 3 дефекаций в неделю, более плотная консистенция кала, отсутствие ощущения полного опорожнения кишечника после дефекации, наличие чувства задержки содержимого в прямой кишке при натуживании, необходимость в сильном натуживании, необходимость пальцевого удаления содержимого из прямой кишки, поддержки пальцами тазового дна и др. [48, 100]. Исключались «симптомы тревоги» (возникновение клинических симптомов в ночное время, лихорадка, похудание, анемия, наличие крови в кале), требовавшие исключения органических причин нарушения кишечной функции [35].

Пациенткам II группы рекомендовалось соблюдение диеты с частым дробным режимом питания 4-5 раз в день, ограничение насыщенных жиров животного происхождения (жирные сорта мяса, птицы, сало, жирные молочные продукты и т.д.), легкоусвояемых углеводов (сладкие, мучные блюда) и включение достаточного количества белка, растительных жиров и продуктов, богатых клетчаткой (овощи, фрукты, злаковые). Для улучшения реологических свойств

желчи и купирования ряда диспепсических жалоб назначались лечебные и лечебно-столовые щелочные минеральные воды (Ессентуки, Джермук, Боржоми, Бжни).

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.

В рамках диссертационной работы применялись следующие **методы исследования:**

Женщинам, принявшим участие в исследовании, проводилось общеклиническое обследование с применением общепринятых методик, включавшее уточнение жалоб, сбор анамнеза жизни (в том числе семейного и акушерско-гинекологического), непосредственное исследование органов дыхания, кровообращения и пищеварения, а также мочевыделительной системы, оценка антропометрических показателей (рост, масса тела, расчет 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.

Углубленное клиническое обследование было проведено 158 пациенткам, составившим основные группы наблюдения и 50 пациенткам, вошедшим в контрольную группу.

Общеклиническое обследование

При оценке субъективных жалоб учитывалось время появления кожного зуда применительно к сроку беременности, количественная оценка его интенсивности в диапазоне от 0 до 3 баллов. Прослеживалась динамика изменения выраженности кожного зуда на фоне лечения УДХК через 1 и 2 неделю и его возобновление после регресса в ответ на терапию. 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 изучении анамнеза уточняли наличие наследственной предрасположенности к ВХБ, ЖКБ, указаний в анамнезе жизни на гепатобилиарную патологию, ВХБ или возникновение кожного зуда во время предыдущих беременностей, развитие кожного зуда и холестатических реакций при приеме препаратов половых гормонов.

Принималось во внимание использование программ ВРТ и ЭКО для наступления зачатия, а также применение препаратов половых гормонов (эстрогены, препараты прогестерона) во время данной беременности.

При объективном обследовании особое внимание уделяли оценке состояния кожных покровов (иктеричность, наличие высыпаний, расчесов).

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.

Внутриутробная гипоксия плода диагностировалась на основании комплекса клинико-инструментальных показателей: субъективное ощущение беременной нарушений двигательной активности плода, обнаружение при доплерометрии уменьшения диастолического кровотока в маточных артериях, в артериях пуповины, а также нулевое или отрицательное их значение, повышение диастолической скорости кровотока в средней мозговой артерии, выявленные при КТГ брадикардия и монотонность сердечного ритма плода, длительные поздние децелерации и меконияльное окрашивание околоплодных вод в родах [41].

Критериями для постановки диагноза «преэклампсия» были повышение артериального давления более 140/90 мм рт.ст. начиная со срока 20 недель гестации или, при гипотензии – увеличение систолического давления на 30 мм рт.ст,

диастолического давления - на 15 мм рт.ст., суточной протеинурии более 0,3 г/л [38, 41].

Преждевременными родами считались роды, возникшие при сроке беременности 22-37 недель и завершившиеся рождением недоношенного ребенка [38].

Лабораторные методы обследования

Клинический анализ крови с определением гематологических показателей (гемоглобина, уровня эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрита, СОЭ, лейкоцитарной формулы) производился на автоматизированных гематологических анализаторах Sysmex KX-21N и Sysmex XP 300 (SYSMEX, Япония).

Биохимическое исследование крови с определением, помимо стандартных параметров, маркеров нарушения функции печени и холестаза (АСТ, АЛТ, ГГТП, билирубин, ЩФ) и параметров липидного спектра (ХС, ЛПВП, ТГ) осуществлялось ферментативным методом, на биохимическом анализаторе «Advia 1800» (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США);

Определение уровня желчных кислот в сыворотке крови проводилось на биохимическом анализаторе Synchron CX5 и CX9 (Beckman Coulter, США) ферментативным методом с образованием формазана с применением реактива производства TRYNITY BIOTECH (USA). Нормальное содержание желчных кислот соответствуют диапазону значений 2 – 8 мкмоль/л. Максимум поглощения формазана находится при 530 нм. Интенсивность окрашивания прямо пропорциональна концентрации желчных кислот в пробе. 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).

При оценке **антиоксидантного статуса** определялись концентрации антиоксидантных ферментов и их кофакторов в сыворотке крови:

- Уровень глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы в сыворотке крови - методом спектрофотометрии на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 (SHIMADZU EUROPA GMBH, Япония);
- Концентрация микроэлементов (селен, цинк, медь) оценивались методом спектрофотометрии с использованием атомного спектрофотометра Shimadzu AA6300 и 7000 с электротермической атомизацией (генератор GFA-EX7).

Инструментальные методы обследования

Аntenатальная кардиотокография.

Всем пациенткам, начиная со срока 34 недели гестации, проводился динамический контроль состояния плода (кардиотокография) 1-2 раза в неделю с использованием фетальных мониторов Philips Avalon FM 20 (Голландия). Длительность исследования составляла 30-60 минут. При оценке результатов КТГ учитывались базальная частота, амплитуда и частота мгновенных осцилляций, акцелераций и децелераций, двигательная активность плода и стабильность базального ритма сердечных сокращений плода [29, 118].

Ультразвуковое исследование

УЗИ плода проводили по общепринятой методике [13, 213] на ультразвуковом аппарате «Toshiba Aplio» фирмы Toshiba (Япония). Комплексное УЗИ плода оценивало его положение и предлежание, фетометрию [44]. Оценивались структура плаценты, степень ее зрелости, определялись объем околоплодных вод, индекс амниотической жидкости и цервикометрия по стандартным методикам [133].

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

Оценивались анатомическое строение, размер, объем, толщина стенок, внутреннее содержимое желчного пузыря, диаметр общего желчного протока.

Исследование проводилось натощак (через 8 часов после приема пищи). Сократительная функция желчного пузыря (СФЖП) исследовалась натощак и через 40-60 минут после приема желчегонного завтрака (сливки 200 мл 10% жирности) с определением показателя коэффициента опорожнения желчного пузыря. Значения показателя коэффициента опорожнения желчного пузыря в пределах 50–75% квалифицировали как нормальную СФЖП, менее 50% — как сниженную (гипокинезия) и превосходящий 75% от первоначального объема ЖП — как повышенную (гиперкинезия).

БС в форме микролитиаза визуализировался как взвесь гиперэхогенных частиц в виде точечных, единичных или множественных, смещаемых гиперэхогенных образований, не дающих акустической тени, выявляемых после изменения положения тела или в виде эхонеоднородной желчи с наличием сгустков различной плотности, смещаемых и не дающих акустической тени, или, в редких случаях, с эффектом ослабления звука со сгустком [25, 43].

УЗИ печени выполнялось по стандартным методикам [7, 19].

Определялись размеры, форма, контуры печени, состояние экоструктуры ткани печени, внутрипеченочных желчных протоков и сосудов.

Статистические методы обработки полученных результатов

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 (p_3). Связь числовых показателей друг с другом анализировали при помощи корреляции Пирсона, ранговой корреляции Спирмена и рисунков точечного совместного распределения.

Для описания числовых показателей приведены значения среднего арифметического M , среднеквадратичного отклонения σ , статистической погрешности среднего m , медианы Me и других квартилей.

Прогноз вероятности развития гипоксии плода, преэклампсии, преждевременных родов, успешности лечения кожного зуда и эффективности лечения БС определяли при помощи метода линейной регрессии. Точность и клиническую ценность полученного прогноза оценивали построением ROC-кривой. Также при помощи линейной регрессии прогнозировали величину изменения биохимических печеночных маркеров (ЖК, АЛТ и АСТ).

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

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ДАННЫЕ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С ВХБ

3.1. Клиническая характеристика больных с ВХБ

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.

Из рис. 1 видно, что максимальное число случаев выявления ВХБ в наблюдаемой группе приходится на срок беременности в диапазоне 32-38 недель гестации.

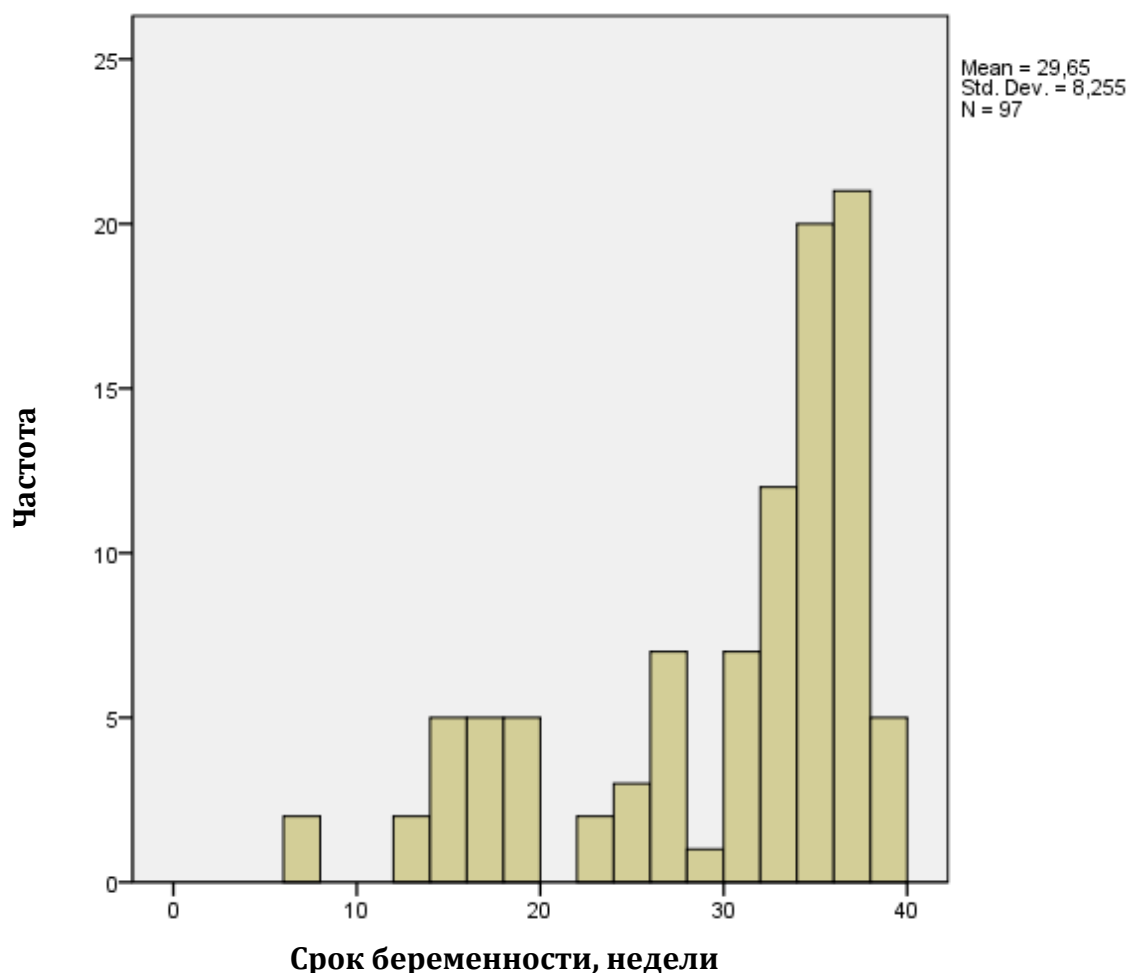


Рисунок 1 - Распределение больных по сроку беременности на момент выявления ВХБ

Статистически достоверной взаимосвязи между возрастом пациенток и сроком на момент постановки диагноза ВХБ выявлено не было (табл.1).

Таблица 1 - Статистические параметры, характеризующие возраст больных и срок беременности к моменту выявления ВХБ (n = 97)

Показатель	Возраст, лет	Срок беременности, недели
M	0,528	0,838
m	5,2	8,3
Min	19	7
Max	41	39
Квартиль 25%	25,5	25,5
Me	29	33
Квартиль 75%	33	36

20 наблюдавшихся пациенток (20,6%) имели многоплодную беременность.

Были установлены статистически значимые взаимосвязи между гестационным сроком на момент возникновения ВХБ и наличием одноплодной или многоплодной беременности. В случаях многоплодной беременности первые проявления ВХБ регистрировались на достоверно более ранних сроках, чем в случаях беременностей одним плодом ($30,71 \pm 0,87$ и $25,55 \pm 2,12$ недель, соответственно; $p=0,012$). Очевидно, более высокая концентрация половых гормонов, сопровождающая многоплодную беременность, способствует реализации предрасположенности к ВХБ на более ранних сроках беременности. При этом наибольшая частота случаев многоплодной беременности пришлась на пациенток с ранней манифестацией ВХБ (в сроки до 18 недель беременности) (рис.2)

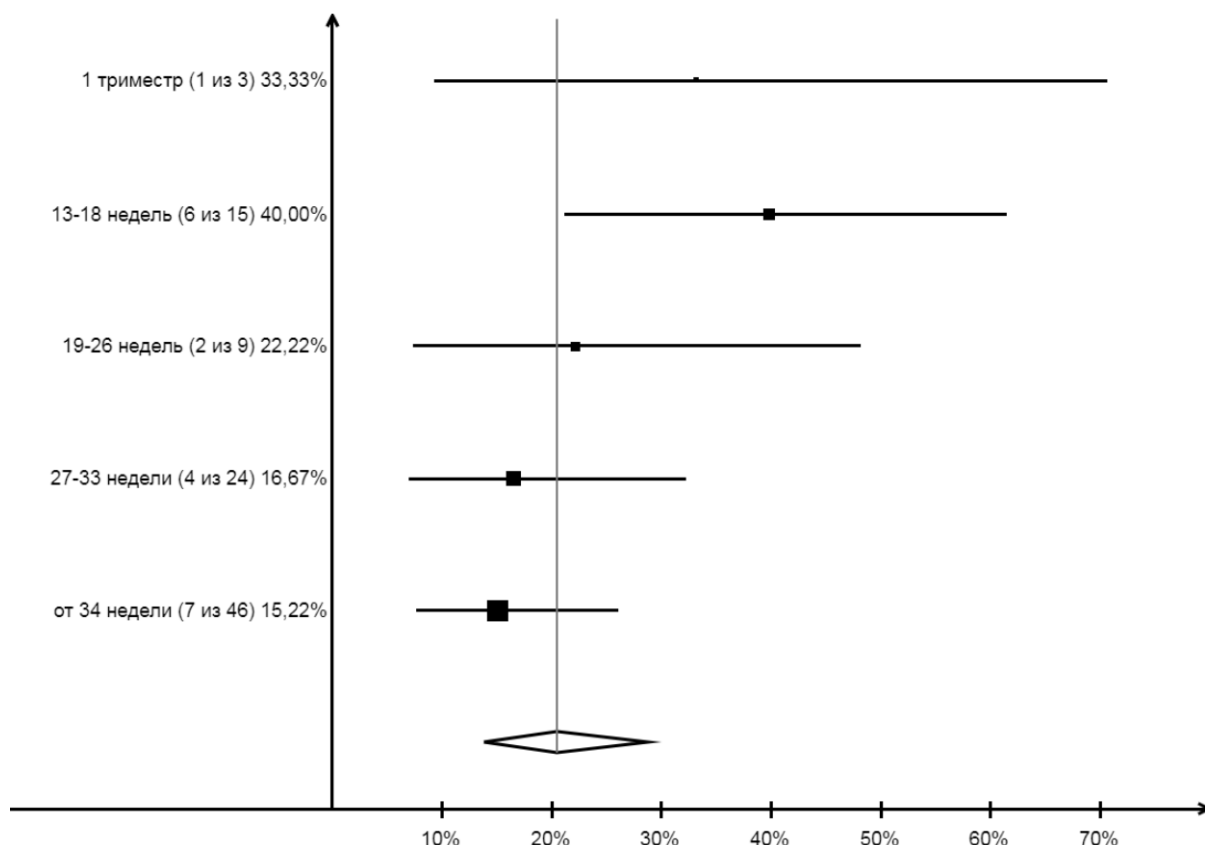


Рисунок 2 - Удельный вес пациенток с многоплодной беременностью в зависимости от гестационного срока на момент обнаружения ВХБ

Примечания: по оси абсцисс – удельный вес пациенток с многоплодой беременностью, по оси ординат – срок беременности, недели

При проведении анализа влияния сезонного фактора на различные параметры, характеризующие течение и осложнения ВХБ, был выявлен ряд взаимосвязей. Обнаружены статистически достоверные сезонные колебания в заболеваемости ВХБ. Наиболее часто ВХБ обнаруживается в осенне-зимний период (рис.3.). Это согласуется с данными литературы о взаимосвязи ВХБ и сезонных факторов [149].

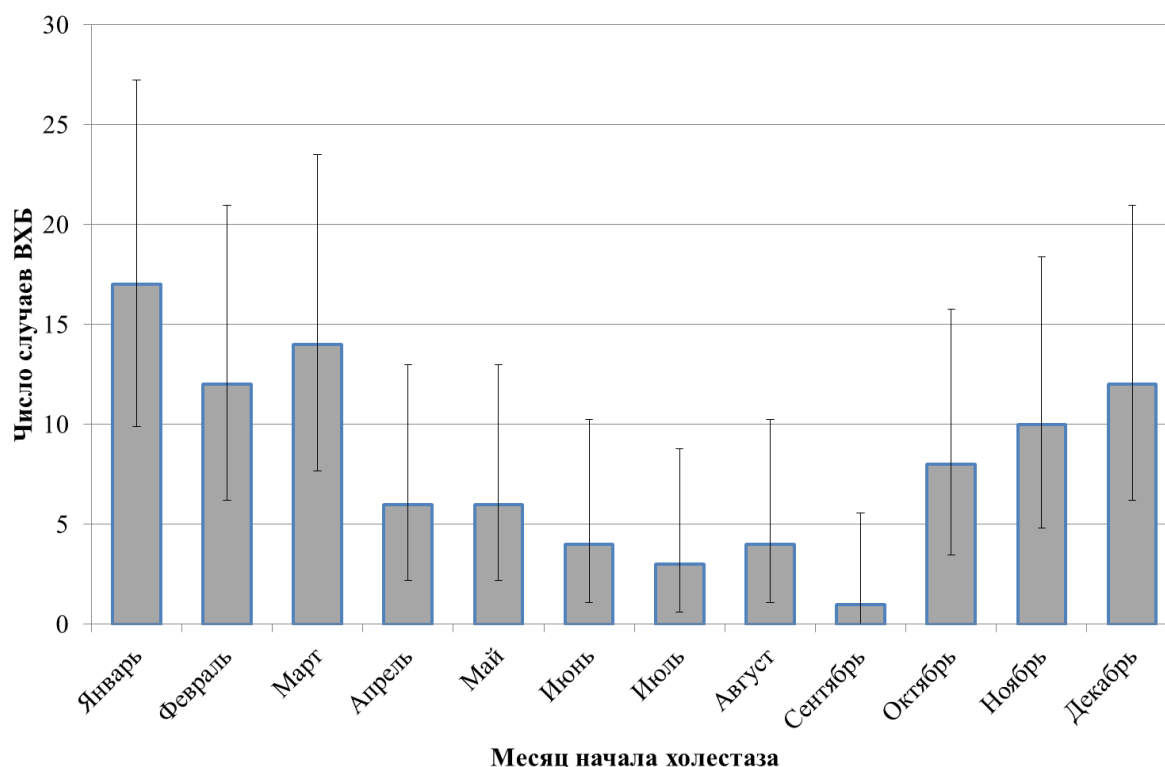


Рисунок 3 - Распределение пациенток по месяцам на момент выявления ВХБ
($p < 0,001$)

В табл. 2 представлены показатели внутригодовой абсолютной заболеваемости ВХБ, характеризующие месяц манифестации заболевания.

Таблица 2 - Показатели внутригодовой абсолютной заболеваемости (даты начала холестаза)

Среднемесячная абсолютная заболеваемость, случаев в месяц	8,08
Коэффициент вариации, %	61
Верхний предел круглогодичной заболеваемости, случаев в месяц	5,57
Доля сезонной надбавки, %	42
Дата начала сезонного подъема, дата	9,35(16 октября)
Дата начала эпидемического года, дата	7,80(25 августа)
Амплитуда синусоидального приближения, случаев в месяц	6,14

Из суммированных в таблице данных следует, что заболеваемость значительно варьирует в течение года. Около 50% или более случаев заболеваний можно считать ассоциированными с факторами, варьирующими в течение года.

Время минимальной заболеваемости ВХБ у наблюдаемых пациенток приходится на конец лета, максимальной заболеваемости – на конец зимы.

В связи с этим правомерно считать, что на развитие ВХБ могут влиять такие факторы, как инфекционная заболеваемость, ухудшение структуры питания в зимнее время, метеорологические условия, уменьшение длительности светового дня и т.д. Однако более детальное определение роли отдельных сезонных факторов в развитии ВХБ требует дальнейшего углубленного изучения.

Заслуживающей внимания оказалась бóльшая выраженность кожного зуда исходно и через одну неделю лечения в летне-осенний период и меньшая в зимне-весенний. Коэффициент корреляции выраженности кожного зуда с синусом номера месяца года составил $r=-0,246$ ($p=0,015$) и месяца $r=-0,291$ ($p=0,004$), соответственно (рис. 4 и рис. 5)

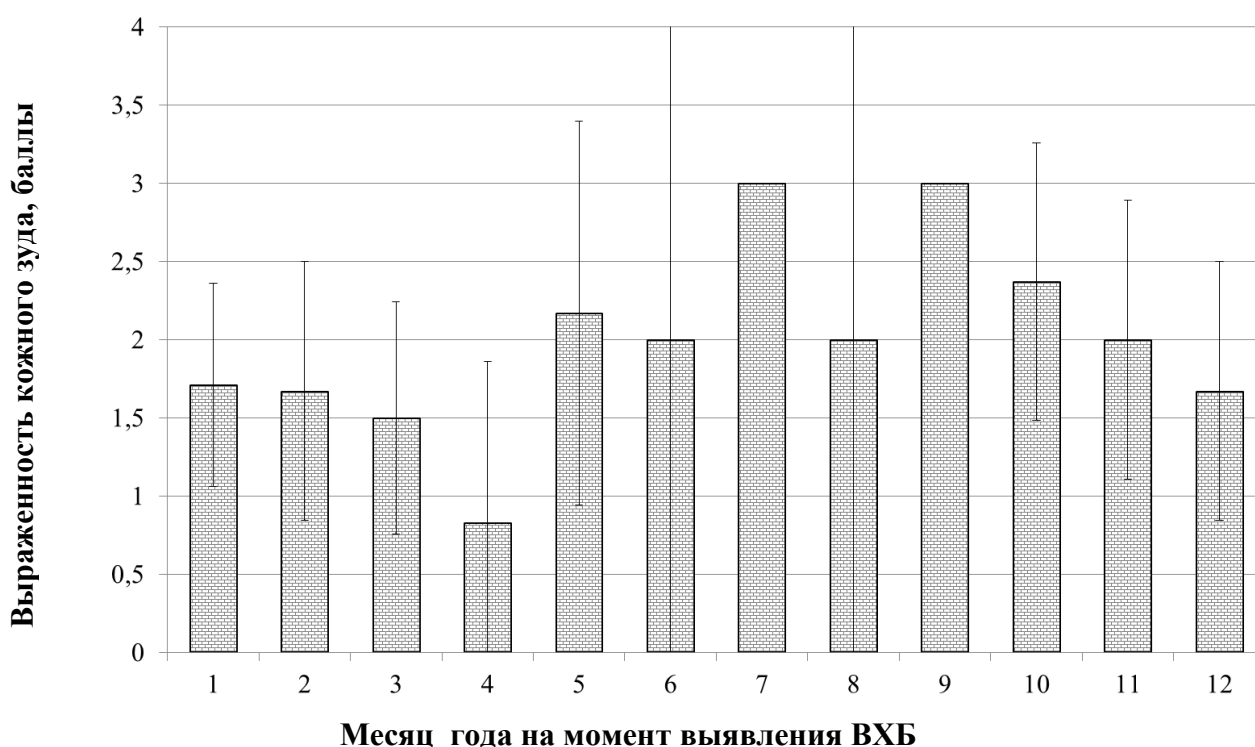


Рисунок 4 - Средняя исходная выраженность кожного зуда в зависимости от месяца года к моменту выявления ВХБ

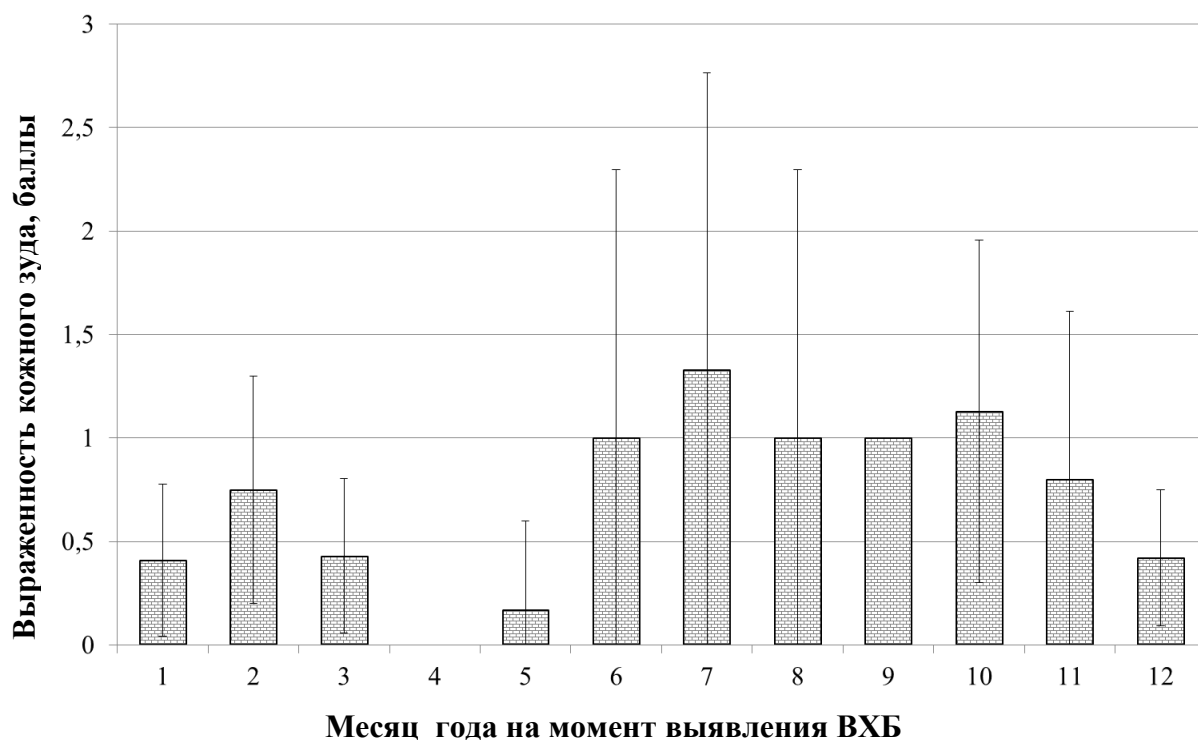


Рисунок 5 - Средняя выраженность кожного зуда через 1 неделю лечения в зависимости от месяца года к моменту выявления ВХБ

Преэклампсия достоверно чаще осложняла течение беременности при ВХБ в зимние месяцы, о чем свидетельствует обнаруженная положительная корреляционная связь между частотой преэклампсии и косинусом номера месяца года (коэффициент корреляции $r=0,243$; $p=0,016$) (рис. 6). Известно, что частота развития преэклампсии в общей популяции имеет сезонные колебания с значимым увеличением ее частоты в Европейской популяции в холодные месяцы года [197, 229]. Возможно, на развитие преэклампсии при ВХБ влияют те же сезонные факторы, что и в общей популяции беременных женщин, действуя через схожие патогенетические пути.

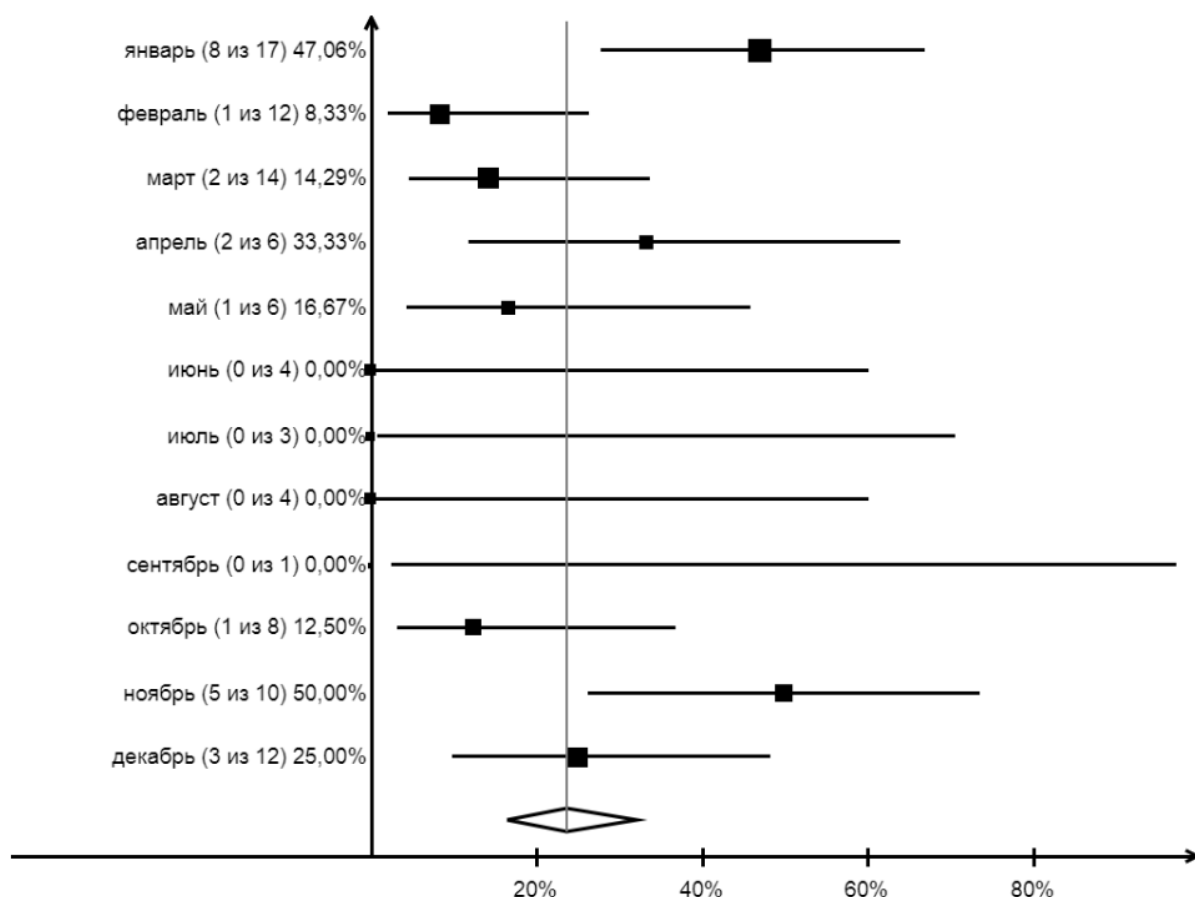


Рисунок 6 - Частота развития преэклампсии у пациенток с ВХБ в зависимости от сезонного фактора

Примечания: по оси абсцисс – частота случаев преэклампсии, %. По оси ординат – месяц года на момент выявления ВХБ

Аналогичная корреляционная положительная взаимосвязь установлена между необходимостью в проведении кесарева сечения и косинусом номера месяца года на момент возникновения проявлений ВХБ (коэффициент корреляции $r=0,261$; $p=0,010$). Развитие ВХБ в зимние месяцы года было сопряжено с большой частотой проведения оперативного родоразрешения (рис. 7).

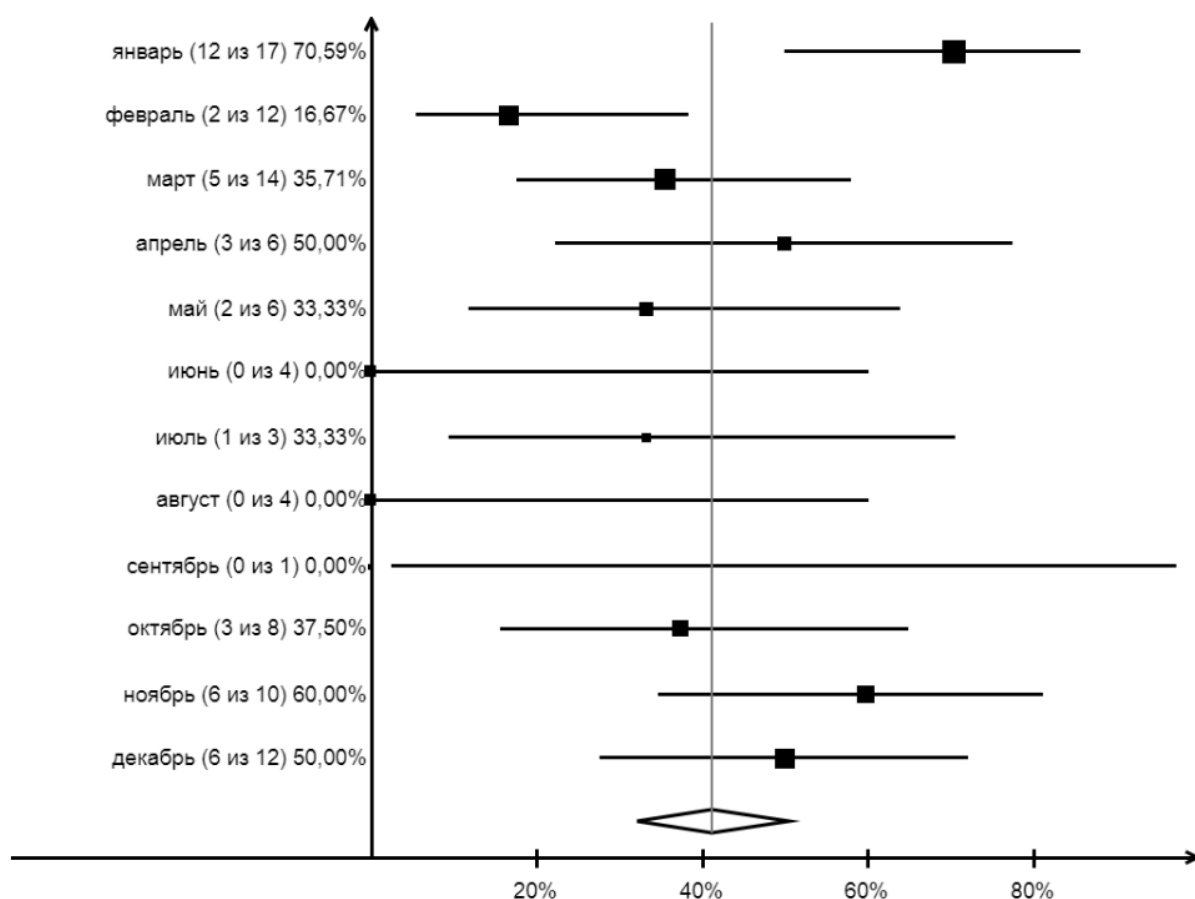


Рисунок 7 - Частота выполнения кесарева сечения в зависимости от сезонных факторов

Примечания: по оси абсцисс – частота случаев кесарева сечения, %. По оси ординат – месяц года на момент выявления ВХБ

Примечательной оказалась сезонная зависимость возникновения билиарного сладжа у пациенток с ВХБ и более частое его выявление в осенне-зимние месяцы года (коэффициент корреляции наличия БС с косинусом номера месяца года $r=0,253$; $p=0,012$). Рисунок 8.

Можно предположить, что меньшая физическая активность и смена диетического рациона с уменьшением доли растительных продуктов, отмечаемая в этот период, являются дополнительными факторами, способствующими формированию БС.

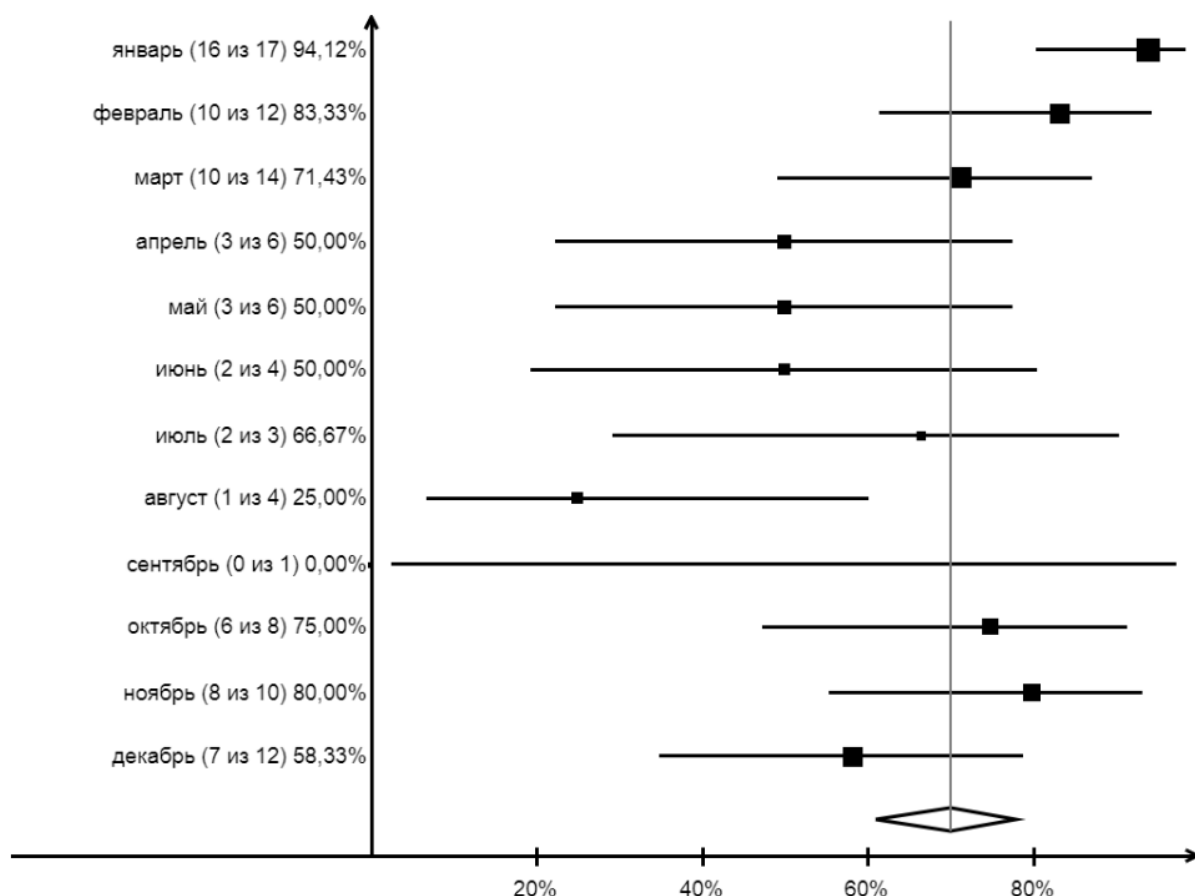


Рисунок 8 - Зависимость частоты выявления БС у больных с ВХБ от сезонных факторов

Примечания: по оси абсцисс – частота случаев БС, %. По оси ординат – месяц года на момент выявления ВХБ

Таким образом, наши результаты подтвердили наличие сезонных колебаний в заболеваемости ВХБ, выраженности кожного зуда, формировании у пациенток с ВХБ билиарного сладжа, частоте возникновения осложнений беременности (в частности, преэклампсии).

3.2. Исходные данные лабораторного обследования у пациенток с ВХБ и их динамика на фоне лечения УДХК

В табл. 3 приведены биохимические показатели обследованных пациенток исходно, через 1 и 2 недели лечения.

Таблица 3 - Статистические параметры биохимических показателей у пациенток с ВХБ и их динамика на фоне лечения

Показатель	М	Min	Max	Квартиль 25%	Me	Квартиль 75%
ЖК, исходно, мкмоль/л	32,89	13	240	21	26	35,5
ЖК через 1 неделю лечения, мкмоль/л	24,98	9	225	14	18	28
ЖК через 2 недели лечения, мкмоль/л	19,82	5	205	9	11	21,5
АЛТ исходно, ЕД/л	67,91	24	287	39	54	82,5
АЛТ через 1 неделю лечения, ЕД/л	52,43	22	198	34	42	61,5
АЛТ через 2 недели лечения, ЕД/л	39,78	20	167	31	34	41,75
АСТ исходно, ЕД/л	48,59	19	164	31	41	56
АСТ через 1 неделю лечения, ЕД/л	39,78	18	145	29	34	43,5
АСТ через 2 недели лечения, ЕД/л	31,39	18	74	27	30	33,75
ГГТП, ЕД/л	48,45	8	147	34	39	61
ЩФ, ЕД/л	192,73	64	1400	126,5	168	207,5
Билирубин общий, исходно, мкмоль/л	13,82	5,8	67	9	12	16
Билирубин общий через 1 неделю лечения, мкмоль/л	11,61	5	54	8	10	14
Билирубин общий, через 2 недели лечения, мкмоль/л	9,87	4	34	7	9	12
Билирубин прямой, мкмоль/л	3,67	1,4	15,3	2,8	3,1	4
СОД, ЕД/мл	179,98	145	287	158	169	198
ГТП, ЕД/л	4921,82	3983	7824	4110,5	4910	5481
Селен, мкг/л	86,72	30	121	72	87	104
Цинк, мкг/л	822,12	663	1125	768	812	878,5
Медь, мкг/л	903,30	561	1254	840	897	976,5

В табл. 4 и на рисунках 9, 10 представлены динамика изменений уровня сывороточных желчных кислот и корреляционные взаимосвязи между их исходным уровнем и показателями на фоне лечения.

Таблица 4 - Статистические характеристики динамики уровня сывороточных ЖК за время лечения

Показатель	Динамика через 1 неделю лечения	Динамика через 2 недели лечения
М	-7,91	-13,06
m	0,57	1,29
Квартиль 25%	-33	-50
Me	-8	-13
Квартиль 75%	-10	-19

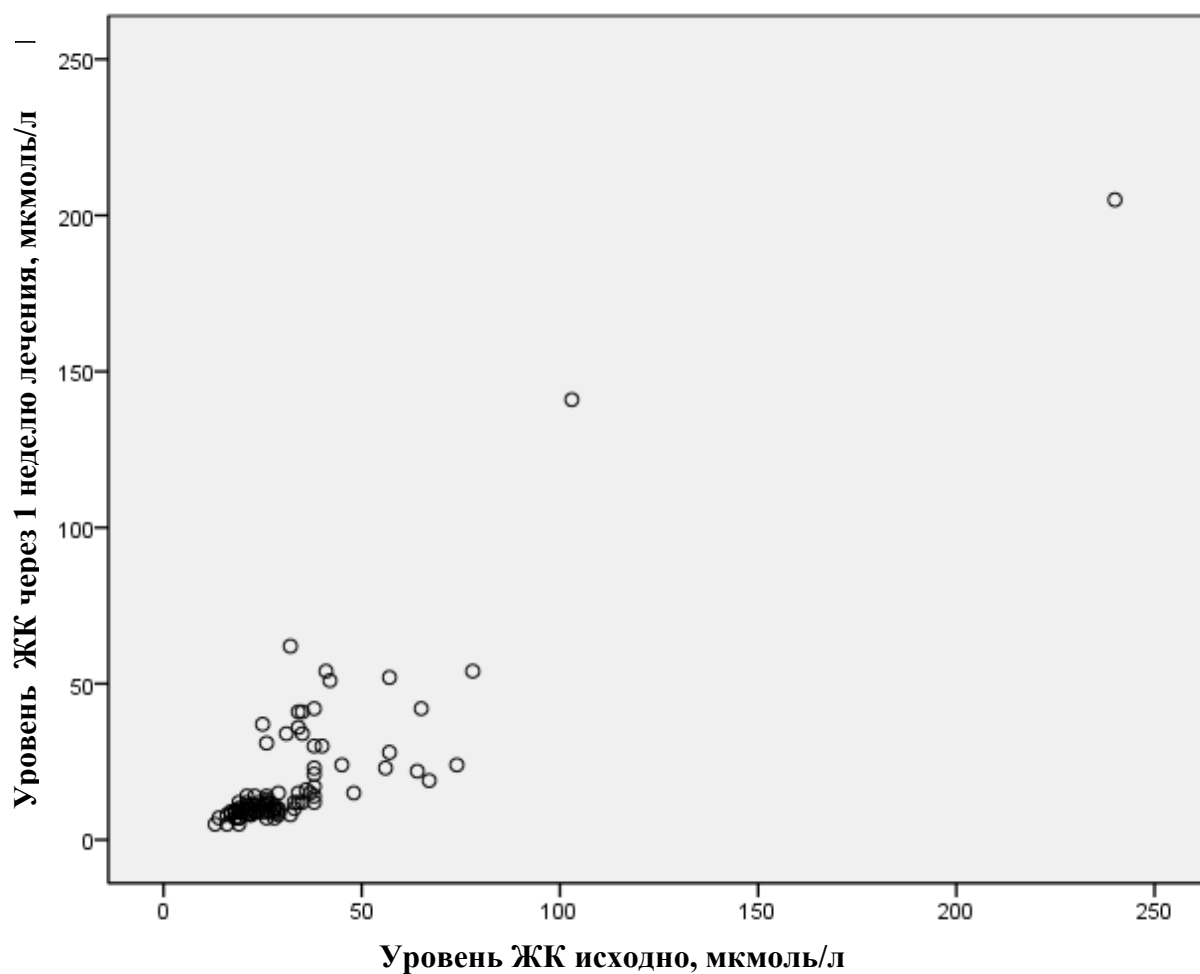


Рисунок 9 - Совместное распределение уровня сывороточных ЖК исходно и через 1 неделю лечения

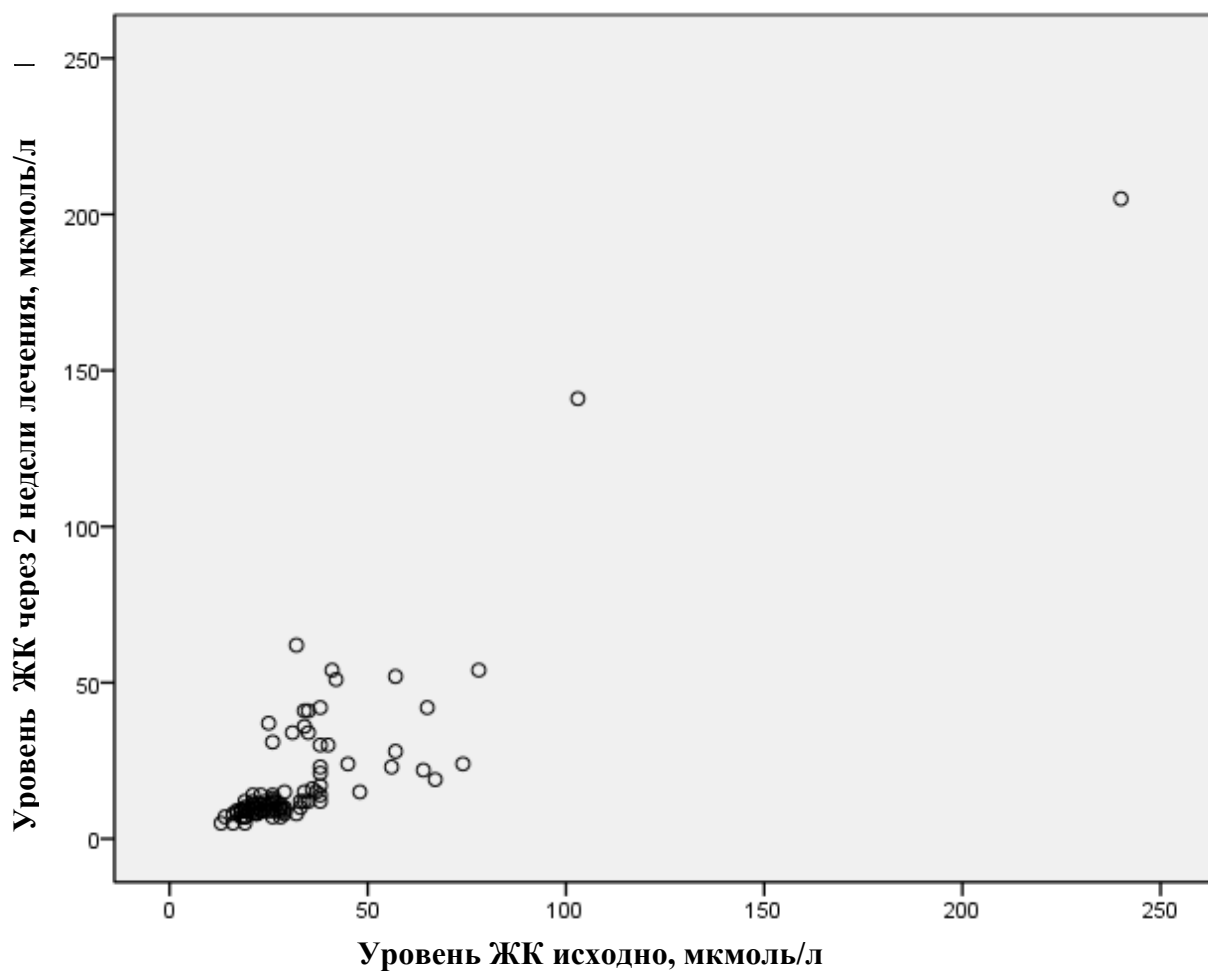


Рисунок 10 - Совместное распределение уровня сывороточных ЖК исходно и через 2 недели лечения

Из представленных в таблице 4 и на рисунках 9, 10 данных следует, что изменение содержания ЖК за время лечения были незначительным и недостоверным в сравнении с их исходным уровнем.

На рис. 11 и в табл. 5 представлены динамика средних показателей АЛТ и ее статистические характеристики у наблюдавшихся больных с ВХБ на фоне лечения УДХК.

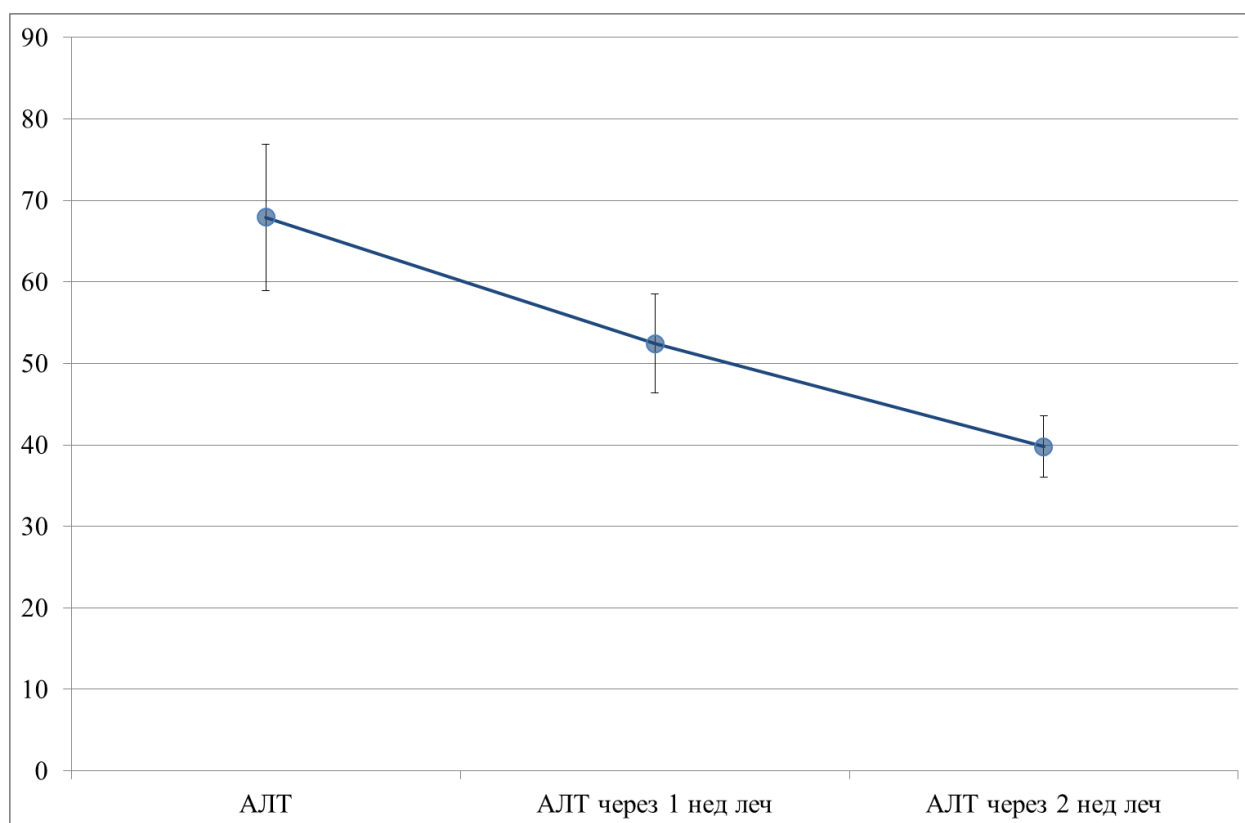


Рисунок 11 - Динамика средних показателей АЛТ (с 95%-ными доверительными границами) у больных с ВХБ на фоне лечения УДХК

Таблица 5 - Статистические характеристики динамики показателей АЛТ за время лечения

Показатель	Изменение через 1 неделю лечения	Изменение через 2 недели лечения
М	-15,47	-48,08
m	1,94	4,38
Квартиль 25%	-104	-268
Me	-8	-36
Квартиль 75%	-19,5	-56,5

Согласно представленным данным, на фоне лечения отмечалось статистически достоверное снижение уровня АЛТ.

Результаты корреляционного анализа взаимосвязей между исходными значениями АЛТ и их изменением на фоне лечения УДХК проиллюстрированы в табл. 6 и на рис. 12, 13.

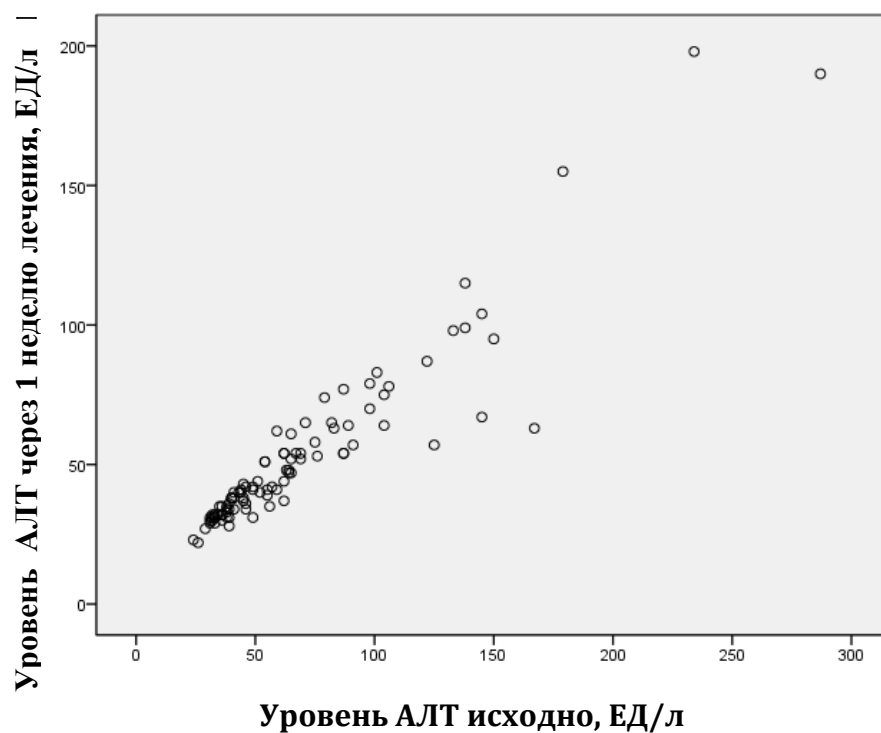


Рисунок 12 - Совместное распределение уровней АЛТ исходно и через 1 неделю лечения

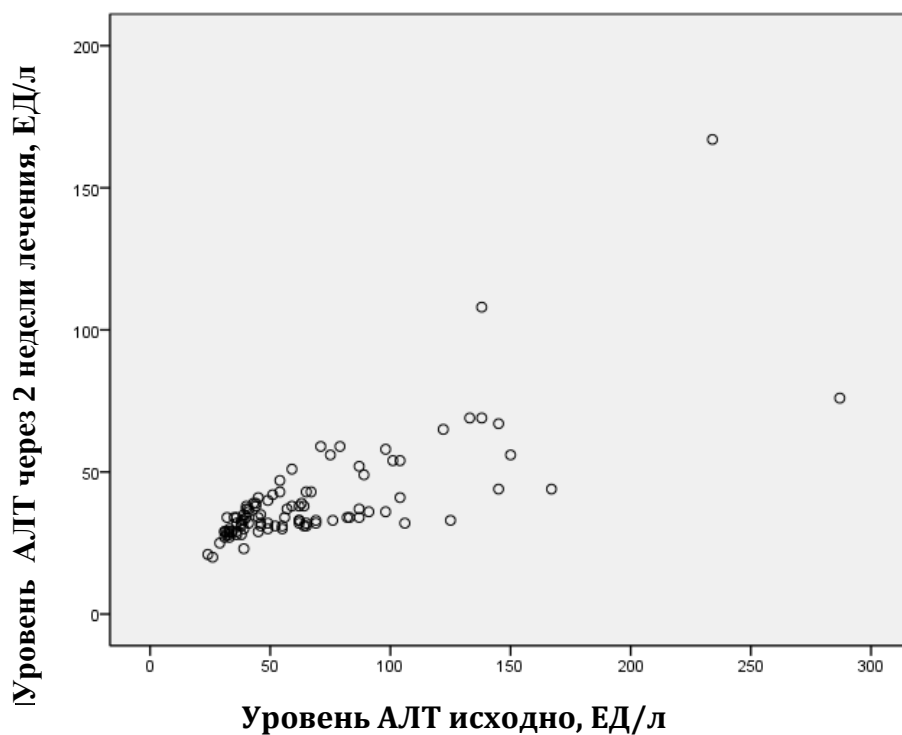


Рисунок 13 - Совместное распределение уровней АЛТ исходно и через 2 недели лечения

Таблица 6 - Корреляционные связи между исходным уровнем АЛТ, ЕД/л и его значениями на фоне лечения УДХК

Сравниваемые показатели		г	р
Уровень АЛТ исходно	Уровень АЛТ через 1 неделю лечения	0,939	<0,001
Уровень АЛТ исходно	Уровень АЛТ через 2 недели лечения	0,743	<0,001
Уровень АЛТ исходно	иАЛТ1	-0,839	<0,001
Уровень АЛТ исходно	иАЛТ2	-0,823	<0,001
Уровень АЛТ через 1 неделю лечения	Уровень АЛТ через 2 недели лечения	0,876	<0,001
Уровень АЛТ через 1 неделю лечения	иАЛТ1	-0,601	<0,001
Уровень АЛТ через 1 неделю лечения	иАЛТ2	-0,725	<0,001
Уровень АЛТ через 2 недели лечения	иАЛТ1	-0,372	<0,001
Уровень АЛТ через 2 недели лечения	иАЛТ2	-0,588	<0,001
иАЛТ1	иАЛТ2	0,764	<0,001

Примечания: иАЛТ1, иАЛТ2 - величина изменения уровня АЛТ. иАЛТ1 - разность между исходным уровнем АЛТ и уровнем АЛТ через 1 неделю лечения. иАЛТ2 – разность между исходным уровнем АЛТ и уровнем АЛТ через 2 недели лечения.

Корреляционный анализ взаимосвязи исходных значений и изменений уровня АЛТ на фоне лечения УДХК, показал, что уровень АЛТ исходно и через 1 неделю лечения положительно коррелируют (рис. 12,13, табл. 6), однако через 2 недели лечения эта взаимосвязь теряется. Таким образом, степень изменения показателей АЛТ на второй неделе лечения УДХК имеет индивидуальные особенности, не зависит от исходного уровня АЛТ, следовательно, не может быть лабораторным ориентиром для оценки эффективности лечения ВХБ.

Динамика изменений уровня АСТ в процессе лечения представлена в табл. 7 и на рис. 14.

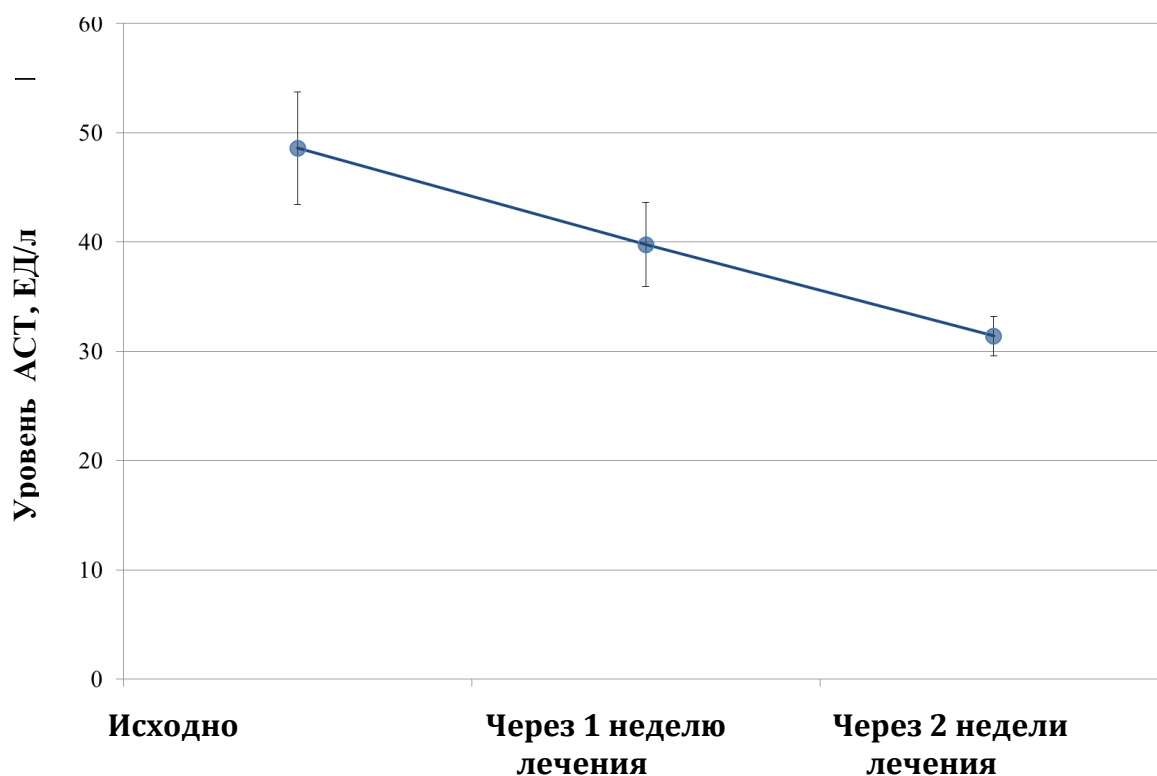


Рисунок 14 - Динамика средних показателей АСТ (с 95%-ными доверительными границами) на фоне лечения УДХК

Таблица 7 - Статистические характеристики динамики уровня АСТ, Ед/л за время лечения

Показатель	Изменение через 1 неделю лечения	Изменение через 2 недели лечения
М	-8,80	-16,00
m	0,94	1,71
Квартиль 25%	-42	-83
Me	-5	-10
Квартиль 75%	-12,5	-22

Рисунок 14 и таблица 7 демонстрируют аналогичное показателю АЛТ статистически достоверное снижение уровня АСТ на фоне лечения.

В табл. 8 представлена динамика уровня билирубина на фоне лечения УДХК.

Таблица 8 - Статистические характеристики динамики уровня общего билирубина за время лечения

Показатель	Изменение через 1 неделю лечения	Изменение через 2 недели лечения
М	-1,98	-3,72
m	1,87	3,93
Квартиль 25%	-3	-5
Me	-2	-3
Квартиль 75%	-1	-2

Как следует из представленных данных, изменения уровня билирубина на фоне лечения оказались статистически недостоверными.

В табл. 9 представлены корреляции динамики уровня ЖК на фоне лечения УДХК с другими биохимическими показателями на момент начала лечения.

Таблица 9 - Корреляции динамики уровня ЖК исходно, через одну и две недели лечения с другими биохимическими показателями на момент начала лечения

Показатель	Уровень ЖК через 1 неделю лечения				Уровень ЖК через 2 недели лечения			
	r*	p	ρ**	p	r*	p	ρ**	p
ЖК, мкмоль/л исходно	-0,312	0,002	-0,31	0,002	-0,233	0,022	-0,445	<0,001
АЛТ, ЕД/л исходно	-0,188	0,066	-0,002	0,986	-0,057	0,578	-0,017	0,87
АСТ, ЕД/л исходно	-0,015	0,888	0,028	0,787	0,109	0,287	0,003	0,978
Общий билирубин, мкмоль/л	-0,265	0,009	-0,262	0,01	-0,154	0,132	-0,227	0,026
ГГТП, ЕД/л	0,099	0,334	0,099	0,335	0,059	0,568	0,066	0,522
ЩФ, ЕД/л	-0,091	0,374	-0,09	0,38	-0,125	0,222	-0,145	0,155
СОД, ЕД/мл	0,088	0,517	0,107	0,426	0,032	0,813	0,09	0,504
ГТП, ЕД/л	0,113	0,404	0,137	0,308	0,042	0,755	0,075	0,579
Селен, мкг/л	0,012	0,928	-0,04	0,767	-0,011	0,935	-0,032	0,811
Цинк, мкг/л	0,034	0,805	-0,047	0,727	0,047	0,73	0,024	0,862
Медь, мкг/л	0,031	0,818	0,026	0,849	0,052	0,702	0,026	0,848

Примечания: r*-коэффициент корреляции Пирсона; ρ** - коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Как следует из представленных данных, проведенный анализ взаимосвязей биохимических параметров показал, что степень изменения уровня ЖК через 1 и 2 недели лечения связана только с его исходным значением и не коррелирует с другими биохимическими показателями ($r=-0,31$, $p=0,002$; $r=-0,31$, $p=0,002$ и $r=-0,233$, $p=0,022$; $r=-0,445$, $p<0,001$, соответственно).

Таким образом, несмотря на статистически достоверное снижение уровней АЛТ, АСТ на фоне лечения, степень их изменения не зависела от исходных значений и не коррелировала с динамикой изменения ЖК. Снижение уровня билирубина на фоне лечения оказалось недостоверным, что подтверждает его низкую информативность в контроле тяжести течения ВХБ. Степень изменения уровня ЖК через 1 и 2 недели лечения связана только с его исходным значением и не коррелирует с другими биохимическими показателями. Следовательно, изменение уровней стандартных печеночных биохимических маркеров нельзя считать клинически значимым при анализе эффективности лечения ВХБ.

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕССИМПТОМНОЙ И КЛИНИЧЕСКИ МАНИФЕСТНОЙ ФОРМ ВХБ

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 [86]. 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.

С целью определения особенностей течения субклинических форм заболевания нами был проведен сравнительный анализ клинико-анамнестических и лабораторных данных у пациенток с его манифестным и бессимптомным течением.

4.1. Клинико-анамнестические данные и исходные лабораторные показатели у пациенток с клинически манифестной и бессимптомной формами ВХБ

В табл. 10 и 11 представлены характеристика клинико-анамнестических данных и исходные результаты лабораторного обследования пациенток с ВХБ в зависимости от наличия и отсутствия у них кожного зуда.

Таблица 10 - Характеристика исходных клиническо-анамнестических данных у пациенток с ВХБ в зависимости от наличия или отсутствия кожного зуда

Показатель	Пациентки с бессимптомным ВХБ (n=27)		Пациентки с ВХБ, протекавшим с кожным зудом (n=70)		p
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	
Многоплодная беременность	6	22,2% (ДИ: 11,1% - 38,1%)	14	20,0% (ДИ: 12,5% - 29,7%)	0,505
Беременность после программ ВРТ	6	22,2% (ДИ: 11,1% - 38,1%)	18	25,7% (ДИ: 17,2% - 36,0%)	0,47
Применение гормональной терапии во время беременности	9	33,3% (ДИ: 19,4% - 50,2%)	52	74,3% (ДИ: 64,0% - 82,8%)	<0,001
Реактивация холестаза после его регресса	8	29,6% (ДИ: 16,5% - 46,3%)	26	37,1% (ДИ: 27,2% - 48,1%)	0,327
Билиарный сладж	16	59,3% (ДИ: 42,4% - 74,5%)	52	74,3% (ДИ: 64,0% - 82,8%)	0,116

Таблица 11 - Характеристика исходных клинических данных и биохимических показателей у пациенток с ВХБ в зависимости от наличия или отсутствия кожного зуда

Показатель	Пациентки с бессимптомным ВХБ (n=27)			Пациентки с ВХБ, протекавшим с кожным зудом (n=70)			Достоверность различий		
	М	σ	m	М	σ	m	p ₁	p ₂	p ₃
Возраст, лет	30,44	4,41	0,85	29,39	5,47	0,65	0,37	0,31	0,49
Срок беременности на момент диагностики ВХБ, недели	29,48	9,61	1,85	29,71	7,75	0,93	0,90	0,301	0,195
ЖК, мкмоль/л, исходно	32,74	16,18	3,11	32,94	28,99	3,47	0,97	0,64	0,807
АЛТ, ЕД/л, исходно	56,59	19,43	3,74	72,27	50,40	6,02	0,12	0,80	0,113
АСТ, ЕД/л, исходно	43,19	12,44	2,39	50,67	29,00	3,47	0,199	0,89	0,1
ГГТП, ЕД/л, исходно	63,11	16,79	3,23	42,80	25,25	3,02	<0,001	<0,001	<0,001
ЩФ, ЕД/л, исходно	136,26	59,39	11,43	214,51	167,41	20,01	0,02	0,001	0,012
Уровень общего билирубина, мкмоль/л, исходно	9,91	2,16	0,42	15,33	8,54	1,02	0,002	<0,001	<0,001
Уровень прямого билирубина, мкмоль/л, исходно	3,42	0,77	0,15	3,76	2,26	0,27	0,45	0,476	0,235

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

При сравнительной оценке клинико-анамнестических данных достоверных различий в возрасте, сроке беременности на момент диагностики ВХБ, продолжительности ВХБ, частоте многоплодной беременности, билиарного сладжа, реактивации холестаза после его регресса на фоне лечения у пациенток, имевших и не имевших кожный зуд, выявлено не было.

Интересными оказались результаты сравнительного анализа частоты использования вспомогательных репродуктивных технологий для наступления

беременности и применения гормональной терапии во время беременности. Из 27 пациенток без признаков кожного зуда ВРТ применялись у 6 (22,2% ДИ: 11,1% - 38,1%, а из 70 пациенток с зудом ВРТ использовались в 18 случаях (25,7% ДИ: 17,2% - 36,0%; $p=0,47$).

Обращало на себя внимание наличие статистически значимых различий в частоте приема препаратов женских половых гормонов (препараты прогестерона, эстрогены) во время беременности пациентками с клинически манифестным и бессимптомным ВХБ. Пациентки с ВХБ, имевшие кожный зуд, статистически достоверно чаще принимали гормональные препараты, чем пациентки с бессимптомным течением ВХБ. Из 70 пациенток с кожным зудом прием гормональных препаратов был отмечен в 52 случаях (74,3% ДИ: 64,0% - 82,8%). В группе из 27 пациенток, не имевших кожного зуда, прием препаратов половых гормонов был зафиксирован в 9 случаях (33,3% ДИ: 19,4% - 50,2%; $p<0,001$).

При сравнительном анализе исходных лабораторных показателей у пациенток с манифестным и бессимптомным течением ВХБ достоверных различий в уровнях ЖК, АСТ, АЛТ и прямого билирубина выявлено не было. Вместе с тем у пациенток, имевших кожный зуд, достоверно выше были содержание общего билирубина ($p_1=0,002$, $p_2<0,001$, $p_3<0,001$), ЩФ ($p_1=0,02$, $p_2=0,001$, $p_3=0,012$) и ниже уровень ГГТП ($p_1<0,001$, $p_2<0,001$, $p_3<0,001$) (табл.11). Однако, эти различия можно считать клинически не значимыми, учитывая, как уже говорилось выше, невысокую информативность изолированного определения данных показателей для диагностики ВХБ.

В табл. 12 представлена сравнительная частота осложнений беременности у пациенток с клинически манифестным и бессимптомным течением ВХБ.

Таблица 12 - Частота осложнений беременности у пациенток с ВХБ в зависимости от наличия или отсутствия кожного зуда

Виды осложнений	Осложнения беременности у пациенток с бессимптомным ВХБ (n=27)		Осложнения беременности у пациенток с ВХБ, протекавшим с кожным зудом (n=70)		p
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	
Преждевременные роды	5	18,52%	26	37,14%	0,061
Внутриутробная гипоксия плода	9	33,33%	20	28,57%	0,411
Преэклампсия	9	33,33%	14	20,00%	0,133
Кесарево сечение	13	48,15%	27	38,57%	0,264
Аntenатальная гибель плода	0	0,0%	1	1,4%	0,722

Как следует из приведенных данных, частота различных осложнений беременности (преждевременные роды внутриутробная гипоксия плода преэклампсия, антенатальная гибель плода) и выполнения кесарева сечения 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).

Особо следует отметить, что у повторнобеременных пациенток с манифестным и бессимптомным течением ВХБ, частота осложнений во время предыдущих беременностей (антенатальная гибель плода ($p=0,481$), преэклампсия ($p=0,065$), внутриутробная гипоксия плода ($p=0,271$), внутриутробная задержка роста плода ($p=0,428$), преждевременные роды ($p=0,407$) достоверно не отличалась от таковой при настоящей беременности.

4.2. Сравнительный анализ динамики лабораторных показателей у пациенток с клинически манифестной и бессимптомной формами ВХБ на фоне лечения

Сравнительный анализ динамики биохимических показателей (уровня ЖК, АЛТ, АСТ) в группах пациенток с клинически выраженным и бессимптомным ВХБ представлен в табл. 13.

Таблица 13 - Динамика биохимических показателей у пациенток с клинически манифестной и бессимптомной формами ВХБ на фоне терапии УДХК

Показатель	Пациентки с бессимптомной формой ВХБ			Пациентки с клинически манифестной формой ВХБ			p ₁	p ₂	p ₃
	М	σ	m	М	σ	m			
ЖК, мкмоль/л, исходно	32,74	16,18	3,11	32,94	28,99	3,47	0,973	0,640	0,807
ЖК, мкмоль/л через 1 нед. лечения,	26,04	16,19	3,12	24,57	27,52	3,29	0,796	0,567	0,558
ЖК, мкмоль/л через 2 нед. лечения	21,70	18,48	3,56	19,10	28,61	3,42	0,662	0,361	0,404
АЛТ, ЕД/л, исходно	56,59	19,43	3,74	72,27	50,39	6,02	0,12	0,803	0,113
АЛТ, ЕД/л через 1 нед. лечения	49,81	14,92	2,87	53,44	34,43	4,12	0,599	0,210	0,043
АЛТ, ЕД/л через 2 нед. лечения	42,19	8,04	1,55	38,84	21,32	2,57	0,431	0,000	0,000
АСТ, ЕД/л, исходно	43,19	12,43	2,39	50,67	29,00	3,47	0,199	0,885	0,100
АСТ, ЕД/л через 1 нед. лечения	38,15	8,99	1,73	40,41	21,68	2,59	0,601	0,287	0,009
АСТ, ЕД/л через 2 нед. лечения	33,44	5,09	0,98	30,58	9,87	1,19	0,155	0,001	0,000

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

Как следует из представленных в таблице данных, у пациенток с кожным зудом средний уровень АЛТ через 1 неделю лечения был выше (53,44 ЕД/л), чем у пациенток без кожного зуда (49,81 ЕД/л; p₃=0,043), но к концу второй недели

лечения в первой группе он снижался более отчетливо, чем во второй (38,84 ЕД/л и 42,19 ЕД/л, соответственно; $p_3 < 0,001$).

Аналогичные статистически значимые различия были обнаружены и в динамике снижения АСТ через 1 и 2 недели лечения. Так, в группе пациенток с клинически манифестным течением ВХБ через 1 неделю лечения средний уровень АСТ составил 40,41 ЕД/л, в группе беременных с бессимптомным течением - 38,15 ЕД/л ($p_3 = 0,009$). Через 2 недели данные показатели составили, соответственно, 30,58 ЕД/л и 33,44 ЕД/л ($p < 0,001$).

Таким образом, при ВХБ, сопровождающемся кожным зудом, снижение АЛТ и АСТ на фоне лечения было более выраженным, чем при бессимптомной форме ВХБ.

При этом значимых различий в динамике уровня ЖК в группах пациенток с бессимптомной и клинически манифестной формами ВХБ на фоне лечения выявлено не было, что говорит об отсутствии влияния клинических проявлений ВХБ на динамику уровня ЖК в процессе лечения.

В табл. 14 приведены корреляции изменения уровня ЖК с динамикой других лабораторных показателей у пациенток с ВХБ.

Таблица 14 - Корреляционные связи между изменением биохимических показателей у пациенток с ВХБ на фоне лечения

Биохимические параметры		Коэффициент корреляции Пирсона	p	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена	p
Уровень ЖК	Активность АЛТ	0,212	0,037	0,161	0,115
Уровень ЖК	Активность АСТ	0,206	0,044	0,12	0,245
Уровень ЖК	Уровень общего билирубина	0,085	0,413	0,105	0,313

Как следует из представленных данных, изменение уровня ЖК в процессе лечения не коррелирует с динамикой других лабораторных показателей. Это свидетельствует о том, что изменение уровня ЖК не взаимосвязано с другими

биохимическими маркерами повреждения печени, в связи чем для контроля эффективности лечения ВХБ следует опираться на динамику содержания ЖК в сыворотке крови.

Таким образом, как показывает анализ результатов, представленных в данной главе, между группами пациенток с клинически манифестным и бессимптомным течением ВХБ отсутствуют достоверные различия, касающиеся течения заболевания, частоты осложнений беременности выраженности лабораторных изменений исходно и на фоне лечения препаратами УДХК.

4.3. Анализ течения манифестных форм ВХБ

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. 15.

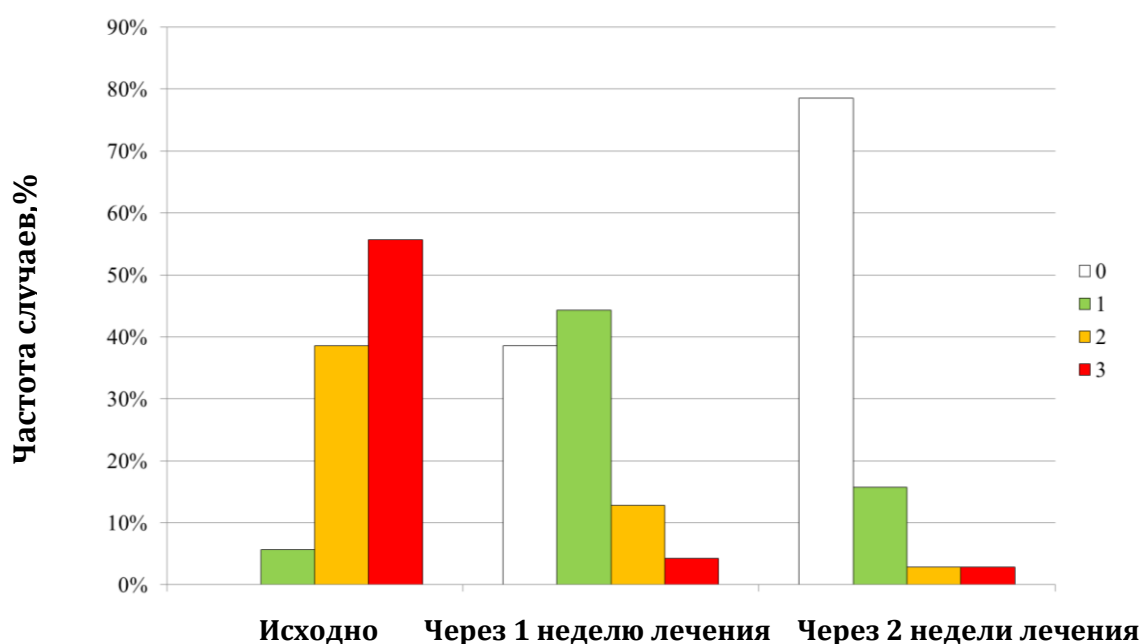


Рисунок 15 - Выраженность кожного зуда в баллах у пациенток с манифестной формой ВХБ исходно и через 1 и 2 недели лечения

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

В табл. 16-18 представлены корреляционные связи между уровнем ЖК (табл. 16), АЛТ (табл. 17) и АСТ (табл. 18), и выраженностью кожного зуда у больных с клинически манифестной формой ВКБ.

Таблица 16 - Корреляционные связи между уровнем ЖК в сыворотке крови и выраженностью кожного зуда у пациенток с клинически манифестной формой ВХБ

Уровень ЖК	Выраженность кожного зуда	Коэффициент корреляции Пирсона r	p	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена ρ	p
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

Таблица 17 - Корреляционные связи между уровнем АЛТ и выраженностью кожного зуда у пациенток с клинически манифестной формой ВХБ

Уровень АЛТ на фоне лечения	Выраженность кожного зуда на фоне лечения	Коэффициент корреляции Пирсона r	p	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена ρ	p
Исходно	Исходно	0,23	0,023	0,121	0,239
Исходно	Через 1 неделю лечения	0,38	<0,001	0,273	0,007
Исходно	Через 2 недели лечения	0,371	<0,001	0,277	0,006
Через 1 неделю лечения	Исходно	0,138	0,178	-0,017	0,869
Через 1 неделю лечения	Через 1 неделю лечения	0,342	0,001	0,165	0,107
Через 1 неделю лечения	Через 2 недели лечения	0,364	<0,001	0,234	0,021
Через 2 недели лечения	Исходно	-0,013	0,897	-0,297	0,003
Через 2 недели лечения	Через 1 неделю лечения	0,266	0,009	0,033	0,748
Через 2 недели лечения	Через 2 недели лечения	0,288	0,004	0,167	0,104

Таблица 18 - Корреляционные связи между уровнем АСТ и выраженностью кожного зуда у пациенток с клинически манифестной формой ВХБ

Уровень АСТ на фоне лечения	Выраженность кожного зуда на фоне лечения	Коэффициент корреляции Пирсона r	p	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена ρ	p
Исходно	Исходно	0,187	0,067	0,076	0,457
Исходно	Через 1 неделю лечения	0,345	0,001	0,198	0,052
Исходно	Через 2 недели лечения	0,255	0,012	0,278	0,006
Через 1 неделю лечения	Исходно	0,116	0,256	-0,018	0,86
Через 1 неделю лечения	Через 1 неделю лечения	0,351	<0,001	0,154	0,133
Через 1 неделю лечения	Через 2 недели лечения	0,275	0,006	0,272	0,007
Через 2 недели лечения	Исходно	-0,083	0,423	-0,242	0,018
Через 2 недели лечения	Через 1 неделю лечения	0,164	0,11	0,027	0,795
Через 2 недели лечения	Через 2 недели лечения	0,247	0,015	0,231	0,023

При анализе представленных в этих таблицах данных были обнаружены высокодостоверные корреляции между уровнями ЖК, АСТ, АЛТ и выраженностью кожного зуда. При этом исходный уровень ЖК оказался сильнее связан не с выраженностью кожного зуда к моменту назначения УДХК, а с выраженностью кожного зуда через одну и две недели лечения ($p=0,03$; $p<0,001$ и $p<0,001$, соответственно). Таким образом, динамика кожного зуда на фоне лечения может рассматриваться как отражение эффективности снижения уровня ЖК и активности трансаминаз. Эффективность лечения у пациенток с бессимптомным течением ВХБ следует оценивать с помощью контроля динамики уровня ЖК и активности трансаминаз на фоне проводимой терапии.

Высокая достоверность выявленных корреляционных связей между показателями выраженности кожного зуда исходно и на фоне лечения с лабораторными и некоторыми анамнестическими параметрами позволила построить модель прогноза эффективности лечения кожного зуда. Для построения прогностического модели из общей выборки были взяты 70 пациенток с манифестным ВХБ.

В табл. 19 представлены коэффициенты регрессионной модели прогнозирования выраженности кожного зуда через 2 недели лечения.

Таблица 19 - Коэффициенты регрессионной модели прогнозирования выраженности зуда через 2 недели лечения

Показатель	B	Стат. погр.* B	β
(Constant)	0,73465	0,67090	
Ранг ЖК	0,00638	0,00270	0,34831
АЛТ, ЕД/л	0,00678	0,00198	0,66467
СОД, ЕД/мл	-0,00655	0,00224	-0,36370
Ранг АЛТ	-0,00525	0,00295	-0,33023
Общий билирубин, мкмоль/л	0,00940	0,00676	0,16821
ЖК, мкмоль/л	-0,00490	0,00213	-0,31029
Медь, мкг/л	-0,00070	0,00045	-0,16394
Цинк, мкг/л	0,00098	0,00067	0,18443
Наличие ВХБ в анамнезе	-0,20551	0,13395	-0,16344

Примечания: B - коэффициент регрессионной модели, β -стандартизованный коэффициент регрессионной модели.

Аббревиатуры: Стат. погр.*- статистическая погрешность

В соответствии с коэффициентами, приведенными в таблице 19, расчет прогноза эффективности лечения кожного зуда производится с помощью формулы:

Индекс прогноза эффективности лечения кожного зуда = $0,73465 + 0,00638 \times \text{Ранг ЖК} + 0,00678 \times \text{АЛТ} - 0,00655 \times \text{СОД} - 0,00525 \times \text{Ранг АЛТ} + 0,0094 \times \text{общий билирубин} - 0,0049 \times \text{ЖК} - 0,0007 \times \text{Медь} + 0,00098 \times \text{Цинк} - 0,20551 \times \text{ВХБ в анамнезе}$.

Переменную «ВХБ в анамнезе» следует считать = 0 при отсутствии ВХБ во время предыдущих беременностей и = 1, при наличии ВХБ в анамнезе. Величины «Ранг ЖК» и «Ранг АЛТ» рассчитывают с использованием данных таблицы 20.

Таблица 20 - Расчет показателей «Ранг АЛТ» и «Ранг ЖК»

Уровень ЖК	Ранг ЖК	Уровень АЛТ	Ранг АЛТ
13	1	24	1
14	2	26	2
16	3,5	29	3
17	5,5	31	5
18	8,5	32	8
19	15	33	11,5
20	20	34	14
21	24	35	15
22	29,5	36	17,5
23	34	38	21,5
24	37,5	39	25,5
25	40,5	40	29
26	46,5	41	32
27	51,5	43	34
28	55	44	35,5
29	59,5	45	38
31	62	46	41
32	63,5	49	44
33	65,5	51	46
34	68,5	52	47
35	72	54	48,5
36	74	55	50,5
37	75	56	52
38	79	57	53
40	83	59	54,5
41	84	62	57,5
42	85	63	60
45	86	64	61,5
48	87	65	64
56	88	67	66
57	89,5	69	67,5
64	91	71	69
65	92	75	70
67	93	76	71
74	94	79	72
78	95	82	73
103	96	83	74
240	97	87	76
		89	78
		91	79
		98	80,5
		101	82
		104	83,5
		106	85
		122	86
		125	87
		133	88
		138	89,5
		145	91,5
		150	93
		167	94
		179	95
		234	96
		287	97

Таблица 21 - Совместное распределение прогноза выраженности зуда через 2 недели лечения и его фактического значения в наблюдаемой группе пациенток с ВХБ

Индекс прогноза выраженности кожного зуда в процессе лечения	Выраженность кожного зуда через 2 недели лечения, баллы			
	0	1	2	Всего
до 0,1	20	0	0	20
0,1-0,2	10	1	0	11
0,2-0,3	7	2	0	9
0,3-0,4	5	2	0	7
0,4-0,5	3	1	0	4
0,5-0,6	1	0	0	1
от 0,6	0	3	2	5
Всего	46	9	2	57

Таким образом, исходя из полученных данных, прогноз эффективности лечения кожного зуда препаратами УДХК определяется следующим образом:

При значении индекса прогноза более 0,6, полный регресс кожного зуда на фоне лечения достигнут не будет.

При значении индекса прогноза менее 0,1 следует ожидать полное купирование кожного зуда на фоне лечения.

При величине индекса прогноза в диапазоне от 0,1 до 0,6 вероятность купирования кожного зуда составит 85% и с вероятностью 15% выраженность кожного зуда снизится и сохранится с интенсивностью 1 балл.

Таким образом, у больных с клинически манифестной формой ВХБ существуют достоверные корреляции между выраженностью кожного зуда и уровнями ЖК, АСТ, АЛТ. Динамика кожного зуда на фоне лечения препаратами УДХК отражает эффективность снижения уровня ЖК и активности трансаминаз. Современные математические методы позволяют исходно прогнозировать эффективность лечения кожного зуда препаратами УДХК.

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ, ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА НА ТЕЧЕНИЕ ВХБ И БЕРЕМЕННОСТИ

5.1. Влияние приема препаратов половых гормонов на течение ВХБ

61 пациентка из 97 беременных с ВХБ (62,89%; ДИ: 53,7%-71,3%) получала терапию препаратами половых гормонов.

В табл. 22 представлены клинические особенности и лабораторные показатели у пациенток с ВХБ, принимавших и не принимавших во время беременности препараты половых гормонов.

Таблица 22 - 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

Примечания: p₁ – достоверность различия средних (дисперсионный анализ), p₂ – критерий Манн-Уитни, p₃ - 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 ($p_3 < 0,0001$). Возможно, по этой причине продолжительность холестаза была статистически достоверно больше у пациенток, получавших гормональную терапию.

Как уже отмечалось, у 70 пациенток ВХБ сопровождался кожным зудом, в 27 случаях заболевание протекало бессимптомно. При этом была обнаружена достоверная положительная корреляция между выраженностью кожного зуда и приемом гормональных препаратов. Кроме того, прием половых гормонов был ассоциирован с меньшим содержанием ферментов антиоксидантной защиты в сыворотке крови.

Реактивация холестаза после его регресса на фоне лечения была отмечена у 34 беременных (35,1%). Примечательно, что практически во всех случаях рецидива холестаза пациентки принимали во время беременности препараты половых гормонов ($p < 0,001$). Так, из 63 беременных, у которых отсутствовал рецидив холестаза, прием гормональных препаратов отмечен лишь у 28 (44,4% ДИ: 33,4% - 56,0%). Из 34 случаев рецидива холестаза прием препаратов половых гормонов имел место у 33 пациенток (97,1% ДИ: 89,7% - 99,3%).

Прием гормональных препаратов у пациенток с ВХБ коррелировал также с более частым развитием преэклампсии и необходимостью проведения кесарева сечения. Из 36 женщин, не принимавших половые гормоны, преэклампсия развивалась у 3 женщин (8,3% ДИ: 3,1% - 18,7%); из 61 женщины, получавших гормональную терапию, преэклампсия возникла у 20 (32,8% ДИ: 22,7% - 44,3%) ($p = 0,005$). Из 36 пациенток, не получавших половые гормоны, кесарево сечение было произведено в 8 случаях (22,2% ДИ: 12,1% - 36,0%), из 61 женщины, принимавших гормоны, выполнение кесарева сечения оказалось необходимым в 32 случаях (52,5% ДИ: 40,8% - 63,9%) ($p = 0,003$).

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.

5.2. Влияние применения программ ВРТ на течение ВХБ

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 [10, 18, 151].

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. Средний срок беременности к моменту начала ВХБ у больных после применения ВРТ составил $24,5 \pm 2,12$ недели, у больных с естественно наступившей беременностью – $31,3 \pm 0,78$ недели ($p < 0,001$). Была обнаружена обратная корреляция между числом попыток ЭКО и ВРТ до настоящей беременности и сроком гестации к моменту начала ВХБ. Коэффициент корреляции между количеством попыток ЭКО в анамнезе и сроком беременности к моменту манифестации ВХБ составил $-0,502$ ($p < 0,001$).

Была обнаружена отрицательная корреляция между применением ВРТ и уровнем ГТП. У 13 пациенток с ВХБ, у которых беременность наступила с применением программ ВРТ, средний уровень ГТП составил $4420,92 \pm 186,42$ ЕД/л, а у 44 женщин с естественно наступившей беременностью - $5069,82 \pm 131,87$ ЕД/л (критерий Манн-Уитни с $p_2=0,006$, Колмогорова-Смирнова - с $p_3=0,009$). 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.

Некоторые осложнения беременности (преждевременные роды, преэклампсия) и необходимость в проведении кесарева сечения у пациенток с ВХБ достоверно чаще отмечались на фоне беременностей, наступивших после применения программ ВРТ (табл. 23). Очевидно, это связано в большей мере с особенностями течения гестационного периода при беременностях после ВРТ, для которых характерна аналогичная частота данных осложнений [40].

Таблица 23 - Частота осложнений беременности и проведения кесарева сечения у пациенток с ВХБ с естественно наступившей беременностью и беременностью, наступившей после применения ВРТ

Показатель	Пациентки с беременностью, наступившей после применения ВРТ (n=24)		Пациентки с естественно наступившей беременностью (n=73)		Р
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	
Преждевременные роды	12	50,0% (ДИ: 32,8% - 67,2%)	19	26,0% (ДИ: 17,6% - 36,1%)	0,028
Преэклампсия	10	41,7% (ДИ: 25,6% - 59,4%),	13	17,8% (ДИ: 10,9% - 27,0%)	0,020
Кесарево сечение	17	70,8% (ДИ: 53,3% - 84,4%)	23	31,5% (ДИ: 22,3% - 42,0%)	0,001

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).

5.2. Оценка антиоксидантного статуса у пациенток с ВХБ и его влияние на течение ВХБ и развитие поздних гестационных осложнений

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.

В табл. 24 представлены особенности возникновения и течения беременности, а также частота ее осложнений у 57 пациенток группы углубленного изучения с ВХБ.

Таблица 24 - Особенности возникновения и течения беременности и частота ее осложнений у пациенток группы углубленного изучения с ВХБ

Особенности возникновения и течения беременности	Абс.	Отн.	95% ДИ	
			от	до
Многоплодная беременность	12	21,05%	12,74%	31,91%
Возникновение беременности после применения ЭКО и ВРТ	13	22,81%	14,13%	33,89%
Прием препаратов половых гормонов во время беременности	42	73,68%	62,24%	83,03%
Внутриутробная гипоксия плода	17	29,82%	19,91%	41,54%
Преждевременные роды	22	38,60%	27,56%	50,66%
Частота случаев проведения кесарева сечения	19	33,33%	22,91%	45,24%
Преэклампсия	10	17,54%	10,05%	27,87%

Приведенные в таблице показатели пациенток группы углубленного изучения соответствовали соответствующим показателям группы наблюдавшихся пациенток с ВХБ в целом.

При анализе клинических проявлений ВХБ у наблюдавшихся пациенток средний показатель выраженности кожного зуда составил 1 балл у 1 пациентки (1,8% ДИ: 0,4% - 6,3%), 2 балла - у 22 пациенток (38,6% ДИ: 27,6% - 50,7%), 3 балла – у 34 женщин (59,6% ДИ: 47,6% - 70,9%).

Билиарный сладж был выявлен у 41 больной (71,9% ДИ: 60,3% - 81,6%).

В табл. 25 представлена характеристика лабораторных показателей антиоксидантной защиты у больных с ВХБ.

Таблица 25 - Характеристика лабораторных параметров антиоксидантной защиты у больных с ВХБ

Показатель	M	Min	Max	Квартиль 25%	Me	Квартиль 75%
Уровень СОД, ЕД/мл	179,98	145	287	158	169	198
Уровень ГТП, ЕД/л	4921,82	3983	7824	4110,5	4910	5481
Уровень селена, мкг/л	86,72	30	121	72	87	104
Уровень цинка, мкг/л	822,12	663	1125	768	812	878,5

5.3.1. Взаимосвязь клинических особенностей и антиоксидантного статуса у пациенток с ВХБ

Использование программ ВРТ и ЭКО оказалось взаимосвязано с более низкими уровнями ГТП. Из 13 пациенток, у которых беременность наступила после использования ВРТ, средняя величина показателя ГТП составила $4420,9 \pm 186,4$ ЕД/л, у 44 пациенток с естественно наступившей беременностью - $5069,8 \pm 131,8$ ЕД/л ($p_2=0,006$, $p_3=0,009$).

Были выявлены достоверные различия уровня СОД, селена и цинка у женщин с ВХБ, принимавших и не принимавших препараты половых гормонов во время беременности (препараты прогестерона и эстрогенов). У пациенток, принимавших препараты половых гормонов, уровень СОД составил $176,6 \pm 4,6$ ЕД/мл; у пациенток, не получавших гормональную терапию, – $189,3 \pm 4,9$ ЕД/мл ($p_2=0,017$, $p_3=0,018$). В случаях приема пациентками препаратов половых гормонов во время беременности

концентрация селена составила $82,05 \pm 3,38$ мкг/л, у пациенток, не получавших половые гормоны, - $99,80 \pm 3,34$ мкг/л ($p_1=0,005$, $p_2=0,004$, $p_3=0,001$). Уровень цинка у женщин, получавших гормональную терапию достигал $817,7 \pm 15,3$ мкг/л, у пациенток, не получавших этого лечения $834,6 \pm 19,9$ мкг/л ($p_3=0,034$).

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

Заслуживающей внимания оказалась отрицательная корреляция между выраженностью кожного зуда через 2 недели лечения и уровнем СОД (коэффициент корреляции Пирсона $r=-0,306$, $p=0,02$; коэффициент ранговой корреляции Спирмена $\rho=-0,374$, $p=0,004$).

Наличие БС во время беременности у женщин с ВХБ оказалось дополнительным фактором, способствовавшим нарушениям антиоксидантной защиты. У пациенток, имевших БС, уровень СОД составил $177,27 \pm 4,68$ ЕД/мл, у пациенток, не имевших билиарного сладжа - $186,94 \pm 5,09$ ЕД/мл ($p_2=0,045$). Аналогично, более низкий уровень ГТП выявлен у пациенток с БС ($4741,76 \pm 114,95$ ЕД/л) в сравнении с пациентками, не имевшими БС ($5383,25 \pm 259,32$ ЕД/л) ($p_1=0,011$, $p_2=0,025$).

У наблюдавшихся пациенток были обнаружены отрицательные корреляционные связи между длительностью ВХБ и уровнями СОД (коэффициент корреляции Пирсона $r=-0,306$, $p=0,02$; коэффициент ранговой корреляции Спирмена $\rho=-0,374$, $p=0,004$), ГТП (коэффициент корреляции Пирсона $r=-0,314$, $p=0,017$; коэффициент ранговой корреляции Спирмена $\rho=-0,341$, $p=0,009$), селена (коэффициент корреляции Пирсона $r=-0,235$, $p=0,079$; коэффициент ранговой корреляции Спирмена $\rho=-0,392$, $p=0,003$) и цинка (коэффициент корреляции Пирсона $r=-0,277$, $p=0,037$; ранговой корреляции Спирмена $\rho=-0,316$, $p=0,017$). Рис. 16, 17.

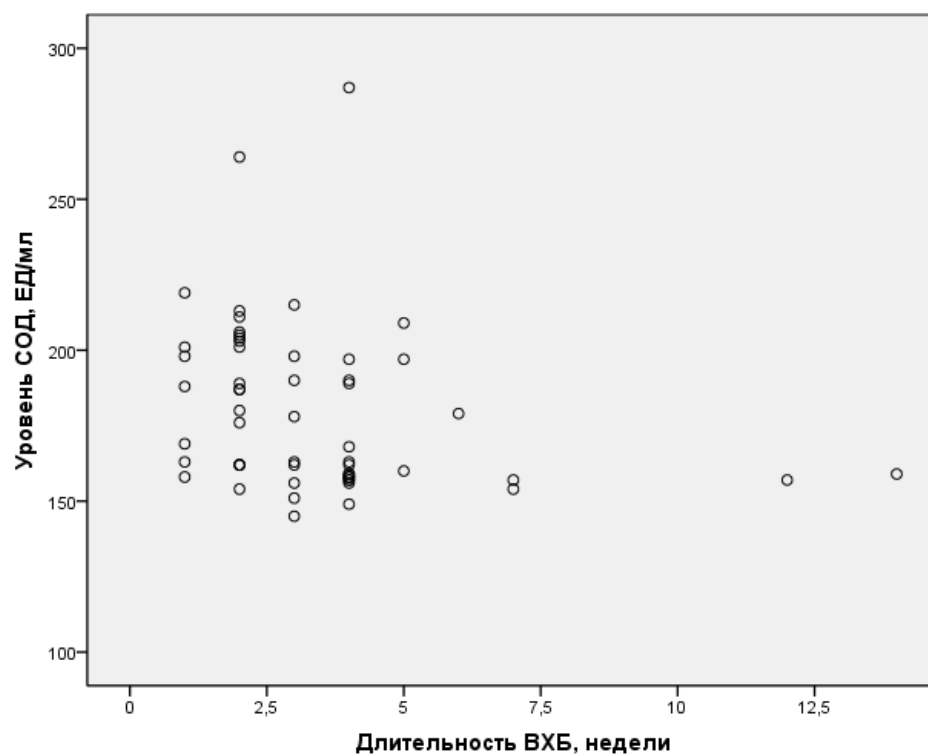


Рисунок 16 - Зависимость уровня СОД от длительности течения ВХБ

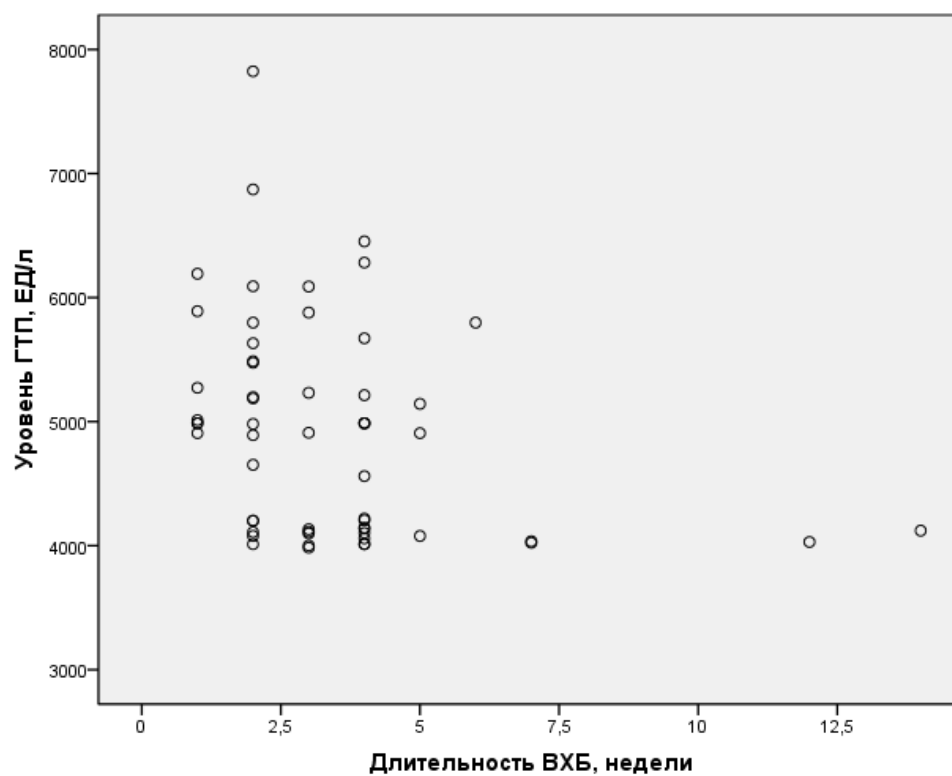


Рисунок 17 - Зависимость уровня ГТП от длительности течения ВХБ

5.3.2. Взаимосвязь нарушений антиоксидантного статуса и осложнений беременности

Невынашивание беременности

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

Преэклампсия

У пациенток с беременностью, осложнившейся преэклампсией, показатели СОД, ГТП и цинка были достоверно ниже, чем у пациенток, не имевших данного осложнения. У женщин с беременностью, сопровождавшейся преэклампсией, уровень СОД составил $159,8 \pm 3,6$ ЕД/мл, у пациенток, не имевших преэклампсии, - $184,2 \pm 4,1$ ЕД/мл ($p_1=0,01$, $p_2=0,004$, $p_3=0,024$). Средние показатели ГТП у пациенток с преэклампсией составили $4049,8 \pm 16,7$ ЕД/л, у женщин, не имевших преэклампсии, - $5107,3 \pm 124,1$ ЕД/л ($p_1=0,001$, $p_2=0,001$, $p_3=0,001$). Уровень цинка при наличии преэклампсии, составил $769,8 \pm 18,1$ мкг/л, при отсутствии этого осложнения - $833,2 \pm 14,1$ мкг/л ($p_2=0,035$, $p_3=0,024$).

Внутриутробная гипоксия плода

У пациенток, с беременностью, осложнившейся внутриутробной гипоксией плода (ВГП), уровни СОД и селена были достоверно ниже, чем у женщин, не имевших данной патологии. Уровень СОД у пациенток с ВГП составил $165,8 \pm 3,6$

ЕД/мл, у пациенток, не имевших ВГП - $186 \pm 4,7$ ЕД/мл ($p_1=0,011$, $p_2=0,004$, $p_3=0,027$). У женщин с беременностью, сопровождавшейся ВГП, уровень селена составил $76,4 \pm 3,2$ мкг/л, у беременных, не имевших ВГП - $91,1 \pm 3,5$ мкг/л ($p_1=0,016$, $p_2=0,003$, $p_3=0,005$).

Кесарево сечение

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, ГТП и цинка были достоверно ниже, чем у пациенток, имевших естественные роды. У женщин, осложнения беременности которых потребовали проведения оперативных родов, уровень СОД составил $167,1 \pm 4,3$ ЕД/мл, у пациенток с естественными родами - $186,4 \pm 4,7$ ЕД/мл ($p_1=0,012$, $p_2=0,006$, $p_3=0,039$). У пациенток, которым было произведено кесарево сечение, уровень ГТП составил $4517,7 \pm 157,4$ ЕД/л, у женщин с самопроизвольными родами - $5123,8 \pm 144,6$ ЕД/л ($p_1=0,012$, $p_2=0,003$, $p_3=0,013$). Содержание цинка у женщин, которым было произведено кесарево сечение, составило $779 \pm 14,3$ мкг/л, у женщин, имевших естественные роды - $843,6 \pm 16,2$ мкг/л ($p_1=0,013$, $p_2=0,011$, $p_3=0,039$).

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.

ГЛАВА 6. ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ВХБ

При оценке неблагоприятных исходов беременности у обследованных пациенток учитывались поздние акушерские осложнения, признанные ассоциированными с ВХБ (преждевременные роды, внутриутробная гипоксия плода, преэклампсия, антенатальная гибель плода), и необходимость в проведении кесарева сечения [144].

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%).

6.1. Факторы риска преждевременных родов

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

В табл. 26 представлены клинико-лабораторные данные пациенток с ВХБ в зависимости от наличия у них преждевременных или срочных родов.

Таблица 26 - 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

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

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

Среди пациенток, родивших досрочно и имевших кожный зуд, отмечалась его бóльшая выраженность через 2 недели лечения УДХК, чем у пациенток, родивших в срок.

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 и общего билирубина через одну и две недели лечения.

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% ДИ: 16,6% - 34,4%), из 20 женщин с многоплодной беременностью у 12 больных (60,0% ДИ: 40,8% - 76,9%) ($p=0,004$). Вместе с тем, оценить значимость этого фактора у женщин с ВХБ затруднительно, поскольку многоплодная беременность является самостоятельным независимым фактором риска невынашивания беременности [151].

6.2. Факторы риска преэклампсии

В табл. 27 представлена сравнительная характеристика клинических данных и лабораторных показателей у женщин с ВХБ, имевших преэклампсию и не имевших этого осложнения.

Таблица 27 - 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

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

Согласно представленным в таблице данным, преэклампсия чаще выявлялась у пациенток с ранним началом ВХБ.

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).

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

6.3. Факторы риска внутриутробной гипоксии плода

В табл. 28 представлена сравнительная характеристика клинико-лабораторных данных пациенток с ВХБ, осложнившимся внутриутробной гипоксией плода (ВГП), и пациенток с ВХБ, не имевших этого осложнения.

Таблица 28 - 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

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

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

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

Аналогичная закономерность была выявлена при анализе показателей АСТ исходно, через 1 и 2 недели лечения, и исходного уровня прямого билирубина и уровня ЩФ, АЛТ через 1 неделю лечения. 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 билиарного сладжа было ассоциировано с более частым развитием ВГП. Из 29 женщин, не имевших БС, 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%) ($p=0,004$).

6.4. Факторы, способствующие более частому проведению кесарева сечения

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. 29.

Таблица 29 - 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 – критерий Колмогорова-Смирнова.

Представленные в табл. 29 данные указывают на достоверно более старший возраст пациенток с ВХБ, имевших необходимость в проведении кесарева сечения, в сравнении с женщинами, имевшими естественные роды.

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

У пациенток, имевших показания к кесареву сечению, уровень ЖК на момент постановки диагноза ВХБ, а также через 1 и 2 недели лечения был достоверно выше, чем у женщин с ВХБ, имевших естественные роды.

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

Необходимость в проведении кесарева сечения чаще отмечалась у пациенток, имевших рецидив холестаза после его разрешения на фоне лечения. 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%) ($p=0,027$).

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

Высокая достоверность выявленных взаимосвязей акушерских осложнений и клинико-лабораторных характеристик позволила построить модели расчета прогноза неблагоприятных исходов беременности.

6.5. Модели прогнозирования неблагоприятных исходов беременности у пациенток с ВХБ

6.5.1. Прогноз риска преждевременных родов

При построении модели прогноза преждевременных родов у женщин с ВХБ по методу линейной регрессии были получены коэффициенты формулы расчета величины индекса риска преждевременных родов, представленные в табл. 30.

Таблица 30 - Коэффициенты регрессионной модели прогнозирования риска преждевременных родов

	B	Стат. погрешность B	β
(Constant)	1,90890	0,42824	
СОД	-0,00547	0,00216	-0,30929
Уровень ЖК через 2 недели лечения	0,00317	0,00190	0,20177
Срок беременности на момент выявления ВХБ	-0,01966	0,00789	-0,29795

Представленная на рис.18 ROC-кривая прогноза преждевременных родов указывает на высокую чувствительность и специфичность полученной прогностической модели.

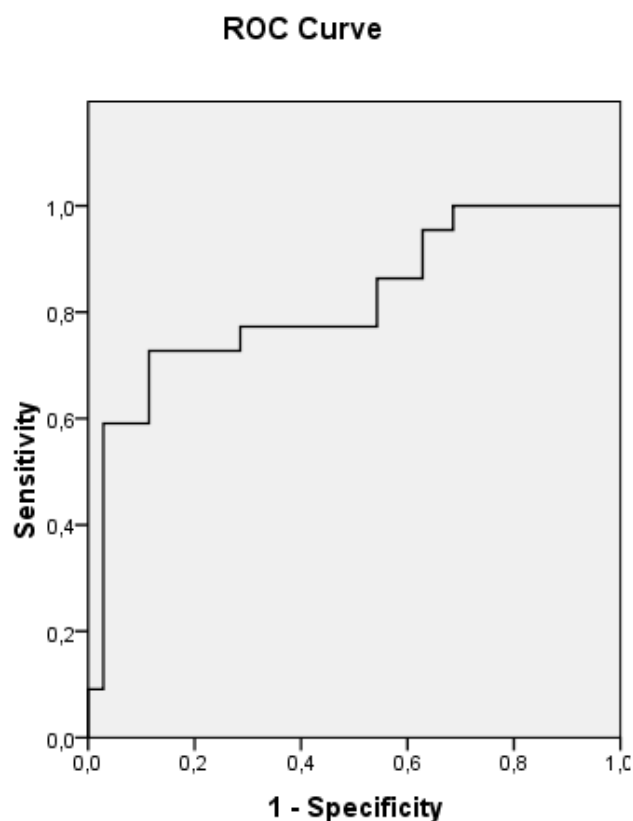


Рисунок 18 - ROC-кривая прогноза преждевременных родов
Площадь под кривой 81,9%

С учетом полученных коэффициентов формула расчета индекса риска преждевременных родов выглядит следующим образом:

Индекс риска преждевременных родов = $1,9089 - 0,00547 \times \text{СОД} + 0,00317 \times \text{Уровень ЖК}$
через 2 недели лечения - $0,01966 \times \text{Срок беременности на момент выявления ВХБ}$.

Пересчет величины индекса прогноза развития преждевременных родов в вероятность развития преждевременных родов в группе наблюдения представлен в таблице 31.

Таблица 31 - Пересчет величины индекса риска развития преждевременных родов в вероятность развития преждевременных родов

Величина индекса риска преждевременных родов	Преждевременные роды			Доля пациенток, имевших преждевременные роды
	нет	Есть	всего	
до 0,2	10	0	10	0%
0,2-0,5	24	12	36	33,3%
от 0,5	1	10	11	90,9%
Всего	35	22	57	38,6%

В соответствии с полученными значениями индекса было выделено три группы в зависимости от величины риска развития преждевременных родов:

При значении индекса риска до 0,2 вероятность развития преждевременных родов низкая (0%), при значении в интервале 0,2-0,5 – средняя (33,3%), при превышении 0,5 - высокая (90,9%).

6.5.2. Прогноз риска развития внутриутробной гипоксии плода

Значимыми факторами для прогнозирования риска развития ВГП, согласно результатам анализа по методу линейной регрессии, оказались уровень ЖК через 1 и 2 недели лечения, уровни АЛТ и АСТ через 2 недели лечения, наличие реактивации ВХБ после его регресса (табл. 32).

Таблица 32 - Коэффициенты регрессионной модели прогнозирования риска внутриутробной гипоксии плода

	В	Статистическая погрешность В	β
(Constant)	-0,35887	0,1744	
Ранг of ЖК через 1 неделю лечения	0,00562	0,0018	0,3391
Уровень АСТ через 2 недели лечения	0,01669	0,0089	0,3204
Уровень АЛТ через 2 недели лечения	-0,00623	0,0041	-0,2508
Наличие реактивации ВХБ	0,15957	0,0885	0,1662
Уровень ЖК через 2 недели лечения	0,00300	0,0022	0,1502

Примечания: В - коэффициент регрессионной модели, β-стандартизованный коэффициент регрессионной модели

В соответствии с коэффициентами, приведенными в табл. 32, была построена формула расчета индекса прогноза внутриутробной гипоксии плода:

Индекс прогноза ВГП = $-0,35887 + 0,00562 \times \text{Ранг ЖК через 1 неделю лечения} + 0,01669 \times \text{АСТ через 2 недели лечения} - 0,00623 \times \text{АЛТ через 2 недели лечения} + 0,15957 \times \text{реактивация ВХБ} + 0,00300 \times \text{ЖК через 2 недели лечения}$.

При этом значение переменной «реактивация ВХБ»=0, при отсутствии рецидива ВХБ после его регресса на фоне лечения, и =1, в случае его наличия. Данные для расчета переменной «величина Ранг ЖК через 1 неделю лечения» приведены в табл. 33.

Таблица 33 - Таблица пересчета величины показателя ЖК через 1 неделю лечения
в ранг

Уровень ЖК через 1 неделю лечения, мкмоль/л	Ранг ЖК через 1 неделю лечения
9	2
10	6,5
11	11,5
12	14,5
13	18,5
14	24
15	30,5
16	39
17	45,5
18	49
19	52,5
20	55,5
21	57,5
22	60
23	62,5
24	65,5
25	68
26	69
28	72
29	75
31	76
32	77
34	78,5
35	80
36	82,5
37	85
38	86
42	87,5
43	89,5
46	91
49	92
54	93
55	94
66	95
98	96
225	97

При расчете ранга для величин, выходящих за пределы 9-225, следует их заменять соответствующими граничными значениями, то есть для величин показателя ЖК меньше 9 берется значение 2, а значениям свыше 225 соответствует значение 97.

Промежуточные значения, отсутствующие в таблице, заменяют полусуммой рангов соседних значений, например, для ЖК=50 мкмоль/л соответствует ранг 92,5.

Согласно величине площади под ROC-кривой на рисунке 19 (83%), полученная модель прогноза ВГП у пациенток ВХБ имеет высокую чувствительность и специфичность.

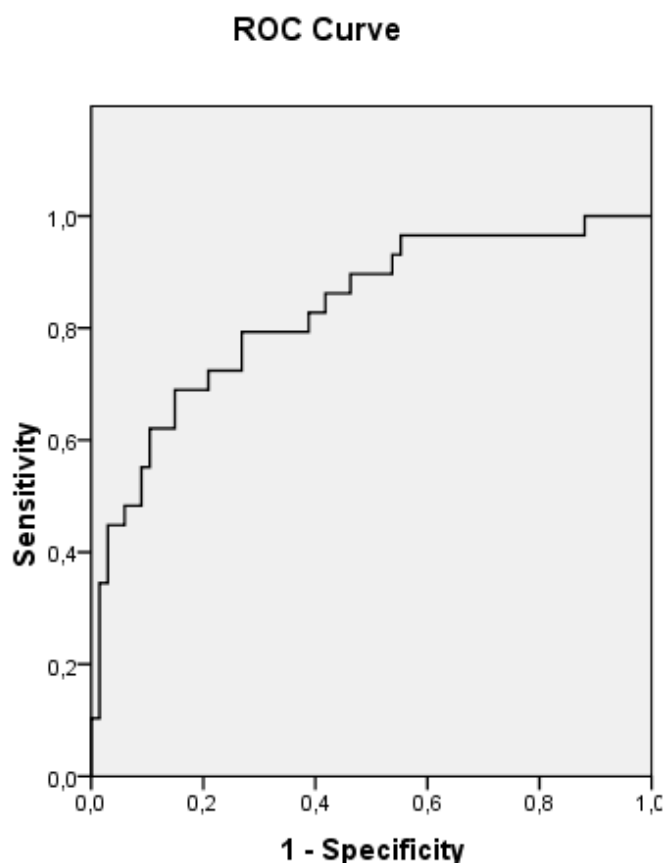


Рисунок 19 - ROC-кривая прогноза гипоксии плода
Площадь под кривой 83%

Пересчет индекса ВГП в вероятность развития гипоксии производится по следующей таблице (таблица 34):

Таблица 34 - Пересчет индекса прогноза развития ВГП в вероятность развития ВГП

Индекс прогноза ВГП	ВГП			Доля больных с ВГП
	нет	есть	всего	
меньше 0,1	21	1	22	4,6%
0,1-0,3	24	5	29	17,2%
0,3-0,5	18	10	28	35,7%
0,5-0,7	4	10	14	71,4%
более 0,7	0	3	3	100%
Всего	67	29	96	30,2%

Согласно представленным в таблице данным, вероятность развития ВГП при значениях индекса прогноза ВГП менее 0,3 – низкая (4,6-17,2%), при значениях 0,3-0,5 – умеренная (35,7%) и свыше 0,5 – высокая (71,4-100%).

6.5.3. Прогноз риска развития преэклампсии

При прогнозировании риска развития преэклампсии по методу линейной регрессии значимым фактором для моделирования показателем оказался уровень ГТП (табл. 35).

Таблица 35 - Коэффициенты регрессионной модели прогнозирования риска преэклампсии

	В	Стат. погр. В	β
(Constant)	-0,60229	0,47710	
Ранг ГТП	-0,03023	0,00708	-1,30702
Уровень ГТП, ЕД/л	0,00034	0,00013	0,76352

Примечания: В - коэффициент регрессионной модели, β -стандартизованный коэффициент регрессионной модели.

Индекс прогноза преэклампсии = $-0,60229 - 0,03023 \times \text{Ранг ГТП} + 0,00034 \times$

Уровень ГТП

Полученная прогностическая модель имеет высокую специфичность и чувствительность (рис. 20).

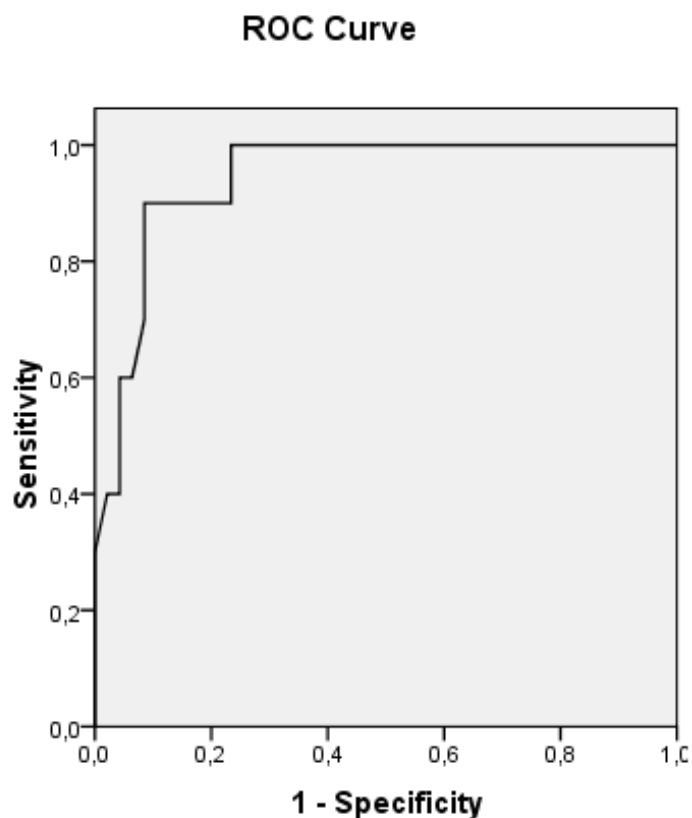


Рисунок 20 - ROC-кривая прогноза преэклампсии
Площадь под кривой 94,3%

Пересчет величины ГТП в ранг проводится в соответствии со значениями, представленными в таблице 36.

Пересчет величины индекса прогноза развития преэклампсии в вероятность развития преэклампсии проводится на основании параметров, представленных в табл. 37.

Таблица 36 - Пересчет величины ГТП в ранг

ГТП, ЕД _л	Ранг ГТП
3983	1
4001	2
4012	3
4013	4,5
4023	6
4030	7
4035	8
4059	9
4078	10,5
4099	12
4103	13
4109	14
4112	15
4121	16
4132	17
4138	18
4144	19
4201	20,5
4205	22
4218	23
4561	24
4652	25
4891	26
4907	27,5
4910	29
4981	30
4987	33
5012	36
5143	37
5187	38
5198	39
5213	40
5232	41
5273	42
5475	43
5487	44
5632	45
5672	46
5798	47,5
5879	49
5890	50
6089	51
6091	52
6192	53
6282	54
6453	55
6872	56
7824	57

Таблица 37 - Пересчет величины индекса прогноза развития преэклампсии в вероятность развития преэклампсии

Величина прогноза	Преэклампсия			Доля больных с преэклампсией
	нет	есть	всего	
Меньше 0,2	32	0	32	0%
0,2-0,4	11	2	13	15,4%
Больше 0,4	4	8	12	66,7%
Всего:	47	10	57	17,6%

Согласно данным табл. 37 при величине индекса прогноза преэклампсии менее 0,2 вероятность развития преэклампсии низкая (0%), при величине 0,2-0,4 – умеренная (15,4%), при показателе более 0,4 – высокая (66,7%).

6.5.4. Прогноз риска проведения кесарева сечения

В табл. 38 приведены коэффициенты для формулы расчета прогноза риска возникновения необходимости в проведении кесарева сечения, полученные методом линейной регрессии.

Таблица 38 - Коэффициенты регрессионной модели прогнозирования риска кесарева сечения

	B	Стат. погр. B	β
(Constant)	1,42645	0,43753	
СОД	-0,00301	0,00241	-0,17604
ГТП	-0,00013	0,00008	-0,23083
Уровень ЖК через 2 недели лечения, мкмоль/л	0,00352	0,00191	0,23099

Индекс прогноза кесарева сечения = $1,42645 - 0,00301 \times \text{СОД} - 0,00013 \times \text{ГТП} + 0,00352 \times \text{ЖК через 2 недели лечения}$.

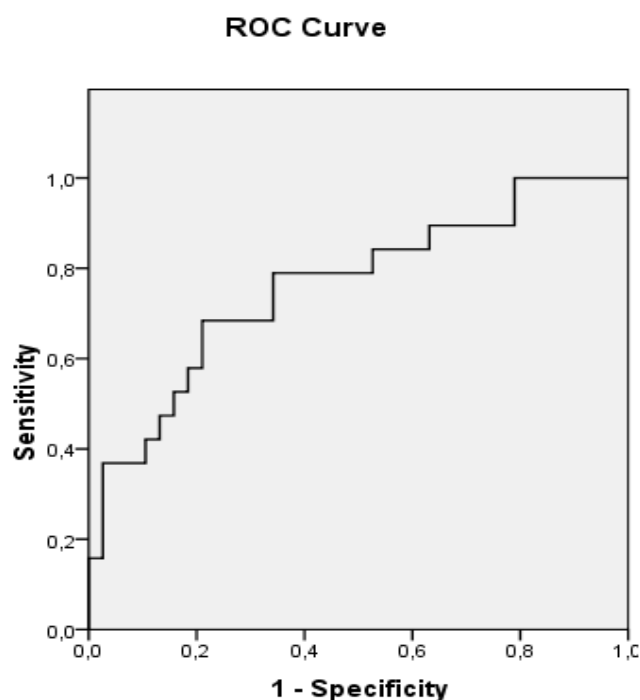


Рисунок 21 - ROC-кривая прогноза кесарева сечения
Площадь под кривой 76,2%

Точность прогнозирования возникновения показаний к кесареву сечению ниже, чем других приведенных выше акушерских осложнений, так как принятие решения о проведении кесарева сечения зависит не только от объективных клинических показаний, но и настроения беременной женщины и субъективного мнения врачей (рис. 21).

В табл. 39 представлен пересчет индекса прогноза необходимости проведения кесарева сечения в вероятность проведения кесарева сечения.

Таблица 39 - Пересчет индекса прогноза необходимости проведения кесарева сечения в вероятность проведения кесарева сечения

Величина прогноза	Кесарево сечение			Доля пациенток, с проведенным кесаревым сечением
	Нет	Есть	Всего	
меньше 0,1	5	0	5	0%
0,1-0,5	32	12	44	27,3%
более 0,5	1	7	8	87,5%
Всего	38	19	57	33,3%

Из представленных в таблице данных следует, что при значении индекса прогноза кесарева сечения менее 0,1 вероятность возникновения необходимости его проведения низкая (0%), при значении 0,1-0,5 – средняя (27,3%), при показателе выше 0,5 – высокая.

Таким образом, представленные в этой главе результаты показывают, что прогностическими факторами поздних осложнений беременности (преждевременных родов, преэклампсии, внутриутробной гипоксии плода) и необходимости проведения кесарева сечения у беременных с ВХБ служат раннее начало и значительная продолжительность заболевания, реактивация холестаза после его регресса на фоне терапии препаратами УДХК, высокий уровень ЖК и низкая эффективность его снижения на фоне терапии, низкая эффективность лечения кожного зуда, недостаточная динамика снижения уровня трансаминаз и расстройства антиоксидантной защиты.

ГЛАВА 7. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ, ОТРАЖАЮЩИЕ СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА ВХБ

Под нашим наблюдением находилось 5 пациенток, страдавших первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), не вошедших в основную группу наблюдения. У 4 пациенток ПСХ сочетался с язвенным колитом (ЯК), у 1 – с болезнью Крона. Пациентки имели суммарно 6 беременностей. В 4 случаях ВЗК во время беременности были неактивными, в 2 случаях (ЯК) отмечалась реактивация воспалительного процесса в кишечнике, активность которого была купирована коррекцией базовой терапии препаратами месалазина. Врожденные пороки развития плода и антенатальная гибель плода, самопроизвольные выкидыши не отмечены ни в одном случае.

Преждевременные роды наблюдались у 1 больной (16,7%). Увеличение выраженности кожного зуда было отмечено во время 4 беременностей (66,7%), что нами было расценено как присоединение ВХБ к исходно существовавшему ПСХ.

Дифференциальный диагноз между ВХБ и прогрессированием течения хронического холестатического заболевания печени во время беременности представляет особую сложность [129]. При его проведении у пациенток, у которых имелось усиление кожного зуда во время беременности, мы руководствовались следующими критериями: увеличение уровня ЖК и изменение биохимических показателей функции печени во время беременности и возврат к исходным значениям или их полная нормализация в течение 3-4 недель после родоразрешения. Из этого следует, что окончательный диагноз ВХБ, присоединившегося к ПСХ, возможно поставить лишь ретроспективно. В то же время, с точки зрения определения тактики ведения пациенток большее значение имеет увеличение уровня сывороточных ЖК свыше 40 мкмоль/л, взаимосвязанного с повышенным риском акушерских осложнений, нежели конкретизация нозологической формы.

В качестве иллюстрации приводим следующее клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение 1.

Пациентка Н., 31 лет.

Соматический анамнез: С 10-летнего возраста страдает ЯК, тотальной формой поражения, хронического непрерывного течения. С 2015 года у пациентки ремиссия ЯК. В 2013 г. диагностирован ПСХ в сочетании с аутоиммунным гепатитом. Фиброз печени F2 стадии по METAVIR. Остеопороз.

Акушерский анамнез: Данная беременность первая, наступила самопроизвольно на фоне поддерживающей терапии ЯК (месалазин 2 мг/сут) и хронических заболеваний печени (метипред 8 мг, УДХК 750 мг/сут). На момент наступления беременности пациентка предъявляла жалобы на периодически возникающий кожный зуд в ночное время умеренной степени выраженности.

Биохимические показатели функции печени за время наблюдения, начиная с 1 месяца до наступления зачатия, на протяжении беременности и спустя 1 месяц после родоразрешения, представлены в таблице 40. Следует отметить, что концентрация сывороточных ЖК до беременности не определялась.

С 8 недели беременности пациентка отметила усиление интенсивности кожного зуда. При лабораторном обследовании обнаружено повышение уровня ЖК до 2,5N. Была увеличена доза УДХК до 2000 мг/сут, однако уменьшения выраженности кожного зуда и снижения уровня ЖК достигнуто не было. При УЗ контроле плода отклонений в развитии не отмечено. Учитывая наличие высоких показателей ЖК, сопряженных с повышенным риском осложнений беременности, и отсутствие ответа на медикаментозную терапию УДХК в сроке 12 недель гестации, было решено провести курс процедур плазмафереза (курс из 4 сеансов). После курса плазмафереза отмечено уменьшение выраженности кожного зуда, снижение сывороточного уровня ЖК.

Таблица 40 - Лабораторные биохимические показатели пациентки Н. (клиническое наблюдение 1) за период наблюдения

Срок беременности, недели Показатель	1 мес. до зачатия	7	12	16	21	27	34 (после курса плазмафе реза)	7-е сутки после родов	1 месяц после родов
ЖК, мкмоль/л		65	85	31	150	52	84	46	163
АЛТ, ЕД/л	128	103	156	67	74	90	57	49	175
АСТ, ЕД/л	62	60	72	52	57	62	48	43	132
ГГТП, ЕД/л	119	146	98	71	75	46	61	58	218
ЩФ, ЕД/л	122	110	178	131	125	174	295	271	308
Билирубин общий, мкмоль/л	13,4	12,1	18,6	13,1	14,5	12,6	24,4	17,8	37,5
Общий белок, г/л	69	68	65	68	64	63	67,4	63,1	69,9

В дальнейшем на протяжении беременности проводился контроль биохимических показателей функции печени (табл. 40), включая ЖК, а также эхографический контроль состояния плода и доплерография сосудов маточно-плацентарного комплекса. Положительный эффект плазмафереза был нестойким, что потребовало проведения его повторных курсов на сроках 21, 28 и 34 недели беременности, показанием к которым были повышение уровня ЖК до 50-127 мкмоль/л и выраженный кожный зуд. После процедур плазмафереза отмечалось снижение уровня ЖК до 22-30 мкмоль/л.

На сроке 35 недель беременности произошло преждевременное излитие околоплодных вод. В связи с наличием высокого уровня ЖК (84 мкмоль/л), свидетельствовавшего о низкой эффективности лечения ВХБ, от дальнейшего пролонгирования беременности решено было отказаться. Произведено родоразрешение путем операции кесарева сечения. Родился мальчик весом 2350 г, длиной 48 см. Новорожденный был оценен по шкале Апгар 8-9 баллов. Через 1 неделю после родов было зафиксировано практически 2-кратное снижение уровня ЖК, однако при дальнейшем наблюдении, спустя 1,5 месяца было вновь отмечено значительное повышение лабораторных печеночных показателей (включая АЛТ до 5 N, АСТ до 4,2 N, ГГТП до 5,5 N, общего билирубина до 4N, ЖК до 16N).

В представленном наблюдении нарастание клинических и лабораторных признаков холестаза, начиная с ранних сроков беременности, было расценено как проявление присоединения ВХБ, осложнившего течение хронических сочетанных заболеваний печени. В пользу этой гипотезы свидетельствует спонтанное падение уровня ЖК после родов. Неэффективность терапии УДХК указывает на более тяжелое течение ВХБ, осложнившее исходное хроническое холестатическое заболевание печени. Проведение процедур экстракорпоральной детоксикации позволило стабилизировать состояние пациентки, избежать развитие осложнений со стороны плода, пролонгировать беременность и родить жизнеспособного ребенка.

Вместе с тем следует отметить развитие преждевременных родов на фоне прогрессирующего внутрипеченочного холестаза. Последовавшее через 1,5 месяца после родов резкое ухудшение лабораторных биохимических показателей функции печени признано отражением обострения АИГ и ПСХ. Известно, что для многих заболеваний аутоиммунной этиологии характерно развитие реактивации или усиления степени активности процесса в послеродовом периоде в связи с переключением свойственной для периода беременности Th2-опосредованной противовоспалительной формы иммунного ответа на Th1-опосредованную провоспалительную форму реагирования иммунной системы [96, 177, 258].

Суммируя вышесказанное, можно заключить, что независимо от этиологии развития гиперхоланемии во время беременности у пациенток с ПСХ, тактика их ведения не должна отличаться от рекомендуемой при ВХБ. Учитывая риски для плода, ассоциированные со значительным повышением уровня сывороточных ЖК, у пациенток с ПСХ целесообразно осуществлять динамический контроль уровня ЖК еще на этапе планирования беременности и в дальнейшем, на протяжении всей беременности, начиная с ранних сроков.

Определение уровня сывороточных ЖК является доступным не во всех медицинских учреждениях. В связи с этим, в клинической практике при постановке диагноза ВХБ, особенно в случаях бессимптомного течения, большое внимание следует уделять биохимическим маркерам нарушения функции печени.

После исключения инфекционных, аутоиммунных, лекарственных и токсических причин поражения печени повышение уровня биохимических печеночных показателей в большинстве случаев расценивается как проявление ВХБ, что не всегда обоснованно и может определять неправильную тактику ведения беременной. В качестве иллюстрации приводим два клинических примера, когда нарушения лабораторных показателей функции печени у пациенток, поступивших в клинику акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, были расценены на догоспитальном этапе как проявление ВХБ.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка С., 33 лет. Беременность 33 недели. Обратилась с диагнозом направившего лечебного учреждения (женская консультация по месту жительства) «Беременность 33 недели. ВХБ».

Данная беременность первая, наступила самопроизвольно. На ранних сроках гестации беременность протекала с явлениями токсикоза легкой степени. Согласно данным анамнеза, со срока 26 недель беременности при плановом обследовании неоднократно отмечалось изолированное повышение уровня АСТ до 3N. Уровень сывороточных ЖК не определялся. До беременности исследование лабораторных показателей функции печени не проводилось. Жалобы на кожный зуд больная не предъявляла.

При проведении клинико-лабораторного обследования поражение печени вирусной, аутоиммунной и токсической этиологии, а также патология печени, ассоциированная с беременностью (преэклампсия, острая жировая печень беременных, HELLP-синдром), не подтвердились. Уровень ЖК варьировал в диапазоне 2-7 мкмоль\л. При дальнейшем динамическом контроле на протяжении беременности уровень АСТ оставался прежним, несмотря на назначение гепатотропной терапии (препараты УДХК, эссенциальные фосфолипиды). На сроке 39-40 недель беременности произошли своевременные самопроизвольные роды. Родилась девочка массой 3700 г, длиной 53 см. Была оценена по шкале Апгар 8-9 баллов.

В последующем на протяжении 6 месяцев контроля биохимических параметров функции печени отмечено отсутствие динамики уровня АСТ. При повторных клинико-лабораторных обследованиях и консультациях различных специалистов (гастроэнтеролог, гепатолог, ревматолог, гематолог, нефролог, инфекционист, кардиолог) какой-либо патологии выявлено не было.

Учитывая данные анамнеза и проведенных обследований, не подтвердивших признаков патологии печени, был сделан вывод о наличии у пациентки синдрома

макро-АСТ, биохимического феномена, характеризующегося образованием комплексов АСТ с различными конъюгатами (иммуноглобулины, липопротеины, фрагменты клеток, лекарства). Данные макроферментные комплексы являются крупными молекулами и обладают высокой стабильностью, хуже фильтруются почечными клубочками, имеют меньшую скорость кинетики и почечного клиренса, и, как следствие, дольше циркулируют и накапливаются в кровотоке [33, 167].

Лабораторное подтверждение макроферментемии требует применения специальных методик иммунохимического анализа, доступных в ограниченном числе лабораторий [182]. Повышение уровня макро-АСТ может сопровождать различные заболевания (аутоиммунные, онкологические, сердечно-сосудистые и хронические заболевания печени), а также выявляться у здоровых людей [33, 85, 124, 166, 218]. Данное состояние предлагается рассматривать как лабораторный феномен, которое имеет доброкачественное течение и не требует специального лечения [173].

Таким образом, приведенное клиническое наблюдение демонстрирует неправильную постановку диагноза ВХБ пациентке с наличием редкого синдрома макро-АСТ, повлекшую за собой необоснованное назначение лекарственной терапии. Против диагноза ВХБ у пациентки свидетельствовали отсутствие кожного зуда и нормальный уровень сывороточных ЖК.

Клиническое наблюдение 3

Пациентка Р., 28 лет. Беременность 37-38 недель. Госпитализирована в клинику акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева с подозрением на ВХБ. При поступлении предъявляла жалобы на умеренно выраженный кожный зуд.

Соматический анамнез больной отягощен миопией легкой степени, варикозным расширением вен ног. В личном и семейном анамнезе отсутствовали указания на заболевания гепатобилиарной системы.

Акушерский анамнез: данная беременность третья, наступила самопроизвольно. Первые 2 беременности завершились самопроизвольными выкидышами на ранних сроках гестации.

Данная беременность в I триместре протекала с явлениями угрозы прерывания, в связи с чем больная принимала терапию, направленную на пролонгирование беременности (препараты прогестерона, спазмолитические препараты до срока 16 недель беременности), а также витаминотерапию. На сроке 35 недель гестации пациентка отметила появление умеренно выраженного кожного зуда боковых поверхностей грудной клетки и живота, который купировался при использовании косметических средств. При лабораторном обследовании было выявлено изолированное повышение уровня ЩФ до 3N.

На основании совокупности клинико-лабораторных параметров был поставлен диагноз ВХБ и начата терапия УДХК в дозе 750 мг/сут. Несмотря на проводимую терапию, отмечалось постепенное дальнейшее повышение уровня ЩФ, достигшего к 38 неделе беременности 5N. Выраженность кожного зуда не менялась. В связи с этим диагноз ВХБ был пересмотрен, однако лабораторных возможностей для определения содержания сывороточных ЖК на момент наблюдения не было. С учетом данного обстоятельства для обнаружения источника повышенной продукции ЩФ был проведен анализ с разделением фракций изоформ ЩФ (костной, плацентарной, печеночной, кишечной). Исследование проводилось с использованием электрофоретического разделения фракций ЩФ на агарозном геле в системе Hydrasys 2 фирмы Sebia (Франция) в лаборатории клинической биохимии НЦЗД РАМН.

Проведенный анализ показал, что преобладающей изоформой ЩФ оказалась плацентарная фракция, доля которой составила 76,9% от общего содержания фермента. Доля печеночного изофермента составила 2,7%, костного – 17,8% и кишечного – 2,5% (что не превышало пределы нормальных референсных значений: 76,3%, 67,7% и 20,6%, соответственно).

Данное клиническое наблюдение подтверждает низкую информативность изолированного повышения ЩФ в диагностике ВХБ. Нетипичная локализация кожного зуда и отсутствие лабораторного подтверждения ВХБ (невозможность определения сывороточных ЖК при нормальных маркерах холестаза и цитолиза) в данном наблюдении привели к неверной интерпретации клинической ситуации и неправильному ведению пациентки.

Таким образом, представленные наблюдения демонстрируют сложности дифференциального диагноза между ВХБ и ПСХ, показывают возможности сочетания ВХБ с другими аутоиммунными холестатическими заболеваниями печени, свидетельствуют о не всегда правильной трактовке повышенного уровня маркеров холестаза (при невозможности определения уровня ЖК в сыворотке), что может стать причиной серьезных диагностических ошибок.

ГЛАВА 8. ОСОБЕННОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ, ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БИЛИАРНОГО СЛАДЖА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

8.1. Клиническая характеристика больных с БС

Средний возраст пациенток, имевших БС во время беременности, составил $28 \pm 5,2$ лет. Большая часть пациенток с БС вошла в возрастную группу 23-35 лет (рис. 22).

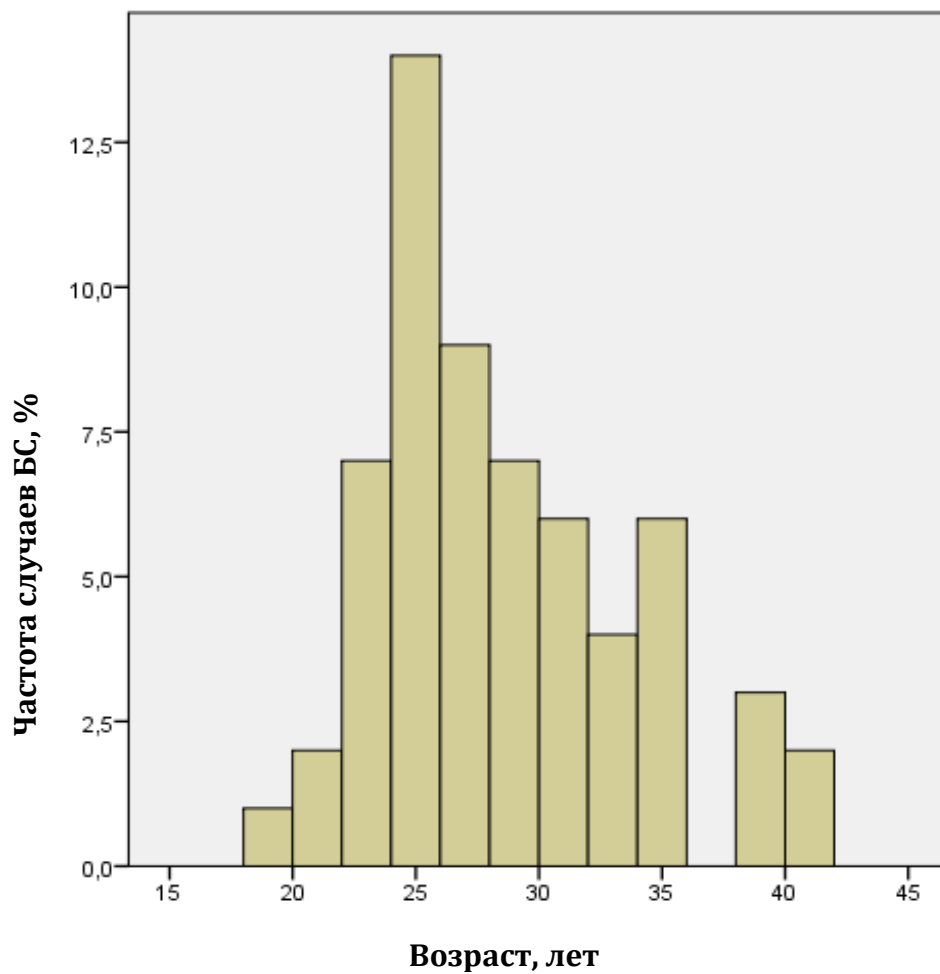


Рисунок 22 - Распределение пациенток, имевших БС во время беременности, по возрасту

Большинство пациенток были первобеременными или имели в анамнезе 1 или 2 беременности (рис. 23).

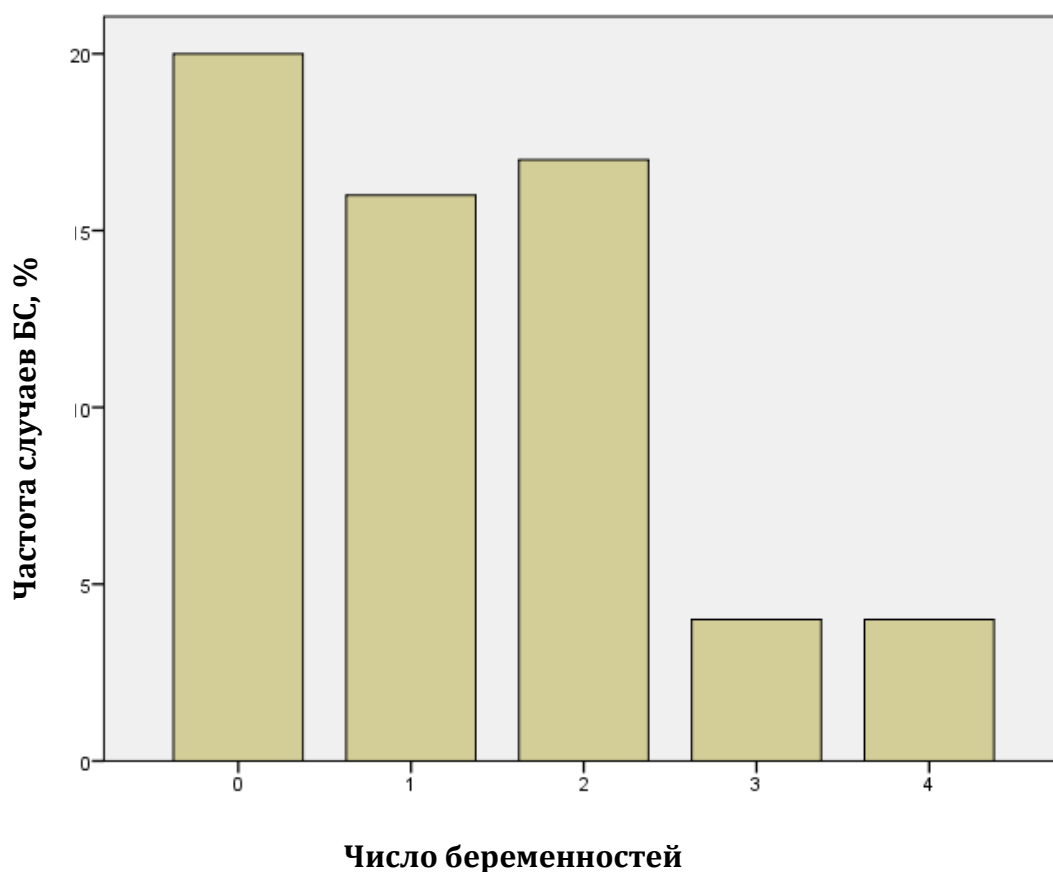


Рисунок 23 - Распределение числа беременностей у пациенток с ГС

Наличие ЖКБ в семейном анамнезе отмечено в 20 случаях (32,8% ДИ: 22,7% - 44,3%).

Из общего числа наблюдавшихся беременных с ГС 10 пациенток в анамнезе имели СПКЯ (16,39% ДИ: 9,36% - 26,17%).

Среднее значение ИМТ у пациенток составила $24,7 \pm 2$ кг/м². При этом у большинства из них ИМТ был в диапазоне 22-22,5 и 24-27 кг/м² (рис. 24)

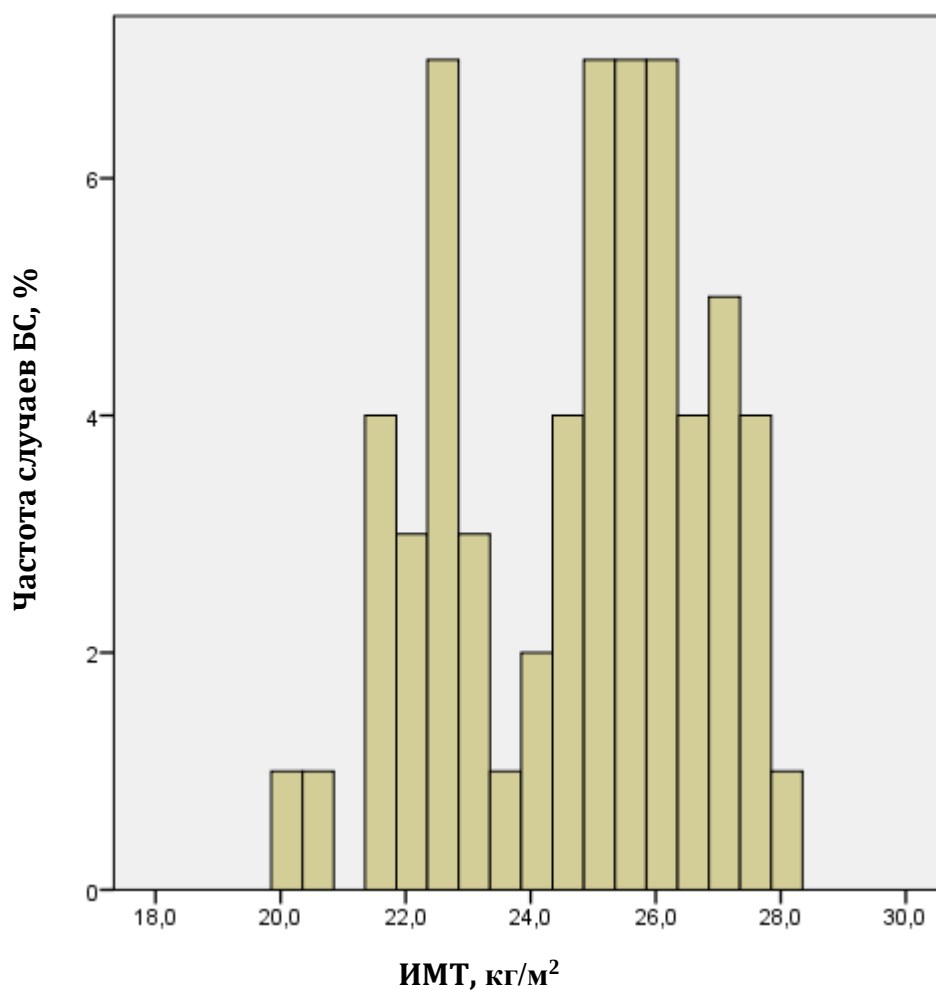


Рисунок 24 - Распределение беременных пациенток с ГС по ИМТ

У пациенток более старшего возраста (25-35 лет) ГС формировался на более ранних сроках беременности, чем у более молодых женщин, на что указывает обнаруженная отрицательная статистически достоверная корреляционная связь между возрастом и сроком выявления ГС ($r=-0,383$, $p=0,004$) (рис. 25)

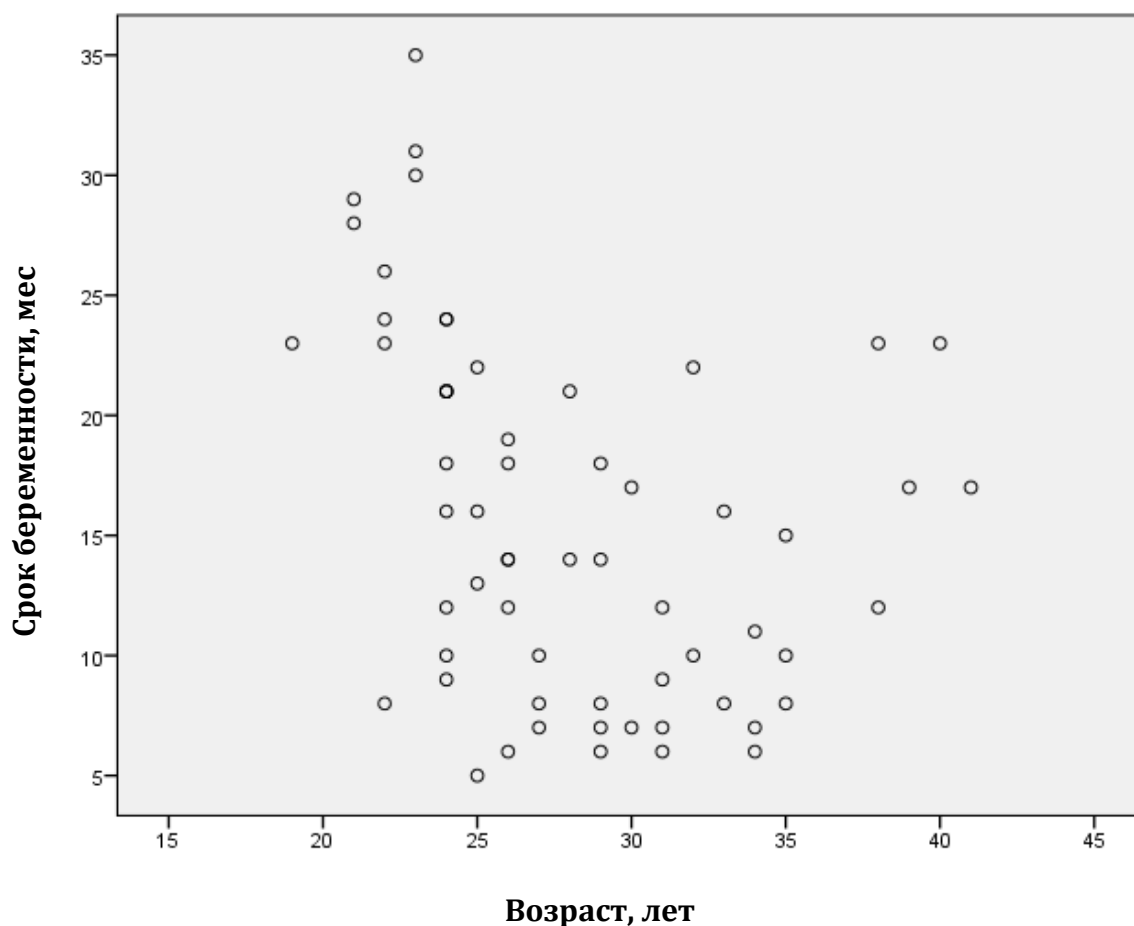


Рисунок 25 - Взаимосвязь возраста пациенток и срока беременности на момент диагностирования БС

Дискинезия желчевыводящих путей (ЖВП) по гипотоническому типу была выявлена в 25 случаях (40,9% ДИ: 30%-52,7%).

На рис. 26 представлено распределение больных в зависимости от срока беременности и наличия функциональных расстройств желчевыводящих путей.

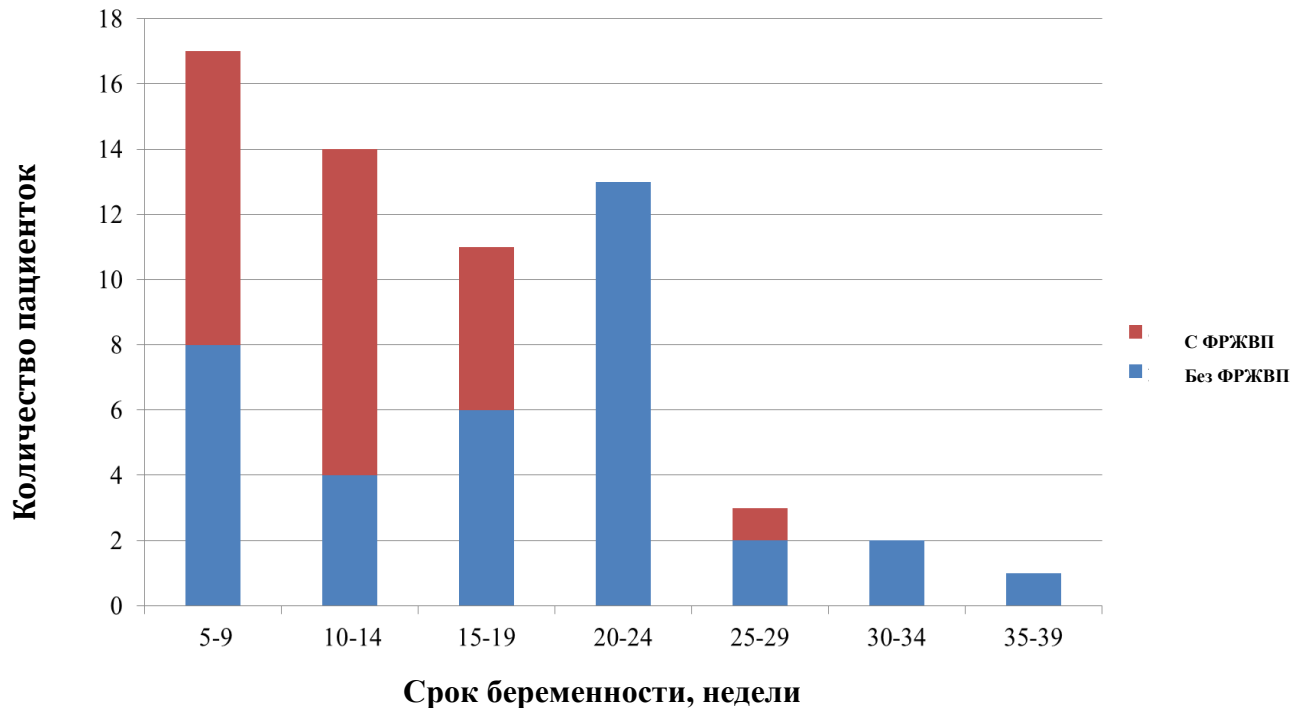


Рисунок 26 - Распределение больных по сроку беременности и наличию или отсутствию ФРЖВП

Как следует из него, дискинезии ЖВП выявлялись в первой половине беременности значительно чаще. Можно предположить, что повышение распространенности функциональных расстройств билиарных путей в этот период было за счет пациенток, принимавших препараты прогестинов, назначаемых преимущественно в I-II триместрах беременности.

Среди расстройств жирового обмена у пациенток с БС преобладали гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия (ГиперТГ). Гиперхолестеринемия обнаружена в 42 случаях (68,9% ДИ: 57,4% - 78,7%). ГиперТГ выявлена в 16 случаях (26,2% ДИ: 17,2% - 37,3%). При этом ГиперТГ достоверно чаще выявлялась у пациенток с СПКЯ. На это указывает наличие у 10 беременных с СПКЯ ГиперТГ в 7 случаях (70,0% ДИ: 44,4% - 87,8%), в то время как у 51 больных, не имевших СПКЯ повышенный уровень ТГ был отмечен только в 9 случаях (17,6% ДИ: 9,8% - 28,6%) ($p=0,002$). Эти данные подтвердились

обнаруженной положительной корреляционной взаимосвязью ГиперТГ и СПКЯ ($r=0,441$, $p<0,001$).

Ожидаемой оказалась положительная корреляция между ГиперТГ и ИМТ ($r=0,624$, $p<0,001$). С повышением ИМТ отмечалось значительное увеличение числа случаев ГиперТГ (рис. 27).

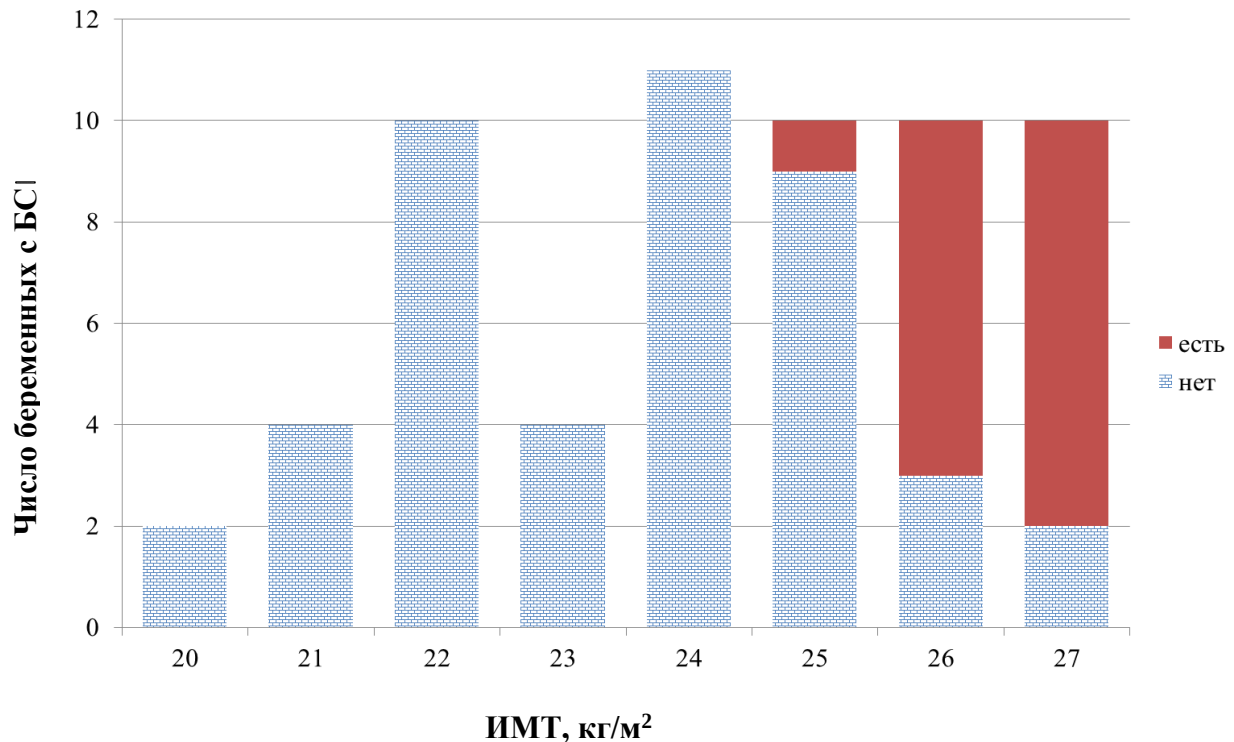


Рисунок 27 - Частота гипертриглицеридемии у беременных с БС, имеющих различный ИМТ

Клинические проявления со стороны верхних отделов ЖКТ и кишечника у беременных пациенток, имевших БС, были отмечены в 60 случаях. Симптомы функциональной и билиарной диспепсии (чувство переполнения в подложечной области, раннее насыщение, боли и чувство жжения в эпигастрии, ощущение горечи во рту, изжога, ощущение дискомфорта или тяжести в правом подреберье) зафиксированы в 24 случаях (39,34% ДИ: 28,6%-51,1%), проявления кишечной диспепсии (вздутие, урчание, метеоризм, абдоминальный дискомфорт) - в 17 случаях (27,87% ДИ: 8,5%-49,1%), запоры - в 19 случаях (31,15% ДИ: 21,3%-42,6%).

Токсикоз беременных (тошнота, рвота) осложнял течение беременности в 29 случаях (47,6% ДИ: 36,14%-59,15%).

При проведении статистического анализа было обнаружено, что у больных с ФРЖВП по сравнению с пациентками, не имевшими их, более, чем в 3 раза чаще выявлялись функциональные расстройства кишечника. Из 25 пациенток с дискинезией ЖВП симптомы кишечной диспепсии были зафиксированы в 12 случаях (48,0% ДИ: 31,3% - 65,1%) из 36 больных без дискинезии ЖВП кишечные симптомы обнаружены в 5 случаях (13,9% ДИ: 6,4% - 26,1%) ($p=0,004$).

При статистическом анализе расстройств функций кишечника у наблюдавшихся беременных пациенток с БС были выявлены статистически достоверные взаимосвязи между наличием запоров и сроком беременности на момент выявления БС, возрастом больных, приемом препаратов половых гормонов, наличием функциональной диспепсии и функциональных кишечных расстройств (метеоризм, урчание, диарея, чувство абдоминального дискомфорта), токсикоза беременных, функциональных расстройств ЖВП в анамнезе, многоплодной беременности.

При наличии ФРЖВП у наблюдавшихся беременных пациенток практически в 2,5 раза повышалась частота выявления запоров. Из 25 пациенток с ФРЖВП запоры имели место в 12 наблюдениях (48,0% ДИ: 31,3% - 65,1%). Из 36 больных без дискинезии ЖВП запоры выявлены в 7 случаях (19,4% ДИ: 10,1% - 32,8%) ($p=0,019$).

С увеличением возраста пациенток с БС частота запоров повышалась ($p=0,008$) (рис. 28).

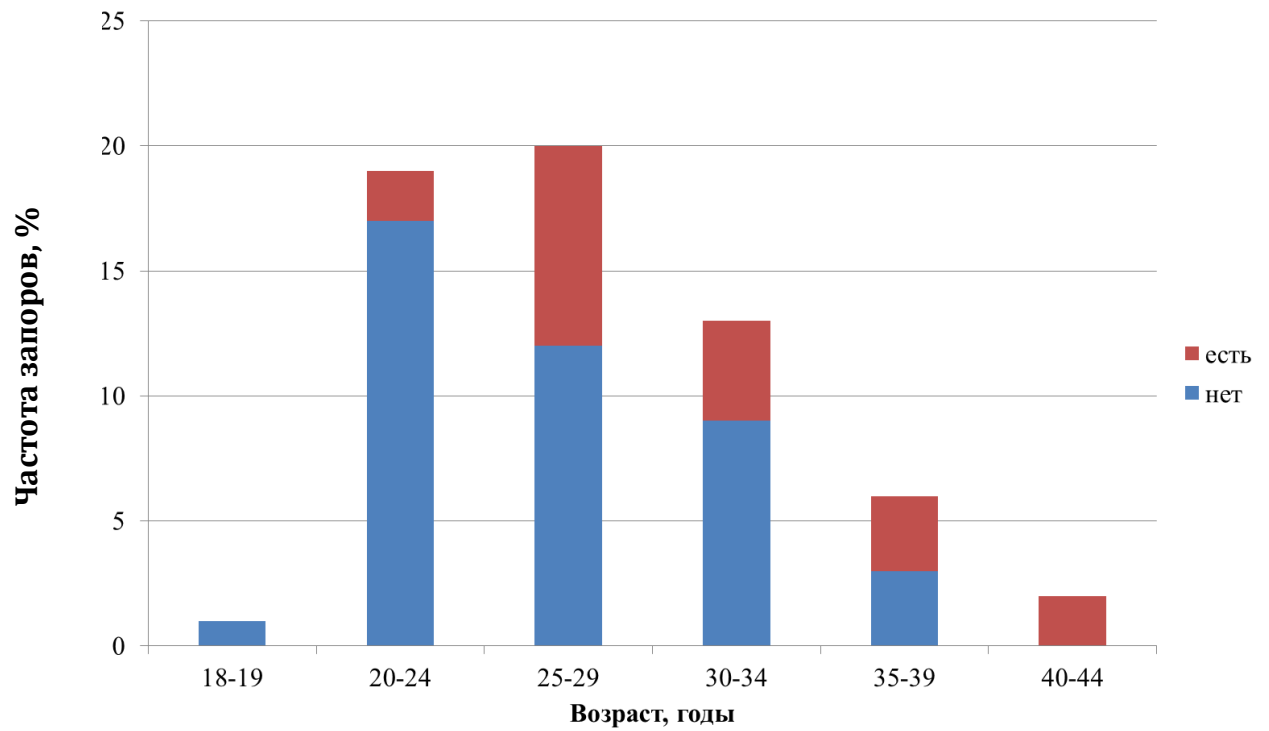


Рисунок 28 - Частота запоров у беременных с БС в зависимости от возраста

Аналогично выявленной взаимосвязи в отношении запоров, частота других функциональных кишечных расстройств также увеличивалась с возрастом ($p=0,012$) (рис. 29).

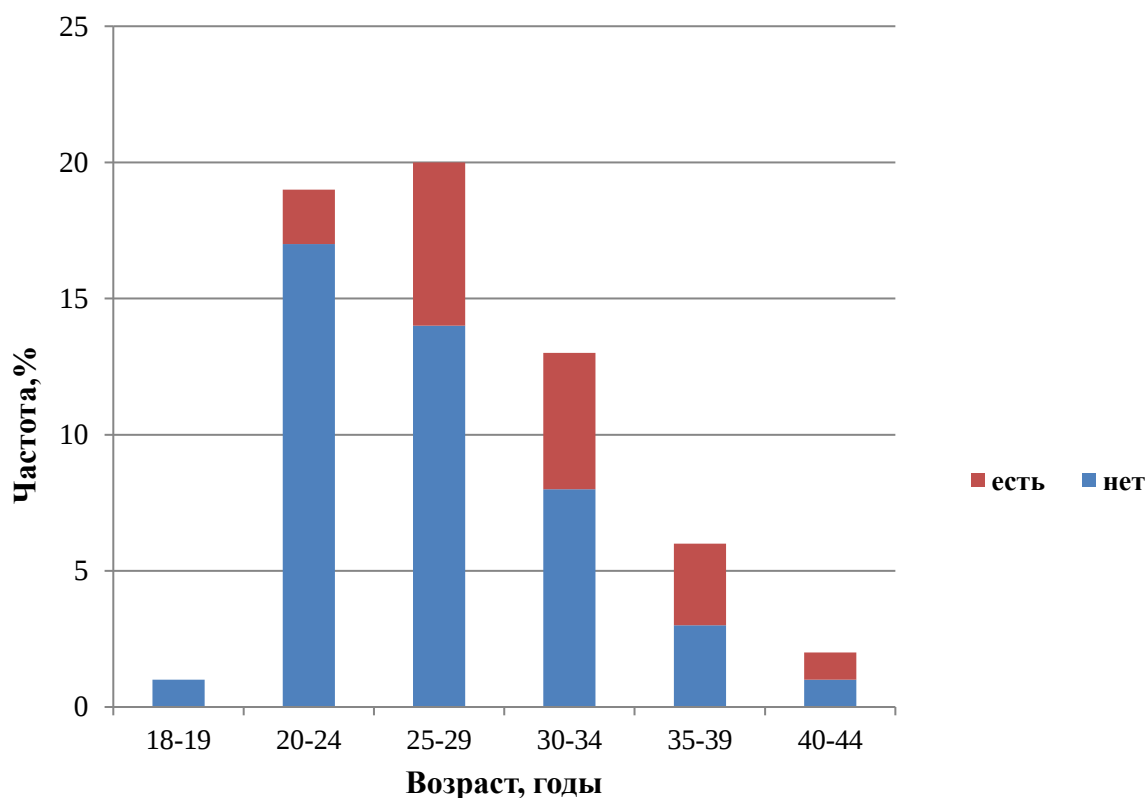


Рисунок 29 - Частота других функциональных кишечных расстройств у беременных с БС в зависимости от возраста

Пациентки, у которых во время беременности отмечались запоры, были более старшего возраста, чем пациентки, не имевшие нарушений кишечной функции. Средний возраст у больных с запорами составил $30,7 \pm 1,2$ лет, у беременных женщин, не имевших запоров $26,9 \pm 0,8$ лет ($p=0,008$).

У больных с запорами БС выявлялся на достоверно более раннем сроке беременности ($p<0,001$) (рис. 30).

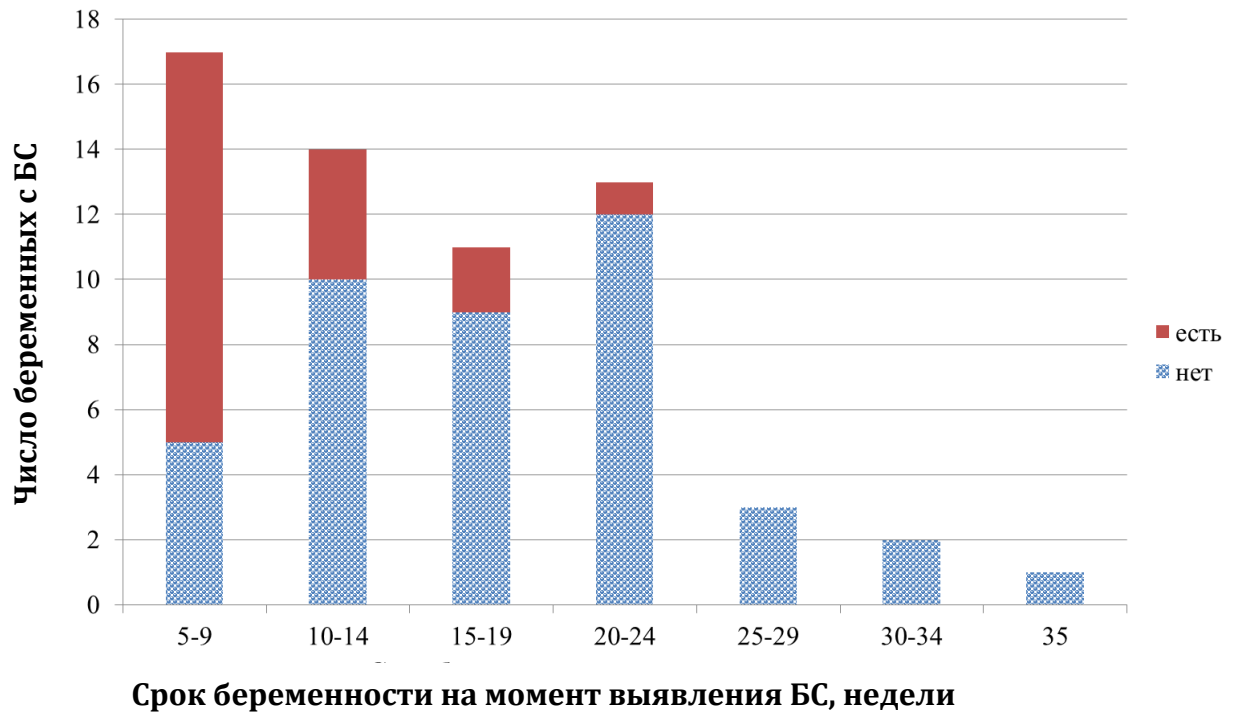


Рисунок 30 - Срок беременности на момент выявления БС в зависимости от наличия (есть) или отсутствия (нет) запоров

Наличие многоплодной беременности значительно повышало частоту запоров. Из 11 беременных женщин, имевших многоплодную беременность, запор был обнаружен в 8 случаях (72,7% ДИ: 48,2% - 89,1%), из 50 больных с одноплодной беременностью запор выявлен в 11 случаях (10,8% ДИ: 4,5% - 21,9%) ($p < 0,001$).

При комбинации БС с расстройствами моторной функции ЖП по гипотоническому типу частота запоров увеличивалась более, чем в 2 раза. Из 25 пациенток с ФРЖВП запоры были отмечены в 12 случаях (48,0% ДИ: 31,3% - 65,1%), тогда как из 36 беременных с нормальной функцией ЖВП запоры наблюдались лишь в 7 случаях (19,4% ДИ: 10,1% - 32,8%) ($p = 0,019$).

Наличие токсикоза беременных было взаимосвязано с нарушениями функций кишечника. Из 29 пациенток с беременностью, осложнившейся токсикозом, запоры зафиксированы в 13 случаях (44,8% ДИ: 29,4% - 61,1%), из 32

пациенток, не имевших токсикоза, запоры были выявлены в 6 случаях (18,8% ДИ: 9,3% - 32,8%) ($p=0,027$).

Наличие у беременных с БС функциональной диспепсии ассоциировалась со значительным повышением частоты выявления запоров. У 24 беременных женщин с функциональной диспепсией запоры выявлены в 15 случаях (62,5% ДИ: 44,7% - 77,9%), тогда как у 37 пациенток без функциональной диспепсии запоры были обнаружены лишь в 4 наблюдениях (10,8% ДИ: 4,5% - 21,9%) ($p<0,001$).

У пациенток с беременностью, осложнившейся токсикозом, были выявлены корреляционные взаимосвязи между его возникновением и сроком беременности на момент выявления БС ($r=-0,745$, $p<0,001$), применением препаратов прогестерона ($r=0,613$, $p<0,001$), как пероральных ($r=0,386$, $p=0,002$), так и интравагинальных форм ($r=0,314$, $p=0,014$), использованием программ ЭКО ($r=0,32$, $p=0,012$), кишечной диспепсией ($r=0,287$, $p=0,025$), запорами ($r=0,281$, $p=0,028$) и эффективностью элиминации БС после лечения ($r=-0,265$, $p=0,041$).

Среди больных, имевших токсикоз беременности, БС обнаруживался на значительно более ранних сроках гестации в сравнении с пациентками, его не имевшими. Средний срок беременности к моменту диагностирования БС у женщин, имевших токсикоз беременных, составил $9,8\pm0,8$ недель, у пациенток, с его отсутствием - $20,8\pm1$ недель ($p<0,001$).

8.2. Сравнительный анализ клинических данных и лабораторных показателей у пациенток с БС и беременных контрольной группы

При проведении сравнительного анализа клинических данных и лабораторных показателей у больных, имевших БС, и 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. Средний возраст пациенток основной группы составил $28,08\pm0,67$ лет, средний возраст женщин, вошедших в группу контроля, - $24,4\pm0,47$ лет ($p<0,001$) (рис. 31).

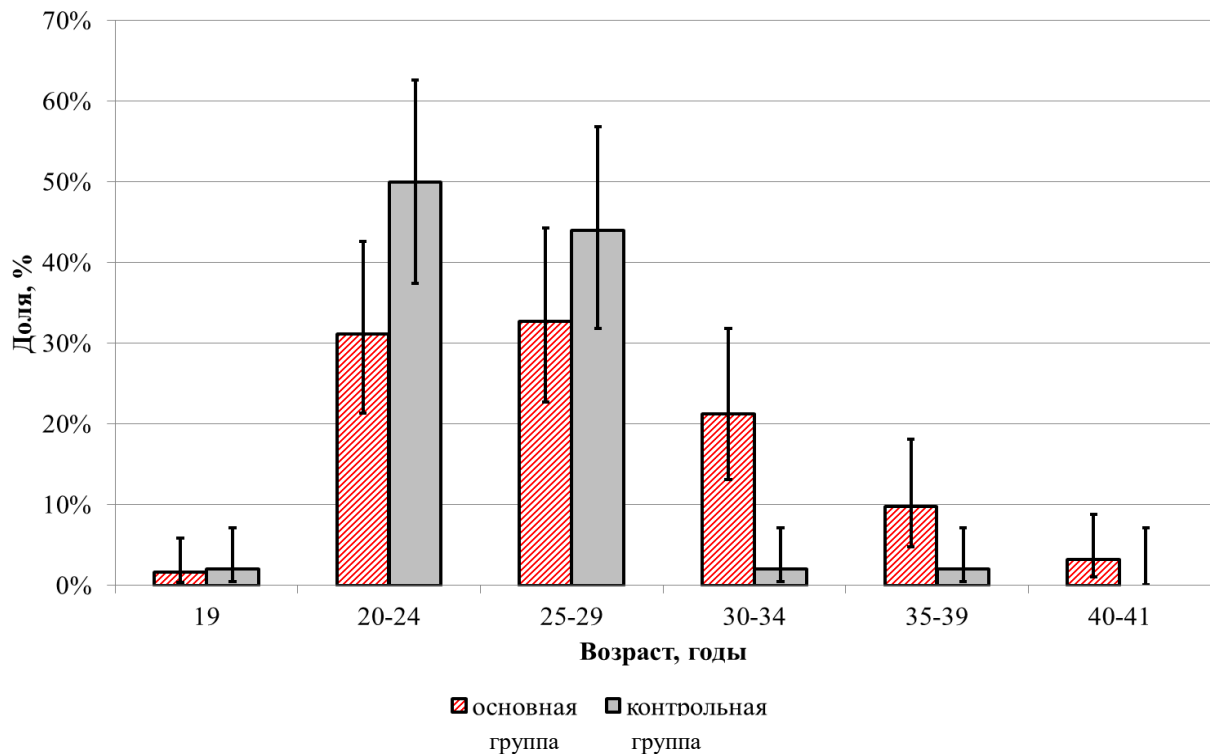


Рисунок 31 - Распределение по возрасту беременных пациенток с БС и женщин контрольной группы

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 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 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 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 значительно чаще отмечалась многоплодная беременность по сравнению с беременными женщинами без данного заболевания. Многоплодная беременность выявлена у 11 пациенток с БС (18% ДИ: 10,6% -28,1%) и в 4 случаях у беременных женщин без БС (8,00% 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 ($p=0,268$).

8.3. Особенности возникновения, течения и лечения билиарного сладжа на фоне ВХБ

У пациенток с ВХБ БС был выявлен в 68 случаях (70,1% ДИ: 58,3% - 81,5%).

В табл. 41 представлена сравнительная характеристика лабораторных показателей, определенных исходно и в динамике на фоне лечения УДХК у пациенток с ВХБ в зависимости от наличия БС.

Таблица 41 - 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.

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.

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, внутриутробная гипоксия плода 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 в главе 5.

8.4. Влияние применения препаратов половых гормонов во время беременности на развитие билиарного сладжа

Более половины пациенток с БС принимали гормональную терапию и у 1/3 беременность наступила после применения программ ВРТ.

Из рис. 32 и 33, 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.

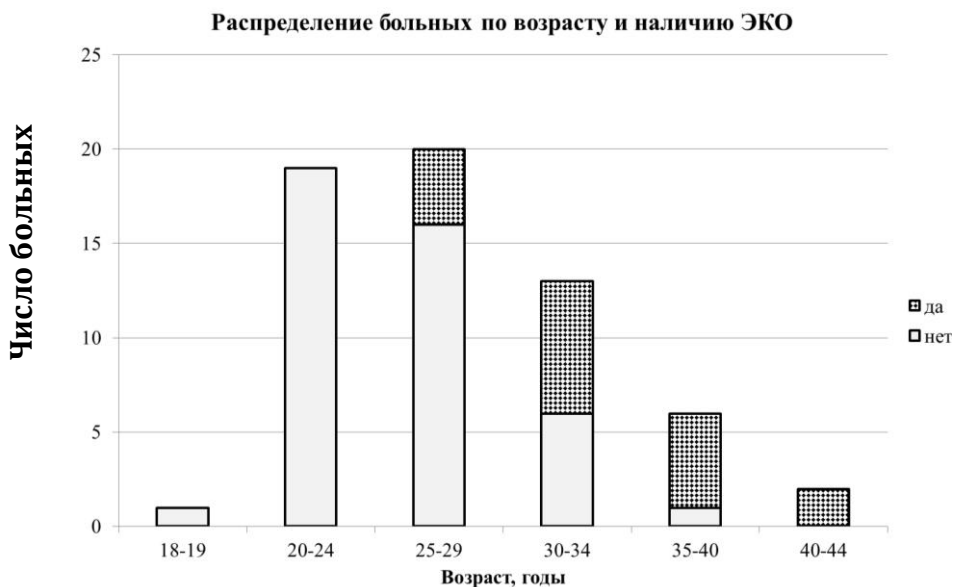


Рисунок 32 - Распределение больных с БС по возрасту в зависимости от наличия (да) или отсутствия (нет) ЭКО перед наступлением беременности

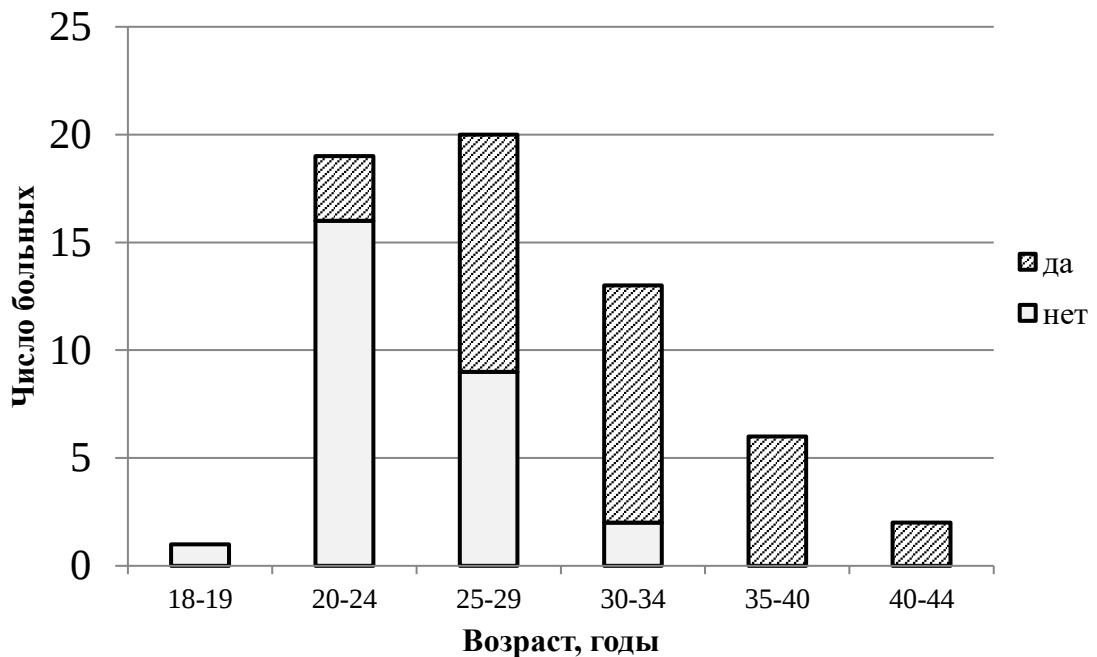


Рисунок 33 - Распределение беременных с БС по возрасту в зависимости от наличия (да) или отсутствия (нет) приема прогестинов во время беременности

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 желчевыводящих путей (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 с 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 наблюдаемой группе пациенток с БС. Из 33 беременных женщин, принимавших прогестины, ранний токсикоз был зафиксирован в 25 случаях (75,8% ДИ: 61,1% - 86,7%), тогда как из 28 пациенток, не получавших прогестины, токсикоз был выявлен лишь в 4 случаях (14,3% ДИ: 6,1% - 28,2%) ($p<0,001$).

У пациенток, получавших оральные формы прогестерона, токсикоз беременных выявлялся достоверно чаще, чем у пациенток, их не принимавших, и у женщин, принимавших прогестины интравагинально. Из 13 беременных, принимавших пероральные прогестины, ранний токсикоз развился у 11 (84,6% ДИ: 64,0% - 95,0%), из 48 женщин, не получавших перорально прогестины, токсикоз

обнаружен у 18 (37,5% ДИ: 25,8% - 50,5%) ($p=0,003$). Из числа 20 беременных женщин, получавших прогестины интравагинально, токсикоз выявлен в 14 случаях (70,0% ДИ: 50,9% - 84,6%), из 41 пациентки, не принимавших препараты прогестерона, ранний токсикоз выявлен в 15 случаях (36,6% ДИ: 24,2% - 50,6%) ($p=0,011$).

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%) ($p=0,013$).

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 прогестины, 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).

8.5. Прогнозирование эффективности лечения БС во время беременности

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%).

В качестве иллюстрации возможности лечения ЖКБ на ранней стадии формирования желчных конкрементов во время беременности приводим следующее клиническое наблюдение:

Клиническое наблюдение 4

Больная Ц., 28 лет, беременность 15 недель.

Обратилась с жалобами на тошноту, ощущение горького привкуса во рту, метеоризм, склонность к запорам.

Из анамнеза известно, что пациентка страдала функциональными расстройствами желчевыводящих путей. Семейный анамнез по женской линии отягощен по ЖКБ. За 1 мес. до зачатия при прохождении плановой диспансеризации, ультразвуковых признаков ЖКБ выявлено не было.

Данная беременность первая, наступила самопроизвольно. На ранних сроках беременность сопровождалась угрозой прерывания, потребовавшей применения терапии, направленной на пролонгирование беременности (препараты прогестерона, спазмолитики). Помимо этого, в I триместре у пациентки имелись проявления токсикоза беременных легкой степени тяжести, в связи с чем женщина соблюдала ограничительную диету и потеряла в весе 2 кг.

При прохождении клинико-лабораторного обследования были выявлены конкременты желчного пузыря, размерами до 3 мм в количестве 7 без акустической тени (рис. 34). Среди результатов лабораторного обследования обращало на себя внимание повышение уровня ХС до 6,9 мкмоль/л. ИМТ составил 23,3 кг/м².

Учитывая наличие симптомов диспепсии и выявление конкрементов желчного пузыря на их начальной стадии формирования, а также отягощенный семейный анамнез по ЖКБ, было решено назначить терапию УДХК в дозе 500 мг/сут. однократным приемом на ночь курсом 2 месяца, а также соблюдение режима частого дробного питания. Через 2 недели от начала лечения больная отметила купирование симптомов диспепсии, нормализацию стула.

Спустя 2 мес. при контрольном УЗИ признаков конкрементов ЖП выявлено не было. В дальнейшем была продолжена поддерживающая терапия УДХК в дозе

250 мг/сутки на ночь с динамическим эхографическим контролем состояния желчевыводящих путей. В последующем на протяжении беременности рецидивов ЖКБ (билиарного сладжа или конкрементов ЖП) не наблюдалось. Беременность завершилась своевременными самопроизвольными родами и рождением здоровой доношенной девочки массой 3500 г, 54 см, оцененной по шкале Апгар 8-9 баллов.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует образование конкрементов желчного пузыря на ранних сроках беременности. К факторам, предрасполагавшим к камнеобразованию, можно отнести отягощенную наследственность по ЖКБ, наличие в личном анамнезе функциональных расстройств желчного пузыря по гипотоническому типу, применение препаратов прогестерона и спазмолитической терапии, нерегулярный режим питания на фоне токсикоза беременных и гиперхолестеринемии. Терапия УДХК, направленная в данном случае на купирование симптомов диспепсии и препятствование прогрессированию ЖКБ, способствовала литолизу конкрементов ЖП. Дальнейшее профилактическое назначение УДХК на протяжении беременности позволило предупредить рецидив камнеобразования.



Рисунок 34 - Клиническое наблюдение 4: ультразвуковые признаки ЖКБ

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 прогестины, 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. 35). 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%) ($r=-0,419$, $p=0,001$).

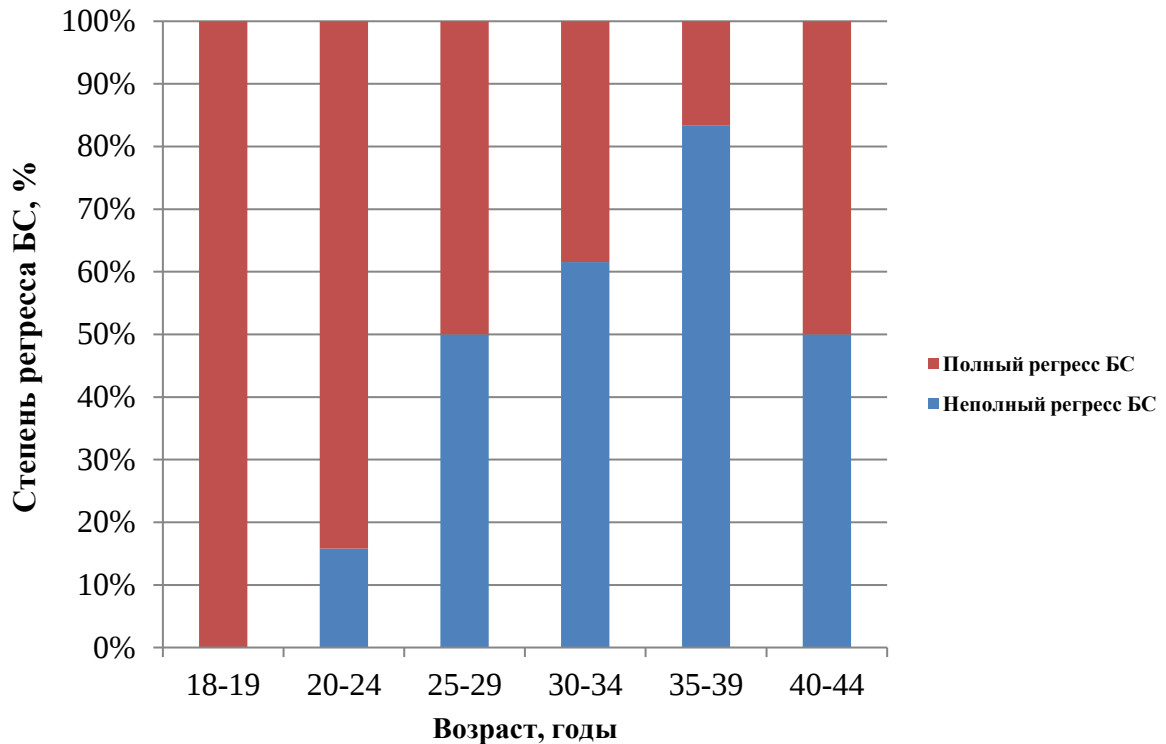


Рисунок 35 - Распределение больных по возрасту и степени регресса БС на фоне лечения.

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.

ГиперТГ является одним из признанных факторов риска ЖКБ [95, 195, 247]. Подтверждением связи между СПКЯ и гипертриглицеридемии явилось наличие у 10 беременных с СПКЯ ГиперТГ в 7 случаях (70,0% ДИ: 44,4% - 87,8%), в то время как у 51 больных, не имевших СПКЯ, повышенный уровень ТГ был отмечен только в 9 случаях (17,6% ДИ: 9,8% - 28,6%) ($p=0,002$).

При построении модели прогноза эффективности лечения БС препаратами УДХК по методу линейной регрессии в рамках многофакторного анализа нами была получена следующая таблица коэффициентов (табл. 42):

Таблица 42 - Таблица расчета индекса эффективности лечения БС препаратами УДХК во время беременности

	В	Стандартное отклонение	β
(Constant)	1,229	0,345	
Прием прогестинов	-0,401	0,143	-0,402
Возраст, лет	-0,014	0,014	-0,15
СПКЯ в анамнезе	-0,319	0,148	-0,237

Примечания: В - коэффициент регрессионной модели, β -стандартизованный коэффициент регрессионной модели.

В соответствии с приведенными в таблице коэффициентами, индекс эффективности лечения БС рассчитывается по следующей формуле:

Индекс эффективности лечения БС = $1,229 - 0,401 \times \text{прогестины} - 0,014 \times \text{возраст} - 0,319 \times \text{СПКЯ в анамнезе}$, где:

значение переменной «прогестины» = 1, если пациентка принимала во время беременности препараты прогестинов, и = 0 при отсутствии их приема;

переменная «возраст» - возраст пациентки в годах;

переменная «СПКЯ в анамнезе» = 1, если пациентка имела в анамнезе СПКЯ, и = 0 при отсутствии данного заболевания.

Например, если женщина в возрасте 32 лет принимала прогестины во время беременности и в анамнезе имела СПКЯ, то:

индекс эффективности лечения БС = $1,229 - 0,401 \times 1 - 0,014 \times 32 - 0,319 \times 1 = 0,061$.

Высокая точность прогностической модели, установленная при ретроспективном исследовании, указывает на ее практическую и теоретическую ценность (рис. 36).

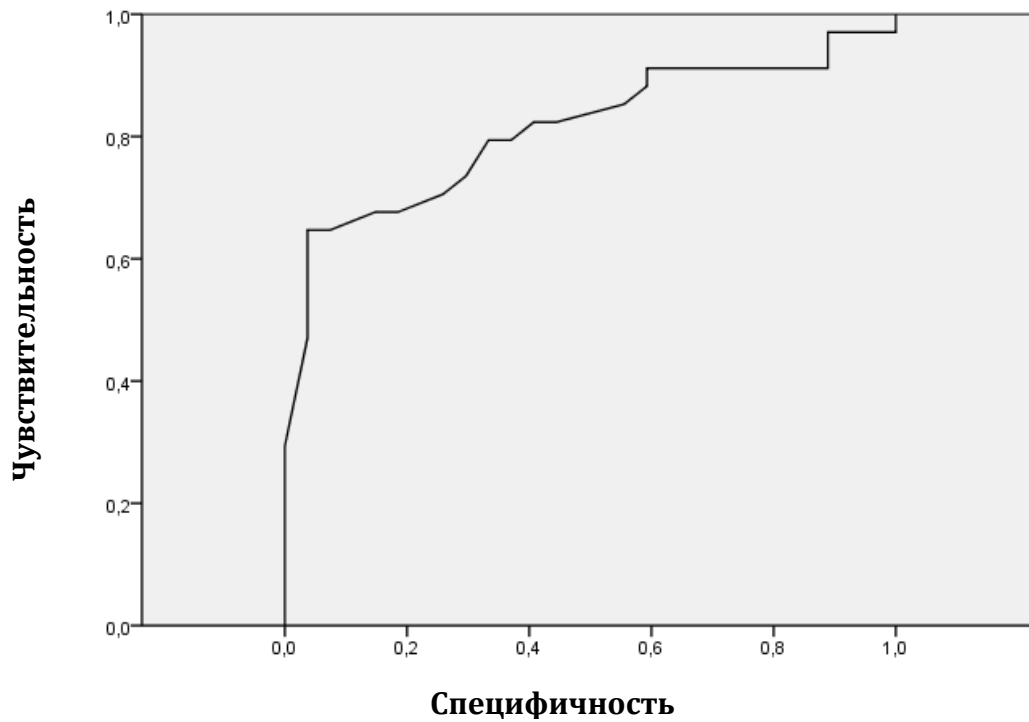


Рисунок 36 - ROC-кривая соотношение индекса эффективности лечения БС во время беременности
Площадь под ROC-кривой 81,2%

Перевод индекса эффективности лечения в вероятность эффективного лечения БС производится согласно следующей рассчитанной таблице (табл. 43):

Таблица 43 - Соотношение индекса эффективности лечения и вероятности успешного лечения БС

Индекс эффективности лечения БС	Неэффективное лечение	Эффективное лечение	Всего	Вероятность эффективного лечения БС
до 0,35	11	3	14	21,4%
от 0,35 до 0,65	12	9	21	42,9%
от 0,65	1	22	23	95,7%
Всего	27	34	61	55,8%

В соответствии с таблицей нами было выделено 3 группы:

I группа - с невысокой вероятностью эффективного лечения БС - 21,4%.

II группа - со средней вероятностью эффективности лечения БС - 42,9%.

III группа – с высокой вероятностью полного регресса БС после лечения - 95,7%,

Например, для приведенного выше случая индекс успешности составил 0,061. Данный случай соответствует второй группе, то есть вероятность успешного лечения БС 42,9%.

Таким образом, как показал анализ результатов исследования, представленных в данной главе, факторами риска формирования БС во время беременности служат отягощенная наследственность по желчнокаменной болезни, наличие сопутствующего ВХБ, применение препаратов половых гормонов во время беременности, более старший возраст пациенток, наличие ФРЖВП и СПКЯ, дислипидемия, использование программ ВРТ для наступления беременности и многоплодная беременность.

Предикторами недостаточной эффективности лечения БС препаратами УДХК у беременных являются более старший возраст пациенток, наличие СПКЯ в анамнезе, терапия препаратами прогестерона во время беременности, наступление беременности после применения программ ВРТ, наличие токсикоза беременных.

ГЛАВА 9. ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на ведущее место ВХБ в структуре заболеваний печени, ассоциированных с беременностью, его распространенность представляется относительно невысокой, достигая 1,5-2% в разных регионах и этнических группах. Однако эти цифры, по-видимому, не отражают истинной частоты заболевания, поскольку в клинической практике главным маркером для выявления ВХБ является наличие у беременных кожного зуда [17, 144, 174]. Вместе с тем наличие кожного зуда при внутрипеченочном холестазах любой этиологии является необязательным признаком, и на фоне хронических холестатических заболеваний печени с выраженным повышением лабораторных маркеров холестаза он может отсутствовать [74, 181]. В последнее время в литературе появляются первые сообщения о случаях перинатальных осложнений у пациенток, не имевших кожного зуда, но с повышенными уровнями сывороточных ЖК [117].

Учитывая вышесказанное, можно предположить, что кожный зуд при ВХБ, как и при внутрипеченочном холестазах любой этиологии, представляет собой сложный симптомокомплекс и, по-видимому, не всегда коррелирует с истинной тяжестью холестаза. Согласно современным представлениям, наиболее информативным лабораторным маркером холестаза является повышенная концентрация ЖК [174, 191]. В связи с этим, при постановке диагноза ВХБ в рамках проведенного исследования главным подтверждающим диагностическим критерием данного заболевания было увеличение уровня сывороточных ЖК.

Проведенное диссертационное исследование включало 2 этапа, на первом из которых диагностический поиск в направлении ВХБ проводился у беременных, предъявлявших жалобы на кожный зуд. Подтверждением диагноза ВХБ было обнаружение повышенного уровня сывороточных ЖК. На втором этапе исследования скрининг повышенного уровня ЖК проводился всем беременным пациенткам, находившимся на стационарном лечении в клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, независимо от наличия или отсутствия у них

кожного зуда. Выявленное в результате проведенного исследования отсутствие достоверных различий в частоте осложнений беременности ($p>0,2$), а также в исходных лабораторных биохимических параметрах у пациенток с ВХБ ($p>0,6$), имевших и не имевших кожный зуд, позволяет выделить бессимптомное течение ВХБ как отдельную субклиническую форму заболевания.

Полученные данные дают основание заключить, что латентное течение бессимптомных форм холестаза приводит к «ускользанию» из диагностического поля зрения врача пациенток группы риска по развитию неблагоприятных исходов беременности. В то же время беременные с ВХБ составляют группу риска по развитию опасных перинатальных осложнений. Среди гестационных осложнений наиболее частыми являются преждевременные роды, дистресс-синдром, мекониальные воды, внутриутробная гибель плода [86].

Скрининг беременных женщин, независимо от наличия кожного зуда, включавший в себя определение уровня ЖК в сыворотке крови на 2 этапе исследования, показал, что распространенность бессимптомных форм ВХБ достаточно высока и, возможно, сопоставима с частотой «классической» формы ВХБ. Таким образом, проведение скрининга с определением уровня сывороточных ЖК целесообразно не только у пациенток с клиническими проявлениями ВХБ, но и в случаях отсутствия кожного зуда при обнаружении следующих факторов: повышения уровня биохимических печеночных маркеров, наличия ВХБ в семейном анамнезе, хронических холестатических заболеваний печени. В ряде случаев истинная причина развития осложнений беременности у пациенток с недиагностированным бессимптомным ВХБ остается нераспознанной, и акушерская тактика ведения и лечение пациенток осуществляются без учета этиологии заболевания.

Своевременное выявление субклинических форм ВХБ позволяет назначить адекватное лечение и предотвратить развитие тяжелых перинатальных осложнений. Учитывая полученные в исследовании данные о сходной статистически достоверной частоте осложнений беременностей у

повторнородящих пациенток во время предыдущих беременностей, независимо от наличия кожного зуда (антенатальная гибель плода ($p=0,481$), преэклампсия ($p=0,065$), внутриутробная гипоксия плода ($p=0,271$), внутриутробная задержка роста плода ($p=0,428$), преждевременные роды ($p=0,407$)), можно предположить, что часть осложненных беременностей может быть следствием недиагностированного латентно протекавшего ВХБ. Известно, что частота рецидивирования ВХБ при последующих беременностях достигает 45-70% [132]. Поэтому нам представляется целесообразным проводить обследование для выявления ВХБ и у женщин, имеющих анамнез гестационных осложнений (преждевременные роды, внутриутробная гипоксия плода, антенатальная гибель плода, преэклампсия, плацентарная недостаточность) во время предыдущих беременностей, а также угрожаемых по развитию этих осложнений в данную беременность.

Результаты исследования указывают на более медленную динамику снижения активности печеночных трансаминаз на фоне лечения у пациенток с бессимптомным течением ВХБ по сравнению с беременными, имеющими клинически манифестную форму ВХБ ($p<0,001$).

При оценке эффективности лечения ВХБ у пациенток с манифестной формой изменение выраженности кожного зуда коррелировало со снижением уровня ЖК в сыворотке крови ($p<0,001$). Из этого следует, что динамика изменения уровня сывороточных ЖК отражает эффективность лечения ВХБ. В случае бессимптомного течения ВХБ оценка эффективности лечения требует динамического контроля лабораторных показателей (содержания ЖК в сыворотке).

Проведенный анализ взаимосвязей биохимических параметров показал, что степень изменения уровня ЖК через 1 и 2 недели лечения связана только с его исходным значением и не коррелирует с другими биохимическими показателями ($r=-0,31$, $p=0,002$; $\rho=-0,31$, $p=0,002$ и $r=-0,233$, $p=0,022$; $\rho=-0,445$, $p<0,001$, соответственно).

Таким образом, изменение показателей содержания ЖК на фоне лечения не взаимосвязано с другими маркерами повреждения печени и холестаза. Это указывает на отсутствие диагностической ценности определения динамики показателей печеночных трансаминаз, билирубина и ГГТП в контроле за эффективностью лечения ВХБ, изменение которых имеет, по-видимому, вторичный характер. Ведущим биохимическим маркером в оценке эффективности лечения ВХБ является динамика уровня ЖК.

До настоящего времени прогнозирование вероятности развития осложнений беременности при ВХБ не представлялось возможным. Клинические проявления ВХБ нельзя считать информативными при оценке перинатальных рисков из-за их индивидуальной вариабельности. Единственным доказанным прогностическим ориентиром в настоящее время считается высокий уровень ЖК в сыворотке крови матери [127]. Вместе с тем определение уровня ЖК в сыворотке крови доступно не всем лечебным учреждениям, а методы антенатального контроля возможных осложнений на настоящий момент не разработаны. В связи с этим, в ходе проведенного исследования проводился поиск информативных прогностических маркеров осложнений беременности у пациенток с ВХБ, среди которых в качестве потенциальных кандидатов были рассмотрены особенности течения ВХБ, гормональные факторы и маркеры окислительного стресса.

Более половины пациенток с ВХБ получали во время беременности лекарственную терапию половыми гормонами.

Полученные данные о достоверно более частом приеме препаратов половых гормонов во время беременности пациентками с ВХБ, протекавшим с кожным зудом, в сравнении с пациентками, у которых ВХБ протекал бессимптомно ($p=0,001$), дают основание предполагать, что специфические метаболиты препаратов прогестерона могут способствовать возникновению кожного зуда.

У пациенток с рассматриваемой гепатобилиарной патологией программы ВРТ с целью наступления беременности применялись достоверно чаще, чем в

женской популяции в целом, где этот показатель составляет 1-2% [27]. Частота наступления беременности после протоколов ВРТ у пациенток с ВХБ и БС была в 12 и 15 раз, а у пациенток с БС, развившимся на фоне ВХБ, - в 43 раза чем выше, чем в общей популяции женщин, не имеющих этих заболеваний. По-видимому, дополнительная гормональная нагрузка при проведении программ ВРТ значительно увеличивает вероятность реализации предрасположенности к развитию ВХБ и БС.

У пациенток с неоднократными попытками ЭКО и ВРТ в анамнезе ВХБ развивался на достоверно более ранних сроках беременности ($p < 0,001$). Беременности после ВРТ у пациенток с ВХБ в 3,2 раза чаще были многоплодными по сравнению с женщинами с естественно наступившей беременностью ($p = 0,025$). Применение программ ВРТ, в том числе повторных протоколов, и многоплодная беременность суммарно создают дополнительный повышенный фон гормональных влияний на печень, что, по-видимому, способствует дезадаптации билиарного транспорта и более ранней манифестации ВХБ.

Применявшаяся гормональная терапия была ассоциирована с высокой частотой рецидивирования ВХБ после его регресса на фоне лечения УДХК ($p < 0,001$). Рецидивирование ВХБ по мере увеличения срока беременности и параллельного роста концентрации плацентарных гормонов было вполне ожидаемым и наблюдалось почти у половины пациенток, несмотря на проводимое лечение УДХК. Однако применение препаратов половых гормонов увеличивало частоту рецидивов до 97%. Эти данные указывают на необходимость контроля лабораторных маркеров ВХБ у пациенток, принимающих половые гормоны после достижения регресса холестаза на фоне лечения.

Учитывая вышесказанное и принимая во внимание высокую частоту рецидивирования ВХБ (45-70%) при повторных беременностях [132], пациенткам, имевшим проявления данного заболевания при предыдущих беременностях, для уменьшения вероятности развития осложненных и рано манифестирующих форм

ВХБ рекомендуется минимизировать по возможности гормональную терапию при последующих беременностях.

Проведенный анализ полученных результатов исследования показал, что одним из наиболее значимых факторов риска развития внутриутробной гипоксии плода, преждевременных родов и необходимости проведения кесарева сечения у пациенток с ВХБ является повышение уровня ЖК. Эти результаты согласуются с данными литературы о большей частоте осложнений беременности при показателях ЖК свыше 40 мкмоль/л [62]. Дополнительным фактором риска данных осложнений можно также считать меньшую эффективность снижения ЖК на фоне лечения препаратами УДХК ($p=0,014$).

Вместе с тем неожиданным оказалось отсутствие корреляций между уровнем ЖК и развитием преэклампсии, несмотря на высокую распространенность данного осложнения в наблюдавшейся группе пациенток с ВХБ (23,7%), значительно превышавшую распространенность преэклампсии в общей популяции беременных женщин, где этот показатель составляет 1-8% [200]. Можно предположить, что в случае развития преэклампсии при ВХБ ЖК действуют как опосредованный триггер, запускающий цепь патологических процессов, приводящих в результате к возникновению данного осложнения.

Корреляции повышения исходного уровня биохимических маркеров нарушения функции печени с некоторыми осложнениями беременности (содержания общего и прямого билирубина - с вероятностью развития преждевременных родов ($p < 0,022$), уровня трансаминаз - с ВГП ($p < 0,05$) и более частой необходимостью проведения кесарева сечения ($p=0,025$)) можно объяснить более выраженным повреждением печени желчными кислотами на фоне тяжелых форм ВХБ. Однако, учитывая непостоянство изменения данных лабораторных показателей даже при тяжелых формах ВХБ [132], их информативность для прогнозирования осложнений ВХБ ограничена.

Меньшая эффективность лечения кожного зуда и его большая выраженность спустя 2 недели от начала терапии у пациенток с манифестными формами ВХБ способствуют повышению риска невынашивания беременности ($p<0,047$).

Взаимосвязь раннего начала ВХБ с развитием внутриутробной гипоксии плода ($p=0,028$), преждевременных родов ($p<0,003$), преэклампсии ($p<0,002$) и более частым проведением операции кесарева сечения ($p<0,026$) можно объяснить длительным неблагоприятным воздействием повышенного уровня токсичных ЖК на фетоплацентарную систему и плод, что приводит к декомпенсации защитных механизмов и развитию осложнений. Очевидно, подобное влияние на возникновение осложнений беременности при ВХБ (преэклампсия ($p=0,044$), необходимость в проведении кесарева сечения ($p=0,027$)) оказывает и реактивация холестаза после его регресса на фоне лечения.

Окислительный стресс с истощением антиоксидантных защитных сил является неотъемлемым компонентом в механизмах развития многих гестационных осложнений, часть из которых является осложнением ВХБ (преэклампсия, невынашивание беременности, внутриутробная гипоксия плода и внутриутробная задержка роста плода [ВЗРП]) [101, 152]. Вместе с тем оставалось неясным, насколько велика роль окислительного стресса в реализации неблагоприятных исходов беременности при ВХБ.

Результаты проведенного анализа показали, что снижение ферментов антиоксидантной защиты и их коферментов (селен, цинк) при ВХБ ассоциировано с 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 ($p<0,04$).

Недостаточная эффективность снижения выраженности кожного зуда у беременных с ВХБ на фоне лечения УДХК взаимосвязана с более низкими значениями эндогенных антиоксидантов (СОД) ($p=0,004$). Отсюда следует, что более тяжелые формы ВХБ, резистентные к лечению, способствуют развитию окислительного стресса. По-видимому, раннее начало и длительное течение ВХБ

($p=0,009$) обуславливают более длительную персистенцию неблагоприятного биохимического фона, что способствует истощению компенсаторно-приспособительных ресурсов и развитию окислительного стресса.

Известно, что длительное использование гормональных контрацептивов взаимосвязано с развитием окислительного стресса [83, 104, 111]. Вероятно, подобным образом, у пациенток с ВХБ применение препаратов половых гормонов во время беременности способствует формированию окислительного стресса ($p<0,005$). Использование программ ВРТ для наступления беременности, которые сопровождаются высокой гормональной нагрузкой как за счет продуцируемых в высоких концентрациях собственных половых гормонов при проведении гиперстимуляции суперовуляции, так и за счет половых гормонов, назначаемых для пролонгирования беременности высокого риска, у пациенток с ВХБ также способствует снижению показателей антиоксидантной защиты ($p<0,005$).

Наличие многоплодной беременности у пациенток с ВХБ оказалось ассоциировано с развитием окислительного стресса ($p<0,024$). Возможно, в этом случае ведущую роль в декомпенсации защитных антиоксидантных систем - помимо повреждающего воздействия высокого уровня желчных кислот - также играет большая концентрация половых гормонов, характерная для многоплодной беременности. Таким образом, учитывая эти данные, можно заключить, что в развитии окислительного стресса у пациенток с ВХБ значимую роль играют гормональные факторы.

Наличие БС у пациенток с ВХБ было ассоциировано с развитием внутриутробной гипоксии плода ($p=0,004$) и окислительного стресса ($p<0,04$). Окислительный стресс в данном случае, по-видимому, отражает вероятность развития ВГП у пациенток с ВХБ, сочетающимся с БС. Из этого следует, что лабораторный скрининг маркеров окислительного стресса у данной категории больных еще на доклиническом уровне имеет большую значимость в предупреждении развития ВГП.

Недостаток ферментов антиоксидантной защиты и их кофакторов при осложненной беременности в отсутствии ВХБ и при его наличии дает основание предположить, что одной из причин развития осложнений беременности служит декомпенсированный окислительный стресс, представляющий собой универсальную реакцию в ответ на различные триггерные воздействия. Наличие фонового дефицита селена при различной патологии беременности и подтвержденного также при ВХБ ($p < 0,016$), вероятно, можно расценивать как самостоятельный фактор, повышающий риск развития осложнений беременности [175, 234].

Таким образом, полученные данные дают основание полагать, что истощение защитных механизмов, препятствующих развитию окислительного стресса, является одним из звеньев патогенеза осложнений беременности у пациенток с ВХБ. Нарушения антиоксидантной защиты при ВХБ можно рассматривать также как предиктор развития осложнений беременности и показание для активного ведения пациенток. Возможность применения антиоксидантов у пациенток с ВХБ требует дальнейшего изучения.

Возможность положительных исходов беременности при хронических холестатических заболеваниях печени (в частности, при ПСХ) и результаты проведенного исследования требуют дальнейшего совместного изучения этой проблемы и разработки тактики ведения пациенток акушерами-гинекологами, гепатологами и гастроэнтерологами. На данном этапе можно предположить, что на ранних стадиях ПСХ до развития тяжелых цирротических изменений в печени, и при стабильном течении заболевания, возможно наступление и вынашивание беременности на фоне приема препаратов УДХК. Во время беременности необходим регулярный контроль лабораторных показателей. При этом помимо традиционных печеночных проб и маркеров функции печени (ГГТП, АЛТ, АСТ, билирубин, тромбоциты, протромбин) целесообразен контроль уровня сывороточных ЖК, определяющих развитие и являющихся маркерами осложнений со стороны беременной женщины и плода.

Многофакторный анализ полученных результатов исследования с использованием метода линейной регрессии позволил разработать модели прогнозирования гестационных осложнений (преждевременные роды, преэклампсия, внутриутробная гипоксия плода) и возникновение показаний для проведения операции кесарева сечения, ассоциированных с ВХБ.

Согласно ROC-анализу, данные прогностические модели обладают высокой специфичностью и чувствительностью, просты в применении, имеют большое практическое значение и позволяют оптимизировать тактику ведения беременных с ВХБ.

Рост распространенности ЖКБ во всем мире с преобладанием в репродуктивном возрасте у женщин [42, 77, 125] требует разработки мер по профилактике ее возникновения. Взаимосвязь ЖКБ с беременностью и гормональными факторами не вызывает сомнения [55, 121, 169, 220, 232, 256], однако сложившееся представление о транзиторности БС и ЖКБ у беременных с их самостоятельным разрешением после родов (в 60% и в 28% случаев, соответственно) [73] является основанием для содержащегося в рекомендациях по диагностике и лечению ЖКБ положения об отсутствии необходимости профилактики и лечения ЖКБ в период гестации [102].

В то же время невозможность до настоящего времени точно прогнозировать развитие ЖКБ и БС во время беременности и вероятность их спонтанного разрешения, указывают на целесообразность выделения групп риска возникновения холелитиаза во время беременности и проведения в них превентивных мер, предотвращающих развитие или прогрессирование заболевания.

Выявленными в результате проведенного статистического анализа результатов исследования факторами риска формирования БС во время беременности явились отягощенная наследственность по желчнокаменной болезни ($p=0,008$), 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 ($p<0,001$) и многоплодная беременность ($p=0,03$). Кроме того, наличие ВХБ значительно повышало риск развития БС. Так, у пациенток с ВХБ БС развился в 70,1% случаев, что значительно превышает частоту его формирования у беременных в целом, у которых этот показатель составляет около 30% [134, 255]. Таким образом, полученные результаты исследования согласуются с данными литературы об ассоциации ВХБ с развитием ЖКБ [145]. При этом в наблюдаемой группе пациенток с ВХБ применение ВРТ и гормональной терапии еще более значимо повышало частоту развития БС ($p=0,025$).

Неожиданным оказалось отсутствие у наблюдавшихся пациенток взаимосвязи между формированием БС и наличием избыточной массы тела или ожирением, на что указывает среднее значение их ИМТ $24,7 \pm 2$ кг/м². Этот результат принципиально отличается от данных в общей популяции, где избыточная масса тела и ожирение признаны факторами риска ЖКБ [20, 58].

В то же время дислипидемия (гипертриглицеридемия), в значительной степени повышавшая вероятность развития БС, коррелировала с ИМТ ($r=0,624$, $p<0,001$) и наличием в анамнезе СПКЯ ($r=0,441$, $p<0,001$). Значительное увеличение числа случаев ГиперТГ у лиц с повышением ИМТ является закономерным и ожидаемым.

Нарушения жирового обмена, включающие избыточную массу тела/ожирение и дислипидемию, являются компонентами комплекса метаболических нарушений, сопровождающих СПКЯ [142]. Таким образом, женщины с СПКЯ уже исходно имеют факторы риска ЖКБ [45]. Гормональные и обменные влияния, присущие беременности, вносят дополнительный вклад в реализацию данной предрасположенности у больных с СПКЯ, что указывает на необходимость скрининга и профилактики БС и ЖКБ у беременных пациенток с СПКЯ.

Функциональные расстройства двигательной активности желчного пузыря достоверно чаще встречались у беременных с БС, превышая в 2 раза этот показатель у пациенток контрольной группы ($p=0,003$) и в общей популяции [14].

Заслуживающим внимания оказалось значительно более частое выявление у пациенток с БС дискинезии ФРЖВП в первой половине беременности ($p=0,001$). Можно предположить, что повышение распространенности функциональных расстройств билиарных путей в этот период произошло за счет пациенток, принимавших препараты прогестинов, назначаемых преимущественно в I-II триместрах беременности.

Полученные результаты исследования подтверждают данные литературы о значимой роли гормональных факторов в формировании БС во время беременности [156, 209, 236]. При этом наряду с эндогенно продуцируемыми половыми гормонами существенный вклад вносят экзогенные половые гормоны. Среди беременных с БС значительно чаще отмечалась многоплодная беременность в сравнении с беременными женщинами без данного заболевания ($p=0,03$). Помимо доказанных факторов риска ЖКБ (дислипидемия, наличие наследственной предрасположенности, функциональные расстройства желчевыводящих путей и т.д.) в обследованной группе пациенток дополнительными факторами, предрасполагающими к развитию БС, явились использование ВРТ ($p<0,001$), а также прием половых гормонов во время беременности ($p<0,001$). 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 ($p<0,001$).

Эндогенный прогестерон, воздействуя на гладкую мускулатуру желчного пузыря, уменьшает его сократительную способность [226]. Во время беременности на фоне прогрессивно возрастающих концентраций прогестерона снижается моторно-эвакуаторная функция желчного пузыря, способствуя процессам сгущения желчи и камнеобразования [84].

Примечательным оказалось более частое применение пациентками, получавшими препараты половых гормонов, их интравагинальных форм по сравнению с пероральными формами ($p=0,035$), вопреки ожиданиям меньшего нежелательного влияния прогестинов на гепатобилиарную систему при отсутствии первичного прохождения через печень ($p=0,03$). Очевидно, при парентеральном пути введения прогестинов биодоступность препаратов и их биологические эффекты на гепатобилиарную систему соответствуют наблюдаемым при пероральном приеме.

Одним из возможных патогенетических звеньев формирования БС является нарушение двигательной функции билиарного тракта, который у беременных является мишенью для препаратов прогестерона. ФРЖВП в 2,5 раза чаще сопровождали беременность, осложнившуюся БС ($p=0,003$), и коррелировали с 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 наличием многоплодной беременности ($r=0,563$, $p<0,001$). Кроме того, 40,98% пациенток с БС уже исходно до беременности достоверно чаще, чем в контрольной группе (16%; $p=0,003$), имели функциональные расстройства желчного пузыря и были предрасположены к усугублению данных нарушений во время беременности.

Из вышесказанного можно заключить, что использование препаратов прогестерона во время беременности является фактором риска развития БС, в связи с чем целесообразно проведение скрининга беременных женщин, имеющих данную дополнительную гормональную нагрузку.

БС у наблюдавшихся беременных пациенток был взаимосвязан с практически двукратным увеличением частоты случаев функциональной диспепсии ($p=0,039$), наличие которой часто объясняется изменениями секреции и моторики верхних отделов ЖКТ на фоне беременности [265].

При проведении корреляционного анализа было показано, что ФРЖВП во время беременности определяли повышенный риск возникновения симптомов

функциональной диспепсии ($r=0,421$, $p=0,001$), функциональных расстройств кишечника ($r=0,374$, $p=0,003$) и запоров ($r=0,303$, $p=0,018$). Это дает основание сделать вывод о наличии вклада БС и факторов риска, ассоциированных с его развитием, в формирование наиболее частых клинических проявлений со стороны ЖКТ (запоры, другие функциональные расстройства кишечника, симптомы функциональной диспепсии), осложняющих течение беременности.

Наличие диспепсических симптомов приводит к соблюдению беременными женщинами ограничительной диеты и в результате к недостаточному поступлению в организм необходимых макро- и микронутриентов. Это указывает на целесообразность скрининга беременных с функциональной диспепсией на наличие у них заболеваний билиарных путей.

Заслуживающей внимания оказалась значительно более высокая распространенность запоров в группе беременных женщин с БС в сравнении с контрольной группой. Несмотря на отсутствие статистической достоверности ($p=0,268$), по-видимому, связанной с недостаточным числом наблюдений, эти данные указывают на возможное участие билиарной дисфункции и БС в расстройствах кишечной моторики во время беременности. При статистическом анализе расстройств кишечной функции у наблюдавшихся беременных пациенток с БС были выявлены статистически достоверные взаимосвязи между наличием запоров и сроком беременности на момент выявления БС ($p<0,001$), возрастом больных ($p=0,008$), приемом препаратов половых гормонов ($p=0,018$), наличием функциональной диспепсии и функциональных кишечных расстройств ($p<0,001$), токсикоза беременных ($p=0,027$), функциональных расстройств ЖВП в анамнезе ($p=0,019$), многоплодной беременности ($p<0,001$).

Можно предположить, что уменьшение сократительной активности желчного пузыря [72, 154] и недостаточное поступление желчи, являющейся регулятором кишечной моторики, в двенадцатиперстную кишку вносит дополнительный вклад в развитие запора у беременных. Это предположение подтверждается выявленным 2-кратным повышением частоты запоров ($p=0,019$) и

более чем 3-кратным увеличением частоты обнаружения функциональных расстройств кишечника ($p=0,004$) при наличии расстройств двигательной функции ЖП по гипотоническому типу у наблюдавшихся пациенток по сравнению с пациентками, их не имевшими.

Токсикоз беременных у пациенток с БС наблюдался в 47,6%, что не отличается от его частоты в общей популяции [183]. К факторам риска токсикоза беременных относят проживание в западных странах и городской черте, наследственную предрасположенность, многоплодную беременность, первую беременность и молодой возраст женщин, наличие гастроэзофагеального рефлюкса [116, 126, 205].

Патогенез токсикоза беременных остается неясным, однако считается, что в нем задействованы гормональные факторы, включая повышенный уровень хорионического гонадотропина, психологические и стрессовые факторы и изменения желудочной моторики с нарушением ее ритма и скорости [79, 168]. Вместе с тем роль расстройств функции органов гепатобилиарной системы при токсикозе беременных не изучалась.

Полученные в рамках проведенного исследования данные указывают на взаимосвязь БС с токсикозом беременных. Заслуживающей внимания оказалась отрицательная корреляция между сроком беременности на момент выявления БС и наличием токсикоза беременных ($r=-0,745$, $p<0,001$). У пациенток, имевших токсикоз беременности, БС обнаруживался на значительно более ранних сроках гестации в сравнении с пациентками, его не имевшими. Эти данные дают основание полагать, что ограничительная диета, невозможность регулярного и полноценного приема пищи женщинами, имеющими токсикоз беременных, способствует более раннему развитию БС. С другой стороны, БС можно рассматривать как один из факторов риска, способствующих развитию или усугублению симптомов токсикоза беременных.

Гормональные факторы (прием препаратов прогестерона) существенно увеличивали частоту токсикоза беременных в наблюдавшейся группе пациенток с

БС, повышая его частоту в 5 раз ($p < 0,001$). По-видимому, негативное влияние прогестинов на состояние ЖВП определяло и усугубляло предрасположенность к развитию токсикоза. Возможно, часть симптомов, расцененных беременными и лечащими врачами как ранний токсикоз, были проявлениями функциональной диспепсии, ассоциированность которой с БС у беременных упоминалась выше. Из этого следует, что пациентки с ранним токсикозом беременных, особенно принимающие препараты половых гормонов, требуют проведения диагностического поиска в отношении БС. Возможность положительного влияния терапии, направленной на элиминацию БС у пациенток с токсикозом беременных, на симптомы последнего требует проведения дополнительных исследований.

В клинической практике лечение запоров, функциональной диспепсии, функциональных расстройств кишечника у беременных, токсикоза беременных, как правило, симптоматическое и осуществляется без учета факторов патогенеза и в большинстве случаев имеет невысокую эффективность. В то же время не все препараты, рекомендованные для купирования симптомов функциональных расстройств ЖКТ [50], разрешены для применения у беременных. Исходя из этого, лечение БС во время беременности может быть направлено не только на элиминацию осадка в ЖП и профилактику его прогрессирования в следующие стадии ЖКБ, но и на купирование вторично взаимосвязанных функциональных расстройств ЖКТ. Для подтверждения данного предположения необходимо проведение дальнейших исследований.

На фоне лечения УДХК полный регресс БС был достигнут в 34 случаях (55,74% ДИ: 44,06%-66,94%), что ниже, чем в общей популяции, где элиминация БС при использовании препаратов УДХК в течение 3 месяцев составляет 75–85% [26, 43, 54, 102, 178].

По-видимому, персистирование и даже усиление влияния этиологических факторов камнеобразования на протяжении гестационного периода определяет бóльшую резистентность БС к лечению, чем в общей популяции. В связи с этим, женщины, имеющие факторы риска ЖКБ и БС, требуют динамического УЗИ

контроля за состоянием желчного пузыря во время беременности, а также более длительных и/или повторных курсов лечения при возникновении БС.

Прогностическими факторами снижения эффективности лечения БС оказалось применение препаратов половых гормонов во время беременности ($p < 0,001$), наличие в анамнезе СПКЯ ($p = 0,075$), токсикоз беременных ($p = 0,036$), более старший возраст ($p = 0,001$) и наступление беременности после программ ВРТ ($p = 0,027$).

Взаимосвязь меньшей эффективности лечения БС у пациенток, имевших дополнительную экзогенную нагрузку препаратами половых гормонов (использование программ ВРТ и прием препаратов прогестерона), можно связать с более выраженным воздействием синтетических половых гормонов на патогенетические звенья процессов камнеобразования в желчевыводящих путях.

Наличие СПКЯ, сложного нейроэндокринного синдрома, ассоциированного с множеством метаболических нарушений, общих с факторами риска ЖКБ (инсулинорезистентность, нарушения жирового обмена и т.д.) [38, 94, 225], очевидно, вносит дополнительный вклад в формирование большей устойчивости к традиционной терапии БС наряду с факторами риска, присущими беременности.

В рамках однофакторного анализа по методу линейной регрессии нами была построена модель прогноза эффективности лечения БС, в которой ведущими факторами, определившими расчетные коэффициенты, оказались возраст, прием препаратов прогестерона и наличие СПКЯ в анамнезе. Данная прогностическая модель позволяет выделять группы пациенток с невысокой, средней и высокой вероятностью регресса БС во время беременности после проведенного лечения и определяет персонализированный подход к выбору продолжительности курса лечения с проведением дальнейшего динамического контроля рецидивов и профилактического лечения.

Таким образом, накопленные к настоящему времени научные данные и результаты проведенного исследования свидетельствуют об определяющей роли женских половых гормонов в патофизиологии ЖКБ в период гестации.

Гормональные влияния вносят изменения на всех этапах метаболизма ХС и способствуют снижению сократительной функции желчного пузыря. Итогом этих эффектов является перенасыщение желчи холестерином и создание условий для формирования БС и ЖКБ. Широкое применение вспомогательных репродуктивных технологий и лечение невынашивания беременности с использованием препаратов эстрогенов и прогестерона создают дополнительную нагрузку половыми стероидами и усугубляют эффекты собственных гормонов, образующихся в яичниках и плаценте. Несмотря на транзиторный характер БС и ЖКБ и спонтанное их разрешение после родов у части пациенток, следует учитывать и те случаи, когда конкременты и микролиты в желчевыводящих путях сохраняются и являются причиной осложнений, требующих в дальнейшем хирургического лечения. Кроме того, наличие расстройств билиарного тракта взаимосвязано с возникновением ряда симптомов со стороны ЖКТ, осложняющих течение гестационного периода.

Персистирование и даже усиление влияния выявленных в диссертационном исследовании этиологических факторов камнеобразования на протяжении беременности требует динамического УЗИ контроля за состоянием желчного пузыря во время беременности в группах риска, а также более длительных и/или повторных курсов лечения.

Развитие заболеваний билиарной системы (БС, ЖКБ) во время беременности даже транзиторного характера можно рассматривать в роли своеобразного предиктора подобных нарушений в будущем при реализации факторов риска. Проведение профилактических мер с целью исключения факторов риска ЖКБ и диспансерное наблюдение позволит предупреждать или выявлять ЖКБ на ранних обратимых стадиях и предотвращать их дальнейшее прогрессирование и развитие осложнений, требующих хирургического 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 бóльшую выраженность кожного зуда ($p = 0,005$) и более высокую частоту рецидивирования заболевания на фоне лечения препаратами урсodeоксихолевой 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 аспартатаминотрансферазы ($p=0,245$), 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 супероксиддисмутаза, 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 женщинам 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 СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ - аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- АХАТ - ацил-КоА-холестерин ацилтрансфераза
- БС - билиарный сладж
- ВГП – внутриутробная гипоксия плода
- ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
- ВЗРП – внутриутробная задержка роста 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
- ЖП – желчный пузырь
- ИМТ - индекс массы тела
- ЛПВП – липопопротеиды высокой плотности
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- ОХС - общий холестерин
- ПСХ - первичный склерозирующий холангит
- СОД – супероксиддисмутаза
- СФЖП - сократительная функция желчного пузыря
- ТГ - триглицериды
- УДХК - урсодеоксихолевая кислота
- ФРЖВП – функциональные расстройства желчевыводящих путей

ХДХК - хенодеоксихолевая кислота

ХК – холевая кислота

ХС - холестерин

ЩФ - щелочная фосфатаза

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

NPC1L1 - транспортер, подобный протеину Ниманна-Пика С1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, М.С. Жаркова [и др.]. - 2-е изд. - М.: МЕДпресс-информ, 2016. - 176 с.
2. Ардатская М.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта.// Фарматека - 2012. - № 2 (235). - С. 71-78.
3. Беляева Ю.Н. Болезни органов пищеварения как медико-социальная проблема // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2013. - Т.3, № 3. - С. 566-568.
4. Билиарный сладж: возможности консервативной терапии / Н.А. Агафонова [и др.] // Лечебное дело. - 2016. - №3. - С. 14-20.
5. Билиарный сладж: диагностика и лечение в условиях поликлиники / О.Н.Минушкин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. №9. – С.14-20.
6. Билиарный сладж: нерешенные вопросы / С. Н. Мехтиев [и др.] // Лечащий Врач. – 2007. - №6. – С.24–28.
7. Брюховецкий Ю.А. Ультразвуковая диагностика заболеваний поджелудочной железы. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике / Ю.А. Брюховецкий, Г.М. Кондратова, Н.В. Заболоцкая Под ред. В.В. Митькова – М.: Издательский дом Видар, 2003. - С.195 – 248.
8. Бурков С. Г. О последствиях холецистэктомии или постхолецистэктомическом синдроме // Consilium medicum, гастроэнтерология. - 2004. - Т.6, № 2. - С. 24–27.
9. Вихрова Т.В. Билиарный сладж и его клиническое значение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2003. – 28 с.

10. Вспомогательные репродуктивные технологии / под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузмичева. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – 592 с.
11. Гастроэнтерология. Национальное руководство : краткое издание / под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 480 с.
12. Григорьев П.Я. Клиническая гастроэнтерология / П.Я. Григорьев, А.В. Яковенко — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — 768 с.
13. Демидов В.Н. Ультразвуковая биометрия плода при физиологически развивающейся беременности (нормативы и сравнительная точность) / Демидов В.Н. [и др.]. // Sonoace international. - 2001. - № 8. – С. 50-59.
14. Диагностика и возможности коррекции функциональной патологии билиарного тракта / Баранская Е. К. [и др.] // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2007. - №2. - С. 5–8.
15. Диагностика и лечение функциональной диспепсии / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, Т.Л. Лапина [и др.] // Методические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации для врачей. - М.:РГА, 2011. - 28 с.
16. Заболевания желчного пузыря: возможности терапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты. Методическое пособие / О.А. Саблин, Т.А.Ильчишина, А.А. Ледовская. - СПб.: Абсолют Н, 2013. – 34 с.
17. Заболевания печени и желчевыделительной системы / Вольфганг Г., Хуберт Е.; пер. с нем. под общ. ред. В.Т. Ивашкина, А.А. Шептулина. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. - 199 с.
18. Замаховская Л.Ю. Факторы риска и профилактика ранних потерь беременности после экстракорпорального оплодотворения/ Л. Ю. Замаховская, Е.Б.Рудакова, О.Б. Трубникова // Медицинский совет: научно-практический журнал, 2016. – №12 «Мать и дитя» – С. 88-94.

- 19.Иванов В.А. Ультразвуковая диагностика заболеваний органов билиопанкреатодуоденальной зоны / В.А. Иванов, В.И. Малярчук. - М.: Камерон, 2004. - 134 С.
- 20.Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей / Р.А. Иванченкова. – М.: Атмосфера, 2006. – 416 с.
- 21.Ивашкин В. Т. Холестаз. Руководство для врачей / В. Т. Ивашкин, Е. Н. Широкова. - М.: СИМК, 2012. - 176 с.
- 22.Игнатова Т.М. Заболевания печени у беременных // Медицинский вестник – 2007. – Том 400, №15. – С.9-10.
- 23.Ильченко А. А. Желчнокаменная болезнь / А. А. Ильченко. – М.: Анахарсис, 2004. – 200 с.
- 24.Ильченко А.А. Классификация желчнокаменной болезни. // Терапевтический архив. – 2004. - №2. – С.30–36.
- 25.Ильченко А.А. Клиническое значение билиарного сладжа. / А.А. Ильченко, О.В. Делюкина // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. — 2005. — № 2. – С. 28-32.
- 26.Иоффе А.Ю. Частота образования желчных конкрементов и возможности их медикаментозного литолиза после резекции желудка./ А.Ю. Иоффе, О.С. Ткач, А.И. Стельмах // Сучастна гастроентерологія. - 2005. - № 1. - С. 80–82.
- 27.Кешишян Е.С. Состояние здоровья и развитие детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения / Е.С.Кешишян, А.Д. Царегородцев, М.И. Зиборова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2014. - №5.- С.15-25.
- 28.Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза / В. Т. Ивашкин [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2016. – Том 25, №2. – С. 41-57.

29. Коган И.Ю. Оценка функционального состояния плода при беременности и в родах / И.Ю. Коган, А.А. Полянин, Н.Г. Павлова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – Т. LII, Вып. 2. – С. 110-115.
30. Лазебник Л. Б. Потребность в медицинской помощи после оперативных вмешательств на желудке и желчном пузыре (обзор литературы и собственные данные) / Л. Б. Лазебник, М. И. Копанева, Т. Б. Ежова // Терапевтический архив. – 2004. - № 2. - С. 83–87.
31. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей / У. Лейшнер – М.: ГЕОТАР-МЕД, 2001. – 264 с.
32. Лоранская И. Д. Билиарные дисфункции и их профилактика / И. Д. Лоранская, М. Л. Кукушкин, Н. А. Панина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2011. — № 5. — С. 48-52.
33. МАКРО-АСТ-емия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. / Н.Б. Губергриц [и др.] // 2012. - № 7. - С. 85-90.
34. Максимов В. А. Патология гепатобилиарной системы и билиарная недостаточность / В. А. Максимов. - М.: АдамантЪ, 2013. - 496 с.
35. Минушкин О. Н. Функциональный запор: рекомендации по диагностике и лечению // РМЖ. — 2016. — № 11. — С. 703 — 707.
36. Прилепская В.Н. Гормональная контрацепция / В.Н. Прилепская, Е.А. Межевитинова. - М., ГЕОТАР-Медиа, 2011. - С. 156–58.
37. Рудакова Е.Б. Исходы экстракорпорального оплодотворения как мультифакторная проблема клинической репродуктологии/ Е.Б. Рудакова [и др.] // Медицинский совет. - 2015. – №9, «Мать и дитя». – С. 84-90.
38. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2014. – 944 с.

39. Серов В.Н. Неотложные состояния в акушерстве / В.Н. Серов, Г.Т. Сухих, И.И. Баранов [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 784 с.
40. Сидельникова В.М. Особенности гестационного процесса после ЭКО+ПЭ / В.М. Сидельникова, Б.В. Леонов, З.С. Ходжаева, М.Б. Стрельченко // Проблемы беременности. – 2000. – № 2. – С. 26-30.
41. Сидорова И.С. Акушерство. Руководство для практикующих врачей / И.С. Сидорова. – М.: МИА, 2013 - 1048 с.
42. Скворцова Т.Э. Желчнокаменная болезнь. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей / Т. Э. Скворцова, С. И. Ситкин, В. Г. Радченко, П. В. Селиверстов, Е. И. Ткаченко. – М.: Форте принт, 2013. – 32 с.
43. Тухтаева Н.С. О молекулярном механизме формирования билиарного сладжа / Н.С.Тухтаева, Х.Х. Мансуров, Ф.Х. Мансурова // Проблемы гастроэнтерологии. - 2006. - №1–2. – С. 40–47.
44. Ультразвуковая фетометрия: справочные таблицы и номограммы. 2-е изд. // под ред. М. В. Медведева. - М.: Реальное Время, 2002. - 80 с.
45. Успенская Ю.Б. Желчнокаменная болезнь как коморбидное синдрому поликистозных яичников заболевание / Ю.Б. Успенская, И.В. Кузнецова // Гинекология. - 2015. - Том.17, №3. – С. 30-34.
46. Успенская Ю.Б. Состояние желчевыводящих путей у беременных // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы гастроэнтерологии. Василенковские чтения». – М., 2010. – С.-101.
47. Функциональные расстройства билиарного тракта : пособие / И.Д. Лоранская. - М.:Форте принт, 2013. - 92 с.
48. Хронический запор: метод. рекомендации / А.И. Парфенов, Л.Х. Индейкина, А.А. Беляева [и др.]. - М.: Прима Принт, 2016. - 52 с.
49. Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология. Избранные разделы: руководство / Я.С. Циммерман; - М.: Геотар-Медиа, 2009. - 416 с.

- 50.Шептулин А.А. Новые Римские критерии функциональной диспепсии IV пересмотра / А.А. Шептулин, А.А. Курбатова // РЖГГК. – 2016. – Том 4, №26. - С. 124-128.
- 51.Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Пер. с англ. / Под ред. З.Г.Апросиной, Н.А.Мухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. – 864 с.
- 52.Широкова Е. Н. Современные подходы к диагностике и лечению холестаза // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. – 2008. - №4. – С. 33-39.
- 53.7 alpha-dehydroxylating bacteria enhance deoxycholic acid input and cholesterol saturation of bile in patients with gallstones / F. Berr [et al.] // Gastroenterology. – 1996. – Dec Vol.6, №111. – P. 1611-20.
- 54.A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric-bypass-induced rapid weight loss / H. Sugerman [et al.] // Am J Surg. – 1995. - Vol.169, №1. – P.91–96.
- 55.A population study on the prevalence of gallstone disease: the Sirmione Study / L. Barbara [et al.] // Hepatology. – 1987. - №7. – P. 913-917.
- 56.A population-based cohort study of pregnancy outcomes among women with primary sclerosing cholangitis / J.F. Ludvigsson [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2014. - №12. – P. 95–100.
- 57.A prospective study of 18 patients with cholestasis of pregnancy / Shaw D. [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 1982. – Vol. 142, №6. – P.621-625.
- 58.Acalovschi M. Cholesterol gallstones: from epidemiology to prevention // Postgrad Med J. – 2001. – №77. – P. 221–229.
- 59.Acute pancreatitis in pregnancy: an overview / E.P. Papadakis [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2011. – Vol. 159, №2. – P.261-266.

60. Al Inizi S. Fetal tachyarrhythmia with atrial flutter in obstetric cholestasis / Al Inizi S., R. Gupta, A. Gale // *Int J Gynaecol Obstet.* - 2006. – Vol. 93, №1. – P. 53–54.
61. Association between method of delivery and maternal rehospitalization / M. Lydon-Rochelle [et al.] // *JAMA.* – 2000. - №283. –P. 2411-2416.
62. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study / V. Geenes [et al.] // *Hepatology.* – 2014. – Vol.59, №4. – P. 1482-1491.
63. Association of the multidrug-resistance-associated protein gene (ABCC2) variants with intrahepatic cholestasis of pregnancy / S. Sookoian [et al.] // *J Hepatol.* – 2008. - №48. – P.125.
64. Autotaxin activity has a high accuracy to diagnose intrahepatic cholestasis of pregnancy / A.E. Kremer [et al.] // *J Hepatol.* - 2015. - №62. -897-904.
65. Basso O. Sex ratio and twinning in women with hyperemesis or preeclampsia. / O.Basso, J. Olsen // *Epidemiology.* – 2001. - №12. – P. 747–749.
66. Bellows C.F. Management of gallstones / C.F. Bellows, D.H. Berger, R.A. Crass // *Am Fam Physician.* – 2005. - №72. - P. 637-642.
67. Bergquist A. Increased prevalence of primary sclerosing cholangitis among first-degree relatives / A.Bergquist [et al.] // *J Hepatol.* – 2005. - №42. – P. 252–256.
68. Bile acid signaling in fetal tissues: implications for intrahepatic cholestasis of pregnancy / C. Williamson [et al.] // *Digestive Diseases.* – 2011. – Vol.29, №1. – P. 58-61.
69. Bile acid-induced arrhythmia is mediated by muscarinic M2 receptors in neonatal rat cardiomyocytes / S.H. Sheikh Abdul Kadir [et al.] // *PLoS One.* – 2010. 5: e9689.
70. Bile acids for liver-transplanted patients. Cochrane Database Syst Rev / G. Poropat [et al.] // 2010. - №17. CD005442. 10.1002/14651858.CD005442.

71. Biliary sludge in pregnancy / S.G.Swisher [et al.] // Am J Surg. – 1994. - [et al.] // [et al.] // Vol.168, №6. – P.576-579.
72. Biliary lipids, bile acids, and gallbladder function in the human female. Effects of pregnancy and the ovulatory cycle. / Kern F. Jr. [et al.] // J Clin Invest. – 1981. – №68. – P.1229-1242.
73. Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidence, risk factors, and natural history / A. Maringhini [et al.] // Ann Intern Med. – 1993. - №119. – P.116-120.
74. Bolier R. Advances in pathogenesis and treatment of pruritus / R. Bolier, R.P. Oude Elferink, U.Beuers // Clin Liver Dis. - 2013. - №17. – P. 319–329. doi: 10.1016/j.cld.2012.11.006.
75. Boonstra K. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review / K. Boonstra, U. Beuers, C.Y. Ponsioen // J Hepatol. – 2012. - №56. – P.1181–1188. doi: 10.1016/j.jhep.2011.10.025.
76. Boston Collaborative Drug Surveillance Programme. Oral contraceptives and venous thromboembolic disease, surgically confirmed gallbladder disease, and breast tumours // Lancet. – 1973. - №1. – P.1399-404.
77. Brett M. The world distribution of gallstones / M. Brett, D.J. Barker // Int J Epidemiol. – 1976. - № 5. – P. 335.
78. Brites D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: changes in maternal-fetal bile acid balance and improvement by ursodeoxycholic acid. / D. Brites // Ann Hepatol. – 2002. - №1. – P. 20–28.
79. Buckwalter J.G. Psychological factors in the etiology and treatment of severe nausea and vomiting in pregnancy / J.G. Buckwalter, S.W. Simpson // Am J Obstet Gynecol. - 2002. - P.186.
80. Burton G.J Oxidative stress / G.J. Burton, E. Jauniaux // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2011. – Vol.3, №25. – P.287-299. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016. Epub 2010 Dec 3.

- 81.Carey E.J. Current pharmacotherapy for cholestatic liver disease / E.J. Carey, K.D. Lindor // *Expert Opin Pharmacother.* – 2012. – №13. – P. 2473-2484.
- 82.Abcg5, Abcg8, lipoprotein metabolism due to an estrogen plus progestin oral contraceptive: a stable isotope kinetic study / L. Duvillard [et al.] // *Clin Endocrinol Metab.* – 2010. – Vol. 95, №5. -2140-2146.
- 83.Chen J.T. Different Effects of Oral Contraceptive and Dydrogesterone Treatment on Oxidative Stress Levels in Premenopausal Women / J.T. Chen, K. Kotani // *J Clin Med Res.* – 2018. – Vol. 10, №2. – P. 146-153.
- 84.Cholesterol cholelithiasis in pregnant women: pathogenesis, prevention and treatment / O. de Bari [et al.] // *Ann Hepatol.* – 2014. – Vol.13, №6. - 728-745.
- 85.Collins J. Macro-aspartate aminotransferase in a female with antibodies to hepatitis C virus / J.Collins, D.Ritter, B.R. Bacon // *Liver.* – 2002. - №22. – P. 501–506.
- 86.Combined mutations of canalicular transporter proteins cause severe intrahepatic cholestasis of pregnancy / V. Keitel [et al.] // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol.131, №2. – P.624-629.
- 87.Comparing the diagnostic performance of MRI versus CT in the evaluation of acute nontraumatic abdominal pain during pregnancy. / K.T. Baron // *Emerg Radiol.* – 2012. - №19. – P. 519–525.
- 88.Comparison of in silico prediction and experimental assessment of ABCB4 variants identified in patients with biliary diseases / B. Khabou [et al.] // *Int J Biochem Cell Biol.* – 2017. - №89. – P.101-109. doi: 10.1016/j.biocel.2017.05.028. Epub 2017 Jun 3.
- 89.Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta / G.G. Kuiper [et al.] // *Endocrinology.* – 1997. - №138. – P. 863–870.
- 90.Correlation between fetal and maternal serum bile acid concentrations / C. Colombo [et al.] // *Pediatr Res.* – 1985. – Vol.19, №2. - P. 227–231.

91. Decreased selenium concentration in maternal and cord blood in preterm compared with term delivery / W. Dobrzynski [et al.] // *Analyst*. -1998. - №123. – P. 93-97.
92. Dexamethasone and ursodeoxycholic acid protect against the arrhythmogenic effect of taurocholate in an in vitro study of rat cardiomyocytes / J. Gorelik [et al.] // *BJOG*. – 2003. - №110. – P.467–474.
93. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis / R. Chapman [et al.] // *Hepatology*. - 2010. - №51. - P. 660–678.
94. Diehl A.K. Cholelithiasis and the insulin resistance syndrome // *Hepatology*. – 2000. - Vol. 31. – P. 528–530.
95. Diehl A.K. Epidemiology and Natural History of Gallstone // *Gastroent. Clin. North Am.* – 1991. – Vol. 20, №1. – P.1–19.
96. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study / Y.A.de Man [et al.] // *Arthritis Rheum*. 2008. – Vol.59, №9. –P.1241–1248.
97. Dixon N.P. Aggressive management of cholecystitis during pregnancy / N.P. Dixon, D.M. Faddis, H.Silberman // *Am J Surg*. -1987. – №154. – P. 292-294.
98. Dixon P.H. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy / P.H. Dixon, C. Williamson // *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. - 2016. - №40. – P.141-153.
99. Does ursodeoxycholic acid improve perinatal outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy? / L.C. Chappell [et al.] // *BMJ*. – 2018. - Feb 1;360:k104. doi: 10.1136/bmj.k104.
100. Drossman D.A. Rome IV—Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction // *Gastroenterology*. – 2016. – P. 1257-1261.
101. Duhig K. Oxidative stress in pregnancy and reproduction / K. Duhig L.C. Chappell, A.H. Shennan // *Obstet Med*. – 2016. – Vol.39, №3. – P.113-116.
102. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones // *J Hepatol*. - 2016. – № 65. – P.146-181.

103. Echogenic gallbladder sludge: ultrasonographic study and pathological significance in 74 cases / J. Blais [et al.] // J Radiol. - 1982. – Vol.2, №63. – P. 85–91.
104. Effect of different contraceptive methods on the oxidative stress status in women aged 40-48 years from the ELAN study in the province of Liege, Belgium / J. Pincemail [et al.] // Hum Reprod. – 2007. - №22. – P.2335–2343.
105. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease / D.J. Cirillo [et al.] // JAMA . - 2005. - №293. - P. 330-339.
106. Effect of insulin on basal and cholecystokinin-stimulated gallbladder motility in humans / H.A. Gielkens // J Hepatol. – 1998. - №28. – P.595-602.
107. Effect of ursodeoxycholic acid on the impairment induced by maternal cholestasis in the rat placenta-maternal liver tandem excretory pathway / M.A. Serrano [et al.] // J Pharmacol Exp Ther. – 2003. - №305. – P.515–524.
108. Effects of estrogen on low density lipoprotein metabolism in males. Short-term and long-term studies during hormonal treatment of prostatic carcinoma / M. Eriksson [et al.] // J Clin Invest. – 1989. - №84. – P.802–810.
109. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. / Y. Bacq [et al.] // Gastroenterology. - 2012. – Vol.143, № 6. –P.1492-1501.
110. Estrogen-induced gallstone formation in males. Relation to changes in serum and biliary lipids during hormonal treatment of prostatic carcinoma / Henriksson P. [et al.] // J.Clin. Invest. – 1989. – №84. – P.811-816.
111. Ethinylestradiol and estradiol have different effects on oxidative stress and nitric oxide synthesis in human endothelial cell cultures / M.B. Andozia // Fertil Steril. – 2010. - № 94. – P. 1578–1582.
112. European Association for the Study of the Liver EASL. Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases // J Hepatol. - 2009. - 51. - P. 237–267.

113. Evaluation of serum selenium levels in Turkish women with gestational diabetes mellitus, glucose intolerants, and normal controls / M. Kilinc // Biol Trace Elem Res. – 2008. - №123. –P.35-40.
114. Everson G.T. Gallbladder function in gallstone disease // Gastroenterol Clin North Am. – 1991. – Vol. 20, №1. – P. 85-110.
115. Everson G.T. Mechanisms of gallstone formation in women. Effects of exogenous estrogen (Premarin) and dietary cholesterol on hepatic lipid metabolism / G.T. Everson, C. McKinley, F. Kern // J Clin Invest. – 1991. - №87. – P. 237-246.
116. Familial aggregation of hyperemesis gravidarum / Y. Zhang [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2011. - №204. – P. 230.
117. Feng D. Asymptomatic elevated total serum bile acids representing an unusual form of intrahepatic cholestasis of pregnancy / D. Feng, W. He // Int J Gynaecol Obstet. - 2016. - Vol.134, №3. – P.343-344. doi: 10.1016/j.ijgo.2016.04.004. Epub 2016 May 25.
118. Fischer, W.M. Ein vorschlag zur Beurteilung des antepartalen Kardiotokogramms / W.M. Fischer, I. Stude, H. Brandt // Z.Geburtsh. Perinat. - 1976. - Bd.180. - S.117-123.
119. Fisher M. Sex differences in the bile acid composition of human bile: Studies in patients with and without gallstones / M.Fisher, I.Yousef // Can Med Assoc J. – 1973. - August 4; Vol.109, №3. – P.190–193.
120. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutase // Annu Rev Biochem. – 1995. - №64. – P.97-112.
121. Friedman G.D. The epidemiology of gallbladder disease: observations in the Framingham Study / G.D. Friedman, W.B. Kannel, T.R. Dawber // J Chronic Dis. – 1966. - №19. – P.273-292.
122. Functional bowel disorders / Longstreth G.F. [et al.] // Gastroenterology. – 2006. – Vol.130, №5. – P.1480–1491.

123. Functional variants of the central bile acid sensor FXR identified in intrahepatic cholestasis of pregnancy / S.W. Van Mil [et al.] // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol.133, №2. – P.507.
124. Galasso P.J. The macroenzymes: a clinical review / P.J.Galasso, S.C.Litin, J.F. O'Brien // *Mayo Clin. Proc.* – 1993. - № 68. – P. 349–354.
125. Gallbladder disease in pima Indians. Demonstration of high prevalence and early onset by cholecystography / R.E. Sampliner [et al.] // *N Engl J Med.* - 1970. - №283. – P.1358.
126. Gill S.K. The effect of heartburn and acid reflux on the severity of nausea and vomiting of pregnancy / S.K.Gill, C.Maltepe, G.Koren // *Can J Gastroenterol.* – 2009. - №23. – P.270–272.
127. Glantz A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates / A.Glantz, H.U.Marschall, L.A. Mattsson // *Hepatology*. – 2004. - №40. – P. 467–474.
128. Glasgow R.E. Surgical management of gallstone disease and postoperative complications disorders / In: M.Feldman, L.S.Friedman, M.H. Sleisenger *Sleisenger & Fortran's gastrointestinal and liver disease*, 7th Edition. - 2002. – P.1091-1105.
129. Gossard A. Pregnancy in primary sclerosing cholangitis / A. Gossard, K. Lindor // *Gut*. – 2011. - №60. – P.1027–1028.
130. Grannum, P.A. The ultrasonic change in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonary maturity / P.A. Grannum, R.L. Nerkowitz, J.C. Honnins // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1979. – Vol. 133, № 8. – P. 915-922.
131. Hardikar W. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: when should you look further? // *World J Gastroenterol.* – 2009. – Vol.15, №9. – P.1126-1129.
132. Hay J.E. Liver disease in pregnancy // *Hepatology*. – 2008. – Vol.47, №3. - 1067-1076.

133. Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking / P.H. Dixon [et al.] // *Hum Mol Genet.* – 2000. – Vol. 9, №8. – P. 1209-1217.
134. Honore L.H. Increased incidence of symptomatic cholesterol cholelithiasis in perimenopausal women receiving estrogen replacement therapy: a retrospective study // *J Reprod Med.* – 1980. - №25. – P.187-190.
135. Hu Y.Y. Oxidative stress markers in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a prospective controlled study / Y.Y. Hu, J.C. Liu, A.Y.Xing // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2015. – Vol.19, №17. – P. 3181-3186.
136. Impaired fetal adrenal function in intrahepatic cholestasis of pregnancy / C. Wang [et al.] // *Med Sci Monit.* – 2011. – Vol.17, №5.- P. 265-271.
137. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid / E.M. Kuiper [et al.] // *Gastroenterology.* – 2009. - №136. – P. 1281–1287. doi: 10.1053/j.gastro.2009. 01.003.
138. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community / K. Bambha [et al.] // *Gastroenterology.* - 2003. - №125 - P.1364 –1369.
139. Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy / C.W. Ko [et al.] // *Hepatology.* – 2005. -№ 41. - 359-365.
140. Increased prevalence of clinical gallbladder disease in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus / S.M. Haffner [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 1990. - №132. – P.327-335.
141. Insulin resistance and incident gallbladder disease in pregnancy / C.W. Ko [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* - 2008. - №6. – P.76-81.
142. Insulin resistance, dyslipidemia, and metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome / A. El-Mazny [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2010. - №109. P. 239-241.

143. Interventions for treating cholestasis in pregnancy / V. Gurung [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2013. - №6:CD000493.23794285.
144. Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP): case report and review of the literature / V. Keitel [et al.] // Z.Gastroenterol. – 2016. - №54. – P.1327-1333.
145. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study / H.U. Marschall [et al.] // Hepatology. – 2013. – Vol. 58, №4. – P.1385-1391.
146. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study / A. Ropponen [et al.] // Hepatology. – 2006. – Vol.43, №4. –P. 723-728.
147. Intrahepatic cholestasis of pregnancy levels of sulfated progesterone metabolites inhibit farnesoid X receptor resulting in a cholestatic phenotype / S. Abu-Hayyeh, G. Papacleovoulou, A. Lövgren-Sandblom [et al.] // Hepatology. – 2013 – Vol.57, №2. – P. 716-726.
148. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. / Y. Bacq [et al.] // Hepatology. – 1997. - №26. – P. 358–364.
149. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management / F. Lammert [et al.] // J Hepatol. -2000. –Vol.33, №6. -1012-1021.
150. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations / A. Floreani [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. – 2006. – Vol. 23, №11. - 1649-1653.
151. IVF/ICSI treatment and the risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies / P. Cavaletto [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2017. Nov 7. doi: 10.1002/uog.18930.
152. Jauniaux E. The role of oxidative stress in placental-related diseases of pregnancy / E. Jauniaux, J. Burton // J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). –

2016. – Vol. 45, №8. – P.775-785. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.02.012. Epub 2016 Jul 7.
153. Jones E.A. The pruritus of cholestasis: from bile acids to opiate agonists / E.A. Jones, N.V. Bergasa // *Hepatology*. – 1990. – Vol.11, №884.– P.887. doi: 10.1002/hep.1840110526.
154. Kiaii B. The basis for progesterone impairment of gallbladder contractility in male guinea pigs in vitro / B.Kiaii, Q.W.Xu, E.A.Shaffer // *J Surg Res*. – 1998. – Vol.79, №2. – P. 97-102.
155. Kline L.W. 17β -Estradiol relaxes cholecystokinin- and KCl-induced tension in male guinea pig gallbladder strips / L.W.Kline, E. Karpinski *Steroids*. – 2011. – Vol.76, №6. – P.553-557.
156. Kline L.W. Progesterone inhibits gallbladder motility through multiple signaling pathways / L.W. Kline, E. Karpinski // *Steroids*. –Vol. 70, № 9. - 2005. -P. 673–679.
157. Ko C.W. Biliary sludge / C.W. Ko, J.H. Sekijima, S.P.Lee // *Ann Intern Med*. – 1999. - №130. –P. 301-311.
158. Ko C.W. Risk factors for gallstone-related hospitalization during pregnancy and the postpartum // *Am J Gastroenterol*. – 2006. - №101. – P. 2263-2268.
159. Kocak I. Recurrent spontaneous abortion and selenium deficiency / I.Kocak, E.Aksoy, C.Ustun // *Int J Gynaecol Obstet*. – 1999. - №65. – P. 79-80.
160. Kondrackiene J. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy / J. Kondrackiene, U.Beuers, L.Kupcinskas // *Gastroenterology*. – 2005. - №129. – P. 894–901.
161. Kuhl C. Etiology and pathogenesis of gestational diabetes // *Diabetes Care*. -1998. – Vol.21, №2. – P.19 –26.
162. Laatikainen T. Maternal serum bile acid levels and fetal distress in cholestasis of pregnancy / T. Laatikainen, A.Tulenheimo // *Int J Gynaecol Obstet*. – 1984. - № 22. – P. 91–94.

163. Lanzafame R.J. Disease of the gallbladder and pancreas in pregnancy // Surgery. – 1995. - №118. – P.627-631.
164. Laparoscopic cholecystectomy and interventional endoscopy for gallstone complications during pregnancy / P. Sungler [et al.] // Surg Endosc. – 2000. - №14. - P. 267-271.
165. Laparoscopic cholecystectomy in pregnancy / J.W. Gouldman [et al.] // Am. Surg. – 1998. - № 64. – P.93-97.
166. Lartigau-Roussin C. Macro-AST and myeloma: an incidental association? / C. Lartigau-Roussin, M.H.Paclet, H. // Audin Rev. Med. Interne. – 2016. - (S0248-8663)(16)(30405-2).
167. Lee M. Isolated aspartate aminotransferase elevation: Think macro-AST / M.Lee, P.Vajro, E.B. Keefe // Dig. dis. sci. – 2011. - №56. – P.311–313.
168. Lee N.M. Nausea and vomiting of pregnancy / N.M.Lee, S.Saha // Gastroenterol Clin North Am. – 2011. - №40. – P.309–334.
169. Lindseth G. Risk factors for cholelithiasis in pregnancy / G. Lindseth, M.Y. Bird-Baker // Res Nurs Health. – 2004. - №27. - P. 382-391.
170. Linkage between a new splicing site mutation in the MDR3 alias ABCB4 gene and intrahepatic cholestasis of pregnancy / G. Schneider [et al.] // Hepatology. – 2007. – Vol.45, №1. – P.150-158.
171. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus / P.M. Catalano [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 1999. - №180. – P.903–916.
172. Low serum selenium concentration and glutathione peroxidase activity in intrahepatic cholestasis of pregnancy / A.Kaupila [et al.] // Br Med J (Clin Res Ed). – 1987. - №294. – P.150-152.
173. Macro-AST in an asymptomatic young patient / H. Chtioui [et al.] // Fr. annals of hepatology. – 2010. – Vol. 9, №1. – P.93–95.
174. Maier K.P. Hepatitis – Hepatitisfolgen. / Auflage. Bern: Hans Huber Verlag. - 2010.

175. Malinova M. Selenium and glutathione peroxidase in patients with preeclampsia / M.Malinova, V.Paskaleva // *Akush Ginekol (Sofia)*. -2013. – Vol. 52, №5. – P.3-7.
176. Management of primary sclerosing cholangitis / Lee Y.M. [et al.] // *Am J Gastroenterol*. – 2002. - №97. – P. 528–534.
177. Marchioni Beery R.M. Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis: a Review Featuring a Women's Health Perspective / R.M. Marchioni Beery, H.Haleh Vaziri, F.Forouhar // *J Clin Transl Hepatol*. - 2014. – Vol.2, №4. – P.266–284.
178. May G.R. Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: a meta-analysis of randomized trials / G.R. May, L.R.Sutherland, E.A. Shaffer // *Aliment. Pharmacol Ther*. - 1993. - Vol. 7, №2. - P. 139–148.
179. Medical versus surgical management of biliary tract disease in pregnancy / E.J. Lu [et al.] // *Am J Surg*. – 2004. – Vol.188. – P.755-759.
180. Million Women Study Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study / Liu B. [et al.] // *BMJ*. – 2008. - Jul 10;337:a386.
181. Momah N. Primary biliary cirrhosis in adults / N.Momah, K.D. Lindor // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2014. - №8 – P. 427–433. doi: 10.1586/17474124.2014. 888950.
182. Moriyama T. Laboratory and clinical features of abnormal macroenzymes found in human sera / T.Moriyama, S.Tamura, K.Nakano // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2015. - №1854. – P.658–667.
183. Nausea and vomiting of pregnancy: prevalence, severity and relation to psychosocial health / Kramer J. [et al.] // *MCN Am J Matern Child Nurs*. - 2013 P.21–27.
184. New insights into the molecular mechanisms underlying effects of estrogen on cholesterol gallstone formation / H. Wang [et al.] // *Biochim Biophys Acta*. – 2009. – Vol.1791, №11. - P.1037–1047.

185. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. / U. Beuers [et al.] // *Hepatology*. – 2015. - №62(Suppl). – P. 25-37.
186. Niv Y. Gender medicine in gastroenterology // *Isr Med Assoc J*. – 2011. – Vol.13, №4. – P.244-246.
187. Non-gynecologic laparoscopy in second and third trimester pregnancy: obstetric implications / J.P. Geisler // *JSLS*. – 1998. - №2. ^[L]_[SEP]P.235-238.
188. Oral contraceptives and other risk factors for gallbladder disease / B.L. Strom [et al.] // *Clin Pharmacol Ther*. – 1986. - №39. – P.335-341.
189. Oral contraceptives and the risk of gallbladder disease: a comparative safety study / M. Etminan [et al.] // *CMAJ*. – 2011. – Vol.183, №8. – P. 899-904.
190. Pan C. Pregnancy-related liver diseases / C.Pan, P.V. Perumalswami // *Clin Liver Dis*. – 2011. – Vol.15, №1. – P.199-208.
191. Pařízek A. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy / A.Pařízek, P.Šimják, A. Černý // *Ann.Hepatology*. – 2016. – Vol.15, №5. - P. 757-761.
192. Percutaneous cholecystostomy treatment of acute cholecystitis in pregnancy / N. Allmendinger [et al.] // *Obstet Gynecol*. – 1995. - №86. – P. 653-654. ^[L]_[SEP]
193. Perez M.J. Maternal cholestasis induces placental oxidative stress and apoptosis. Protective effect of ursodeoxycholic acid. / M.J. Perez, R.I. Macias, J.J. Marin // *Placenta*. – 2006. – Vol. 27, №1. – P. 34–41.
194. Perez M.J. Oxidative stress and apoptosis in fetal rat liver induced by maternal cholestasis. Protective effect of ursodeoxycholic acid / M.J. Perez, R.I. Macias, J.J. Marin // *J Hepatology*. – 2005. – Vol.43, №2. – P.324–332.
195. Pettiti D.B. Association of a history of gallbladder disease with a reduced concentration of high-density-lipoprotein cholesterol / D.B. Pettiti, G.D.Friedman, A.L. Klatsky // *N. Engl. J. Med*. – 1981. – № 23. – P.1396–1398.

196. Plasma glutathione peroxidase by ELISA and relationship to selenium level / G.A. Jacobson [et al.] // Clin Chim Acta. – 2006. - №369. – P.100-103.
197. Poel M.R. Association of seasonality with hypertension in pregnancy: A systematic review / M.R. Poel, A.F. Saftlas, A.B. Wallis // J Reprod Immunol. - 2011. - №89. – P. 140–152. PMID: 21513987, 10.1016/j.jri.2011.01.020.
198. Portincas P. Cholesterol gallstone disease / P.Portincas, A.Moschetta, G.Palasciano // Lancet. – 2006. - №368. – P.230–239.
199. Potentiation of epinephrine-induced lipolysis in fat cells from estrogen-treated rats / V. Benoit [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. – 1982. – №109. – P. 1186-1191.
200. Poupon R. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: from bedside to bench to bedside // Liver Int. – 2005. – Vol.25. - №3. – P.467-468.
201. Pre-eclampsia / E.A. Steegers [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol.376, №9741. – P. 631—644.
202. Pregnancy and cholelithiasis: pathogenesis and natural course of gallstones diagnosed in early puerperium / V. Valdivieso [et al.] // J Hepatology. – 1993. - №17. – P. 1-4.
203. Pregnancy in patients with primary sclerosing cholangitis / Janczewska I. [et al.] // Liver. – 1996. - Vol.16, №5. – P.326-330.
204. Pregnancy in primary sclerosing cholangitis / B.E. Wellge [et al.] // Gut. – 2011. – Vol. 60, №8. – P. 1117-1121.
205. Prevalence and severity of nausea and vomiting of pregnancy and effect of vitamin supplementation / S. Emelianova [et al.] // Clin Invest Med. – 1999. - №22. – P.106–110.
206. Prevalence of gallstone disease in Hispanic population in the United States / K.R. Mauer [et al.] // Gastroenterology. – 1989. - №96. – P.487-492.
207. Primary biliary cirrhosis / K.D. Lindor [et al.] // Hepatology. – 2009. - №50. – P. 291–308. doi: 10.1002/hep.22906.

208. Printen K.J. Cholecystectomy during pregnancy / K.J.Printen, R.A. Ott Am Surg. – 1978. - №44. – P.432-434.
209. Progesterone receptors regulate gallbladder motility / Frederic S. [et al.] // Journal of Surgical Research. – 1998. – Dec; Vol. 45, №6. - P. 505–512.
210. Prognostic and mechanistic potential of progesterone sulfates in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum / S. Abu-Hayyeh, C. Ovadia, T. Lieu [et al.] // Hepatology. - 2016.- №63. – P. 1287-1298.
211. Pruritus in cholestasis: facts and fiction. / U. Beuers [et al.] // Hepatology. - 2014. - №60. – P. 399–407. doi: 10.1002/hep.26909.
212. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis / Loftus E.V. [et al.] // Gut. – 2005. - №54. – P.91–96.
213. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: an early screening test for high risk pregnancies / S. Campbell S., J.M.F. Pearce, G. Hackett [et al.] // Obstet. Gynecol. – 1986. - Vol. 68. - P. 649-653.
214. Ramin K.D. Disease of the gallbladder and pancreas in pregnancy / K.D. Ramin, P.S. Ramsey // Obstet Gynecol Clin North Am. – 2001. - №28. – P.571.
215. Rayman M.P. The importance of selenium to human health // Lancet. – 2000. - №356. – P. 233-241.
216. Rebholz C. Genetics of gallstone disease / C.Rebholz, M.Krawczyk, F.Lammert / Eur J Clin Invest. // 2018. Apr 10:e12935. doi: 10.1111/eci.12935.
217. Regulation of bile acid synthesis via direct effects on the microsomal membrane / R.A. Davis [et al.] // Biochemistry. – 1986. - Vol.8, №7. -1632-1636.
218. Remaley A.T. Macroenzymes: biochemical characterization, clinical significance, and laboratory detection / A.T. Remaley, P. Wilding // Clin. Chem. – 1989. - №35. – P. 2261–2270.

219. Reyes H. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy / H.Reyes, J.Sjövall // *Ann Med.* – 2000. – Vol.32. - №2. – P. 94–106.
220. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity / M.J. Stampfer [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 1992. - №55. – P. 652-658.
221. Robertson K.W. Severe acute pancreatitis and pregnancy / K.W.Robertson, I.S.Stewart, C.W. Imrie // *Pancreatology.* – 2006. - №6. – P.309-315.
222. Role of intestinal sterol transporters Abcg5, Abcg8, and Npc1l1 in cholesterol absorption in mice: gender and age effects / L.P. Duan [et al.] // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2006. - № 290. – P.269–276.
223. Rollins M.D. Laparoscopy for appendicitis and cholelithiasis during pregnancy: a new standard of care / M.D.Rollins, K.J.Chan, R.R. Price // *Surg Endosc.* – 2004. - №18. – P.237-241.
224. Royal College of General Practitioners. Oral Contraceptives and Health. // London, England: Pitman Medical. - 1974. – P.57-59.
225. Ruhl C.E. Association of diabetes, serum insulin, and C-peptide with gallbladder disease / C.E. Ruhl, J.E. Everhart // *Hepatology.* – 2000. - №31. – P. 299–303.
226. Ryan J.P. Effect of pregnancy on gallbladder contractility in the guinea pig // *Gastroenterology.* – 1984. – Vol. 87, №3. – P.674-678.
227. S-adenosyl-L-methionine in the treatment of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with negative results / Ribalta J. [et al.] // *Hepatology.* -1991. - №13. – P.1084–1089.
228. Scragg R.K. Oral contraceptives, pregnancy, and endogenous oestrogen in gall stone disease a case-control study / R.K. Scragg, A.J. Mc Michael, R.F. Seemark // *BMJ.* – 1984. - №288. – P.1795-1799.

229. Season of Conception, Smoking, and Preeclampsia in Norway / C.R. Weinberg [et al.] // *Environ Health Perspect.* – 2017. – Vol.125, №6. -067022. doi: 10.1289/EHP963.
230. Selenium deficiency and miscarriage: a possible link? / J.W. Barrington [et al.] // *Br J Obstet Gynaecol.* – 1996. - №103. – P.130-132.
231. Selenium supplementation and premature (prelabour) rupture of membranes: a randomized double-blind placebo-controlled trial / F.Tara [et al.] // *J Obstet Gynaecol.* – 2010. - №30. – P.30-34.
232. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile / Reyes H. [et al.] // *J Hepatol.* – 2000. - №32. – P.542-549.
233. Serum lipids and biliary sludge during pregnancy / M.G.Caruso [et al.] // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* – 1993. – Vol. 39, №2. – P. 67–70.
234. Severe pre-eclampsia is associated with abnormal trace elements concentrations in maternal and fetal blood / O.Katz [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2012. – Vol.25, №7. – P.1127-1130.
235. Sex and ethnic/racial-specific risk factors for gallbladder disease / J.C.Figueiredo [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2017. – Vol.17, №1. – P. 153. doi: 10.1186/s12876-017-0678-6.
236. Shaffer E.A. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? // *Curr Gastroenterol Rep.* – 2005. - №7. – P.132–140.
237. Shand A.W. Refractory fetal supraventricular tachycardia and obstetric cholestasis / A.W.Shand, J.E.Dickinson, L. D’Orsogna // *Fetal Diagn Ther.* – 2008. – Vol.24, №3. – P.277–281.
238. Shi Y. Expression of pulmonary surfactant protein A mRNA in lungs of fetal rats with maternal intrahepatic cholestasis // *Chinese journal of perinatal medicine.* – 2011. – Vol. 14, №5.

239. Smelt A.H. Triglycerides and gallstone formation // Clin Chim Acta. -2010. – Vol. 411, № 21-22. – P.1625-1631.
240. Stepp K. Laparoscopy in the second trimester ^[11]_{SEP} of pregnancy / K. Stepp, T. Falcone // Obstet Gynecol Clin North Am. – 2004. - №31. – P.485-496.
241. Strasberg S.M. Clinical practice. Acute calculous cholecystitis // N Engl J Med. – 2008. – Vol. 358, №26. – P.2804-2811.
242. Surgical management of biliary gallstone disease during pregnancy / C.A.Cosenza [et al.] // Am J Surg. - 1999. - №178. - 545-548.
243. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intrauterine fetal death in obstetric cholestasis / C. Williamson [et al.] // Clin Sci. – 2001. – Vol.100, №4. – P. 363–369.
244. The Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center. Surgically confirmed gall-bladder disease, venous thromboembolism, and breast tumors in relation to postmenopausal estrogen therapy / N Engl J Med. -1974. - №290.- P.15-19.
245. The Coronary Drug Project Research Group. Gallbladder disease as a side effect of drugs influencing lipid metabolism. Experience in the Coronary Drug Project / N Engl J Med. – 1977. - №296. – P.1185-1190.
246. The effect of progesterone on the regulatory mechanisms of biliary cholesterol secretion in the rat / Nervi F.O. [et al.] // Hepatology. – 1983. - №3. – P.360-367.
247. The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part II. Factors associated with the disease (GREPCO) // Hepatology. - 1988. - №8. – P.907-913.
248. The human plasma glutathione peroxidase-encoding gene: organization, sequence and localization to chromosome 5q32 / S. Yoshimura [et al.] // Gene. – 1994. - №145. – P. 293-297.
249. Williamson biliary sludge/stones and potential risk factors / T. Galyani Moghaddam [et al.] // Arch Iran Med. – 2013. – Vol. 16, №1. – P. 12-16.

250. The laparoscopic management of appendicitis and cholelithiasis during pregnancy / D.G. Affleck, D.L. Handrahan, M.J. Egger [et al.] // *Am J Surg.* - 1999. - №178. – P. 523-529.
251. The mechanical PR interval in fetuses of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy / Strehlow S.L. [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* - 2010. – Vol. 203, №5. – P.1-5.
252. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study / C.N. Bernstein [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2001. - № 96. - 1116–1122.
253. The TGR5 receptor mediates bile acid-induced itch and analgesia / F. Alemi [et al.] // *J Clin Invest.* - 2013. - №123. – P.1513-1530.
254. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood / E. Jacquemin [et al.] // *Gastroenterology.* – 2001. - №120, №6. – P.1448-1458.
255. Thijs C. Oral contraceptives and the risk of gallbladder disease: a meta-analysis / C. Thijs, P. Knipschild // *Am J Public Health.* – 1993. - №83. – P.1113-1120.
256. Thijs C. Pregnancy and gallstone disease: an empiric demonstration of the importance of specification of risk periods / C.Thijs, P.Knipschild, P. Leffers // *Am J Epidemiol.* – 1991. - №134. – P.186-195.
257. Thornton JGPITCH Study Consortium. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial / L.C. Chappell [et al.] // *BMJ.* - 2012;344:e3799. doi:10.1136/bmj.e379922695903.
258. Treatment of psoriasis and psoriatic arthritis during pregnancy and breastfeeding / P.S. Kurizky [et al.] // *Anais Brasileiros de Dermatologia.* – 2015. – Vol. 90. №3. – P.367-375.

259. Turley S.D. The contribution of newly synthesized cholesterol to biliary cholesterol in the rat / S.D. Turley, J.M. Dietschy // *J Biol Chem.* – 1981. - №256. – P. 2438–2446.
260. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers / G. Mazzella [et al.] // *Hepatology.* – 2001. - №33. – P. 504–508.
261. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis / Y. Zhang [et al.] // *Hepat Mon.* – 2016. 16:e38558. doi:10.5812/hepatmon.3855827799965.
262. Variations of ABCB4 and ABCB11 genes are associated with primary intrahepatic stones / S.Pan [et al.] // *Mol Med Rep.* – 2015. – Vol.11, №1. – P. 434-446. doi: 10.3892/mmr.2014.2645. Epub 2014 Oct 15.
263. Wang H.H. Overexpression of estrogen receptor alpha increases hepatic cholesterologenesis, leading to biliary hypersecretion in mice / H.H.Wang, N.H.Afdhal, D.Q.Wang // *J Lipid Res.*- 2006. – №47. – P.778-786.
264. Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy / C.Williamson, V.Geenes // *Obstet Gynecol.* – 2014. – Vol.124, №1. – P.120-133.
265. Winbery S.L. Dyspepsia in pregnancy / S.L.Winbery , K.E. Blaho // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2001. – Vol.28, №2. – P. 333-350.
266. Yimam K.K. Diagnosis and classification of primary sclerosing cholangitis / K.K.Yimam, C.L. Bowlus // *Autoimmun Rev.* – 2014. - №13. –P.445–450.
267. Yu L. Relationship between total bile acid concentration and fetal pulmonary surfactant in intrahepatic cholestasis of pregnancy / L.Yu, Y.L.Ding, C.X. // *Wang Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2011. - №46, №5. – P.324-328.
268. Zimmerman H.J. Hepatotoxicity: The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver / H.J. Zimmerman. - Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins. – 1999. – P.789.