

*На правах рукописи*

**НИКОЛАЕВА АНАСТАСИЯ ВЛАДИМИРОВНА**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С  
ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫМ ХОЛЕСТАЗОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ  
ПЛАЗМАФЕРЕЗА**

14.00.01. – акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2008

**Работа выполнена в Федеральном Государственном Учреждении  
“Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им.  
академика В.И. Кулакова Федерального агентства по высокотехно-  
логичной медицинской помощи” в отделении профилактики и ле-  
чения невынашивания беременности**

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук,  
академик РАМН, профессор

**Кулаков Владимир Иванович**

доктор медицинских наук,  
профессор

**Федорова Татьяна Анатольевна**

**Официальные оппоненты:**

**Ведущее учреждение:**

**Защита диссертации состоится** «\_» \_\_\_\_\_ 2009 г в 13 часов на заседа-  
нии совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д  
208.125.01 при ФГУ “Научный центр акушерства, гинекологии и пери-  
натологии им. В.И.Кулакова Росмедтехнологий” по адресу 117997,  
г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ “Научный  
центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова  
Росмедтехнологий”

Автореферат разослан «\_» \_\_\_\_\_ 2009г.

**Ученый секретарь**

**диссертационного совета**

**доктор медицинских наук**

**Е.А. Калинина**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Заболевания печени и желчевыводящих путей нередко занимают значительное место среди экстрагенитальных патологических состояний у беременных, которые могут способствовать развитию акушерской патологии. Иногда беременность может привести к тяжелым, необратимым поражениям печени, так как этот орган, играющий исключительную роль в жизнедеятельности организма, испытывает в период беременности значительное функциональное напряжение (Безнощенко Г.Б., Сафонов А.Д., Ярков А.Н., 2004; Рычнев В.Е., 1981; Фарбер Н.А., Мартынов К.А., Гуртовой Б.Л., 1990; Шехтман М.М., Игнатьева Г.М., Мартынов К.А., 2000).

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) является второй по частоте причин желтухи у беременных после острого вирусного гепатита, обуславливающий до 20 - 25% ее случаев (Германов В.Т., Фролов В.М., Пересадин Н.А., 1991; Горшкова З.А., 2005; Lesli K.K., Reznikov L., Simon FR., Fennessey PV, Reyes H, Ribalta J., 2005).

Холестаз беременных представляет практический интерес, так как это состояние является пограничным между акушерской, инфекционной и гепатологической патологией. Вопросы этиологии, патогенеза, факторы риска, предрасполагающие к развитию данного синдрома, принципы его терапии и профилактики до сих пор носят дискуссионный характер (Подымова С.Д., Надинская М., 1998; Фарбер Н.А., Мартынов К.А., Гуртовой Б.Л., 1990; Шерлок Ш., Дули Дж., 2002; Davidson KM, 1998).

Внутрипеченочный холестаз беременных сопровождается серьезными осложнениями, как со стороны матери, так и со стороны плода. В тяжелых случаях может развиваться ДВС-синдром, почечно-печеночная недостаточность, переход данного заболевания в холелитиаз, хронический холецистогепатит и холангиогепатит, хронический гепатит (Горшкова З.А., 2005; Васг Y,

Sapey T, Brechot MC., 1997; Lunzer M, Barnes P, Byth K, and Halloran M., 1986; Mullary BA, Hansen WF., 2002).

Частота перинатальных потерь при внутрипеченочном холестазах беременных может достигать от 4,7 до 35%. При рецидивирующем холестазах риск смерти плода в 4 раза выше, чем при нормальной беременности (Безнощенко Г.Б., Сафонов А.Д., Ярков А.Н., 2004; Diaferia A., Nicastrì P., Tartagni M. et al., 1999; Gonzales A, Reyes H, Arrese M, and et al., 1996).

Традиционная терапия холестаза во время беременности является длительной и зачастую малоэффективной. Кроме того, она обладает рядом серьезных побочных эффектов, осложняющих течение беременности. В последнее время достигнуты определенные успехи в лечении ВХБ, при появлении на фармацевтическом рынке таких препаратов как, гепатопротекторы и холелитолитические средства. Однако в настоящее время не существует препаратов, способных в короткий срок с максимальным эффектом вылечить внутрипеченочный холестаз беременных.

В связи с этим, особенно актуальным становится поиск новых методов лечения, способных повысить эффективность терапии при ВХБ, снизить дозу потребления препаратов и получить клинический эффект в более короткие сроки. Одним из таких перспективных методов лечения является включение дискретного плазмафереза в комплексную терапию внутрипеченочного холестаза беременных.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования последних лет показали перспективность применения плазмафереза с целью предупреждения и лечения различной патологии в акушерстве и гинекологии (Абубакирова А.М., Федорова Т.А., Баранов И.И. и соавтр., 2002; Александрова И.В., Галкина Г.С., 1994; Воробьев А.И., Городецкий В.М., Яхнина Е.И., 1993).

В то же время данные о применении плазмафереза в лечении внутрипеченочного холестаза беременных в доступной литературе крайне скудны. До конца не выяснен механизм действия плазмафереза, не разработаны по-

казания и противопоказания к включению плазмафереза в комплексное лечение внутрипеченочного холестаза беременных, не изучено влияние плазмафереза на течение беременности, родов, послеродового периода, состояние плода и новорожденного.

### **Цель исследования**

Повышение эффективности комплексной терапии внутрипеченочного холестаза беременных путем включения плазмафереза

### **Задачи исследования**

1. Определить особенности клинического течения беременности, родов и раннего неонатального периода у беременных с внутрипеченочным холестазом, а также выявить факторы риска развития данного заболевания на основании ретроспективного анализа историй родов женщин с внутрипеченочным холестазом.
2. Изучить показатели локусов HLA системы 1 класса у беременных с внутрипеченочным холестазом.
3. Изучить изменения клинических, гемостазиологических, биохимических показателей в зависимости от проводимой терапии у беременных с внутрипеченочным холестазом
4. Оценить состояние фето-плацентарного комплекса у беременных с внутрипеченочным холестазом и его изменения под влиянием различных видов терапии
5. Разработать алгоритм обследования и лечения беременных с внутрипеченочным холестазом

### **Новизна исследования**

Определены факторы риска развития данного заболевания на основании изучения особенностей течения беременности, исходов родов, течение

раннего неонатального периода новорожденных у беременных с внутрипеченочным холестазом.

Впервые патогенетически обосновано применение плазмафереза в комплексной терапии внутрипеченочного холестаза беременных на основании изучения клинических, гемостазиологических, биохимических показателей крови и их изменения под влиянием плазмафереза, а также особенности фето-плацентарного кровотока.

На основании изучения полиморфизма генов системы HLA 1 класса выявлена семейная предрасположенность к развитию внутрипеченочного холестаза беременных. Определена роль высоких репродуктивных технологий в развитии и степени тяжести внутрипеченочного холестаза у беременных.

Создан алгоритм обследования и лечения беременных с внутрипеченочным холестазом.

### **Практическая значимость**

На основании полученных результатов разработана методика включения плазмафереза в комплексную терапию внутрипеченочного холестаза и обоснована целесообразность ее применения у беременных.

Определены оптимальные режимы и варианты плазмафереза в лечении больных с внутрипеченочным холестазом различной степени тяжести.

Показана эффективность применения плазмафереза в улучшении клинического течения, снижения частоты осложнений во время беременности, родов, послеродового периода, улучшения состояния плода и новорожденных.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Факторами, предрасполагающими, а также утяжеляющими течение внутривнутрипеченочного холестаза беременных, являются хронические заболевания гепатобилиарной системы, проведение программы ВРТ, наличие ВХБ в предыдущие беременности, семейная предрасположенность - высокая частота (до 40%) локуса HLA B8 у данной категории женщин
2. Плазмаферез, обладающий широким спектром действия, является патогенетически обоснованным и существенно важным в лечении беременных с внутривнутрипеченочным холестазом, позволяющим значительно уменьшить клинические проявления заболевания, улучшить состояние маточно-плацентарного комплекса, достоверно снизить биохимические маркеры холестаза в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ), стабилизировать коагуляционный и фибринолитический потенциалы крови ( $p < 0,05$ ); снизить медикаментозную нагрузку на 25%.
3. Своевременно проведенная диагностика внутривнутрипеченочного холестаза беременных и адекватное комплексное лечение с использованием плазмафереза позволяют пролонгировать беременность в среднем на 4 недели, снизить частоту осложнений течения беременности и родов в 1,5 раза, послеродового периода – в 2,5 раза, частоту патологии у новорожденных в раннем неонатальном периоде на 7,6%, за счет уменьшения частоты асфиксии при рождении в 2 раза, уменьшения частоты рождения новорожденных с гипотрофией в 2 раза ( $p < 0,01$ ).

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конференции отделения профилактики и лечения патологии беременных совместно с отделением гравитационной хирургии крови 23.10.008 г и на заседании апробационной комиссии ФГУ “НЦ АГиП им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий” 14.11.2008 г.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования и основные рекомендации, вытекающие из них, используются в отделении профилактики и лечения патологии беременных ФГУ “Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий” при лечении беременных с внутрипеченочным холестазом, использованы в подготовке образовательных программ для врачей, проходящих обучение на базе Центра, а также семинаров по патологии беременности. По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, изложена на 148 страницах машинописного текста (включая список литературы), работа иллюстрирована 25 таблицами и 16 рисунками. Библиографический указатель включает 188 источников, из них 88 отечественных, 100 иностранных авторов.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Работу проводили в 2 этапа. **На I (ретроспективном) этапе** был проведен ретроспективный анализ 11 тысяч историй родов беременных, находившихся в акушерских отделениях ФГУ “НЦ АГиП им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий” в течение с 1996 по 2002 гг. Из общего числа индивидуальных карт (историй родов) отобраны 25 женщин, имевших внутрипеченочный холестаз беременных, которые были родоразрешены в ФГУ “НЦ АГиП им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий”. Критериями включения явилось: наличие у беременной достоверного диагноза внутрипеченочного холестаза, подтвержденного клиническими и лабораторными данными; отсутствие у беременной других заболеваний гепатобилиарной системы, сопровождающиеся



синдромом внутripеченочного холестаза: первичный биллиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, желчнокаменная болезнь, обструкция желчевыводящих путей; подозрение на острый вирусный гепатит или высокую степень активности хронического вирусного гепатита.

**На II этапе работы (проспективное исследование в 2002-2007 гг.)** проводили анализ особенностей течения беременности, ее исходов для матери, плода и новорожденного у 63 женщин с внутripеченочным холестазом, выявленным во время настоящей беременности, наблюдавшихся и родоразрешенных в ФГУ “НЦ АГиП им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий”.

Все пациентки были разделены на 2 группы: **I (основную) и II (группу сравнения)**. В I группу вошли 27 беременных женщин, которым проводился плазмаферез на фоне применения комплексной терапии внутripеченочного холестаза. II (группа сравнения) составили 36 беременных женщин, которым проводилась только комплексная терапия внутripеченочного холестаза беременных. Средний возраст пациенток составил  $30,47 \pm 6,36$ .

Перинатальные исходы, течение раннего неонатального периода были проанализированы у 80 новорожденных, родившихся от матерей обеих групп.

В ходе проспективного наблюдения были изучены особенности течения беременности, родов и послеродового периода у пациенток с внутripеченочным холестазом, перинатальные исходы. При анализе полученных данных учитывались сведения о перенесенных заболеваниях, особенностях анамнеза, характере менструальной и репродуктивной функций, течении предыдущих беременностей и родов, результаты обследования.

Проспективный этап исследования включал разработку алгоритма обследования и лечения, беременных с внутripеченочным холестазом.

Все беременные в проспективной группе в качестве комплексной терапии внутripеченочного холестаза получали: артишока полевого листьев экстракт (Хофитол) - препарат назначался по 5,0 мл на 200,0 мл физиологического раствора в/в капельно № 5 через день, затем по 2 таб. 3 раза в день за

15-20 минут до еды; S-аденозил L-метионин (Гептрал) в таблетках, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, содержащих 400 мг адеметионина, а также в виде лиофилизированного порошка для инъекций во флаконах. Один флакон содержит 400 мг адеметионина и растворитель L-лизин буферный раствор каустической соды по 5 мл. Препарат назначался в дозе 400 мг в/в капельно на 200,0 мл физиологического раствора через день № 7-10 или по 1 таб х 2 раза в день 14 дней; Урсодеоксихоливая кислота (Урсофальк). Применялся препарат из расчета 10 мг/кг массы тела в сутки, в среднем 750 мг (по 250 мг х 3 раза в день) в течение 14 дней. Также применялась антиоксидантная терапия в виде инфузий аскорбиновой кислоты 5%-ой – 5,0 на 400 мл 5%-ного раствора глюкозы, поливитамины, актовегин по 5,0 мл внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора.

Прерывистый плазмаферез проводили следующим образом: беременную укладывали на функциональную кровать в положении «на боку» с целью предотвращения синдрома «нижней полой вены». Прерывистый (дискретный) плазмаферез проводился следующим образом: эксфузия крови производилась путем пункции локтевой вены в пластмассовые контейнеры «Гемакон 500/300». После тщательного перемешивания кровь помещали в рефрижераторную центрифугу «Bachman» и центрифугировали со скоростью 3000 оборотов в минуту при 22<sup>0</sup>С в течение 6 минут. Плазму, отделившуюся от клеточной массы, удаляли с помощью плазмоекстрактора. Оставшиеся клетки разбавляли 150 мл физиологического раствора и реинфузировали пациентке. За один сеанс производили 1-2 забора крови в зависимости от состояния больной, веса пациентки, переносимости процедуры. Плазмоексфузия производилась от 25-30% объема циркулирующей плазмы. Плазмозамещение осуществлялось препаратами гидроксиэтилированного крахмала (ГЭК 6% или 10%), кристаллоидными растворами в соотношении к удаляемой плазме 2:1. Введение гиперонкотического раствора альбумина проводилось при показателях альбумина в крови ниже 30 г/л. Всем пациенткам назначалась диета с повышенным содержанием белка. Стабилизация крови осуществлялась

за счет 100 мл раствора глюгицира в каждом сдвоенном мешке. Всем пациенткам производилась гепаринизация 50 Ед/кг массы больной. Курс лечения состоял в среднем из 3-4 сеансов ПА с интервалом 2-4 дня в зависимости от данных клинико-лабораторных показателей, характеризующих состояние пациентки, лабораторных показателей, показателей за состоянием плода.

Логическим завершением данного этапа исследования было создание алгоритма обследования и лечения беременных с внутripеченочным холестазом с применением плазмафереза.

*Специальные методы исследования:* Определение содержания общего бляка, альбумина, глюкозы, холестерина, мочевины, креатинина, общего и прямого билирубина, аланинамино- (АЛТ) и аспартатамино- (АСТ) и гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), триглицеридов в сыворотке крови осуществлялось на биохимическом анализаторе с использованием стандартных компьютерных программ и реактивов.

Определение показателей сосудисто-тромбоцитарного и фибринолитического гемостаза. Определение продуктов деградации фибрина и фибриногена (ФДП). Определение активности антитромбина III, протеина С, плазминогена с помощью хромогенных субстратов из набора Behring Coagulation Timer с помощью тест набора Bering (Германия).

Всем беременным проводилось ультразвуковое исследование печени и желчного пузыря на аппарате «Siemens Elegro», работающих в реальном масштабе времени. Мониторное наблюдение за состоянием плода в III триместре осуществлялось с помощью кардиографов 8030А фирмы «Тоиту» (Япония). При анализе КТГ вычислялся показатель состояния плода (ПСП), по формуле, предложенной В.Н.Демидовым (1981). С целью оценки кровотока в системе мать – плацента – плод производили доплерометрическое исследование с помощью приборов «Аloка» ССД – 680 и «Аloка» ССД – 2000 с использованием трансабдоминальных датчиков частотой 3,5 и 5,0 МГц в режиме пульсовой доплерометрической волны.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием пакета программ «Statistica for Windows 6.0» на персональном компьютере. Различия между сравниваемыми величинами признавали статистически достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Ретроспективный анализ архивного материала показал, что частота внутрипеченочного холестаза по годам находилась в пределах 0,17-0,27%.

На основании проведенной статистической обработки данных выявлены значимые факторы риска развития внутрипеченочного холестаза. К ним относятся: наиболее часто встречается у повторнобеременных (68%); наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта (60%); наличие внутрипеченочного холестаза в предыдущие беременности (20%); наступление беременности после стимуляции овуляции или в результате использования ВРТ (16%).

Анализ полученных данных подтверждает высокую частоту сопутствующих общесоматических заболеваний. При этом в I и II группах пациенток наиболее часто встречаемой патологией являлись заболевания желудочно-кишечного тракта (в I группе – 59,3%, во II группе – 22,2%), сердечно-сосудистой системы (в I – 48,2%, во II группе – 44,5%) и мочевыводящих путей (в I – 26%, во II – 33,3%).

При изучении менструальной функции выявлено, что в 85% случаев ни у женщин основной (23) и ни у женщин сравнительной групп (31) не было выявлено нарушений со стороны изучаемых параметров. Средний возраст менархе составил  $12,7 \pm 2,8$  лет в основной и  $13,0 \pm 1,64$  лет в сравнительной группах соответственно. Нарушения менструальной функции по типу альгоменореи было выявлено у 4 (16,7%) основной и у 4 (11,1%) пациенток группы сравнения; по типу олигоменореи у 1 (3,7%) и у 2 (5,5%) женщин соответственно.

В основном внутрипеченочный холестаз беременных встречался у первородящих, что составило 70,4% (19) в основной группе и 86% (31) в группе

сравнения. Важно отметить достаточно высокий процент индуцированных беременностей, наступивших после стимуляции овуляции и беременностей, наступивших после экстракорпорального оплодотворения и подсадки эмбриона (ЭКО и ПЭ) у 14 (38,9%) беременных в группе сравнения и у 10 (37%) беременных в основной группе.

У всех обследованных беременных отмечалась высокая частота воспалительных гинекологических заболеваний. Наиболее часто в анамнезе обследованных женщин выявлялась эрозия шейки матки у 18 (67%) беременных основной группы и 16 (44,5%) в группе сравнения; воспалительные заболевания органов малого таза у 15 (55,5%) и 31 (86,1%) соответственно.

В нашем исследовании интервал возникновения зуда находился от 22 до 35 недель гестации. В группе, где применялся плазмаферез, зуд возникал в среднем в  $31,04 \pm 3,17$  недель, в группе сравнения в  $31,48 \pm 3,45$  недель беременности. Средний срок гестации, при котором был выставлен диагноз внутрипеченочного холестаза беременных составил  $33,93 \pm 3,1$  недель для пациенток основной группы и  $33,65 \pm 3,15$  недель для беременных группы сравнения.

По окончании лечения зуд кожи исчез у всех беременных основной группы, в отличие от группы сравнения, где он сохранялся у 8 беременных (22,2%), что было достоверно выше ( $p < 0,01$ ). Экскориации в местах локализации зуда достоверно чаще отмечались у беременных группы сравнения 15 (42%), в отличие от беременных основной группы 2 (7,4%) ( $p < 0,01$ ). Субъективное окрашивание склер сохранялось у 32 беременных (89%) в группе сравнения, в отличие от 16 беременных (59,3%) в основной группе ( $p < 0,01$ ). Нарушение сна, вызванное зудом кожи, отмечали 13 пациенток в I группе (48,2%) и 31 беременная (86,1 %) в группе сравнения ( $p < 0,01$ ). Изменение цвета стула, за счет развития стеатореи и синдрома мальабсорбции наблюдалось у 17 беременных (63%) I группы и у 32 беременных (89%) беременных II группы соответственно ( $p < 0,05$ ).

Особое внимание нами было уделено анализу течения настоящей беременности у обследуемых пациенток. Так, ранний токсикоз первой половины беременности зарегистрирован у 16 (59,1%) беременных в основной группе, 20 (55,6%) в группе сравнения. Угроза прерывания беременности, на разных сроках гестации, была отмечена у 22 (81,5%) беременных первой группы и у 29 (81,0%) беременных группы сравнения соответственно. Частота железодефицитной анемии легкой и умеренной степени тяжести в анализируемых группах составила соответственно 10 (37%) и 11 (31%). Гестоз легкой степени наблюдался у 1 (3,7%) беременной в основной группе и у 5 (14,0%) беременных в группе сравнения.

Установлена статистически значимая разница в более частом нарушении внутриорганной гемодинамики, приводящей к развитию плацентарной недостаточности у 10 (28,0%) беременных из группы сравнения, которым проводилась комплексная общепринятая терапия холестаза, что явилось значительно выше по сравнению с 1 (3,7%) случаем в группе, где проводился плазмаферез ( $p < 0,05$ ). Синдром задержки развития плода диагностирован у 1 (3,7%) беременной в основной группе и у 6 (17,0%) женщин в группе сравнения.

При ультразвуковом сканировании была получена информация о состоянии гепатобилиарной системы: спленомегалия не зарегистрирована ни в одном из случаев ВХБ. Увеличение печени было зарегистрировано в 3 случаях (11,1%) в основной группе, по сравнению с 2 случаями (5,6%) в группе сравнения. Визуализация желчных путей обнаружила увеличение и уплотнение стенки желчного пузыря у 8 беременных (30%) основной группы и 10 беременных (28%) группы сравнения. Калькулезный желчный пузырь был диагностирован у 4 пациенток (15%) I группы и 3 пациенток (8,3%) II группы соответственно. Аномалии развития желчных путей, в виде перегиба пузыря, наличия перегородки, отмечались у 6 (22,2%) и 5 (14%) беременных в группах исследования соответственно.

При оценке системы гемостаза до начала проводимого лечения в исследуемых группах нами получены данные, свидетельствующие о развитии гиперкоагуляции. Исходный индекс тромбодинамического потенциала (ИТП) был незначительно выше в основной группе. В группе, где проводился плазмаферез отмечено достоверное снижение ИТП, включая послеродовой период, в отличие от группы сравнения, где имелся неуклонный рост этого показателя через неделю после проводимой терапии, с незначительным снижением этого показателя перед предполагаемым родоразрешением. Достоверно значимое различие наблюдалось перед родами и составило в I группе  $14,1 \pm 4,8$  ус.ед, во II группе  $18,1 \pm 7,6$  ус. ед соответственно ( $p < 0,01$ ).

Та же динамика просматривалась в изменении антитромбина III и протеина С. В основной группе после окончания лечения отмечалось уменьшение концентрации антитромбина III в 2,5 раза, по сравнению с исходными данными, что составило 43%, чего нельзя сказать о группе сравнения, где этот показатель остался практически на том же уровне 93% ( $p < 0,01$ ). В группе где проводился плазмаферез концентрация протеина С начинала снижаться уже через неделю после начала лечения. Перед предполагаемым родоразрешением этот показатель был достоверно выше у беременных I группы 96%, по сравнению с беременными II группы 94% ( $p < 0,01$ ).

При исследовании основных биохимических показателей до начала лечения было выявлено, что в I группе (где проводился плазмаферез) наблюдается постепенное снижение щелочной фосфатазы, на фоне проводимого лечения от  $459,85 \pm 27,0$  Ед/л до  $416,9 \pm 29,4$  Ед/л. Однако, в группе сравнения (II группа) такой динамики не выявлено, содержание щелочной фосфатазы оставалось практически на одном уровне от  $445,67 \pm 23,6$  Ед/л до момента родоразрешения  $497,70 \pm 31,0$  Ед/л. В I группе содержание аланинаминотрансферазы (АлАТ) было достоверно выше и составило  $219,48 \pm 33,0$  Ед/л, по сравнению с показателями в группе сравнения  $110,70 \pm 17,1$  Ед/л ( $p < 0,01$ ). Та же разница была отмечена при сравнении содержания аспартатаминотрансферазы (АСаТ). В основной группе этот показатель был  $145,78 \pm 20,88$  Ед/л, во II

группе он составил  $80,21 \pm 16,7$  Ед/л ( $p < 0,01$ ). Повышение концентрации гамма-глутаминтранспептидазы ( $\gamma$ -ГТ) не было отмечено ни в одной исследуемой группе, и составило  $39,57 \pm 8,73$  Ед/л и  $35,2 \pm 6,7$  Ед/л соответственно.

Нами было отмечено, что к концу третьего триместра беременности отмечается гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия. Уровень триглицеридов, в среднем, в I группе составил 7,0 ммоль/л, в группе сравнения 8,0 ммоль/л ( $p > 0,05$ ). Уровень холестерина в сыворотке крови в основной группе был 2,1 ммоль/л, в группе сравнения 4,5 ммоль/л ( $p > 0,05$ ). Достоверные различия отмечались в I и II группе после родов и составили 6,0 ммоль/л и 15,0 ммоль/л соответственно ( $p < 0,01$ ).

Обращает на себя внимание высокая частота встречаемости аллелей В8 у женщин с ВХБ 40% (4), тогда как в группе контроля аллель В8 выявлен у 2-х пациенток (13,3%). Возможно, это объясняется тем, что антиген В8, с повышенной частотой встречается при хронических активных поражениях печени порой неизвестной этиологии.

Сравнительный анализ особенностей течения родов и послеродового периода у женщин обследованных групп показал, что в основной группе только у 11 (41%) беременных женщин наблюдались преждевременные роды, что в 1,5 раза реже, чем в группе сравнения 19 (53%). У 11 (42,3%) беременных сравнительной группы отсутствие эффекта от проводимой терапии, характеризующееся в нарастании кожного зуда, ухудшении внутриутробного состояния плода и основных биохимических показателей, послужило причиной для экстренного абдоминального родоразрешения, путем операции кесарево сечения.

Анализ течения послеродового периода показал, что в основной группе течение было без осложнений, и только в 1 (3,7%) случае осложнился развитием эндометрита. В группе сравнения у 5 (13,9%) женщин послеродовый период протекал с осложнениями: у 4 (11,1%) женщин возник эндометрит, в связи, с чем была произведена вакуум-аспирация; у 1 (2,8%) родильницы по-



слеродовый период осложнился нагноением швов на передней брюшной стенке, с последующим вторичным натяжением.

Для выявления каких-либо особенностей состояния плаценты у беременных с внутрипеченочным холестазом нами было проведено гистологическое исследование 20 плацент. По результатам проведенного исследования было отмечено, что при данной патологии нет каких-либо специфических изменений, в плацентах преобладают очаги кровоизлияния и некрозов без воспалительных изменений. При исследовании оболочек и пуповины, во всех случаях, патологии обнаружено не было.

В основной группе 11 (37%) детей родились недоношенными, в группе сравнения 27 детей (53%), что явилось достоверно значимым ( $p < 0,05$ ).

Наиболее часто встречаемая в период новорожденности патология – инфекционная. В структуре инфекционно-воспалительной патологии следует отметить: пневмонию, везикулез, гнойный трахеобронхит.

В сравнительной группе 31 (61%) новорожденный родился в асфиксии различной степени тяжести, что является достоверно выше, чем в основной группе 10 (33,3%) ( $p < 0,01$ ).

Гипотрофия различной степени выраженности также наблюдалась достоверно чаще в группе сравнения 12 (24%), чем среди новорожденных у женщин основной группы 3 (10%) ( $p < 0,05$ ), возможно это связано с более частым развитием плацентарной недостаточности в группе беременных, которые получали только медикаментозную терапию холестаза.

На основании полученных данных мы смогли отметить, что наличие внутрипеченочного холестаза при беременности неблагоприятно сказывается на внутриутробном состоянии плода. Это выражается в достоверном большем количестве случаев хронической внутриутробной гипоксии плода, плацентарной недостаточности и гипотрофии плода у женщин сравнительной группы, что в свою очередь не может сказаться на дальнейшем состоянии новорожденных. Включение плазмафереза в комплексную терапию внутрипеченочного холестаза позволяет пролонгировать беременность до сроков

оптимального родоразрешения, что дает возможность рождения доношенного жизнеспособного ребенка.

## **ВЫВОДЫ**

1. Плазмаферез, обладающий широким спектром действия, является патогенетически обоснованным и существенно важным в лечении беременных с внутripеченочным холестазаом, который сопровождается нарушением адаптивно-регуляторных механизмов в целом комплексе изменений состояния гемостаза, микроциркуляции, функции естественных систем детоксикации, фето-плацентарного комплекса.
2. Факторами, предрасполагающими и утяжеляющими течение ВХ у беременных, являются хронические заболевания гепатобилиарной системы (60%), проведение программы вспомогательных репродуктивных технологий (16%), рецидивы холестаза в анамнезе (20%), семейная предрасположенность, высокая частота (до 40%) встречаемости локуса HLA B8 у данной категории женщин.
3. Применение дискретного плазмафереза в комплексной терапии внутripеченочного холестаза позволяет достоверно снизить содержание основных биохимических маркеров холестаза: холестерин ( $p < 0,01$ ), конъюгированный билирубин ( $p < 0,05$ ), аланинаминотрансферазы ( $p < 0,01$ ) и аспаратаминотрансферазы ( $p < 0,01$ ), что способствует быстрой регрессии клинических проявления заболевания, уменьшения медикаментозной нагрузки на 25%..
4. Внутripеченочный холестаза сопровождается изменениями в системе гемостаза, выражающемся развитием гиперкоагуляции, протекающей на фоне активации внутрисосудистого свертывания крови. Применение ПА в комплексном лечении внутripеченочного холестаза беременных плазмафереза способствует стабилизации коагуляционного и фибринолитического потенциала крови: снижение уровня фибриногена, индекса тромбопластинового

потенциала ( $p < 0,05$ ), нормализация уровня антитромбина III, протеина С ( $p < 0,01$ ).

5. Комплексная терапия ВХБ с использованием плазмафереза способствует нормализации маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков, улучшению показателей состояния плода и новорожденного, о чем свидетельствует снижение частоты плацентарной недостаточности в 7 раз у беременных основной группы.

6. Разработанный алгоритм ведения беременных с ВХБ с включением в комплексной терапии плазмафереза позволяет пролонгировать беременность до сроков оптимального родоразрешения (в среднем на  $3,5 \pm 1,2$  недели), что способствует рождению доношенного ребенка в 63% случаев (в группе сравнения 47% ( $p < 0,05$ ); снижению частоты рождения новорожденных с гипотрофией (10% и 24% соответственно); уменьшению частоты асфиксии при рождении (33,3% и 61% соответственно,  $p < 0,01$ ), сокращению осложнений послеродового периода, уменьшению сроков пребывания в стационаре в среднем на 2 дня.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Факторами риска предрасполагающими к развитию внутрипеченочного холестаза беременных являются: наличие хронических заболеваний гепатобилиарной системы, проведение программы экстракорпорального оплодотворения, рецидивы холестаза в анамнезе.

На этапе диагностического поиска, всем беременным с подозрением на развитие внутрипеченочного холестаза необходим сбор анамнеза с выявлением факторов риска, осмотр беременной, проведение обследования: развернутый анализ крови, общий анализ мочи, желчные пигмен-

ты мочи, гемостазиограмма, вирусные маркеры гепатита А, В, С, биохимическое исследование (альбумин, креатинин, мочеви́на, фракции билирубина, холестерин, триглицериды, щелочная фосфатаза, ГГТ, АСаТ, АЛаТ). К обязательным инструментальным методам исследования следует отнести УЗИ печени и желчного пузыря, плода и фетоплацентарного комплекса.

2. При проведении лечебно-профилактических мероприятий в комплексной терапии внутripеченочного холестаза показано применение растительных препаратов, мембраностабилизаторов, гепатопротекторов, антиоксидантов, способствующих элиминации экзогенных и эндогенных токсинов: хофитол по 2 капсуле 3 раза в день перед едой; Гептрал по 400 мг на 200,0 мл физиологического раствора в/в капельно или по 1 капсуле 2 раза в день; Урсофальк по 250 мг 3 раза в день после еды.
3. С целью повышения эффективности терапии у беременных с внутripеченочным холестазом, в комплексное лечение следует включить плазмаферез.

Показаниями для проведения лечебного плазмафереза у беременных с внутripеченочным холестазом являются: отсутствие клинического эффекта от традиционных методов лечения, по результатам клинико-лабораторных показателей; выраженные аллергические реакции на используемые препараты; признаки интоксикации; наличие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Противопоказаниями для проведения плазмафереза являются: наличие гипокоагуляции в системе гемостаза, заболевания крови, наличие желчекаменной и мочекаменной болезни.

4. Объем плазмоэкспфузии должен составлять за один сеанс от 20 до 25% объема циркулирующей плазмы. Плазмозамещение проводится растворами гидроксипропилированного крахмала, кристаллоидами, по показаниям раствором альбумина (при снижении уровня белка ниже 60 г/л) в соотношении к плазмоэкспфузии 2:1.

5. Количество сеансов плазмафереза должно быть не менее трех, с интервалом в 2-4 суток. Курс лечения можно повторить через две недели. Контроль за эффективностью проводимой терапии осуществлять по клиническим, гемостазиологическим, данным биохимического анализа крови,
6. Через неделю после проведения плазмафереза необходимо оценить состояние плода методом доплерометрии или кардиомониторного контроля.