

# Бессимптомный внутрипеченочный холестаз беременных: особенности течения, диагностики и лечения

Ю.Б. Успенская, А.А. Шептулин, И.В. Кузнецова, Е.П. Гитель,  
А.В. Мурашко, Н.В. Гончаренко, А.Н. Герасимов, Е.В. Мельник,  
О.М. Тарасова, Е.В. Корсунская, Г.В. Тугаринова,  
А.А. Гиндис, Т.А. Середина

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
(Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

## Asymptomatic intrahepatic cholestasis of pregnancy: features of course, diagnostics and treatment

Yu.B. Uspenskaya, A.A. Sheptulin, I.V. Kuznetsova, Ye.P. Gitel, A.V. Murashko,  
N.V. Goncharenko, A.N. Gerasimov, Ye.V. Melnik, O.M. Tarasova, Ye.V. Korsunskaya,  
G.V. Tugarinova, A.A. Gindis, T.A. Seredina

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Цель исследования.** Оценить особенности течения, диагностики и лечения бессимптомных форм внутрипеченочного холестаза беременных (ВХБ).

**Материал и методы.** Лабораторным маркером ВХБ служило повышение уровня определявшихся суммарных сывороточных желчных кислот (ЖК). У пациенток оценивали клиничко-anamnesticheskie данные, исход беременности, лабораторные биохимические показатели до лечения, а также в динамике через 1 и 2 нед после начала терапии урсодезоксихолевой кислотой в дозе от 500 мг до 2 г в сутки.

**Результаты.** Из 97 беременных с лабораторно подтвержденным ВХБ кожный зуд наблюдался у 70 (72,2%), отсутствовал в 27 (27,8%). Достоверных различий в клиничко-anamnesticheskih показателях, частоте неблагоприятных исходов для плода, биохимических показателях до начала лечения между пациентками с манифестным и бессимптомным течением ВХБ не отмечено. При ВХБ, сопровождавшемся кожным зудом, скорость и выраженность снижения активности печеночных трансаминаз были

**Aim of investigation.** To assess the features of course, diagnosis and treatment of asymptomatic intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP).

**Material and methods.** Total serum level of bile acids (BA) was utilized as laboratory marker of ICP. Physical status and past history data, pregnancy outcome, biochemical laboratory tests prior to treatment and within the treatment dynamics in 1 and 2 wks after onset of therapy by ursodeoxycholic acid in daily dose of 500 mg to 2 g.

**Results.** Pruritus was observed in 70 (72.2%) of 97 pregnant patients with laboratory confirmed ICP and was absent in 27 (27.8%). No significant differences in physical signs, features of past history, fetal value rate and biochemical tests prior to treatment between patients with overt and asymptomatic ICP course were noted. Efficacy and liver enzymes decrease rate was significantly higher in ICP associated to skin itching, than in asymptomatic forms ( $p < 0.001$ ). No significant differences in dynamics of serum BA level in study groups during treatment were detected.

Успенская Юлия Борисовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: jusp@mail.ru; 1199991, г. Москва, ул. Еланского, д. 2, стр. 1

Uspenskaya Yulia B. — MD, lecturer, chair of obstetrics and gynecology of #1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: jusp@mail.ru; 1199991, Moscow, Yelanskogo St., 2, bld. 1.

Поступила: 29.11.2017 / Received: 29.11.2017

достоверно выше, чем при бессимптомных формах ( $p < 0,001$ ). Значимых различий в динамике уровня сывороточных ЖК на фоне лечения в изучаемых группах не выявлено.

**Заключение.** Отсутствие достоверных различий в клиническом течении, частоте развития осложнений беременности и лабораторных признаках повреждения печени позволяет рассматривать ВХБ без кожного зуда как бессимптомную форму заболевания. При бессимптомных формах ВХБ существуют такие же риски для плода, как и при его классических формах. В связи с этим представляется целесообразным проводить лабораторный скрининг беременных на содержание сывороточных ЖК для выявления субклинически протекающего ВХБ.

**Ключевые слова:** внутрипеченочный холестаз беременных, бессимптомное течение внутрипеченочного холестаза беременных, кожный зуд, желчные кислоты, осложнения беременности.

**Conclusion.** Absence of significant differences in clinical course, pregnancy-related morbidity and laboratory signs of hepatocellular damage allows to consider ICP without skin itching as asymptomatic form of disease. Asymptomatic forms of ICP are associated to the same risks for fetus, as the classical ones. Therefore it is reasonable to carry out screening of asymptomatic forms of ICP in pregnant women by serum BA level.

**Key words:** intrahepatic cholestasis of pregnancy, asymptomatic intrahepatic cholestasis of pregnancy, pruritus, bile acids, pregnancy-associated morbidity.

**Для цитирования:** Успенская Ю.Б., Шептулин А.А., Кузнецова И.В., Гитель Е.П., Мурашко А.В., Гончаренко Н.В., Герасимов А.Н., Мельник Е.В., Тарасова О.М., Корсунская Е.В., Тугаринова Г.В., Гиндис А.А., Середина Т.А. Бессимптомный внутрипеченочный холестаз беременных: особенности течения, диагностики и лечения. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(2):56-64 DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-56-64

**For citation:** Uspenskaya Yu.B., Sheptulin A.A., Kuznetsova I.V., Gitel Ye.P., Murashko A.V., Goncharenko N.V., Gerasimov A.N., Melnik Ye.V., Tarasova O.M., Korsunskaya Ye.V., Tugarinova G.V., Gindis A.A., Seredina T.A. Asymptomatic intrahepatic cholestasis of pregnancy: features of course, diagnostics and treatment. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(2):56-64 DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-56-64

## Вступление

*Внутрипеченочный холестаз беременных* (ВХБ) — одно из самых распространенных заболеваний печени, ассоциированных с беременностью. Распространенность ВХБ варьирует в различных географических зонах и этнических группах и в среднем достигает 1,5–2% [1–3].

В основе заболевания лежит нарушение транспорта желчи из гепатоцита в желчные каналцы у предрасположенных лиц преимущественно во второй половине беременности под влиянием высоких концентраций половых гормонов [4]. Заболевание имеет доброкачественное течение и спонтанно разрешается после родов. Вместе с тем для плода ВХБ ассоциирован с высоким риском перинатальных осложнений.

Основной клинический симптом, определяющий диагностический поиск в направлении ВХБ, — кожный зуд.

### Механизмы формирования и клиническая значимость кожного зуда при ВХБ

Традиционно принято считать, что кожный зуд является неотъемлемым симптомом ВХБ. При ВХБ, как и при внутрипеченочном холестазе любой этиологии, кожный зуд возникает в результате попадания *желчных кислот* (ЖК), других

компонентов желчи и пруритогенов в системный кровоток и периферические ткани [5].

Согласно классическим представлениям, ВХБ манифестирует кожным зудом во II–III 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, аутоксина и липофосфатидной кислоты, некоторых сульфатированных метаболитов прогестерона и влияния высоких концентраций эстрогенов на активацию серотонинергических и опиоидных путей нейротрансмиссии [6–12].

Важно отметить, что наличие и выраженность кожного зуда при хронических холестатических заболеваниях печени не считают прогностически значимыми факторами, в ряде случаев они не отражают тяжесть холестаза [13, 14].

Учитывая изложенное, 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, как правило, проводят лишь при наличии у беременных

кожного зуда или (в тяжелых случаях) при развитии желтухи, появлении желчных пигментов в моче или стеатореи, а также при случайном выявлении лабораторных признаков поражения печени. В литературе имеются единичные описания пациенток с ВХБ, протекавшим без зуда, однако крупных исследований, посвященных изучению бессимптомных форм ВХБ, не проводили. В единственном ретроспективном исследовании, проведенном D. Feng и соавт. [15], оценивали исходы беременности у пациенток с ВХБ и беременных, не имевших кожного зуда, но у которых был повышен уровень ЖК в сыворотке крови. При сравнительном анализе исходов беременности риск мертворождения у пациенток, у которых отсутствовали симптомы ВХБ, не отличался от аналогичного риска у пациенток с ВХБ, сопровождавшимся кожным зудом, или даже превосходил его (3,5 и 0,5% соответственно;  $p < 0,001$ ).

Указанные обстоятельства обуславливают необходимость своевременного выявления бессимптомно протекающих форм ВХБ и изучения особенностей их течения.

### Лабораторная диагностика ВХБ

Известно, что общепринятые лабораторные маркеры холестаза далеко не всегда могут играть роль в диагностике ВХБ. Так, активность  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) и уровень билирубина могут оставаться в пределах нормальных значений. Определение щелочной фосфатазы (ЩФ) как маркера холестаза теряет свою специфичность у беременных, так как в этот период дополнительным источником этого фермента становится плацента и активность его продукции линейно возрастает с увеличением срока беременности. Печеночные трансаминазы — аланинаминотрансфераза (АлАТ) и аспаратаминотрансфераза (АсАТ) — являются универсальными маркерами разрушения гепатоцитов разного генеза, и повышение их уровня лишь сигнализирует о необходимости поиска причин повреждения печени. При физиологическом течении беременности активность 5-нуклеотидазы умеренно повышается, начиная со II триместра.

Наиболее информативным и чувствительным маркером ВХБ является повышенный уровень ЖК. Суммарную концентрацию ЖК выше 8–10 мкмоль/л считают диагностически значимой [3, 16, 17]. Именно с повреждающим воздействием ЖК в высоких концентрациях на проводящие пути сердца, легочную ткань плода и сосуды плаценты связывают развитие перинатальных осложнений [18].

**Цель** настоящего исследования — оценить особенности течения, диагностики и лечения бессимптомных форм ВХБ.

## Материал и методы исследования

Исследование проводили на базе УКБ № 2 в Клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. В исследование были включены 97 беременных с лабораторно подтвержденным ВХБ. В качестве основного лабораторного маркера, подтверждающего наличие ВХБ, использовали повышенный уровень суммарных ЖК в сыворотке крови — выше 8 мкмоль/л. На первом этапе исследования концентрацию ЖК определяли лишь у беременных, предъявлявших жалобы на кожный зуд, на втором этапе скрининг на ЖК проводили всем беременным, поступившим на стационарное лечение. Определяли лабораторные маркеры инфекционной этиологии повреждения и хронических аутоиммунных заболеваний печени (первичный билиарный цирроз, аутоиммунный гепатит).

В процессе обследования оценивали выраженность кожного зуда по шкале от 0 до 3 баллов, определяли стандартные лабораторные биохимические маркеры повреждения печени (АсАТ, АлАТ, ГГТП, ЩФ, билирубин) и ЖК на этапе постановки диагноза, а также через 1 и 2 нед после начала лечения *урсодезоксихолевой кислотой* (УДХК) в дозе от 500 мг до 2 г в сутки. Критериями исключения были инфекционные и иммунные причины холестаза, а также механическая желтуха.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 21. Доверительные границы к частоте рассчитывали на основе биномиального распределения. Достоверность различий частот определяли с помощью теста «хи-квадрат» (для таблиц «2 на 2» — в точном решении Фишера). Для описания числовых показателей приведены значения среднего арифметического ( $M$ ), среднеквадратичного отклонения ( $\sigma$ ), статистической погрешности среднего ( $m$ ), медианы ( $Me$ ) и других квартилей.

Достоверность различий среднего в группах определяли с использованием дисперсионного анализа, различия распределений в группах — с помощью непараметрических критериев Колмогорова—Смирнова и Манна—Уитни. Связь числовых показателей друг с другом описывали с помощью коэффициента корреляции Пирсона и непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Различия считали достоверными (статистически значимыми) при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Из 97 беременных с лабораторно подтвержденным ВХБ клинические проявления (кожный зуд) наблюдались у 70 (72,2%) и отсутствовали у 27 (27,8%).

Таблица 1

Характеристика исходных клинико-anamnestических данных пациенток с ВХБ  
в зависимости от наличия или отсутствия кожного зуда

Table 1

Features of baseline physical and past history data of patients with ICP according  
to the presence or absence of pruritus

Показатель	Пациентки с бессимптомным ВХБ (n=27)		Пациентки с ВХБ, протекавшим с кожным зудом (n=70)		P
	абс. число	%	абс. число	%	
Многоплодная беременность	6	22,2 (ДИ: 11,1–38,1)	14	20,0 (ДИ: 12,5–29,7)	0,505
Беременность после использования 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

Примечание. ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 2

Характеристика исходных клинических и биохимических показателей пациенток с ВХБ  
в зависимости от наличия или отсутствия кожного зуда

Table 2

Features of baseline clinical and biochemical tests of patients with ICP according  
to the presence or absence of pruritus

Показатель	Пациентки с бессимптомным ВХБ (n=27)			Пациентки с ВХБ, протекавшим с кожным зудом (n=70)			Достоверность различий		
	M	$\sigma$	m	M	$\sigma$	m	$p_1$	$p_2$	$p_3$
Возраст, годы	30,44	4,41	0,85	29,39	5,47	0,65	0,371	0,31	0,49
Срок беременности на момент диагностики ВХБ, нед	29,48	9,61	1,85	29,71	7,75	0,93	0,902	0,301	0,195
ЖК, мкмоль/л	32,74	16,18	3,11	32,94	28,99	3,47	0,973	0,64	0,807
АлАТ, ЕД/л	56,59	19,43	3,74	72,27	50,40	6,02	0,12	0,803	0,113
АсАТ, ЕД/л	43,19	12,44	2,39	50,67	29,00	3,47	0,199	0,885	0,1
ГГТП, ЕД/л	63,11	16,79	3,23	42,80	25,25	3,02	<0,001	<0,001	<0,001
ЩФ, ЕД/л	136,26	59,39	11,43	214,51	167,41	20,01	0,02	0,001	0,012
Уровень общего билирубина, мкмоль/л	9,91	2,16	0,42	15,33	8,54	1,02	0,002	<0,001	<0,001
Уровень прямого билирубина, мкмоль/л	3,42	0,77	0,15	3,76	2,26	0,27	0,45	0,476	0,235

Примечание.  $p_1$  – достоверность различия средних (дисперсионный анализ),  $p_2$  – критерий Манна–Уитни,  $p_3$  – критерий Колмогорова–Смирнова.

*Исходные клинико-anamnestические данные и лабораторные показатели у пациенток с клинически манифестной и бессимптомной формами ВХБ*

Характеристика пациенток с ВХБ и исходные результаты проведенных им лабораторных исследований в зависимости от наличия или отсутствия кожного зуда представлены в табл. 1 и 2.

При сравнительной оценке клинико-anamnestических данных достоверных различий в возрасте, сроке беременности на момент диагностики ВХБ, продолжительности ВХБ, частоте выявления

многоплодной беременности, билиарного сладжа, реактивации холестаза после его регресса на фоне лечения у пациенток, у которых отмечался кожный зуд и у которых он отсутствовал, не установлено.

Интересными оказались результаты сравнительного анализа частоты использования ВРТ для наступления беременности и проведения гормональной терапии во время беременности. Из 27 пациенток, у которых не было кожного зуда, ВРТ применяли у 6 (22,2% ДИ: 11,1–38,1%), а из 70 пациенток, у которых наблюдался зуд, – у 18 (25,7% ДИ: 17,2–36,0%;  $p=0,47$ ). Таким образом,

Таблица 3

Частота возникновения осложнений беременности у пациенток с ВХБ в зависимости от наличия или отсутствия кожного зуда

Table 3

Pregnancy associated morbidity rate in patients with ICP according to the presence or absence of pruritus

Осложнения	Пациентки с бессимптомным ВХБ (n=27)		Пациентки с ВХБ, протекавшим с кожным зудом (n=70)		P
	абс. число	%	абс. число	%	
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

независимо от наличия кожного зуда у пациенток с ВХБ программы ВРТ использовали значительно чаще, чем в общей популяции, в которой лишь 1–2% беременностей наступает после применения ВРТ [19].

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, у которых наблюдался кожный зуд, статистически достоверно чаще принимали гормональные препараты, чем пациентки с бессимптомным ВХБ. Из 70 пациенток с кожным зудом гормональные препараты принимали 52 (74,3% ДИ: 64,0–82,8%), из 27 пациенток, у которых не было кожного зуда, — 9 (33,3% ДИ: 19,4–50,2%; различия достоверны —  $p < 0,001$ ).

При сравнительном анализе исходных лабораторных показателей у пациенток с клинически манифестным и бессимптомным ВХБ достоверных различий в уровнях ЖК, АсАТ, АлАТ и прямого билирубина не выявлено. Вместе с тем у пациенток, у которых был кожный зуд, достоверно выше были показатели 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 ( $p_1 = < 0,001$ ,  $p_2 < 0,001$ ,  $p_3 < 0,001$ ; см. табл. 2). Однако эти различия можно считать клинически не значимыми, учитывая невысокую информативность изолированного определения этих показателей для диагностики ВХБ. В табл. 3 представлены результаты сравнительной оценки частоты возникновения осложнений беременности у пациенток с клинически манифестным и бессимптомным течением ВХБ.

Согласно приведенным данным, частота возникновения осложнений беременности (преждевременные роды, внутриутробная гипоксия плода, преэклампсия, антенатальная гибель плода,

выполнение кесарева сечения) достоверно не различалась у пациенток с клинически манифестным и бессимптомным ВХБ. Вместе с тем оценить истинную достоверность различий в частоте выполнения кесарева сечения сложно не только по объективным причинам, но и вследствие влияния на принятие решения о способе родоразрешения других факторов (субъективное мнение беременной и врачей).

У повторнородящих с клинически манифестным и бессимптомным ВХБ достоверных различий в частоте возникновения осложнений (антенатальная гибель плода, преэклампсия, внутриутробная гипоксия плода, внутриутробная задержка роста плода, преждевременные роды) во время предыдущих беременностей не выявлено.

#### *Сравнительная оценка динамики лабораторных показателей у пациенток с клинически манифестным и бессимптомным ВХБ на фоне лечения*

Результаты сравнительной оценки динамики биохимических показателей (уровни ЖК, АлАТ, АсАТ) в группах пациенток с клинически выраженным и бессимптомным ВХБ представлены в табл. 4. У пациенток с кожным зудом средний уровень АлАТ через 1 нед лечения был выше (53,44 ЕД/л), чем у пациенток без кожного зуда (49,81 ЕД/л;  $p_3 = 0,043$ ), но к концу 2-й недели лечения он снижался более отчетливо (соответственно 38,84 и 42,19 ЕД/л;  $p_3 < 0,001$ ).

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

Таблица 4

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

Table 4

Dynamics of biochemical tests in patients with clinically overt and asymptomatic forms of ICP the background of UDCA treatment

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

Примечание. p<sub>1</sub> – достоверность различия средних, p<sub>2</sub> – критерий Манна–Уитни, p<sub>3</sub> – критерий Колмогорова–Смирнова

Таблица 5

Корреляционные связи между изменениями биохимических показателей у пациенток с ВХБ на фоне лечения

Table 5

Correlation between biochemical changes in patients with ICP at the background of treatment

Показатель		Коэффициент корреляции Пирсона r	p	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена ρ	p
Уровень ЖК	Активность АлАТ	0,212	0,037	0,161	0,115
Уровень ЖК	Активность АсАТ	0,206	0,044	0,12	0,245
Уровень ЖК	Уровень общего билирубина	0,085	0,413	0,105	0,313

Таблица 6

Корреляционные связи между уровнем ЖК в сыворотке крови и выраженностью кожного зуда у пациенток с клинически манифестной формой ВХБ на фоне лечения

Table 6

Correlation between serum BA level and pruritus severity in patients with clinically overt form of ICP at the background of treatment

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

Таблица 7

Корреляционные связи между уровнем АлАТ и выраженностью кожного зуда у пациенток с клинически манифестной формой ВХБ на фоне лечения

Table 7

Correlation serum ALT level and pruritus severity in patients with clinically overt form of ICP at the background of treatment

Уровень АлАТ	Выраженность кожного зуда	Коэффициент корреляции	р	Коэффициент ранговой корреляции	р
Исходно	Исходно	0,23	0,023	0,121	0,239
Исходно	Через 1 нед лечения	0,38	<0,001	0,273	0,007
Исходно	Через 2 нед	0,371	<0,001	0,277	0,006
Через 1 нед	Исходно	0,138	0,178	-0,017	0,869
Через 1 нед	Через 1 нед	0,342	0,001	0,165	0,107
Через 1 нед	Через 2 нед	0,364	<0,001	0,234	0,021
Через 2 нед	Исходно	-0,013	0,897	-0,297	0,003
Через 2 нед	Через 1 нед	0,266	0,009	0,033	0,748
Через 2 нед	Через 2 нед	0,288	0,004	0,167	0,104

Таблица 8

Корреляционные связи между уровнем АсАТ и выраженностью кожного зуда у пациенток с клинически манифестной формой ВХБ на фоне лечения

Table 8

Correlation between serum AST level and pruritus severity in patients with clinically overt form of ICP at the background of treatment

Уровень АсАТ	Выраженность кожного зуда	Коэффициент корреляции	р	Коэффициент ранговой корреляции	р
Исходно	Исходно	0,187	0,067	0,076	0,457
Исходно	Через 1 нед	0,345	0,001	0,198	0,052
Исходно	Через 2 нед	0,255	0,012	0,278	0,006
Через 1 нед	Исходно	0,116	0,256	-0,018	0,86
Через 1 нед	Через 1 нед	0,351	<0,001	0,154	0,133
Через 1 нед	Через 2 нед	0,275	0,006	0,272	0,007
Через 2 нед	Исходно	-0,083	0,423	-0,242	0,018
Через 2 нед	Через 1 нед	0,164	0,11	0,027	0,795
Через 2 нед	Через 2 нед	0,247	0,015	0,231	0,023

Таким образом, при ВХБ, сопровождавшимся кожным зудом, снижение уровня АлАТ и АсАТ на фоне лечения было более выраженным, чем при его бессимптомной форме.

При этом значимых различий в динамике уровня ЖК в группах пациенток с бессимптомным и клинически манифестным ВХБ на фоне лечения не выявлено, что свидетельствует об отсутствии влияния клинических проявлений ВХБ на динамику уровня ЖК в процессе лечения.

Примечательно отсутствие корреляции изменения уровня ЖК с динамикой других лабораторных показателей в процессе лечения (табл. 5). Это свидетельствует о том, что изменение уровня ЖК не взаимосвязано с динамикой количества других биохимических маркеров повреждения печени, в связи с чем при контроле эффективно-

сти лечения ВХБ следует опираться на динамику содержания ЖК в сыворотке крови.

Установлены высокодостоверные корреляции между уровнями ЖК, АсАТ, АлАТ и выраженностью кожного зуда (табл. 6–8). При этом наиболее сильной была связь исходного уровня ЖК не с исходной выраженностью кожного зуда, а с его выраженностью через 1 и 2 нед лечения ( $p=0,03$ ,  $p<0,001$  и  $p<0,001$  соответственно). Таким образом, динамику выраженности кожного зуда на фоне лечения можно рассматривать как отражение эффективности снижения уровня ЖК и активности трансаминаз. Эффективность лечения у пациенток с бессимптомным ВХБ оценивают с помощью контроля динамики уровня ЖК и активности трансаминаз на фоне проводимой терапии.

## Обсуждение результатов исследования

Отсутствие достоверных различий в частоте возникновения осложнений беременности и исходных значениях лабораторных биохимических показателей у пациенток с ВХБ, у которых наблюдался кожный зуд, и у тех, у которых он отсутствовал, позволяет выделить бессимптомный ВХБ как отдельную субклиническую форму заболевания.

Латентное течение бессимптомных форм холестаза приводит к «ускользанию» из диагностического поля зрения врача пациенток группы риска развития неблагоприятных исходов беременности. Скрининг беременных независимо от наличия кожного зуда, включающий определение уровня ЖК в сыворотке крови на втором этапе обследования, показал, что распространенность бессимптомных форм ВХБ достаточно высока и, возможно, сопоставима с частотой развития его «классической» формы. Таким образом, проведение скрининга с определением уровня сывороточных ЖК целесообразно не только у пациенток с клиническими проявлениями ВХБ, но и у тех, у которых кожный зуд отсутствует, при обнаружении следующих факторов: повышение активности биохимических печеночных маркеров, наличие ВХБ в семейном анамнезе, хронические холестатические заболевания печени. В ряде случаев истинную причину развития осложнений беременности у пациенток с недиагностированным бессимптомным ВХБ установить не удастся, в связи с чем выбор акушерской тактики ведения и лечения пациенток осуществляют 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 схожей частоте возникновения осложнений беременности у повторно-родящих пациенток во время предыдущих беременностей независимо от наличия кожного зуда, можно предположить, что часть осложненных беременностей — следствие недиагностированного латентно протекавшего ВХБ. Известно, что частота рецидивирования ВХБ при последующих беременностях достигает 45–70% [20], поэтому представляется целесообразным для выявления ВХБ проводить обследование и тех женщин, в анамнезе которых имеются указания на гестационные

осложнения (преждевременные роды, внутриутробная гипоксия плода, антенатальная гибель плода, преэклампсия, плацентарная недостаточность) во время предыдущих беременностей, и тех, у которых существует риск развития этих осложнений во время настоящей беременности.

Результаты исследования свидетельствуют о более медленном снижении активности печеночных трансаминаз на фоне лечения у пациенток с бессимптомным ВХБ по сравнению с таковым у беременных с клинически манифестным ВХБ.

Изменение выраженности кожного зуда коррелирует со снижением уровня ЖК в сыворотке крови и отражает эффективность лечения ВХБ. Для оценки эффективности лечения пациенток с бессимптомным ВХБ необходим динамический контроль лабораторных показателей.

Оценка результатов исследования лимитируется тем, что лабораторный скрининг уровня сывороточных ЖК проводили не в общей популяции беременных, а среди пациенток, находившихся под наблюдением по поводу различной акушерской патологии или в связи с выявленными изменениями содержания биохимических лабораторных маркеров повреждения печени.

Для оценки истинной распространенности ВХБ, в том числе его бессимптомных форм, требуются дальнейшие исследования со скринингом всех беременных.

## Выводы

Помимо больных с классической клинически манифестной формой ВХБ, протекающей с кожным зудом, встречаются беременные, у которых отмечаются лабораторные признаки ВХБ при отсутствии кожного зуда.

Отсутствие достоверных различий в течении заболевания, частоте развития осложнений беременности, выраженности лабораторных изменений в группах пациенток с ВХБ, протекавшим с кожным зудом и без него, позволяет рассматривать последний вариант течения заболевания как бессимптомную (субклиническую) форму ВХБ.

Для контроля эффективности лечения пациенток с бессимптомно протекающим ВХБ целесообразен динамический контроль уровня ЖК в сыворотке крови.

С учетом повышенного риска развития осложнений для плода у пациенток с ВХБ целесообразно проведение скрининга беременных для выявления субклинически протекающего ВХБ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## Список литературы / References

1. Keitel V., Dröge C., Stepanow S. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP): case report and review of the literature. *Z Gastroenterol* 2016; 54: 1327-33.
2. Герок В., Блюм Х.Е. Заболевания печени и желче-выделительной системы: Пер. с нем. М.: МЕДпресс-информ; 2009 [Gerok W. Blum H.E. Diseases of the liver and bile excretory system. German transl. M.: Medpress-inform; 2009].
3. Maier K.P. Hepatitis – Hepatitisfolgen. Auflage. Bern: Hans Huber Verlag; 2010.
4. Bacq Y., Sapay T., Brechot M.C. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997;26:358-64.
5. Lindor K.D., Gershwin M.E., Poupon R., Kaplan M., Bergasa N.V., Heathcote E.J. et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:291-308. doi: 10.1002/hep.22906.
6. Alemi F., Kwon E., Poole D.P., Lieu T., Lyo V., Cattaruzza F., Cevikbas F., Steinhoff M., Nassini R., Materazzi S., Guerrero-Alba R., Valdez-Morales E., Cottrell G.S., Schoonjans K., Geppetti P., Vanmer S.J., Bunnett N.W., Corvera C.U. The TGR5 receptor mediates bile acid-induced itch and analgesia. *J Clin Invest* 2013; 123: 1513-30.
7. Kuiper E.M., Hansen B.E., de Vries R.A., den Ouden-Muller J.W., van Ditzhuijsen T.J., Haagsma E.B. et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2009;136:1281-7. doi: 10.1053/j.gastro.2009. 01.003.
8. Kremer A.E., Bolier R., Dixon P.H., Geenes V., Chambers J., Tolenaars D., Ris-Stalpers C., Kaess B.M., Rust C., van der Post J.A., Williamson C., Beuers U., Oude Elferink R.P. Autotaxin activity has a high accuracy to diagnose intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 2015; 62:897-904.
9. Jones E.A., Bergasa N.V. The pruritus of cholestasis: from bile acids to opiate agonists. *Hepatology* 1990;11:884-7. doi: 10.1002/hep.1840110526.
10. Beuers U., Kremer A.E., Bolier R., Elferink R.P. Pruritus in cholestasis: facts and fiction. *Hepatology* 2014;60:399-407. doi: 10.1002/hep.26909.
11. Abu-Hayyeh S., Ovardia C., Lieu T., Jensen D.D., Chambers J., Dixon P.H., Lovgren-Sandblom A., Bolier R., Tolenaars D., Kremer A.E., Syngelaki A., Noori M., Williams D., Marin J.J., Monte M.J., Nicolaidis K.H., Beuers U., Oude-Elferink R., Seed P.T., Chappell L., Marschall H.U., Bunnett N.W., Williamson C. Prognostic and mechanistic potential of progesterone sulfates in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. *Hepatology* 2016;63: 1287-98.
12. Boonstra K., Beuers U., Ponsioen C.Y. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol* 2012;56:1181-8. doi: 10.1016/j.jhep.2011.10.025.
13. Momah N., Lindor K.D. Primary biliary cirrhosis in adults. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;8:427-33. doi: 10.1586/17474124.2014. 888950.
14. Bolier R., Oude Elferink R.P., Beuers U. Advances in pathogenesis and treatment of pruritus. *Clin Liver Dis* 2013;17:319-29. doi: 10.1016/j.cld.2012.11.006.
15. Feng D., He W. Asymptomatic elevated total serum bile acids representing an unusual form of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2016 Sep;134(3):343-4. doi: 10.1016/j.ijgo.2016.04.004. Epub 2016 May 25.
16. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2017 [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Zharkova M.S. et al. Algorithms of diagnosis and treatment in hepatology. 2<sup>nd</sup> ed. M.: Medpress-inform; 2017].
17. Pařízek A., Šimják P., Černý A. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Hepatol* 2016; 15(5): 757-61.
18. Успенская Ю.Б., Гончаренко Н.В. Современное состояние проблемы холестаза у беременных. Проблемы женского здоровья 2013; (3): 70-7 [Uspenskaya Yu.B., Goncharenko N.V. Cholestasis of pregnancy: State-of-the-art. *Problemy zhenskogo zdorovya* 2013; (3):70-7].
19. Кешшьян Е.С., Царегородцев А.Д., Зиборова М.И. Состояние здоровья и развитие детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения. Рос вестн перинатал педиатр 2014;5:15-25 [Keshishyan Ye.S., Tsaregorodtsev A.D., Ziborova M.I. State of health and development of the children born after in vitro fertilization. *Ros vestn perinatal pediater* 2014; 5:15-25].
20. Hay J.E. Liver disease in pregnancy. *Hepatology* 2008 Mar; 47(3):1067-76.