



EARLY NEONATAL COMPLICATIONS IN CHOLESTATIC HEPATOSIS OF PREGNANCY (CLINICAL CASES FROM PRACTICE)

Tophara Ye.N.
Abdurahmanova B.R.
Alikulova Sh.A.
Niyazmetov R.E.
Matyakubov B.B.

(Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers, Department of Obstetrics and Gynecology, Uzbekistan)
<https://doi.org/10.5281/zenodo.13984829>

ARTICLE INFO

Received: 16th October 2024
Accepted: 22th October 2024
Online: 23th October 2024

KEYWORDS

Cholestatic hepatitis of pregnancy, perinatal mortality, respiratory distress syndrome of the newborn, morphological studies of the fetus.

ABSTRACT

Cholestatic hepatitis of pregnancy (CHP) is the most common liver pathology during pregnancy. This disease has a complex multifactorial pathogenesis. The main clinical manifestation is skin itching without skin rashes. CHP leads to the development of pregnancy complications such as premature birth, severe respiratory distress syndrome, often accompanied by meconium staining of amniotic fluid. These complications of pregnancy and the perinatal period are accompanied by high perinatal morbidity and mortality. In this article, we describe two cases of pregnancy complicated by intrahepatic cholestasis, with early neonatal death of newborns in two perinatal centers in Tashkent. The conducted anamnestic, clinical and pathomorphological study, as well as the identification of possible predictors of perinatal death of newborns from mothers with cholestatic hepatitis of pregnancy will help prevent negative outcomes in the future.

РАННИЕ НЕОНАТАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ХОЛЕСТАТИЧЕСКОМ ГЕПАТОЗЕ БЕРЕМЕННЫХ (КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ)

Топхара Е.Н.
Абдурахманова Б.Р.
Аликулова Ш.А.
Ниязметов Р.Э.
Матякубов Б.Б.

(Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, кафедра акушерства и гинекологии, Узбекистан)
<https://doi.org/10.5281/zenodo.13984829>

ARTICLE INFO

Received: 16th October 2024
Accepted: 22th October 2024
Online: 23th October 2024

KEYWORDS

ABSTRACT

Холестатический гепатоз беременных (ХГБ) - наиболее частая патология печени во время беременности. Данное заболевание имеет сложный многофакторный



Холестатический гепатоз беременных, перинатальная смертность, респираторный дистресс-синдром новорожденных, морфологические исследования плода.

патогенез. Основным клиническим проявлением является кожный зуд без кожных высыпаний. ХГБ приводит к развитию таких осложнений беременности, как преждевременные роды, тяжелый респираторный дистресс-синдром, часто сопровождаемый меконияльным окрашиванием околоплодных вод. Эти осложнения течения беременности и перинатального периода сопровождаются высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью. В этой статье нами описаны два случая беременности, осложненной внутрипеченочным холестазом, с ранней неонатальной гибелью новорожденных в двух перинатальных центрах г. Ташкента. Проведенное анамнестическое, клиническое и патоморфологическое изучение, а также выявление возможных предикторов перинатальной смерти новорожденных от матерей с холестатическим гепатозом беременных в будущем позволят предотвращать негативные исходы.

Введение. Холестатический гепатоз беременных – дистрофическое поражение печени, обусловленное повышенной чувствительностью гепатоцитов к половым гормонам и генетически детерминированными энзимопатиями, функциональное проявление которого — обменные нарушения холестерина и жёлчных кислот в гепатоцитах, а вследствие этого — нарушение процессов желчеобразования и оттока жёлчи по внутридольковым жёлчным протокам, манифестирующее в конце второго или в начале третьего триместра беременности и спонтанно прекращающееся через 2-3 недели после родоразрешения [1] [1-7].

Частота варьирует в широких пределах от 0,2 до 27% в зависимости от расово-этнической принадлежности и географического места проживания, являясь второй по частоте причиной желтухи у беременных (после вирусного гепатита). Наиболее часто эта патология встречается на Кавказе (до 27,6%), в Чили и Боливии (15,1%), в скандинавских странах (2,8%) [3] [9]. В странах Европы, Азии, Северной и Южной Америки, Австралии распространённость составляет менее 1% [21].

Клиническими проявлениями ХГБ являются: кожный зуд (80-90 % случаев), желтуха (у 10-15 % пациенток), тошнота, боль в животе, снижение аппетита, слабость и бессонница. Клиническое значение ХГБ заключается в потенциальном риске для плода (спонтанные или ятрогенные преждевременные роды, асфиксия во время родов, антенатальная гибель плода) [3, 8-11].

Преждевременные роды у женщин с ВПХ наблюдаются в 30-40 % случаев [3]. Исследователи предполагают, что в основе патогенеза преждевременных родов на фоне ХГБ находится повышение чувствительности миометрия к эндогенному окситоцину, а также выделение простагландинов печенью плода на фоне накопления в ней желчных



кислот [4]. Мекониальное окрашивание околоплодных вод, как один из маркеров антенатального дистресса плода, имеет место в 16-58 % всех случаев ХГБ и в 100 % случаев при антенатальной гибели плода на фоне данной патологии [3]. При этом состоянии перинатальная смертность повышается в 4 раза в сравнении с родами при светлых водах. Грозным осложнением мекониального окрашивания околоплодных вод является «синдром аспирации мекония» плодом анте- или интранатально, при котором развивается аспирационная пневмония, приводящая 4-19 % новорожденных к летальному исходу.

Частота респираторного дистресс-синдрома новорожденных (РДС) от матерей с ВПХ достигает 28,6 %, что в два раза выше, чем средняя частота в популяции для детей, рожденных преждевременно [5]. РДС, в свою очередь, является причиной 30-50 % неонатальных смертей недоношенных новорожденных. По мнению E. Herrera et al., респираторный дистресс-синдром новорожденного на фоне ВПХ возникает в результате изменения активности фосфолипазы А2 в альвеолах младенцев, что связано с повышением уровня желчных кислот в легких плода и приводит к относительной несостоятельности сурфактанта [6]. Данный процесс происходит в легких всех новорожденных, в том числе рожденных доношенными. В другом исследовании авторы предполагают, что причиной антенатальной и интранатальной гибели плода у женщин с ВПХ является воздействие желчных кислот на проводящую систему сердца, что приводит к возникновению АВ-блокады и антенатальной остановке сердца [7].

При ХГБ возможны следующие биохимические изменения: повышение уровня желчных кислот (ЖК) (более 10 мкмоль/л) и аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы у 60 % пациенток), гамма-глутамилтранспептидазы (в 25 % случаев), прямой (связанной) фракции билирубина (25 % случаев ХГБ) и холестерина, особенно липопротеинов низкой плотности [2]. ВПХ относительно «доброкачественная» патология для самой женщины, не имеющая отдалённых последствий для её здоровья. В то же время у этих женщин нередко наблюдается осложнённое течение беременности, и ВПХ отрицательно влияет на здоровье плода и новорожденного. Среди материнских и перинатальных осложнений, возникающих на фоне ХГБ, выделяют преждевременные роды, антенатальный дистресс плода, респираторный дистресс новорожденных (РДС), увеличивается частота антенатальной гибели плода и ранней неонатальной смертности новорожденного [3].

Для лечения ХГБ на данный момент в мире используют адеметионин, урсодезоксихолевую кислоту и холестирамин [3]. Урсодезоксихолевая кислота оказывает прямое цитопротективное действие, стабилизируя мембраны клеток печени, воздействуя на желудочно-кишечную циркуляцию желчных кислот, уменьшает содержание гидрофобных (токсичных) желчных кислот в крови. Антихолестатический эффект адеметионина обусловлен повышением проницаемости и поляризации мембран гепатоцитов за счёт стимуляции синтеза в них фосфатидилхолина. Он также повышает содержание в гепатоцитах конъюгированных и сульфатированных желчных кислот, что повышает их растворимость и способствует выведению печенью и почками. Холестирамин — анионообменная смола, образующая в кишечнике невсасываемые комплексы с желчными кислотами, что усиливает выведение эндогенных желчных



кислот из организма и уменьшает всасывание холестерина. Проведённые исследования в мире и в нашей республике доказывают, что лечение препаратами адеметионина и урсодезоксихолевой кислоты уменьшает частоту перинатальных осложнений, однако, к большому сожалению, во 2-м перинатальном центре в г. Ташкенте в 2022 и 2023 годах были 2 случая летального исхода, и мы хотели описать эти случаи для предотвращения в последующем.

Случаи из клинической практики:

Клинический случай № 1. Пациентка М, 25 лет, госпитализирована в стационар на сроке 30 нед + 3 дня 29 марта 2022 года с преждевременным разрывом плодных оболочек. Настоящая беременность вторая. Первая беременность закончилась срочными родами путём операции кесарева сечения по поводу ПОНРП тяжёлой степени в 2019 году. Родился живой доношенный мальчик весом 3350 г. Из перенесённых заболеваний отмечает простудные заболевания, диффузный эутиреоидный зоб. Гинекологический анамнез отягощен эктопией цилиндрического эпителия шейки матки и вагинитом. В 28 недель беременности в биохимическом анализе крови наблюдалась гипербилирубинемия до 38 мкмоль/л. Проводилось лечение хофитолом по 2 капсулы 3 раза в день.

На момент поступления в стационар предъявляла жалобы на зуд кожи. Объективный статус: кожные покровы и видимые слизистые желтушные, чистые; АД — 110/70-120/80 мм рт. ст., ЧСС — 76 в 1 минуту. ЧД — 20 в 1 минуту. Язык обложен белым налётом, влажный. Живот увеличен за счёт беременной матки, мягкий, безболезненный при пальпации. Стул регулярный, оформленный, обычной окраски, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное, безболезненное, диурез достаточный, моча темноватая. Из половых путей — жидкие жёлтые выделения в умеренном количестве.

Лабораторно-инструментальные методы исследования. Общий анализ крови: эритроциты — $4,4 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 114 г/л, лейкоциты — $6,2 \times 10^9/л$, тромбоциты — $281 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы — 3 %, сегментоядерные нейтрофилы — 72 %, эозинофилы — 2 %, лимфоциты — 16 %, моноциты — 9 %, СОЭ — 16 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий билирубин — 71,6 мкмоль/л, свободный билирубин — 31,3 мкмоль/л, связанный билирубин — 40,3 мкмоль/л, мочевины — 2,7 мкмоль/л, глюкоза — 4,6 ммоль/л, холестерин — 7,2 ммоль/л, АСТ — 84 ед/л, АЛТ — 134 ед/л, щелочная фосфатаза — 374 ед/л. Коагулограмма: ПТИ — 1,8, фибриноген — 4,1 г/л, АЧТВ — 22,3. Общий анализ мочи — без особенностей.

УЗИ плода, доплерометрия: плод соответствует сроку гестации 30-31 неделя, предполагаемая масса плода — 1550 г, ЧСС — 152 в 1 минуту, нарушений фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровотока первой степени не выявлено.

Проведена профилактика респираторного дистресс-синдрома дексаметазоном в суммарной дозе 24 мг. После окончания курса профилактики РДС в связи с преждевременным разрывом плодных оболочек, наличием рубца на матке, женщина досрочно родоразрешена путём операции кесарева сечения в сроке 30-31 неделя. Родился живой недоношенный ребёнок женского пола, без видимых уродств, вес — 1780 г, рост — 43 см. Ребёнок сразу после рождения не кричал, выраженная мышечная гипотония, рефлексы угнетены, ЧСС — до 166 в минуту, кожные покровы багровые,



пастозные. С явлениями синдрома дыхательных расстройств, дыхательной недостаточностью 3-й степени, недоношенностью — 30-31 неделя ребёнок переведён в отделение интенсивной терапии и реанимации новорождённых. В динамике сохранялась дыхательная недостаточность, нарастала кислородная зависимость, олигурия, усугубилась артериальная гипоксемия, гемодинамика нестабильная, нарастали явления полиорганной недостаточности. Несмотря на проводимую терапию, через 19 часов 24 минуты от момента рождения ребёнок умер. Послеродовый послеоперационный период женщины протекал без особенностей, женщина была выписана домой на 6-е сутки со снижением биохимических показателей холестаза и цитолиза и без жалоб.

Согласно данным патологоанатомического эпикриза по результатам секции новорождённого, основной причиной ранней неонатальной смерти явилась болезнь гиалиновых мембран, стадия разгара. Фоновое состояние: морфологическая незрелость тканевых структур головного мозга, лёгких, печени, почек.

Гистологическое исследование последа: плацента соответствует сроку гестации с очагами диссоциированного созревания ворсинчатого хориона, с облитерирующей ангиопатией, кровоизлияниями в межворсинчатое пространство, с признаками хронической фетоплацентарной недостаточности и париетальным хориодецидуитом.

Клинический случай № 2.

Пациентка Б., 29 лет, госпитализирована в отделение патологии беременности на сроке 35-36 недель. Настоящая беременность вторая, планируемая. Предыдущая закончилась срочными родами. Родился живой доношенный мальчик весом 3650 г. Из перенесённых заболеваний отмечает простудные заболевания, хронический тонзиллит, ИМТ - цистит. Течение настоящей беременности осложнилось угрожающими преждевременными родами. С 29 недель беременности появились жалобы на тошноту, отрыжку, изжогу, кожный зуд. Врач первичного звена назначил хофитол по 2 таблетки 3 раза в день в течение 10 дней, урсодезоксихолевую кислоту по 250 мг 3 капсулы на ночь в течение 10 дней, гептрал по 400 мг 1 таблетка 2 раза в сутки в течение 14 дней. От госпитализации женщина неоднократно отказывалась.

В связи с отсутствием эффекта от лечения и началом родовой деятельности в сроке 36-37 недель 23 марта 2023 года пациентка госпитализирована. На момент поступления предъявляла жалобы на зуд кожи, изжогу, слабость, периодическое чувство нехватки воздуха, тошноту, схваткообразные боли внизу живота. Живот увеличен за счёт беременной матки, мягкий, в тонусе при пальпации. Вагинально: раскрытие шейки матки 3-4 см. Объективный статус: кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые, чистые; АД — 110/70 мм рт. ст., ЧСС — 92 в 1 минуту, ЧД — 23 в 1 минуту. Язык чистый, влажный. Со слов пациентки, стул регулярный, оформленный, обычной окраски, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное, безболезненное, диурез достаточный, моча тёмная. Выделения из половых путей кровянистые.

Лабораторно-инструментальные методы исследования: общий анализ крови: эритроциты — 4,4 млн, гемоглобин — 106 г/л, лейкоциты — $7,14 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 216×10^9 /л, палочкоядерные нейтрофилы — 5 %, сегментоядерные нейтрофилы — 61 %, эозинофилы — 2 %, лимфоциты — 26 %, моноциты — 6 %, СОЭ — 32 мм/ч.



Биохимический анализ крови: общий билирубин — 49,9 мкмоль/л, мочевины — 2,2 мкмоль/л, глюкоза — 4,8 ммоль/л, холестерин — 9,3 ммоль/л, АСТ — 213 ед/л, АЛТ — 316,2 ед/л, щелочная фосфатаза — 365 ед/л. Коагулограмма: ПТИ — 90, фибриноген — 3,5 г/л, АЧТВ — 24,4. Общий анализ мочи — без особенностей.

УЗИ плода, доплерометрия: плод соответствует сроку гестации 36 недель. Предполагаемая масса плода — 2720 г, частота сердцебиения — 166 в 1 минуту, нарушение кровотока в средней мозговой артерии (S/D = 6,36).

В связи с ухудшением состояния женщины и усилением кровотечения из-за отслойки плаценты родоразрешена в экстренном порядке путём операции кесарева сечения в сроке 36-37 недель. Родился живой недоношенный ребёнок женского пола, без видимых уродств, вес — 2670 г, рост — 42 см, с оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов. После рождения состояние ребёнка оценивалось как средней степени тяжести за счёт недоношенности, незрелости, отмечался акроцианоз, пастозность тканей, отёчность стоп и ладоней, в лёгких дыхание ослаблено по всем полям, ЧД — 48 в минуту, тоны сердца ритмичные, ЧСС — 140 в минуту. Через 2 часа 15 минут ребёнок переведён в детское реанимационное отделение из отделения новорождённых с явлениями дыхательной недостаточности 2-й степени, рентгенографическими данными о врождённой пневмонии. Назначена интенсивная терапия в соответствии с диагнозом. Несмотря на проводимое лечение, ребёнок умер в возрасте 1 суток 16 часов 05 минут. Женщина выписана домой на 6-е сутки по настоянию, со снижением биохимических показателей холестаза и цитолиза и без жалоб.

Согласно данным патологоанатомического эпикриза по результатам секции новорождённого, основной причиной ранней неонатальной смерти явилась генерализованная внутриутробная инфекция неуточнённой этиологии с преимущественным поражением лёгких (врождённая серозно-десквамативная пневмония с формированием вторичных гиалиновых мембран) и головного мозга (врождённый продуктивный лептоменингит).

Гистологическое исследование последа: плацента зрелая, с ангиопатией, кровоизлияниями в межворсинчатое пространство с очаговым тромбозом, с полнокровием ворсин, париетальным хориодецидуитом.

Заключение

Анализ случаев неблагоприятного исхода беременности у женщин с ВПХ показал, что внутрипечёночный холестаз беременных протекает для матери доброкачественно, не вызывая каких-либо осложнений, сопровождается быстрой нормализацией клинико-лабораторных показателей после родоразрешения, но имеет высокий риск повторного развития при последующих беременностях. У новорождённых данное осложнение беременности может приводить к развитию тяжёлого респираторного дистресс-синдрома и ранней неонатальной смертности. В случаях развития у новорождённых внутриутробной инфекции (ВУИ) с преимущественным поражением лёгких обращает на себя внимание факт отсутствия инфекционных факторов риска у матери и незначительные воспалительные изменения в плаценте.

Таким образом, ХГБ создаёт условия для реализации ВУИ. С другой стороны, возможно, развивающаяся болезнь гиалиновых мембран носит не вторичный, а



первичный характер и создаёт неблагоприятный фон для развития пневмонии, резистентной к антибактериальной и сурфактантной терапии, что и приводит к ранней неонатальной смертности. И даже оперативное родоразрешение путём операции кесарева сечения по показаниям со стороны плода не улучшает перинатальный исход. Беременные отличались по анамнезу заболевания (начало заболевания, продолжительность течения до момента родоразрешения), проведённому лечению (назначению патогенетической терапии урсодезоксихолевой кислотой), уровням биохимических маркеров холестаза и цитолиза, срокам родоразрешения, что не позволяет использовать ни один из перечисленных критериев для прогнозирования неблагоприятного исхода беременности. Поэтому необходимо введение новых маркеров для диагностики ВПХ, установления его тяжести и прогнозирования перинатальных осложнений.

References:

1. Бик-Мухаметова ЯИ, Захаренкова ТН. Факторы риска внутрипеченочного холестаза беременных. В кн: Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 26-й итоговой науч. сессии Гом. гос. мед. ун-та; 2016, 3-4 ноября. Гомель, Беларусь, 2017. с. 85-88.
2. Ozkan S, Ceylan Y, Veli Ozkan O, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2015;21(23):7134-41. doi: 10.3748/wjg.v21.i23.7134.
3. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009;15(17):2049-66. doi: 10.3748/wjg.15.2049.
4. Turunen K, Sumanen M, Haukilahti R-L, Kirkinen P, Mattila K. Good pregnancy outcome despite intrahepatic cholestasis. *Scand J Prim Health Care.* 2010;28(2):102-107. doi: 10.3109/02813431003784001
5. Zhang Y, Li F, Wang Y, Pitre A, Fang Zh, Frank MW, Cal-abrese C, Krausz KW, Neale G, Frase Sh, Vogel P, Rock ChO, Gonzalez FJ, Schuetza JD. Maternal bile acid transporter deficiency promotes neonatal demise. *Nat Commun.* 2015;6:8186. doi: 10.1038/ncomms9186.
6. Herraes E, Lozano E, Poli E, Keitel V, De Luca D, Williamson C, Marin J, Macias RI. Role of macrophages in bile acid-induced inflammatory response of fetal lung during maternal cholestasis. *J Mol Med.* 2014;4:359-72. doi: 10.1007/s00109-013-1106-1. Epub 2013 Dec 7.
7. Rodríguez M, Moreno J, Márquez R, Eltit R, Martínez F, Sepúlveda-Martínez A, Parra-Cordero M. Increased PR Interval in Fetuses of Patients with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2016;4:298-302. doi: <https://doi.org/10.1159/000444297>.