

- ta akkretasi uchun xavf omillari. Doctor.Ru. 2019; 4(159): 14-8. Doi: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-14-18.
4. Komilova M.Ya., Yunusova S.X., Uzoqova U.D. Bachadon chandig'i bo'lgan homilador ayollarda platsenta etishmovchiligi // Evropa fanlari. - 2017. - No 16 (16). - 27-29-betlar.
5. Pachkovskaya O.Yu., Igitova M.B. Kesar kesishdan keyin bachadonda chandiq bo'lgan homilador ayollarda platsenta disfunktsiyasi. / "Qirg'iziston sog'liqni saqlash" ilmiy-amaliy jurnali 2020 № 4, bet. 25; <http://www.zdrav.kg/> "Qirg'iziston sog'liqni saqlash" jurnali. <https://doi.org/10.51350/1694-8068.2020.12.4.25>
6. Xonina N.A., Pisman N.M., Ostanin A.A., Chernykh E.R. Fiziologik va murakkab homiladorlik davrida sitokin ishlab chiqarishning xususiyatlari // J. Akusherlik va ginekologiya. - 2006.- No 2.- B. 11-15 21.
7. Magzumova N.M., Soatova N.A., Axmedova G.A. // Bachadon chandig'i bo'lgan homilador ayollarni davolash. /- 2 (dekabr - 2024) ISSN:795-921XEVR OPAJURNALIZAMONAVIYTIBBIYOTVAAMA LIYOTJ. 4-son 12 (2024 yildekabr) EJMP
8. Jauniaux E. Placenta accreta: 20-asrning yatroge-nik bachadon kasalligining patogenezi. Jauniaux E., Jurkovic D. Placenta. 2012; 33 (4): 244–51. Doi: 10.1016/j.placenta.2011.11.010.
9. Yang XO, Nurieva R., Martinez GJ Molekulyar antagonizm va tartibga soluvchi va yallig'lanishli T-hujayra dasturlarining plastisitivligi. // Immunitet. - 2008.- 29-son.- R.44–56.
10. Xu L., Kitani A., Fuss I., Strober V. Kesish: tartibga soluvchi T-hujayralari CD4+CD25 Foxp3-T-hujayralarini qo'zg'atadi yoki ekzogen TGF beta yo'qligida o'z-o'zidan Th17 hujayralariga aylanadi. // J. Immunol.-2007.- No 178.- R. 6725–6729.

УДК: 618.3-06:616.36-022-036.12

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПРИ ТЯЖЁЛОЙ СТЕПЕНИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ФОРМЫ ХОЛЕСТАТИЧЕСКОГО ГЕПАТОЗА БЕРЕМЕННЫХ

Матмуродова Н.Ш., Абдурахманова Б.Р., Топхара Е.Н., Ниязметов Р.Э.

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников МЗ РУз

XULOSA

Ushbu tadqiqotning maqsadi homiladorlikda ichki jigar xolestazining boshlang'ich shakliga ega bo'lgan 16 nafar homilador ayolda va og'ir darajadagi qaytalanuvchi shaklga ega bo'lgan 19 nafar bemorda klinik kechish xususiyatlarini taqqoslab o'rganishdan iborat bo'ldi.

Materiallar va usullar. Tadqiqot 2022–2024 yillarda O'zbekistonning ikki perinatal markazida o'tkazildi.

Natijalar. Og'ir darajadagi qaytalanuvchi homiladorlik xolestazida klinik belgilar yanada yaqqolroq kuzatildi: barcha bemorlarda umumiy holda og'riqli, azob beruvchi teri qichishishi kuzatildi, 89,5% hollarda me'da-ichak tizimi tomondan shikoyatlar qayd etildi. O'rtacha shifoxonada yotish muddati $7,5 \pm 0,5$ kunni tashkil etdi, boshlang'ich shakldagi homiladorlarda esa $9,6 \pm 0,2$ kun bo'ldi ($p < 0,05$).

Xulosa. Qaytalanuvchi shakl erta boshlanishi (o'rtacha $2,5 \pm 0,5$ hafta oldin), simptomlarning yuqori intensivligi, qisqa prodromal davr, teri qichishishi, me'da-ichak tizimi faoliyatining buzilishi va ksantomlarning mavjudligi bilan xarakterlanadi.

Kalit so'zlar: homiladorlikdagi xolestatik gepatoz, boshlang'ich shakl, qaytalanuvchi shakl, qichishish, ksantomalar.

SUMMARY

The aim of this study was to conduct a comparative analysis of the clinical course in 16 pregnant women with the primary form and 19 patients with a severe recurrent form of intrahepatic cholestasis of pregnancy.

Materials and methods. The study was conducted from 2022 to 2024 in two perinatal centers in Uzbekistan.

Results. In cases of severe recurrent cholestatic hepatitis of pregnancy, clinical manifestations were more pronounced: all patients experienced generalized, distressing pruritus, and 89.5% presented with gastrointestinal symptoms. The average hospital stay was 7.5 ± 0.5 days, whereas in pregnant women with the primary form it was 9.6 ± 0.2 days ($p < 0.05$).

Conclusion. The recurrent form is characterized by an earlier onset (on average 2.5 ± 0.5 weeks earlier than the primary form), higher symptom intensity, a shorter prodromal period, frequent complaints of pruritus, gastrointestinal dysfunction, and the presence of xanthomas.

Keywords: intrahepatic cholestasis of pregnancy, primary form, recurrent form, pruritus, xanthomas.

Внутрипечёночный холестаз беременных (ВХБ, intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) – специфическое гестационное заболевание печени, характеризующееся интенсивным кожным зудом без высыпаний и повышением концентрации сывороточных общих желчных кислот (ОЖК). Несмотря на относительно благоприятный прогноз для матери, ВХБ ассоциирован с повышенным риском неблагоприятных перинатальных исходов, в частности преждевременных родов, аспирации мекония и внутриутробной гибели плода, что делает проблему клинически значимой и актуальной для акушерско-гинекологической практики [1]. Эпидемиологические данные показывают значительную вариабельность частоты ВХБ в зависимости от региона, этнической принадлежности и сезона: распространённость в одних популяциях варьирует от менее 1% до 2% и более в эндемичных регионах, а при объединении результатов современных исследований глобальная распространённость оценивается выше 1–3% с локальными пиками в отдельных популяциях. Эти различия обусловлены взаимодействием генетических (варианты генов транспортеров желчных кислот), гормональных и экологических факторов [2]. Патогенез ВХБ многофакторен: доказана роль генетической предрасположенности (варианты ABCB4/MDR3, ABCB11/BSEP, ATP8B1 и др.), изменения обмена половых гормонов во время беременности, а также внешних триггеров [3,7]. Мутации и полиморфизмы в генах, ответственных за транспортирование и выведение желчных кислот, ассоциируются с более тяжёлым течением и ранним началом болезни. Установление генетической подоплёки имеет потенциал для стратификации риска и персонализированного подхода к ведению пациентов [4]. Клинически важным маркером при ВХБ является уровень ОЖК в сыворотке. Современные исследования и руководства подчёркивают градацию риска по уровням ОЖК: условно выделяют категории <40, 40–99 и ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$, при этом при концентрациях ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$ отмечается наиболее выраженное повышение риска внутриутробной гибели и других серьёзных перинатальных исходов. Данные крупномасштабных и мета-анализов подтверждают непрерывную связь между уровнем ОЖК и риском перинатальных осложнений, что обосновывает использование величины ОЖК для стратификации и принятия решений о сроках родоразрешения. При тяжёлом течении (ОЖК ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$) целесообразно обсуждать план экстренного родоразрешения на 36–37 неделе с учётом индивидуальных рисков; при промежуточных значениях (40–99 $\mu\text{mol/L}$) – баланс между риском преждевременных родов и риском внутриутробной гибели, при этом показаны более частые обследования и мониторинг. Эти рекомендации основаны на синтезе данных последних лет, но требуют адаптации к локальным условиям и ресурсам [5,6].

Таким образом, сохраняются несколько ключевых проблем, обосновывающих необходимость

дальнейших исследований: [1] уточнение порогов уровней ОЖК, при которых риск перинатальной гибели критически возрастает; [2] оценка эффективности и оптимальных режимов применения медикаментозной терапии (включая УДХК) в отношении «жёстких» перинатальных исходов; [3] разработка алгоритмов персонализированного ведения с учётом генетических маркёров и локальной эпидемиологии; [4] выработка адаптированных рекомендаций для стран с ограниченными ресурсами и специфической популяционной генетикой, к которым относится и Узбекистан. Эти вопросы формируют актуальность исследований по ВХБ и обосновывают необходимость выполнения работ, направленных на оптимизацию диагностики, стратификации риска и тактики ведения больных, особенно с тяжелой степенью.

ЦЕЛЬЮ НАСТОЯЩЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ было изучение в сравнительном аспекте особенностей клинического течения у 16 беременных с первичной формой и у 19 пациенток с тяжёлой степенью рецидивирующей формы внутрипечёночного холестаза беременных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в 2022–2024 гг. в двух перинатальных центрах Узбекистана.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тяжесть и выраженность клинических симптомов при ХГБ и РХГБ чрезвычайно вариабельны, третью подгруппу в ретроспективной группе составило 16 (14,6%) беременных с тяжелой степенью первичной форме ХГБ и 19 (29,2%) беременных с РХГБ. Из них 17 (26,1%) поступили в стационар с тяжелой степенью, и у 2 (3,0%) наблюдалось утяжеление состояния со средней до тяжелой степени. Длительность продромального периода с РХГБ до двух недель была у 16 (84,2%) и до трех недель – у 3 (15,7%). У женщин с первичной формой ХГБ длительность продромального периода болезни до двух недель была у 7 (47,4%), до трех недель – у 6 (36,8%) и до четырех недель – у 3 (15,8%) ($p < 0,05$) беременных. При первичной форме ХГБ, продромальный период был более длительным и, в среднем, составил $19,2 \pm 0,5$ суток, а в рецидивирующей форме $15,1 \pm 0,5$ ($p < 0,01$) суток.

Данные о частоте клинических симптомов у беременных с тяжелой степенью первичной и рецидивирующей формой ХГБ отражены в табл. 1.

Кожный зуд генерализованного «мучительного», «нестерпимого», характера наблюдался у всех 19 (100,0%) $p < 0,05$ беременных с тяжелой степенью РХГБ. Зуд чаще усиливался в ночное время, приводил к бессоннице, повышенной утомляемости, эмоциональным расстройствам, которые характеризовались изменениями со стороны ЦНС головными болями – у 12 (63,2%), нарушением сна – у 16 (84,2%) и депрессивным состоянием – у 14 (73,7%) $p < 0,05$ беременных.

На фоне эксфолиация кожных покровов у 11 (57,8%) наблюдался вторичный дерматит (рис. 1),

присоединение плоские ксантомы – у 15 (78,9%) и туберозные – у 7 (36,8%) $p<0,01$. Туберозные ксантомы в 1,9 раза чаще встречались, чем при первичной форме ХГБ, вследствие нарушения метаболического обмена, в основном липидного.

Таблица 1

Частота клинических признаков при тяжелой степени первичной и рецидивирующей формы ХГБ

Клинические симптомы	Всего (n=35)		Первичный ХГБ (n=16)		Рецидив ХГБ (n=19)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Кожный зуд локализованного характера	2	5,7	2	12,5	-	-
Кожный зуд генерализованного характера	33	54,3	14	87,5*	19	100,0*
Снижение аппетита	28	80,0	12	75,0	16	84,2
Тошнота	25	71,4	13	81,2	12	63,1
Рвота	16	45,7	7	43,7	9	47,3
Отрыжка	14	40,0	8	50,0	6	31,5
Изжога	7	20,0	3	18,7*	4	21,0*
Слабость, вялость	34	97,1	15	93,7	19	100,0
Желтуха	28	80,0	11	68,7*	17	89,5*
Стеаторея	23	65,7	10	62,5	13	68,4
Ахоличный стул	10	28,5	3	18,7	7	36,8
Жидкий стул	4	11,4	2	12,5**	2	10,5**
Запоры	14	40,0	5	31,2	9	47,3
Боли в правом подреберье	30	85,7	13	81,2	17	89,5
Головные боли	23	65,7	11	68,7	12	63,2
Нарушение сна	28	80,0	12	75,0	16	84,2
Депрессивное состояние	22	62,8	8	50,0	14	73,7
Ксантомы плоские	16	45,7	11	68,7*	15	78,9*
Туберозные ксантомы	13	37,1	6	18,7*	7	36,8*
Экскориация кожных покровов	35	100,0	16	100,0	19	100,0
Вторичный дерматит	18	51,4	7	43,7	11	57,8
Всего	423	1208,5	179	1118,7	244	1284,2

*статическая достоверность $p<0,05$; ** $p<0,01$

Умеренная желтуха кожных покровов наблюдалась у 17 (89,5%) беременных с РХГБ тяжелой степени, т.е. в 2,6 раза чаще, чем легкой степени рецидивирующей формы, и в 1,3 раза чаще, чем при первичной форме ХГБ тяжелой степени. Интенсивность желтухи была более выраженной и у 2 (10,5%) женщин с РХГБ, она исчезла после родов через 15-17 дней, мы

исключили у этих беременных наличие острого вирусного гепатита. Желтуху относят к непостоянным симптомам ХГБ. Она обычно наблюдается около 15% случаев за счет конъюгированного билирубина при легкой степени ХГБ. Выраженная желтуха требует исключения вирусного гепатита.



Рис. 1. Экскориации и дерматит кожных покровов при тяжелой степени рецидивирующей форме ХГБ.

При тяжелой степени РХГБ была выраженная реакция со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, изменения характера стула, снижение аппетита встречалась от 21,0 до 84,2% обследуемых женщин. У 12 (63,1%) беременных в этой группе были боли в области желчного пузыря, и у 4 (21,0%) размер печени был увеличен до 1,0 см, размеры селезенки были в норме.

Изменения со стороны ССС были у 9 (47,3%) беременных. У 2 (10,5%) беременных с преэклампсией легкой степени отмечалось повышение А/Д в пределах 140/90 мм. рт. ст., у двух с преэклампсией тяжелой степени – выше 159/100 мм рт. ст., а у 5 (26,3%) $p < 0,05$ женщин наблюдалась артериальная гипотония.

Клинический анализ показал, что у 7 (36,8%) беременных РХГБ наблюдались признаки хронического пиелонефрита и снижение объема почасового диуреза, у 5 (26,3%) $p < 0,05$ беременных был насыщенный цвет мочи.

Таким образом, при тяжелой степени РХГБ клинические проявления были более интенсивные, у всех больных отмечался генерализованный «мучительный» кожный зуд, от 10,5% до 89,5% были клинические проявления со стороны ЖКТ, средняя длительность пребывания в стационаре составила $7,5 \pm 0,5$ койко-дня, тогда как у беременных с первичной формой – $9,6 \pm 0,2$ койко-дня ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Рецидивирующая форма ХГБ тяжелой степени устанавливается на основе комплексной оценки клинических и лабораторных данных.

2. Рецидивирующая форма характеризуется более ранним началом (в среднем на $2,5 \pm 0,5$ недели раньше, чем первичная форма), высокой интенсивностью симптомов, коротким продромальным периодом, частыми жалобами на кожный зуд, дисфункцию

ЖКТ и наличием ксантом.

Мучительный кожный зуд отмечался у всех пациентов, усиливался в ночное время, сопровождался бессонницей и депрессией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Внутривеночный холестаз при беременности. Клинические рекомендации, министерство здравоохранения российской федерации. 2020. С.62
2. Волевач ЛВ Холестатический гепатоз беременных в практике врача первичного звена (факторы риска, клинико-биохимические характеристики, профилактика) Монография. Тамбов. С. 106., 2021 ·
3. Кошелева О. В., Качковский М. А. // Клиническая диагностика холестатического гепатоза беременных. Жур. Вестник медицины институт «РЕАВИЗ».-2018.- №1.-С.143-147
4. Палиева Н.В., Петров Ю.А., Боташева Т.Л. и др. Вирус гепатита С и беременность: новые возможности управления (обзор литературы) // Главный врач Юга России. 2021. Т. 79. № 4. С. 59-64.
5. Шавази Н. Н., Хусанова Д. Т., Оптимизация ранней диагностики и профилактики внутривеночного холестаза у беременных женщин (обзор литературы). /Журнал репродуктивного здоровья и уро-нефрологических исследований / статьи. Том 6 № 1. 2025
6. Review Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature Joanna Piechota 1 and Wojciech Jelski 2,* 1 2nd Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Warsaw, 00-315 Warsaw, Poland; Published: 6 May 2020
7. ACOG Committee Opinion No. 764: Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. Obstet Gynecol. 2019 Feb;133(2):e151-e155.