

Холестатический гепатоз беременных: аспекты современной тактики ведения беременности и родов



25–26 сентября в Киеве собрались ведущие специалисты в области акушерства, гинекологии, эндокринной гинекологии, гинекологической хирургии, репродуктологии. Встречи проводились в рамках научно-практической конференции и Пленума общественной организации «Ассоциация акушеров-гинекологов Украины» «Инновационные подходы в акушерстве, гинекологии и репродуктологии», на заседания были приглашены также гости из-за рубежа. Одной из тем, обсуждавшихся в рамках нескольких секционных заседаний, стало применение прогестерона в терапии невынашивания беременности. Во время заседания, посвященного инновациям в акушерстве и гинекологии, шла речь о риске развития холестатического гепатоза на фоне длительного приема некоторых аналогов прогестерона.

С докладом на тему «Холестатический гепатоз беременных. Аспекты современной тактики» выступил гость из Республики Беларусь, заведующий родовым отделением УЗ «5-я клиническая больница» г. Минска, кандидат медицинских наук Василий Анатольевич Шостак. Начиная доклад, он представил украинской аудитории общую информацию по ведению беременных в соответствии с белорусскими протоколами, среди прочего отметил, что в Белоруссии терапия по сохранению беременности проводится в стационаре с ранних сроков при наличии у женщин каких-либо жалоб. Поводом для проведения клинических исследований, предложенных вниманию украинских коллег, послужил резкий рост частоты холестатического гепатоза у беременных, а также существенных изменений в биохимических анализах крови пос-

ле протокольной систематизации обследования при диспансерном наблюдении беременных.

Докладчик отметил, что традиционно в классическом акушерстве принято относить к группе атипичных гестозов три осложнения беременности: холестатический гепатоз беременных (внутрипеченочный холестаза беременных), острый жировой гепатоз (острая желтая дистрофия печени) и HELLP-синдром. Физиология беременности такова, что при нормальном ее течении увеличиваются уровни холестерина, желчных кислот и щелочной фосфатазы. Причем уровень последней при беременности резко повышается за счет ее выработки плацентой и поэтому изолированно ни в коей мере не может служить маркером развития патологии печени у беременных. Нормальным остается количество в сыворотке крови билирубина и г-глутамилтранспептидазы. В.А. Шостак отметил, что акушерам-гинекологам необходимо помнить о пяти синдромах повреждения печени (желтуха, холестаза, цитолиз, мезенхимально-воспалительный синдром и синдром печеночной недостаточности) и понимать, какая акушерская патология соответствует каждому из этих синдромов. Чрезвычайно важным для акушерства является цитолиз (существенное увеличение аланин- и аспартатаминотрансфераз, лактатдегидрогеназы), который свидетельствует о развитии HELLP-синдрома. Синдром печеночной недостаточности соответствует острому жировому гепатозу, холестаза – холестатическому гепатозу беременных (ХГБ). Отсутствие общепринятого толкования последней нозологии предопределило ряд других названий, которые используются в постсоветских странах и по сей день – «желтуха беременных», «поздний гестоз с печеночным синдромом», «гепатопатия беременных», «идиопатическая желтуха беременных», «рецидивирующая семейная желтуха беременных», «генерализованный зуд беременных». При этом ХГБ был впервые описан в 1959 году в Швеции, но наблюдения подобного заболевания у беременных отмечены с конца XIX века. По определению докладчика, ХГБ – это осложнение беременности, характеризующееся нарушением функции печени, желтушной окраской кожи и слизистых оболочек, что обусловлено гипербилирубинемией, и кожным зудом, который обычно предшествует желтухе и обусловлен гиперхолецидемией. Клинически ХГБ представляет собой зуд с наличием или без желтухи, а лабораторно – холецидемия и, возможно, гипербилирубинемия.

Говоря об акушерской значимости ХГБ, В.А.Шостак напомнил, что на первом месте среди его осложнений – преждевременные роды и послеродовые маточные кровотечения вследствие нарушения синтеза витамин-К-зависимых факторов свертывания. Важно, что холестаза беременных предрасполагает к развитию желчнокаменной болезни, следовательно, женщинам, имеющим в анамнезе это заболевание, в перспективе противопоказаны пероральные контрацептивы. Частота рецидивов ХГБ при последующих беременностях достигает 50%. Докладчик отметил, что гиперхолестеринемия может быть связана с генетическими факторами, гормональной терапией (до и во время беременности), гипофункцией коры надпочечников; генерализованный зуд, в свою очередь, связан с отло-

жением желчных кислот в подкожной жировой клетчатке; холестаза объясняется изменением соотношения фосфолипидов и белков в мембранах гепатоцитов с нарушением экскреции желчи и липидов. Развитию желтухи способствует функциональная недостаточность печени из-за перенесенных ранее вирусного гепатита и/или других заболеваний печени. Кроме того, предполагается роль генетически повышенной чувствительности к эстрогенам (эстрогены снижают образование и выделение желчи). Установлено, что при холестазе беременных уровень конъюгированных эстрогенов в сыворотке повышен, а экскреция их с желчью и мочой снижена.

Причиной развития холестатического гепатоза также может быть использование гепатотоксичных препаратов до и во время беременности. И если о токсичном влиянии на функцию печени ряда антибиотиков врачи, как правило, хорошо помнят, то о воздействии гормонов акушеры-гинекологи почему-то знают мало. В качестве примера такого влияния докладчик привел информацию о микронизированном прогестероне, который в Республике Беларусь по инструкции к препарату 2011 года (Утрожестан) следовало применять внутрь в дозе 400 мг каждые 6–8 ч до 36 нед беременности, то есть до 1600 мг/сут. Однако еще в 1998 г. производитель препарата распространил информационное письмо по всем странам, где использовался данный препарат. В письме, приведенном в докладе, признавая, что имело место развитие холстаза у пациенток, принимавших микронизированный прогестерон перорально в течение II и III триместров беременности для предотвращения преждевременных родов, производитель предлагал изменения в инструкцию, ограничив суточную дозу 400 мг только интравагинально и срок гестации максимум 12 нед беременности.

Говоря о клинических критериях холстаза, докладчик напомнил, что это: кожный зуд, значительный и постоянный, вызванный гиперхлеацидемией, а также желтуха, поздняя и незначительная, вызванная гипербилирубинемией. Лабораторно выявляют повышение общего билирубина (не выше 90–100 мкмоль/л), гиперхлеацидемию, повышение г-ГТП, щелочной фосфатазы, но без изменения уровня других ферментов (АлАТ, АсАТ, ЛДГ).

Далее в докладе шла речь о стратегии при ХГБ. Докладчик особо остановился на том, что все беременные

с клиникой гастро-интестинального дискомфорта и/или симптомами гестоза/преэклампсии должны быть госпитализированы, обследованы для выявления маркеров HELLP-синдрома, при его верификации – родоразрешены. При верификации холстаза следует пролонгировать беременность до зрелости плода. Акушерская тактика заключается в пролонгировании беременности до 37–38 нед на фоне лечения холстаза: показаны диетотерапия и применение гепатопротекторов, энтеросорбентов, а также десенсибилизация. Единственным гепатопротектором, разрешенным для применения беременным в любом сроке, является адеметионин (Гептрал®). Показаниями для досрочного прерывания беременности является нарастание явлений холстаза, отсутствие эффекта от лечения и ухудшение состояния плода по данным УЗИ, КТГ и доплерометрии. Родоразрешение предпочтительно проводить через естественные родовые пути при отсутствии акушерских показаний для оперативного родоразрешения. Говоря о профилактике послеродовых кровотечений, докладчик отметил, что особенности патогенеза ХГБ требуют назначения витамина К, который в Белоруссии пока находится на регистрации, что требует вынужденно применять другие методы профилактики, в частности, свежезамороженную плазму либо концентрат протромбинового комплекса. Согласно зарубежным протоколам, новорожденным детям от матерей с ХГБ следует проводить профилактику геморрагического синдрома также препаратами витамина К.

Завершая свое выступление, В.А.Шостак подчеркнул, что **патология печени при беременности – не частое, но одно из самых трудных в дифференциальной диагностике осложнений гестации, определяющих тактику дальнейшего ведения беременной.** Причем верифицированный ХГБ при адекватной терапии позволяет пролонгировать беременность с благоприятным исходом как для матери, так и для ребенка, другие же верифицированные осложнения (острый жировой гепатоз, HELLP-синдром) после специфической подготовки требуют немедленного бережного родоразрешения и последующей интенсивной терапии. Только такая тактика обеспечивает улучшение исхода беременности, снижение перинатальной и материнской заболеваемости и летальности.

Современный взгляд на гестагены: выбор в пользу безопасности

Обсуждение проблемы безопасности прогестеронов у пациенток с невынашиванием беременности в рамках научно-практической конференции и Пленума общественной организации «Ассоциация акушеров-гинекологов Украины» «Инновационные подходы в акушерстве, гинекологии и репродуктологии», проходивших в Киеве 25–26 сентября, занимало одно из важнейших мест. Этот вопрос неоднократно поднимался во время различных секционных заседаний.

Очень познавательную и увлекательную лекцию представила в рамках секционного заседания «Эндокринная гинекология» заведующая кафедрой клинической фармакологии, доктор мед. наук, профессор Г.В. Зайченко (Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета, Харьков). Ее доклад назывался «Клиническая фармакология гестагенов: что нового?».

Начиная свое выступление, профессор Зайченко сделала небольшой исторический экскурс. В XIX веке медицина была эмпирической, лекарств было немного. В этот период активно изучали процессы репродукции животных и растений. В 1842–1847 гг. Феликс-Архимед Пуше публикует цикл статей о значении овуляции в оплодотворении, однако в медицине еще не использовали препараты прогестерона. В XX веке установлена структура прогестерона, появились данные о его лечебной роли, получены первые препараты «биоидентичного» и полусинтетических прогестинов. В практическом акушерстве и гинекологии широко применяли прогестины. Наступило время доказательной медицины: весь мир пересмотрел свои взгляды, от эмпирической медицины обратился к доказанным фактам, многие врачи предпочли лечение «по стандарту». Однако XXI век изменил и эту ситуацию. В век постгеномных технологий стало очевидным, что лечить всех пациентов одинаково нельзя. Генотип каждой женщины разный, а значит, все лекарственные препараты, которые попадают в ее организм, будут вести себя абсолютно по-разному. Задача врача в такой ситуации – быть действительно знающим и искусным. Докладчица предложила посмотреть на эту проблему незаангажированно, представив аудитории взгляд клинического фармаколога на проблему использования тех или иных лекарственных препаратов-прогестинов в клинической практике.

Профессор Зайченко напомнила, что сегодня в мире синтезировано порядка 500 молекул гестагенов. Для практических врачей это создает определенные сложности в выборе. Помогая его осуществить, докладчица ограничилась анализом влияния гестагенов на привычное невынашивание беременности. Она напомнила, что новая концепция называется медициной четырех «П»: она должна быть персонализированной, предсказательной, профилактической и партнерской. В свете этих требований изменилось как таковое отношение к применению прогестинов при лечении невынашивания беременности. В 2008 году, когда сравнивали вагинальные формы прогестерона с плацебо, достоверной эффективности лечения отмечено не было. В 2011 году при включении в мета-анализ данных о применении не только вагинальных, но и пероральных форм прогестерона (а именно – дидрогесте-



рона), были получены убедительные свидетельства снижения риска невынашивания беременности. Проведенный в 2013 году мета-анализ, включивший только вагинальные лекарственные формы прогестерона, вновь не выявил доказательств эффективности. В Великобритании, Новой Зеландии, Австралии, тем не менее, гестагены внесены в протоколы терапии невынашивания беременности. Именно поэтому профессор Зайченко призвала внимательно оценивать результаты клинических исследований.

В Украине, по ее словам, держат руку на пульсе мировых тенденций. В 2008 году 624-й приказ МЗ рекомендовал использовать препараты прогестерона для лечения угрожающего аборта. В рекомендованный перечень включены масляный раствор, микронизированный прогестерон, синтетический производный прогестерона перорально. Впрочем, под синтетическими производными понимали только один, так как в акушерстве разрешено применение только дидрогестерона. Назначая такие препараты для терапии угрожающего аборта, преследуется цель купирования симптомов и влияния на патогенез заболевания. Необходимо профилактировать невынашивание беременности и его осложнения: плацентарную дисфункцию, гестоз, преждевременные роды и др., и создать комфортные условия для матери и плода.

Значительную часть доклада профессор Зайченко посвятила проблеме выбора препарата из присутствующих

на украинском фармацевтическом рынке. Она отметила, что препараты отличаются по уровню селективности, фармакодинамическим свойствам, профилю побочных эффектов, фармакокинетике, диапазону терапевтических доз (от 10 мг до 1000 мг), по лекарственной форме, биодоступности, происхождению (биоидентичный, полусинтетический, синтетический). Не на последнем месте среди факторов, влияющих на выбор препарата, – фармакоэкономика вопроса.

В выборе препарата одним из важнейших аспектов является путь введения. Профессор Зайченко представила сравнение достоинств и недостатков различных форм прогестерона. В частности, инъекционное введение обеспечивает точное дозирование и высокую биодоступность в качестве преимуществ, а в качестве недостатков – непредсказуемую фармакокинетику (накопление липофильного препарата в депо – жировой ткани, с последующим высвобождением в течение длительного времени, необратимость эффектов), болезненность, травматичность, угнетение ЦНС и повышенный риск развития осложнений (сонливость, снижение скорости психомоторных реакций и т.д.), необходимость помощи персонала или пребывания в стационаре.

Преимущества при пероральном приеме – точное дозирование, удобство применения, прогнозируемая кинетика, высокий комплаенс; из недостатков – явление пресистемного метаболизма. При вагинальном пути введения всасывание действующего вещества не превышает 10%. Среди преимуществ такого способа введения – уменьшение печеночного метаболизма при приеме рекомендованных доз, однако при этом есть вероятность раздражения слизистой оболочки вагины, изменения биоценоза, высокая вероятность вымывания препарата (особенно при наличии кровомазания). Кроме того, прогестерон можно применять сублингвально и трансдермально, однако в Украине последняя лекарственная форма не используется, она обладает рядом недостатков. Пероральный путь введения препарата, по мнению докладчицы, является наиболее оптимальным.

Отдельно профессор Зайченко выделила вопрос селективности препарата. По ее мнению, для селективного препарата есть возможность прогнозировать фармакологический портрет, от неселективного препарата можно в буквальном смысле ожидать чего угодно. Так как для получения здоровой беременности необходим именно прогестерон, высокая селективность экзогенного аналога является преимуществом. Однако некоторые синтетические гестагены обладают слишком высокой афинностью к рецепторам прогестерона, обладая при этом свойством из агонистов превращаться в частичных антагонистов, из-за чего при применении препарата проявляются дополнительные побочные эффекты, помимо взаимодействия с другими стероидными рецепторами. Принципиальное

значение имеет селективность препарата к рецепторам прогестерона при отсутствии взаимодействия с другими рецепторами, так как любые метаболиты биоидентичного прогестерона, обладающие андрогенным действием, могут заблокировать работу эндогенного тестостерона, что грозит возникновением аномалий развития.

Важна также прочность связывания с рецепторами прогестерона. Например, у препаратов прогестерона коэффициент связывания составляет 50%, у дидрогестерона – 75%, а у мидроксипрогестерона ацетата (МПА) – 115%. Впрочем, такой высокий показатель связывания для МПА сопровождается наличием побочных эффектов.

Автор доклада отметила, что при длительном применении все гестагены, особенно в высоких дозах, могут проявлять гепатотоксичность. Это связано с тем, что печени сложно в период гестации справиться с ксенобиотиками (лекарствами) и значительным количеством их метаболитов. Следовательно, **чем меньше доза прогестина, тем меньше вероятность метаболической нагрузки и тем легче печени работать. В этом отношении конкурентными преимуществами обладает Дуфастон (дидрогестерон) с его низкой дозой. Кроме того, при применении дидрогестерона не обнаружены врожденные аномалии и доказана его безопасность для матери и плода** (Queisser Luft A, 2009). Что же касается прогестерона, то в 2013 году государственный экспертный центр МЗ Украины обязал всех производителей прогестеронов внести изменения в инструкцию, где должно быть указано, что пациентку следует проинформировать о более высоком риске возникновения гипоспадии у плода при применении препаратов прогестерона.

В заключительной части своего доклада профессор Зайченко привела данные, свидетельствующие об эффективности применения дидрогестерона. По данным различных исследований, дидрогестерон является предпочтительнее и эффективнее, чем стандартное лечение (Omar et al., 2005; El-Zibdeh et al., 2009; Pandian et al., 2009) или применение микронизированного прогестерона (Pelinescu-Onciul D. et al., 2007; Czajkowski et al., 2007; B.N. Chakravarty et al., 2012). На Всемирном конгрессе во Флоренции в 2014 году Z. Rashid и соавторы на примере использования дидрогестерона показали возможность коррекции эндотелиальной дисфункции, снижение риска гипертензии беременных и дистресса плода. В мета-анализе H. Capr (2012) было показано, что применение дидрогестерона снижает риск выкидыша практически на 50%, в группе дидрогестерона больше масса тела новорожденных. Завершая выступление, профессор Зайченко отметила, что все лекарства должны быть уважаемы нами, и тогда они сполна платят нам своими удивительными свойствами. По ее мнению, молекула дидрогестерона еще подарит внимательным исследователям новые и новые замечательные открытия.

Дуфастон®

дидрогестерон

Больше шансов сохранить беременность при угрозе прерывания*, чем в случае использования вагинального прогестерона¹⁻³

* угрожающий аборт и привычное невынашивание
при доказанной прогестероновой недостаточности



Показания⁴:

- угрожающий и привычный аборт, связанный с прогестероновой недостаточностью
- бесплодие, вызванное лютеиновой недостаточностью
- нерегулярные менструальные циклы
- дисменорея
- эндометриоз
- Дуфастон® можно применять как циклическое дополнение к терапии эстрогенами у женщин с интактной маткой: для предупреждения гиперплазии эндометрия в период менопаузы, при дисфункциональных маточных кровотечениях, при вторичной аменорее

Краткая информация о препарате Дуфастон®

РУ в Украине: UA/3074/01/01 от 14.12.2012. **Состав.** 1 таблетка содержит 10 мг дидрогестерона. **Код АТС.** G03D B01. Гормоны половых желез и препараты, которые применяются при патологии половой системы. Производные прогестерона. Гестагены. **Применение в период беременности и кормления грудью.** Более 9 миллионов беременных женщин принимали дидрогестерон. До сих пор не обнаружено доказательств вредного воздействия дидрогестерона при применении в период беременности. Не следует принимать Дуфастон® во время кормления ребенка грудью. **Особенности применения.** В случае привычного или угрожающего аборта необходимо определить жизнеспособность плода, чтобы убедиться, что беременность продолжается. Перед началом применения дидрогестерона для лечения патологического кровотечения следует выяснить причину кровотечения. В первые месяцы лечения могут возникнуть прорывные кровотечения или кровянистые выделения. Если любое из следующих нарушений происходит впервые или ухудшается во время применения препарата, должен быть рассмотрен вопрос о прекращении лечения: чрезвычайно сильная головная боль, мигрень или симптомы, которые могут указывать на ишемию головного мозга; значительное повышение артериального давления; появление венозной тромбоэмболии. **Дети.** Не рекомендуется назначать препарат детям из-за недостаточности данных о безопасности и эффективности. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.** Данные исследований *in vitro* свидетельствуют, что дидрогестерон и его основной метаболит дигидродидрогестерон могут метаболизироваться изоферментами цитохрома P 450. Поэтому метаболизм дидрогестерона может ускоряться при одновременной терапии с антиконвульсантами (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), противомикробными препаратами (рифамицин, рифабутин, невирапин, эфавиренц) и фитопрепаратами, содержащими зверобой. **Способ применения и дозы.** Для предупреждения гиперплазии эндометрия в период менопаузы: в течение каждого 28-дневного цикла терапии эстрогенами эстроген принимать самостоятельно в течение первых 14 дней, и в течение следующих 14 дней принимать 1 или 2 таблетки, содержащие 10 мг дидрогестерона, дополнительно к терапии эстрогенами. Дисфункциональные маточные кровотечения: 2 таблетки Дуфастон® в течение 5-7 дней в сочетании с эстрогеном. С целью профилактики дальнейшего возникновения кровотечения Дуфастон® назначается по 1 таблетке в день с 11-го по 25-й день цикла. При истинной геморрагической метропатии назначать 1 таблетку Дуфастон® в день с 11-го по 25-й день цикла. Вторичная аменорея: для лечения одновременно необходимо назначить эстроген с 1-го по 25-й день цикла, с 11-го по 25-й день в сочетании с 1 таблеткой Дуфастон® в день. Нерегулярные менструальные циклы: длина цикла 28 дней может быть достигнута путем назначения 1 таблетки Дуфастон® в день с 11-го по 25-й день цикла. Эндометриоз: от 1 до 3 таблеток Дуфастон® в день с 5-го по 25-й день цикла или в течение всего цикла. Дисменорея: от 1 до 2 таблеток Дуфастон® в день с 5-го по 25-й день цикла. Бесплодие, вызванное лютеиновой недостаточностью: 1 таблетка Дуфастон® в день с 14-го по 25-й день цикла. Лечение следует продолжать в течение минимум 6 последовательных циклов. Рекомендуется продолжить лечение в течение первого месяца беременности в тех же дозах, что и для привычного аборта. Угроза аборта: начальная доза - 4 таблетки Дуфастон®, затем по 1 таблетке каждые 8 часов. Если симптомы не исчезают или вновь появляются во время лечения, дозу необходимо увеличить на 1 таблетку каждые 8 часов. После того, как симптомы исчезают, эффективную дозу необходимо сохранить в течение одной недели, после чего ее можно постепенно уменьшить. Если симптомы появляются вновь, лечение должно быть немедленно восстановлено с дозированной, которая оказалась эффективной. Привычный аборт: лечение необходимо начать до зачатия. 1 таблетка Дуфастон® в день до 20-й недели беременности, после чего можно постепенно снижать дозу. Если симптомы угрозы прерывания беременности появляются во время лечения, то лечение следует продолжить, как это описано в случае угрозы аборта. **Противопоказания.** Недиагностированное вагинальное кровотечение; имеющиеся серьезные заболевания печени или наличие серьезных заболеваний печени в прошлом, если показатели функции печени не нормализовались; применение эстрогенов в комбинации с прогестагенами, такими как дидрогестерон; установленная гиперчувствительность к активному веществу или любому другому компоненту препарата; установленные или подозреваемые новообразования, зависящие от половых гормонов. **Побочные реакции.** При применении дидрогестерона в клинических исследованиях по показаниям без лечения эстрогенами чаще всего сообщалось о следующих побочных реакциях: мигрень/головная боль, тошнота, менструальные расстройства, боль/чувствительность молочных желез и другие (см. в полной инструкции по медицинскому применению). **Категория отпуска.** По рецепту.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата.

Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в Представительство «Абботт Лабораториз ГмбХ» в Украине по телефону + 380 44 498 60 80 (круглосуточно).

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ.

1. Peflinscu-Oniciu D. Gynecological Endocrinology. 2007; 23(S1): 77-81. 2. Wahabi HA. Progestogen for treating threatened miscarriage (Review). 2011; The Cochrane Library, Issue 12. 3. B.N. Chakravarty, Oxford Journals, Human Reproduction, Vol.27, Issue suppl. 2. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Дуфастон®.

За дополнительной информацией обращайтесь
в Представительство «Абботт Лабораториз ГмбХ» в Украине:
01032, Киев, ул. Жиланская, 110.
Тел.: +38 (044) 498 60 80, факс: +38 (044) 498 60 81.

 **Abbott**
A Promise for Life