

5. Hammoud AO, Asaad R, Berman J, et al. Volume change of uterine myomas during pregnancy: do myomas really grow? *J Minim Invasive Gynecol.* 2006;13(5):386-90.

6. Sarais V, Cermisoni GC, Schimberni M, et al. Human Chorionic Gonadotrophin as a Possible Mediator of Leiomyoma Growth during Pregnancy: Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2017;18(9). pii: E2014. doi: 10.3390/ijms18092014.

7. Giovanni C, Stefano M, Maria P, et al. The association between childbirth, breastfeeding, and uterine fibroids: an observational study. *Sci Rep.* 2019;9:10117. doi: 10.1038/s41598-019-46513-0.

8. Kim M. Spontaneous complete regression of large uterine fibroid after the second vaginal delivery: Case report. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(45):e13092. doi: 10.1097/MD.00000000000013092.

9. Lu-Jing Li, Xuan-Kun Liang, Xian-Xiang Wang, et al. Disappearance of the blood supply to a giant uterine myoma due to childbirth. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(28):e16056. doi: 10.1097/MD.00000000000016056.

10. Kim HS, Oh SY, Choi SJ, et al. Uterine rupture in pregnancies following myomectomy: A multicenter case series. *Obstet Gynecol Sci.* 2016;59(6):454-62.

11. Буянова СН, Гукасян СА, Юдина НВ. Миомэктомия во время беременности: показания и особенности хирургической тактики и анестезии, предоперационная подготовка и реабилитация. *РМЖ Мать и Дитя.* 2014;19:14-28.

12. Pergialiotis V, Sinanidis I, Louloudis IE. Perioperative Complications of Cesarean Delivery Myomectomy: A Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2017 Dec;130(6):1295-1303. doi: 10.1097/AOG.0000000000002342.

13. O' Sullivan R, Abder R. Myomectomy at the time of cesarean delivery. *Ir J Med Sci.* 2016;185(4):973-75.

14. Zhao R, Wang X, Zou L, Zhang W. Outcomes of Myomectomy at the Time of Cesarean Section among Pregnant Women with Uterine Fibroids: A Retrospective Cohort Study. *Biomed Res Int.* 2019 Mar 10;2019:7576934. doi: 10.1155/2019/7576934.

REFERENCES

1. Fuchs A, Dulska A, Sikora J, et al. Symptomatic uterine fibroids in pregnancy - wait or operate? Own experience. *Ginekol Pol.* 2019;90(6):320-24. doi: 10.5603/GP.2019.0058.

2. Delli Carpini G, Morini S, Papiccio M, et al. The association between childbirth, breastfeeding, and uterine fibroids: an observational study. *Sci Rep.* 2019;9(1):10117. doi: 10.1038/s41598-019-46513-0.

3. Parazzini F, Tozzi L, Bianchi S. Pregnancy outcome and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:74-84. doi:10.1016/j.bpobgyn.2015.11.017.

4. Milazzo GN, Catalano A, Badia V, et al. Myoma and myomectomy: Poor evidence concern in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(12):1789-1804. doi: 10.1111/jog.13437.

5. Hammoud AO, Asaad R, Berman J, et al. Volume change of uterine myomas during pregnancy: do myomas really grow? *J Minim Invasive Gynecol.* 2006;13(5):386-90.

6. Sarais V, Cermisoni GC, Schimberni M, et al. Human Chorionic Gonadotrophin as a Possible Mediator of Leiomyoma Growth during Pregnancy: Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2017;18(9). pii: E2014. doi: 10.3390/ijms18092014.

7. Giovanni C, Stefano M, Maria P, et al. The association between childbirth, breastfeeding, and uterine fibroids: an observational study. *Sci Rep.* 2019;9:10117. doi: 10.1038/s41598-019-46513-0.

8. Kim M. Spontaneous complete regression of large uterine fibroid after the second vaginal delivery: Case report. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(45):e13092. doi: 10.1097/MD.00000000000013092.

9. Lu-Jing Li, Xuan-Kun Liang, Xian-Xiang Wang, et al. Disappearance of the blood supply to a giant uterine myoma due to childbirth. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(28):e16056. doi: 10.1097/MD.00000000000016056.

10. Kim HS, Oh SY, Choi SJ, et al. Uterine rupture in pregnancies following myomectomy: A multicenter case series. *Obstet Gynecol Sci.* 2016;59(6):454-62.

11. Buyanova SN, Gukasyan SA, Yudina NV. Миомэктомия во время беременности: показания и особенности хирургической тактики и анестезии, предоперационная подготовка и реабилитация. *РМЖ Мать и Дитя.* 2014;19:14-28. (in Russ).

12. Pergialiotis V, Sinanidis I, Louloudis IE. Perioperative Complications of Cesarean Delivery Myomectomy: A Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2017 Dec;130(6):1295-1303. doi: 10.1097/AOG.0000000000002342.

13. O' Sullivan R, Abder R. Myomectomy at the time of cesarean delivery. *Ir J Med Sci.* 2016;185(4):973-75.

14. Zhao R, Wang X, Zou L, Zhang W. Outcomes of Myomectomy at the Time of Cesarean Section among Pregnant Women with Uterine Fibroids: A Retrospective Cohort Study. *Biomed Res Int.* 2019 Mar 10;2019:7576934. doi: 10.1155/2019/7576934.

Адрес для корреспонденции

246000 Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ланге, 5
Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», кафедра акушерства и гинекологии с курсом ФПК и П.
Тел./факс: (0232) 35-98-38
Тел. моб.: +375 29 3892807
e-mail: natatali@yandex.ru
Громько Наталья Леонидовна

Сведения об авторах

Громько Н.Л., к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПК и П учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Захаренкова Т.Н., к.м.н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ФПК и П учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Лызикова Ю.А., к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПК и П учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Герасименко Г.Н., заведующий женской консультацией филиала №11 учреждения здравоохранения «Гомельская центральная городская поликлиника»

Address for correspondence

5 Lange Street, 246000,
Gomel, Republic of Belarus,
Gomel State Medical University,
Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining,
Tel./fax: (0232) 35-98-38
Mob.: +375 29 3892807
E-mail: natatali@yandex.ru
Gromyko Nataliya Leonidovna

Information about the authors

Gromyko N.L., PhD, assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the educational institution «Gomel State Medical University».

Zaharenkova T.N., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the educational institution «Gomel State Medical University».

Lyzikova Yu.A., PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the educational institution «Gomel State Medical University».

Gerashimenko G.N., Head of the Maternity Center of Branch No.11 of the public health institution «Gomel Central City Out-Patient Clinic».

Поступила 23.10.2019

УДК 618.331-009.613.7:616.36-008.8

ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫЙ ХОЛЕСТАЗ БЕРЕМЕННЫХ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ

Я. И. Бик-Мухаметова, Т. Н. Захаренкова

Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь

Внутрипеченочный холестаз беременных — наиболее частая патология печени во время беременности. Данное заболевание имеет сложный многофакторный патогенез, в основе которого лежит наследственная предрасположенность, недостаток селена в пище и некорректная реакция организма беременной женщины

на нормальный или повышенный уровень половых гормонов и их метаболитов. Основным клиническим проявлением является кожный зуд без кожных высыпаний. Внутрипеченочный холестаз беременных приводит к развитию таких осложнений беременности, как преждевременные роды, часто сопровождается мекониальным окрашиванием околоплодных вод. У новорожденных детей независимо от срока гестации — способствует развитию тяжелого респираторного дистресс-синдрома. Данные осложнения течения беременности и перинатального периода сопровождаются высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью.

В этой статье нами описано три случая беременности, осложненной внутрипеченочным холестазом, с ранней неонатальной гибелью новорожденных. Углубленное изучение, выявление возможных предикторов перинатальной смерти новорожденных от матерей с внутрипеченочным холестазом беременных в будущем позволит предотвращать негативные исходы.

Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз беременных, перинатальная смертность, респираторный дистресс-синдром новорожденных.

Intrahepatic cholestasis of pregnancy is the most common liver pathology in pregnant women. This disease has complex multifactorial pathogenesis, which is based on a genetic predisposition, insufficient amount of selenium in food and an incorrect reaction of a pregnant woman's body to a normal or elevated level of sex hormones and their metabolites. The main clinical manifestation is skin itching without skin rash. Intrahepatic cholestasis of pregnancy leads to the development of pregnancy complications, such as preterm labour, often accompanied by meconium staining of amniotic fluid. In newborns, regardless of the gestational age, it contributes to the development of severe respiratory distress syndrome. These complications during pregnancy and the perinatal period are accompanied by high perinatal morbidity and mortality. This article describes three cases of pregnancy complicated by intrahepatic cholestasis, with early neonatal death of newborns. An in-depth study and identification of the possible predictors of perinatal death of newborns from mothers with intrahepatic cholestasis of pregnancy will prevent negative outcomes in the future.

Key words: intrahepatic cholestasis of pregnancy, perinatal mortality, neonatal respiratory distress syndrome.

Ya. I. Bik-Mukhametova, T. N. Zakharenkova
Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy with Adverse Perinatal Outcomes
Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2019 Oct-Dec; Vol 62 (4): 78-84

Введение

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВПХ) — это самая частая патология печени, возникающая во втором и третьем триместре беременности. Заболеваемость варьируется в широких пределах и зависит от этнической принадлежности и географической распространенности: от 0,1–2 % (страны Европы, Австралии, Северной Америки) до 9,2–15,6 % (Скандинавские страны и Южная Америка: Боливия и Чили). Этиология ВПХ до этого времени точно не ясна. Среди возможных факторов риска ВПХ выделяют: наследственную предрасположенность (полиморфизм генов ABCB4 (MDR3), EXR, ABCC2, ABCB11 (BSEP) и ATP8B1); многоплодие; ЭКО-индуцированная беременность; ВПХ при предыдущих беременностях или при приеме комбинированных оральных контрацептивов до беременности; недостаток селена в пище; зимний период; возраст женщины старше 35 лет; наличие желчных конкрементов у беременных; рвоту беременных; множественную лекарственную устойчивость; снижение PAPP-A в первом триместре беременности; наличие заболеваний и патологических состояний, в основе развития которых лежит «дырявый кишечник», таких как пищевая аллергия на глютен и лактозу, воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунные заболевания (в том числе болезнь Хашимото), недостаток витамина B12, недо-

статочность магния, акне, псориаз, депрессия [1]. Клиническими проявлениями ВПХ являются: кожный зуд (80–90 % случаев), желтуха (у 10–15 % пациенток), тошнота, боль в животе, снижение аппетита, слабость и бессонница. При ВПХ 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 ВПХ) и холестерина, особенно липопротеинов низкой плотности [2]. ВПХ относительно «доброкачественная» патология для самой женщины, не имеющая отдаленных последствий для ее здоровья. В то же время у этих женщин, нередко наблюдается осложненное течение беременности, и ВПХ отрицательно влияет на здоровье плода и новорожденного. Среди материнских и перинатальных осложнений, возникающих на фоне ВПХ, выделяют преждевременные роды, антенатальный дистресс плода, респираторный дистресс новорожденных (РДС), увеличивается частота антенатальной гибели плода и ранней неонатальной смертности новорожденного [3].

Преждевременные роды у женщин с ВПХ наблюдаются в 30–40 % случаев [3]. Исследователи предполагают, что в основе патогенеза преждевременных родов на фоне ВПХ нахо-

дится 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 ВПХ и в 100 % случаев при антенатальной гибели плода на фоне ВПХ [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 ante- 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. Nergaetz 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].

Таким образом, перинатальные потери у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных, которые достигают 3,2 % среди женщин с ВПХ [3], превышают перинатальную смертность в Республике Беларусь более чем в десять раз.

При этом ни в одном исследовании не было выявлено статистически значимых факторов риска и клинико-лабораторных критериев, влияющих на риск развития перинатальных осложнений.

С целью медикаментозного лечения ВПХ на данный момент в мире используют урсодезоксихолевую кислоту, адеметионин, холестирамин [3]. Урсодезоксихолевая кислота оказывает прямое цитопротективное действие, стабилизируя мембраны клеток печени, воздействуя на желудочно-кишечную циркуляцию желчных кислот, уменьшает содержание гид-

рофобных (токсичных) желчных кислот в крови. Антихолестатический эффект адеметионина обусловлен повышением проницаемости и поляризации мембран гепатоцитов за счет 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. Небольшое количество исследований доказывают, что лечение препаратами урсодезоксихолевой кислоты уменьшает частоту перинатальных осложнений.

Случаи из клинической практики

Нами были проанализированы три случая неблагоприятного исхода беременности у женщин с ВПХ, родоразрешенных в роддомах г. Гомеля в 2015 году.

Клинический случай № 1. Пациентка Щ., 27 лет, госпитализирована в стационар на сроке 29–30-я неделя с преждевременным разрывом плодных оболочек. Настоящая беременность вторая. Первая беременность закончилась срочными родами путем операции кесарева сечения по поводу первичной слабости родовой деятельности, не поддающейся медикаментозной коррекции. Родился живой доношенный мальчик весом 3180 г. Настоящая беременность не планированная, прегравидарную подготовку не получала. Аллергоанамнез не отягощен, гемотрансфузии отрицает. Из перенесенных заболеваний отмечает простудные заболевания, ветряную оспу, миопию слабой степени, периферическую дистрофию сетчатки, диффузный эутиреоидный зоб. Гинекологический анамнез отягощен эктопией цилиндрического эпителия шейки матки. ИМТ — 28,6 кг/м². С ранних сроков беременности в биохимическом анализе крови наблюдалась гипербилирубинемия до 42 мкмоль/л. Проводилось лечение хофитолом по 2 капсулы 3 раза в день, эссенциале по 2 капсулы 3 раза в день. Течение беременности осложнилось низкой плацентацией. На сроке 13–14 недель выявлено носительство во влагалище *Streptococcus agalactiae*, чувствительного к эритромицину и левофлоксацину. Проведено антибактериальное системное лечение согласно чувствительности.

На момент поступления в стационар предъявляла жалобы на зуд кожи. Объективный статус: кожные покровы и видимые слизистые желтушные, чистые; АД — 120/70–120/70 мм рт. ст., ЧСС — 62 в 1 минуту. ЧД — 18 в 1 минуту. Язык обложен белым налетом, влажный. Жи-

вот увеличен за счет беременной матки, мягкий, безболезненный при пальпации. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Стул регулярный, оформленный, обычной окраски, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное безболезненное, диурез достаточный, моча темная. Из половых путей — жидкие желтые выделения в умеренном количестве.

Лабораторно-инструментальные методы исследования. Общий анализ крови: эритроциты — $4,9 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 137 г/л, лейкоциты — $5,88 \times 10^9/л$, тромбоциты — $275 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы — 4 %, сегментоядерные нейтрофилы — 70 %, эозинофилы — 2 %, лимфоциты — 16 %, моноциты — 7 %, СОЭ — 18 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий билирубин — 81,6 мкмоль/л, свободный билирубин — 36,3 мкмоль/л, связанный билирубин — 45,3 мкмоль/л, мочевины — 2,9 мкмоль/л, глюкоза — 4,2 ммоль/л, холестерин — 7,4 ммоль/л, АСТ — 86 ед/л, АЛТ — 153 ед/л, щелочная фосфатаза — 390 ед/л. Коагулограмма: ПТИ — 1,07, фибриноген — 5,1 г/л, АЧТВ — 25,3". Общий анализ мочи — без особенностей.

УЗИ плода, доплерометрия: плод соответствует сроку гестации 30–31 неделя, предполагаемая масса плода — 1600 г, ЧСС — 145 в 1 минуту, нарушений фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровотока не выявлено.

Проводилась дифференциальная диагностика с обтурационной желтухой, гепатитами, HELLP-синдромом, кожными заболеваниями, ассоциированными с беременностью. УЗИ органов брюшной полости — без особенностей. Маркеры вирусных гепатитов отрицательные.

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 путем операции кесарева сечения в сроке 30–31 неделя. Родился живой недоношенный ребенок женского пола, без видимых уродств, вес — 1880 г, рост — 44 см. Ребенок сразу после рождения не кричал, выраженная мышечная гипотония, рефлексы угнетены, ЧСС — до 160 в минуту, кожные покровы багровые, пастозные. С явлениями синдрома дыхательных расстройств, дыхательной недостаточностью 3-й степени, недоношенностью — 30–31 неделя ребенок переведен в отделение интенсивной терапии и реанимации новорожденных. В динамике сохранялась дыхательная недостаточность, нарастала кислородная зависимость, олигурия, усугубилась артериальная гипоксемия, гемодинамика нестабильная, нарастали явления полиорганной недостаточности. Несмотря на про-

димую терапию, через 20 часов 13 минут от момента рождения ребенок умер. Послеродовый послеоперационный период женщины протекал без особенностей, проводилось лечение: инфузия раствора глюкозы 50 мг/мл с аскорбиновой кислотой 50 мг/мл — 6 мл), урсодезоксихолевая кислота 250 мг по 3 капсулы на ночь. 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 новорожденного, основной причиной ранней неонатальной смерти явилась болезнь гиалиновых мембран, стадия разгара. Фоновое состояние: морфологическая незрелость тканевых структур головного мозга, легких, печени, почек.

Гистологическое исследование послеродовой плаценты 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 П., 27 лет, госпитализирована в отделение патологии беременности на сроке 36–37 недель. Настоящая беременность вторая, планируемая. Предыдущая закончилась срочными родами. Родился живой доношенный мальчик весом 3540 г. Аллергоанамнез не отягощен, гемотрансфузии отрицает. Из перенесенных заболеваний отмечает простудные заболевания, ветряную оспу, серозный менингит, хронический тонзиллит, функционирующее открытое овальное окно, МКБ (камень левой почки), гидронефроз справа, узловой эутиреоидный зоб. Гинекологический анамнез отягощен эктопией цилиндрического эпителия (диатермоэлектрокоагуляция в 2010 г.); синдромом поликистозных яичников, хроническим сальпингоофоритом. В анамнезе аппендэктомия в 2010 г., закрытая черепно-мозговая травма в 2007 г. Наследственный анамнез не отягощен. Отмечает ВПХ при первой беременности. ИМТ — 19,8 кг/м². Течение настоящей беременности осложнилось низкой плацентацией, угрожающими преждевременными родами. С 30 недель беременности появились жалобы на кожный зуд, изжогу, слабость. В БАК повышение аминотрансфераз и холестерина. Амбулаторно получала лечение хофитолом 2 таблетки 3 раза в день, урсодезоксихолевой кислотой 250 мг по 3 капсулы на ночь короткими курсами, адеметионином 400 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки. От госпитализации женщина неоднократно отказывалась.

В связи с отсутствием эффекта от лечения и ухудшением состояния госпитализирована в

отделение патологии беременности на сроке 36–37 недель. На момент поступления предъявляла жалобы на зуд кожи, изжогу, слабость, периодическое чувство нехватки воздуха, тошноту. Объективный статус: кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые, чистые; АД — 110/70–120/70 мм рт. ст., ЧСС — 82 в 1 минуту, ЧД — 20 в 1 минуту. Язык чистый, влажный. Живот увеличен за счет беременной матки, мягкий, безболезненный при пальпации. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Стул регулярный, оформленный, обычной окраски, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное безболезненное, диурез достаточный, моча темная. Выделения из половых путей слизистые.

Лабораторно-инструментальные методы исследования. Общий анализ крови: эритроциты — $4,2 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 115 г/л, лейкоциты — $6,24 \times 10^9/л$, тромбоциты — $232 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы — 5 %, сегментоядерные нейтрофилы — 65 %, эозинофилы — 1 %, лимфоциты — 24 %, моноциты — 5 %, СОЭ — 43 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий билирубин — 7,9 мкмоль/л, мочевины — 2,9 мкмоль/л, глюкоза — 5,9 ммоль/л, холестерин — 10,3 ммоль/л, АСТ — 222 ед/л, АЛТ — 338,2 ед/л, щелочная фосфатаза — 376 ед/л. Коагулограмма: ПТИ — 1,05, фибриноген — 4,5 г/л, АЧТВ — 25,4". Общий анализ мочи — без особенностей.

УЗИ плода, доплерометрия: плод соответствует сроку гестации 36 недель. Предполагаемая масса плода — 2830 г, частота сердцебиения — 158 в 1 минуту, нарушение кровотока в средней мозговой артерии ($S/D = 6,46$).

Проводилась дифференциальная диагностика с обтурационной желтухой, гепатитами, HELLP-синдромом, кожными заболеваниями, ассоциированными с беременностью. УЗИ органов брюшной полости — без особенностей. Маркеры вирусных гепатитов отрицательные.

В связи с ухудшением состояния женщины и невозможностью исключить острый жировой гепатоз, явлениями гипоксии у плода была родоразрешена в экстренном порядке путем операции кесарева сечения в сроке 36–37 недель. Родился живой недоношенный ребенок женского пола, без видимых уродств, вес — 2770 г, рост — 44 см, с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов. После рождения состояние ребенка оценивалось как средней степени тяжести за счет недоношенности, незрелости, отмечался акроцианоз, пастозность тканей, отеки стоп, ладоней, в легких дыхание ослаблено по всем легочным полям, ЧД — 48 в мин, тоны сердца ритмичные, ЧСС — 140 в мин. Через 2 часа 15 минут ребенок переведен в детское реанимационное отделение из отделения новорож-

денных с явлениями дыхательной недостаточности 2-й степени, рентгенографическими данными о врожденной пневмонии. Назначена интенсивная терапия в соответствии с диагнозом. Несмотря на проводимое лечение, ребенок умер в возрасте 1 суток 10 часов 25 минут. Послеродовый послеоперационный период женщины протекал без особенностей, проводилось лечение: инфузия раствора глюкозы 50 мг/мл с аскорбиновой кислотой 50 мг/мл — 6 мл, урсодезоксихолевая кислота 250 мг по 3 капсулы на ночь. 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 новорожденного, основной причиной ранней неонатальной смерти явилась генерализованная внутриутробная инфекция неуточненной этиологии с преимущественным поражением легких (врожденная серозно-десквамативная пневмония с формированием вторичных гиалиновых мембран), головного мозга (врожденный продуктивный лептоменингит).

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

Клинический случай № 3. Пациентка Ф., 29 лет, госпитализирована в отделение патологии беременности на сроке 35–36 недель. Настоящая беременность первая, планированная, прегравидарную подготовку получала. Аллергоanamнез отягощен поллинозом, аллергическим дерматитом, риноконъюнктивальным синдромом на пыльцу полевых трав. Гемотрансфузии отрицает. Из перенесенных заболеваний отмечает простудные заболевания, ветряную оспу, хронический гастрит. Гинекологический анамнез отягощен эктопией цилиндрического эпителия (в 2008 г. — лазерная вапоризация шейки матки). В анамнезе в 2007 г. флебэктомия справа по поводу варикозного расширения вен правой голени. ИМТ — $21,8 \text{ кг/м}^2$. Течение беременности осложнилось угрожающими преждевременными родами, анемией легкой степени. С 24–25-й недель беременности появились жалобы на кожный зуд, слабость, в биохимическом анализе крови наблюдалось повышение аминотрансфераз и холестерина. Дважды проводилось лечение в стационаре, и дважды беременная получала лечение в условиях дневного стационара. Получала инфузию раствора глюкозы 50 мг/мл с аскорбиновой кислотой 50 мг/мл — 6 мл, принимала хофитол по 2 таблетки 3 раза в день, эссенциале 300 мг по 2 капсулы 3 раза в день, урсодезоксихолевую кислоту 250 мг по 3 капсулы на ночь короткими курсами.

В связи с отсутствием эффекта от лечения и ухудшением состояния была госпитализирована в отделение патологии беременности на сроке 35–36 недель. На момент поступления предъявляла жалобы на зуд кожи, слабость. Объективный статус: кожные покровы и видимые слизистые желтушные, чистые; АД — 110/70–120/70 мм рт. ст., ЧСС — 60 в 1 минуту. ЧД — 17 в 1 минуту. Язык чистый, влажный. Живот увеличен за счет беременной матки, мягкий, безболезненный при пальпации. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Стул регулярный, оформленный, обычной окраски, без патологических примесей. Мочепуспускание свободное безболезненное, диурез достаточный, моча темная. Выделения из половых путей слизистые.

Лабораторно-инструментальные методы исследования. Общий анализ крови: эритроциты — $3,57 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 108 г/л, лейкоциты — $7,97 \times 10^9/л$, тромбоциты — $208 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы — 5 %, сегментоядерные нейтрофилы — 63 %, эозинофилы — 1 %, лимфоциты — 21 %, моноциты — 9 %, СОЭ — 57 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий билирубин — 10 мкмоль/л, мочевины — 2,5 мкмоль/л, глюкоза — 4,8 ммоль/л, холестерин — 9,5 ммоль/л, АСТ — 115 ед/л, АЛТ — 210 ед/л, щелочная фосфатаза — 318,6 ед/л. Коагулограмма: ПТИ — 1,04, фибриноген — 4,8 г/л, АЧТВ — 25,2". Общий анализ мочи — без особенностей.

УЗИ плода, доплерометрия: плод соответствует сроку гестации 34–35 недель, предполагаемая масса плода — 2600 г, ЧСС — 142 в 1 минуту, нарушения фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровотока не выявлены.

Проводилась дифференциальная диагностика с обтурационной желтухой, гепатитами, HELLP-синдромом, кожными заболеваниями, ассоциированными с беременностью. По результатам УЗИ органов брюшной полости выявлены умеренные застойные явления в желчном пузыре. Маркеры вирусных гепатитов отрицательные.

На сроке 37 недель, учитывая доношенную беременность, «незрелую» шейку матки, отсутствие эффекта от лечения ВПХ, женщине начата преиндукция родов путем баллонной дилатации шейки матки катетером Фолея с последующей индукцией родов путем ранней амниотомии и дальнейшим внутривенным введением простагландинов Е₂. Роды осложнились вторичной родовой слабостью, не поддающейся медикаментозной коррекции, и были закончены путем операции кесарева сечения в экстренном порядке. Родила живого доношенного ребенка мужского пола, без видимых уродств, вес — 2770 г, рост — 50 см, с оценкой по шка-

ле Апгар 8/8 баллов. После рождения состояние ребенка оценивалось как средней степени тяжести за счет незрелости. Мышечный тонус и рефлексы снижены, ЧД — 40 в 1 минуту, тоны сердца ритмичные, ЧСС — 140 в 1 минуту, геморрагии на коже. Через 6 часов 48 минут ребенок переведен в детское реанимационное отделение из отделения новорожденных с явлениями дыхательной недостаточности 3-й степени, рентгенографическими данными о врожденной пневмонии. Несмотря на проводимое лечение в соответствии с диагнозом, ребенок умер в возрасте 21 час 18 минут. Послеродовой послеоперационный период женщины протекал без особенностей, проводилось лечение: инфузия раствора глюкозы 50 мг/мл с аскорбиновой кислотой 50 мг/мл — 6 мл, урсодезоксихолевая кислота 250 мг по 3 капсулы на ночь. 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 новорожденного, основной причиной ранней неонатальной смерти явилась врожденная серозно-гнойная пневмония неуточненной этиологии с формированием вторичных гиалиновых мембран.

Гистологическое исследование плаценты: плацента зрелая, с ангиопатией, кровоизлияниями в межворсинчатое пространство, с базальным децидуитом и париетальным хориодецидуитом.

Заключение

Анализ случаев неблагоприятного исхода беременности у женщин с ВПХ показал, что внутрипеченочный 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 новорожденных данное осложнение беременности может приводить к развитию тяжелого респираторного дистресс-синдрома и ранней неонатальной смертности. В случаях развития у новорожденных внутриутробной инфекции (ВУИ) с преимущественным поражением легких (2-й и 3-й клинический случай) обращает на себя внимание факт отсутствия инфекционных факторов риска у матери и незначительные воспалительные изменения в плаценте. Таким образом, ВПХ создает условия для реализации ВУИ. С другой стороны, развивающаяся болезнь гиалиновых мембран носит не вторичный, а первичный характер и создает неблагоприятный фон для развития пневмонии, резистентной к антибактериальной и сурфактантной терапии, что и приводит к ранней неонатальной смертности. И даже оперативное

родоразрешение путем операции кесарева сечения по показаниям со стороны плода не улучшает перинатальный исход. Беременные отличались по анамнезу заболевания (начало заболевания, продолжительность течения до момента родоразрешения), проведенному 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.

ЛИТЕРАТУРА

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, Calabrese C, Krausz KW, Neale G, Frase Sh, Vogel P, Rock ChO, Gonzalez FJ, Schuetz JD. Maternal bile acid transporter deficiency promotes neonatal demise. *J 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>.

REFERENCES

1. Bik-Mukhametova YaI, Zakharenkova TN. Faktory riska vnutriphechenochnogo kholestaza beremennykh. V kn: Aktual'nye problemy meditsiny: sb. nauch. st. Rosp. nauch.-prakt. konf. i 26-y itogovoy nauch. sessii Gom. gos. med. un-ta; 2016, 3-4 noyabrya. Gomeľ, Belarus'. 2017. p. 85-88. (in Russ.)

Адрес для корреспонденции

246000, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ланге, 5,
УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
Кафедра акушерства и гинекологии с курсом ФПКиП,
тел. моб.: +375 29 1851574,
e-mail: YaninaBM@rambler.ru
Бик-Мухаметова Янина Игоревна.

Сведения об авторах

Бик-Мухаметова Я. И., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПКиП УО «Гомельский государственный медицинский университет».
Захаренкова Т.Н., к.м.н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ФПКиП УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Address for correspondence

5 Lange Street, 246000,
Gomel, Republic of Belarus,
Gomel State Medical University,
Department of Obstetrics and Gynecology with the course
of the Faculty of Professional Development and Retraining,
Mob.tel.: +375 29 1851574,
e-mail: YaninaBM@rambler.ru
Bik-Mukhametova Yanina Igorevna.

Information about authors

Bik-Mukhametova Ya.I., assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the educational institution «Gomel State Medical University».
Zakharenkova T.N., PhD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the educational institution «Gomel State Medical University».

Поступила 06.11.2019

УДК 616.4-097-08

АУТОИММУННЫЙ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЙ СИНДРОМ II ТИПА

И. Л. Мамченко, Е. Г. Малаева

Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь

В статье представлен клинический случай аутоиммунного полигландулярного синдрома II типа. Проведен анализ литературных источников, клинических данных, результатов лабораторных исследований.

Ключевые слова: аутоиммунный полигландулярный синдром, надпочечники, щитовидная железа.