



## RISK FACTORS CONTRIBUTING TO THE DEVELOPMENT OF CHOLESTATIC HEPATOSIS IN PREGNANT WOMEN

Niyazmetov R.E.

Matmuradova N.SH.

Tophara Ye.N.

Abdurahmanova B.R.

(Department of Obstetrics and Gynecology, Central Medical Research Center, Tashkent, Uzbekistan.)

<https://doi.org/10.5281/zenodo.11665254>

### ARTICLE INFO

Received: 08<sup>th</sup> June 2024

Accepted: 14<sup>th</sup> June 2024

Online: 15<sup>th</sup> June 2024

### KEYWORDS

*Cholestasis of pregnancy, hepatobiliary system diseases, seasonality, heredity.*

### ABSTRACT

*In this article, the prevalence rate of cholestasis of pregnancy among 109 patients and its recurrent form are discussed, along with contributing factors to the development of this pathology, including seasonality, the presence of hepatobiliary system diseases, multiple.*

## ФАКТОРЫ РИСКА, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ ХОЛЕСТАТИЧЕСКОГО ГЕПАТОЗА БЕРЕМЕННЫХ

Ниязметов Р.Э.

Матмурадова Н.Ш.

Топхара Е.Н.

Абдурахманова Б.Р.

(Кафедра акушерства и гинекологии ЦРМКМР, г. Ташкент, Узбекистан.)

<https://doi.org/10.5281/zenodo.11665254>

### ARTICLE INFO

Received: 08<sup>th</sup> June 2024

Accepted: 14<sup>th</sup> June 2024

Online: 15<sup>th</sup> June 2024

### KEYWORDS

*Холестатический гепатоз у беременных, заболевания гепатобилиарной системы, сезонность, наследственность.*

### ABSTRACT

*В этой статье обсуждается распространенность холестаза беременных среди 109 пациенток и его рецидивирующая форма, а также факторы, способствующие развитию этой патологии, включая сезонность, наличие заболеваний системы желчевыводящих путей, многоплодную беременность.*

**Актуальность проблемы.** Холестатический гепатоз беременных (ХГБ) — наиболее часто встречаемое осложнение со стороны печени во время беременности. Причины возникновения ХГБ, механизм его развития, рецидивирование при последующих беременностях, и перинатальные осложнения до конца не изучены. Имеются научные данные, указывающие на то, что в основе развития данной



патологии лежит гормональный дисбаланс, наследственная предрасположенность, нарушение адаптационного процесса в организме беременной женщины и перенесенные заболевания гепатобилиарной системы до и во время беременности, но они окончательно не могут раскрыть механизм развития первичной и рецидивирующей формы холестатического гепатоза беременных (1,5,11).

В мире особое внимание уделяется научным исследованиям, направленным на совершенствование диагностики, лечения и профилактики осложнений беременности, связанных с заболеваниями органов гепатобилиарной системы. Научные достижения мирового уровня и их внедрение в клиническую практику сделали прогноз холестатического гепатоза беременных более благоприятным, уровень перинатальной смертности идет к снижению, однако, по данным экспертов ВОЗ, частота заболеваемости остается на высоком уровне. В Европе около 20% женщин фертильного возраста страдает патологией печени и желчевыводящих путей, т. е., в 4–7 раз чаще, чем у мужчин. У большинства из этих женщин, на фоне наступления беременности, наступает дисфункция со стороны печени, желчевыводящих путей, что способствует развитию ХГБ и его рецидивированию при последующих беременностях. Есть мнения, что тяжелые формы ХГБ приводят к высокой перинатальной заболеваемости и смертности — от 1,5% до 35,0%, а при рецидивирующей форме холестатического гепатоза — еще выше, а про частоту рецидива данной патологии при последующих беременностях нет единого мнения, но она может достигать высоких цифр (4,8,12).

В нашей республике врачами акушерами-гинекологами, терапевтами, врачами общей практики проводится работа по улучшению качества медицинской помощи беременным с заболеваниями гепатобилиарной системы, используя специализированную и высокотехнологическую медицинскую помощь для выбора соответствующего лечения, профилактики и разработки рациональной акушерской тактики во время беременности. Особенно важны вопросы этиологии, патогенеза, факторов риска, предрасполагающих к развитию рецидивирующей формы холестатического гепатоза беременных, особенности его клинического течения, гестационные осложнения и принципы терапии.

**Целью исследования** является изучение частоты распространенности холестатического гепатоза беременных (ХГБ), его рецидивирующей формы и факторов, способствующих развитию данной патологии.

### **Материалы и методы**

Под нашим наблюдением находилось 174 беременных с ВХБ в родильном комплексе в г. Хиве и Ургенчском перинатальном центре Хорезмской области, где проводился сбор материала в период с 2019-2023 гг. Объектом исследования явились 174 беременных, рожениц, родильниц, перенесших холестатический гепатоз беременных, из них 109 (62,6%) первичной и 65 (37,3%) рецидивирующей формы данной патологии.

**Результаты исследования:** в этих родильных комплексах за 4 года с 2019 по 2023 год было зарегистрировано 14,326 родов, из них ХГБ был установлен у 109 (0,7%),



т. е. 1 случай на 131 род. Из 109 пациентов с первичным ХГБ рецидивирование холестатического гепатоза беременных (РХГБ) наблюдалось в 65 (59,6%) случаях.

Причины возникновения рецидивирующего холестатического гепатоза беременных (РХГБ) считаются сложными и многофакторными: генетическая предрасположенность, холестаза в предыдущих беременностях, многоплодная беременность, поздние сроки беременности, наличие предыдущих заболеваний печени может увеличить риск развития холестаза во время беременности, беременности, наступившие в результате ЭКО, могут иметь повышенный риск развития холестатического гепатоза, этническая принадлежность, жирная диета и возраст — беременные женщины старше 35 лет имеют повышенный риск развития холестаза (2,7,8).

Изучая литературные и собственные научные данные, мы пришли к следующему мнению: рецидивирующая форма холестатического гепатоза беременных представляет собой заболевание печени, которое встречается в основном во втором триместре беременности, после перенесенного первичного гепатоза беременных (2,10). Сама физиологическая беременность является благоприятным фоном для сгущения и увеличения вязкости желчи, гипотонии желчевыводящих путей и повышения проницаемости желчных капилляров вследствие стимулирующего влияния на процессы желчеобразования и одновременно ингибирующего на процессы желчевыведения постоянно возрастающим пулом половых стероидов, продуцируемым фетоплацентарным комплексом (3,11).

Изучая сезонные факторы развития первичной и рецидивирующей форм ХГБ, мы выявили взаимосвязь, так как из 109 случаев 41 (37,6%) первичной формой и 29 (44,6%) с рецидивирующей приходились на зимний период, 33 (30,2%) первичной формой и 22 (33,8%) с рецидивирующей формой ХГБ встречались весной, что, возможно, связано с нехваткой уровня витаминов, в том числе селена и витамина D, а также с малоподвижным образом жизни. Мы также связываем этот фактор с употреблением беременными острых и соленых блюд от 4 до 6 раз в сутки в зимний и весенний периоды, тогда как в летний период — 1-2 раза, а осенью — 2-3 раза. В летний период первичная форма ХГБ наблюдалась у 19 (17,4%) беременных, а осенний период — у 16 (14,6%). Аналогичная ситуация наблюдалась и с РХГБ: из 65 случаев у 6 (9,2%) летом и у 8 (12,3%) осенью, что может быть связано с обильным употреблением жидкости и фруктов, овощей. Таким образом, нами была выявлена частота встречаемости первичной формы ХГБ в зимний и весенний периоды, составившая 74 (67,8%), и рецидивирующей формы ХГБ — 51 (78,4%), что указывает на корреляционную связь с сезонностью.

Мы в своих научных исследованиях также изучали роль соматических заболеваний, в том числе хронических заболеваний гепатобилиарной системы, в развитии ХГБ и его рецидивирующей формы. Клинико-статистические исследования позволили выделить соматические заболевания у беременных как наиболее значимые факторы риска, способствующие развитию ХГБ и его рецидивирующей формы. Частота встречаемости соматических заболеваний во время беременности у женщин с ХГБ



отражена в таблице №1. Приведенные в таблице данные недвусмысленно свидетельствуют о том, что самыми частыми экстрагенитальными заболеваниями у беременных с ХГБ являются заболевания гепатобилиарной системы. Если хронический гепатит В в первичной форме ХГБ встречался у 76,1% женщин, то в рецидивирующей форме — у 93,8%, хронический холецистит — у 46,7% в первичной форме и у 98,4% в рецидивирующей, что в 2,1 раза больше. Аналогично, дискинезия желчевыводящих путей встречалась в 2,2 раза чаще, соответственно, у 31,9% в первичной форме и у 72,3% в рецидивирующей форме.

Таблица 1

Соматические заболевания во время беременности у женщин с ХГБ и рецидивирующей формой

Нозология ЭГЗ	Всего (n=174)		ХГБ (n=109)		Рецидив ХГБ (n=65)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Хронический вирусный гепатит В	144	82,7	83	76,1	61	93,8
Хронический вирусный гепатит С	14	8,0	12*	11,0	2	3,7*
Хронический Холецистит	115	66,0	51	46,7	64	98,4
Желчнокаменная болезнь	4	2,2	1	0,9	3	4,6*
Дискинезия ЖВП	81	46,5	34	31,9	47	72,3
Язвенная б-нь ЖКТ	17	9,7	11*	10,0	6	9,2
Анемия	105	60,3	43	56,8	62	66,1*
Хронический пиелонефрит	38	21,8	27	24,7	11	16,9
Острый пиелонефрит	14	8,0	9	8,2	5	7,6
Острый цистит	23	13,2	9	8,2	4	6,1*
Хр. Цистит	32	18,3	18*	16,5	15	23,0
ОРЗ	24	13,7	16	14,6	8	12,3
Хронический тонзиллит	11	6,3	8	7,3	3	4,6*
Ожирение	19	10,9	13	11,9	6	9,2



Эндемический зоб	14	8,0	10	9,1	4	6,1*
Всего	654	375,8	390	357,7	256	393,8

Статистическая значимость  $p < 0,05$ .

Следует отметить, что заболевание гепатобилиарной системы у беременных с РХГБ встречалось в 177 случаях, то есть, на одну беременную приходилось 2,7 единицы различных заболеваний гепатобилиарной системы, а в первичной форме такие патологии встречались в 1,6 единицы на одну беременную. Таким образом, роль заболевания гепатобилиарной системы у беременных в возникновении РХГБ несомненна. У женщин с ХГБ беременность протекала на фоне хронических воспалительных процессов в бронхолегочной системе, ИМП, а также сопровождалась некоторыми заболеваниями гениталий, ЦМВ, ВПГ 1-го и 2-го типа. ЦМВ, простой герпес 1-го и 2-го типа, бактериальные и паразитарные инфекции всегда ухудшают течение самого ХГБ и рецидивирующей формы.

Хронический воспалительный процесс женских половых органов встречался у 53,4% беременных с ХГБ, в первичной форме — у 49,5% и в рецидивирующей — у 58,4%. Частота воспалительных заболеваний гениталий отражена в таблице № 2

Воспалительные заболевания гениталий у женщин с ХГБ и рецидивирующей формой. Таблица № 2

Осложнения беременностей и родов	Беременные с ХГБ					
	Всего (n=174)		ХГБ (n=109)		Рецидив ХГБ (n=65)	
	Абс	%	абс	%	абс	%
Хроническая внутриматочная инфекция	14	7,4	8	7,3	5	7,6
Предраковая патология шейки матки	9	5,1	5	4,5	4	6,1
Вагинит	20	11,4	12	11,0	8	12,3
ЦМВ	36	20,6	21	19,2*	15	23,0*
ВПГ-1типа	27	15,5	16	14,6	11	16,9
ВПГ-2типа	7	4,0	5	4,5	2	3,0
Хламидия	14	8,0	8	7,3	6	9,2**
Всего	93	53,4	54	49,5	38	58,4

\*статическая достоверность  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$





Из представленных в таблице №2 данных нетрудно заметить, что такие заболевания, как вагиниты, хроническая внутриматочная инфекция, ВПГ 1-го и 2-го типа, хламидиоз, встречались как в первичной, так и в рецидивирующей форме ХГБ. Самая высокая частота ЦМВ обнаружена у 36 (20,6%) беременных исследуемой группы. В проявлениях токсического гепатита особую роль играет ЦМВ-инфекция, которая, по некоторым авторам, вызывает до 45% случаев вторичного токсического гепатита у беременных (2,7). Таким образом, не исключается связь развития рецидивирующей формы ХГБ с острой или хронической инфекцией гепатобилиарной системы, в том числе вирусными гепатитами В и С, ЦМВ, ВПГ и различными соматическими заболеваниями.

Немаловажным фактором риска является наследственная предрасположенность к развитию данного заболевания. Рецидивирующая форма ХГБ чаще встречается среди женщин, матери или сестры которых перенесли это заболевание. Изучая отягощенный семейный анамнез на основании анкеты и тщательного сбора анамнеза у матерей и бабушек, был сделан следующий вывод: из 65 (100%) беременных, страдающих рецидивирующей формой ХГБ, у 13 (20,0%) бабушек, у 22 (33,8%) матерей и у 30 (46,1%) сестер наблюдался проявление холестаза. Следует отметить, что из-за сложности и давности у прабабушек собрать полноценную информацию не удалось. При более тщательном анамнезе выяснилось, что рецидивирующая форма ХГБ ассоциирована с преждевременными родами на фоне зуда у беременных. У 3 (4,6%) матерей и у 4 (6,1%) сестер была антенатальная гибель плода на фоне данной патологии в сроке 28-34 недели. По литературным данным, данная патология характеризуется как иная форма внутрипеченочного холестаза, называемая прогрессирующим семейным внутрипеченочным холестазом, и рассматривается как широкий термин для наиболее тяжелых форм различных генетически определяемых заболеваний, также связанных с различными аутосомно-рецессивными генетическими мутациями (2,8).

При многоплодной беременности риск заболевания холестазом беременных увеличивается в несколько раз, поскольку вырабатывается больше гормонов, чем при одноплодной беременности. Причиной возникновения является механическое сдавливание желчного пузыря (этому способствует многоплодная беременность, а также деформация желчного пузыря, например, изгибы и перегибы). Вследствие этого возникает нарушение оттока желчи и всасывание желчных пигментов в кровь. Из 65 (100%) беременных, страдающих рецидивирующей формой ХГБ, у 3 (4,6%) наблюдалась двойня, и из 6 родившихся детей у 4 (66,6%) был плод мужского пола. При первичной форме ХГБ в двух случаях наблюдали двойню у бабушек.

Таким образом, риск возникновения рецидивирующей формы ХГБ многофакторный, включая сезонность, наличие заболевания гепатобилиарной системы, многоплодную беременность и наследственность.

#### **Выводы:**

1. Частота встречаемости ХГБ составила 0,7%, т. е. 1 случай на 131 род, а рецидив данной патологии при повторных беременностях составил 59,6% случаев,  $p < 0,05$ .



2. В зимний и весенний периоды частота встречаемости первичной и рецидивирующей форм ХГБ стала в 2,2 и 3,0 раза чаще. Это, возможно, связано с нехваткой уровня витаминов, в том числе селена и витамина D, а также с малоподвижным образом жизни, с употреблением беременными острых и соленых блюд от 4 до 6 раз в сутки в зимний и весенний периоды, тогда как в летний период — 1-2 раза, а осенью — 2-3 раза.

3. Выявлена роль соматических заболеваний в развитии ХГБ и РХГБ, особенно гепатобилиарной системы, так как хронический вирусный гепатит В встречался у 82,7%, хронический вирусный гепатит С у 8,0%, хронический холецистит — у 46,7% и дискинезия желчевыводящих путей — у 31,9%. Все эти патологии, несомненно, играли роль в развитии холестаза беременности в рецидивирующей форме.

Наличие хронических воспалительных процессов в бронхолегочной системе, ИМП, бактериальных и вирусных инфекций гениталий, таких как ЦМВ, ВПГ 1-го и 2-го типа, ухудшало течение самого ХГБ и рецидивирующей формы.

## References:

1. Бик-Мухаметова Я. И., Захаренкова Т. Н., Внутривнутрипеченочный холестаз беременных с неблагоприятным перинатальным исходом. Журнал. Проблемы здоровья и экологии. 2019 стр. 1-4
2. Внутривнутрипеченочный холестаз при беременности. Клинические рекомендации. 2020.
3. Волевач ЛВ Холестатический гепатоз беременных в практике врача первичного звена (факторы риска, клинико-биохимические характеристики, профилактика) Монография. Тамбов. С. 106., 2021 ·
4. Кошелева О. В., Качковский М. А.// Клиническая диагностика холестатического гепатоза беременных. Жур. Вестник медицины институт «РЕАВИЗ».-2018.- №1.-С.143-147
5. Министерство здравоохранения российской федерации. Клинические рекомендации «Внутривнутрипеченочный холестаз при беременности». 2019.С.62
6. 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.
7. Успенская Ю.Б., «Особенности клиники, диагностики и лечения заболеваний гепатобилиарной системы во время беременности» Автореферат докторской диссертации. Москва. 2019
8. ACOG Committee Opinion No. 764: Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. Obstet Gynecol. 2019 Feb;133(2):e151-e155.
9. Batsry L, Zloto K, Kalter A, Baum M, Mazaki-Tovi S, Yinon Y. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin versus singleton pregnancies: is plurality associated with adverse outcomes? Arch. Gynecol. Obstet. 2019 Oct;300 (4):881-887. [PubMed]



10. Buch A.C., Patil A., Haldar N et al. Relation of Lymfocytesubsetsand cytokines in different grades of alcoholic cirrhosis. // J. of clinical and clin. 2019 – Vol. 13(1). – P. 8-11.
11. Chappell L.C., Bell J.L., Smith A., Linsell L., Juszcak E., Dixon P.H., et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2019; 394(10201): 849 - 60.
12. 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
13. Матмуродова Н.Ш.- Врач акушер-гинеколог высшей категории Ургенчского городского родильного комплекса.
14. Топхара Е.Н. – соискатель кафедры акушерства и гинекологии ЦРМКМП
15. Абдурахманова Б.Р.- Врач акушер-гинеколог Ургенчской городской мемориальной больницы
16. Ниязметов Р.Э. –д.м.н., кафедра акушерство и гинекологии, центра развития профессиональной квалификации медицинских работников Узбекистана. Тел 909378084