

УДК 618.3-06:616.36-008.8-036:618.177-089.888.11:618.3/7-08 DOI

БОЙЧУК О.Г.¹, КОЛОМІЙЧЕНКО Т.В.², ЖДАНОВИЧ О.І.², ЕБАЕ Н.Е.Н.¹¹Івано-Франківський національний медичний університет²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м.Київ

ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИЙ КОМПЛЕКС ПОПЕРЕДЖЕННЯ АКУШЕРСЬКИХ І ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ВНУТРІШНЬОПЕЧІНКОВОМУ ХОЛЕСТАЗИ ВАГІТНИХ ПІСЛЯ ДРТ

Мета дослідження: перевірити ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу попередження акушерських і перинатальних ускладнень при внутрішньопечінковому холестази вагітних (ВПХВ) після ДРТ. **Матеріали та методи дослідження.** Обстежено 160 вагітних після ДРТ з високим ризиком ВПХВ: основна група – 80 пацієнток, які отримували рекомендований лікувально-профілактичний комплекс і група порівняння – 80 вагітних, ведення вагітності яких здійснювали згідно з рекомендаціями протоколів МОЗ, а при ВПХВ з вираженими симптомами призначали УДХК. **Результати дослідження.** Рекомендований комплекс профілактичних заходів дозволив майже в 1,5 рази знизити частоту виникнення ВПХВ, уникнути його проявів до 24 тижнів вагітності та майже у 3 рази знизити частоту появи до 30 тижнів вагітності (10,3 проти 28,6 %). При цьому клінічні прояви ВПХВ були менш вираженими. Відмічено позитивний вплив рекомендованих заходів на вегето-судинний і психоемоційний стан жінок з ВПХВ (зниження частоти вегето-судинних розладів, суттєвих порушень сну, підвищеної ситуативної тривожності та провів депресії). На тлі проведеної терапії спостерігалось зростання концентрації вітаміну D, відмічена нормалізація більшості лабораторних показників, асоційованих з ВПХВ (зниження рівня жовчних кислот, АлАТ, ЛФ). Достовірно нижче була частота загрози передчасних пологів (34,5 %) та дистресу плода (27,63 %), прееклампсії (24,1 %) та ЗРП (20,7 %), частота розродження шляхом кесаревого розтину (44,9 %) та передчасних пологів (27,6 %), кровотеч в пологах (13,8 %) і післяпологовому періоді (6,9 %). Без асфіксії народилось 69,0 % дітей, достовірно нижча частота порушень раннього неонатального періоду (41,4 проти 70,7 %, $p < 0,05$). **Висновок.** Доведена ефективність комплексу лікувально-профілактичних заходів для жінок, що залучені до програм ДРТ, з високим ризиком ВПХВ, дозволяє рекомендувати його для широкого застосування у клініках ДРТ, жіночих консультаціях та родопомічних закладах.

Ключові слова: внутрішньопечінковий холестаз вагітних, допоміжні репродуктивні технології, профілактика, лікування.

Внутрішньопечінковий холестаз вагітних (ВПХВ) є найпоширенішим захворюванням печінки, пов'язаним з вагітністю. Зазвичай розвивається у третьому триместрі вагітності і проявляється свербжею, а також підвищеним рівнем жовчної кислоти та/або аланінамінотрансферази. Клінічні ознаки швидко зникають після пологів; однак існує високий ризик повторного виникнення при наступних вагітностях [1, 2]. ВПХВ пов'язаний з підвищеним ризиком перинатальних ускладнень (передчасних пологів, дистрес плода, розладів дихання, навіть мертвородження) [3, 4]. Підвищений рівень гестаційних гормонів та генетична схильність є важливими факторами розвитку ВПХВ; серед останніх головну роль відіграють мутації гепатобілі-

арних транспортних білків (особливо, білок мультирезистентності 3-MDR3) [2].

При веденні пацієнток з ВПХВ контролюються біохімічні показники та стан плода [5]. Терапевтичний менеджмент спрямований на зменшення клінічних симптомів, нормалізацію біохімії матері та запобігання перинатальних ускладнень. Фармакологічне лікування внутрішньопечінкового холестазу вагітності полягає у введенні урсодезоксихолевої кислоти для зниження рівня загальних жовчних кислот і, можливо, зменшення свербіж. Препарат добре переноситься пацієнтами [6]. Під час лікування UDCA не було продемонстровано токсичного впливу на плід. При цьому в одному з останніх досліджень не виявлено значущого впливу на

симптоми материнського свербіжю або зменшення несприятливих перинатальних наслідків [7]. Якщо лікування не ефективно при загостренні клінічних симптомів, слід розглянути можливість передчасних пологів [8, 9].

Отже, пошук ефективних методів профілактики та терапії ВПХВ не втрачає актуальності.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ: перевірити ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу попередження акушерських і перинатальних ускладнень при внутрішньопечінковому холестази вагітних після ДРТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для вагітних після ДРТ запропонований до використання наступний лікувально-профілактичний комплекс попередження внутрішньопечінкового холестази вагітних та акушерських і перинатальних ускладнень

У I триместрі необхідно оцінити ризик виникнення ВПХВ. Для чого проводиться ретельний збір анамнезу з оцінкою виділених факторів ризику. По-можливості, рекомендується провести генетичне дослідження поліморфізмів генів MDR3 та MDR1, дослідження вмісту вітаміну D, контроль біохімічних показників (загальний білірубін, печінкові ферменти), оцінка психоемоційного стану, УЗД внутрішніх органів черевної порожнини.

У жінок з підвищеним ризиком ВПХВ, по можливості, обмеження фармакотерапії, особливо гормональної з ранніх термінів вагітності. При дефіциті вітаміну D – терапія препаратами вітаміну D, при порушеннях психоемоційного стану – психокорекція. При захворюваннях печінки в анамнезі, УЗД-ознак, асоційованих з патологією печінки та жовчовивідних шляхів (крім жовчокам'яної хвороби), лабораторних ознаках (підвищення білірубину, АЛТ, АСТ, жовчних кислот), порушеннях функції ШКТ – екстракт шипшини (сироп Холосас).

Безпечність та доцільність застосування вітаміну D у вагітних підтверджена Кокранівським оглядом [10], оновленим у 2019 р. Рекомендовано призначення 400 МО вітаміну D 1 місяць при субдефіциті (при вираженому дефіциті доза може бути збільшена до 600 МО, тривалість – до 3 місяців).

Вплив екстракту шипшини обумовлений вмістом вітамінів (B1, B2, C, E, K, PP, провітамін A), природних кислот, флавоноїдів, ефірних олій, декстрину, лецитин, солей K, Ca, Fe, Mg. Препарат

покращує функцію печінки, підвищує секрецію жовчі, збільшує вміст холатів в жовчі і зменшує її в'язкість. Рекомендований прийом внутрішньо по 5 мл 2 рази на добу за 30 хв до їди у 14-16 тижнів вагітності, тривалість лікування – 3 тижні.

Психокорекція проводилась курсами із застосуванням музикотерапії та кататимо-імагітивної терапії (метод Льюнера).

При виникненні підозри маніфестації ВПХВ – диференційна діагностика з виключенням інших причин, які можуть викликати подібні симптоми (первинного біліарного цирозу, первинного склерозуючого холангіту, жовчокам'яної хвороби, обструкції жовчовивідних шляхів; підозри на гострий вірусний гепатит або високу ступінь активності хронічного вірусного гепатиту). Перш за все необхідно виключити патологію, яка може обумовити особливо несприятливі акушерські і перинатальні наслідки.

Діагноз внутрішньопечінкового холестази встановлюється на основі клінічних даних (свербіж, який спочатку має локалізований, а пізніше генералізований характер від легкого до нестерпного, з посиленням в нічний час і розладами сну, жовтяниця спостерігається у 10-15 %), які виявляються ще до появи лабораторних ознак (підвищення концентрації жовчних кислот, трансаміназ, білірубину). відсутність у вагітної інших захворювань гепатобіліарної системи, що супроводжуються синдромом внутрішньопечінкового холестази.

Рекомендовано проводити огляд на наявність екскоріацій, жовтушності склер і шкіри вагітним зі скаргами на свербіж і при лабораторних ознаках ВПХВ. При підозрі на ВПХВ показана консультація дерматовенеролога для метою виключення шкірних захворювань, які можуть проявлятися сверблячкою.

При підозрі на ВПХВ проводили щотижневе дослідження рівня жовчних кислот, АЛТ, АСТ, білірубину в крові. Проводили ультразвукове дослідження (УЗД) внутрішніх органів черевної порожнини вагітним зі зміненими біохімічними тестами з метою виключення підпечінкової жовтяниці різної етіології.

При ВПХВ контроль стану плода за допомогою методів функціональної діагностики: з 24 тижнів ультразвукова доплерографія матково-плацентарного кровотоку та з 30 тижнів кардіотокографія плода (КТГ) щонайменше 2 рази на тиждень.

На амбулаторному етапі необхідно своєчасно

вирішувати питання про госпіталізацію вагітної для лікування, вибору терміну і методу розродження.

Грудне вигодовування при ВПХ не протипоказано. Терапія урсодоксехолівою кислотою припиняється з початком пологів.

Якщо лабораторні відхилення не приходять у норму, пацієнтку слід направити до гепатолога для оцінки наявності гепатобіліарних захворювань.

Препаратором вибору при лікуванні ВПХВ на сьогоднішній день вважають урсодоксехолеву кислоту (УДХК) [11]. Відомі 4 механізми дії УДХК: заміщення токсичних ендогенних жовчних кислот, цитопротективний ефект щодо гепатоцитів і холангіоцитів, імуномодулююча дія, холеретичний ефект. УДХК призначається з розрахунку 10-15 мг/кг маси тіла при встановленні діагнозу ВПХВ до розродження (розбивається на 2-3 прийоми). Зниження свербіж зазвичай спостерігається протягом 1-2 тижнів, а біохімічне поліпшення - протягом 3-4 тижнів. Якщо свербіж не полегшується до сприйняттого рівня біля двох тижнів, дозу збільшують до максимальної дози 20 мг / кг на добу.

Якщо досягнуто максимальної дози УДХК, а свербіж залишається нестерпним у комплексну терапію включають адеметіонін (гептрал) як гептопротектор та антидепресант. У клінічному керівництві Європейської асоціації з вивчення печінки, присвяченому лікуванню холестатичних захворювань печінки, передбачено застосування адеметіоніна при внутрішньопечінкового холестази вагітних в поєднанні з урсодезоксихолевою кислотою в разі недостатньої неефективності останньої при застосуванні в якості монотерапії (European Association for the Study of the Liver, 2009). УДХК та адеметіонін мають різні механізми дії, і тому вони можуть використовуватись синергетично. Показано, що обидва препарати є ефективними та безпечними при лікуванні ВПХВ. Адеметіонін призначається в дозі 400 мг/доба внутрішньовенно 1 тиждень, при необхідності підтримуюча терапія – перорально 800 мг/доба 2-4 тижні.

Схеми та тривалість терапії визначаються індивідуально лікарем акушером-гінекологом та лікарем-гастроентерологом (або лікарем-терапевтом) під динамічним клініко-лабораторним контролем.

Для перевірки ефективності запропонованого нами комплексу ми відібрали 160 вагітних після ДРТ, у яких після проведення 1 етапу прогнозування встановлено високий ризик ВПХВ. Методом

рандомізації їх поділено на 2 групи: основна – 80 пацієнток, які отримували рекомендований лікувально-профілактичний комплекс і порівняння – 80 вагітних, ведення вагітності яких здійснювали згідно з рекомендаціями протоколів МОЗ, а при ВПХВ з вираженими симптомами призначали УДХК.

Наявність синдрому вегетативної дисфункції (СВД) встановлювали за анкетуванням по А.М. Вейну (1998) з оцінкою в балах вегетативних симптомів (11 показників). Наявність СВД діагностують при сумі балів ≥ 15 .

Проводили оцінку якості сну, особливостей засинання і пробудження (А.М.Вейн, Я. И.Левин, 1998) за таблицею, яка містить 6 питань, з бальною оцінкою значень 1 – 5 (відсутність порушень сну – сума балів > 22 , легкі порушення – 18-22 бали, суттєві порушення – < 18 балів).

Психологічний феномен тривожності досліджували за допомогою теста Ч.Д. Спілберга у модифікації Ю.Л. Ханіна (1976). Для оцінки наявності і вираженості депресії використовували шкалу депресії Бека.

Оцінка стану пацієнток здійснювалася шляхом збору анамнезу і скарг, проведенням комплексу лабораторних та інструментальних методів, що включають загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, в якому визначалися: рівень білірубіну (8,5-20,5 мкмоль / л), холестерину ($< 5,0$ ммоль / л), АЛТ (< 35 Од / л), АСТ (< 35 Од / л), ЛФ (30-120 Од / л), гамаглутамілтранспептідази (ГГТП < 38 Од / л), загального білка (66-83 г / л),

Методи описової статистики кількісних змінних включали міри центральної тенденції – оцінку середнього та стандартне відхилення. Категоріальні змінні представлені як абсолютне число випадків у групі та частота у відсотках – n (%). Тестування відмінностей між незалежними вибірками в разі кількісних змінних здійснювали за допомогою критерію Стьюдента, рангового критерію Манна-Уїтні, а в разі категоріальних змінних – за допомогою точного критерію Фішера. При проведенні статистичного аналізу розраховували рівень значущості (p), критичним вважали рівень 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Після проведеного комплексу лікувально-профілактичних заходів ВПХВ діагностовано у 29 (36,3 %) жінок основної групи проти 42 (52,5 %) пацієнток групи порівняння (p $< 0,05$), причому у основній групі не відмічалось проявів ВПХВ до 24

тижнів вагітності (табл. 1), у групі порівняння – у новлено у 3 (10,3 %) з 29 жінок основної проти 15 (35,7 %) вагітних групи порівняння ($p < 0,05$).

Таблиця 1

**Клінічні прояви ВПХВ у вагітних після
ДРТ залежно від проведеного комплексу лікувально-профілактичних заходів**

Клінічний прояв ВПХВ	Основна група, n = 29		Група порівняння, n = 42	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Початок до 30 тижнів вагітності	3	10,3*	12	28,6
Прояви ВПХВ до 24 тижнів вагітності	-	-	15	35,7
Шкірний свербіж: незначний локальний (передня черевна стінка, передпліччя, гомілки)	16	55,2*	13	31,0
інтенсивний локальний без порушення сну	12	41,4	23	54,8
генералізований з порушенням сну, емоційними розладами	1	3,4*	6	14,3
Стан шкірних покривів: відсутність ескоріацій	6	20,7*	2	4,8
поодинокі ескоріації	21	72,4	31	73,8
множинні ескоріації	2	6,9*	9	21,4
Жовтяниця: відсутня	5	17,2	4	9,5
субіктеричність	23	79,3	31	73,8
виражена іктеричність	1	3,4	5	11,9
Прояви з боку ШКТ: відсутні	25	86,2*	18	42,9
тошнота	2	6,9*	17	40,5
блювота	-	-	2	4,8
стеатоз	-	-	2	4,8
зниження апетиту	1	3,4*	6	14,3
Тяжкий перебіг	2	6,9	8	19,0

Примітка. * - різниця відносно показника групи порівняння достовірна ($p < 0,05$).

У пацієток основної групи відмічена достовірно нижча частота виражених проявів ВПХВ (генералізований шкірний свербіж з порушеннями сну та емоційними розладами, множинні ескоріації), серед проявів з боку ШКТ відмічена лише тошнота у 2 (6,9 %) вагітних проти 40,5 % в основній групі та зниження апетиту у 1 (3,6 %) проти 14,3 % відповідно ($p < 0,05$). Загалом тяжкий перебіг ВПХВ спостерігали у 2 (6,9 %) та 8 (19,0 %) пацієток основної групи та групи порівняння відповідно ($p < 0,05$).

Застосування вже з I триместру вагітності у пацієток з високим ризиком ВПХВ профілактичних заходів з включенням вітаміну D, екстракту шипшини та методів психокорекції дозволило не тільки знизити частоту ВПХВ і покращити його перебіг, а й позитивно вплинуло на вегето-судинний і психоемоційний стан жінок з ВПХВ ще до

початку лікування його проявів (табл. 2). Так, суттєво менша частка жінок основної групи отримала оцінку за опитувальником Вейна більше 45 балів, менша частота суттєвих порушень сну, підвищеної ситуативної тривожності та провів депресії. При цьому, застосування у рекомендованому комплексі при лікуванні комбінації УДХК з адеметіоніном, який окрім гепатопротекторних має ще і антидепресивні властивості, дозволило в процесі лікування достовірно покращити практично всі показники вегето-судинного та психоемоційного стану. У групі порівняння у процесі лікування за рахунок зниження клінічних проявів також спостерігалось деяке покращення показників, яке проте було достовірним лише при оцінці наявності СВД, хоча сума балів лишалась майже у 2 рази вищою, ніж у основній групі.

Менша частота виникнення ВПХВ, легший перебіг та кращий психоемоційний стан пацієнок основної групи з ВПХВ певною мірою обумовлений проведеною у I триместрі вагітності вітаміно-

профілактикою препаратами вітаміну D, що підтверджено достовірно вищою його концентрацією (31,7±2,16 проти 21,3±3,74 нг/мл у жінок групи порівняння, p<0,05).

Таблиця 2

Вегето-судинні та психо-емоційні розлади у вагітних після ДРТ залежно від проведеного комплексу лікувально-профілактичних заходів

	Основна група, n = 29				Група порівняння, n = 42			
	До лікування		Після лікування		До лікування		Після лікування	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Кількість балів (СВД) > 45 балів	16	55,2*	9	31,0*^	32	76,2	25	59,5^
Суттєві порушення сну	8	27,6*	3	10,3*^	20	47,6	13	31,0
Особистісна три-вожність > 45 балів	17	58,6	11	37,9	29	69,0	23	54,7
Ситуаційна три-вожність > 45 балів	15	51,7*	8	27,6*^	33	78,6	27	64,3
Прояви депресії	10	34,5*	4	13,8*^	24	57,1	18	42,9

Примітки: * - різниця відносно показника групи порівняння достовірна (p < 0,05);

^ - різниця відносно показника до лікування достовірна (p < 0,05)

Після проведених профілактичних заходів з обмеженням гормонального навантаження у жінок основної групи не відмічалось неконтрольованих підйомів рівнів прогестерону та естрогену протягом вагітності.

У вагітних після ДРТ з ВПХВ відмічались характерні зміни відповідних показників, достовірної різниці між групами до початку лікування не було виявлено (табл. 3).

Таблиця 3

Біохімічні ознаки ВПХВ у вагітних після ДРТ залежно від проведеного комплексу лікувально-профілактичних заходів

Показник	Основна група, n = 29		Група порівняння, n = 42	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Жовчні кислоти, мкмоль/л	31,3 ± 4,18	14,8 ± 3,38*^	41,3 ± 3,61	28,3 ± 4,16^
АлАТ, Од/л	52,1 ± 3,89	28,4 ± 3,91*^	59,5 ± 4,28	43,7 ± 4,37^
АсАТ, Од/л	41,3 ± 3,59	30,6 ± 4,15	44,5 ± 3,74	40,1 ± 4,22
ГГТП, О/л	38,5 ± 5,3	24,7 ± 5,1	41,6 ± 4,97	34,8 ± 5,1
ЛФ, Од/л	208,4 ± 17,3	121,4 ± 21,5*^	235,2 ± 24,1	189,6 ± 20,3

Примітки: * - різниця відносно показника групи порівняння достовірна (p < 0,05);

^ - різниця відносно показника до лікування достовірна (p < 0,05)

Проведене рекомендоване лікування дозволило нормалізувати більшість біохімічних показників: достовірно знизився рівень жовчних кислот (з 31,3±4,18 до 14,8±3,38 мкмоль/л, p < 0,05), АлАТ (з 52,1±3,89 до 28,4±3,91 Од/л, p < 0,05), ЛФ. У пацієнок групи порівняння також відмічено деяке покращення показників, яке було достовірним лише для концентра-

ції в крові жовчних кислот (з 41,3±3,61 до 28,3±4,16 мкмоль/л, p < 0,05) та АлАТ (з 59,5±4,28 до 43,7±4,37 Од/л, p < 0,05), проте середній рівень лишився достовірно підвищеним відносно показників жінок основної групи, тобто рекомендований комплекс лікування дозволив більш ефективно нормалізувати біохімічні показники, що асоціюються з ВПХВ.

Проведення комплексу лікувально-профілактичних заходів дозволило суттєво знизити частоту ускладнень вагітності (табл. 4).

Таблиця 4

Ускладнення перебігу вагітності у вагітних після ДРТ з ВПХВ залежно від проведеного комплексу лікувально-профілактичних заходів

Показник	Основна група, n = 29		Група порівняння, n = 42	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Загроза передчасних пологів	10	34,5*	24	57,1
Плацентарна недостатність	12	41,4	22	52,4
Анемія	7	24,1	14	33,3
Дистрес плода	8	27,6*	20	47,6
Прееклампсія	7	24,1	16	38,1
- легкого ступеня	6	20,7	9	21,4
- тяжкого ступеня	1	3,4	7	16,7
ЗРП	6	20,7	13	31,0

Примітка. * - різниця відносно показника групи порівняння достовірна ($p < 0,05$)

Так достовірно нижче була частота загрози передчасних пологів (34,5 проти 57,1 % у групі порівняння, $p < 0,05$) та дистресу плода (27,6 проти 33,3 % відповідно, $p < 0,05$). У 1,5 разу нижчою виявилась частота прееклампсії та ЗРП, проте ця різниця не була достовірною.

У основній групі спостерігалось менше порушень стану плода, про що свідчить оцінка БПП, яка склала $8,68 \pm 0,47$ проти $7,24 \pm 0,45$ балу в групі порівняння ($p < 0,05$). Гемодинамічні порушення матково-плацентарно-плодового кровообігу після застосування рекомендованих заходів прогнозу-

вання і профілактики також виявлялись з меншою частотою. Так, порушення гемодинаміки I-II ступеня відмічені у 8 (27,6 %) вагітних основної групи проти 21 (51,2%) пацієнток групи порівняння ($p < 0,05$). Критичні порушення кровотоку спостерігали у 2 (6,9 %) жінок основної групи та 7 (17,1 %) жінок групи порівняння, що обумовило дострокове розродження у 1 (3,4 %) та 5 (12,2 %) випадку відповідно ($p < 0,05$).

Частота ускладнень в пологах у вагітних після ДРТ з ВПХВ залежно від проведеного комплексу лікувально-профілактичних заходів (табл. 5) також розрізнялась.

Таблиця 5

Частота ускладнень в пологах у вагітних після ДРТ з ВПХВ залежно від проведеного комплексу лікувально-профілактичних заходів

Показник	Основна група, n = 29		Група порівняння, n = 42	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Кесарів розтин	13	44,8*	29	69,0
Передчасні пологи	8	27,6*	22	52,4
Дистрес плода в пологах	7	24,1	17	40,5
Кровотеча > 0,5 % маси тіла	4	13,8	12	28,6

Примітка. * - різниця відносно показника групи порівняння достовірна ($p < 0,05$)

Менш ніж у половини (44,9 %) жінок основної групи пологи проведені шляхом кесаревого розтину, тоді як в основній групі оперативно розроджено 69,0 % пацієнток ($p < 0,05$), передчасне розродження спостерігалось у 27,6 проти 52,4 % жінок відповідно ($p < 0,05$). У групі порівняння більш ніж у 2 рази частіше відмічені кровотечі в пологах (28,6

проти 13,8 % відповідно) і післяпологовому періоді (19,0 проти 6,9 %).

У основній групі не було випадків перинатальної смертності, у групі порівняння сталась одна антенатальна загибель плода, відповідно народилось 29 та 41 жива дитина.

Стан дітей основної групи при народженні

був суттєво кращим відносно дітей, матері яких не отримували рекомендованого комплексу лікувально-профілактичних заходів. Так, без асфіксії народилось 69,0 проти 46,3 % дітей ($p < 0,05$), маса тіла при народженні менше 2500 г відмічена лише у 2 (6,9 %) новонароджених основної групи проти 10 (24,4 %) дітей групи порівняння ($p < 0,05$).

За нашими даними, після проведення рекомендованого комплексу лікувально-профілактичних заходів у матері у новонароджених відмічена достовірно нижча частота порушень раннього неонатального періоду (41,4 проти 70,7 % при веденні вагітності у матері за протоколами МОЗ, $p < 0,05$). При цьому суттєве зниження спостерігалось для частоти РДС (13,8 проти 36,6 %, $p < 0,05$), гастроінтестинального синдрому (13,8 проти 34,1 %, $p < 0,05$) та жовтяниці (17,2 проти 39,0 %, $p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

На основі результатів проведених комплексних досліджень запропонований патогенетично обґрунтований комплекс лікувально-профілактичних заходів для жінок, що залучені до програм ДРТ, з високим ризиком ВПХВ – у I триместрі необхідні обстеження, оцінка ризику ВПХВ та відповідні заходи профілактики (обмеження гормональної терапії, екстракт шипшини, препарат вітаміну D, психокорекція); при маніфестації ВПХВ (УДХК, при необхідності адеметіонін, відповідний моніторинг лабораторних та клінічних показників вагітної та стану плода, своєчасне вирішення питання про термін та спосіб розродження).

Проведена порівняльна оцінка перебігу вагітності, стану жінки, плода та новонародженого підтвердила високу ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу з високим ризиком розвитку ВПХВ та асоційованих з цим станом акушерських та перинатальних ускладнень.

Рекомендований комплекс терапевтичних та організаційних заходів дозволив майже в 1,5 рази знизити частоту виникнення ВПХВ, уникнути його проявів до 24 тижнів вагітності та майже у 3 рази знизити частоту появи до 30 тижнів вагітності (10,3 проти 28,6 %). При цьому клінічні прояви ВПХВ були менш вираженими, тяжкий перебіг зареєстровано лише 6,9 % пацієнток проти 19,0 % при стандартному лікуванні.

Відмічено позитивний вплив рекомендованих заходів на вегето-судинний і психоемоційний стан жінок з ВПХВ (зниження частоти вегето-судинних

розладів, суттєвих порушень сну, підвищеної ситуативної тривожності та провів депресії).

На тлі проведеної терапії спостерігалось зростання концентрації вітаміну D ($31,7 \pm 2,16$ проти $21,3 \pm 3,74$ нг/мл), відмічена нормалізація більшості лабораторних показників, асоційованих з ВПХВ (зниження рівня жовчних кислот, АлАТ, ЛФ).

Застосування рекомендованого комплексу заходів позитивно відобразилось на перебігу вагітності, стані плода та новонародженого. Так достовірно нижче була частота загрози передчасних пологів (34,5 %) та дистресу плода (27,63 %). У 1,5 рази нижчою виявилась частота прееклампсії (24,1 %) та ЗРП (20,7 %), менша частота та тяжкість гемодинамічних порушень. Нижчою була частота розродження шляхом кесаревого розтину (44,9 %) та передчасних пологів (27,6 %), кровотеч в пологах (13,8 %) і післяпологовому періоді (6,9 %).

Без асфіксії народилось 69,0 % дітей, маса тіла при народженні менше 2500 г відмічена лише у 2 (6,9 %) новонароджених, достовірно нижча частота порушень раннього неонатального періоду (41,4 проти 70,7 %, $p < 0,05$).

Таким чином, доведена ефективність комплексу лікувально-профілактичних заходів для жінок, що залучені до програм ДРТ, з високим ризиком ВПХВ, дозволяє рекомендувати його для широкого застосування у клінках ДРТ, жіночих консультаціях та родопомічних закладах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Keitel V, Dröge C, Stepanow S, Fehm T, Mayatepek E, Köhrer K, Häussinger D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP): case report and review of the literature. *Z Gastroenterol.* 2016 Dec;54(12):1327-1333. English. doi: 10.1055/s-0042-118388.
2. Piechota J, Jelski W. Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature. *J Clin Med.* 2020 May 6;9(5):1361. doi: 10.3390/jcm9051361.
3. Ovardia C, Seed PT, Sklavounos A. et al. 2019. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet.* 393(10174):899-909. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31877-4.
4. Бенюк С.В., Венціківська І.Б., Ковалюк Т.В. 2015. Холестатичний гепатоз вагітних. Наслідки для плода та новонародженого. *Перинатологія і педіатрія.* 1(61): 20-23.
5. Ozyuncu O., Orgul G., Ozten G., Yurdakok M., Beksac M.S. Outpatient versus inpatient follow-up for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin. Exp. Hepatol.* 2019;5:289-293. doi: 10.5114/ceh.2019.88616.
6. Zhang L., Liu X.H., Qi H.B., Li Z., Fu X.D., Chen L., Shao Y. Ursodeoxycholic acid and Sadenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A multi-centered randomized controlled trial. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015;19:3770-3776.
7. Chappell L.C., Bell J.L., Smith A., Linsell L., Juszcak E., Dixon P.H., Chambers J., Hunter R., Dorling J., Williamson C., et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women

with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394:849–860. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31270-X.

8. Bicocca M.J., Sperling J.D., Chauhan S.P. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018;231:180–187. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.10.041.
9. Puljic A., Kim E., Page J., Esakoff T., Shaffer B., LaCoursiere D.Y., Caughey A.B. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015;212:667.
10. Palacios C, Trak-Fellermeier M, Martinez RX, Lopez-Perez L, Lips P, Salisi JA, John JC, Peña-Rosas J. Regimens of vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 10. Art. No.: CD013446. DOI: 10.1002/14651858.CD013446
11. Медведь В.І. Данилко В.О. Грицай І.М. Лікування акушерського холестаза. Інформаційний лист МОЗ України № 147 2014. Здоров'я України. Акушерство. 2014;3:27.

REFERENCES

1. Keitel V, Dröge C, Stepanow S, Fehm T, Mayatepek E, Köhrer K, Häussinger D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP): case report and review of the literature. *Z Gastroenterol.* 2016 Dec;54(12):1327–1333. English. doi: 10.1055/s-0042-118388.
2. Piechota J, Jelski W. Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature. *J Clin Med.* 2020 May 6;9(5):1361. doi: 10.3390/jcm9051361.
3. Benyuk S.V., Ventskovskaya I.B., Kovalyuk T.V. 2015. Cholestatic hepatitis of pregnant women. The consequences for the fetus and newborn. *Perinatologiya i pediatriya*. 1(61):20-23. . (In Ukrainian) doi:10.15574/PP.2015.61.20
4. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A . et al. 2019. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet*. 393(10174):899-909. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31877-4.
5. Ozyuncu O., Orgul G., Ozten G., Yurdakok M., Beksac M.S. Outpatient versus inpatient follow-up for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin. Exp. Hepatol.* 2019;5:289–293. doi: 10.5114/ceh.2019.88616.
6. Zhang L., Liu X.H., Qi H.B., Li Z., Fu X.D., Chen L., Shao Y. Ursodeoxycholic acid and Sadenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A multi-centered randomized controlled trial. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015;19:3770–3776.
7. Chappell L.C., Bell J.L., Smith A., Linsell L., Juszcak E., Dixon P.H., Chambers J., Hunter R., Dorling J., Williamson C., et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394:849–860. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31270-X.
8. Bicocca M.J., Sperling J.D., Chauhan S.P. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018;231:180–187. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.10.041.
9. Puljic A., Kim E., Page J., Esakoff T., Shaffer B., LaCoursiere D.Y., Caughey A.B. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015;212:667.
10. Palacios C, Trak-Fellermeier M, Martinez RX, Lopez-Perez L, Lips P, Salisi JA, John JC, Peña-Rosas J. Regimens of vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 10. Art. No.: CD013446. DOI: 10.1002/14651858.CD013446
11. Medved V.I. Danylo V.O. Hrytsai I.M. Treatment of obstetric

cholestasis. Information letter of the Ministry of Health of Ukraine № 147 2014. *Zdorovia Ukrainy. Akusherstvo*. 2014;3:27.

РЕЗЮМЕ

ЛЕЧЕБНО ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОМ ХОЛЕСТАЗЕ БЕРЕМЕННЫХ ПОСЛЕ ВРТ

БОЙЧУК А.Г., КОЛОМИЙЧЕНКО Т.В., ЖДАНОВИЧ А.И., ЕБАЕ Н.Е.Н.

Цель исследования: проверить эффективность предложенного лечебно-профилактического комплекса предупреждения акушерских и перинатальных осложнений при внутрипеченочном холестаза беременных (ВПХБ) после ВРТ. **Материалы и методы исследования.** Обследовано 160 беременных после ВРТ с высоким риском ВПХБ: основная группа - 80 пациенток, получавших рекомендованный лечебно-профилактический комплекс и группа сравнения - 80 беременных, ведение беременности которых осуществляли согласно рекомендациям протоколов МЗ, а при ВПХБ с выраженными симптомами назначали УДХК. **Результаты исследования.** Рекомендуемый комплекс профилактических мероприятий позволил почти в 1,5 раза снизить частоту возникновения ВПХБ, избежать его проявлений до 24 недель беременности и почти в 3 раза снизить частоту появления до 30 недель беременности (10,3 против 28,6%). При этом клинические проявления ВПХБ были менее выраженными. Отмечено положительное влияние рекомендованных мероприятий на вегето-сосудистое и психоэмоциональное состояние женщин с ВПХБ (снижение частоты вегето-сосудистых расстройств, существенных нарушений сна, повышенной ситуативной тревожности и проявлений депрессии). На фоне проводимой терапии наблюдался рост концентрации витамина D, отмечена нормализация большинства лабораторных показателей, ассоциированных с ВПХБ (снижение уровня желчных кислот, АЛТ, ЩФ). Достоверно ниже была частота угрозы преждевременных родов (34,5%) и дистресса плода (27,63%), преэклампсии (24,1%) и ЗРП (20,7%), частота родоразрешения путем кесарева сечения (44,9%) и преждевременных родов (27,6%), кровотечений в родах (13,8%) и послеродовом периоде (6,9%). Без асфиксии родилось 69,0% детей, достоверно ниже частота нарушений раннего неонатального периода (41,4 против 70,7%). **Вывод.** Доказанная эффективность комплекса лечебно-профилактических мероприятий для женщин, привлеченных к программам ВРТ, с высоким риском ВПХБ, позволяет рекомендовать его для широкого применения в клиниках ВРТ, женских консультационных и родовспомогательных учреждениях.

Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз беременных, вспомогательные репродуктивные технологии, профилактика, лечение.

SUMMARY

THERAPEUTIC PROPHYLACTIC COMPLEX FOR PREVENTION OF OBSTETRIC AND PERINATAL COMPLICATIONS WITH INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY AFTER ART

BOYCHUK O. G., KOLOMIICHENKO T. V.,
ZHDANOVYCH O. I., EBAE N. E. N.

Purpose of the study: to test the effectiveness of the proposed treatment and prophylactic complex for the prevention of obstetric and perinatal complications in intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) after ART. **Materials and research methods.** We examined 160 pregnant women after ART with a high risk of ICP: the main group - 80 patients who received the recommended treatment-and-prophylactic complex and the comparison group - 80 pregnant women, whose pregnancy was carried out according to the recommendations of the MoH protocols, and for ICP with severe symptoms, UDCA was prescribed. **Research results.** The recommended set of preventive measures made it possible to reduce the incidence of ICP by almost 1.5 times, to avoid its manifestations until 24 weeks of preg-

nancy, and almost 3 times to reduce the frequency of occurrence to 30 weeks of pregnancy (10.3 versus 28.6%). At the same time, the clinical manifestations of ICP were less pronounced. The positive effect of the recommended measures on the vegetative-vascular and psychoemotional state of women with ICP was noted (a decrease in the frequency of vegetative-vascular disorders, significant sleep disorders, increased situational anxiety and manifestations of depression). Against the background of the therapy, an increase in the concentration of vitamin D was observed, and the normalization of most laboratory parameters associated with ICP (a decrease in the level of bile acids, ALT, ALP) was noted. The incidence of threatened premature birth (34.5%) and fetal distress (27.63%), preeclampsia (24.1%) and IGR (20.7%), the incidence of delivery by caesarean section (44.9%) was significantly lower. and premature birth (27.6%), bleeding in childbirth (13.8%) and the postpartum period (6.9%). 69.0% of children were born without asphyxia; the frequency of early neonatal disorders is significantly lower (41.4% versus 70.7%). **Conclusions.** The proven effectiveness of a set of treatment and prophylactic measures for women involved in ART programs with a high risk of ICP, allows us to recommend it for widespread use in ART clinics, antenatal clinics and obstetric institutions. **Key words:** intrahepatic cholestasis of pregnant women, assisted reproductive technologies, prevention, treatment.