

**МИНИСТЕРСТВО**

**ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

**Внутрипеченочный холестаз при беременности**

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:026.6

Год утверждения (частота пересмотра):2020

В озрастная категория: Взрослые,Дети

Пересмотр не позднее:2022

**ГО:289**

Разработчик клинической рекомендации **• Российское общество акушеров-гинекологов**

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Оглавление

Список сокращений Термины и определения

1. Краткая информация по заболеванию или еоетоянию (группы заболеваний или еоетояний)
	1. Определение заболевания или еоетояния (группы заболеваний или еоетояний)
	2. Этиология и патогенез заболевания или еоетояния (группы заболеваний или еоетояний)
	3. Эпидемиология заболевания или еоетояния (группы заболеваний или еоетояний)
	4. Оеобенноети кодирования заболевания или еоетояния (группы заболеваний или еоетояний) по Международной етатичеекой клаеификации болезней и проблем, евязанных ео здоровьем
	5. Клаееификация заболевания или еоетояния (группы заболеваний или еоетояний)
	6. Клиничеекая картина заболевания или еоетояния (группы заболеваний или еоетояний)
2. Диагноетика заболевания или еоетояния (группы заболеваний или еоетояний) медицинекие показания и противопоказания к применению методов диагноетики
	1. Жалобы и анамнез
	2. Физикальное обеледование
	3. Лабораторные диагноетичеекие иееледования
	4. Инетрументальные диагноетичеекие иееледования
	5. Иные диагноетичеекие иееледования
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинекие показания и противопоказания к применению методов лечения
4. Медицинекая реабилитация и еанаторно-курортное лечение, медицинекие показания и противопоказания к применению методов медицинекой реабилитации, в том чиеле оенованных на иепользовании природных лечебных факторов
5. Профилактика и диепанеерное наблюдение, медицинекие показания и противопоказания к применению методов профилактики
6. Организация оказания медицинекой помощи
7. Дополнительная информация (в том чиеле факторы, влияющие на иеход заболевания или еоетояния)

Критерии оценки качеетва медицинекой помощи Спиеок литературы

Приложение А1. Соетав рабочей группы по разработке и переемотру клиничееких рекомендаций

Приложение А2. Методология разработки клиничееких рекомендаций

Приложение АЗ. Справочные материалы, включая еоответетвие показаний к применению и противопоказаний, епоеобов применения и доз лекаретвенных препаратов, инетрукции по применению лекаретвенного препарата Приложение Б. Алгоритмы дейетвий врача Приложение В. Информация для пациента

Приложение Fl-FN. Шкалы оценки, вопроеники и другие оценочные инетрументы еоетояния пациента, приведенные в клиничееких рекомендациях

Список сокращений

|  |  |
| --- | --- |
| АЛТ | аланинаминотрансфераза |
| ACT | аспартатаминотрансфераза |
| АЧТВ | активированное частичное тромбопластиновое время |
| ВПГ | вирус простого герпеса |
| ВХБ | внутрипеченочный холестаз при беременности |
| гсд | гестационный сахарный диабет |
| ГТП | у-глутамилтранспептидаза |
| 95% ДИ | 95% доверительный интервал |
| ЖК | желчные кислоты |
| ЖКТ | желудочно-кишечный тракт |
| КТ | компьютерная томография |
| КТГ | кардиотокография плода |
| МРТ | магнитно-резонансная томография |
| ОШ | отношение шансов |
| РДС | респираторный дистресс-синдром |
| УДХК | урсодезоксихолевая кислота |
| УЗИ | ультразвуковое исследование |
| цмв | цитомегаловирус |
| ЩФ | щелочная фосфатаза |
| SAM | адеметионин |

Термины и определения

Аланинаминотрансфераза (АЛТ) - это фермент из группы транеаминаз, который в оеновном ентезируетея в клетках печени и почек, чаетично в екелетной муекулатуре, миокарде, легких, поджелудочной железе.

Аепартатаминотранефераза (ACT) - фермент, приеутетвующий во веех клетках организма, но преимущеетвенно в миокарде и других мышечных тканях, а также в печени, меньше - в почках.

у-глутамилтранепептидаза (ГТП) - это фермент (природный катализатор химичееких реакций), учаетвуюш,ий в процеееах обмена аминокиелот. ГТП еодержитея в клетках многих органов, характеризуюш,ихея активным выделением и поглош,ением различных веш,еетв (абеорбция и еекреция).

Желчные киелоты - органичеекие киелоты, входящие в еоетав желчи и предетавляющие еобой конечные продукты обмена холеетерина; играют важную роль в процеееах переваривания и веаеывания жиров; епоеобетвуют роету и функционированию нормальной кишечной микрофлоры.

Холеетатичеекий гепатоз беременных - диетрофичеекое поражение печени, обуеловленное повышенной чуветвительноетью гепатоцитов к половым гормонам и генетичееки детерминированными энзимопатиями, функциональное проявление которого — обменные нарушения холеетерина и жёлчных киелот в гепатоцитах, а веледетвие этого — нарушение процеееов желчеобразования и оттока жёлчи по внутридольковым жёлчным протокам.

Уреодезокеихолевая киелота (УДХК) - являетея эпимером хенодезокеихолевой киелоты и предетавляет еобой гидрофильную, не обладающую цитотокеичноетью, жёлчную киелоту

Щелочная фоефатаза (ЩФ) - группа ферментов, еодержащихея практичееки во веех тканях организма, е преимущеетвенной локализацией в печени, коетях и плаценте. Фоефатазы в клетках учаетвуют в реакциях отщепления оетатка фоефорной киелоты от ее органичееких еоединений.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)

Внутрипеченочный холестаз при беременности (ВХБ) - это обратимое, часто наследственное, холе статическое заболевание печени, характерное только для беременности, проявляющееся появлением кожного зуда, повышением уровня общих желчных кислот в крови, манифестирующее в конце второго или в начале третьего триместра беременности и спонтанно прекращающееся через 2-3 недели после родоразрешенияЦ.]’ ^ [1-7].

Клиническое значение ВХБ заключается в потенциальном риске для плода (спонтанные или ятрогенные преждевременные роды, асфиксия во время родов, антенатальная гибель плода) [3, 8-11].

Этиология данного заболевания носит мультифакторный характер и до конца не выяснена. В настоящее время выделяют три основные группы этиологических механизмов: генетические, гормональные, средовые [10].

Генетические факторы способны объяснить семейные и этнические случаи ВХБ. Гетерогенные мутации гена АВСВ4, кодирующего белок множественной лекарственной резистентности 3 (MDR3), были обнаружены в семьях, женщины которых страдали от ВХБ [10]. Частота этих мутаций среди пациенток европейской популяции с ВХБ составила 16% [12-15]. С развитием данного заболевания связывают мутации и в других генах каникулярных транспортеров в гепатоцитах.

Отмечена генетически обусловленная повышенная чувствительность гепатоцитов и билиарных канальцев к половым гормонам [16]. Возможны врожденные дефекты синтеза ферментов, ответственных за транспорт компонентов желчи из гепатоцитов в желчные протоки. У беременных с ВХБ чаще обнаруживают заболевания ЖКТ (неалкогольная жировая болезнь печени, хронический гепатит С, желчнокаменная болезнь) и эндокринной системы [16].

В настоящее время описаны полиморфизмы 6 генов-каналикулярных транспортеров, влияющих на синтез и транспорт желчных кислот, транспорт конъюгированных метаболитов, лекарственной резистентности и т.д. Недавнее исследование с использованием микроматричной технологии у 12 женщин с ВХБ и у 12 здоровых людей из контрольной группы показало, что 20 генов потенциально коррелируют с ВХБ. Среди них активация рецептора гамма-аминомасляной кислоты (GABA-2) может указывать на ее роль в патогенезе зуда при ВХБ [13].

Отмечено, что беременные с ВХБ в 93,8% случаев до беременности или во время нее применяли препараты с потенциальным гепатотоксическим эффектом (антибиотики, гормональные контрацептивы для системного применения). По данным некоторых исследований, обнаружена взаимосвязь развития ВХБ с приемом препаратов прогестерона [10, 16].

Эстрогены могут играть роль в генезе ВХБ, о чем свидетельствует развитие этого осложнения в основном в третьем триместре, когда концентрация этих гормонов в крови достигает своего пика, большая заболеваемость наблюдается у женщин с многоплодной беременностью. Также ВХБ может быть связан с изменением в метаболизме прогестерона [10, 17]. Образование большого количества сульфатированных метаболитов прогестерона приводит к перегрузке транспортных систем гепатоцита у генетически предрасположенных женщин [17].

Реализация ВХБ происходит в результате сочетанного действия генетически обусловленных и врожденных дефектов обмена компонентов желчи, экзогенных и эндогенных факторов [10, 16]. К факторам риска развития ВХБ относят ГСД, преэклампсия [5, 18], дефицит селена, витамина D [19], многоплодная беременность, возраст женщины старше 35 лет [16], а также аллергические/атопические реакции [20]. Вероятность повторения ВХБ при последующих

беременностях составляет 60-70% [4, 5]. Немаловажным фактором риска является

наследственная предрасположенность к развитию данного заболевания [5, 8, 16].

Основными звеньями патогенеза ВХБ являются: чрезмерное поступление элементов желчи в кровь, снижение количества секретируемой желчи в кишечнике, токсическое воздействие компонентов желчи на гепатоциты и билиарные канальцы [12, 13, 16, 17, 21].

Распространенность ВХБ варьирует в широких пределах от 0,2 до 27% в завиеимоети от раеово-этничеекой принадлежноети и географинеекого меета проживания, являяеь второй по чаетоте причиной желтухи у беременных (поеле вируеного гепатита). Наиболее чаето эта патология ветречаетея на Кавказе (до 27,6%), в Чили и Боливии (15,1%), в екандинавеких охранах (2,8%) [3] [9]. В охранах Европы, Азии, Северной и Южной Америки, Аветралии раепроетраненноеть еоетавляет менее 1% [21]. Были отмечены еезонные колебания в виде увеличения чаетоты ветречаемоети ВХБ в Швеции, Финляндии и Чили в зимние мееяцы [10]. Это может евидетельетвовать о вкладе ередовых факторов в развитие заболевания [16].

1.4 Особенности кодирования заболевания или
состояния (группы заболеваний или состояний) по
Международной статической класификации
болезней и проблем, связанных со здоровьем

026.6 - Поражение печени во время беременноети, родов и в поелеродовый период.

1.5 Классификация заболевания или состояния
(группы заболеваний или еоетояний)

Не применимо.

ВХБ обычно дебютирует во П-Ш тримеетрах, чаще на 30-32-й неделе беременноети [4, 5, 10,

11].

Оеновным еимптомом ВХБ являетея кожный зуд (при иеключении других причин). Первоначально он локализуетея преимущеетвенно на етопах и ладонях [4, 5, 10]. Затем кожный зуд приобретает генерализованный характер [11]. По интенеивноети он может быть от легкого до мучительного, неетерпимого. Чаще уеиливаетея в ночное время, приводит к беееоннице, повышенной утомляемоети, эмоциональным раеетройетвам [11].

Кожный зуд обычно появляетея за некоторое время до отклонений в лабораторных показателях. Болевой абдоминальный еиндром, тошнота и рвота не характерны для ВХБ [10].

При объективном оемотре выявляютея экекориации, желтушноеть еклер и кожного покрова [5, 6]. Энцефалопатия или другие етигмы печеночной недоетаточноети, как и гепатоепленомегалия, не характерны для ВХБ и требуют дополнительного обеледования для иеключения других заболеваний печени [10, 11, 16].

Желту?^ отноеят к непоетоянным еимптомам ВХБ. Она наблюдаетея в 10-15% елучаев за ечет конъюгированного билирубина. Выраженная желтуха требует иеключения вируеного гепатита [10, 16].

**Осложнения беременности**

К основным осложнениям относят преждевременные роды, гипоксию плода и внутриутробную гибель плода, а также респираторный дистресс-синдром новорожденных [4-8, 13].

Плацентарная недостаточность нехарактерна для этого заболевания[4]. На долю ВХБ, как причины преждевременных родов, приходится 1,2%[5].

Повышенное количество желчных кислот в крови беременной с ВХБ может стимулировать выделение простагландинов, повышать чувствительность миометрия к окситоцину и его контрактильность, что в 12 - 44% случаев вызывает преждевременные роды [22].

Желчные кислоты - наиболее чувствительный индикатор ВХБ, в частности, повышение соотношения холиевой/хенодезоксихолиевой кислоты. Сывороточный уровень желчных кислот обладает важной прогностической ценностью [22]. Риск осложнений при ВХБ статистически увеличивается при уровне общих желчных кислот > 40 мкмоль/л и раннем (до 33 недель) развитии заболевания [22, 23].

По данным разных исследований, в группе пациенток с уровнем общих желчных кислот >100 мкмоль/л внутриутробная гибель плода встречалась в 10-15% случаев и чаще всего - после 37 недель [23, 24].

ВХБ может оказывать неблагоприятное влияние на еоетояние плода, приводя к развитию гипокеии, низкой маеее тела при рождении, патологии печени, реепираторного диетреее- еиндрома в 10 - 44% елучаев [3, 5, 8].

Увеличение уровня желчных киелот может наблюдатьея в околоплодных водах, крови и меконии плода и новорожденного [22].

При ВХБ чаетота перинатальных потерь в ереднем еоетавляет 4,7% [22]. Риек антенатальной емерти плода при рецидивирующем холеетазе в 4 раза выше, чем при физиологичеекой беременноети [22]. ВХБ при беременноети двойней имеет более тяжелое течение, чем при одно плодной беременноети [25].

Чаетота поелеродовых кровотечений при ВХБ не превышает таковую при физиологичеекой беременноети [6], однако при тяжелом течении ВХБ она доетигает 20%, что евязано е дефицитом витамина К. Также отмечено повышение гнойно-еептичееких оеложнений, в первую очередь - инфекций почек и мочевыводящих путей[4].

Прогноз для матери благоприятный. ВХБ, даже при рецидивах во время поеледующих беременноетей, не оетавляет каких-либо изменений ео етороны печени матери [7] [4, 5].

Наиболее неблагоприятный прогноз течения ВХБ отмечают при выраженном желтушном и цитолитичееком еиндромах, при раннем (25-27 недель) развитии заболевания [26].

[JL] Royal College of Obstetrieians and Gynaeeologists. Obstetrie eholestasis. Green-Top Guideline No 43. 2011.

1. Руководетво no амбулаторно-поликлиничеекой помощи в акушеретве и гинекологии под редакцией В.Н. Серова, Г.Т Сухих, В.Н. Прилепекой, В.Е. Радзинекого. 3-е издание переработанное и дополненное М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 г, 1135 ее.
2. Акушеретво: национальное руководетво / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинекого. - 2-е изд. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 г.
3. Royal College of Obstetrieians and Gynaeeologists. Obstetrie eholestasis. Green-Top Guideline No 43. 2011.
4. Рекомендации Инетитута Американекой гаетроэнтерологичеекой аееоциации по медикаментозному лечению заболеваний желудочно-кишечного тракта у беременных. Клиничеекая гаетроэнтерология и гепатология. 2008; 6: 426-31
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric cholestasis. Green-Top Guideline No 43. 2011.

[7] Tram T. Tran, et al. ACG Clinieal Guideline: Eiver Disease and Pregnaney. The Ameriean Journal of gastroenterology.

1. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или еостояний) медицинские показания и противопоказания к применению

методов диагностики

**Критерии установления диагноза:**

* кожный зуд;
* повышение уровня общих желчных кислот >10 мкмоль/л;
* спонтанное прекращение заболевания через 2-3 недели после родов.

**Дифференциальная диагностика**

ВХБ может быть диагностирован только при отсутствии других причин, которые могут вызвать поражение печени [4, 5, 10, 16]. В первую очередь, необходимо исключить заболевания, при которых высока вероятность крайне неблагоприятных исходов для матери и плода (см. Приложение Б) [10, 16].

2.1 Жалобы и анамнез

Основным симптомом ВХБ является кожный зуд (при исключении других причин). Первоначально он локализуетея преимущеетвенно на етопах и ладоняхЦ.]. Затем кожный зуд приобретает генерализованный характер. По интенеивноети он может быть от легкого до «мучительного», «неетерпимого». Чаще уеиливаетея в ночное время, приводит к беееоннице, повышенной утомляемоети, эмоциональным раеетройетвам [4, 5, 10, 16]. Кожный зуд обычно появляетея за некоторое время до отклонений в лабораторных показателях. Желту?^ отноеят к непоетоянным еимптомам. Она наблюдаетея в 10-15% елучаев за ечет конъюгированного билирубина [10, 16].

• Беременным е подозрением на ВХБ (при уетановленном ВХБ) рекомендован тщательный ебор лекаретвенного анамнеза е целью иеключения лекаретвенного поражения печени [5, 10, 16].

Уровень убедительно ети рекомендаций С (уровень доетоверноети доказательетв - 5).

2.2 Физикальное обследование

* Рекомендовано производить оемотр на наличие/отеутетвие экекориаций, желтушноети еклер и кожного покрова беременным е жалобами на кожный зуд и при лабораторных признаках

ВХБ[2].[4Л,21].

Уровень убедительности рекомендапий В ^уровень достоверности доказательств - 3Y

* Рекомендован ежедневный самоподсчет количества и характера шевелений плода в целях контроля состояния плода [28-36].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).**

Комментарий: Самоподсчет шевелений плода является доступным, экономически выгодным важным методом контроля пациенткой за состоянием плода, который в ряде случаев предотвраш,ает антенатальную гибель плода. Данный метод рекомендован всем беременным, однако учитывая более высокий риск антенатальной гибели плода у пациенток с ВХБ следует уделить этому особое внимание.

* Рекомендовано еженедельное иееледование уровня желчных киелот в крови, определение активноети аепартатаминотранеферазы (ACT) и аланинаминотранеферазы (АЛТ) в крови, иееледование уровня общего билирубина и билирубина евязанного (конъюгированного) в крови в целях евоевременного выявления ВХБ [3] [4] [22. 37].

**Уровень убелительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2Т**

Комментарии: Повышение уровня общих желчных киелот >10 мкмоль/л являетея критерием диагноетики ВХБ [16, 22, 23]. Фактором выеокого риека антенатальной гибели плода ечитаетея превышение уровня общих желчных киелот 100 ммоль/л [11, 22, 23]. Транеаминазы (ACT, АЛТ) повышаются в 80%. Сывороточные транеаминазы могут достигать значений более 1000 Ед/л [38]. Повышение уровня билирубина, которое встречается у 10-20% беременных, может указывать на тяжелые формы заболевания [5, 16]. Уровень ГТП остается в пределах нормы или незначительно повышается. Показатель ГТП может быть повышен при мутациях гена АВСВ4 [12, 13].

* Не рекомендовано определение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови в целях установления диагноза и дифференциальной диагностики в связи с низкой информативностью во время беременности [20, 39].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).**

Комментарии: Повышение уровня 111Ф неинформативно во время беременности, так как оно обусловлено многочисленными плапентарными изоформами[5] [20].

* Рекомендовано определение протромбинового (тромбогшастинового) времени в крови или в плазме [16].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

Комментарии: Протромбиновое время, как правило, остается в пределах нормативных значений. Его удлинение может быть при дефиците витамина К. Возможно развитие гипергликемии [16].

* Рекомендовано определение уровня общих желчных кислот, трансаминаз (ACT, АЛТ), общего и прямого билирубина спустя 10 дней после родов всем пациенткам с диагнозом ВХБ для исключения патологии гепато-билиарной системы [16].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

Комментарий: Нарастание уровня трансаминаз возможно на 1 - 2-е сутки после родов, что связано с усилением цитолиза. Усиление цитолиза после родов на фоне дефицита витамина К может привести к развитию или манифестации коагулопатии, которая проявляется удлинением протромбинового времени и АЧТВ [6]. В течение 7-10 дней после родов купируется кожный зуд, происходит нормализация лабораторных показателей [10]. Ряд авторов предлагает проводить контрольное лабораторное иееледование епуетя 6-8 недель поеле родов для иеключения патологичееких изменений ео етороны печени [38].

* Рекомендовано проведение ультразвуковое иееледование (УЗИ) органов брюшной полоети беременным е аномальными биохимичеекими теетами в целях иеключения подпеченочной желтухи различной этиологии [40].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).**

Комментарий: Чаш,е всего встречается желчнокаменная болезнь [21]. При отсутствии предшествуюш,ей патологии изменения в паренхиме печени или расширение желчных протоков не характерно для ВХБ [4, 5, 16]. Биопсия печени не требуется [10].

* При необходимости уточнения диагноза или при спорной картине, полученной при УЗИ, рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости [10, 16].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

Комментарий: Проведение МРТ без введения контраста возможно во втором и в третьем триместрах беременности. КТ оказывает тератогенное действие и ассоциирована с развитием злокачественных гематологических заболеваний в детском возрасте, но может быть проведена с использованием минимального протокола облучения (2-5 рад). Эндоскопическая диагностика с биопсией или пункционная биопсия проводятся в крайних случаях, когда другие методы не дают исчерпываюш,их данных. Это наименее безопасные методы, так как требуют внутриполостного вмешательства, но самые точные [4, 5, 10, 16].

* Рекомендован контроль состояния плода с помош,ью методов функциональной диагностики: ультразвуковая допплерография маточно-плацентарного кровотока (с 24 недель) и/или кардиотокографии плода (КТГ) (с 30 недель) минимум 2 раза в неделю [10, 16].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

Комментарий: Наибольшую опасность ВХБ представляет для плода и связан, в первую очередь, с повышением частоты антенатальной гибели. Однако ультразвуковая допплерография маточно-плацентарного кровотока и антенатальная кардиотокография не являются надежными диагностическими методами предотврагцения гибели плода при ВХБ и не могут рассматриваться, как специфичные по прогнозированию антенатальной гибели. В тоже самое время, данные тесты отражают состояние плода в целом и являются условной «страховкой» для врача и инструментом мониторинга при отсутствии других достоверньгх тестов [1, 3, 8, 41].

* Всем пациенткам е подозрением на ВХБ рекомендована конеультация врача- дерматовенеролога е целью иеключения кожных заболеваний, которые могут проявлятьея зудом кожного покрова [16, 27].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).**

* Всем пациенткам с ВХБ рекомендована консультация врача-гастроэнтеролога (или врача- терапевта) [10, 11, 23].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Комментарий: При персистенции симптомов ВХБ спустя 6-8 недель после родов следует думать о других хронических болезнях печени - первичном билиарном холангите, первичном склерозирующем холангите, дефиците АВСВ4 или хроническом гепатите С, при которых кожный зуд может появиться в последние недели беременности. [6] Показаниями к дополнительному обследованию и проведению дифференциальной диагностики являются: повышение активности аминотрансфераз (АЛТ, ACT), концентрации билирубина более чем в 2- 3 раза, подозрение на сахарный диабет, наличие дерматита, чесотки, экземы и других дерматологических заболеваний [10, 16].

[JL] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric cholestasis. Green-Top Guideline No 43. 2011.

^ Tram T. Tran, et al. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. The American Journal of gastroenterology.

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric cholestasis. Green-Top Guideline No 43. 2011.
2. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. - 2-е изд. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 г.
3. Tram Т. Tran, и соавт. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. The American Journal of gastroenterology.

[й] Рекомендации Института Американской гастроэнтерологической ассоциации по медикаментозному лечению заболеваний желудочно-кишечного тракта у беременных. Клиническая гастроэнтерология и гепатология. 2008; 6: 426-31

1. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

**3.1 Медикаментозное лечение**

* Рекомендовано лечение ВХБ, которое направлено на купирование еимптомов у матери и енижение чаетоты развития перинатальных оеложнений для плода е иепользованием препаратов #уреодезокеихолевой киелоты[[1]](#footnote-1) (УДХЮ[1] [2] [4. 5. 11. 24. 37. 42-47].

**Уровень убелительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1Б**

Комментарий: #УДКХ относится к препаратам желчных кислот, назначается в дозе 10-15 мг/ кг. Суточную дозу препарата можно принимать два раза в день или однократно на ночь. Терапия обычно продолжается до родоразрешения или до разрешения холестаза в послеродовом периоде. Применение препаратов #УДХК приводит к уменьшению кожного зуда и улучшению лабораторных показателей у матери в течение нескольких дней в 67-80% случаев [45]. Предполагается, что механизм действия данной группы препаратов связан с замеш,ением пула гидрофобных желчных кислот в желчи [43, 45, 46]. Это может уменьшать токсическое повреждение мембран гепатоцитов, усиливать транспорт желчных кислот от плода в плаценте. Мета-анализ, включивший 12 РКП с участием 662 беременных, показал эффективность и безопасность #УДХК и снижение неблагоприятных эффектов на организмы матери и плода [44]. Другой мета-анализ на основании обобш,енных данных выявил тотальное исчезновение зуда под влиянием #УДХК (ОШ=0,23; 95% ДИ 0,13-0,55), снижение зуда (ОШ=0,27; 95% ДИ 0,10- 0,50), а также снижение уровней АЛТ, ACT и обш,их желчных кислот по сравнению с контролем (группами плацебо, принимавшими секвестранты желчных кислот, #дексаметазон, адеметионин или нелечеными беременными) [48]. При недостаточном эффекте доза УДХК может быть увеличена до 25/мг/кг/сутки.

синтезе биологичееки активных вещеетв и фоефолипидов, обладает регенерирующими и детокеикациоиными евойетвами, как еледует из аннотации к препарату. К концу 1-й недели иепользования проявляет также выраженное антидепреееивное дейетвие [10]. Биодоетупноеть SAM при пероральном применении низкая, поэтому рекомендовано его парентеральное введение в виде внутривенных инфузий [10, 26, 49, 50]. Длительноеть терапии определяетея индивидуально врачом акушером-гинекологом и врачом-гаетроэнтерологом (или врачом- терапевтом) под динамичееким клинико-лабораторным контролем.

**3.2 Иное лечение**

* Эфферентные методы терапии (экетракорпоральная детокеикация - плазмаферез) ВХБ могут быть применены у беременных е ВХБ в еледующих еитуациях: выраженная клиничеекая картина ВХБ, отеутетвие етойкого клиничеекого эффекта от традиционных медикаментозных методов терапии; значительное повышение уровня печеночных ферментов: АЛТ, ACT, ЩФ; желчных киелот, холеетерина, билирубина, нарушения в еиетеме гемоетаза, проявляющиеея в активации внутриеоеудиетого евертывания [51, 52].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

Комментарий: Отеутетвуют иееледования высокой степени доказательности в отношении

эфферентных методов терапии ВХБ.

* В случае раннего развития ВХБ рекомендовано проведение профилактики РДС плода в сроках 26 - 34 недели беременности[3] [5. 45].

**Уровень убелите.льности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 11**

* Досрочное родоразрешение (по 37 недель! рекомендовано в случае тяжелого течения ВХБ с нарастанием интенсивности зуда, желтухи и содержания желчных кислот, при нарушении состояния плода и неэффективности терапии [4] [4. 5. 37. 53].

**Уровень убелите.льности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 21**

* При положительном эффекте от проводимой терапии (уменьшение интенсивности и купирование кожного зуда, снижение или отсутствие прироста уровня желчных кислот) родоразрешение рекомендовано в 37-38 недель беременности [4, 5, 11, 23, 37, 45, 53].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств -2)**

Комментарий: Выбор этого срока связан с тем, что преимущественно случаи антенатальной

гибели плода имели место именно после этого срока [4, 8]. Предпочтительно родоразрешение

через естественные родовые пути [4, 5, 18, 45].

Преиндукция и индукция родов с применением препаратов группы модуляторов прогестероновых рецепторов и простагландинов не противопоказаны, проводятся в

соответствии с принятыми протоколами.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3)**

• В родах рекомендован непрерывный интранатальный мониторинг для динамического наблюдения за состоянием плода [46].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств-2)**

[JL] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric cholestasis. Green-Top Guideline No 43. 2011.

1. Серов B.H., Сухих Г.Т., ред. Рациональная фармакотерапия в акушерстве, гинекологии и неонатологии. Руководство для практических врачей, т. 1. Акушерство, неонатология. 2-е изд. М.: Литтерра; 2010
2. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric cholestasis. Green-Top Guideline No 43. 2011.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 764: Medically indicated Late-Preterm and Early Term Deliveries. Obstet Gynecol 2019.
4. Медицинская реабилитация и санаторно- курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных

лечебных факторов

Не применимо.

1. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики
* Пациенткам, перенесшим ВХБ, рекомендована минимизация приема лекарственных препаратов, гормональных контрацептивов для системного применения, гормонов (из группы половых гормонов и модуляторов половой системы, в первую очередь эстрогены и прогестагены) с целью снижения лекарственной нагрузки, с учетом преимущественного пути их метаболизма через печеночный барьер [54].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).**

* Рекомендовано информировать женщину о том, что риск развития ВХБ при последующих беременностях достигает 60-70% и осуществлять должный контроль за лабораторными показателями и состоянием женщины [4, 5].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).**

1. Организация оказания медицинской помощи

Необходимо своевременно на амбулаторном этапе решить вопрос о госпитализации беременной в стационар для лечения, выбора срока и метода родоразрешения [10, 45]. Госпитализация должна производиться в стационары 3 уровня при раннем развитии ВХБ (до 34 недель), в более поздние сроки возможна госпитализация в стационары 2 уровня.

**Показания к госпитализации:**

1. Ранний (менее 26 недель) дебют заболевания.
2. Неэффективность консервативной терапии в течение 7 дней.
3. Проведение терапии эфферентными методами.
4. Возникновение осложнений беременности.
5. Сохраняющиеся симптомы холестаза или его рецидив после лечения в 36 и более недель для родоразрешения.
6. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или

состояния)

Не применимо.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Критерии качества | Уровеньубедительностирекомендаций | Уровень досто ве р н ости доказательств |
| 1. | Рекомендован самоподсчет шевелений плода | С | 3 |
| 2. | Назначен еженедельный мониторинг биохимических параметров (общие желчные кислоты, АЛТ, ACT, билирубин) | В | 3 |
| 3. | Назначено определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме | В | 3 |
| 4. | Назначено исследование биохимических параметров (общие желчные кислоты, АЛТ, ACT, билирубин) спустя 10 дней после родов | С | 3 |
| 5. | Назначена урсодезоксихолевая кислота (УДХК) | А | 1 |
| 6. | Назначено внутривенное или внутримыщечное введение адеметионина (SAM) при неэффективности УДХК в стандартных дозах | А | 1 |
| 7. | Назначена профилактика РДС плода при раннем развитии ВХБ в сроках 26-34 недель | А | 1 |
| 8. | Проведено досрочное родоразрещение (до 37 недель) при нарущении состояния плода и неэффективности терапии | В | 2 |
| 9. | Проведены преиндукция и индукция родов согласно принятым протоколам | С | 3 |
| 10. | Проведен непрерывный интранатальный мониторинг | В | 2 |

Список литературы

1. Gardiner F.W., McCuaig R., Arthur C., Garins T., Morton A., Laurie J., et al. The prevalenee and pregnaney outeomes of intrahepatie eholestasis of pregnaney: A retrospeetive elinieal audit review. ObstetMed. 2019; 12(3): 123-8.
2. Ovadia C., Williamson C. Intrahepatie eholestasis of pregnaney: Reeent advanees. Clin Dermatol. 2016;34(3):327-34.
3. Geenes V., Chappell L.C., Seed RT, Steer P.J., Knight M., Williamson C. Assoeiation of severe intrahepatie eholestasis of pregnaney with adverse pregnaney outeomes: a prospeetive population- based ease-eontrol study. Hepatology. 2014; 59(4): 1482-91.
4. Diken Z., Usta 1.М., Nassar A.H. A elinieal approaeh to intrahepatie eholestasis of pregnaney. Am J Perinatol. 2014; 31(l):l-8.
5. Lindor K.D., Lee R.H. Intrahepatie eholestasis of pregnaney. UpToDate. 2019; .
6. Furrer R., Winter K., Sehaffer L., Zimmermann R., Burkhardt T., Haslinger C. Postpartum Blood Loss in Women Treated for Intrahepatie Cholestasis of Pregnaney. Obstet Gyneeol. 2016; 128(5): 1048-52.
7. Bieoeea M.J., Sperling J.D., Chauhan S.P Intrahepatie eholestasis of pregnaney: Review of six national and regional guidelines. Eur J Obstet Gyneeol Reprod Biol. 2018; 231:180-7.
8. Wikstrom Shemer E., Marsehall H.U., Eudvigsson J.F., Stephansson O. Intrahepatie eholestasis of pregnaney and assoeiated adverse pregnaney and fetal outeomes: a 12-year population-based eohort study. BJOG. 2013; 120(6):717-23.
9. TOXNET Databases <https://www.nlm.nih.gov/toxnet/index.html>. Natl Eibr Med. 2017; .
10. Уепенекая Ю.Б. Современное еоетояние проблемы холеетаза беременных. Проблемы женекого здоровья. 2013; 8(3): 70-6.
11. Wood А.М., Eivingston E.G., Hughes В.Е., Kuller J.A. Intrahepatie Cholestasis of Pregnaney: A Review of Diagnosis and Management. Obstet Gyneeol Surv. 2018; 73(2): 103-9.
12. Reiehert M.C., Eammert F. ABCB4 Gene Aberrations in Human Eiver Disease: An Evolving Speetrum. Semin Eiver Dis. 2018; 38(4):299-307.
13. Floreani A., Carol! D., Eazzari R., Memmo A., Vidali E., Colavito D., et al. Intrahepatie eholestasis of pregnaney: new insights into its pathogenesis. J Matem Fetal Neonatal Med. 2013; 26(14):1410-5.
14. Dixon P.H., Williamson C. The pathophysiology of intrahepatie eholestasis of pregnaney. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2016; 40(2): 141-53.
15. Sticova E., Jirsa M., Pawlowska J. New Insights in Genetic Cholestasis: From Molecular Mechanisms to Clinical Implications. Can J Gastroenterol Hepatol. 2018; 2018:2313675.
16. Ивашкин B.T., Широкова E.H., Маевская M.B., Павлов Ч.С., Шифрин О.С., Маев И.В., et al. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 25(2):41-57.
17. Reyes Н. Sex hormones and bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Hepatology. 2008; 47(2):376-9.
18. Majewska A., Godek B., Bomba-Opon D., Wielgos M. Association between intrahepatic cholestasis in pregnancy and gestational diabetes mellitus. A retrospective analysis. Ginekol Pol. 2019; 90(8):458-63.
19. Gen^osmanoglu Ttirkmen G., Vural Yilmaz Z., Daglar K., Kara O., Sanhal C.Y., Yticel A., et al. Eow serum vitamin D level is associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Obstet Gynaecol Res. 2018; 44(9): 1712-8.
20. Morton A., Eaurie J. The biochemical diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Obstet Med. 2019; 12(2):76-8.
21. Herrera C.A. Diagnosis and Management of cholestasis. Pregnancy care. ECHO. April 8-th, 2016.
22. Cui D., Zhong Y, Zhang E., Du H. Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. J Obstet Gynaecol Res. 2017; 43(9): 1411-20.
23. Marschall H.-U. Management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2015; 9(10): 1273-9.
24. Chappell E.C., Bell J.E., Smith A., Einsell E., Juszczak E., Dixon P.H., et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. Eancet (Eondon, England). 2019; 394(10201):849-60.
25. Batsry E., 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; 300(4):881-7.
26. Zhang Y, Eu E., Victor D.W., Xin Y, Xuan S. Ursodeoxycholic Acid and S-adenosylmethionine for the Treatment of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis. Hepat Mon. 2016; 16(8):c38558.
27. Kroumpouzos G., Cohen E.M. Specific dermatoses of pregnancy: an evidence-based systematic review. Am J Obstet Gynecol. 2003; 188(4): 1083-92.
28. Gtiney E., U^ar T. Effect of the fetal movement count on matemal-fetal attachment. Jpn J Nurs Sci. 2019; 16(l):71-9.
29. Matsubara S., Matsubara D., Takahashi H., Baba Y. Perceived fetal movement count as a traditional but essential tool for evaluating fetal health: some additions and Japanese obstetricians’ and pediatricians’ view. J Matem Fetal Neonatal Med. 2018; 31(2):251-2.
30. Awad N.A., Jordan T., Mundle R., Farine D. Management and Outcome of Reduced Fetal Movements-is Ultrasound Necessary? J Obstet Gynaecol Can. 2018; 40(4):454-9.
31. Flenady V., Ellwood D., Bradford B., Coory M., Middleton R, Gardener G., et al. Beyond the headlines: Fetal movement awareness is an important stillbirth prevention strategy. Women Birth. 2019; 32(1): 1-2.
32. Heazell A.E.P., Budd J., Ei M., Cronin R., Bradford B., McCowan E.M.E., et al. Alterations in maternally perceived fetal movement and their association with late stillbirth: findings from the Midland and North of England stillbirth case-control study. BMJ Open. 2018; 8(7):e020031.
33. Bryant J., Jamil R.T., Thistle J. Fetal Movement. StatPearls. 2019.
34. Mangesi E., Hofineyr G.J., Smith V., Smyth R.M.D. Fetal movement counting for assessment of fetal wellbeing. Cochrane database Syst Rev. 2015; 15;(10):CD(10):CD004909.
35. Heazell A.E.P, Weir C.J., Stock S.J.E., Calderwood C.J., Burley S.C., Froen J.F., et al. Can promoting awareness of fetal movements and focusing interventions reduce fetal mortality? A stepped- wedge cluster randomised trial (AFFIRM). BMJ Open. 2017; 7(8):e014813.
36. Norman J.E., Heazell A.E.P, Rodriguez A., Weir C.J., Stock S.J.E., Calderwood C.J., et al. Awareness of fetal movements and care package to reduce fetal mortality (AFFIRM): a stepped wedge, cluster-randomised trial. Eancet (Eondon, England). 2018; 392(10158): 1629-38.
37. Ovadia C., Seed P.T., Sklavounos A., Geenes V., Di llio C., Chambers J., et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. Eancet (Eondon, England). 2019; 393(10174):899-909.
38. Geenes V., Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. World J Gastroenterol. 2009; 15(17):2049-66.
39. Jurate K., Rimantas Z., Jolanta S., Vladas G., Eimas K. Sensitivity and Specificity of Biochemical Tests for Diagnosis of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Ann Hepatol. 2017; 16(4):569-73.
40. Mohr-Sasson A., Schiff E., Suday R.R., Hayman Z., Kleinbaum Y, Kalter-Farber A., et al. The Yield of Abdominal Ultrasound in the Evaluation of Elevated Eiver Enzymes during the Second and the Third Trimester of Pregnancy. Gynecol Obstet Invest. 2017; 82(5):517-20.
41. Koshida S., Ono T, Tsuji S., Murakami T, Arima H., Takahashi K. Fetal movement frequency and the effect of associated perinatal factors: Multicenter study. Women Birth. 2019; 32(2): 127-30.
42. Joshi D., James A., Quaglia A., Westbrook R.H., Heneghan M.A. Liver disease in pregnaney. Laneet (London, England). 2010; 375(9714):594-605.
43. Chappell L.C., Chambers J., Thornton J.G., Williamson C. Does ursodeoxyeholie aeid improve perinatal outeomes in women with intrahepatie eholestasis of pregnaney? BMJ. 2018; 360:kl04.
44. Kong X., Kong Y., Zhang F., Wang T, Yan J. Evaluating the effeetiveness and safety of ursodeoxyeholie aeid in treatment of intrahepatie eholestasis of pregnaney: A meta-analysis (a prisma- eompliant study). Medieine (Baltimore). 2016; 95(40):e4949.
45. Gumng V., Middleton R, Milan S.J., Hague W., Thornton J.G. Interventions for treating eholestasis in pregnaney. Coehrane database SystRev. 2013; 6(6):CD000493.
46. Shen Y, Zhou J., Zhang S., Wang X.-E., Jia Y.-E., He S., et al. Is It Neeessary to Perform the Pharmaeologieal Interventions for Intrahepatie Cholestasis of Pregnaney? A Bayesian Network Meta- Analysis. Clin Drug Investig. 2019; 39(l):15-26.
47. Joutsiniemi T., Timonen S., Eeino R., Palo P, Ekblad U. Ursodeoxyeholie aeid in the treatment of intrahepatie eholestasis of pregnaney: a randomized eontrolled trial. Areh Gyneeol Obstet. 2014; 289(3):541-7.
48. Baeq Y, Sentilhes E., Reyes H.B., Glantz A., Kondraekiene J., Binder T, et al. Effieaey of ursodeoxyeholie aeid in treating intrahepatie eholestasis of pregnaney: a meta-analysis. Gastroenterology. 2012; 143(6): 1492-501.
49. Zhou F., Gao B., Wang X., Ei J. [Meta-analysis of ursodeoxyeholie aeid and S-adenosylmethionine for improving the outeomes of intrahepatie eholestasis of pregnaney]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2014;22(4):299-304.
50. Wunseh E., Raszeja-Wyszomirska J., Barbier O., Milkiewiez M., Krawezyk M., Milkiewiez P Effeet of S-adenosyl-E-methionine on liver bioehemistry and quality of life in patients with primary biliary eholangitis treated with ursodeoxyeholie aeid. A prospeetive, open label pilot study. J Gastrointestin Fiver Dis. 2018; 27(3):273-9.
51. Ветров В.В., Иванов Д.О., Сидоркевич С.В., Воинов В. А. Эфферентные и кровееберегающие технологии в перинатологии. Информ-Навигатор; 2014. 351 р.
52. Кузнецов В.П. Тактика ведения беременных е преэклампеией, оеложненной нарушением метаболичеекой функции печени и еиндромом эндогенной интокеикации. Автореф диее д-ра мед наук. 2015; 51е.
53. Puljie А., Kim Е., Page J., Esakoff Т, Shaffer В., EaCoursiere D.Y, et al. The risk of infant and fetal death by eaeh additional week of expeetant management in intrahepatie eholestasis of pregnaney by gestational age. Am J Obstet Gyneeol. 2015; 212(5):667.el-5.
54. de Pagter A.G., van Berge Henegouwen G.P., ten Bokkel Huinink J.A., Brandt K.H. Familial benign reeurrent intrahepatie eholestasis. Interrelation with intrahepatie eholestasis of pregnaney and from oral eontraeeptives? Gastroenterology. 1976; 71(2):202-7.

**Приложение Al. Соетав рабочей группы по
разработке и пересмотру клинических**

**рекомендаций**

**Авторы**

1. Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна - д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе института акушерства ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва).

Конфликт интересов отсутствует

1. Клименченко Наталья Ивановна - к.м.н., доцент, старший научный сотрудник 1 акушерского отделения патологии беременности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва).

Конфликт интересов отсутствует

1. Артымук Наталья Владимировна - д.м.н., профессор, заведуюш,ая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии в Сибирском федеральном округе (г. Кемерово).

Конфликт интересов отсутствует

1. Белокриницкая Татьяна Евгеньевна - д.м.н., профессор, заведуюш,ая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии в Дальневосточном федеральном округе (г. Чита).

Конфликт интересов отсутствует

1. Шмаков Роман Георгиевич - д.м.н., профессор, директор института акушерства ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва).

Конфликт интересов отсутствует

1. Протопопова Наталья Владимировна - д.м.н., профессор, заслуженный Врач РФ, заведуюш,ая кафедрой акушерства и гинекологии Иркутской государственной медицинской академии постдипломного образования - филиала ФГБОУ ДНО РМАНПО (г. Иркутск)
2. Николаева Анастасия Владимировна - к.м.н., главный врач ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва).

Конфликт интересов отсутствует

1. Горина Ксения Алексеевна - младший научный сотрудник 1 акушерского отделения патологии беременности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва).

Конфликт интересов отсутствует

9. Баранов Игорь Иванович - д.м.н., профессор, заведуюш,ий отделом научных и образовательных программ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва).

Конфликт интересов отсутствует

1. Павлович Станислав Владиславович - к.м.н., доцент, ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва).

Конфликт интересов отсутствует

1. Хлановская Марина Геннадьевна - клинический ординатор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва).

Конфликт интересов отсутствует

1. Драпкина Оксана Михайловна - д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по терапии и обш,ей врачебной практике (г. Москва).

Конфликт интересов отсутствует

1. Долгушина Наталия Витальевна - д.м.н., профессор, заместитель директора - руководитель департамента организации научной деятельности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва).
2. Филиппов Олег Семенович - д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФППОВ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико­стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, заместитель директора Департамента медицинской помош,и детям и службы родовспоможения Минздрава России (г. Москва)

Конфликт интересов отсутствует

1. Адамян Лейла Вагоевна - д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель директора по науке ФЕБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии (г. Москва).

Конфликт интересов отсутствует

**Репензенты**

1. Цхай Виталий Борисович - д.м.н., профессор, заведуюш,ий кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии ЕОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск).

Конфликт интересов отсутствует

**Приложение А2. Методология разработки
клинических рекомендации**

**Целевая аудитория ланных клинических рекоменлапий:**

1. врачи акушеры-гинекологи;
2. етуденты; ординаторы, аепиранты акушеры-гинекологи;
3. преподаватели, научные еотрудники.

Таблица 1. Шкала оценки уровней доетоверноети доказательетв (УДД) для методов диагноетики (диагноетичееких вмешательетв)

|  |  |
| --- | --- |
| УДД | Расшифровка |
| 1 | Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа |
| 3 | Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов |

Таблица 2. Шкала оценки уровней доетоверноети доказательетв (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактичееких, лечебных, реабилитационных вмешательетв)

|  |  |
| --- | --- |
| УДД | Расшифровка |
| 1 | Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа |
| 3 | Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай- контроль» |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов |

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительноети рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагноетики, лечения и реабилитации (профилактичееких, диагноетичееких, лечебных, реабилитационных вмешательетв)

|  |  |
| --- | --- |
| УУР | Расшифровка |
| А | Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными) |
| В | Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |

Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

**Порядок обновления клинических рекомендаций.**

Механизм обновления клиничееких рекомендаций предуематривает их еиетематичеекую актуализацию - не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных е позиции доказательной медицины по вопроеам диагноетики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоенованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым клиничееким рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мееяцев.

**Приложение АЗ. Справочные материалы,
включая соответствие показаний к применению и
противопоказаний, способов применения и доз
лекарственных препаратов, инструкции по
применению лекарственного препарата**

Связанные документы.

* Федеральный закон "Об оеновах охраны здоровья граждан в Роееийекой Федерации" от 21.11.2011 г. №323-Ф3.
* Приказ Миниетеретва здравоохранения Роееийекой Федерации от 10.05.2017 г. №203н. «Об утверждении критериев оценки качеетва медицинекой помощи».
* Приказ Миниетеретва здравоохранения Роееийекой Федерации от 01.11.2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинекой помощи по профилю "акушеретво и гинекология (за иеключением иепользования вепомогательных репродуктивных технологий)».
* Акушеретво: национальное руководетво / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинекого. - 2-е изд. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 г.
* Руководетво по амбулаторно-поликлиничеекой помощи в акушеретве и гинекологии под редакцией В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепекой, В.Е. Радзинекого. 3-е издание переработанное и дополненное М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016
* Серов В.Н., Сухих Г.Т, ред. Рациональная фармакотерапия в акушеретве, гинекологии и неонатологии. Руководетво для практичееких врачей, т. 1. Акушеретво, неонатология. 2-е изд. М.: Литтерра; 2010
* Рекомендации Инетитута Американекой гаетроэнтерологичеекой аееоциации по медикаментозному лечению заболеваний желудочно-кишечного тракта у беременных. Клиничеекая гаетроэнтерология и гепатология. 2008; 6: 426-31
* Royal College of Obstetrieians and Gynaeeologists. Obstetrie eholestasis. Green-Top Guideline No 43. 2011.
* Tram T. Tran, и еоавт. ACG Clinieal Guideline: Eiver Disease and Pregnaney. Ameriean Journal of Gastroenterology 2016;111:176-194.
* Ameriean College of Obstetrieians and Gyneeologists. ACOG eommittee opinion no. 764: Medieally indieated Eate-Preterm and EarlyTerm Deliveries. Obstet Gyneeol 2019.

**Приложение Б. Алгоритмы действий врача**

ПдЛОЖВТйЛЫПЛЙ

**эффект от терапии**

Mill

CIJCIIliEHI Ёе^икнжш К шш№

**йеременвосга**

|  |  |
| --- | --- |
|  | Отс^тстЕпеэффекта от терапии |
|  |  |  |
| I^nxeqeHEe щшфашстиЕВ РДС |  |
|  |  |  |
|  | РОЛОРАЗРЕШЕНИЕ |
|  |  |  |  |

|  |  |
| --- | --- |
| + |  |
| Инаяаю1персЕ1д патологвл |  |  | ватологня |
|  |  |

(

**ВХБ**

Дифференциальная диагноетика внутрипеченочного холеетаза беременных [12]

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Симптомы | ВХБ | Острая жироваяпеченьбеременных | HELLP-синдром,преэклампсия | Острыйвирусныйгепатит |
| Срок беременности | 2-3 триместр | 3 триместр | 2-3 триместр, после родов | любой срок |
| Наследственная отягощенность | Часто | Нет | Редко | Нет |
| Наличие преэклампсии | Нет | 50% | 50% | Нет |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Симптомы | ВХБ | Острая жироваяпеченьбеременных | HELLP-синдром,преэклампсия | Острыйвирусныйгепатит |
| Клинические проявления | Кожный зуд Экскориации Желтуха Редкогеморрагическийсиндром | Тощ нота РвотаБоль в животе (50% в эпи- гастрии)СлабостьОтсутствиеаппетитаЖелтухаПризнакиэнцефалопатии | Боль в животе (в эпигастрии, правом подреберье)Тощ нотаРвотаСлабостьГоловная больЖелтухаЗрительныенарущенияВозможнопризнаки отекаголовного мозга | СлабостьЛихорадкаБоль в суставахИнтоксикацияЖелтухаПризнакиэнцефалопатииГеморрагическийсиндром |
| Данные УЗИ органов брюшной полости | Норма | Жироваяинфильтрация | Подкапсульные гематомы печени | Норма, снижение эхогенности ткани печени |
| Лабораторные признаки Кумбс- отрицательной гемолитической анемии(снижение уровня гемоглобина, шизоцитоз, повышенный уровень ЛДГ, отрицательные пробы Кумбса) | Нет | Нет | Да | Нет |
| Тромбоцитопения | Нет | Нет | Да | Может быть |
| Повышение уровня желчных кислот в крови | Всегда | Нет | Нет | Может быть |
| Синдром цитолиза (повышение уровня АЛТ, ACT) | Может быть разной степени выраженности | Может быть разной степени выраженности | Может быть разной степени выраженности | Всегда более 10N |
| Другие биохимические изменения при синдроме холестаза (повышение уровня ГТП, ЩФ, общего билирубина) | Может быть | Может быть | Может быть | Может быть |
| Острая печеночная недостаточность | Нет | Редко | Да | Может быть |
| Полиорганные нарушения | Нет | Может быть | Может быть | Может быть |
| Маркеры вирусных гепатитов | отрицательные | Отрицательные | отрицательные | Положительные (HBsAg, anti- НВсоге IgM, anti- HCV, anti-HAV IgM, anti-HEV IgM |
| Материнская смертность (%) | 0 | 7-18 | 1-25 | 10-20 |
| Перинатальная смертность (%) | 0,4-1,4 | 9-23 | 11 | 0,5 - 4 |
| Рецидив при последующих беременностях (%) | 45-70 | 20-70 | 4-19 | Нет |

\* Суммарная таблица по ведению пациенток е ВХБ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № | Описание методов и подходов | УУР/УДД |
| Критерии диагноза |
| 1 | Критериями диагноза ВХБ является наличие кожного зуда, повыщение уровня общих желчных кислот в сыворотки крови (часто в сочетании с увеличением АЛТ), при отсутствии других причин повреждения печени. Диагноз считается подтвержденным после нормализации печеночных проб в послеродовом периоде. | УУР-СУДД-3 |
| 2 | В случаях раннего или атипичного дебюта ВХБ необходимо проводить дифференциальную диагностику с преэклампсией, HELLP-синдромом, острым жировым гепатозом, острым вирусным гепатитом. | УУР-ВУДД-2 |
| Физикальное обследование |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № | Описание методов и подходов | УУР/УДД |
| 1 | Рекомендован ежедневный самоподсчет количества и характера шевелений плода. | УУР-СУДД-3 |
| Лабораторная диагностика |
| 1 | Специфичным изменением в лабораторных исследованиях является повышение уровня общих желчных кислот в сыворотки крови >10 мкмоль/л. Синдром цитолиза от минимально выраженного до значительного (повышение уровня ACT, АЛТ, гипербилирубинемия) может сочетаться с ВХБ. Повышение уровня щелочной фосфатазы считается неинформативным и неспецифичным (УУР-С, УДД-4). | УУР-ВУДД-2 |
| 2 | При лечении ВХБ необходим еженедельный контроль биохимических параметров (желчные кислоты, АЛТ, ACT, билирубин) и состояния плода по тестам функциональной диагностики. | УУР-ВУДД-3 |
| 3 | Рекомендовано определение протромбинового времени. | УУР-ВУДД-3 |
| 4 | Женщинам, перенесщим ВХБ, показано биохимическое исследование через 10 дней после родов. При физиологическом течении беременности уровень печеночных трансаминаз может повыщаться в течение первых 10 дней послеродового периода. | УУР-СУДД-3 |
| Инструментальная диагностика/Мониторинг |
| 1 | Необходим контроль за состоянием плода с помощью допплерометрии (с 24 недель) и/или КТГ (с 30 недель) минимум 2 раза в неделю. | УУР-СУДД-3 |
| 2 | В родах показан непрерывный интранатальный мониторинг. | УУР-ВУДД-2 |
| Лечение |
| 1 | Препаратом первой линии для лечения ВХБ следует считать УДХК в дозе 10-20 мг/кг в сутки. | УУР-АУДД-1 |
| 2 | В качестве дополнительных методов лечения может применяться S-адеметионина (SAM) в суточной дозе 400-800 мг | УУР-АУДД-1 |
| 3 | Учитывая повыщенный риск преждевременных родов, в случае раннего развития ВХБ и его тяжелого течения, показана профилактика РДС плода в сроках 26 - 34 недели беременности. | УУР-АУДД-1 |
| 4 | Грудное вскармливание при ВХБ не противопоказано за исключением периода приема УДХК. | УУР-ВУДД-2 |
| Родоразрешен ие |
| 1 | Досрочное родоразрещение (до 37 недель) показано в случае тяжелого течения ВХБ с нарастанием интенсивности зуда, желтухи и содержания желчных кислот, при нарущении состояния плода. Женщины должны быть проинформированы о повыщенном риске перинатальной заболеваемости при раннем вмещательстве (после 37 н- 0 недель беременности). | УУР-ВУДД-2 |
| 2 | При положительном эффекте от проводимой терапии (уменьщение интенсивности и купировании кожного зуда, снижение или отсутствие нарастания уровня желчных кислот) родоразрещение рекомендовано в 37-38 недель беременности. | УУР-ВУДД-2 |
| 3 | Предпочтительно родоразрешение через естественные родовые пути. Индукция родов не противопоказана. | УУР-СУДД-3 |
| 4 | Кесарево сечение - по акущерским показаниям. | УУР-СУДД-3 |
| 5 | Роды следует проводить в стационаре 3 уровня в связи с высоким риском геморрагических и гипоксических осложнений у новорожденных. | УУР-ВУДД-1 |
| Прогнозы/Исходы |
| 1 | Ни один из антенатальных тестов не может быть рекомендован как специфичный по прогнозированию антенатальной гибели плода. | УУР-СУДД-4 |
| 2 | Наибольщую опасность ВХБ представляет для плода и связан с повыщением частоты антенатальной гибели, преждевременных родов, гипоксии и асфиксии плода. | УУР-СУДД-3 |
| 3 | Риск неблагоприятных перинатальных исходов значимо увеличивается при развитии ВХБ до 33 недель и/или при уровне общего количества желчных кислот > 40 мкмоль/л. Следует информировать женщину о необходимости подсчета частоты щевелений плода. Этот метод является надежным индикатором состояния плода. | УУР-СУДД-3 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № | Описание методов и подходов | УУР/УДД |
| 4 | Неблагоприятный исход не может прогнозироваться биохимическими тестами. | УУР-ВУДД-3 |
| 5 | В стационарных условиях вероятность антенатальной гибели плода при ВХБ более низкая по | УУР-В |
|  | Сравнению с домашними условиями. | УДД-3 |
| 6 | Антенатальная гибель плода, как правило, внезапная. При ВХБ нет признаков плацентарной | УУР-В |
|  | недостаточности, задержки роста плода и специфических УЗ-допплерометрических изменений. | УДД-3 |

**Приложение В. Информация для пациента**

Внутрипеченочный холестаз при беременности - это осложнение второй половины беременности, связанное с нарушением функции печени. При этом заболевании происходит избыточное поступление желчных кислот в кровяное русло.

Основным симптомом этого заболевания является кожный зуд. При его появлении Вам следует как можно скорее обратиться к врачу, который назначит биохимический анализ крови с печеночными пробами и обязательным определением уровня желчных кислот. Повышенное содержание желчных кислот в крови беременной является основным критерием диагностики этого состояния. При этом могут встречаться и другие отклонения от нормы в лабораторных показателях, которые требуют проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями и осложнениями беременности.

Внутрипеченочный холестаз беременных в ряде случаев сопровождается достаточно сильным кожным зудом, а при высоком уровне желчных кислот может привести к ухудшению состояния плода, вплоть до его внутриутробной гибели при отсутствии должного лечения и динамического наблюдения. Поэтому следует помнить о необходимости строгого выполнения рекомендаций врача. Вы должны следить за частотой и характером шевелений плода и регулярно проходить кардиотокографическое и допплерометрическое исследование (ультразвуковую допплерографию маточно-плацентарного кровотока).

При установлении окончательного диагноза врач назначает лечение препаратами урсодезоксихолиевой кислоты. Терапия проводится под тщательным регулярным контролем за состоянием беременной и плода. В ряде случаев показана госпитализация в родильный дом для обследования, лечения и наблюдения. В качестве дополнительного препарата может назначаться адеметионин. Оба этих лекарственных средства разрешены к использованию у беременных и не оказывают неблагоприятного воздействия на плод.

При отсутствии достаточного эффекта от лекарственной терапии могут применяться эфферентные методы лечения - плазмаферез, который также не противопоказан беременным. Его эффективность доказана целым рядом исследований.

При внутрипеченочном холестазе родоразрешение осуществляется по акушерским показаниям, то есть самостоятельные роды не противопоказаны. Но сроки и методы родоразрешения у каждой конкретной женщины определяются индивидуально, так как в большинстве случаев роды следует провести раньше 40 недель (37 - 38 недель) из-за повышенного риска внутриутробной гибели плода с увеличением срока беременности. В зависимости от состояния родовых путей врач может предложить какой-либо метод подготовки родовых путей и индукции родов.

Из-за повышенного риска геморрагических и гипоксических осложнений новорожденные при внутрипеченочном холестазе требуют тщательного наблюдения, своевременного обследования и лечения по показаниям.

в послеродовом периоде в большинетве елучаев лечение не требуетея, так как проиеходит быетрая нормализация лабораторных параметров. Но еледует помнить о более выеоком риеке развития внутрипеченочного холеетаза при повторных беременноетях.

**Приложение Fl-FN. Шкалы оценки, вопросники и
другие оценочные инструменты состояния
пациента, приведенные в клинических**

**рекомендациях**

• Рекомендовано грудное вскармливание за исключением периода приема препаратов УДХК вследствие недостаточного количества данных влияния препаратов УДХК на новорожденного [43, 44, 46].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1).**

1. * Рекомендована комбинация #УДХК и адеметионина\* \* (SAM) в дозе 400-800 мг/сутки в случаях неэффективности #УДХК в стандартных дозах [26, 49, 50].**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).**

Комментарий: Адеметионин\*\* относится к препаратам для лечения нарушений обмена веш,еств. SAM расш,епляет жиры и способствует выведению их из печени, принимает участие в [↑](#footnote-ref-1)