© Копча В. С., 2025
УДК 618.5-07:616.36-07:616-072.1
DOI 10.11603/1681-2727.2025.3.15597

В. С. Копча

ЖОВТЯНИЦІ У ВАГІТНИХ

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Представлено сучасний погляд на жовтяниці у вагітних і їх диференційну діагностику. В одних випадках жовтяниці можуть бути індуковані вагітністю (внутрішньопечінковий холестаз вагітних, надмірне блювання вагітних, прееклампсія, еклампсія, HELLP-синдром, гостра жирова дистрофія печінки), в інших – проявляється незалежно від неї (інфекційні й токсичні гепатити, гострий холестаз на ґрунті жовчнокам'яної хвороби чи новоутворень, синдром Бадда-Кіарі, автоімунний гепатит, первинний склерозувальний холангіт, цироз печінки, гемолітичні жовтяниці різного генезу тощо).

Адекватна діагностика уможливлює своєчасну етіотропну, симптоматичну чи патогенетичну терапію, або й передчасне розродження для запобігання ускладненням, щоб знизити ризики для матері та дитини.

Ключові слова: *вагітність, жовтяниця, диференційна діагностика.*

Жовтяниця – яскравий та іноді украй небезпечний синдром, який може проявлятися під час вагітності. В одних випадках зазначений синдром може бути індукований вагітністю, в інших – проявляється незалежно від неї.

Серед хвороб, що перебігають з жовтяницею і пов'язані з вагітністю, передусім слід виділити внутрішньопечінковий холестаз вагітних (ВПХВ), рідше – надмірне блювання вагітних (НБВ), прееклампсію, еклампсію, HELLP-синдром і гостру жирову дистрофію печінки (ГЖДП) [1, 2].

Водночас інші недуги, що іноді супроводжуються жовтяницею, яка етіологічно та патогенетично не пов'язана з вагітністю, можуть накладатися на неї. Серед таких супутніх захворювань печінки слід виділити інфекційні (вірусні, спірохетозні й інші бактерійні та протозоозні) гепатити, токсичні гепатити (медикаментозні, алкогольні, професійні), гострий холестаз на ґрунті жовчнокам'яної хвороби чи новоутворень, ендокринні порушення (ожиріння, гіпертиреоз тощо), цироз печінки, первинний склерозувальний холангіт, гемолітичні жовтяниці різного генезу (набуті та вроджені), автоімунний гепатит, синдром Бадда-Кіарі тощо.

Для успішної диференційної діагностики жовтяниці слід ретельно порівнювати анамнестичні відомості, а також клінічні та лабораторні показники.

Фізіологічні зміни під час вагітності

Вагітність – холестатичний стан. Через фізіологічні процеси під час вагітності зростає рівень таких біохімічних показників.

1. Лужної фосфатази (ЛФ). В останні терміни вагітності рівень цього фермента підвищується у тричотири рази внаслідок його синтезу плацентою, активного вироблення печінкою плода, а також через посилене навантаження на печінку і кісткову систему жінки.

2. 5'-нуклеотидази через утруднене жовчовиведення, зумовлене підвищеним тиском матки на жовчовивідні шляхи в пізніх термінах вагітності.

3. Трансферину – білка, що відповідає за транспорт заліза у крові. Це явище зумовлене такими ключовими фізіологічними змінами в організмі жінки:

- зростанням потреби в залізі для забезпечення плода, в організмі якого утворюються еритроцити; через збільшення об'єму крові у вагітних на 30-50 %, що вимагає більше заліза для підтримки адекватного рівня гемоглобіну; підвищений рівень заліза необхідний для компенсації крововтрати під час пологів;
- гормональними змінами, зокрема зростанням рівня естрогенів, що стимулює синтез трансферину в печінці;
- захистом від анемії, адже підвищений рівень трансферину допомагає ефективніше захоплювати залізо з їжі та запобігати розвитку залізодефіцитної анемії, яка часто виникає під час вагітності.

4. Церулоплазміну – білка, який зв'язує та транспортує мідь у крові, під час вагітності також зростає з кількох причин:

- гормональних змін – підвищується рівень естрогенів, які стимулюють синтез церулоплазміну в печінці;

- зростаючою потребою в міді, яка є важливим мікроелементом для нормального розвитку плода, особливо його нервової системи та утворення сполучної тканини;
- захисною функцією церулоплазміну, який має антиоксидантні властивості;
- адаптацією до фізіологічних змін, які вимагають додаткової підтримки від транспортних білків, таких як церулоплазмін, для забезпечення оптимального функціонування різних систем організму.

5. *Факторів згортання крові I, II, V, VII, VIII, X і XII*, що є частиною природної фізіологічної адаптації організму через:

- зменшення ризику надмірної крововтрати під час пологів або викидня;
- гормональні зміни – естроген та прогестерон, які активно виділяються під час вагітності, активують систему згортання крові;
- збільшення об'єму крові вагітної, що може вимагати активнішої роботи системи згортання для підтримки гемостазу;
- зменшення ризику кровотечі у сильно вакуляризованій плаценті.

Натомість фізіологічно знижуються наступні показники.

1. *Рівень альбуміну та загального білка* через фізіологічну гемодилюцію протягом першого триместру; активацію білкового метаболізму в організмі вагітної жінки; збільшене споживання білка плодом, який росте; зміни в метаболізмі і вимоги організму до інших біохімічних процесів, пов'язаних із забезпеченням вагітності.

2. *Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт* трохи знижується через вже зазначене зниження рівня альбуміну та незначне підвищення показника сироваткового глобуліну.

3. *Рівень антитромбіну III, протеїну S та інших антикоагулянтів,* що сприяє підвищенню тромбофілічної готовності – переведенню організму матері в гіперкоагуляційний стан, щоб знизити ризик кровотечі під час пологів і в післяпологовому періоді.

4. *Концентрація білірубіну* через гемодилюцію та зменшення гемолізу.

5. *Скорочувальна здатність жовчного міхура.* Причини цього явища наступні:

- підвищений рівень прогестерону, що має релаксуючий вплив на гладкі м'язи організму, включаючи м'язи стінок жовчного міхура;
- збільшення рівня естрогену, що стимулює секрецію холестерину в жовч, роблячи її більш в'язкою;
- зростання механічного тиску вагітної матки на сусідні органи, включаючи жовчний міхур, який може змінити своє анатомічне положення і знизити скорочувальну здатність;
- сповільнення моторики травного каналу, у т. ч. й реагування жовчного міхура на споживання їжі, що є частиною загальної адаптації до вагітності.

Рівні печінкових трансаміназ (аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази), γ-глутамілтрансферази (протягом другого і третього триместрів активність цього ферменту може трохи знижуватися через зменшення жовчовиведення та метаболічні зміни жінки), загальна концентрація жовчних кислот у сироватці крові та протромбіновий час під час нормальної вагітності не змінюються [2].

Жовтяниці, зумовлені патологією вагітності

Внутрішньопечінковий холестаз вагітних (раніше використовувався термін холестатичний гепатоз вагітних) вражає менше 1 % усіх жінок у другій половині вагітності. Частіше реєструється у вагітних двійнею, які раніше вже родили, жінок старшого віку, а також осіб з анамнезом холестазу при застосуванні оральних контрацептивів [3]. Естроген уповільнює моторику жовчного міхура, що призводить до уповільнення відтоку жовчі та накопичення жовчних кислот у крові. Ймовірним генетичним фактором є мутація гепатоцелюлярного транспортера фосфоліпідів MDR3 [2].

ВПХВ – найлегше захворювання, що перебігає без інтоксикації та гарячки. Передусім таких пацієнток турбує свербіж (найчастіше рук і ніг), який розвивається у 70 % осіб і посилюється вночі. Жовтяниця, як правило легка, виникає лише у 10 % жінок. Зазвичай свербіж зникає протягом кількох діб після пологів, але жовтяниця може утримуватися декілька тижнів. Показники печінкових проб нормалізуються протягом 2-3 місяців.

Лабораторними ознаками, що свідчать про ВПХВ, є:

- підвищення рівня жовчних кислот у сироватці крові (передусім зростає рівень холевої кислоти у 10–100 разів, а хенодезоксихолевої кислоти підвищується значно слабше);
- гіпербілірубінемія реєструється у 10 % пацієнток; рівень білірубіну зазвичай становить 35-85 мкмоль/л;
- помірне підвищення активності АлАТ та АсАТ – зазвичай <250 МО/л;
- підвищення рівня ЛФ і гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) неспецифічне і незначне;
- протромбіновий час зазвичай нормальний, однак при тривалій жовтяниці можуть змінюватися показники системи згортання крові.

ВПХВ є діагнозом виключення. До біопсії печінки вдаватися немає сенсу, але, якщо вона була здійснена, то засвідчує розширення центрилобулярних жовчних канальців і жовчні корки. Небезпека цього розладу полягає у впливові на плід. Зокрема це може призвести до хронічної плацентарної недостатності, яка своєю чергою може зумовлювати гіпоксію, недоношеність, перинатальну смертність, дистрес плода та мертвонародження. ВПХВ часто рецидивує під час наступних вагітностей.

Варіанти лікування: місцеві заспокійливі засоби, урсодезоксихолева кислота, кортикостероїди, S-аденозилметионін, холестирамін, вітамін К. Вагітність слід перервати на 37-38-у тижні [4].

Надмірне блювання вагітних – це стан, при якому виникає нудота і блювота настільки часто, що призводить до зневоднення, кетозу, електролітного дисбалансу та пошкодження печінки. Попри це, прекоматозний та коматозний стан не розвиваються. Нудота і блювання – часті ознаки вагітності (бувають у 70-85 % вагітних [5]), однак НБВ виникає лише у 0,3-2,3 % усіх вагітностей [6].

НБВ розвивається приблизно в першому триместрі (10-12-й тиждень вагітності) і зникає до 20-го тижня. У 15-20 % жінок цей стан спостерігається до третього триместру. В 5 % хворих нудота, блювання зберігаються до пологів [7].

Ураження печінки може виникнути у 50 % пацієнток. Жовтяниця у таких жінок не є раннім симптомом. Вона з'являється на тлі тривалого багаторазового щоденного блювання, різкого схуднення і зневоднення [1]. НБВ також не викликає інтоксикації, але її може супроводжувати субфебрилітет, властивий 20 % жінок у I триместрі. Тільки при цьому ускладненні закономірно розвивається тахікардія та артеріальна гіпотонія [8]. Лабораторне обстеження засвідчує збільшення рівня гемоглобіну та еритроцитів, зумовлене гіповолемією, невисоку гіпербілірубінемію, анемію, підвищення активності АлАТ аж до 1 000 МО/л, іноді змінюються показники згортання крові та показники холестазу (ЛФ і ГГТ).

Точна етіологія цього стану невідома; запропоновані різні фактори ризику – гормональні (хоріонічний гонадотропін людини, естроген, прогестерон, лептин), нейромедіаторні (серотонін), коморбідні (дисфункція травного каналу, тиреотоксикоз, аномалії печінки, вегетативна нервова дисфункція, астма, алергія, дефіцит харчування, інфекція *Helicobacter pylori* тощо) [9]. НБВ пов'язане з передчасними пологами, відшарувнням плаценти і прееклампсією. Варіанти лікування – модифікація способу життя, коротке часте вживання їжі, внутрішньовенне введення рідини та протиблювотні засоби.

Прееклампсія, еклампсія, HELLP-синдром

Прееклампсія визначається як високий артеріальний тиск >140/90 мм рт. ст., що фіксується принаймні два рази з інтервалом у 4 години, і супроводжується протеїнурією та/або ознаками ушкодження інших органів/систем, що виникають після 20 тижнів вагітності.

Еклампсія – це поява судом або коми, які не можна пов'язати з іншими причинами у вагітної або у породіллі з прееклампсією. Прееклампсія та еклампсія ускладнюють перебіг 5 % вагітностей і частіше виникають у першороділь із багатоплідною вагітністю [2]. Це мультисистемні розлади, що супроводжуються гіпертензією, набряками, протеїнурією, гіперурикемією та ураженням печінки, що можуть призводити до HELLP-синдрому.

HELLP-синдром (*Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count*) – тяжке ускладнення вагітності, для якого характерна тріада ознак: гемоліз, печінковий цитоліз і тромбоцитопенія. Зазвичай він розвивається у третьому триместрі. HELLP-синдром ускладнює тяжку прееклампсію та може становити загрозу для життя як дитини, так і матері. Реєструється в 0,5 % усіх вагітностей. У патогенезі цього синдрому беруть участь вазоспастичний, прокоагулянтний синдром і запальні зміни в судинному руслі матері. Сегментарний спазм судин печінки призводить до вивільнення тромбопластину з наступною агрегацією тромбоцитів і відкладанням фібрину. Зниження перфузії печінки призводить до пошкодження ендотелію, кровотеч і гепатоцелюлярного некрозу. У результаті цього розвивається печінкова недостатність, кома.

Симптоми HELLP-синдрому включають біль в епігастрії та ділянці печінки, диспепсію, гіпертензію, нудоту, блювоту, генералізований набряк. Печінка не змінена або збільшена. Прояви гестозу передують жовтяниці. Лабораторними ознаками цього синдрому є:

- нормальний або дещо підвищений рівень сироваткового білірубіну за рахунок прямої фракції (зазвичай <80 мкмоль/л);
- помірне підвищення активності АлАТ і АсАТ (у 2-3 рази);
- протромбіновий час зазвичай нормальний, якщо не настає ДВЗ-синдром;
- тромбоцитопенія <100 Г/мм^3;
- прояви гемолізу;
- підвищення рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ) у сироватці крові.

За класифікацією Теннессі виділяють дві форми HELLP-синдрому:

- повний – тромбоцити ≤100 Г/мм^3, АсАТ ≥70 МО/л, ЛДГ ≥600 МО/л;
- неповний – є будь-який один або два з перерахованих вище.

За Міссісіпською класифікацією його поділяють на 3 класи:

- клас 1 – тромбоцити ≤50 Г/мм^3, АсАТ або АлАТ ≥70 МО/л, ЛДГ ≥600 МО/л;
- клас 2 – тромбоцити між ≤100 Г/мм^3 та ≥50 Г/мм^3, АсАТ або АлАТ ≥70 МО/л, ЛДГ ≥600 МО/л;
- клас 3 – тромбоцити від ≤150 Г/мм^3 та ≥100 Г/мм^3, АсАТ або АлАТ ≥40 МО/л, ЛДГ ≥600 МО/л.

Гістологічне дослідження печінки засвідчує синусоїдальні відкладення фібрину в печінці, перипортальні крововиливи, некроз клітин печінки та інфаркт. Ці зміни зумовлені вазоконстрикцією [10]. Лікування включає стабілізацію стану матері, контроль за гіпертонією, призначення сульфату магнію, корекцію коагулопатії, введення стероїдів і переривання вагітності залежно від її терміну.

Гостра жирова дистрофія печінки під час вагітності (ГЖДП, синдром Шихана, гострий жировий гепатоз вагітних, гостра жовта дистрофія печінки) – це гостра печінкова недостатність за відсутності таких причин, як вірусний гепатит або внутрішньопечінковий холестаз вагітних. Частота цього ускладнення коливається від 1 на 10 000 до 1 на 15 000 вагітностей. Він зумовлює 18 % материнської смертності і 23 % – внутрішньоутробної. ГЖДП частіше розвивається у жінок, які раніше не родили, а також у разі багатоплідної вагітності [11] та асоціюється з прееклампсією, множинною вагітністю і плодом чоловічої статі.

Точна етіологія цього ускладнення не відома, але його розвиток пов'язують з аномаліями метаболізму жирних кислот у плода в результаті мітохондріальної дисфункції. Найпоширеніший розлад при ГЖДП – дефіцит довголанцюгової 3-гідроксиацил-КоА дегідрогенази (LCHAD), що призводить до накопичення середньо- та довголанцюгових жирних кислот. Це автосомно-рецесивне порушення з гетерозиготним дефіцитом LCHAD було виявлене у деяких жінок з ГЖДП. Якщо обидва батьки гетерозиготні, плід отримує мутантні жирні кислоти. Ці неметаболізовані вільні жирні кислоти повертаються через плацентарний бар'єр у кров матері та порушують її печінкову діяльність, що спричиняє симптоми ГЖДП. Під час третього триместру метаболічні потреби плода зростають. Тож у гетерозиготних за окисленням жирних кислот матерів, вагітних гомозиготним плодом, може розвинутися ГЖДП через їх нездатність метаболізувати жирні кислоти для задоволення високих енергетичних потреб плода. Через цю нездатність жирні кислоти можуть відкладатися в печінці [2]. До фетальних ускладнень належать затримка розвитку, печінкова недостатність, кардіоміопатія, мікровезикулярний стеатоз, гіпоглікемія та смерть.

Для діагностики ГЖДП необхідна біопсія печінки, яка виявляє інфільтрацію центрилобулярних гепатоцитів і мікровезикулярні відкладення жиру в них.

Симптомами ГЖДП є:

- полідипсія з поліурією або без неї;
- анорексія, нудота, блювання;
- болюча печія внаслідок ерозування слизової оболонки стравоходу;
- втома, нездужання, порушення чутливості;
- у 90 % пацієнток розвивається жовтяниця;
- приблизно у 50 % осіб виникає біль у правому верхньому квадранті живота, асцит, свербіж. На пізніх стадіях може розвинутися печінкова енцефалопатія.

Лабораторні дослідження, які свідчать про ГЖДП:

- гіпербілірубінемія до 80-250 мкмоль/л;
- підвищення активності АлАТ і АсАТ до 1000 МО/л;
- ЛФ може підвищуватися до 3-4 разів від норми;
- подовження протромбінового часу і часткового тромбопластинового часу;
- зниження рівня фібриногену в сироватці крові;
- гіпоглікемія;
- гіперурикемія;
- підвищення рівня сечовини крові, аміаку.

Критерії Суонсі для діагностики ГЖДП [12]. Необхідно шість або більше критеріїв за відсутності іншої причини:

- блювота;
- біль у животі;
- полідипсія/поліурія;
- енцефалопатія;
- підвищений рівень білірубіну >140 мкмоль/л;
- гіпоглікемія <3,9 ммоль/л;
- підвищений рівень сечовини >34 ммоль/л;
- лейкоцитоз >11 Г/мм^3
- асцит;
- АлАТ і/або АсАТ >42 МО/л;
- підвищений рівень аміаку >470 мкмоль/л;
- порушення функції нирок; креатинін >150 мкмоль/л;
- коагулопатія; протромбіновий час >14 с або активований частковий тромбопластиновий час >34 с;
- мікровезикулярний стеатоз на біопсії печінки.

Біопсія печінки залишається золотим стандартом діагностики. Лікування ГЖДП в основному підтримувальне і зводиться до корекції коагуляційного профілю, нормоглікемію слід підтримувати дієтою з високим вмістом вуглеводів і внутрішньовенним введенням глюкози. Пацієнтка повинна перебувати у відділенні інтенсивної терапії під наглядом мультидисциплінарної команди.

У таблиці 1 узагальнені особливості захворювань печінки, характерних тільки для вагітності.

Таблиця 1

Особливості захворювань печінки, характерних тільки для вагітності

Хвороба	Симптоми	Лабораторні показники	Інтенсивність жовтяниці	Період виникнення	Лікування	Поширеність
НБВ	Нудота, блювота	АлАТ і/або АсАТ <1000 МО/л	Легка	1-й триместр	Парентеральна регідратація, тіамін, піридоксин, прометазин	<2 %
Прееклампсія/еклампсія	Гіпертонія, набряки, неврологічний дефіцит	Підвищення рівня сечової кислоти, АлАТ <500 МО/л, протеїнурія, ДВЗ-синдром в 7 % випадків	Незначна, розвивається пізно, у 25 % випадків	2-й, 3-й триместр	Бета-блокатори, метилдопа, сульфат магнію, розродження	5 %
HELLP-синдром	Біль у животі, нудота, блювота, набряки, гіпертензія, протеїнурія	Кількість тромбоцитів <100 Г/мм^3, гемоліз, підвищення активності ферментів печінки, ЛДГ; ДВЗ-синдром	Незначна, розвивається пізно, у 25 % випадків	Після 22 тижнів	Розродження	0,5 %
ГЖДП	Свербіж, жовтяниця, втома, біль у животі, стеаторея	АлАТ і/або АсАТ >1000 МО/л, подовження протромбінового часу, ДВЗ-синдром	Значна	3-й триместр	Розродження	<0,1 %
ВПХВ	Свербіж	АлАТ і/або АсАТ <1000 МО/л, білірубін <6 мг/дл, протромбіновий час нормальний	Незначна, розвивається через 1-4 тижні після свербежу у 20–60 %	2-й триместр	Урсодезоксихолева кислота, розродження	<1 %

Супутні захворювання печінки, що можуть супроводжуватися жовтяницею

Гострі вірусні гепатити є частою причиною жовтяниці саме в репродуктивній віковій групі. Перебіг більшості цих захворювань під час вагітності не змінюється, за винятком гепатиту Е, який супроводжується дуже високим рівнем смертності жінок – 10-20 % [2].

Гепатит А є самообмеженим захворюванням з групи кишкових інфекцій, що характеризується гарячкою, анорексією, нудотою, блюванням, загальним нездужанням. Жовтяниця зазвичай з'являється на другий тиждень хвороби. Збудник не передається вертикально.

Для діагностики гепатиту А використовуються специфічні лабораторні маркери, що дозволяють виявити гостру інфекцію та перевірити наявність імунітету. Так, anti-HAV IgM (антитіла до вірусу гепатиту А, клас IgM) є головним маркером гострої інфекції. Їх наявність свідчить про активну фазу гепатиту А, яка зазвичай триває протягом кількох тижнів після інфікування. Антитіла класу IgM з'являються незабаром після зараження і зберігаються у крові протягом кількох місяців, що дозволяє діагностувати свіже інфікування. А от anti-HAV IgG можна виявити значно пізніше – через кілька тижнів після початку захворювання. Вони залишаються в організмі на все життя і свідчать про наявність післяінфекційного чи поствакцинного імунітету до вірусу гепатиту А. Функціональні проби печінки фіксують підвищення активності АлАТ та АсАТ. Лікування симптоматичне.

Гепатит В – гостре або хронічне захворювання з групи інфекцій зовнішніх покривів (механізм передачі збудника – контактно-рановий, у т. ч. й статевим шляхом). Хронічний гепатит В може призводити до цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. Збудник може передаватися вертикально (від матері до плода), зумовлюючи зазвичай розвиток хронічної інфекції у дитини [13]. Вертикальна передача відбувається переважно в перинатальному періоді з контамінованим вагінальним секретом, а також грудним молоком. Ризик перинатальної передачі становить від 10 до 50 %. Високе вірусне навантаження у крові матері (ДНК HBV >20 000 МО/мл,

або рівень HBsAg >4 log10 МО/мл) та позитивний HBeAg свідчать про високу (до 70 %) небезпеку інфікування плода [13]. Для її мінімізації необхідна противірусна профілактика тенофовіром від 24-28-го тижня вагітності до 12 тижнів після пологів, а також активна і пасивна імунізація немовлят невдовзі після народження.

Для діагностики гепатиту В використовують декілька маркерів. HBsAg є першим маркером, який з'являється після інфікування. Його виявлення свідчить про активну інфекцію (гостру або хронічну). Виявлення HBsAg більше 6 міс. вказує на хронічну форму гепатиту В. Наявність anti-HBs (антитіл до поверхневого антигену вірусу гепатиту В) є ознакою одужання після перенесеної інфекції або успішної вакцинації.

HBeAg є маркером активної реплікації вірусу. Його виявлення свідчить про високу інфекційність пацієнта. Anti-HBe з'являються після зникнення HBeAg і вказують на зниження вірусної активності. Це маркер сероконверсії HBeAg, який свідчить про перехід від активної реплікації вірусу до менш активної фази.

HBcAg не циркулює у крові, але міститься у тканинах печінки інфікованих осіб. Anti-HBc IgM можна виявити під час гострої фази інфекції або при реактивації хронічної інфекції. Anti-HBc IgG зберігаються протягом усього життя і свідчать про перенесену інфекцію. Вони можуть бути в обох випадках: як при гострій, так і при хронічній інфекції.

За допомогою ПЛР виявляють ДНК вірусу гепатиту В (HBV DNA). Це вказує на наявність вірусу у крові, а кількісна ПЛР дозволяє оцінити рівень вірусного навантаження та активність інфекції.

Гепатит С – найчастіше хронічне захворювання з контактно-рановим механізмом передачі. Ризик вертикальної передачі вірусу гепатиту С (HCV) становить приблизно 5-10 %. Ризик перинатальної передачі HCV пов'язаний з наявністю його РНК у крові матері під час народження та коінфекції з ВІЛ [14].

Основними лабораторними маркерами гепатиту С є антитіла до HCV. Так, anti-HCV IgM з'являються на ранніх стадіях гострої інфекції та вказують на активну або нещодавню інфекцію. Anti-HCV IgG є маркером хронічної або перенесеної інфекції. Ці антитіла можуть зберігатися в організмі роками після перенесеної інфекції, тому їх наявність не завжди свідчить про активну фазу захворювання. Та остаточно підтвердити діагноз дозволяє тільки ПЛР, яка засвідчує наявність генетичного матеріалу вірусу у крові та вказує на активну інфекцію. РНК HCV може бути виявлена вже через 1-2 тижні після інфікування.

Гепатит Е – гостре захворювання з фекально-оральним механізмом передачі збудника. Появі жовтяниці зазвичай передує продромальний період – слабкість, гарячка, диспепсії, міаглії, артралгії. При холестатичній формі можливий свербіж. Збільшується печінка, а у 20 % хворих – і селезінка. Лабораторне обстеження засвідчує лімфоцитоз, гіпокоагуляцію, ознаки цитолізу гепатоцитів, при тяжкому ступеню – ДВЗ-синдром.

Для діагностики гепатиту Е використовують кілька лабораторних маркерів.

1. Антитіла до вірусу гепатиту Е. Anti-HEV IgM з'являються в гострій фазі інфекції та вказують на нещодавню інфекцію. Вони є головним маркером гострого гепатиту Е. Anti-HEV IgG з'являються після гострої інфекції або вакцинації і є ознакою імунної відповіді. IgG залишаються у крові тривалий час і можуть свідчити про перенесену інфекцію.
2. Вірусна РНК (HEV RNA) у крові або калі, яка виявляється методом ПЛР. Це найточніший метод для підтвердження гострої фази інфекції та визначення вірусного навантаження.

Гепатит Е протягом третього триместру вагітності є причиною фулмінантної печінкової недостатності й супроводжується рівнем смертності до 20 % [15]. При цьому захворювані різко зростає ризик внутрішньоутробної смерті та аборту у будь-якому триместрі [16]. Ймовірність вертикальної передачі вірусу трансплацентарним шляхом – до 50 %. Материнськими ускладненнями є недостатність згортання крові, печінкова енцефалопатія та гостра печінкова недостатність. Акушерські ускладнення включають внутрішньоутробну смерть, передпологову кровотечу, передчасний розрив оболонок і післяпологову кровотечу. Фетальними ускладненнями є недоношеність, затримка розвитку плода, мертвонародження та смерть плода [17]. Високий рівень смертності під час вагітності пояснюється взаємопов'язаними гормональними та імунними змінами під час вагітності. Особливо високий рівень захворюваності на гепатит Е (від 3 до 20 %) в Середній Азії та країнах, що розвиваються [18].

Жовчнокам'яна хвороба

Вагітність сприяє літогенезу за рахунок насичення жовчі холестерином і пригнічення печінкового синтезу хенодезоксихолевої кислоти. Факторами ризику є ожиріння до вагітності, малорухливий спосіб життя, низький рівень лептину в сироватці крові та захворювання жовчного міхура в анамнезі. В анамнезі можливі жовчні кольки. Симптоми, що передують жовтяниці – гарячка, больовий абдомінальний та/або диспепсичний синдром, можливий свербіж шкіри. При лабораторному обстеженні виявляють лейкоцитоз, пряму гіпербілірубінемію, підвищення показників холестазу (ЛФ, ГГТ), активність АлАТ, АсАТ вторинно підвищена. Показники системи згортання крові змінюються лише при тривалій жовтя-

ниці. Діагноз встановлюють після інструментального обстеження. Так, УЗД печінки верифікує холедохолітіаз, розширення жовчних проток тощо.

Синдром Бадда-Кіарі

Це синдром, при якому оклюзія печінкових вен призводить до синусоїдального застою та некрозу гепатоцитів навколо центральної вени. Характеризується болем у животі, гепатомегалією й асцитом. Сприятливими умовами є фактор V Лейдена (генетичне захворювання, що характеризується слабкою антикоагулянтною відповіддю на активований протеїн С і підвищеним ризиком венозної тромбоемболії), антитромбін III, дефіцит протеїну С/S або наявність антифосфоліпідних антитіл [19].

Токсичний гепатит – це запалення печінки, спричинене впливом токсичних речовин, таких як хімікати, ліки, алкоголь або отруйні рослини та гриби. Симптоми токсичного гепатиту можуть бути подібними до інших видів гепатиту, але їх інтенсивність залежить від типу та кількості токсинів. Основні ознаки токсичного гепатиту включають загальні симптоми (слабкість і втому), ознаки диспепсії (нудоту та блювання, втрату апетиту, можливий біль у ділянці печінки, діарею), симптоми, пов'язані з ураженням печінки: (жовтяницю, потемніння сечі, гіпохолію калу, іноді свербіж шкіри, гепатомегалію), при тяжкому ураженні печінки – неврологічні симптоми (сплутаність свідомості, дезорієнтація, при гострій печінковій недостатності – кома), лабораторні зміни (можлива анемія, помірний лейкоцитоз, гіпер-, або гіпокоагуляція, гіпербілірубінемія за рахунок прямої фракції, збільшені показники холестазу, підвищення активності АлАТ, АсАТ). Найпоширеніші причини токсичного гепатиту – алкоголь (хронічне зловживання може призводити до токсичного ураження печінки), ліки (наприклад, парацетамол у високих дозах, антибіотики, протитуберкульозні препарати), хімікати (пестициди, розчинники), отруйні гриби (наприклад, бліда поганка).

Токсичний гепатит під час вагітності є украй серйозним станом, який може мати тяжкі наслідки як для матері, так і для плода. Особливості перебігу токсичного гепатиту у вагітних пов'язані з фізіологічними змінами в організмі під час вагітності, які можуть посилювати токсичні ефекти та ускладнювати лікування. Так, під час вагітності печінка зазнає додаткового навантаження через зміни обміну речовин і гормонів. Це може зробити її більш вразливою до токсичних речовин, що призводить до підвищеного ризику розвитку токсичного гепатиту.

Автоімунний гепатит може виникнути у будь-якій віковій групі й супроводжується підвищеним ризиком і для матері (печінкова недостатність, цироз печінки, небезпека кровотеч під час пологів, печінкові кризи у післяпологовий період), і для плода (затримка внутрішньоутробного розвитку, передчасні пологи, низька вага немовлят при народженні, мертвонародження або загибель плода). У деяких жінок вагітність може мати стабілізувальний вплив на автоімунний гепатит, що пояснюється фізіологічною імунодепресією під час вагітності. Проте в інших випадках можливе загострення недуги або її прогресування, особливо на ранніх етапах вагітності чи після пологів. У такому разі при вагітності рекомендується монотерапія преднізолоном [20].

Іншими автоімунними захворюваннями є **первинний біліарний цироз і первинний склерозувальний холангіт,** що також супроводжуються високим ризиком недоношеності, мертвонародження та розвитку печінкової недостатності у матері. Інтенсивність жовтяниці залежить від типу захворювання та наявності антинуклеарних, антигладком'язових, антиниркових мікросомальних антитіл або антитіл до розчинного антигену печінки/антитіл підшлункової залози [21]. Таким жінкам рекомендовано призначати урсодезоксихолеву кислоту, що володіє добрим профілем безпеки при вагітності.

Цироз печінки

Частота цирозу становить 0,45 випадків на 1 000 пологів. Найчастішими причинами є гепатити В і С, автоімунні та алкогольні гепатити. Цироз печінки зазвичай призводить до безпліддя. Однак, якщо такі пацієнтки завагітніли, є високий ризик передчасних пологів. Як правило, жовтяниці передують загальна слабкість, диспепсії, свербіж шкіри, гарячка та ін. Збільшені й ущільнені печінка та селезінка, можуть розвиватися анемія, ознаки портальної гіпертензії. Лабораторне обстеження засвідчує зростання рівня АлАТ, АсАТ, білірубіну. Ознаками холестазу є підвищені показники ЛФ, ГГТ. При хронічних вірусних захворюваннях печінки можна виявити маркери гепатитів.

Портальна гіпертензія супроводжується вищою частотою ускладнень у матері, включаючи кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу, печінкову недостатність, енцефалопатію, жовтяницю, гіпотрофію та аневризму селезінкової артерії. Кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу розвивається у 20-25 % вагітних з цирозом печінки [22]. Таким хворим рекомендований кесарів розтин, щоб уникнути підвищених навантажень і розриву варикозно розширених вен стравоходу.

Гемоліз

Гемолітична жовтяниця призводить до некон'югованої гіпербілірубінемії внаслідок надмірного руйнування еритроцитів. Причинами гемолітичної анемії можуть бути таласемія, серпоподібноклітинна анемія, спадковий сфероцитоз та ін. Змін рівнів сироваткових трансаміназ, показників холестазу немає. Як правило, жовтяниця посилюється під час вагітності.

Хвороба Вільсона викликає аменорею та безпліддя жінки репродуктивного віку. Вагітні пацієнтки з хворобою Вільсона повинні продовжувати лікування, оскільки припинення терапії може спричинити раптове вивільнення міді, гемоліз, гостру печінкову недостатність і смерть. Призначення пеніциламіну, що є хелатором міді, пов'язане з потенційно тератогенним ефектом [23]. Тому альтернативою пеніциламіну є триентин (орфанний препарат для лікування хвороби Вільсона, допущений до застосування у США під торговою назвою Syprine) і цинк, що є хелаторами міді та можуть використовуватися при вагітності [18].

Таким чином, жовтяниця у вагітних може мати різні причини й наслідки як для матері, так і для плода. Диференційна діагностика таких жовтяниць повинна ретельно враховувати анамнестичні відомості, клінічні та лабораторні показники, оскільки причини таких станів або безпосередньо залежать від вагітності, або пов'язані з багатьма прегестаційними – фоновими захворюваннями печінки, які можуть накладатися на вагітність, чи зазнавати загострення під час неї, що може призвести до жовтяниці. Адекватна діагностика уможливлює своєчасну етіотропну, симптоматичну чи патогенетичну терапію, або й передчасне розродження для запобігання ускладненням, щоб знизити ризики для матері та дитини.

Література

1. Дуда, А. К., Голеновский, О. В., Мамчич, В. И., & Чайка, М. А. (2017). Диференціальна діагностика жовтяниць у вагітних і необхідна хірургічна тактика. *Сімейна Медицина*, 6 (74), 17–21.

2. Gupta, V., Jain, S. (2018). Jaundice in Pregnancy. *Journal, Indian Academy of Clinical Medicine*, 19(1). 52-57.

3. Kumari, A., Sharma, T., & Singh, S. (2022). Liver Disorders in Pregnancy. A Retrospective Study. *Journal Of Clinical And Diagnostic Research*, *16*(2), QC27-QC31.

4. Horgan, R., Bitas, C., & Abuhamad, A. (2023). Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a comparison of Society for Maternal-Fetal Medicine and the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists' guidelines. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, *5*(3), 100838.

5. Acog, A. (2004). American College of Obstetrics and Gynecology. *Practice Bulletin: nausea and vomiting of pregnancy. Obstet Gynecol*, *103*, 803-14.

6. Tan, P. C., Khine, P. P., Vallikkannu, N., & Omar, S. Z. (2010). Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*, *115*(5), 975-981.

7. Jueckstock, J. K., Kaestner, R., & Mylonas, I. (2010). Managing hyperemesis gravidarum: a multimodal challenge. *BMC medicine*, *8*, 1-12.

8. Hay, J. E. (2008). Liver disease in pregnancy. *Hepatology*, *47*(3), 1067-1076.

9. Sonkusare, S. (2008). Hyperemesis gravidarum: a review. *Med J Malaysia*, *63*(3), 272-6.

10. Giannubilo, S. R., Marzioni, D., Tossetta, G., & Ciavattini, A. (2024). HELLP syndrome and differential diagnosis with other thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Diagnostics*, *14*(4), 352.

11. White, M., Han, H., & Khungar, V. (2024). Acute fatty liver disease of pregnancy. *Clinical Liver Disease*, *23*(1), e0145.

12. Kingham, J. G. (2010). Swansea criteria for diagnosis of acute fatty liver of pregnancy. *Gut*, gut-2010.

13. Rios, J., Aliasi-Sinai, L., Schmidt, N., & Kushner, T. (2024). Management of Hepatitis B in Pregnancy. *Current Hepatology Reports*, *23*(2), 278-286.

14. Kamani, L., & Razzak, A. A. (2024). Hepatitis-C during Pregnancy: Antenatal period challenges, management and the way forward. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, *40*(1Part-I), 227.

15. Aisha, A., Abbas, S., Eed, E. M., Ahmed, D., Irfan, S., Rehman, F. U., ... & Naeem, M. (2024). Hepatitis E associated determinants and diagnostic biomarkers during pregnancy and its prenatal consequences in Multan, Punjab tertiary care setting (Pakistan). *American Journal of Translational Research*, *16*(5), 2049.

16. Huang, D., Lai, H., Shi, X., Jiang, J., Zhu, Z., Peng, J., ... & Chen, J. (2024). Global Temporal Trends And Projections of Acute Hepatitis E Incidence Among Women of Childbearing Age: Age-Period-Cohort Analysis 2021. *Journal of Infection*, 106250.

17. Chen, C., Wang, M. L., Li, W. X., Qi, X., Li, Q., & Chen, L. (2024). Hepatitis E virus infection increases the risk of obstetric complications and perinatal adverse outcomes in pregnant women with chronic hepatitis B virus infection. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, *28*(5).

18. Brewer, G. J., Johnson, V. D., Dick, R. D., Hedera, P., Fink, J. K., & Kluin, K. J. (2000). Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. *Hepatology*, *31*(2), 364-370.

19. Merz, W. M., Rüland, A. M., Hippe, V., Poetzsch, B., Meyer, C., Pollok, J. M., ... & Trebicka, J. (2016). Pregnancy in Budd-Chiari syndrome: case report and proposed risk score. *Medicine*, *95*(22), e3817.

20. Braga, A., Vasconcelos, C., & Braga, J. (2020). Autoimmune hepatitis and pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, *68*, 23-31.

21. Miller, H. M., & Westbrook, R. H. (2022). Pregnancy and Liver Disease. In *Liver Disease in Clinical Practice* (pp. 261-286). Cham: Springer International Publishing.

22. Panchbudhe, S. A., Parulekar, M., & Kudale, S. (2022). Liver Disease in Pregnancy: A Prospective Analysis of Maternal and Fetal Outcomes among 120 Patients at a Tertiary Care Center. *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology*, *14*(5), 551-556.

23. Katke, R. D., Shah, B., Chinchoriya, S., Nawarange, S., Farogh, A., Syed, S., & Vashisth, P. (2021). A Successful Feto-Maternal Outcome In Pregnancy With Wilsons Disease: An Extremely Rare Case Report With Review Of Literature.

JAUNDICE IN PREGNANT WOMEN

V. S. Kopcha

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. A modern view of jaundice in pregnant women and their differential diagnosis is presented. In some cases, jaundice can be induced by pregnancy (intrahepatic cholestasis of pregnant women, excessive vomiting of pregnant women, preeclampsia, eclampsia, HELLP-syndrome, acute fatty liver disease), in others – it manifests itself independently of it (infectious and toxic hepatitis, acute cholestasis due to gallstones' disease or neoplasms, Budd-Chiari syndrome, autoimmune hepatitis, primary sclerosing cholangitis, liver cirrhosis, hemolytic jaundice of various genesis, etc.).

Adequate diagnosis enables timely ethiotropic, symptomatic or pathogenetic therapy, or premature delivery to prevent complications, to reduce risks for mother and child.

Key words: *pregnancy, jaundice, differential diagnosis.*

Відомості про автора:

Копча Василь Степанович – д. мед. наук, професор кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського; e-mail: kopcha@ukr.net

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9499-3733

Information about the author:

Kopcha V. – DSc (Medicine), Professor of the Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Diseases Department, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: kopcha@ukr.net

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9499-3733

Конфлікт інтересів: немає.

Author has no conflict of interest to declare.

Отримано 20.12.2024 р.