

Рецензия на реферат выполненный

По теме «Холестатический гепатоз у беременных»

Ординатором 1-го года обучения

Кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета.

ФИО: Цыганкова Наталья Юрьевна.

Реферат выполнен на 13 страницах, в структуре реферата имеется оглавление, содержательная часть, используемая литература.

Актуальность темы не вызывает сомнений в виду того, что несвоевременность диагностики ХГБ приводит к неадекватной медикаментозной коррекции этого состояния у матери и, как следствие, к возможному развитию перинатальных осложнений.

Содержание реферата в полной мере отражает значимость и актуальность темы.

При написании реферата использовались современные литературные источники не старше пяти лет.

Реферат принят и оценен на (5) отлично.

Руководитель клинической ординатуры: Коновалов В. Н.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета

Заведующий кафедрой:

ДМН, Профессор Цхай В.Б.

РЕФЕРАТ

на тему: «Холестатический гепатоз у беременных»

Выполнила:

Клинический ординатор
кафедры перинатологии,
акушерства и гинекологии

Цыганкова Н.Ю.

Проверил:

Ассистент Коновалов В.Н.

Красноярск

2018г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Определение
2. Эпидемиология
3. Этиология и патогенез
4. Патогенез осложнений гестации
5. Клинические проявления
6. Диагностика
7. Лечение
8. Показания для госпитализации
9. Сроки и метод родоразрешения
10. Список используемой литературы

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Холестатический гепатоз беременных (ХГБ) - дистрофическое поражение печени, обусловленное повышенной чувствительностью гепатоцитов к половым гормонам и генетически детерминированными энзимопатиями, функциональное проявление которого - обменные нарушения холестерина и желчных кислот в гепатоцитах, а вследствие этого - нарушение процессов желчеобразования и оттока желчи по внутридольковым желчным протокам.

Внутрипеченочный холестаз беременных – доброкачественный холестаз неясной этиологии, возникающий во втором и третьем триместрах (чаще после 30 недели), очень редко в первом триместре и характеризующийся зудом, который ощущается на любых участках тела, но чаще на подошвах и ладонях, особенно в ночное время.

Синонимы:

Идиопатическая внутрипеченочная желтуха беременных, возвратная холестатическая внутрипеченочная желтуха, внутрипеченочный холестаз беременных.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота ХГБ у беременных у ряда авторов варьирует от 1:1000 до 1:6000 беременностей. Является второй по частоте причиной желтухи у беременных. Географические различия частоты возникновения этого заболевания, вероятнее всего, обусловлены генетическими особенностями различных этнических групп. По неизвестным причинам вне зависимости от географии заболевание более часто возникает в холодные месяцы года, и наиболее высокая заболеваемость регистрируется в северных регионах РФ. Заболевание может носить семейный характер, манифестируя и рецидивирова во время беременности или при использовании КОК.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиологические факторы ХГБ можно объединить в три группы:

- генетически обусловленная повышенная чувствительность гепатоцитов и билиарных канальцев к половым гормонам;
- врожденные дефекты синтеза ферментов, ответственных за транспорт компонентов желчи из гепатоцитов в желчные протоки;
- врожденный дефект синтеза желчных кислот вследствие дефицита ферментов, приводящий к образованию атипичных желчных кислот, не секретируемых транспортными системами канальцевых мембран.

В настоящее время известно, что почти в 16% случаев ВХБ ассоциирован с мутациями гена ABCB4. Этот ген кодирует белок множественной лекарственной устойчивости 3 (MDR3), функция которого заключается в транспорте фосфолипидов через каналикулярную мембрану гепатоцитов. В экспериментальных и клинических исследованиях доказано, что эстрогены могут индуцировать холестаза и, по-видимому, ВХБ. В большинстве описанных случаев ВХБ развивается в течение III триместра беременности, когда концентрация эстрогенов в сыворотке крови достигает максимума. Также ВХБ часто развивается при многоплодной беременности, при которой уровень циркулирующих эстрогенов выше, чем при одноплодной беременности.

Быстрое повышение продукции половых гормонов при беременности значительно усиливает экскреторную нагрузку на печень, что в сочетании с врожденной неполноценностью ферментных систем печени приводит к манифестации ХГБ.

Избыточная продукция эстрогенов может замедлять ток желчи при нормальной беременности. Эстрогены, продуцируемые плодово-плацентарным комплексом, подвергается метаболическим превращениям и конъюгации в печени матери. При этом доказано, что гиперпродукции эстрогенов при ХГБ нет, а их низкая концентрация в моче у беременных с этой патологией подтверждает неспособность гепатоцитов адекватно осуществлять ферментативную инактивацию и конъюгацию стероидных гормонов с глюкуроновой и серной кислотами.

ПАТОГЕНЕЗ ОСЛОЖНЕНИЙ ГЕСТАЦИИ

У беременных с ХГБ обнаружены изменения синтеза стероидов плода. В частности, снижена способность печени плода к 16-α-гидроксилированию ДГЭАС с образованием неактивного метаболита - эстриола. В результате количество ДГЭАС увеличивается, переходит в плаценту и там метаболизируется по альтернативному патологическому пути с образованием активного гормона эстрадиола.

При ХГБ нарушается активность 16-α-гидроксилазы, повышается уровень эстрадиола и, в результате увеличивается вероятность преждевременных родов.

Также отмечается увеличение случаев послеродового кровотечения. Причина в том, что синтез печенью факторов коагуляции II, VII, IX, X возможен только при достаточном содержании в тканях витамина К. Адекватная абсорбция витамина К из кишечника зависит от секреции достаточного количества желчных кислот. Дефицит витамина К может развиваться при тяжелом или длительном холестазе, может усугубляться назначением холестирамина, который, независимо от холестаза, вызывает недостаточность витамина К.

ХГБ может прогрессировать и проявляться существенным отклонением показателей функционирования печени от нормальных величин. Это может свидетельствовать о риске смертельного исхода для плода, необходимости неотложного родоразрешения.

Прогноз при ХГБ характеризуется высокой ПС. Частота перинатальных потерь при ХГБ в среднем составляет 4,7%. Отмечено также возрастание частоты гипоксии, недоношенности, задержки развития плода до 35% числа всех родов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

ВХБ, как правило, дебютирует на 28—30-й неделе беременности появлением кожного зуда, интенсивность которого часто изменчива. Достаточно характерно усиление кожного зуда по ночам. Локализация зуда варьирует (от всей поверхности тела до локального зуда ладоней и ступней). Зуд может развиваться до появления лабораторных признаков заболевания. Типичная локализация кожного зуда при ХГБ - передняя брюшная стенка, предплечья, кисти рук, голени.

Желтуху относят к непостоянным симптомам. Зуд и желтуха обычно исчезают после родов в течение 7-14 дней, но часто возобновляются при последующих беременностях. В редких случаях ХГБ принимает затяжное течение.

Для правильной и своевременной диагностики ХГБ существенным становится определение степени тяжести данной патологии, так как от этого зависит выбор оптимального режима ведения и лечения, а также исход для матери и плода.

Для оценки степени тяжести ХГБ разработана балльная шкала (Приложение 1).

Учет результатов:

- <10 баллов - легкая степень;
- 10-15 баллов - средняя степень тяжести;
- >15 баллов - тяжелая степень.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

У беременных с ХГБ в 2,5 раза чаще, чем в группе здоровых беременных, отмечено невынашивание беременности. У каждой третьей беременной с ХГБ в анамнезе были преждевременные роды или самопроизвольное прерывание беременности в III триместре.

Физикальное исследование

Определяются расчесы и ссадины на передней брюшной стенке, предплечьях, кистях рук, голенях, вследствие зуда. Желтушное окрашивание склер, видимых слизистых, кожи отмечают при повышении содержания билирубина более 30 ммоль/л.

Лабораторная диагностика

Значимую роль в диагностике ВХБ отводят лабораторному исследованию, позволяющему выявить признаки холестатического синдрома. При ВХБ значительно повышена концентрация желчных кислот в сыворотке крови, что может быть первым или единственным лабораторным признаком заболевания.

При ХГБ происходит существенное изменение пропорции первичных желчных кислот: наряду с повышением содержания холевой кислоты ($64 \pm 3,0\%$) отмечают снижение концентрации хенодезоксихолевой кислоты ($20 \pm 1,4\%$).

Уровень общего билирубина редко превышает 6 мкмоль/л. Интересно, что концентрация гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови остается нормальной или слегка повышена, что является важным дифференциально-диагностическим признаком, так как в случае синдрома холестаза при других заболеваниях печени уровень ГГТП изменяется параллельно другим маркерам холестаза (ЩФ, билирубина).

Повышение уровня печеночных аминотрансфераз (аланин- и аспаратаминотрансферазы) в сыворотке крови при ВХБ, как правило, достигает 10 норм, хотя описаны случаи и 25-кратного повышения этих показателей.

Среди определяемых лабораторных показателей важную роль играет протромбиновое время. Хотя обычно этот показатель сохраняется в пределах нормы,

важно своевременно выявить увеличение протромбинового времени, что отражает недостаточность витамина К из-за развития холестаза.

Инструментальная диагностика

Инструментальные исследования при постановке диагноза ВХБ имеют вспомогательный характер. При ультразвуковом исследовании желчные протоки не расширены, эхогенность и эхоструктура печени, как правило, не изменены. Биопсия печени выполняется в редких случаях — при тяжелом течении ВХБ или при проведении дифференциальной диагностики генеза поражения печени. Морфологически выявляются центролобулярный холестаз и желчные пробки в мелких желчных канальцах, которые могут быть расширены.

Таким образом, диагноз ВХБ можно заподозрить у женщин во II или III триместре беременности, жалующихся на наличие кожного зуда при отсутствии кожных высыпаний. Важным, но не исключительным фактором является наличие желтухи разной интенсивности. Диагноз подтверждается с помощью лабораторных данных: повышенного содержания в сыворотке крови желчных кислот, билирубина, реже повышения концентрации ГГТП. Уровень ЩФ, как правило, повышен, однако этот показатель является менее диагностически значимым из-за экспрессии плацентарного изофермента.

ЛЕЧЕНИЕ

Немедикаментозные методы

Плазмаферез, гемосорбция. Показания: генерализованный кожный зуд; нарастание концентрации первичных желчных кислот, билирубина, активности общей ЩФ. Цель: элиминация прuritогенов (соединений, вызывающих зуд), билирубина.

Противопоказания:

- гипопротейнемия (общий белок <60 г/л);
- тромбоцитопения (<140*10⁹/л);
- заболевания крови (болезнь Виллебранда, болезнь Верльгофа);
- заболевания ЖКТ (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона).

Медикаментозное лечение

В качестве гепатопротекторов и холеретиков применяют препараты артишока листьев экстракт (хофитол), гепабене.

Помимо гепатопротекторов растительного происхождения используют препарат **адеметионин**. Однако, в метаанализе девяти рандомизированных исследований у 454 пациенток показано, что применение УДХК (FDA-категория В- см.приложение 2) приводит к лучшим результатам в сравнении с альтернативными препаратами (адеметионин, холестирамин и дексаметазон), плацебо или при отсутствии специального лечения. Важным аспектом является то, что применение УДХК приводит к нормализации соотношения холевой и хенодезоксихолевой кислот. Оптимальная доза **УДХК** для лечения ВХБ не определена, хотя в большинстве случаев она составляет 500 мг 2 раза в сутки или 15 мг на 1 кг массы тела в день.

Холестирамин (от 8 до 16 г/сут) уменьшает всасывание солей желчных кислот в кишечнике, тем самым увеличивая их выделение с калом. (FDA –категория С). Хотя исследований по применению холестирамина у пациенток с ВХБ с высоким методологическим качеством нет, традиционно рекомендуется начинать лечение с низкой дозы и постепенно ее увеличивать.

Сапплементация жирорастворимыми **витаминами А, D, Е и К**, особенно при назначении холестирамина.

Гидроксизин (от 25 до 50 мг/сут) уменьшает интенсивность зуда у пациенток с ВХБ, однако применение антигистаминных препаратов может приводить к развитию респираторных нарушений у новорожденных, особенно у недоношенных. (FDA – категория С).

Применение **фенобарбитала** (100 мг/сут) при ВХБ уменьшает интенсивность кожного зуда у 50% пациенток, но не оказывает влияния на лабораторные показатели (FDA – категория D).

В качестве антиоксидантов при всех формах ХГБ показано применение: **токоферола ацетата** (витамин Е), **аскорбиновой кислоты**. При средней и тяжелой степени ХГБ внутривенно капельно - димеркаптопропан сульфонат натрия (**унитиол**). Для прерывания патологической энтерогепатической циркуляции и связывания избытка желчных кислот в кишечнике в качестве энтеросорбента назначают природный полимер

растительного происхождения - лигнин гидролизный (полифепан). (Категория приемлемости для всех перечисленных препаратов не уточнена).

Лечение осложнений в родах и послеродовом периоде

В родах рекомендуют применение антиоксидантов (инфузия 5% глюкозы с аскорбиновой кислотой 5,0 мл, унитиолом 5,0 мл).

В послеродовом периоде - этамзилат 4-6 мл внутривенно, менадиона натрия бисульфит (викасол) 3 мл внутривенно. В послеродовом периоде необходимо также продолжать прием гепатопротекторов, холеретиков в течение 7-14 дней после родоразрешения при наиболее тяжелых формах ХГБ.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

- Появление кожного зуда и биохимических маркеров холестаза.
- Нарастание кожного зуда при нормальных биохимических показателях.
- Первые проявления ХГБ у беременных из группы риска по развитию данной патологии.
- Наличие симптомов холестаза и угрозы прерывания беременности.
- Наличие симптомов холестаза, признаков плацентарной недостаточности и/или ЗРП.
- Для проведения эфферентной терапии.

СРОКИ И МЕТОД РОДОРАЗРЕШЕНИЯ

Досрочное родоразрешение (до 37 нед) показано в случае тяжелого течения ХГБ с нарастанием интенсивности зуда, желтухи и содержания желчных кислот при нарушении жизнедеятельности плода.

При положительном эффекте от проводимой терапии родоразрешение показано в 38 нед.

Предпочтительно родоразрешение через естественные родовые пути.

КС - по акушерским показаниям.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акушерство : национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 1088 с.
2. Жесткова Н. В., Радченко В. Г., Тумасова Ж. Н. Клинико-диагностические критерии оценки степени тяжести холестатического гепатоза беременных . Ж. акуш. и жен. болезн. 2015 ; Т.64 (2): 25-32.
3. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Казначеева Т.В. Внутрипеченочный холестаз беременных: современное состояние проблемы. Клин. Мед. 2015 ; 93 (6): 25-30.
4. Клинический протокол диагностики и лечения болезни печени, связанные с беременностью- от 29.09.2016г.

Критерии диагностики ХГБ	Баллы
Кожный зуд:	
незначительный локальный (передняя брюшная стенка, предплечья, голени)	1
интенсивный локальный без нарушения сна	2
генерализованный с нарушением сна, эмоциональными расстройствами	3
Состояние кожных покровов:	
норма	0
единичные экскориации	1
множественные экскориации	2
Желтуха:	
отсутствует	0
субиктеричность	1
выраженная иктеричность	2
Повышение активности общей ЩФ, ед/л	
400–500	1
500–600	2
>600	3
Повышение содержания общего билирубина, мкмоль/л	
20–30	1
30–40	2
>40	3
Повышение активности аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), ед/л	
40–60	1
60–80	2
>80	3
Повышение содержания холестерина, ммоль/л	
6–7	1
7–8	2
>8	3
Начало заболевания	
30–33 недели	3
34–36 недель	2
>36 недель	1
Длительность заболевания	
2–3 нед	1
3–4 нед	2
>4 нед	3
ЗРП	
нет	0
есть	1

Категории FDA для лекарственных средств, при беременности

Категории	Интерпретация лекарственного средства
A	• Контролируемые исследования на животных и беременных женщинах не выявили риск в 1 триместре и возможный вред для плода в последующем
B	• Исследования на животных не выявили риск для плода, но контролируемые исследования на беременных женщинах не проводились; • Исследования на животных выявили нежелательные явления, которые не подтвердились в контролируемые исследования на беременных женщинах
C	• Исследования на животных выявили нежелательные явления, а контролируемые исследования на беременных женщинах не проводились; • Исследования на животных и людях отсутствуют; • Препараты назначают только в случае превышения пользы над риском
D	• Выявлены потенциальные риски для плода, но польза превышает риск при жизнеугрожающих состояниях
X	• Исследования на животных и людях выявили аномалии плода; • Препараты противопоказаны