



ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого
Минздрава России

Внутрипеченочный холестаз при беременности

Выполнила: ординатор кафедры
Акушерства и гинекологии ИПО
Федореева А.В.

Красноярск, 2020

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

- ▶ **Аланинаминотрансфераза (АЛТ)** – это фермент из группы трансаминаз, который в основном синтезируется в клетках печени и почек, частично в скелетной мускулатуре, миокарде, легких, поджелудочной железе.
- ▶ **Аспартатаминотрансфераза (АСТ)** – фермент, присутствующий во всех клетках организма, но преимущественно в миокарде и других мышечных тканях, а также в печени, меньше – в почках.
- ▶ **γ-глутамилтранспептидаза (ГТП)** – это фермент (природный катализатор химических реакций), участвующий в процессах обмена аминокислот. ГТП содержится в клетках многих органов, характеризующихся активным выделением и поглощением различных веществ (абсорбция и секреция).

- ▶ **Желчные кислоты** – органические кислоты, входящие в состав желчи и представляющие собой конечные продукты обмена холестерина; играют важную роль в процессах переваривания и всасывания жиров; способствуют росту и функционированию нормальной кишечной микрофлоры.
- ▶ **Холестатический гепатоз беременных** – дистрофическое поражение печени, обусловленное повышенной чувствительностью гепатоцитов к половым гормонам и генетически детерминированными энзимопатиями, функциональное проявление которого — обменные нарушения холестерина и жёлчных кислот в гепатоцитах, а вследствие этого — нарушение процессов желчеобразования и оттока жёлчи по внутридольковым жёлчным протокам.

- ▶ **Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)** – является эпимером хенодезоксихолевой кислоты и представляет собой гидрофильную, не обладающую цитотоксичностью, жёлчную кислоту
- ▶ **Щелочная фосфатаза (ЩФ)** – группа ферментов, содержащихся практически во всех тканях организма, с преимущественной локализацией в печени, костях и плаценте. Фосфатазы в клетках участвуют в реакциях отщепления остатка фосфорной кислоты от ее органических соединений.

- ▶ **Внутрипеченочный холестаз при беременности (ВХБ)** – это обратимое, часто наследственное, холестатическое 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 родоразрешения.
- ▶ Клиническое значение ВХБ заключается в потенциальном риске для плода (спонтанные или ятрогенные преждевременные роды, асфиксия во время родов, антенатальная гибель плода).

Этиология и патогенез

В настоящее время выделяют три основные группы этиологических механизмов: генетические, гормональные, средовые.

- ▶ Генетические факторы способны объяснить семейные и этнические случаи ВХБ. Гетерогенные мутации гена ABCB4, кодирующего белок множественной лекарственной резистентности 3 (MDR3), были обнаружены в семьях, женщины которых страдали от ВХБ. Частота этих мутаций среди пациенток европейской популяции с ВХБ составила 16%. 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. 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.

- ▶ В настоящее время описаны полиморфизмы 6 генов-каналкулярных 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.
- ▶ 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.

- ▶ 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. Образование большого количества сульфатированных метаболитов прогестерона приводит к перегрузке транспортных систем гепатоцита у генетически предрасположенных женщин.
- ▶ Реализация ВХБ происходит в результате сочетанного действия генетически обусловленных и врожденных дефектов обмена компонентов желчи, экзогенных и эндогенных факторов.

ФАКТОРЫ РИСКА

- ▶ ГСД,
- ▶ преэклампсия,
- ▶ дефицит селена,
- ▶ витамина D,
- ▶ многоплодная беременность,
- ▶ возраст женщины старше 35 лет,
- ▶ аллергические/атопические реакции.

Вероятность повторения ВХБ при последующих беременностях составляет 60–70%.

Немаловажным фактором риска является наследственная предрасположенность к развитию данного заболевания.

- ▶ 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 каналы.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- ▶ Распространенность ВХБ варьирует в широких пределах от 0,2 до 27% в зависимости от расово-этнической принадлежности и географического места проживания, являясь второй по частоте причиной желтухи у беременных (после вирусного гепатита). Наиболее часто эта патология встречается на Кавказе (до 27,6%), в Чили и Боливии (15,1%), в скандинавских странах (2,8%). В странах Европы, Азии, Северной и Южной Америки, Австралии распространенность составляет менее 1%. Были отмечены сезонные колебания в виде увеличения частоты встречаемости ВХБ в Швеции, Финляндии и Чили в зимние месяцы. Это может свидетельствовать о вкладе средовых факторов в развитие заболевания.

КОДИРОВАНИЕ ПО МКБ 10

- ☑ O26.6 - Поражение печени во время беременности, родов и в послеродовый период.

Клиническая картина

- ▶ ВХБ обычно дебютирует во II–III триместрах, чаще на 30–32-й неделе беременности.
- ▶ Основным симптомом ВХБ является кожный зуд (при исключении других причин). Первоначально он локализуется преимущественно на стопах и ладонях. Затем кожный зуд приобретает генерализованный характер. По интенсивности он может быть от легкого до мучительного, нестерпимого. Чаще усиливается в ночное время, приводит к бессоннице, повышенной утомляемости, эмоциональным расстройствам.
- ▶ Кожный зуд обычно появляется за некоторое время до отклонений в лабораторных показателях. Болевой абдоминальный синдром, тошнота и рвота не характерны для ВХБ.

- ▶ При объективном осмотре выявляются экскориации, желтушность склер и кожного покрова. Энцефалопатия или другие стигмы печеночной недостаточности, как и гепатоспленомегалия, не характерны для ВХБ и требуют дополнительного обследования для исключения других заболеваний печени.
- ▶ Желтуху относят к непостоянным симптомам ВХБ. Она наблюдается в 10–15% случаев за счет конъюгированного билирубина. Выраженная желтуха требует исключения вирусного гепатита.

Осложнения беременности

- ▶ К основным осложнениям относят:
 - преждевременные роды,
 - гипоксию плода,
 - внутриутробную гибель плода,
 - респираторный дистресс-синдром новорожденных.

- ▶ Плацентарная недостаточность нехарактерна для этого заболевания. На долю ВХБ, как причины преждевременных родов, приходится 1,2%.

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

- ▶ Увеличение уровня желчных кислот может наблюдаться в околоплодных водах, крови и меконии плода и новорожденного.
- ▶ При ВХБ частота перинатальных потерь в среднем составляет 4,7%. Риск антенатальной смерти плода при рецидивирующем холестазах в 4 раза выше, чем при физиологической беременности. ВХБ при беременности двойней имеет более тяжелое течение, чем при одноплодной беременности.
- ▶ Частота послеродовых кровотечений при ВХБ не превышает таковую при физиологической беременности, однако при тяжелом течении ВХБ она достигает 20%, что связано с дефицитом витамина К. Также отмечено повышение гнойно-септических осложнений, в первую очередь – инфекций почек и мочевыводящих путей.

- ▶ Прогноз для матери благоприятный. ВХБ, даже при рецидивах во время последующих беременностей, не оставляет каких-либо изменений со стороны печени матери.
- ▶ Наиболее неблагоприятный прогноз течения ВХБ отмечают при выраженном желтушном и цитолитическом синдромах, при раннем (25–27 недель) развитии заболевания.

ДИАГНОСТИКА

▶ Критерии установления диагноза:

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

Жалобы и анамнез

- ▶ Основным симптомом ВХБ является кожный зуд (при исключении других причин). Первоначально он локализуется преимущественно на стопах и ладонях. Затем кожный зуд приобретает генерализованный характер. По интенсивности он может быть от легкого до «мучительного», «нестерпимого». Чаще усиливается в ночное время, приводит к бессоннице, повышенной утомляемости, эмоциональным расстройствам.
- ▶ Кожный зуд обычно появляется за некоторое время до отклонений в лабораторных показателях. Желтуху относят к непостоянным симптомам. Она наблюдается в 10–15% случаев за счет конъюгированного билирубина.
- ▶ Беременным с подозрением на ВХБ (при установленном ВХБ) рекомендован тщательный сбор лекарственного анамнеза с целью исключения лекарственного поражения печени.

Физикальное обследование

- ▶ Осмотр на наличие/отсутствие экскориаций, желтушности склер и кожного покрова беременным с жалобами на кожный зуд и при лабораторных признаках ВХБ.
- ▶ Ежедневный самоподсчет количества и характера шевелений плода в целях контроля состояния плода.

Лабораторные диагностические исследования

- ▶ Еженедельное исследование уровня желчных кислот в крови, определение активности АСТ и АЛТ в крови, исследование уровня общего билирубина и билирубина связанного (конъюгированного) в крови в целях своевременного выявления ВХБ.
- ▶ Повышение уровня общих желчных кислот ≥ 10 мкмоль/л является критерием диагностики ВХБ. Фактором высокого риска антенатальной гибели плода считается превышение уровня общих желчных кислот 100 ммоль/л. Трансаминазы повышаются в 80%. Сывороточные трансаминазы могут достигать значений более 1000 Ед/л.
- ▶ Уровень ГТП остается в пределах нормы или незначительно повышается. Показатель ГТП может быть повышен при мутациях гена ABCB4.

- ▶ Не рекомендовано определение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови в целях установления диагноза и дифференциальной диагностики в связи с низкой информативностью во время беременности.
- ▶ Повышение уровня ЩФ неинформативно во время беременности, так как оно обусловлено многочисленными плацентарными изоформами.

- ▶ Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме.
- ▶ Протромбиновое время, как правило, остается в пределах нормативных значений. Его удлинение может быть при дефиците витамина К. Возможно развитие гипергликемии.

- ▶ Определение уровня общих желчных кислот, трансаминаз (АСТ, АЛТ), общего и прямого билирубина спустя 10 дней после родов всем пациенткам с диагнозом ВХБ для исключения патологии гепато-билиарной системы.
- ▶ 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. В течение 7-10 дней после родов купируется кожный зуд, происходит нормализация лабораторных показателей.
- ▶ Ряд авторов предлагает проводить контрольное лабораторное исследование спустя 6–8 недель после родов для исключения патологических изменений со стороны печени.

Инструментальные диагностические исследования

- ▶ УЗИ органов брюшной полости беременным с аномальными биохимическими тестами в целях исключения подпеченочной желтухи различной этиологии.
- ▶ Чаще всего встречается желчнокаменная болезнь. При отсутствии предшествующей патологии изменения в паренхиме печени или расширение желчных протоков не характерно для ВХБ. Биопсия печени не требуется.

- ▶ При необходимости уточнения диагноза или при спорной картине, полученной при УЗИ, рекомендовано проведение МРТ или КТ органов брюшной полости.
- ▶ 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 исчерпывающих данных. Это наименее безопасные методы, так как требуют внутриполостного вмешательства, но самые точные.

- ▶ Контроль состояния плода с помощью методов функциональной диагностики: ультразвуковая доплерография маточно-плацентарного кровотока (с 24 недель) и/или кардиотокографии плода (КТГ) (с 30 недель) минимум 2 раза в неделю.

Иные диагностические исследования

- ▶ Всем пациенткам с подозрением на ВХБ рекомендована консультация врача-дерматовенеролога с целью исключения кожных заболеваний, которые могут проявляться зудом кожного покрова.
- ▶ Всем пациенткам с ВХБ рекомендована консультация врача-гастроэнтеролога (или врача-терапевта).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Симптомы	ВХБ	Острая жировая печень беременных	HELLP-синдром, преэклампсия	Острый вирусный гепатит
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
Клинические проявления	Кожный зуд, экскориации, желтуха, редко геморрагический синдром	Тошнота, рвота, боль в животе (50% в эпигастрии), слабость, отсутствие аппетита, желтуха, Признаки энцефалопатии	Боль в животе (в эпигастрии, правом подреберье), тошнота, рвота, слабость, Головная боль, желтуха, зрительные нарушения, возможно признаки отека головного мозга	Слабость, лихорадка, боль в суставах Интоксикация, желтуха, признаки энцефалопатии, геморрагический синдром
Данные УЗИ органов брюшной полости	Норма	Жировая инфильтрация	Подкапсульные гематомы печени	Норма, снижение эхогенности ткани печени
Лабораторные признаки Кумбс-отрицательной гемолитической анемии	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, АСТ)	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-HBcore IgM, anti-HCV, anti-HAV IgM, anti-HEV

ЛЕЧЕНИЕ

► Медикаментозное лечение

- Рекомендовано лечение ВХБ, которое направлено на купирование симптомов у матери и снижение частоты развития перинатальных осложнений для плода с использованием препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).

- УДХК 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. При недостаточном эффекте доза УДХК может быть увеличена до 25/мг/кг/сутки.

- Рекомендовано грудное вскармливание за исключением периода приема препаратов УДХК вследствие недостаточного количества данных влияния препаратов УДХК на новорожденного.

- Рекомендована комбинация УДХК и адеметионина (SAM) в дозе 400-800 мг/сутки в случаях неэффективности УДХК в стандартных дозах.

► **Иное лечение:**

- Эфферентные методы терапии (экстракорпоральная детоксикация - плазмаферез) ВХБ могут быть применены у беременных с ВХБ в следующих ситуациях: выраженная клиническая картина ВХБ, отсутствие стойкого клинического эффекта от традиционных медикаментозных методов терапии; значительное повышение уровня печеночных ферментов: АЛТ, АСТ, ЩФ; желчных кислот, холестерина, билирубина, нарушения в системе гемостаза, проявляющиеся в активации внутрисосудистого свертывания.

- В случае раннего развития ВХБ рекомендовано проведение профилактики РДС плода в сроках 26 - 34 недели беременности.

- Досрочное родоразрешение (до 37 недель) рекомендовано в случае тяжелого течения ВХБ с нарастанием интенсивности зуда, желтухи и содержания желчных кислот, при нарушении состояния плода и неэффективности терапии.

- 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.

- Преиндукция и индукция родов с применением препаратов группы модуляторов прогестероновых рецепторов и простагландинов не противопоказаны, проводятся в соответствии с принятыми протоколами.

- В родах рекомендован непрерывный интранатальный мониторинг для динамического наблюдения за состоянием плода.

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- ▶ 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.
- ▶ 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.

Организация оказания медицинской помощи

- ▶ 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:**
 - Ранний (менее 26 недель) дебют заболевания.
 - Неэффективность консервативной терапии в течение 7 дней.
 - Проведение терапии эфферентными методами.
 - Возникновение осложнений беременности.
 - Сохраняющиеся симптомы холестаза или его рецидив после лечения в 36 и более недель для родоразрешения.