

Холестаза и ежедневная врачебная практика

Функции печени при нормальной беременности

- Эритема ладоней
- Сосудистые звездочки
- Повышение активности щелочной фосфатазы в 1,5 раза
- Умеренное повышение уровня холестерина
- Умеренное повышение α -1 и α -2 глобулинов

Холеста́з – уменьшение или отсутствие поступления желчи в двенадцатиперстную кишку вследствие:

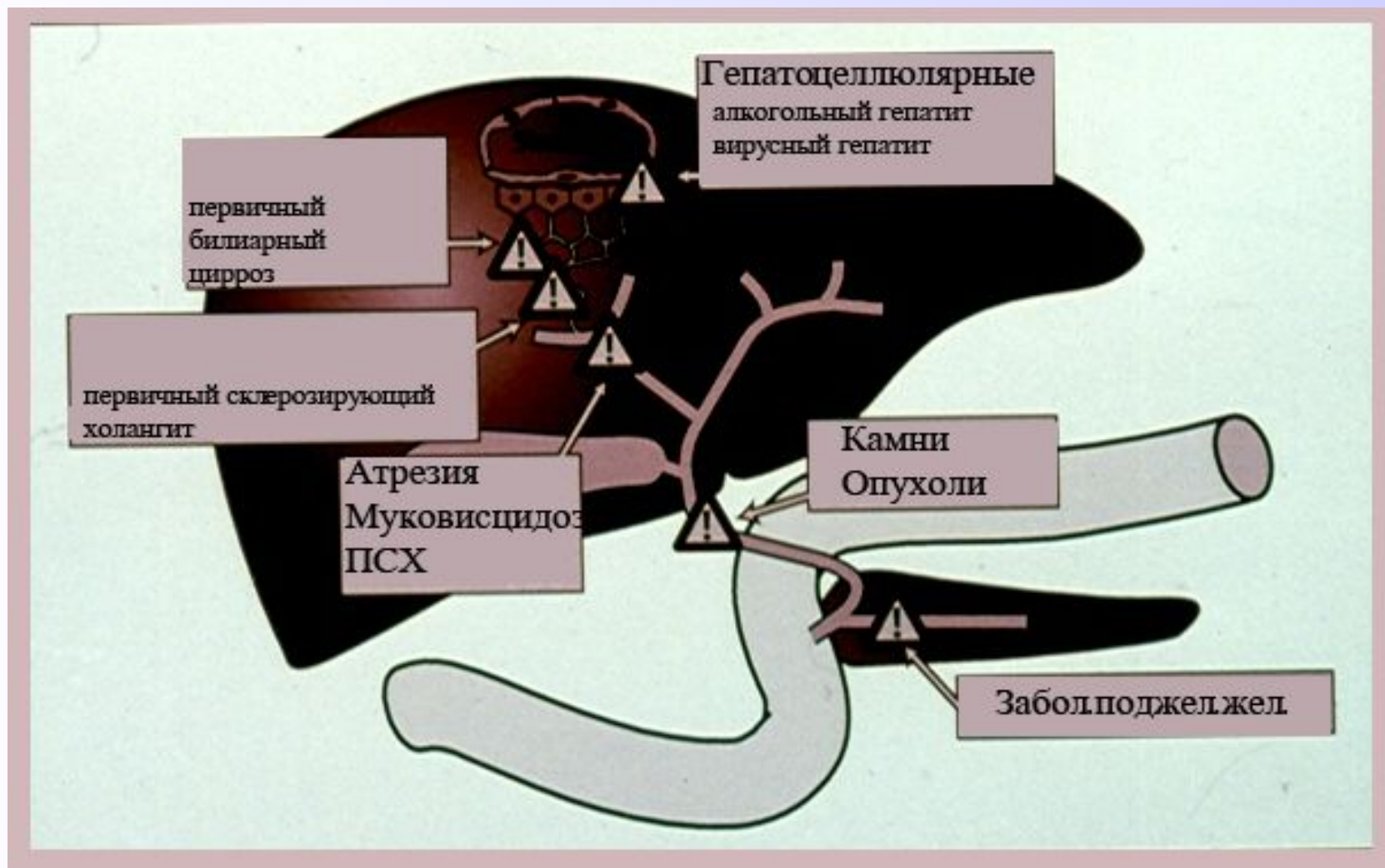
- нарушения секреции желчи гепатоцитами

- патологии любого участка желчевыводящих путей от билиарного полюса гепатоцита до фатерова соска

Холестаз проявляется:

- *Функционально:* снижением
 - канальцевого тока желчи
 - печеночной экскреции воды и органических анионов: билирубина и желчных кислот
- *Морфологически:*
 - накоплением желчи в гепатоцитах и желчных путях
- *Клинически:*
 - задержкой в крови компонентов, в норме экскретируемых в желчь

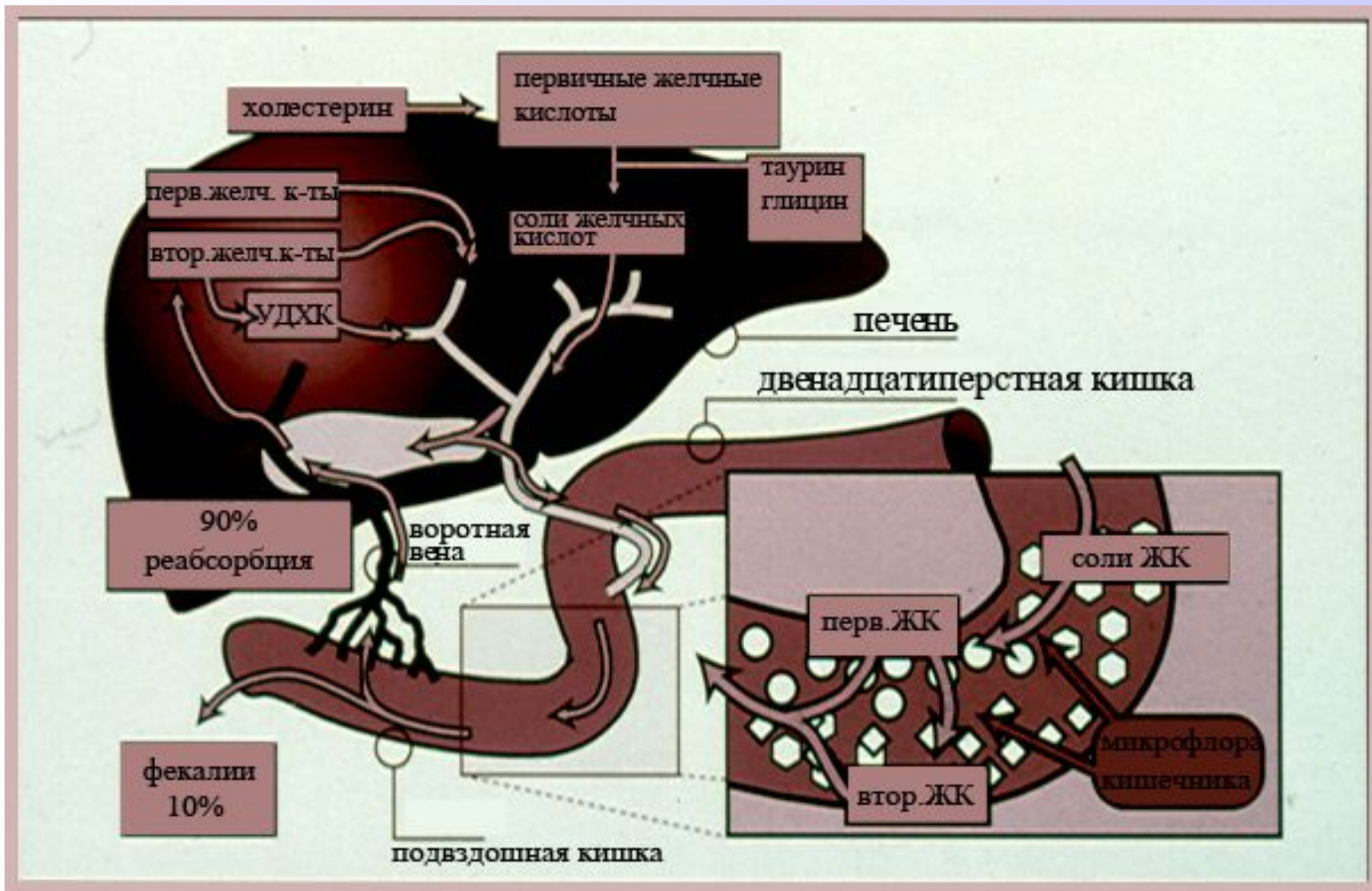
Возможные причины внутри- и внепеченочного холестаза



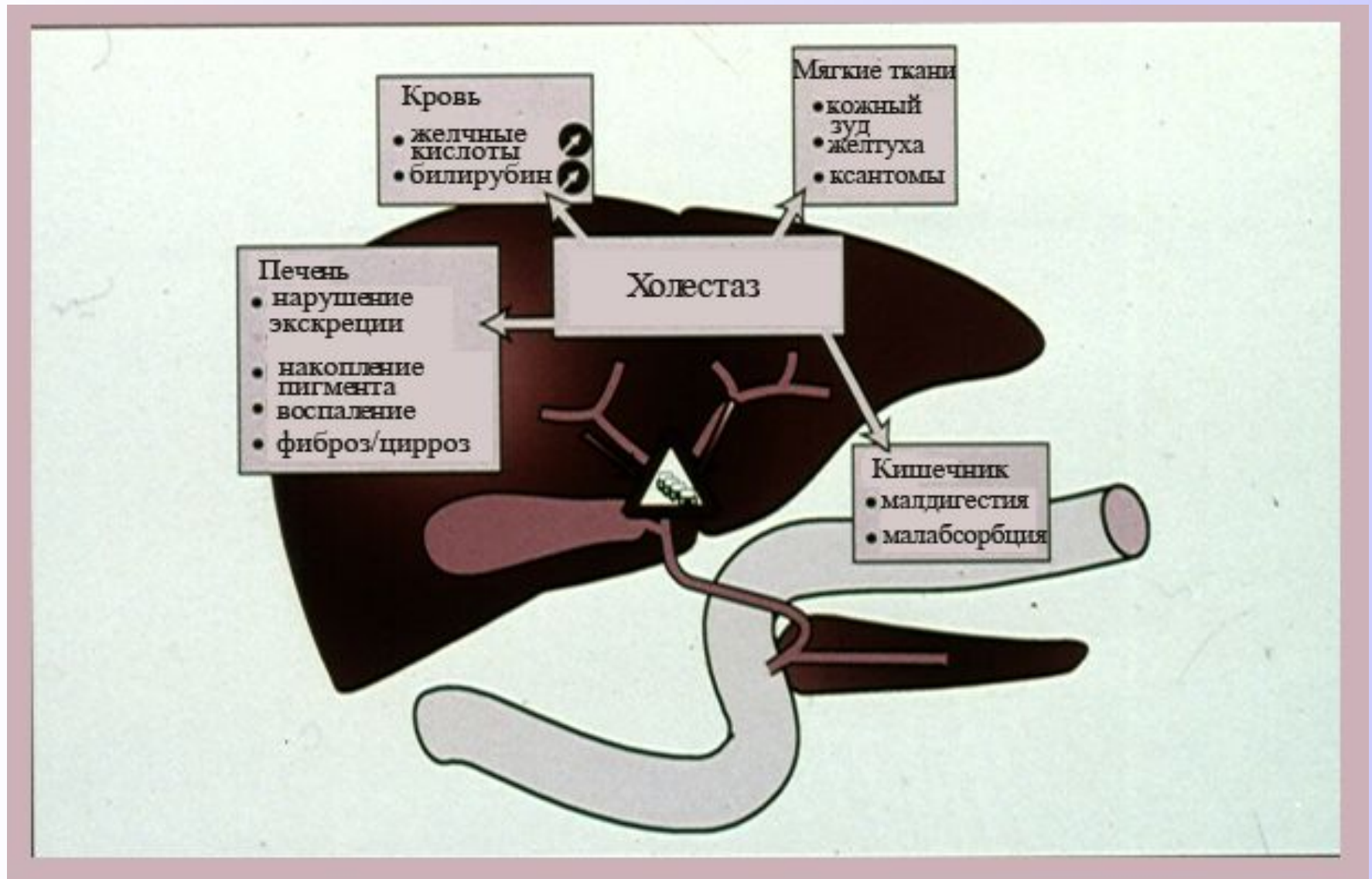
Патогенез холестаза

- изменение текучести мембран гепатоцитов – *эстрадиол*;
- повреждение микрофиламентов - *андрогены, цитохалазин В*;
- поражение протоков – *антибиотики цефалоспориновой группы*;
- накопление желчных кислот;
- нарушение везикулярного транспорта – *колхицин, хлорпромазин, сульфаниламиды, производные сульфонилмочевины*;
- нарушение энтерогепатической циркуляции ЖК – *циклоспорин А, анаболические стероиды*;
- аутоиммунные поражения канальцев и протоков;
- билиарная обструкция

Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот



Проявления холестаза



Клинические проявления холестаза

- ксантомы и ксантелазмы
- желтуха, потемнение мочи, ахоличный стул
- геморрагические проявления - вследствие недостатка синтеза К- зависимых факторов свертывания крови
- гемералопатия – снижение адаптации зрительного аппарата к сумеркам - вследствие недостатка витамина А
- остеопения – печеночная остеодистрофия
- периферическая нейропатия, мозжечковая атаксия, дистрофия сетчатки - вследствие недостатка витамина Е

Лабораторные признаки холестаза:

Повышение содержания в сыворотке крови:

- Щелочной фосфатазы (ЩФ)
- Гаммаглутамил – трансферазы (ГГТ)
- Аминотрансфераз (АЛТ, АСТ)
- Прямого билирубина
- Общих липидов
- Триглицеридов
- Появление ЛП-Х
- меди

Уменьшение содержания в сыворотке крови:

- К - зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X)
- Кальция
- Лецитин холестеринацетил-трансферазы
- Витаминов А, Д, К, Е

Ультразвуковые, рентгенологические и эндоскопические признаки холестаза:

- Расширение внутри- и внепеченочных протоков
- Признаки желчной гипертензии
- Холелитиаз
- Опухоль головки поджелудочной железы
- Стриктура холедоха
- Опухоль или воспаление фатерова соска
- Холангиокарцинома

Заболевания, протекающие с наличием холестаза

- Первичный билиарный цирроз
- Склерозирующий холангит
- Болезнь Короли
- Воспалительные заболевания кишечника: язвенный колит, болезнь Крона
- ЖКБ
- Функциональные заболевания билиарного тракта
- Паразитарные болезни: описторхоз, лямблиоз и др.
- Стриктуры желчных протоков
- Опухоль головки поджелудочной железы
- Опухоль или воспаление большого дуоденального соска
- Холестаз беременных
- Доброкачественный холестаз
- Муковисцидоз
- α_1 – антитрипсиновая недостаточность

Влияние хронических заболеваний печени на здоровье беременной

□ Цирроз печени:

- материнская смертность – 10 из 60
7 из 53
причина – кровотечения из ВРВП
- младенческая смертность – 24 из 69

□ ПБЦ

- рождение жизнеспособных детей – 2 из 6
- смертность в ближайшие годы после родов – 3 из 5 женщин

□ АИГ

перинатальная смертность - 4 из 30

Внутрипеченочный холестаз беременных

- **болезнь печени, проявляющаяся зудом без признаков первичного поражения (сыпи), желтухой, активированием ферментов печени и повышенной концентрацией желчных кислот в сыворотке крови**

Внутрипеченочный холестаз беременных

Синонимы:

- Холестатический гепатоз беременных,
- доброкачественная желтуха беременных,
- идиопатическая желтуха беременных,
- возвратная холестатическая внутрипеченочная желтуха.

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ)

- ❑ Редкое заболевание печени, развивающееся только во время беременности (II-III триместре), исчезающее сразу после родов
- ❑ Частота 1/1000 – 1/10000 беременностей
- ❑ Характеризуется обязательным наличием кожного зуда и изменений печеночных проб
- ❑ Рецидивирующий характер при повторных беременностях (21-70%), приеме гормональных контрацептивов
- ❑ Чаще развивается у женщин более старшего возраста, при многоплодной беременности, при наличии в анамнезе холестаза, при употреблении пероральных контрацептивов
- ❑ Прогноз для матери, как правило, благоприятный
- ❑ Прогноз для плода определяется развитием хронической плацентарной недостаточности, преждевременных родов, дистресса и внутриутробной гибели плода

Основные звенья патогенеза

- Наследственная предрасположенность:
HLA – B8, HLA – BW16, дефект гена MDP – 3
- Избыточная продукция эстрогенов
- Редукция тока желчи за счет ухудшения дренажной функции желчных канальцев
- Изменение иммуно-воспалительной реакции при участии цитокинов:
IL-1 β , IL-6, IL-2, IL-4, IL-10, TNF- α
- Нарушение транспорта желчных кислот

Триггерные факторы:

- Недостаток селена в пище
- Увеличение меди в сыворотке крови

Факторы риска

- ❑ Этническая принадлежность
- ❑ Семейный анамнез
- ❑ Хронический гепатит С
- ❑ Наличие ВХБ в предшествующие беременности
- ❑ Многоплодная беременность
- ❑ Материнский возраст более 35 лет
- ❑ Зимнее время года
- ❑ Низкая концентрация селена в сыворотке крови

Клинические признаки ВХБ

Кожный зуд

- Чаще начинается на 25-32 неделях беременности
- Преобладает на ладонях и стопах
- Усиливается в ночное время
- Может предшествовать развитию лабораторных признаков на 4 недели
- При повторных беременностях рецидивирует в 40-60%
- Исчезает вскоре после родов (обычно в течение 48ч)
- Предположительно вызывается накоплением желчных кислот в коже

Желтуха

- Отмечается в 10-25% случаев
- Может развиваться в течение 4 недель от момента появления кожного зуда

Стеаторея вследствие мальабсорбции жиров

Расчесы, тошнота, рвота, нарушения сна, раздражительность

Лабораторные признаки ВХБ

- Повышение концентрации желчных кислот в 10-25 раз с нарушением их соотношения
 - Нет общепринятых норм концентрации ЖК в разные trimestры беременности, в среднем норма 1,8-6,5 мкмоль/л
 - При ВХБ концентрация ЖК превышает 10 мкмоль/л
- Повышение активности АСТ, АЛТ у 60% больных
 - Чаще в пределах 2-кратного превышения ВГН
 - Иногда достигает 10-20 норм
- Повышение активности ГГТ и ЩФ
- Повышение концентрации билирубина обычно менее 6-кратного превышения ВГН
- Отношение холевая/дезоксихолевая кислота $>1,5$
- Глютатион-S-трансфераза – новый возможный маркер ВХБ

Прогноз для матери и плода при ВХБ

- Прогноз для матери благоприятный
 - Могут развиваться послеродовые кровотечения в связи с дефицитом витамина К
 - Более высокий риск холелитиаза в дальнейшей жизни
 - Более высокий риск лекарственного холестаза

- Осложнения со стороны плода:
 - Хроническая плацентарная недостаточность
 - Преждевременные роды
 - Нарушения сердечного ритма
 - Окрашивание околоплодных вод меконием
 - Дистресс плода
 - Перинатальная гибель плода

Внутрипеченочный холестаз беременных

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

- Родоразрешение в 38 недель
- При тяжелом холестазахе – родоразрешение в 36 недель

Основные принципы терапии холестаза

- **Желчная декомпрессия**
- **Этиотропная терапия**
 - устранение алкоголя, лекарств
 - базисная противовирусная терапия
- **Патогенетическая терапия**
 - УДХК в дозе 10-15 мг/кг, адеметионин (гептрал)
- **Лечение кожного зуда**
 - холестирамин
 - адсорбенты
 - рифампицин
 - фенобарбитал
 - метилтестостерон
 - антагонист рецепторов серотонина 3 типа – ондансетрон
 - антагонисты опиатов
- **Коррекция стеатореи и нарушения всасывания жирорастворимых витаминов**
- **Лечение остеопенического синдрома**
 - витамин Д 50 000 МЕ 3 раза в неделю
 - Кальций Д3
 - кальцитонин

Показания к родоразрешению до 37 недель беременности:

- Мучительный некупирующийся кожный зуд у матери
- Внутриутробная гибель плода в анамнезе
- Рекомендованный срок 35-37 недель

B.Pathak, L. Sheibani, R.H. Lee. Cholestasis of Pregnancy
Obstet Gynecol Clin N Am 37 (2010)
269–282

Лечение ВХБ

□ Активированный уголь

- Абсорбирует желчные кислоты, снижает уровень билирубина
- Не влияет на уровень aminotransferases, интенсивность зуда
- Не способствует пролонгированию беременности

Кааја RJ, Kontula КК, Raiha А, et al. Treatment of cholestasis of pregnancy with peroral activated charcoal. A preliminary study. Scand J Gastroenterol 1994; 29(2):178–81

Лечение ВХБ

□ Дексаметазон

- Уменьшает интенсивность зуда, уровень желчных кислот и АЛТ

Hirvioja ML, Tuimala R, Vuori J. The treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy by dexamethasone. Br J Obstet Gynaecol 1992;99(2):109–11. (N = 10)

Diac M, Kenyon A, Nelson-Piercy C, et al. Dexamethasone in the treatment of obstetrics cholestasis: a case series. J Obstet Gynaecol 2006;26(2):110–4. (N = 12)

- Не уменьшает интенсивность зуда, не влияет на уровень АЛТ, желчных кислот и билирубина
- Не влияет на неблагоприятные исходы беременности со стороны плода

Glantz A, Marschall HU, Lammert F, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. Hepatology 2005;42(6):1399–405. (N = 130)

- Множество нежелательных явлений

Лечение ВХБ

S- S- аденозил-L-метионин (Гептрал)

- Снижает уровни трансаминаз, билирубина и токсичных желчных кислот
- Уменьшает интенсивность кожного зуда
- Менее эффективен в сравнении с урсодезоксихолевой кислотой
- Не влияет на частоту преждевременных родов
- Не пролонгирует беременность
- Неудобный путь введения

Nicastri PL, Diaferia A, Tartagni M, et al. Br J Obstet Gynaecol 1998;105(11):1205–7.

Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, et al. Br J Obstet Gynaecol 2004;111(1):17–21.

Binder T, Salaj P, Zima T, et al. J Perinat Med 2006;34(5):383–91

Механизмы действия УДХК:

- 1) Антихолестатический**
- 2) Гипохолестериновый**
- 3) Литолитический**
- 4) Гепатопротективный**
- 5) Антиоксидантный**
- 6) Иммуномодулирующий**
- 7) Антифибротический**
- 8) Регуляция апоптоза**

Влияние УДХК на прогноз для плода и исходы беременности

- Снижает частоту преждевременных родов
- Пролонгирует беременность
- Уменьшает частоту асфиксии плода?
- Уменьшает частоту окрашивания меконием околоплодных вод?
- Хорошо переносится
- Не оказывает негативного воздействия на плод
- Дозировка 10-15 мг/кг веса
- Не влияет на частоту внутриутробной гибели плода

Апоптоз – фундаментальная основа патогенеза острых и хронических заболеваний печени



УРСОСАН как препарат
антиапоптотического действия
ПОКАЗАН при хронических
заболеваниях печени любого
генеза, в том числе и вирусных
гепатитах, и способствует их
благоприятному течению

Схема лечения холестатического гепатоза беременных:

1. УДХК (урсосан, урсофальк, урсозим по 250 мг 2-3 раза в день);
Гептрал 400-1000 мг на физ. р-ре 200 мг в/в, капельно (3-5 дней), затем таблетки по 400-500 мг по 1 таб 2 раза в день.
2. Активированный уголь по 5 таб 2 раза в день или адсорбикс по 1 капс 3-4 раза в день; смекта по 1 пак 3 раза в день
3. Дюфалак по 15 мл 3 раза в день.
4. Глюкоза 5% 400,0 с аскорбиновой кислотой 6,0 в/в, капельно
5. При необходимости: антигистаминные в/м на ночь или 2 раза в день (утром и вечером).
6. При сохранении клинико-лабораторных проявлений: лечение ГКС коротким курсом.

Спасибо за внимание!