

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 «Холестаз беременных»

Выполнил:

Клинический ординатор
кафедра перинатологии,
акушерства и гинекологии
Теляшкин Д.В.

Проверил:

Ассистент Коновалов В.Н.



Красноярск.

План

1. Введение _____

_____ стр 3.
2. Основные причины _____ стр 4.
3. Клиническая картина _____ стр 5.
4. Классификация _____

_____ стр 6.
5. Диагностика холестаза у
беременных _____

_____ стр 6.
6. Тактика ведения беременности и родов у женщин с холестазом _____
стр 8.
7. Лечение холестаза у беременных _____ стр
8.
8. Последствия холестаза беременных _____
_____ стр 1 0
9. Литература _____

Введение

В организме беременной женщины происходят сложные анатомо-топографические, нейроэндокринные и метаболические сдвиги, приводящие к изменению деятельности всех органов и систем организма. При этом заболевания пищеварительной системы, особенно печени, занимают наибольший удельный вес, являясь самыми распространенными хроническими болезнями у беременных женщин. Особое место среди них занимают хронические заболевания печени, которые у беременных могут быть непосредственно связаны с влиянием беременности и сопутствовать ей. При беременности часто возникают физиологические изменения желчевыводящей системы, обусловленные целым комплексом сложных метаболических и гормональных сдвигов. Однако у части женщин после беременности эти изменения из разряда физиологических переходят в

патологические состояния. Патогенез внутрипеченочного холестаза беременных пока точно не установлен. Предполагают, что избыток эндогенных половых гормонов, свойственный периоду беременности, оказывает стимулирующее влияние на процессы желчеобразования и ингибирующее желчевыделение.

Холестаз беременных – относительно доброкачественное заболевание, которое проявляется зудом кожи, обычно в сочетании с умеренной холестатической желтухой. Это проявление своеобразной холангио-эндокринной недостаточности, формирующееся на фоне предшествующей конституциональной недостаточности ферментов метаболизма билирубина и гормонов. Распространенность холестаза составляет приблизительно 1 случай на 500 беременных. Частота развития внутрипеченочного холестаза беременных у женщин европейской популяции составляет 0,04-0,06%. В Канаде это заболевание отмечается у 0,2% беременных, в то время как в скандинавских странах – существенно чаще, так, в Швеции внутрипеченочным холестазом беременных болеют около 3% беременных и в связи с этим неудивительно, что именно шведские ученые А.Сванборг и Л.Торлинг в 1954 г. первыми подробно описали клиническую картину этой патологии и положили начало исследованиям ее этиологии и патогенеза. Во время беременности организм женщины претерпевает значительные изменения. Огромную роль в этом играет единая в анатомо-морфологическом и функциональном отношении фетоплацентарная система. При этом структура печени существенно не меняется, однако может наблюдаться нарушение ее функций. Эти изменения обусловлены тем, что при беременности резко повышается нагрузка на печень в связи с необходимостью обезвреживания продуктов жизнедеятельности плода. Особое значение в развитии холестаза имеют продолжительность и число беременностей, число родов, длительность периода лактации, течение послеродового периода. Билиарная обструкция и холестаз, связанные с нарушениями секреции желчи, часто наблюдаются у больных с хроническими заболеваниями печени.

Основные причины

Процесс развития внутрипеченочного холестаза беременных может быть обусловлен двумя механизмами, это гестационным и внегестационным. Гестационный механизм напрямую связан с течением беременности, интенсивностью токсикоза, размерами ребенка. О внегестационном развитии мы можем утверждать тогда когда у женщины имеется экстрагинеальная патология и чаще связанная с органами ЖКТ. Среди причин внегестационного заболевания выделяют: цирроз печени (острый гепатонекроз с разрушением структур органа), патологии, сопровождающиеся нарушением кровообращения в печени, фиброз тканей, гиперплазия (доброкачественные изменения, не склонные к малигнизации), доброкачественные и злокачественные опухоли,

алкогольные, токсические, инфекционные гепатиты, сепсис, генетические синдромы, муковисцидоз.

Акушеры гинекологи чаще говорят о нарушении гормонального фона:

1. Повышение концентрации эстрогена. Основной фактор развития патологии. В результате воздействия женского полового гормона на рецепторы гепатоцитов, происходит изменение качественного состава желчи. Баланс смещается в сторону снижения концентрации желчных кислот и увеличение количества холестерина. Возрастает уровень хелевой кислоты. Измененная подобным образом желчь обладает большей плотностью и хуже транспортируется по естественным каналам. Особенно заметны изменения у женщин с многоплодной беременностью.
2. Изменение чувствительности рецепторов гепатоцитов к эстрогену. Имеет наследственный характер.
3. Влияние прогестерона. Гормон нарушает адекватную моторику желчного пузыря и желчевыводящих протоков.

Ряд авторов указывают на механический фактор. Крупный ребенок сдавливает структуры органа и провоцирует масс-эффект.

Достоверно о причинах внутрипеченочного холестаза беременных известно мало. Профильных исследований проводилось недостаточно. По всей видимости, сказывается группа причин, элементы окружающей среды, потому процесс можно назвать полиэтиологическим. Точку в вопросе происхождения ставит объективная диагностика. Данное состояние разрешается самостоятельно, спустя 4-6 недель с момента родов. При отсутствии положительной динамики нужно искать иные причины. Речь может идти о совпадении.

Несмотря на отсутствие прямой связи с гестационным процессом, беременность может выступать триггером (спусковым механизмом развития болезни). Симптомы всех описанных состояний развиваются на последних неделях третьего триместра. Требуется дифференциальная диагностика.

Клиническая картина

Симптомы внутрипеченочного холестаза беременных неспецифичны, что не позволяет поставить диагноз в ходе первичной консультации. Внутрипеченочный холестаз начинается с интенсивного кожного зуда, обусловленного нарушением фильтрующей функции печени. Подобные же симптомы характерны для гепатита С и цирроза печени декомпенсированного типа. Признак развивается во втором-третьем триместре и сопровождает пациентку до родоразрешения. Другой фактор формирования проявления — воздействие жирных кислот на рецепторы кожи. Локализация ощущения — ладони, подошвы, с течением времени симптом приобретает экспансивный характер,

распространяясь на живот, бедра, пах, конечности. При расчесывании областей образуются очаги вторичного инфекционного поражения (абсцессы).

Спустя 1-2 недели с момента начала процесса, формируются специфические симптомы. Кожные покровы и склеры глаз желтеют, развивается вторичная гестационная желтуха, по причине накопления желчи.

Потемнение мочи и кала, обусловленное изменением баланса красящих пигментов экскрементах, отмечается в то же время.

Классификация

Гастроэнтерологи совместно с гинекологами выработали классификацию внутрипеченочного холестаза, на основании интенсивности симптомов и характера лабораторных показателей:

- 1 степень. Легкая, интенсивность признаков минимальна, преобладают кожные проявления (зуд, жжение). Лабораторные показатели изменены минимально, процесс выявляется только при тщательной диагностике. Изменения со стороны пищеварительной системы отсутствуют. Противопоказаний для продолжения гестации нет.

- 2 степень. Средняя тяжесть. Интенсивность симптомов средняя, выражены проявления со стороны дермального слоя и внутренних органов. Процесс выявляется при поверхностном исследовании, по данным инструментальной диагностики определяются специфические признаки. Возможно развитие плацентарной недостаточности и замирания плода.
- 3 степень. Гестация находится под угрозой. Есть риск спонтанной приостановки и гибели ребенка. На ранних этапах рекомендуется прервать беременность досрочно.

Диагностика холестаза у беременных

Позднюю диагностику обострений и осложнений болезней органов пищеварения при беременности связывают с рядом причин. К ним, в частности, относятся недооценка имеющихся хронических заболеваний пищеварительной системы у беременных и пренебрежение к проведению профилактических мероприятий, направленных на предупреждение их обострений. Немалое значение имеет своеобразие клинического течения данных заболеваний у беременных. В целом ряде случаев наблюдается малосимптомное течение, что создает видимость благополучия, в других случаях болезни скрываются под «маской» раннего токсикоза беременных. Определенное значение имеет тот факт, что у беременных с целью диагностики могут быть применены не все методы инструментального исследования. Из лабораторных признаков холестаза при биохимическом исследовании крови отмечается повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) за счет печеночной ее фракции и гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ). Уровень желчных кислот остается в норме либо повышается. Повышение уровня билирубина может оставаться в пределах нормы. Активность АсАТ и АлАТ может быть как очень высокой, так и не выходить за пределы нормы. Клинически значимы симптомы, связанные с недостаточностью желчи в просвете кишечника и нарушением всасывания жиров – стеаторея, похудание, дефицит жирорастворимых витаминов. Дефицит витамина Д является одним из звеньев печеночной остеодистрофии (чаще при длительном и выраженном холестазе). Поражение костей в виде остеопороза и, реже, остеомалация могут быть очень тяжелыми. Важное значение придается дефициту витамина «К», необходимого для синтеза в печени факторов свертывания. Менее известны проявления гиповитаминоза «Е». Среди инструментальных методов, применяют УЗИ желчного пузыря натощак. Специфические изменения отсутствуют или минимальны, определяются присутствием конкрементов разных размеров или билиарного сладжа (эхогенной взвеси). Оба состояния требуют устранения. Во время беременности или после нее — решают врачи, исходя из тяжести состояния. Ухудшение самочувствия, явления острого живота — показания для немедленного хирургического вмешательства, независимо от положения. Необходимо провести дифференциальную диагностику между внутрипеченочного холестаза беременных от жировой печени и гемолитического синдрома HELLP, так как ведение беременной будет отличаться.

	Внутрипеченочный холестаз беременных	Гемолитический (HELLP) синдром	Жировая печень
В какой триместр развивается?	2-3	Третий. Возможно формирование синдрома после родоразрешения	3
Вероятность рецидива (во время последующих беременностей)	40-80%	5-20%	20-40%. Около 70 при наличии специфической мутации
Вероятность гибели плода во внутриутробный период	0,5-2%	Около 11%	Около 20%
Увеличение концентрации АЛТ	Умеренное	Умеренное	Значительное
Норма по билирубину при лабораторной диагностике	Меньше 5 мг/дл	Больше 5 мг/дл	Значительно больше 5 мг/дл
Вероятность смерти матери (частота случаев в процентах)	0	1-30%	5-20%
Изменения по результатам ультразвуковой диагностики	Отсутствуют. Возможна взвесь в желчном пузыре, единичные конкременты (вероятность — около 10%)	Гематомы, кровоизлияния в структуре печени	Инфильтрация липидов в структуре печени
Влияние наследственного фактора	Значительное	Нет	Незначительное
Клиническая картина	Зуд, диспепсия	Боли в правом подреберье, изменения лабораторной картины	Желтуха, боли в правом подреберье, явления печеночной недостаточности, энцефалопатия, нарушения свертываемости крови

Тактика ведения беременности и родов у женщин с холестазом

Во многих странах, несмотря на многочисленные исследования о высоком риске внутриутробной гибели плода, клиницисты предпочитают выжидательную (в плане родоразрешения) тактику с тщательным наблюдением за беременными с 34-й недели гестации. С этой целью проводится еженедельная кардиотокография, оценка уровней желчных кислот, трансаминаз, билирубина, ЩФ, ГГТП, а также других показателей,

характеризующих функциональное состояние печени. С целью пролонгирования беременности и уменьшения риска внутриутробной гибели плода осуществляют лечение холестаза, направленное на снижение содержания в крови желчных кислот. В 38 недель индуцируются роды. Иногда, во избежание перинатальной смертности, индукцию родов проводят в 36 недель. Показания к досрочному родоразрешению возникают при нарастании клинических проявлений заболевания, ухудшении состояния плода, наличии сочетанной акушерской патологии. Роды у таких женщин рекомендуется проводить в лечебных учреждениях, где будет обеспечено оптимальное лечение преждевременно родившегося ребенка.

Лечение холестаза у беременных

В случаях, когда известен причинный фактор, наилучшие результаты дает этиологическое лечение холестаза: родоразрешение, своевременная отмена лекарства. Рекомендуется ограничение потребления животных жиров при наличии стеатореи. При развитии гиповитаминозов необходимо парентеральное возмещение витаминов. Критерием эффективности лечения считается восстановление концентрации витаминов в сыворотке. Препаратом выбора у беременных при холестатических необструктивных состояниях во многих случаях является урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Препарат представляет собой третичную желчную кислоту, образующуюся в кишечнике и печени. Она составляет 0,1-5% общего пула желчных кислот и является нетоксичной вследствие гидрофильности молекулы. Под действием УДХК происходит смещение пропорций составных частей желчи в сторону резкого преобладания УДХК над остальными желчными кислотами. Механизм действия УДХК связан с вытеснением токсичных желчных кислот из энтерогепатической циркуляции (путем конкурентного ингибирования всасывания в подвздошной кишке), предупреждением их повреждающего действия на мембраны гепатоцитов, сохранением митохондриальной функции, необходимой для нормального энергообеспечения гепатоцитов. Тем самым устраняются предпосылки для проявления внутрипеченочного холестаза беременных, улучшаются функциональные показатели печени. Кроме того, УДХК снижает транспорт желчных кислот через трофобласт к плоду, что уменьшает вероятность развития его токсического повреждения. Холестаз беременных развивается, как правило, в III триместре беременности и быстро исчезает после родов. Он не представляет серьезной угрозы для матери и не является показанием для прерывания беременности. Признаки холестаза, обусловленные влиянием беременности, исчезают через 1-3 недели после родов, а по данным других авторов – в течение первых двух дней после родоразрешения. Вместе с тем некоторые авторы считают, что холестаз беременных является одной из причин осложненных родов, и таких женщин следует выделять в группу риска по потере плода и новорожденного. У этих больных беременных могут наблюдаться преждевременные роды, смерть плода, невынашивание беременности, многоводие, склонность к кровотечению в родах. Так же возможно применение антигистаминных препаратов для купирования кожного зуда.

Последствия холестаза беременных

Несмотря на повсеместный рост заболеваний гепатобилиарной системы, в том числе у женщин фертильного возраста, сведения о влиянии данной патологии, особенно с явлениями экстрапеченочной механической желтухи, на течение беременности, рост и развитие потомства, становление у него органов и систем, единичны. Ряд авторов в ходе наблюдений сделали заключение, что холестаз беременных неблагоприятно влияет на плод: возможно развитие дистресс-синдрома, чаще делают кесарево сечение, во время

родов в околоплодной жидкости обнаруживается меконий, что объясняет развитие асфиксии новорожденных. Имеются сведения, что около 50% больных с идиопатическим холестазом беременных имели повторную беременность, у 25% женщин было по две-три беременности ранее, которые закончились либо родами мертвого плода, либо спонтанными выкидышами на ранних сроках, либо имелись признаки внутриутробной гипоксии и гипотрофии у новорожденных, умерших на первом месяце жизни. Преждевременные роды можно объяснить накоплением желчных кислот в печени эмбриона, что усиливает выделение простагландинов и в связи с этим повышает чувствительность миометрия к окситоцину и сократительность матки. У 1-10% беременных с холестазом возможна антенатальная гибель плода. При отсутствии лечения плод гибнет примерно в 10% случаев, при проведении адекватной терапии – в 0-2%. При длительном холестазе возможно присоединение бактериальной инфекции желчевыводящих путей, которая может привести к гематогенному инфицированию децидуальной оболочки, плаценты, амниона, амниотической жидкости и внутриутробному инфицированию плода. Все вышеуказанные факторы могут обуславливать развитие фетоплацентарной недостаточности. Последняя, в свою очередь, вызывает хроническую гипоксию, задержку роста и питания, внутриутробное инфицирование плода, то есть фетальный дистресс-синдром. Частота преждевременных родов при внутрипеченочном холестазе беременных (ВПХБ) возрастает до 11-13%, повышается также и частота кровотечений в 3-м триместре беременности и раннем послеродовом периоде. ВПХБ является фактором риска перинатальной заболеваемости и смертности плода и новорожденного. Установлено, что внутрипеченочный холестаз беременных, сопровождающийся нарушением функций естественных систем детоксикации, гиперкоагуляцией, нарушением микроциркуляции, неблагоприятно сказывается на состоянии плода, что проявляется в виде хронической гипоксии, плацентарной недостаточности и гипотрофии. Это приводит к нарушениям течения раннего неонатального периода. Что касается развития осложнений в более поздние сроки в условиях данной патологии, то некоторые авторы отмечают зависимость между наличием в родословной матери заболеваний желчных путей и печени и состоянием здоровья ребенка. Дети, рожденные женщинами с хроническими заболеваниями печени и желчевыводящих путей, многие из которых сопровождаются явлениями механической желтухи, относятся к группе часто болеющих с различными иммунными нарушениями и должны находиться под пристальным диспансерным наблюдением участкового педиатра. У этих детей наблюдаются различные заболевания органов дыхания и желудочно-кишечного тракта. Таким детям присущ ряд симптомов, которые можно объединить в определенный симптомокомплекс – психоневрологические расстройства в виде отставания в умственном развитии, снижения слуха, отставания в физическом развитии – сниженные показатели массы тела и темпов роста. Степень этих поражений зависит от сроков возникновения, тяжести и продолжительности заболевания у матери. Кроме того, хронические заболевания печени матери обуславливают рождение детей с нарушениями иммунитета и депрессией фагоцитарной активности мононуклеарных фагоцитов.

Воздействие холестаза матери на развитие органов у потомств, в том числе печени, а также в зависимости от того, в какие сроки беременности данное состояние возникает, практически не изучено, несмотря на важность затронутого вопроса. К настоящему времени данные факты привели к созданию отдельного направления исследований –

женской гепатологии. Предполагают наличие тканеспецифических связей между организмом матери и плода, которые возникают вследствие компенсаторно-приспособительных и дистрофических изменений в тканях печени при увеличении на нее нагрузки во время беременности. В клинической практике отмечено, что холемическая и печеночная интоксикация оказывают сильное угнетающее действие на центральную нервную систему. Депрессивное влияние на ЦНС холестаза, а также и другие проявления холемии (гипотония, брадикардия, кожный зуд), связывают с действием на структуры головного мозга в основном повышенного содержания желчных кислот.

1. Успенская Ю.Б. Современное состояние проблемы холестаза беременных. Проблемы женского здоровья. 2013; 8(3): 70-6.
2. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Шифрин О.С., Маев И.В., Трухманов А.С. 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.
3. Ожерайтене В., Лиштванене Д. Урсодеоксихолевая кислота в терапии внутрипеченочного холестаза беременных. Гепатология. 2003; 4: 25-30.
4. Внутрипеченочный холестаз беременных/ А.В.Ключарева, Л.В.Вавилова // Здравоохранение. – 2007. – №3. – с.72-73. 5.
5. Внутрипеченочный холестаз беременных: научное издание/ Н.Б.Ковалева, И.Х.Байрамова// Рос. ж. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2006. – т.16. – №3. – с.36-39.