



Государственное бюджетное учреждение Рязанской области
«Областной клинический перинатальный центр»

Внутрипеченочный холестаз беременных: материнские и перинатальные исходы.

Векшина Ольга Андреевна



Рязань 2018



- Внутрипеченочный холестаз беременных — одно из наиболее частых заболеваний печени, обусловленных патологией беременности, полиэтиологичной природы, включающей генетические, экологические и эндокринные факторы (син. - идиопатический внутрипеченочный холестаз, гепатоз беременных, холестатическая желтуха, зуд беременных).

Table 1						
The reported incidence of ICP in different countries and ethnic groups				France	0.53	1988-1989 LFT, B, SBA (6 $\mu\text{mol/L}$)
				India	0.08	2002-2004 P, LD, LFT
				Italy	0.96	1996-1999 P, LFT, SBA ⁴
				Italy	1	1989-1997 P, PR, LFT $\pm$ SBA
Country	Prevalence (%)	Year of study	Diagnostic criteria	Poland	1.5	NA P, LFT, B, LD
Australia	0.2	1964-1966	P, J, LFT, PR ¹	Portugal	1	NA P, SBA, LFT, B, LD ⁵
Australia	1.5	1968-1970	P, J, LFT, R	Sweden	1.5	1971-1974 P, LFT, LD
Australia	0.2	1975-1984	P, J, LFT, PR; SBA (from 1982)		1	1980-1982
Bolivia	9.2	1976	P, J, B, LD	Sweden	1.5	1999-2002 P, SBA (10 $\mu\text{mol/L}$), LFT, LD
Aimaras	13.8			USA	0.32	1997-1999 P, SBA or LFT, PR ⁶
Quechas	4.3			USA	5.6	1997-1998 P, SBA (20 $\mu\text{mol/L}$)
Caucasians	7.8			Latina		
Mixed Indian	7.3			UK	0.7	1995-1997 P, SBA (14 $\mu\text{mol/L}$), LFT, LD
Canada	0.07	1963-1976	J, P, LFT, LD, R	Caucasian	0.62	
Chile		1974-1975	P, J, B, LD	Indian	1.24	
Aimaras	11.8			Pakistani	1.46	
Araucanian	27.6					
Caucasian	15.1					
Chile	4.7	NA	P, SBA (10 $\mu\text{mol/L}$), B, LFT			
Chile	6.5	1988-1990	P, LD ²			
China	0.32	1981-1983	J, LFT, B, SBA, LD, R ³			
Chongqing						
China	0.05	2003-2005	LFT, SBA (11 $\mu\text{mol/L}$), B, LD			
Hong Kong						
Finland	1.1	1971-1972	P, LFT			
Finland	0.54	1990-1996	P, LFT, SBA (8 $\mu\text{mol/L}$), LD			
Finland	0.54	1994-1998	P, LFT, SBA (8 $\mu\text{mol/L}$), LD			
France	0.2	1953-1961	P, J, LFT, PR, R			

P: Зуд;
 J: Желтуха;
 LFT: Повышение АсАТ/АлАТ;
 SBA: Повышение в сыворотке уровня жедчных кислот (верхняя граница определяется исследованием), ммоль/л.
 B: Повышение билирубина;
 PR: Выздоровление после родов;
 LD: Исключение других заболеваний печени;
 R: Рецидив ВХБ при следующей беременности;
 NA: Информация отсутствует.

Патогенез и факторы риска...?

- Генетические факторы (ABCB4, ATP8B1, and ABCB11)
- Гормональные факторы (эстроген/прогестерон)
- Факторы окружающей среды (дефицит селена)

- ВХБ в предыдущую беременность;
- Семейный анамнез;
- Многоплодная беременность;
- Гормонотерапия до/во время беременности;
- Национальность.

Источник: Diagnosis and Management of Cholestasis, CHRISTINA A. HERRERA, MD, 2016, PREGNANCY CARE ECHO

Клиническая картина

- Зуд, преимущественно в ночное время;
- Диспептические явления;
- Бессонница;
- Сухой кашель (скандинавская форма ICP);
- Изменение цвета мочи/кала.



Дифференциальный диагноз

- Заболевания кожи;
- Аллергические реакции;
- HELLP-синдром;
- Преэклампсия различной степени тяжести;
- Острая жировая дистрофия печени;
- Острые и хронические гепатиты различной этиологии
- Наследственными заболеваниями печени (гемохроматоз, дефицит α -1-антитрипсина, болезнь Вильсона-Коновалова).

Проблемы:

- Слабо выраженная симптоматика;
- Позднее обращение женщины к врачу;
- Недостаточная информация о данной патологии у беременных женщин и клиницистов;
- Недооценка тяжести состояния.

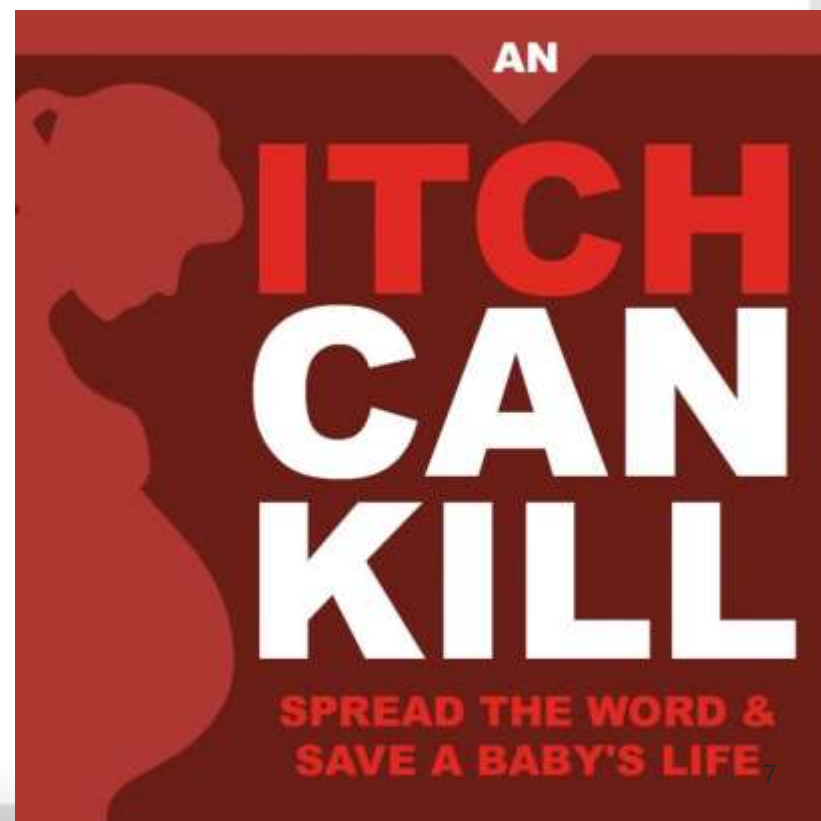
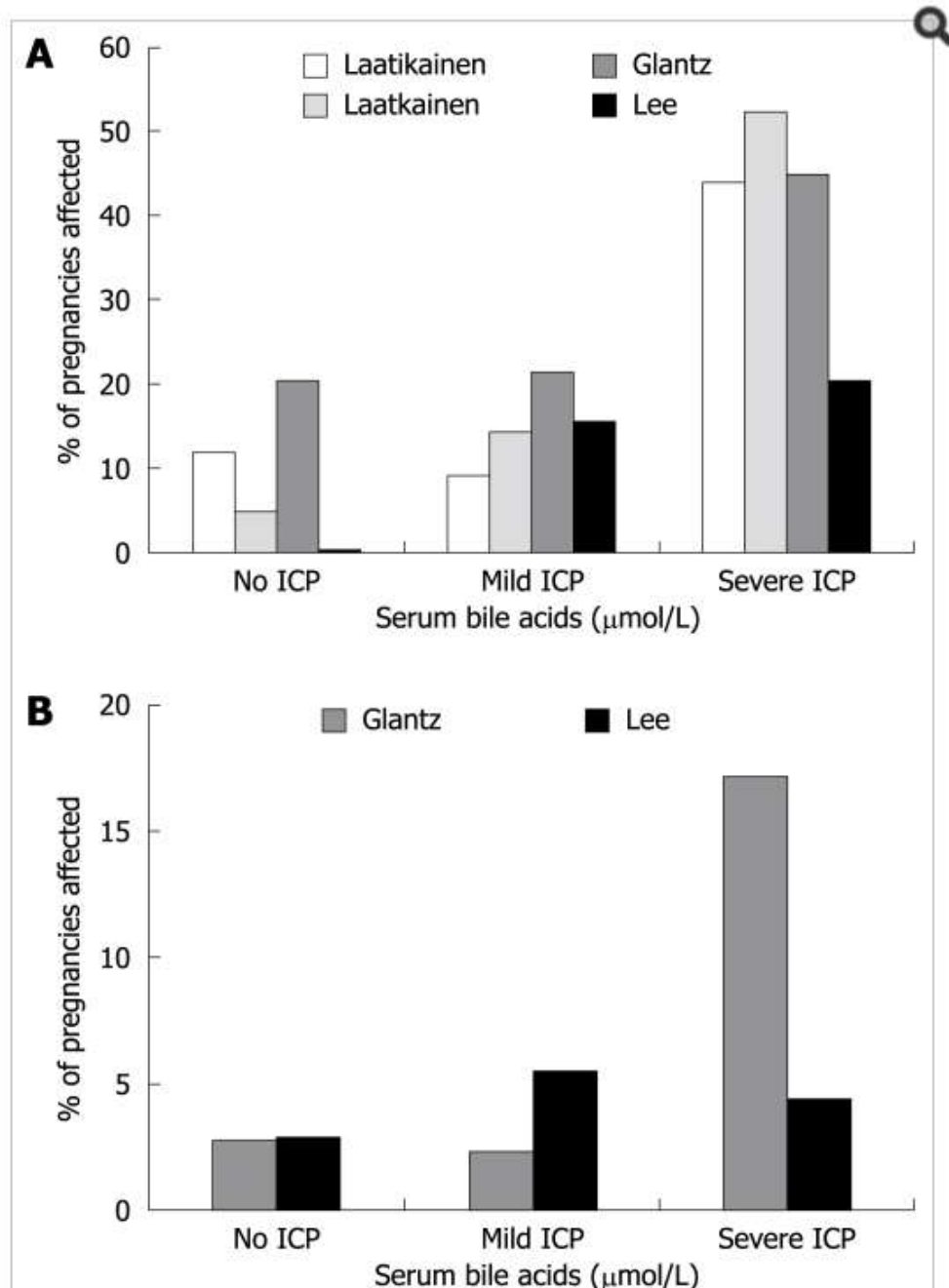


Figure 1



Осложнения

✓Респираторный дистресс синдром новорожденных

✓Преждевременные роды

✓Внутриутробная гибель плода

Осложнения

✓Нарушения плазменно-
коагуляционного звена
гемостаза —
риск кровотечения!



Осложнения

Table 2. Diseases of the Liver and Biliary System in Women With a History of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy (ICP) and in the Control Women

Disease	ICP (n = 10504)	Control (n = 10504)	rr*	CI**	P
Hepatitis A and B	4	3	1.3	0.3-5.7	NS
Hepatitis C and non-A-non-B	29	8	3.5	1.6-7.6	<.001
Hepatitis, non-specific	26	6	4.2	1.7-10.2	<.001
Cirrhosis, non-alcoholic ***	17	2	8.2	1.9-35.5	<.05
Alcohol related liver disorders	5	11	0.4	0.2-1.3	NS
Miscellaneous liver disorders	38	6	6.1	2.6-14.5	<.001
Cholelithiasis and cholecystitis	965	260	3.7	3.2-4.2	<.001
Biliary system disorders	45	15	2.9	1.6-5.2	<.001
Pancreatitis—non-alcoholic —alcoholic	46	14	3.2	1.7-5.7	<.001
	7	15	0.4	0.2-1.1	NS

* rr = rate ratio (cases/controls).
 ** CI = 95% confidence interval.
 *** including PBC.

✓ Развитие патологии гепатобилиарной системы и прогрессирование печеночной недостаточности у женщины после родоразрешения

Лечение

- S-аденозил-L-метион
- Препараты урсодезо
- Эфферентные метод
- Фенобарбитал, декса
- антигистаминные пр

PMC full text: [BMC Gastroenterol. 2015; 15: 92.](#)

Published online 2015 Jul 29; doi: [10.1186/s12876-015-0324-0](#)

[Copyright/License](#) ▶

[Request permission to reuse](#)

Table 2

Obstetrics and neonatal outcome. Values are given as numbers (%) or mean [SD]

Characteristic	All (n = 307)	UDCA (n = 208)	No medication (n = 99)	P
Time of delivery (weeks)	37.9 [1.6]	37.4 [1.5]	38.9 [1.2]	<i>p</i> < 0.05
Preterm delivery (<37 weeks)	57 (19 %)	53 (25 %)	4 (4 %)	<i>p</i> < 0.05
Gemini	14 (5 %)	13 (6 %)	1 (1 %)	<i>p</i> > 0.05
Induction of the labour	222 (72 %)	143 (69 %)	79 (80 %)	<i>p</i> < 0.05
Normal vaginal delivery	245 (80 %)	161 (77 %)	84 (85 %)	NS
Children	(n = 321)	(n = 221)	(n = 100)	
Female	144 (45 %)	98 (44 %)	46 (46 %)	NS
Male	177 (55 %)	123 (56 %)	54 (54 %)	NS
Weight	3344 [531]	3262 [553]	3525 [428]	<i>p</i> < 0.005
Apgar score (5 min)	8.8 [1.0]	8.7 [1.0]	9.0 [0.9]	<i>p</i> < 0.05
Fetal Artery pH	7.28 [0.09]	7.28 [0.09]	7.28 [0.10]	NS
Fetal Artery pH < 7.05	2 (1 %)	2 (1 %)	-	NS
Fetal venous BE, mmol/l	-4.1 [3.2]	-4.0 [3.2]	-4.3 [3.2]	NS
Fetal BE < -12 mmol/l	4 (1 %)	3 (1 %)	1 (1 %)	NS

108 женщин с диагнозом
внутрипеченочный холестаз беременных
(О 26.6).

Критерии включения:

- наличие кожного зуда без сыпи;
- стойкое отклонение от нормы «печеночных» проб;
- отсутствие других заболеваний гепатобиллиарной системы;
- регресс симптомов после родоразрешения.

Критерии исключения:

- женщины с кожным зудом, но без повышения трансаминаз,
- транзиторное повышение печеночных ферментов, например, связанное с нарушением диеты;
- срок гестации до 24 недель.

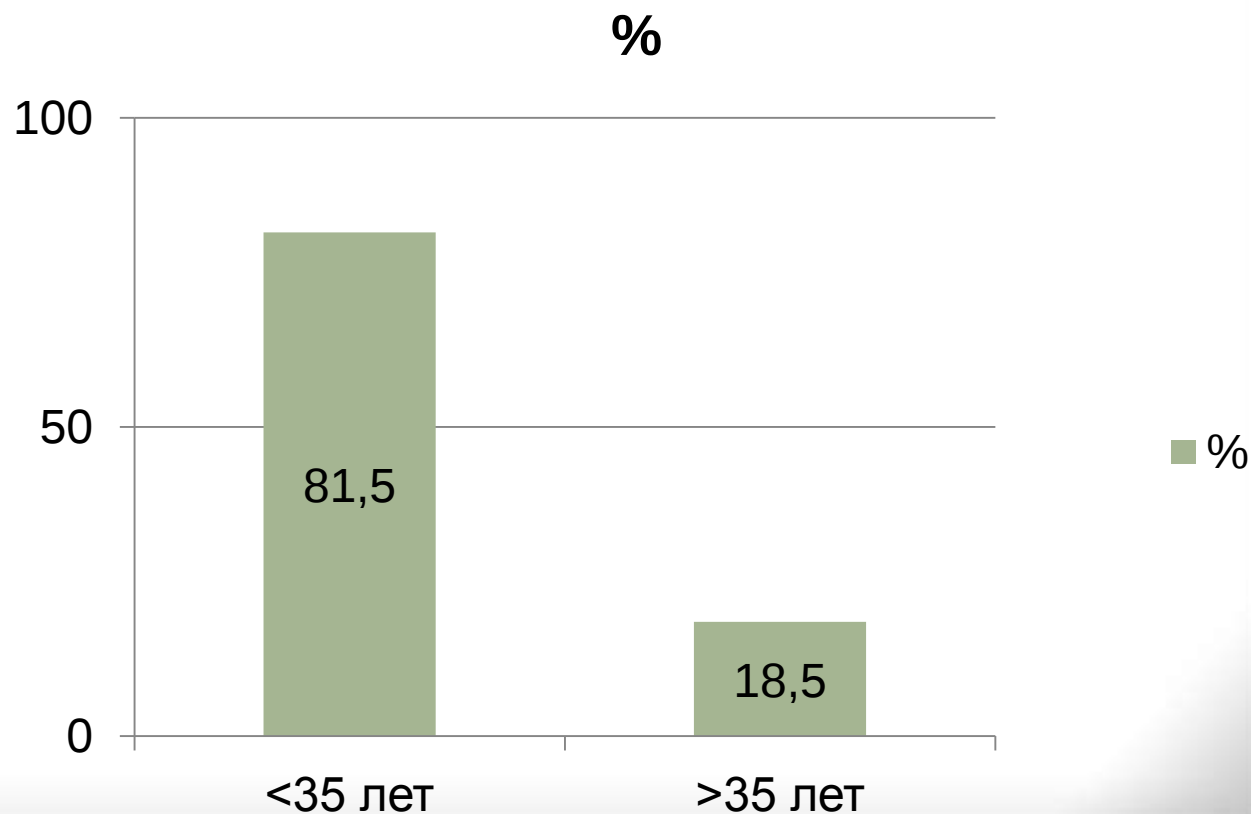


Эпидемиология

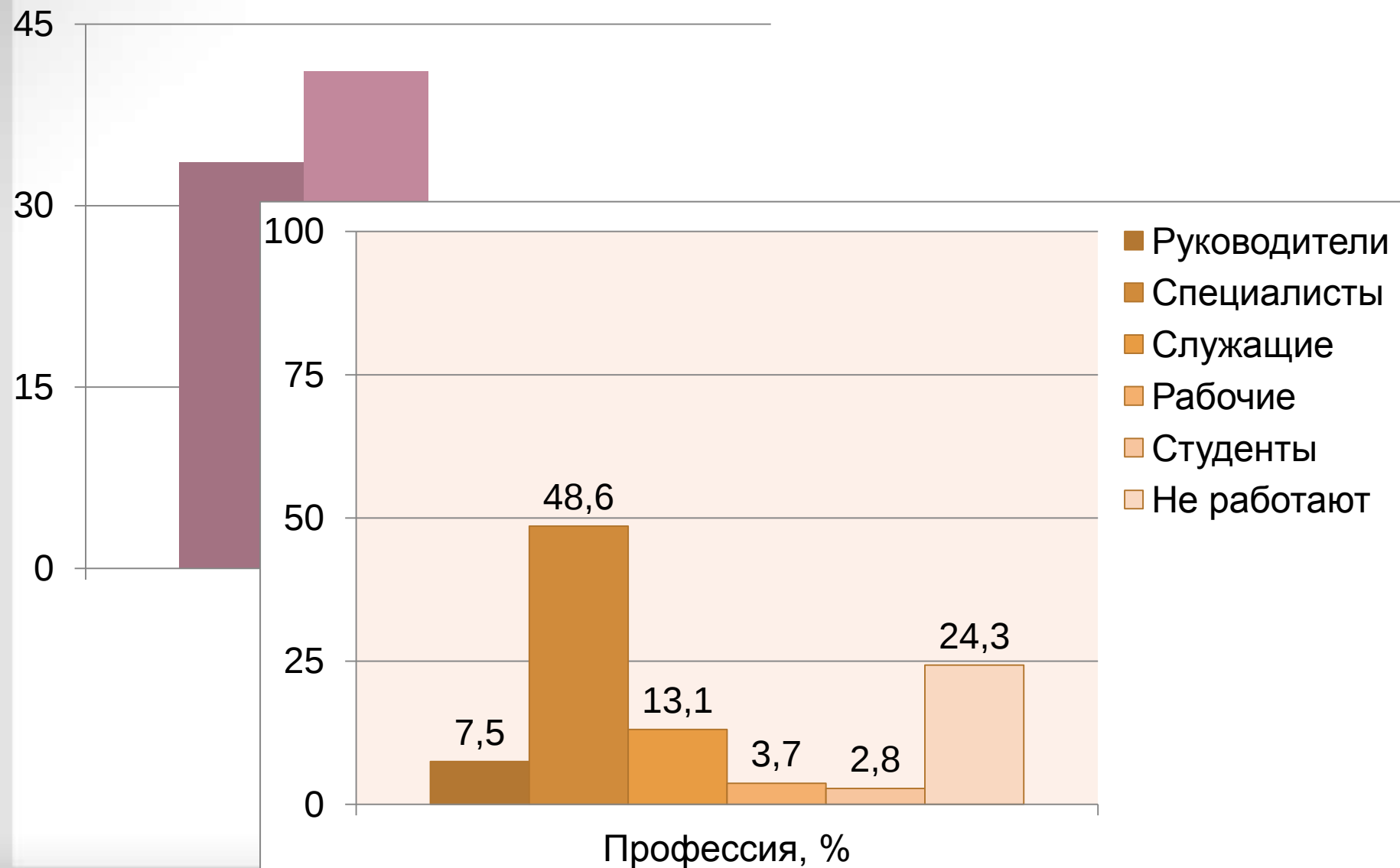
	2013	2014	2015	2016
Случаев ВХБ	22	28	23	35
Число родов	12343	12402	12598	12778
Распространенность	1:561	1:443	1:548	1:365

Социально-демографические показатели

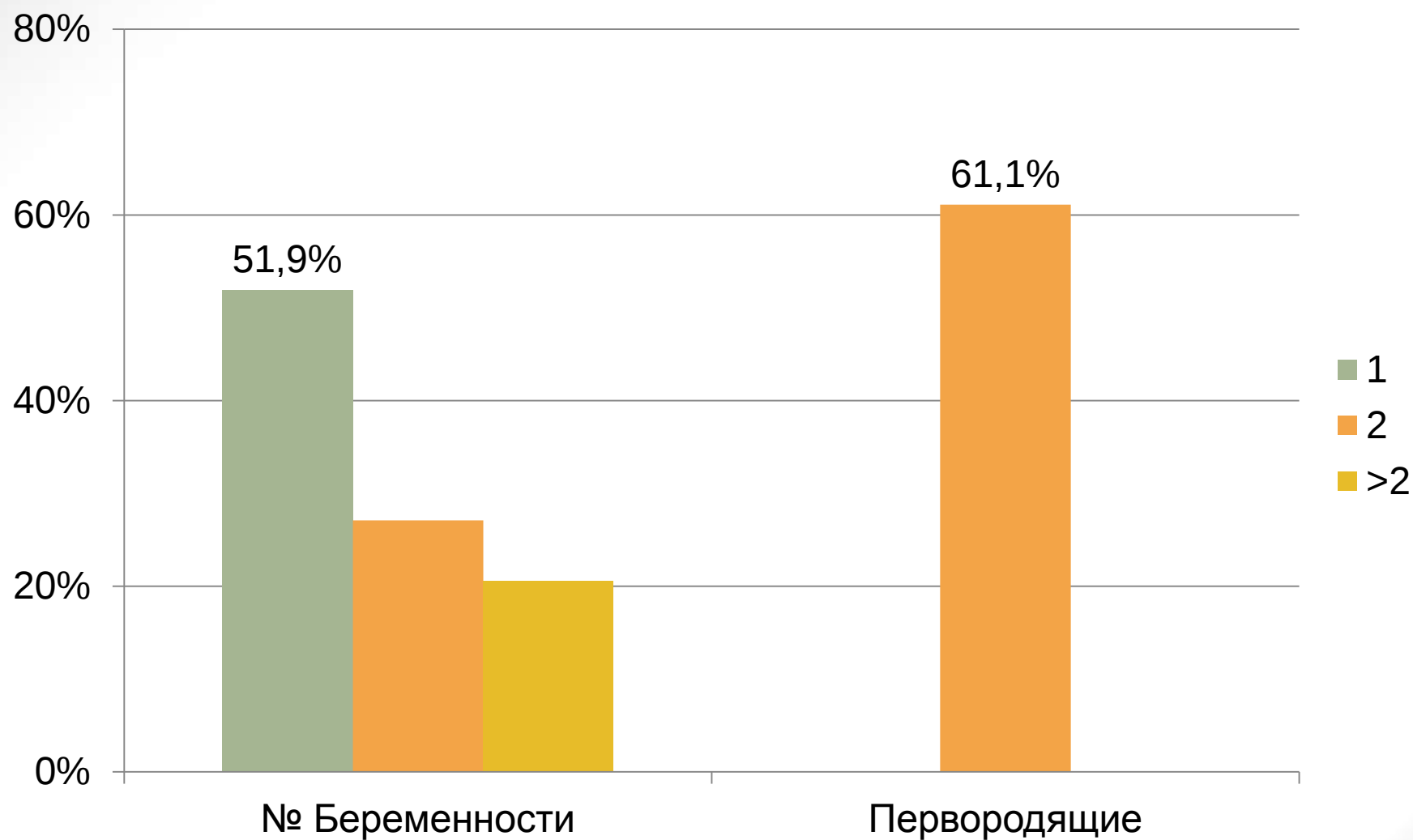
- Средний возраст, медиана (диапазон) - 29 (19;40)
- Доля городского населения – 2/3



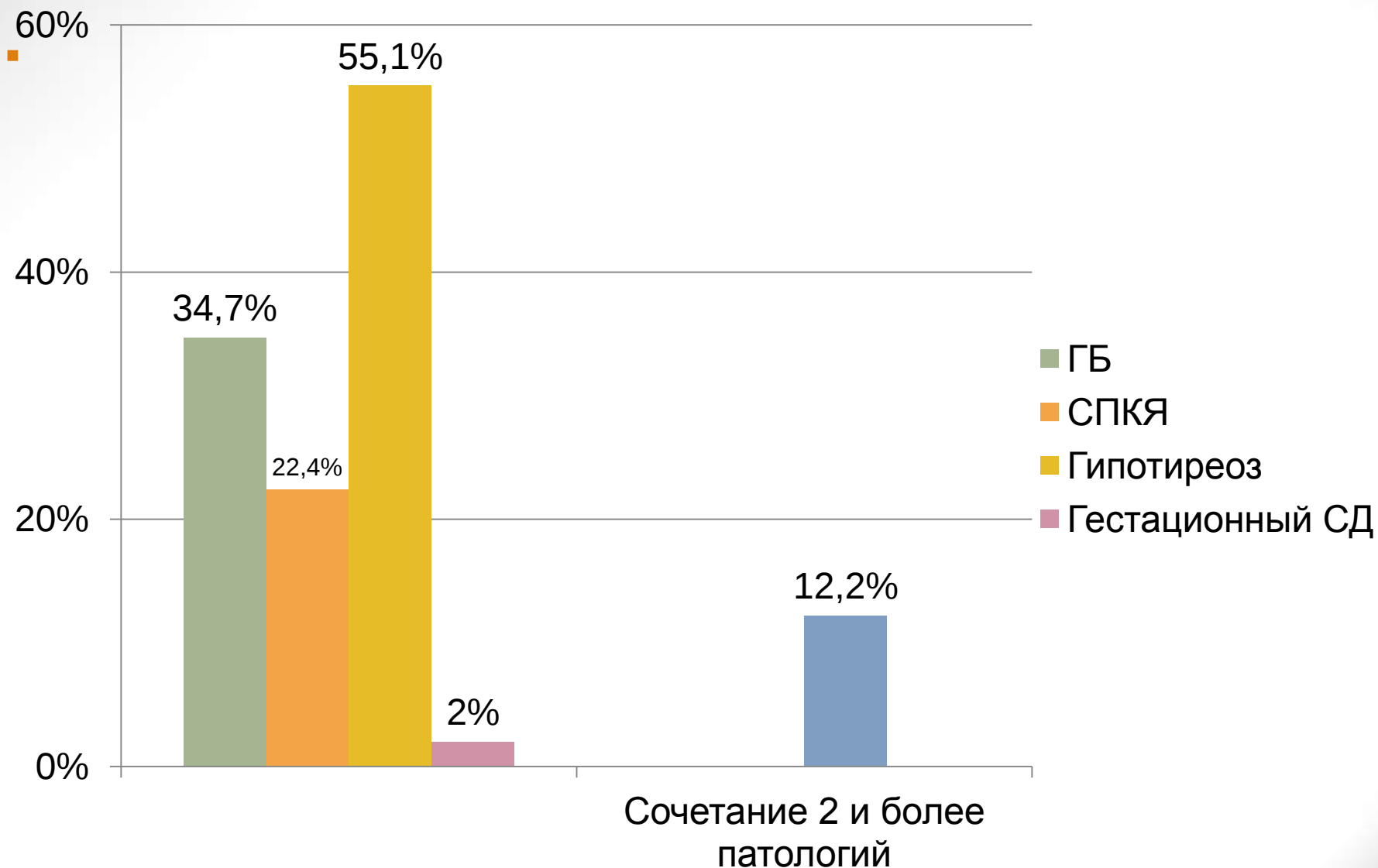
Социально-демографические показатели



Акушерско-гинекологический анамнез

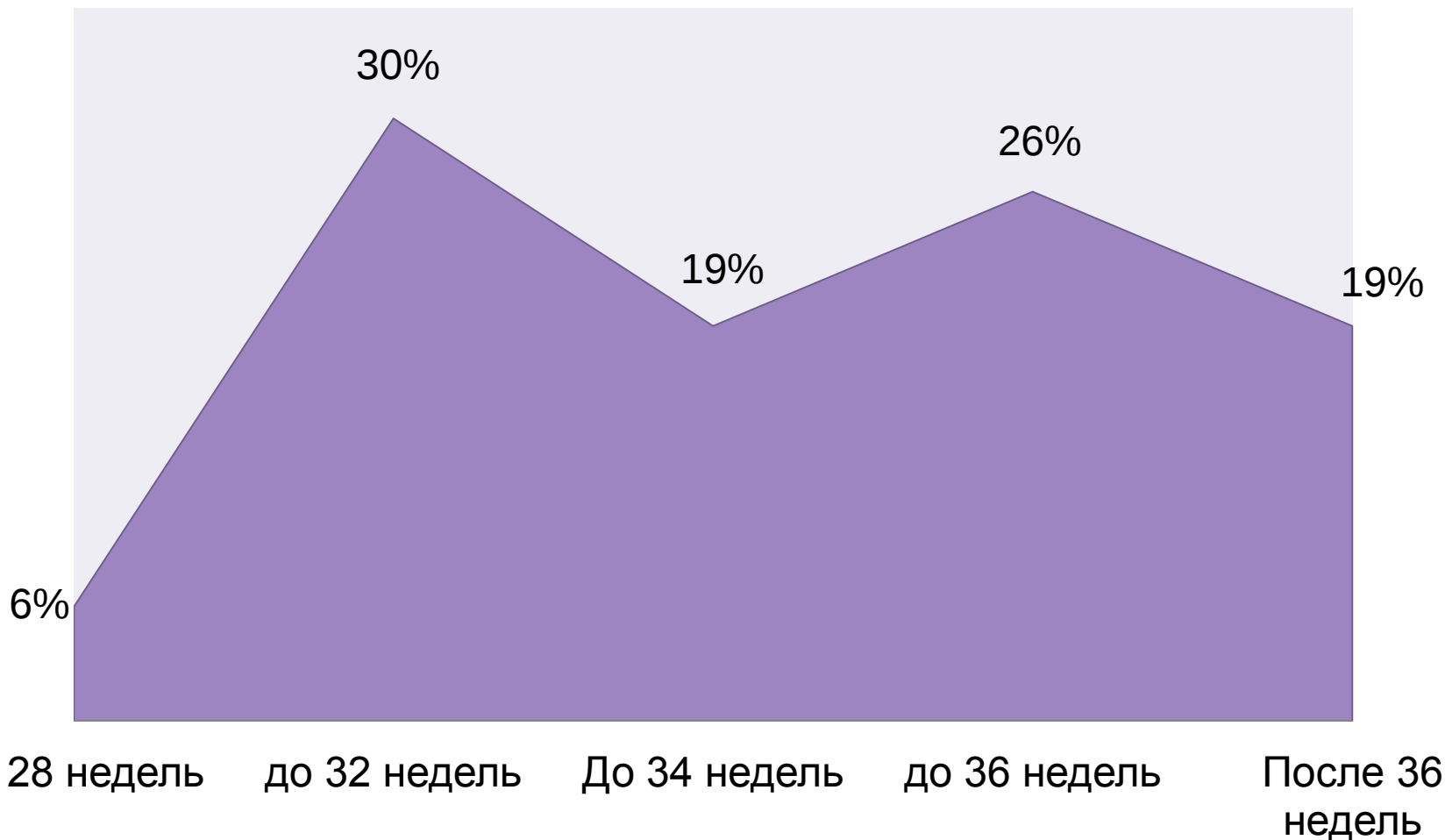


Сопутствующая патология



Клиническая картина

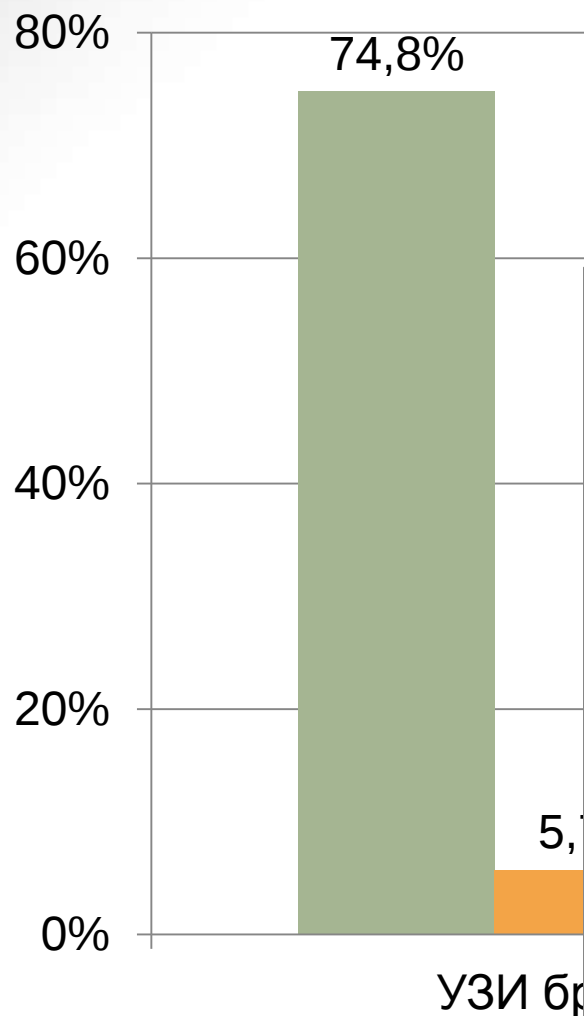
Старт ВХБ



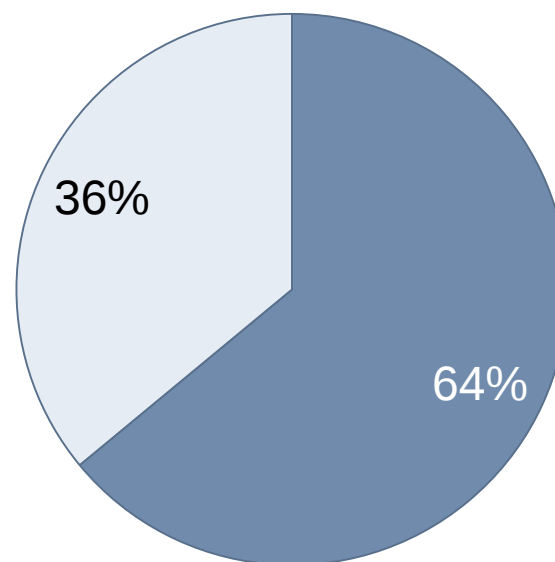
Результаты лабораторных методов обследования

Показатель	Медиана (мин, макс)	Ср. значения $\pm \sigma$
АсАт, Ед/л	97 (9; 577)	129,1 $\pm$ 10,2
АлАт, Ед/л	233 (91; 1178)	227,7 $\pm$ 20,7
Щелочная фосфатаза, Ед/л	427 (264; 1574)	456,1 $\pm$ 25,4
Билирубин, ммоль/л	14,6 (5,9; 50)	16,3 $\pm$ 1,1
Холестерин, ммоль/л	7,2 (5,53; 9,96)	7,4 $\pm$ 1,2
Гемоглобин, г/л	114 (77; 144)	113,4 $\pm$ 1,3
Тромбоциты, 10^9 /л	200 (118; 483)	214,8 $\pm$ 9,6

Результаты инструментальных методов обследования

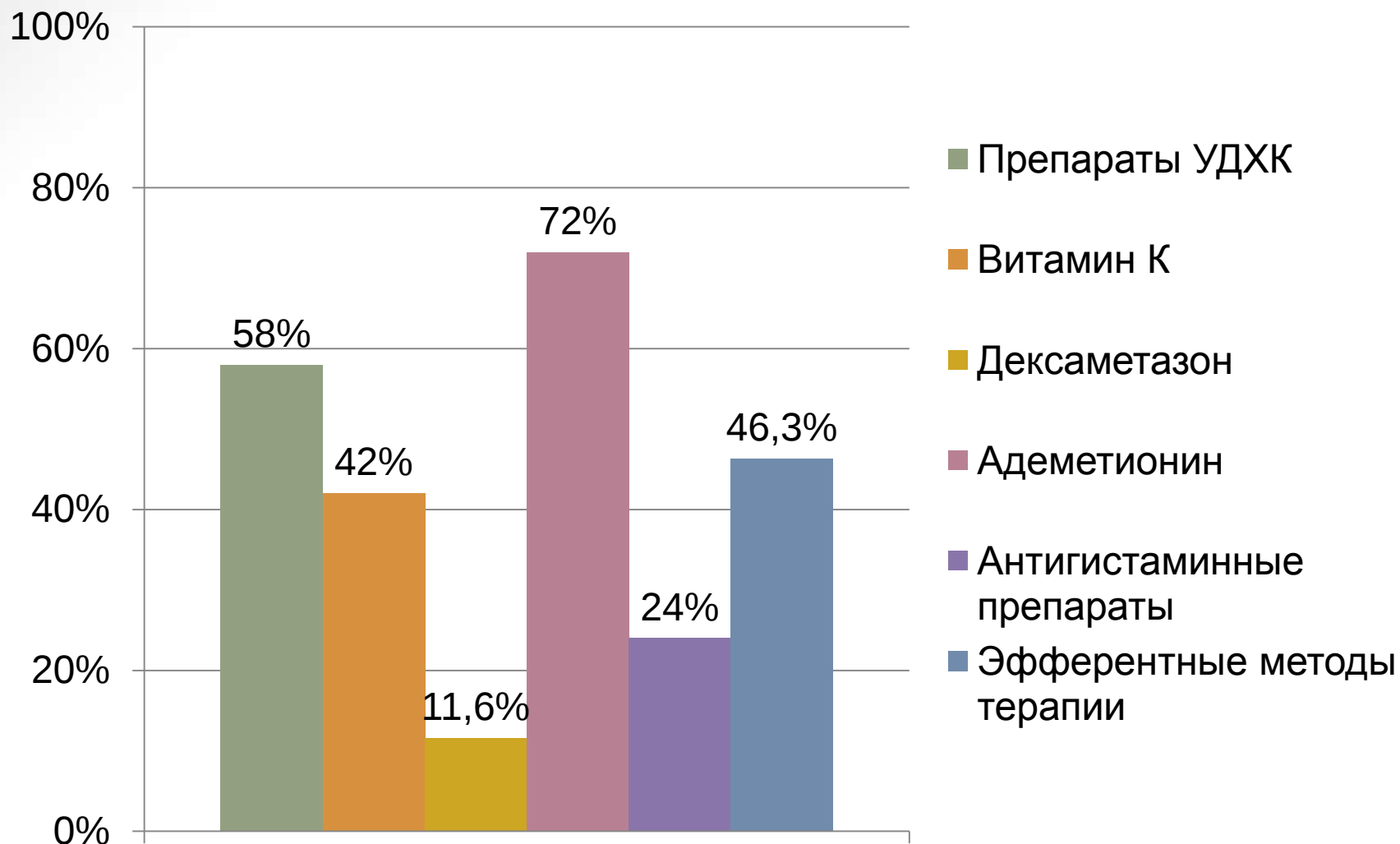


УЗИ- доплерографическая оценка кровотока



■ Норма
■ НМПК

Проведенное лечение

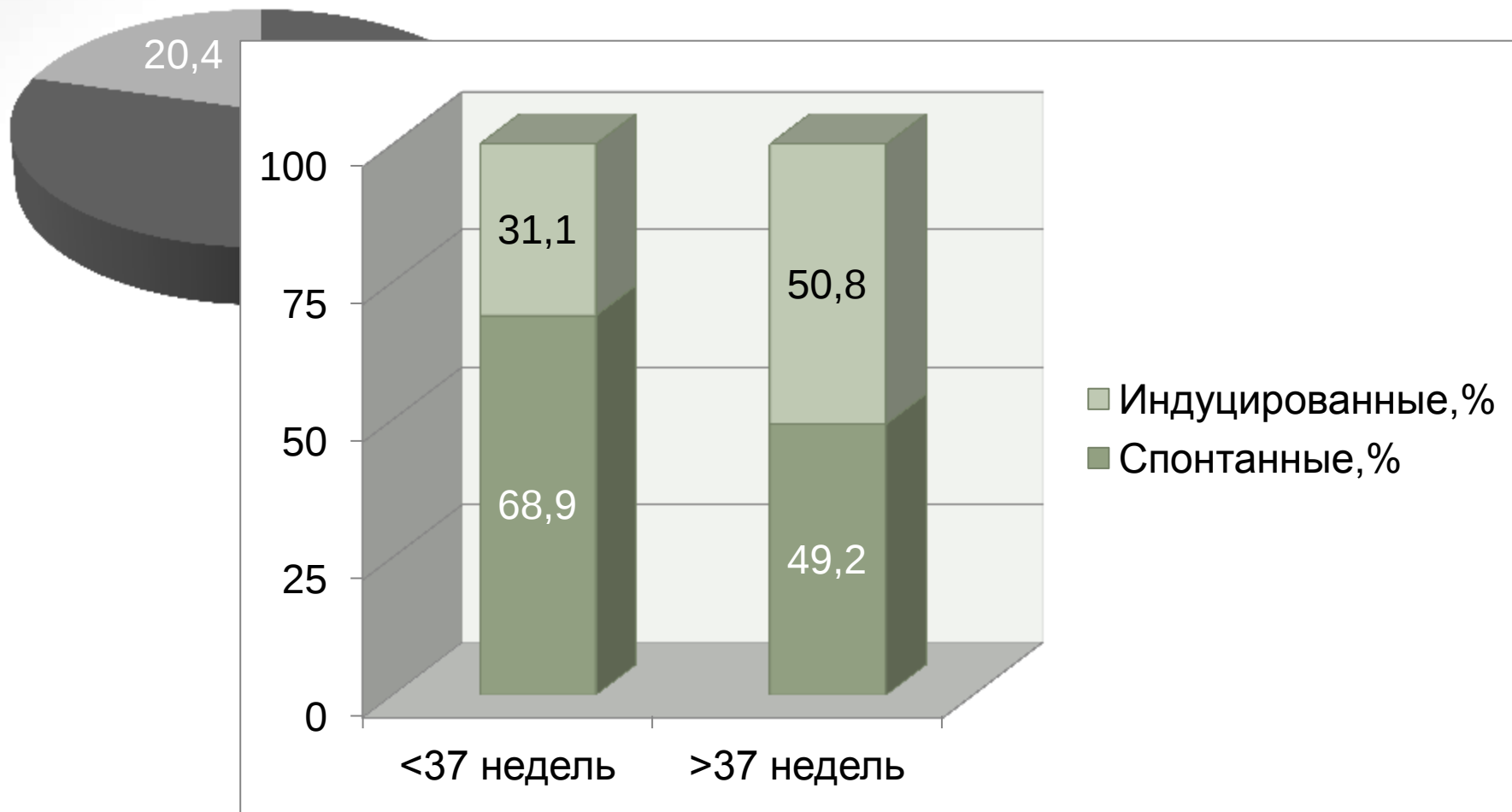


динамика данных лабораторных методов обследования

Показатель	При постановке диагноза	В динамике
АсАт, Ед/л медиана (мин, макс)	97 (9; 577)	65 (5; 531)
АлАт, Ед/л медиана (мин, макс)	233 (91; 1178)	121 (63,7; 1140)
Щелочная фосфатаза, Ед/л медиана (мин, макс)	427 (264; 1574)	460 (251; 940)

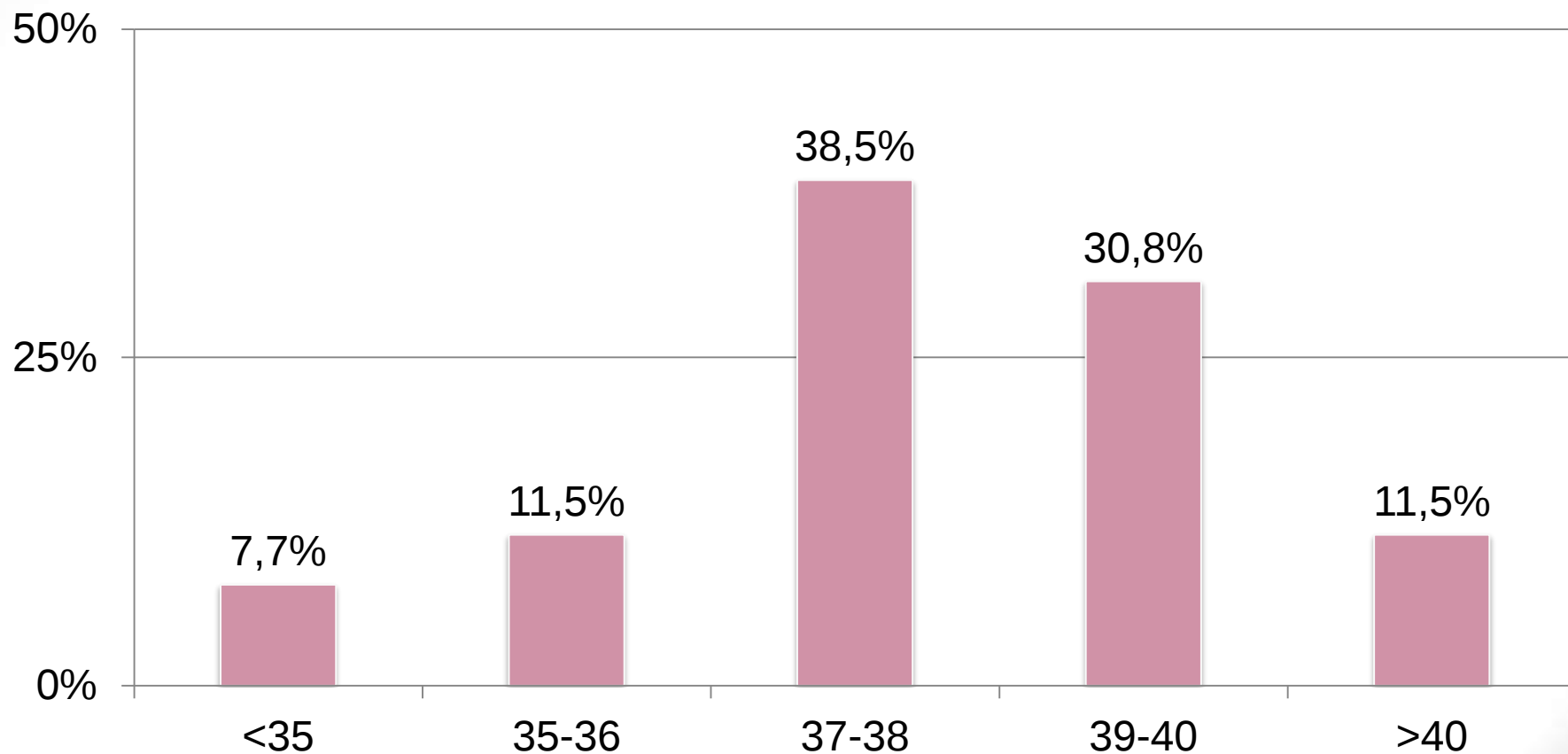
Родоразрешение

Способ
родоразрешения



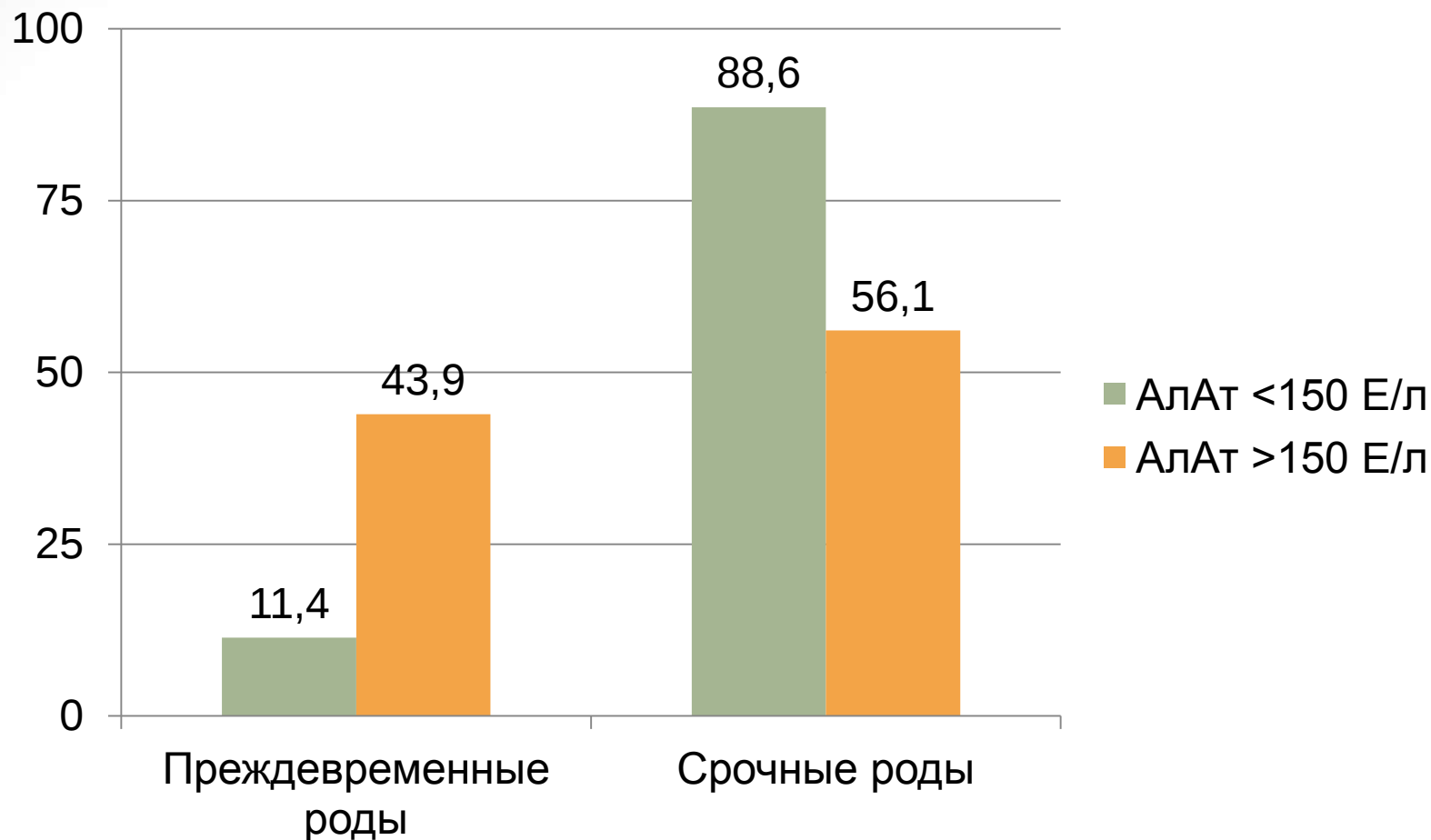
Исходы внутрипеченочного холестаза беременных

Зависимость мекониальной окраски околоплодных вод от срока гестации



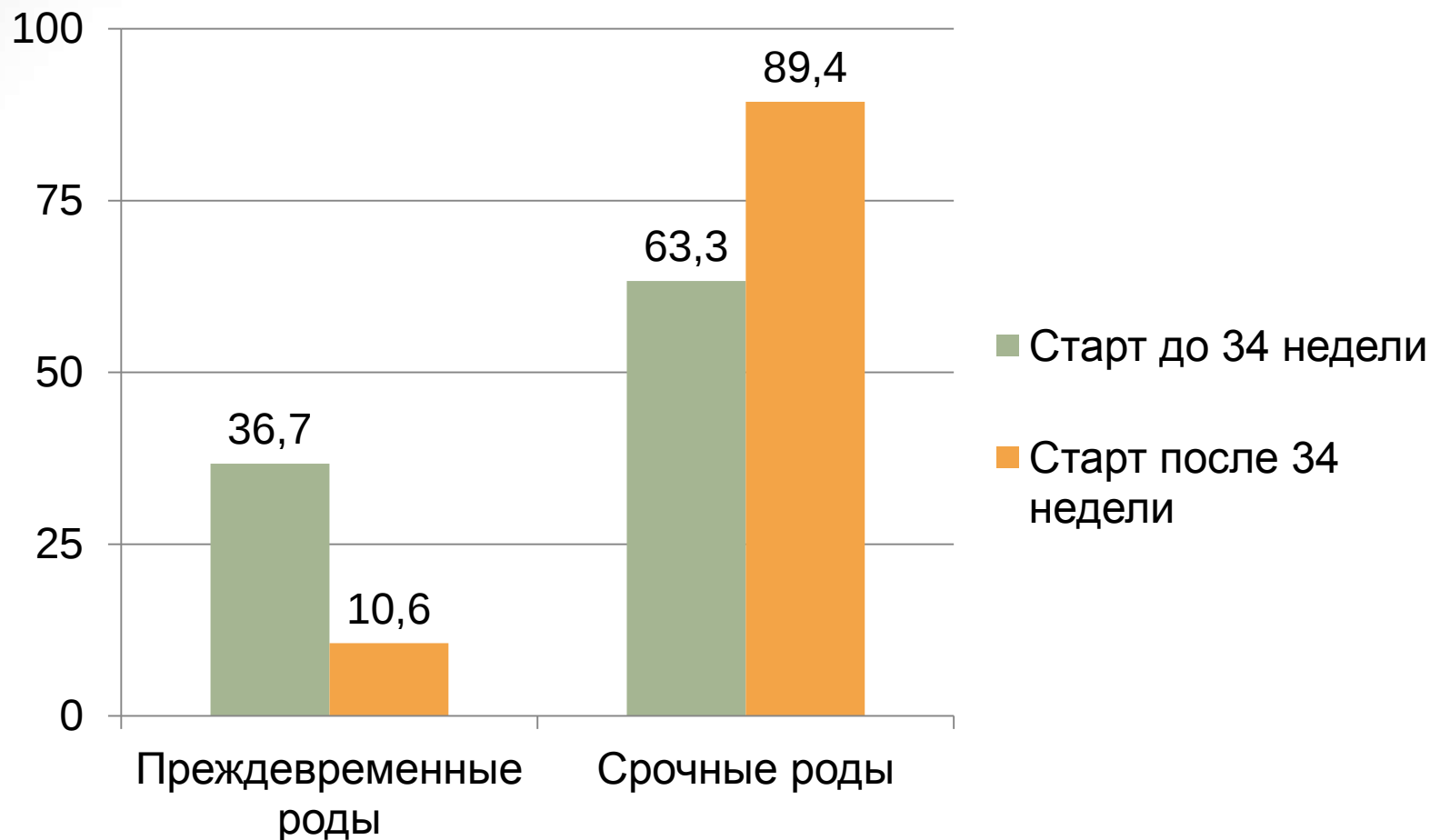
Исходы внутрипеченочного холестаза беременных

Частота развития преждевременных родов в зависимости от тяжести ВХБ



Исходы внутрипеченочного холестаза беременных

Частота развития преждевременных родов в зависимости от срока появления ВХБ



$P < 0.01$

Исходы внутрипеченочного холестаза беременных

Перинатальные исходы

Показатель	Значение
Средний вес новорожденного, грамм, медиана, диапазон	3150 (1320, 4510)
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте ≤ 7	7 новорожденных
Перевод в ОРИТН	7 Средний койко-день – $6,6 \pm 1,3$ дн.
Перевод в ОПННД	15 Средний койко-день - $19,8 \pm 2,3$ дн.

Клинический случай

Пациентка Г., 23 года

2014 год

Диагноз: Беременность 1, 32 недели. Роды 1. Внутрипеченочный холестаз беременных.

При поступлении: АсАт 301 Ед/л, АлАт 731 Ед/л, ЩФ 434 Ед/л, билирубин 12 ммоль/л, Нв 120 г/л, тромбоциты 237* 10⁹/л

УЗИ брюшной полости: ЖКБ. Множественные камни желчного пузыря. УЗ - признаки хронического холецистита.

Выписана через 10 дней: Билирубин -11,0 ммоль/м, АсАТ - 234 Ед/л, АлАТ - 435 Ед/л.

Через 7 дней повторная госпитализация в связи с нарастанием зуда: АсАТ -163 Ед/л, АлАТ - 434 Ед/л.

Выписана через 10 дней: Билирубин- 14,5 ммоль/л, АсАТ = 69 Ед/л, АлАТ-174 Ед/л.

В 36 недель 5 дней самопроизвольные роды. Выписана на 4 сутки

Клинический случай

Пациентка Г., 25 лет

2016 год

Диагноз: Беременность 2, 32 недели. Роды 2. Внутрипеченочный холестаз беременных.

При поступлении: АсАт 361 Ед/л, АлАт 930 Ед/л, ЩФ 434 Ед/л, билирубин 18,9 ммоль/л, Нв 115 г/л, тромбоциты $193 \cdot 10^9/\text{л}$

УЗИ брюшной полости: УЗ - картина без патологии.

Выписана через 15 дней: Билирубин -11,0 ммоль/м, АсАТ – 206Ед/л, АлАТ – 442 Ед/л.

В 38 недель самопроизвольные роды. Выписана на 4 сутки.

Клинический случай

Пациентка Х., 38 лет

Диагноз: Беременность 2, 34-35 недель. Роды 1. Монохориальная диамниотическая двойня. Внутрипеченочный холестаз беременных.

При поступлении: АсАт 201 Ед/л, АлАт 431 Ед/л, ЩФ 410 Ед/л, билирубин 10,9 ммоль/л, Нв 101 г/л, тромбоциты $187 \cdot 10^9/\text{л}$

УЗИ брюшной полости: УЗ - картина без патологии.

Выписана через 12 дней: Билирубин - 8,0 ммоль/м, АсАТ - 34 Ед/л, АлАТ - 180 Ед/л.

Через 18 дней повторная госпитализация, АсАТ - 186 Ед/л, АлАТ - 451 Ед/л. Фибриноген 3,28 г/л, АЧТВ 44,5 сек, протромбиновое время 17,1 сек, МНО 1,86.

Гипотоническое кровотечение во время операции кесарево сечение при 2 беременности срочных 1 родах в сроке 37-38 недель.

Гистерэктомия. Дренирование брюшной полости.

Выписана на 7 сутки.

Клинический случай

Пациентка В., 19 лет

Диагноз: Беременность 1, 34-35 недель. Роды 1. Внутрипеченочный холестаз беременных. ХФПН. СЗРП 2 ст. (симметричная форма). Маловодие. Бактериальный вагиноз.

При поступлении: АсАт 130 Ед/л, АлАт 232 Ед/л, ЩФ 427 Ед/л, билирубин 10,3 ммоль/л, Нв 117 г/л, тромбоциты $326 \cdot 10^9/\text{л}$

УЗИ брюшной полости: УЗ - картина без патологии.

Через 17 дней: в связи с декомпенсацией ХФПН выполнена операция: Кесарево сечение в нижнем маточном сегменте.

Выписана на 4 сутки.

Ребенок выписан в 1 месяц жизни.

Выводы

- ВХБ значительно повышает риск преждевременных родов (предикторы – раннее начало (до 34 недель гестации), уровень АлАт >150 Е/л), неблагоприятных исходов у плода (недоношенность, РДС, гипоксия плода), а также способствует развитию и проявлению заболеваний гепатобилиарной системы у матери.
- Раннее родоразрешение пациенток с данной патологией не уменьшает риск развития неблагоприятных неонатальных исходов.





E-mail let-me-win@yandex.ru

Тел. 8 (4912) 44-46-48

Спасибо за внимание!



Рязань 2018

Вопросы...???

