

Клинические рекомендации

Внутрипеченочный холестаз при беременности

Кодирование по Международной статистической
классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **O26.6**

Год утверждения (частота пересмотра): **2020**

Возрастная категория: **Взрослые, Дети**

ID: **KP289**

URL

Разработчик клинической рекомендации

ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ)

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

1. Краткая информация

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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 послеродового разрешения [1], [2] [1–7].

Клиническое значение ВХБ заключается в потенциальном риске для плода (спонтанные или ятрогенные преждевременные роды, асфиксия во время родов, антенатальная гибель плода) [3, 8–11].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Этиология данного заболевания носит мультифакторный характер и до конца не выяснена. В настоящее время выделяют три основные группы этиологических механизмов: генетические, гормональные, средовые [10].

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 [10]. Частота этих мутаций среди пациенток европейской популяции с ВХБ составила 16% [12–15]. 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 [16]. 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 [16].

В настоящее время описаны полиморфизмы 6 генов-каникулярных 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 [13].

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 [10, 16].

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. К факторам риска развития ВХБ относят ГСД, преэклампсия, дефицит селена, витамина D, многоплодная беременность, возраст женщины старше 35 лет [16], а также 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 [

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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.

Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

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

Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Не применимо.

Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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 [4, 5, 10]. Затем кожный зуд приобретает генерализованный характер [11]. 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 и внутриутробную гибель плода, а также 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 сократительность, 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 [22]. Риск осложнений при ВХБ статистически увеличивается при уровне общих желчных кислот ≥ 40 мкмоль/л и раннем (до 33 недель) развитии заболевания

По данным разных исследований, в группе пациенток с уровнем общих желчных кислот ≥ 100 мкмоль/л внутриутробная гибель плода встречалась в 10-15% случаев и чаще всего - после 37 недель

ВХБ может оказывать неблагоприятное влияние на состояние плода, приводя к развитию гипоксии, низкой массе тела при рождении, патологии печени, респираторного дистресс-синдрома в 10 – 44% случаев

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 холестазе 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 [6], 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. ■

Дифференциальная диагностика

ВХБ может быть диагностирован только при отсутствии других причин, которые могут вызвать поражение печени. В первую очередь, необходимо исключить заболевания, при которых высока вероятность крайне неблагоприятных исходов для матери и плода

Жалобы и анамнез

Основным симптомом ВХБ является кожный зуд (при исключении других причин). Первоначально он локализуется преимущественно на стопах и ладонях[1]. 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.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Физикальное обследование

Рекомендовано производить осмотр на наличие/отсутствие эскориаций, желтушности склер и кожного покрова беременным с жалобами на кожный зуд и при лабораторных признаках ВХБ

Рекомендован ежедневный самоподсчет количества и характера шевелений плода в целях контроля состояния плода

Лабораторные диагностические исследования

Рекомендовано еженедельное исследование уровня желчных кислот в крови, определение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови, исследование уровня общего билирубина и билирубина связанного (конъюгированного) в крови в целях своевременного выявления ВХБ

Не рекомендовано определение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови в целях установления диагноза и дифференциальной диагностики в связи с низкой информативностью во время беременности

Рекомендовано определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме.

Рекомендовано 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 [1 Инструментальные диагностические исследования

Рекомендовано проведение ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости беременным с аномальными биохимическими тестами в целях исключения подпеченочной желтухи различной этиологии

При необходимости уточнения диагноза или при спорной картине, полученной при УЗИ, рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости [

рекомендован 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)

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) -

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 протоколам

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

Не
применимо.

Реабилитация

Профилактика

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 [54].

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 [4, 5].

Организация оказания медицинской помощи

Необходимо своевременно на амбулаторном этапе решить вопрос о госпитализации беременной в стационар для лечения, выбора срока и метода

родоразрешения [10, 45]. 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:

1. Ранний (менее 26 недель) дебют заболевания.
2. Неэффективность консервативной терапии в течение 7 дней.
3. Проведение терапии эфферентными методами.
4. Возникновение осложнений беременности.
5. Сохраняющиеся симптомы холестаза или его рецидив после лечения в 36 и более недель для родоразрешения.

Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

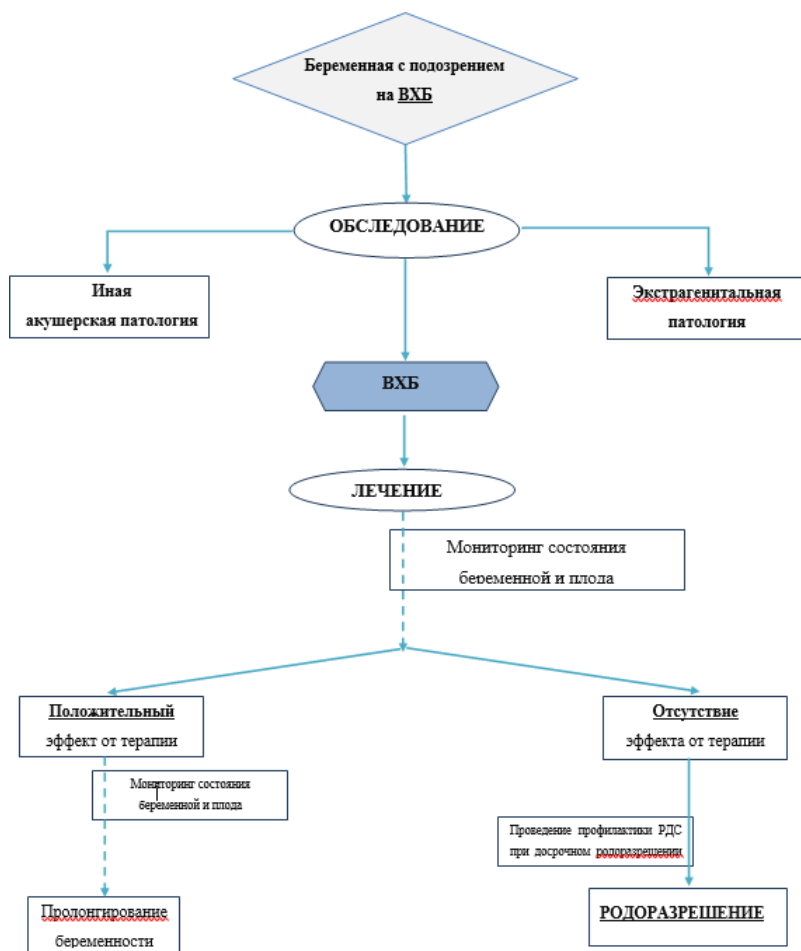
Не применимо.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Рекомендован самоподсчет шевелений плода	C	3
2.	Назначен еженедельный мониторинг биохимических параметров (общие желчные кислоты, АЛТ, АСТ, билирубин)	B	3
3.	Назначено определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме	B	3
4.	Назначено исследование биохимических параметров (общие желчные кислоты, АЛТ, АСТ, билирубин) спустя 10 дней после родов	C	3
5.	Назначена урсодезоксихолевая кислота (УДХК)	A	1

6.	Назначено внутривенное или внутримышечное введение адеметионина (SAM) при неэффективности УДХК в стандартных дозах	A	1
7.	Назначена профилактика РДС плода при раннем развитии ВХБ в сроках 26-34 недель	A	1
8.	Проведено досрочное родоразрешение (до 37 недель) при нарушении состояния плода и неэффективности терапии	B	2
9.	Проведены преиндукция и индукция родов согласно принятым протоколам	C	3
10.	Проведен непрерывный интранатальный мониторинг	B	

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



Дифференциальная диагностика внутрипеченочного холестаза беременных

Симптомы	ВХБ	Острая жировая печень беременных	HELLP-синдром, преэклампсия	Острый вирусный гепатит
Срок беременности	2-3 триместр	3 триместр	2-3 триместр, послеродов	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 (снижение уровня гемоглобина, шизоцитоз, повышенный уровень ЛДГ, отрицательные пробы Кумбса)	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
Симптомы	ВХБ	Острая жировая печень беременных	HELLP-синдром, преэклампсия	Острый вирусный гепатит
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 IgM)
Материнская смертность (%)	0	7-18	1-25	10-20
Перинатальная смертность (%)	0,4-1,4	9-23	11	0,5 - 4
Рецидив при последующих беременностях (%)	45-70	20-70	4-19	Нет

Внутрипеченочный холестаза при беременности – это осложнение второй половины беременности, связанное с нарушением функции печени. При этом заболевании происходит избыточное поступление желчных кислот в кровяное русло.

Основным симптомом этого заболевания является кожный зуд. При его появлении Вам следует как можно скорее обратиться к врачу, который назначит биохимический анализ крови с печеночными пробами и обязательным определением уровня желчных кислот. Повышенное содержание желчных кислот в крови беременной является основным критерием диагностики этого состояния. При этом могут встречаться и другие отклонения от нормы в лабораторных показателях, которые требуют проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями и осложнениями беременности.

Внутрипеченочный холестаза беременных в ряде случаев сопровождается достаточно сильным кожным зудом, а при высоком уровне желчных кислот может привести к ухудшению состояния плода, вплоть до его внутриутробной гибели при отсутствии должного лечения и динамического наблюдения. Поэтому следует помнить о необходимости строгого выполнения рекомендаций врача. Вы должны следить за частотой и характером шевелений плода и регулярно проходить кардиотокографическое и доплерометрическое исследование (ультразвуковую доплерографию маточно-плацентарного кровотока).

При установлении окончательного диагноза врач назначает лечение препаратами урсодезоксихолиевой кислоты. Терапия проводится под тщательным регулярным контролем за состоянием беременной и плода. В ряде случаев показана госпитализация в родильный дом для обследования, лечения и наблюдения. В качестве дополнительного препарата может назначаться адеметионин. Оба этих лекарственных средства разрешены к использованию у беременных и не оказывают неблагоприятного воздействия на плод.

При отсутствии достаточного эффекта от лекарственной терапии могут применяться эфферентные методы лечения – плазмаферез, который также не противопоказан беременным. Его эффективность доказана целым рядом исследований.

При внутрипеченочном холестазае родоразрешение осуществляется по акушерским показаниям, то есть самостоятельные роды не противопоказаны. Но сроки и методы родоразрешения у каждой конкретной женщины определяются индивидуально, так как в большинстве случаев роды следует провести раньше 40 недель (37 – 38 недель) из-за повышенного риска внутриутробной гибели плода с увеличением срока беременности. В зависимости от состояния родовых путей врач может предложить какой-либо метод подготовки родовых путей и индукции родов.

Из-за повышенного риска геморрагических и гипоксических осложнений новорожденные при внутрипеченочном холестазах требуют тщательного наблюдения, своевременного обследования и лечения по показаниям.

В послеродовом периоде в большинстве случаев лечение не требуется, так как происходит быстрая нормализация лабораторных параметров. Но следует помнить о более высоком риске развития внутрипеченочного холестаза при повторных беременностях.