



**ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ имени  
академика В. И. Кулакова» Министерства Здравоохранения Российской  
Федерации  
Терапевтическое отделение**

# **ЦИТОЛИЗ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ, ОСНОВАННОЕ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ**

Карцева Варвара Сергеевна  
м.н.с., врач-терапевт

врач-гастроэнтеролог

Чухарева Наталья Александровна

к.м.н., н.с., врач-терапевт, врач-клинический фармаколог

Санкт-Петербург  
2018г.

# ЛАБОРАТОРНЫЕ СИНДРОМЫ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

coggle

made for free at coggle.it



# ПРИЧИНЫ ПОВЫШЕНИЯ АЛТ И АСТ

**Печеночные(АСТ>АЛТ):** алкогольная болезнь печени, цирроз, ишемический гепатит, застойная гепатопатия, синдром Бадда-Киари, повреждение печеночной артерии, полное парентеральное питание

**Печеночные (АЛТ>АСТ):** неалкогольная жировая болезнь печени, острые и хронические вирусные гепатиты, лекарственное поражение печени, токсическое поражение печени, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит, метастазы, сепсис, болезнь Вильсона-Коновалова, дефицит альфа1-антитрипсина, острая обструкция общего желчного протока, целиакия, травма или операция, миелопролиферативные заболевания, **HELLP-синдром, острая жировая печень беременных, внутрипеченочный холестаз беременных**

**Внепеченочные:** повреждение скелетных мышц, повреждение миокарда, заболевания щитовидной железы, гемолиз, надпочечниковая недостаточность, макро-АСТ, тепловой удар, **неукротимая рвота беременных**, интенсивная физическая нагрузка

# Заболевания печени de novo

## Интеркуррентные заболевания печени



Беременность

I триместр

II триместр

III триместр

Роды

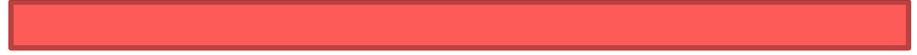
п/р период



Внутрипеченочный холестааз беременных



Преэклампсия/HELLP-синдром



Острая жировая печень беременных



Hyperemesis gravidarum



# АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ С ПОВЫШЕНИЕМ ПЕЧЕНОЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ (I триместр)

**Жалобы:** слабость, утомляемость, тошнота, рвота, повышение температуры тела, желтуха, кожный зуд, сыпь

**Анамнез:** срок беременности, заболевания ЖКТ в анамнезе, лекарственный анамнез за ближайшие 6 месяцев

**Осмотр:** желтуха, сыпь, стигмы хронического заболевания печени, гепатоспленомегалия, признаки печеночной энцефалопатии

**Лабораторный контроль:** Hb, Tr, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, ЛДГ, альбумин, МНО, ПВ

**Иск.:** вирусные гепатиты, лекарственное поражение печени (отмена ЛС)

**Другое:** ANA, ASMA, anti-LKM, IgG, церулоплазмин, обмен Fe

**Поражение печени, ассоциированное с беременностью (I-II триместр):** неукротимая рвота беременных

HAV IgM; HEV IgM; HBs Ag, a-HBcore IgM; IgM CMV; a-VCA IgM EBV, a-EA EBV IgG; + УЗИ ОБП

Снижение массы тела  $\geq 5\%$ , дегидратация, выраженная кетонурия

# АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ С ПОВЫШЕНИЕМ ПЕЧЕНОЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ (II, III триместр)

**Жалобы:** слабость, утомляемость, тошнота, рвота, повышение температуры тела, повышение АД  $\geq 140$  и  $90$  mm Hg, желтуха, кожный зуд, сыпь

**Анамнез:** срок беременности, заболевания ЖКТ в анамнезе, лекарственный анамнез за ближайшие 6 месяцев

**Осмотр:** желтуха, сыпь, стигмы хронического заболевания печени, гепатоспленомегалия, эскориации, АД  $\geq 140$  и  $90$  mm Hg, признаки энцефалопатии

**Лабораторный контроль:** Hb, Tr, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, ЛДГ, альбумин, МНО, ПВ, протеинурия, маркеры ПЭ

**Поражение печени, ассоциированное с беременностью:** ВХБ, HELLP, острая жировая печень беременных, преэклампсия, эклампсия

**Иск.:** вирусные гепатиты, лекарственное поражение печени (отмена ЛС)

**Другое:** ANA, ASMA, anti-LKM, IgG, церулоплазмин, обмен Fe

HAV IgM; HEV IgM; HBs Ag, a-HBcore IgM;  
IgM CMV; a-VCA IgM EBV, a-EA EBV IgG;  
+ УЗИ ОБП

# Дифференциальная диагностика ВХБ, HELLP - синдрома, острой жировой печени беременных

	<b>ВХБ</b>	<b>HELLP-синдром</b>	<b>Острая жировая печень беременных</b>
<b>% беременностей</b>	0,1 - 1,0	0,2-0,4	0,005 - 0,01
<b>Триместр</b>	2 или 3	3 или послеродовой период	3 или послеродовой период
<b>Семейный анамнез</b>	отягощен	нет	отягощен
<b>Презклампсия</b>	нет	<b>да</b>	50%
<b>Клиническая картина</b>	<b>кожный зуд, ↑АЛТ, АСТ, ОЖК</b>	<b>↓ Tr ↑ АЛТ/АСТ, Гемолиз</b>	<b>Печеночная недостаточность</b>
<b>АЛТ</b>	умеренный - 10-20N	умеренный - 10-20N	5-15N
<b>Общий билирубин</b>	< 85 мкмоль/л	< 85 мкмоль/л	< 85 мкмоль/л
<b>Визуализация</b>	норма	гематомы, разрывы печени	жировая инфильтрация
<b>Материнская смертность, %</b>	0	1-25	7-18
<b>Перинатальная смертность, %</b>	0,4-1,4	11	9-23
<b>Рецидивы, %</b>	45-70	4-19	20-70

# Классификация HELLP-синдрома



## I. По количеству лабораторных отклонений

- полный (все 3 признака: МАГА, цитолиз, тромбоцитопения)
- парциальный (1 или 2 признака)

## II. Классификация Tennessee

- Тг < 100.000 тыс
- ЛДГ > 600 Ед/л
- АСТ > 70 Ед/л

## III. Классификация Mississippi (по уровню тромбоцитов)

- I класс: < 50.000 тыс. (АСТ, АЛТ > 70 Ед/л, ЛДГ > 600 Ед/л)
- II класс: 50.000-100.000 тыс. (АСТ, АЛТ > 70 Ед/л, ЛДГ > 600 Ед/л)
- III класс: 100.000 - 150.000 тыс. (АСТ, АЛТ > 40 Ед/л, ЛДГ > 600 Ед/л)

# Клинические рекомендации



## EASL Clinical guidelines: management of cholestatic liver disease, 2009

- УДХК 10-20 мг/кг - терапия первой линии - уменьшает кожный зуд и улучшает лабораторные показатели (I/B1), однако нет достаточных данных, что УДХК защищает от неонатальных осложнений (II-1/C2)
- SАМе менее эффективен, чем УДХК, но может иметь дополнительный эффект
- при неэффективности терапии первой линии возможно увеличение дозы УДХК до 25 мг/кг или использование комбинации УДХК+SАМе
- возможно рассмотрение назначения рифампицина на индивидуальной основе
- ГКС не могут быть адекватным лечением ВХБ
- топические эмоленты безопасны, но их эффективность неизвестна

## RCOG Green-top Guideline No 43. Obstetric Cholestasis, 2011

- УДХК уменьшает кожный зуд и улучшает лабораторные показатели (A/1+)
- необходимо проинформировать женщину, что нет достаточного количества исследований касательно того, что УДХК защищает от преждевременных родов и безопасен для плода и новорожденного (A/1+)

# Клинические рекомендации



## RCOG Green-top Guideline No 43. Obstetric Cholestasis, 2011

- недостаточно исследований подтверждающих, что SАMе эффективен в отношении контроля материнских симптомов или улучшения исходов со стороны плода, и его прием не рекомендуется (A/1+)
- местные средства (например, крем с ментолом), нет исследований поддерживающих или опровергающих их эффективность, согласно клиническим наблюдениям способны уменьшать кожный зуд у некоторых женщин (С)
- применение дексаметазона не является первой линией в лечении, не должно быть вне рамок рандомизированного исследования, назначается только после обстоятельной беседы с женщиной (D)
- По показаниям (↑ ПВ) может быть рекомендован прием витамина К 5-10 мг/сутки

## ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy, 2016

- УДХК 10-15 мг/кг - первая линия в лечении ВХБ

## Клинические рекомендации



### SA Maternal & Neonatal Community of Practice Clinical Guideline: Obstetric Cholestasis, 2016

- первая линия: УДХК 750 мг/сут , при тяжелом холестазае (ОЖК > 40 мкмоль/л) 1500 мг/сут, в резистентные случаях 2250 мг/сут
- вторая линия Рифампицин 300 мг \*2 раза/сут
- активированный уголь и холестерамин могут использоваться для связывания желчных кислот в кишечнике, однако есть неблагоприятные эффекты (↑ ПВ).  
Необходимы дальнейшие исследования
- цетиризин 10 мг 1-2 р/сутки или прометазин 25 мг/сутки могут быть эффективны при купировании кожного зуда
- витамин К 10 мг 1р/сутки при ↑ ПВ
- местные средства (например, крем с ментолом), ванны с бикарбонатом натрия (симптоматическое лечение кожного зуда)



# Interventions for treating cholestasis in pregnancy (The Cochrane Collaboration)

- 21 исследование, 1997 женщин
- 11 схем лечения, 15 пар сравнения
- препараты: плацебо, УДХК, SAmе, гуаровая камедь, активированный уголь, дексаметазон, шалфей, 2 травяных отвара (Danxiaoling, Yiganling - китайская народная медицина)
- исходы: первичные (кожный зуд, преждевременные роды, дистресс/асфиксия/неонатальная гибель плода), вторичные (концентрация ОЖК, АЛТ, частота к/с, кровотечения в послеродовом периоде, побочные эффекты ЛП, попадание мекония в околоплодные воды, спонтанные или ятрогенные роды до 37 недели, необходимость наблюдения новорожденного в отделении интенсивной терапии)

## Общие выводы



- существует доказательство эффективности УДХК в уменьшении кожного зуда, однако этот эффект выражен не сильно
- необходимо информировать женщин о том, что нет достаточных доказательств, что прием УДХК улучшает перинатальные исходы
- нет достаточных данных чтобы рекомендовать SAME, активированный уголь, гуаровую камедь, дексаметазон, холестирамин, травы китайской народной медицины для лечения женщин с ВХБ

# Efficacy of Ursodeoxycholic Acid in treating Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis



1. 9 рандомизированных контролируемых исследований (3 двойные слепые)
2. 454 пациентки
3. конечные точки:
  - полное разрешение кожного зуда
  - уменьшение кожного зуда (полное разрешение кожного зуда/его уменьшение более чем на 50%)
  - нормализация АЛТ
  - уменьшение АЛТ < 50%
  - уменьшение концентрации ОЖК < 50%
  - спонтанные или ятрогенные роды до 37 недели беременности
  - спонтанные преждевременные роды
  - дистресс-синдром плода (асфиксия/меконий в околоплодных водах)
  - внутриутробная гибель плода
  - дистресс-синдром новорожденных
  - оценка по шкале Апгар <7 на 5 минуте
  - госпитализация новорожденного в блок интенсивной терапии

# Efficacy of Ursodeoxycholic Acid in treating Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis

**Table 1.** Characteristics of the Selected Randomized Controlled Trials

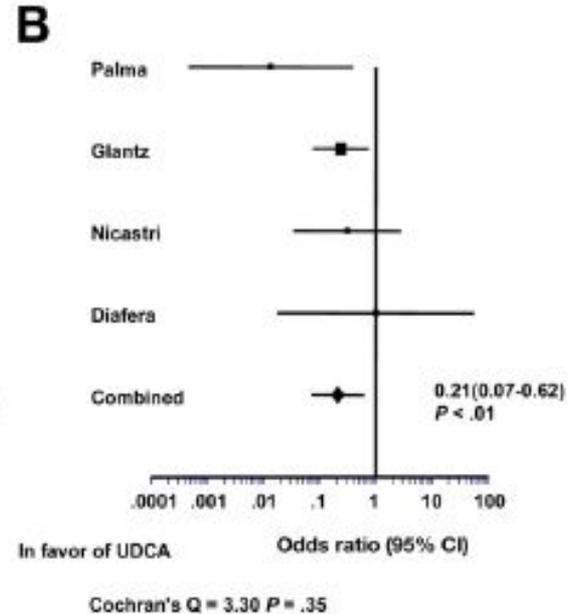
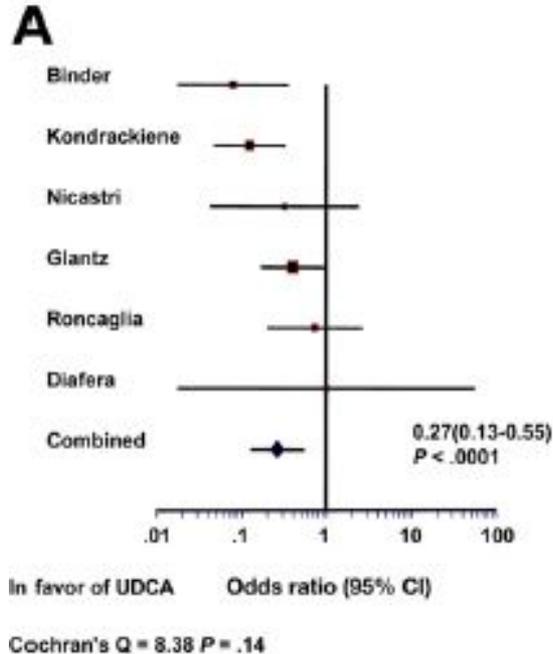
First author (reference)	Year	Double blinded	Number of multiple pregnancies in the study	Controls	Number of patients in each control group	Number of patients in UDCA group	UDCA dose (mg/d)	Planned duration of treatment
Diafera A <sup>18</sup>	1996	Yes	0	Placebo	8	8	600	20 Days
Nicastri PL <sup>19</sup>	1998	No	0	SAMe	8	8	600	20 Days
				SAMe+UDCA <sup>a</sup>	8			
				Placebo (vitamin)	8			
Palma J <sup>20</sup>	1997	Yes	1	Placebo	7	8	1000	Until delivery
Floreni A <sup>21</sup>	1996	No	0	SAMe	10	10	450	Until delivery
Roncaglia N <sup>22</sup>	2004	No	3	SAMe	22	24	600	Until delivery
Glantz A <sup>23</sup>	2005	Yes	7	Placebo	47	47	1000	21 Days
				Dexamethasone	36			
Kondrackiene J <sup>24</sup>	2005	No	5 (including 1 triple)	Cholestyramine	42	42	750	14 Days
Binder T <sup>25</sup>	2006	No	0	SAMe	25	26	750	Until delivery
				SAMe+UDCA <sup>a</sup>	27			
Liu Y <sup>26</sup>	2006	No	0	Low fat + vitamin C	34	34	900	14 Days

SAMe, S-adenosyl-methionine; UDCA, ursodeoxycholic acid.

<sup>a</sup>The control groups using SAMe+UDCA were excluded from the meta-analysis.

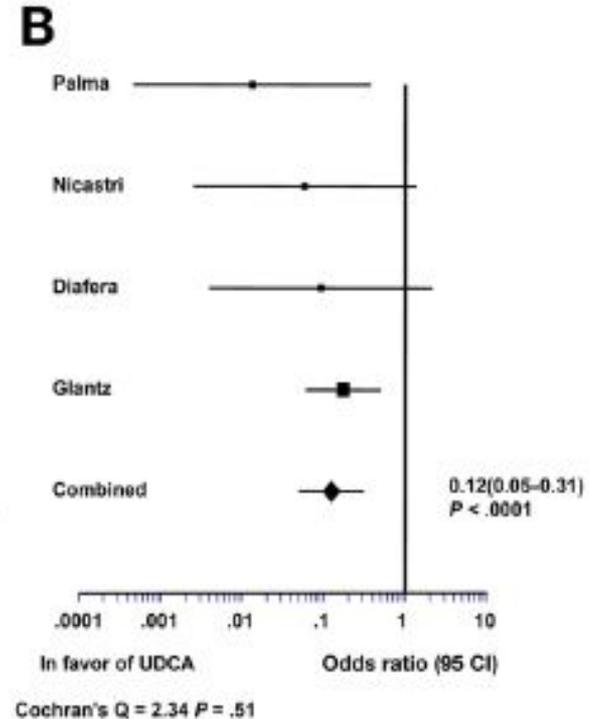
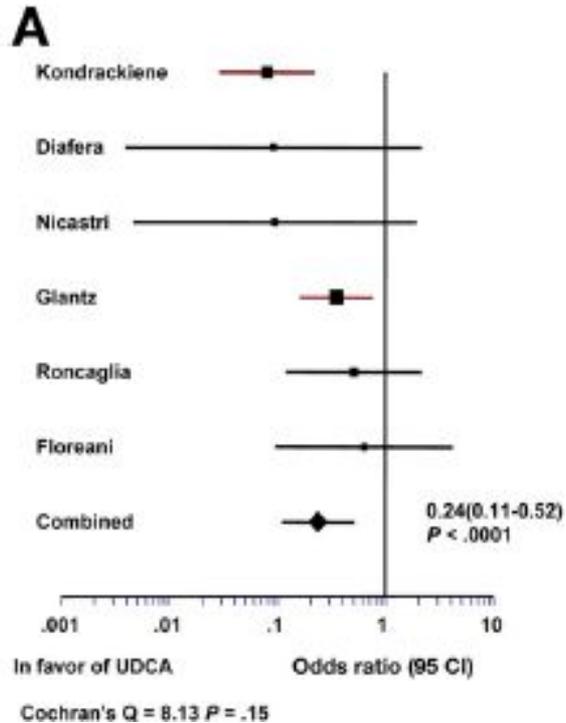
# Efficacy of Ursodeoxycholic Acid in treating Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis

КОЖНЫЙ ЗУД



# Efficacy of Ursodeoxycholic Acid in treating Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis

снижение уровня АЛТ



# Efficacy of Ursodeoxycholic Acid in treating Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis

снижение уровня ОЖК

Decrease of serum bile acid concentrations

Diafera (1996) <sup>18</sup>	8/8	2/8	2/8	0.02 (0.00–0.56)	Removed	0.02 (0.00–0.56)	7.52
Palma (1997) <sup>20</sup>	4/8	2/7	2/7	0.45 (0.06–3.31)	10.21	0.45 (0.06–3.31)	19.18
Nicastri (1998) <sup>19</sup>	7/8	11/16	4/8	0.41 (0.06–3.17)	9.87	0.20 (0.02–1.78)	15.91
Glantz (2005) <sup>23</sup>	11/47	15/83	5/47	0.72 (0.30–1.70)	31.22	0.41 (0.14–1.24)	57.39
Roncaglia (2004) <sup>22</sup>	5/24	3/22	—	0.64 (0.14–2.80)	16.17	—	—
Binder (2006) <sup>25</sup>	24/26	6/25	—	0.03 (0.00–0.16)	Removed	—	—
Floreni (1996) <sup>21</sup>	10/10	5/10	—	0.05 (0.00–1.03)	4.73	—	—
Kondrackiene (2005) <sup>24</sup>	25/42	8/42	—	0.17 (0.06–0.44)	27.81	—	—
Liu (2006) <sup>26</sup>	NA	NA	—	NA	NA	—	—

# Ursodeoxycholic Acid and S-adenosylmethionine for the treatment of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-Analysis

- 5 рандомизированных исследований (311 пациентов)
- Оценивались следующие критерии: кожный зуд, общий билирубин, общие желчные кислоты, АЛТ, АСТ, преждевременные роды, частота оперативных родов, меконий в околоплодных водах

## **Основные выводы:**

- УДХК в сравнении с SAMe в значительно большей степени уменьшает кожный зуд, уровень ОЖК, АЛТ и частоту преждевременных родов
- Комбинированная терапия УДХК + SAMe в большей степени снижала уровень общего билирубина, АСТ и частоту преждевременных родов

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**