



# Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego **dotyczące postępowania w wewnątrzwątrobowej cholestazie ciężarnych**

- **prof. dr hab. Bożena Leszczyńska-Gorzela**  
– Lublin
- **prof. dr hab. Jan Oleszczuk**  
– Lublin
- **dr Beata Marciniak**  
– Lublin
- **prof. dr hab. Ryszard Poręba**  
– Tychy
- **prof. dr hab. Przemysław Oszukowski**  
– Łódź
- **prof. dr hab. Mirosław Wielgoś**  
– Warszawa
- **prof. dr hab. Krzysztof Czajkowski**  
– Warszawa

**Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych (*Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy – ICP*)** stanowi najczęstszą odwracalną chorobę wątroby ściśle powiązaną z ciążą; samoistnie ustępuje po jej rozwiązaniu ale w kolejnych ciążach (45-90%) zwykle ujawnia się ponownie przybierając bardziej nasiloną postać. Do zaburzeń czynności wątroby w ICP dochodzi najczęściej w trzecim trymestrze ciąży, częściej chorują kobiety starsze i w ciąży mnogiej. ICP może wystąpić rodzinnie i częściej u kobiet, u których w trakcie stosowania doustnej antykoncepcji hormonalnej rozwinęła się cholestaza. Do czynników ryzyka choroby można zaliczyć również niepowściągliwe wymioty ciężarnych w obecnej ciąży i ciążę z zapłodnienia pozaustrojowego.

Istotę choroby stanowią zaburzenia w przemieszczaniu składników żółci od podstawno bocznej części hepatocytu do jego bieguna żółciowego. Wiele związków (hormony, cytokiny, leki, endotoksyny) może wpływać na zaburzenie transportu w hepatocycie, zaburzać transport śródkomórkowy i zwiększać przepuszczalność złącz międzykomórkowych, czego efektem jest pojawienie się składników żółci we krwi obwodowej.

Cholestaza ciężarnych stanowi klasyczny przykład cholestazy wewnątrzwątrobowej.

## Epidemiologia

Największa częstość występowania obserwowana była w Chile i Boliwii (5-15%). W tych krajach, częstość ICP ostatnio spadła (do 4%), podczas gdy zwiększyła się w krajach Europy, USA, Azji, Australii i niektórych krajach Ameryki Łacińskiej. W krajach skandynawskich i nadbałtyckich ICP występuje do 2% ciąż, natomiast w innych krajach Europy i Ameryki Północnej częstość występowania jest mniejsza niż 1%. W populacji Azji Południowej częstość występowania wynosi 0,8-1,46%. Na Litwie retrospektywne analizy ujawniły ICP w 0,4% ciąż.

## Etiologia i patogeneza

Etiologia ICP jest wieloczynnikowa z udziałem **zaburzeń hormonalnych i genetycznych** oraz **środowiskowych**.

- Rodzinne występowanie, predyspozycje etniczne i geograficzne oraz nawroty w kolejnych ciążach mogą wskazywać na tło **genetyczne** występowania ICP. Czynniki genetyczne nie są przyczyną choroby, ale mogą sprzyjać

jej występowaniu. Sugeruje się, że mutacje wewnątrzwątrobowych białek transportowych (MDR3), które uczestniczą w wydzielaniu fosfolipidów do żółci stanowią 15% wszystkich przypadków ICP, a heterozygotyczność pod względem defektu genu MDR3 predysponuje do ICP. Hormony płciowe i ich metabolity mogą modyfikować podczas ciąży ekspresję MDR3 doprowadzając do upośledzenia czynności układów transportowych dla wydzielania żółci, co w efekcie może prowadzić do ICP. Kolejnym białkiem transportowym, którego rola jest podnoszona w patogenezie ICP jest białko oporności wielolekowej MRP2 (Multidrug Resistance Related Protein 2); metabolity hormonów sterydowych mogą doprowadzić do zmian w tworzeniu żółci i wydzielaniu bilirubiny. W innej teorii zakłada się uszkodzenie receptora dla ludzkich hormonów steroidowych i ksenobiotyków SXR (Human Steroid and Xenobiotic Receptor), co w efekcie powodowałoby zaburzenia w procesach detoksykacji leków i kwasów żółciowych.

- Dane z wielu badań wskazują na rolę **steroidów płciowych** w etiopatogenezie ICP, a może to potwierdza fakt częstszego występowania ICP w ciążyach wielopłodowych, pojawienie się ICP podczas terapii doustnymi lekami antykoncepcyjnymi, a także ujawnienie choroby w trzecim trymestrze, gdy stężenia zarówno estrogenów, jak i progesteronu jest najwyższe. Metabolizm hormonów płciowych zachodzi w wątrobie, a ich metabolity mogą wpływać na aktywność białek transportujących. Cholestatyczny potencjał niektórych estrogenów, w szczególności 17-β-D-estradiolu, a także pochodnych progesteronu (siarczanowe metabolity) poparty został badaniami doświadczalnymi i klinicznymi. U ciężarnych z ICP (w przeciwieństwie do zdrowych ciężarnych) dochodzi do zwiększenia produkcji metabolitów siarczanowych progesteronu, które oprócz właściwości cholestatycznych, mogą powodować saturację ważnych układów białek transportujących fosfolipidy w wątrobie i w efekcie wywołać ICP.
- Występowanie sezonowe, nawroty w kolejnych ciążyach, obniżenie częstości ICP w krajach, gdzie wcześniej stwierdzono bardzo częste występowanie schorzenia (Chile z 14% do 4%!), sugerują udział **czynników zewnętrznych, żywieniowych**, np. niedobór selenu, nadmiar kwasu erukowego, pestycydów.
- Sugeruje się również rolę wzrostu przepuszczalności jelita dla endotoksyn bakteryjnych u chorych z ICP tzw. „**nieszczelne jelito**” jako możliwe w patogenezie choroby.

- Braku innych chorób powodujących świąd i żółtaczkę,
- Histologicznie stwierdza się martwicę lub apoptozę hepatocytów.

*Biopsja wątroby, ani badanie histopatologiczne nie jest elementem diagnostycznym koniecznym dla postawienia rozpoznania.*

#### Objawy kliniczne i biochemiczne ICP u ciężarnej:

- Świąd bez wysypki skórnej zwykle rozpoczyna się w drugim lub trzecim trymestrze ciąży (po 30 tygodniu), nasila się zazwyczaj w nocy, ma charakter rozlany i często obejmuje wewnętrzne powierzchnie dłoni oraz podeszwy powierzchni stóp. Ze względu na czas występowania (godziny nocne) może prowadzić do bezsenności i drażliwości.
- Łagodna żółtaczka występuje w 10-15% przypadków, zazwyczaj w ciągu 1-4 tygodni od pojawienia się świądu; czasem może być pierwszym objawem.
- Stolce tłuszczowe z zaburzeniami wchłaniania tłuszczów (niedobór witaminy K).
- Wydłużenie czasu protrombinowego z krwawieniami okołoporodowymi.
- Bóle brzucha, nudności i wymioty występują rzadko.
- Cholestaza ciężarnych towarzyszy częściej kamicy pęcherzyka żółciowego i odwrotnie – kamica występuje częściej podczas ciąży powikłanej cholestazą (3-krotnie wyższe ryzyko!).
- Częstsze występowanie ICP u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C (6-16%).
- Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych dotyczących czynności wątroby LFT (*Liver Function Tests*).
  - Największą nieprawidłowością laboratoryjną w ICP jest wzrost stężenia w surowicy kwasów żółciowych (BA), który **może być pierwszą i jedyną nieprawidłowością laboratoryjną**. Stężenie kwasu cholowego zwiększa się bardziej niż kwasu chenodeoksycholowego, powodując znaczne podniesienie stosunku kwasu cholowego/chenodeoksycholowego w porównaniu do kobiet w ciąży bez ICP.

Zwykle za punkt odcięcia dla wartości nieprawidłowych przyjmuje się stężenie przekraczające 10 μmol/l, większość badaczy sądzi, że wartości graniczne mieszczą się w zakresie 6-20 μmol/l.

Całkowite stężenie BA może przekroczyć 10-100 razy normę.

Grupę zdrowych ciężarnych bez objawów klinicznych, z podwyższonym stężeniem BA (>11 μmol/l) zidentyfikowano jako bezobjawową hypercholanemię w ciąży (AHP). Analiza składu kwasów żółciowych w surowicy krwi kobiet z ICP ujawnia zmianę w kierunku wyższego stężenia kwasów, lito cholowego i wolnych kwasów, sugerując ich wpływ predykcyjny w diagnostyce różnicowej ICP i AHP. Należy pamiętać, że prawidłowe stężenie soli kwasów żółciowych nie wyklucza rozpoznania cholestazy ciężarnych.

Uznaje się, że **stężenie BA wyższe niż 40 μmol/l** pozwala rozpoznać **ciężką postać ICP** związaną z ryzykiem porodu przedwczesnego,

## Rozpoznanie

Opiera się na obecności:

- Świądu,
- Podwyższonych wartości kwasów żółciowych w surowicy krwi (>10 μmol/l) oraz aminotransferaz: asparaginianowej, alaninowej i γ-glutamylotranspeptydazy (AspAt, AlAt i GGTP),
- Spontanicznego ustąpienia objawów w ciągu 2-3 tygodni po porodzie,

obecnością zielonego płynu owodniowego, porodu operacyjnego i niskiej oceny noworodka w skali Apgar (<7pkt). U około 80% ciężarnych z ICP, stężenie BA zawiera się w przedziale 10-40µmol/l a wyniki perinatalne są porównywalne z ciążami niepowikłanymi.

- Część autorów uważa, że najczulszym ze standardowych badań jest oznaczenie aktywności AlAt (60-85%), inni autorzy za patognomiczne uważają nieprawidłowe wartości (4-krotny wzrost) fosfatazy alkalicznej (60%) i bilirubiny (14%).

Fosfataza alkaliczna jest markerem o niskiej wartości diagnostycznej ze względu na jej produkcję przez łożysko i kości. Stężenie aminotransferaz (AspAt, AlAt) może być podwyższone 2-10-krotnie u pacjentek ze świądem, a w wyjątkowych przypadkach może przekraczać 1000U/l; stężenie  $\gamma$ -glutamylotranspeptydazy (GGTP) może być podwyższone lub prawidłowe u połowy pacjentek z ICP. Należy pamiętać, że normy aktywności enzymów AspAt, AlAt i GGTP w surowicy oraz bilirubiny są o 20% niższe dla ciężarnych niż u kobiet nie będących w ciąży!

- Inne odchylenia laboratoryjne:
  - Wzrost aktywności dehydrogenazy  $\alpha$ -hydroksymaślanowej korelujący ze wzrostem fosfatazy zasadowej i bilirubiny.
  - Niewielkiego stopnia kwasica metaboliczna.
  - Dyslipidemia przebiegająca ze wzrostem stężenia lipidów całkowitych, cholesterolu całkowitego i wolnego, cholesterolu LDL i apolipoproteiny.
  - Nieprawidłowy test obciążenia glukozą.

Matczyne objawy przemijają szybko po porodzie wraz z normalizacją LFT w surowicy.

## Choroba u płodu

Cholestaza stanowi problem medyczny przede wszystkim ze względu na zagrożenia dla płodu. Etiologia powikłań u płodu związanych z ICP jest słabo poznana, ale uważa się, że wynika ze zwiększonego przepływu kwasów żółciowych do krążenia płodowego, jak wskazuje na to podwyższony ich poziom w płynie owodniowym, w surowicy krwi pępowinowej i smółce. Ryzyko działań niepożądanych na płód rośnie wraz ze wzrostem stężenia BA w surowicy krwi matki.

- ICP zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego (19-60%), obecności smółki w płynie owodniowym (do 27%), bradykardii płodu i zagrażającej zamartwicy wewnątrzmacicznej (do 44%) oraz śmierci wewnątrzmacicznej (0,4-4,1%) zwłaszcza, gdy stężenie kwasów żółciowych w surowicy krwi matki na czczo wynosi >40µmol/l. Należy jednak pamiętać, że natężenie objawów przedmiotowych i podmiotowych u matki nie koreluje z rokowaniem dla płodu. Wyniki monitorowania stanu płodu opisywano jako prawidłowe do kilku godzin przed porodem; wyniki testu niestresowego pozostają prawidłowe do 2 dni, a obserwacja ruchów płodu przez matkę do kilku godzin przed obumarciem płodu.

- ICP zwiększa pasaż smółki w jelitach płodu i stymuluje produkcję prostaglandyn przyczyniając się do obkurczania żyły pępowinowej co prowadzi do drastycznej redukcji przepływu pępowinowego. Istnieją również teorie o bezpośrednim działaniu BA na komórki mięśnia sercowego prowadzącym do arytmii i nagłego zatrzymania krążenia.
- Aspiracja kwasów żółciowych lub ich gromadzenie w krwiobiegu płodu jest odpowiedzialne za zwiększoną częstość występowania RDS w ICP. Na modelach zwierzęcych wykazano, że kwasy żółciowe powodowały ciężkie chemiczne zapalenie płuc oraz obrzęk płuc. Ponadto, dotchawicze wstrzykiwanie kwasów żółciowych u królików powodowało niedodmę, naciek eozynofilowy i tworzenie zespołu błon szklistych, które mogą być odwrócone przez podanie surfaktantu.

## Postępowanie położnicze obejmuje:

- **zmniejszenie objawów i zaburzeń biochemicznych u matki oraz zminimalizowanie ryzyka zagrożenia płodu**, porodu przedwczesnego i nagłej śmierci płodu. Proponowano wiele strategii dla poprawy wyników położniczych i chociaż nie znaleziono idealnego sposobu nadzoru nad płodem w ICP, ściśle monitorowanie jego stanu jest zalecane we wszystkich przypadkach (KTG, USG oraz liczenie ruchów płodu przez ciężarną).

W celu znalezienia metody umożliwiającej przewidywanie wewnątrzmacicznego obumarcia płodu stosowano wiele technik monitorowania jego dobrostanu. Należą do nich: KTG, USG, amniocenteza z oceną obecności smółki w płynie owodniowym lub oznaczenie stosunku stężenia lecytyny do sfingomieliny jako wskaźnika dojrzałości płuc, przezszykową amnioskopię pozwalającą na uwidocznienie smółki po 36 tygodniu ciąży oraz liczenie ruchów płodu przez ciężarną.

- Ciężarna z rozpoznaną ICP powinna być niezwłocznie hospitalizowana oraz poddana ścisłej diagnostyce i intensywnemu leczeniu. Postępowanie takie powinno obejmować:
  - Reżim łóżkowy – pozycja leżąca powoduje najlepszy przepływ krwi przez wątrobę; nawet niewielki wysiłek fizyczny powoduje wzrost oporu w naczyniach pępowinowych,
  - Działania wspierające obejmują dietę lekkostrawną, niskotłuszczową, unikanie stresu,
  - Oznaczenie LFT 1 x w tygodniu (po porodzie wyniki mogą być niemiernodajne ze względu na wzrost aktywności transaminaz związany z czynnością skurczową macicy),
  - Badanie ultrasonograficzne nadbrzusza,
  - Oznaczenie układu krzepnięcia 1 x w tygodniu,
  - Monitorowanie dobrostanu płodu dostępnymi metodami biofizycznymi,
  - Farmakoterapię,
  - Przeprowadzenie diagnostyki różnicowej (wirusowe zapalenia wątroby, preeklampsja, zespół HELLP, przewlekłe zapalenia wątroby również autoimmunologiczne, kamica pęcherzyka żółciowego, żółtaczk mechaniczne, schorzenia dermatologiczne),

- Terapeutyczne zakończenie ciąży w przypadku ciężkiej choroby matki i/lub zagrożenia płodu.

Indukcja porodu przy niepowikłanej łagodnej ICP zalecane jest po zakończeniu dojrzałości płuc w 36-38 tygodniu ciąży. W przypadku towarzyszącej żółtaczki, ukończenie ciąży zaleca się od 34 tygodnia ciąży. Należy rozważyć ryzyko niedojrzałości przy porodzie przedwczesnym w stosunku do ryzyka wewnątrzmacicznego obumarcia płodu.

## Leczenie farmakologiczne

Celem leczenia farmakologicznego w ICP jest zmniejszenie objawów u matki oraz poprawa wyników położniczych. Zanim wprowadzono do leczenia kwas ursodeoksycholowy (UDCA), stosowano z różnym skutkiem wiele innych leków m.in. benzodiazepiny, leki przeciwhistaminowe, deksametazon, cholestyraminę.

### Kwas ursodeoksycholowy (UDCA)

UDCA należy do naturalnie występujących hydrofilowych kwasów żółciowych; u ludzi stanowi ok. 3% całej puli kwasów żółciowych. Stosowany jest z pozytywnym efektem w leczeniu pierwotnej marskości żółciowej i innych zaburzeń cholestatycznych. Lek ten jest dobrze tolerowany przez ciężarne; nie obserwuje się negatywnych skutków jego stosowania dla matek i płodów/novorodków. Mechanizm działania leku wydaje się polegać na wypieraniu hydrofobowych endogennych soli kwasów żółciowych z całej puli, chroniąc tym samym błonę komórek wątrobowych przed ich toksycznym działaniem. Wzmaga ponadto usuwanie kwasów żółciowych z organizmu płodu przez łożysko. W modelach *in vitro* chroni kardiomiocyty szczurów przed zaburzeniami rytmu spowodowanymi działaniem kwasów żółciowych. Wykazano również jego efekty antyapoptotyczne oraz zmniejszające przepuszczalność błon mitochondrialnych dla jonów, a także właściwości skutkujące obniżeniem cholestatycznych pochodnych estrogenów w surowicy i wzrostem wydalania w moczu pochodnych siarczanowych progesteronu.

Chociaż nie wszyscy autorzy znajdują uzasadnienie do stosowania UDCA w cholestazie ciężarnych, zarówno badania własne, jak i z wielu innych ośrodków pozwalają uznać UDCA za lek z wyboru w farmakoterapii ICP.

Kwas ursodeoksycholowy (UDCA) obecnie stanowi najbardziej obiecującą opcję terapeutyczną w ICP. UDCA stosowany jest doustnie w dawce 10-16 mg/kg/dobę, co w praktyce oznacza podawanie leku 2-3x na dobę po 250-300mg.

Dane z piśmiennictwa wskazują, że w niektórych przypadkach cholestazy opornych na leczenie UDCA, korzyści może przynieść podawanie S-adenozylometioniny lub rifampicyny.

### Witamina K

ICP wiąże się z ryzykiem zaburzenia wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach z powodu ograniczonego krążenia jelitowo-wątrobowego kwasów żółciowych i dalszym ograniczeniem wchłaniania w jelicie krętym. Dodatkowo dochodzi do zwiększenia wydalania tłuszczów w stolcach (stolce tłuszczowe). Wydaje się celowe podawanie rozpuszczalnej w wodzie witaminy K w dawce 10mg/dobę w celu uzupełnienia jej niedoboru u matki i płodu, a tym samym zmniejszenia ryzyka krwotoku poporodowego oraz krwawień płodowych i noworodkowych.

### Asparaginian ornityny

Aminokwas ten bierze udział w syntezie mocznika z amoniaku w wątrobie, przyspiesza procesy odtruwania w komórkach wątroby i mózgu oraz wpływa na przemianę węglowodanów, tłuszczów i białek. W niektórych przypadkach ciężkich cholestaz stosuje się (ze wskazań gastroenterologów) asparaginian ornityny doustnie w dawce 3g, 1-3x na dobę podczas posiłków.

### Piśmiennictwo u autorów