

Cholestaza wewnątrzwątrobowa w ciąży

Cholestasis of pregnancy

Agata Karowicz-Bilińska

I Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Klinika Patologii Ciąży, Łódź, Polska

Streszczenie

Cholestaza wewnątrzwątrobowa jest jedną z dysfunkcji wątroby obserwowaną podczas ciąży. Klinicznie manifestuje się uporczywym, nasilającym się świądem skóry, którego przyczyną są podwyższone stężenia kwasów żółciowych. Najczęściej pojawia się w trzecim trymestrze ciąży, ale coraz częściej również w drugim. Etiologia cholestazy nie jest do końca poznana. Jest to zaburzenie funkcji komórki wątrobowej występujące jedynie podczas ciąży i wraz z ciążą przemijające. Dużą rolę odgrywają siarkowe metabolity progesteronu oraz czynniki genetyczne. Diagnostyka polega na ocenie stężenia kwasów żółciowych oraz enzymów wątrobowych. Ze względu na stężenie kwasów żółciowych można podzielić cholestazę na postać łagodną (stężenie kwasów żółciowych między 10 a 20 $\mu\text{mol/l}$), umiarkowaną (20–40 $\mu\text{mol/l}$) i ciężką (> 40 $\mu\text{mol/l}$). Cholestaza powoduje wzrost ryzyka niedotlenienia oraz zgonu wewnątrzmacicznego, obecności smółki w płynie owodniowym i ryzyka RDS, porodu przedwczesnego, stanu przedrzucawkowego, zakończenia ciąży drogą cięcia cesarskiego, a także krwotoku poporodowego. Postępowaniem z wyboru jest monitorowanie parametrów biochemicznych cholestazy, stanu wewnątrzmacicznego płodu oraz podawanie kwasu ursodeoksycholowego i w zależności od skuteczności terapii nawet przedwczesne zakończenie ciąży.

Słowa kluczowe: cholestaza wewnątrzwątrobowa, ciąża, kwas ursodeoksycholowy

Gin. Perinat. Prakt. 2019; 4, 1: 16–22

Wstęp

Cholestaza wewnątrzwątrobowa w ciąży (*intrahepatic cholestasis of pregnancy*, ICP) jest jedną z dysfunkcji wątroby obserwowaną podczas ciąży. Upośledzenie czynności wątroby w ciąży może również występować między innymi w zespole HELLP oraz ostrym stłuszczeniu wątroby [1]. Różnicowanie chorób wątroby w ciąży obrazuje tabela 1.

Cholestaza wewnątrzwątrobowa w ciąży klinicznie manifestuje się uporczywym, nasilającym się świądem skóry. Początkowo, najczęściej świąd dotyczy stóp i dłoni, ale może dotyczyć całego ciała. Choroba ta najczęściej pojawia się w trzecim trymestrze ciąży, ale coraz częściej opisywane są przypadki wcześniejszego jej występowania [2].

Świądowi towarzyszą nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, podwyższenie stężeń enzymów: transaminaz (alaninowej – AlAt oraz asparaginianowej – AspAt), gammaglutamylotranspeptydazy (GGTP), fosfatazy alkalicznej (ALP) oraz kwasów żółciowych. Cholestaza jest powikłaniem ciąży o dobrym rokowaniu dla matki, ale często poważnym dla płodu, z podwyższonym ryzykiem wcześniactwa i zgonu wewnątrzmacicznego [1,3].

Częstość występowania cholestazy ciężarnych waha się od 0,3 do prawie 28% w zależności od regionu, grup etnicznych, czynników środowiskowych, a nawet pór roku, zwiększając się w miesiącach zimowych. W USA częstość w zależności od stanu waha się od 0,32% do 5,6%. Rozkład zachorowań w Europie również jest zróżnicowany od około 0,5% we Włoszech i Hiszpanii do 1,5% w krajach skandynawskich. Najwyższy odsetek zachorowań wy-

Tabela 1. Dysfunkcje wątroby w ciąży. Na podstawie Kamimura K. i wsp. [4]

Jednostka chorobowa	Niepowściągliwe wymioty	Cholestaza ciężarnych	Preeklampsją eklampsja	Zespół HELLP	Ostre stłuszczenie wątroby
Trymestr ciąży	Pierwszy	Drugi i trzeci	Trzeci	Trzeci	Trzeci
Częstość (%)	0,3–2,0	0,1–1,5	5–10	0,2–0,6	0,01
Objawy kliniczne	Mdłości, wymioty odwodnienie, zaburzenia elektrolitowe, witaminowe	Świąd, miernie podwyższone enzymy wątrobowe, podwyższone kwasy żółciowe, nienasilona żółtaczka	Wysokie ciśnienie krwi, obrzęki, białkomocz, DIC, miernie podwyższone enzymy wątrobowe	Wysokie ciśnienie krwi, obrzęki, białkomocz, miernie lub znacznie podwyższone enzymy wątrobowe	Mdłości, wymioty, hipoglikemia, kwasica mleczanowa, znacznie podwyższone enzymy wątrobowe
Patogeneza	Głodzenie, zaburzenia motoryki żołądka, czynniki hormonalne, psychologiczne	Czynniki hormonalne	Mikroskrzepiny, złogi fibryny, dysfunkcja śródbłonna, aktywacja koagulacji	Mikroskrzepiny, złogi fibryny, dysfunkcja śródbłonna, aktywacja koagulacji	Stłuszczenie mikronaczyń
Podłoże genetyczne	Mutacja LCHAD (<i>Long-chain 3-hydroxyl coenzyme A dehydrogenase</i>), Niedobór palmitoyltransferazy I	Mutacja MDR3, BSEP	Remodeling naczyń, peroksydacja lipidów, czynniki immunologiczne	Remodeling naczyń, peroksydacja lipidów, czynniki immunologiczne	Mutacja LCHAD
Postępowanie	Nawadnianie, uzupełnianie niedoborów, leki przeciwwymiotne	Kwas ursodeoksycholowy	Stabilizacja i kontrola ciśnienia	Wcześniejsze zakończenie ciąży	Wcześniejsze zakończenie ciąży, plazmafereza, przeszczep wątroby
Nawroty	Częste	50–70%	Rzadkie	Rzadkie	U osób z mutacją LCHAD częste

szący 27,6% stwierdzono u Indian plemienia Araukanos zamieszkałych w Chile [5, 6].

Etiologia

Etiologia cholestazy ciężarnych nie jest do końca poznana. Jest to zaburzenie funkcji komórki wątrobowej występujące jedynie podczas ciąży i wraz z ciążą przemijające.

Podczas ciąży obserwuje się zwolnienie przepływu żółci przez zrazik wątrobowy na skutek jej zagęszczenia oraz wpływu hormonów sterydowych, głównie progesteronu na pęcherzyk żółciowy i drogi wyprowadzające żółć. Relaksacja mięśniówki gładkiej powoduje zaburzenie funkcji o charakterze dyskinezy dając spowolnienie przepływu żółci.

Prawdopodobną przyczyną cholestazy jest zachodząca podczas ciąży zmiana składu żółci pod względem proporcji między kwasami żółciowymi hydrofilnymi, a hydrofobowymi na korzyść hydrofobowych. Jako inną możliwą przyczynę wskazuje się efekt działania hormonów,

wysokich stężeń progesteronu oraz nadwrażliwości na estrogeny. Metabolity progesteronu w postaci siarczków progesteronu (3 beta-sulfated progesterone) osiągają podczas ciąży znacznie wyższe stężenia niż poza nią, powodując zaburzenia metabolizmu kwasów żółciowych i cholesterolu. Znacznie podwyższone stężenia siarczków progesteronu, wyższe niż w ciąży fizjologicznej obserwuje się w ciąży powikłanej cholestazą. Siarczki progesteronu mają zdolność do kompetycyjnego hamowania metabolizmu kwasów żółciowych [1].

Działają agonistycznie z kwasami żółciowymi na receptor dla kwasów żółciowych BAR (*bile acid receptor*) nazywany również receptorem farnesoid X (FXR) lub jądrowym receptorem 1H4 (*nuclear receptor 1H4*, NR1H4). Najwyższą gęstość receptora FXR obserwuje się w wątrobie. Naturalnymi ligandami dla niego są kwasy żółciowe. Najważniejszą funkcją tego receptora podczas jego aktywacji jest supresja syntezy kwasów żółciowych z cholesterolu, przez działanie na enzym cholesterol 7-alfa hydroksylazę (CYP7A1). Receptor FXR

bierze również udział w regulacji stężenia trójglicerydów w wątrobie [7].

Siarczki progesteronu mogą również hamować działanie białek transportowych regulujących transport żółci i kwasów żółciowych przez wpływ na przykład na białko transportowe NCTP (*sodium/taurocholate cotransporting polypeptide*), które jest głównym transporterem kwasów żółciowych w cyklu wątrobowo-jelitowym oraz białka BSEP (*bile salt export pump*) z rodziny białek MDR/TAP. BSEP odpowiadające za transbłonowy transport taurocholanów i innych sprzężonych cholanów do żółci jest głównym czynnikiem determinującym tworzenie i przepływ żółci w wątrobie. Hamowanie tych białek transportowych prowadzi do nasilenia cholestazy i hypercholanemii [8, 9].

Ostatnie badania wskazują, że jeden z metabolitów siarczku progesteronu – siarczek epiallopregnanolonu jest znacznie podwyższony u ciężarnych z wewnątrzwątrobową cholestazą (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP), a współwystępowanie jego wysokich stężeń z kwasem cholowym nasila hypercholanemię i prowadzi do zaburzenia ekspresji genów odpowiedzialnych za homeostazę w zakresie kwasów żółciowych. Powoduje to hamowanie receptora FXR zmniejszając wpływ kwasów żółciowych oraz wydzielanie czynnika wzrostu fibroblastów 19 (FGF19) [10]. FGF19 jest białkiem regulującym syntezę kwasów żółciowych i wpływającym na metabolizm lipidów [11].

Zwraca się również uwagę na prawdopodobną rolę czynników genetycznych w patogenezie ICP, co może tłumaczyć endemiczne czy rodzinne występowanie tego powikłania ciąży.

Jedną z częściej występujących mutacji wpływających na wystąpienie cholestazy jest mutacja genu regulującego syntezę białka MDR-3 (*multidrug resistance protein-3*). MDR-3 jest białkiem błonowym zaliczanym do ABC transporterów. Mutacja genu regulującego jego syntezę powoduje upośledzenie czynności układów transportowych wydzielania żółci. Genem kodującym to białko jest gen ABCB4. Białko MDR-3 wpływa również na transport fosfolipidów z hepatocytów do żółci [11].

Na transport kwasów żółciowych wpływa także białko MRP2 (*multidrug resistance protein-2*) należące podobnie jak białko MDR3 do grupy ABC transporterów. Mutacja genu regulującego syntezę białka MRP2 jest często stwierdzana u osób z cholestazą wewnątrzwątrobową.

Cholestaza może również pojawić się u ciężarnych, u których występuje subkliniczne, bezobjawowe wcześniejsze uszkodzenie wątroby, wynikające najczęściej z obecności wirusowego zapalenia wątroby typu C. W Polsce system opieki zdrowotnej nad kobietą ciężarną zobowiązuje do wykonania w pierwszym trymestrze ciąży badania w kierunku obecności przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C, dzięki czemu ciężarne

z dodatnim wynikiem wcześniej są objęte odpowiednią opieką.

W patogenezie cholestazy duże znaczenie wydają się mieć pojedyncze polimorfizmy nukleotydów dotyczące genów ABCB4 białka MDR3 oraz ABCB11 białka BSEP [12].

Wśród innych przyczyn cholestazy na podłożu genetycznym należy wymienić mutacje chromosomu autosomalnego drugiej pary w regionie p-23, mutację genu kodującego syntezę konwertazy angiotensyny.

Do rozwoju cholestazy prowadzi również uszkodzenie receptora dla hormonów sterydowych i ksenobiotyków SXR (*human steroid, human xenobiotic receptor*) prowadząc do zaburzenia detoksykacji leków i kwasów żółciowych [8].

Czynnikami ryzyka wystąpienia cholestazy wewnątrzwątrobowej ciąży są: niepowściągliwe wymioty w pierwszym trymestrze ciąży, ciąża uzyskana w wyniku zapłodnienia pozaustrojowego ze względu na stosowanie dużych dawek leków obciążających wątrobę oraz trzeci trymestr ciąży ze względu na wysokie stężenia siarczku progesteronu uszkadzających białka transportowe. Wśród czynników ryzyka wymienia się również ciążę mnogą, która podnosi ryzyko czterokrotnie, przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, rodzinny wywiad w kierunku cholestazy wewnątrzwątrobowej i zaawansowany wiek matki [13].

Ze względu na czas wystąpienia cholestazy podzielono ją na wczesną przed 28. tygodniem ciąży i późną po 28. tygodniu. W grupie wczesnej cholestazy stwierdzono wyższy odsetek porodów przedwczesnych i zagrożenia wewnątrzmacicznego płodu [13].

Obraz kliniczny

Dominującym objawem cholestazy jest świąd skóry. Jest on efektem działania soli kwasów żółciowych gromadzących się w tkance podskórnej, zdolnych do drażnienia czuciowych zakończeń nerwowych. Objaw ten występuje w 98% przypadków cholestazy. Nasilenie świądu skóry może świadczyć o wzroście stężenia kwasów żółciowych, a tym samym o progresji choroby.

Nasilenie świądu ocenia się jako mierne, gdy nie zaburza snu, średnie, gdy zaburza sen i budzi pacjentkę oraz nasilone, gdy zaburza normalne funkcjonowanie pacjentki. Świąd początkowo dotyczy skóry dłoni i stóp, ale wraz z rozwojem choroby dotyczy może nie tylko całych kończyn, ale również skóry pleców i brzucha. Na skórze obserwuje się przeczosy, często z odczynem zapalnym na skutek bakteryjnych nadkażeń.

Żółtaczką i odbarwienie stolca występuje rzadko i pojawia się około 4 tygodnie po wystąpieniu świądu skóry. Powikłanie to występuje u około 17% kobiet z cholestazą [1].

W ciąży fizjologicznej obserwuje się wyższe stężenia kwasów żółciowych niż poza nią. Wraz z rozwojem ciąży

stężenie kwasów żółciowych rośnie osiągając wartości do 3 $\mu\text{mol/l}$. Zjawisko to zależne jest od sprzężonych z tauryną dwuhydroksykwasów żółciowych. Wartości przekraczające 10 $\mu\text{mol/l}$ są podstawą do rozpoznania cholestazy.

Ze względu na stężenie kwasów żółciowych można podzielić cholestazę na postać łagodną, gdzie wartości kwasów żółciowych mieszczą się między 10 a 20 $\mu\text{mol/l}$, umiarkowaną 20–40 $\mu\text{mol/l}$ i ciężką > 40 $\mu\text{mol/l}$ [14].

Diagnostyka biochemiczna cholestazy to oprócz podwyższonego stężenia kwasów żółciowych wzrost stężenia aminotransferaz, od 3 do 10 razy ponad normę. Im wyższe stężenia, tym masywniejsze jest uszkodzenie komórki wątrobowej. Wartości dehydrogenazy alfa-maślanowej (GGTP) są również podwyższone. Hiperbilirubinemia występuje rzadko i osiąga wartości około 1,5–4 mg/dl. W części przypadków obserwuje się również dyslipidemię z podwyższonymi wartościami trójglicerydów i frakcji LDL, niewielką kwasicę metaboliczną oraz nieprawidłowy wynik testu obciążenia glukozą (oral glucose tolerance test, OGTT).

Kwasy żółciowe zwiększają wrażliwość mięśni gładkich na oxytocynę przez obniżenie progu pobudliwości komórki mięśnia gładkiego. Dają również wzrost stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego oraz wzrost liczby receptorów oxytocynowych. Innym mechanizmem działania jest pobudzenie syntezy prostaglandyn i modyfikacja syntezy sterydów. Kwasy żółciowe na tej drodze wpływają na wzrost zagrożenia porodem przedwczesnym. Na skutek ich działania dochodzi do pobudzenia perystaltyki jelit płodu i oddania smółki. Obecność smółki w płynie owodniowym stanowi zagrożenie zespołem aspiracji smółki, a w jego konsekwencji niewydolności oddychowej wymagającej poporodowo leczenia na oddziale intensywnej opieki.

Działanie kwasów żółciowych na naczynia nie jest do końca wyjaśnione, ale podejrzewa się, że mogą one mieć działanie wazorestrykcyjne powodując niedotlenienie wewnątrzmaciczne płodu.

Kwasy żółciowe o charakterze hydrofobowym mają powinowactwo do fosfolipidowych błon komórkowych. W nadmiarze (głównie kwas cholowy) działają uszkadzająco na błonę komórkową powodując początkowo utratę płynności, a następnie wzrost jej przepuszczalności. Zaburzeniu ulega funkcja mitochondriów nasilając procesy oksydacyjne w komórce prowadzące do peroksydacji lipidów i zapoczątkowując uszkodzenie komórki. Hydrofobowe kwasy żółciowe aktywują komórki Kupffera, które uwalniają substancje o działaniu wolnorodnikowym nasilające stres oksydacyjny prowadzący do uszkodzenia błony komórkowej.

Do uszkodzenia komórki wątrobowej oprócz kwasów żółciowych prowadzić może niedobór selenu, wzrost stężenia kwasu erukowego (omega-8), niedobór glutationu

jako jednego z najważniejszych wewnątrzpochodnych antyoksydantów oraz przewlekłe zatrucie pestycydami.

Uszkodzenie komórki wątrobowej może wywołać zaburzenie produkcji białkowych czynników krzepnięcia skutkujące nasileniem fibrynolizy, wzrostem syntezy plazminy oraz wzrostem stężenia produktów degradacji fibrynogenu i fibryny oraz D-dimerów fibryny. Obserwuje się również obniżenie syntezy antytrombiny III [2].

Ostatnie badania wskazują na korelację cholestazy o ciężkim nasileniu z występowaniem stanu przedrzucawkowego, co sugeruje konieczność diagnostyki w tym kierunku u pacjentek z cholestazą. Preeklampsja pojawia się 2–4 tygodnie po objawach cholestazy – najpierw stwierdza się białkomocz a w dalszej kolejności nadciśnienie [14].

Powikłania dla płodu

Analiza ciąży powikłanych cholestazą wskazuje na wzrost ryzyka niedotlenienia wewnątrzmacicznego w 44% ciąży oraz zgonu wewnątrzmacicznego powyżej 37. tygodnia do 4%. W około 27% przypadków stwierdza się obecność smółki w płynie owodniowym i w związku z tym ryzyko RDS, chemicznego zapalenia płuc oraz niedodmy. Wzrasta ryzyko porodu przedwczesnego, stanu przedrzucawkowego oraz zakończenia ciąży drogą cięcia cesarskiego (do 36%) i krwotoku poporodowego (do 22%) [15].

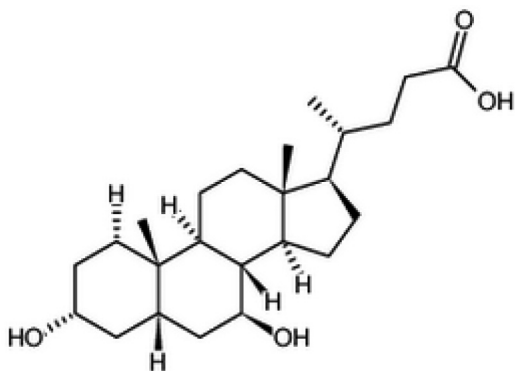
Przypuszcza się, że przyczyną wzrostu ryzyka zgonu wewnątrzmacicznego może być wpływ kwasów żółciowych na restrykcję naczyń prowadzącą do wzrostu oporów naczyniowych i ograniczenia przepływu przez łożysko. Innym mechanizmem mogącym być przyczyną zgonu wewnątrzmacicznego jest bezpośrednie działanie kwasów żółciowych na mięsień sercowy powodujące zaburzenia rytmu i asystolie. Brak zapasów glikogenu w wątrobie ciężarnej i płodu może powodować głęboką hipoglikemię mogącą również być czynnikiem ryzyka zgonu wewnątrzmacicznego [6].

Postępowanie

Celem leczenia zachowawczego jest obniżenie stężenia hydrofobowych kwasów żółciowych przez zastąpienie ich naturalnymi kwasami żółciowymi o charakterze hydrofilowym jakim jest na przykład kwas ursodeoksycholowy (UDCA) (ryc. 1). Wypierają one kwasy hydrofobowe z sąsiedztwa błon komórkowych i je stabilizują, powodują również wzrost wydalania w moczu siarczków progesteronu.

UDCA stosowany jest doustnie w dawce 10–16 mg/kg/dobę, najczęściej zaleca się podawanie leku 2–3 x na dobę po 250–300 mg [16].

Ze względu na ryzyko niedoboru witaminy K biorącej udział w syntezie osoczowych czynników krzepnięcia krwi z grupy protrombiny (II, VII, IX i X) uzasadnione jest jej podawanie u ciężarnych z wydłużonym czasem pro-



Rycina 1. Wzór kwasu ursodeoksycholowego

trombinowym w dawce 10 mg dziennie, celem obniżenia ryzyka krwotoku poporodowego [17]. Leczenie należy prowadzić w warunkach szpitalnych.

Monitorowanie polega na nadzorze nad płodem oraz kontroli parametrów biochemicznych. Stosuje się dietę lekkostrawną i niskotłuszczową. Nadzór nad płodem powinien obejmować obserwację za pomocą aktywności ruchowej płodu, monitorowania kardiokograficznego (KTG) i ultrasonograficznego (USG). Spadek aktywności ruchowej płodu obserwuje się na kilka godzin przed zagrożeniem, a prawidłowe testy NST do 2 dni przed obumarciem płodu. Przydatność przepływów naczyniowych jest w tych przypadkach dyskusyjna.

Badania biochemiczne jak oznaczenie stężenia kwasów żółciowych, enzymów wątrobowych i układu krzepnięcia powinny być wykonywane co najmniej 1 raz w tygodniu [16].

W niektórych przypadkach obserwuje się brak efektu terapeutycznego pomimo zastosowania kwasu ursodeoksycholowego i z tego powodu poszukuje się innych możliwości terapeutycznych na drodze blokowania receptorowego. Dzięki blokowaniu receptorów uzyskuje się modyfikację procesu tworzenia żółci. Do tej grupy substancji należą antagonisty jądrowych receptorów farnesoid X (FXR), retinoid X receptor (RXR), peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α), pregnane X receptor (PXR), błonowy receptor czynnika wzrostu fibroblastów 4 (FGFR4) i apical sodium BA transporter (ASBT) (wpływa podobnie jak UDCA za pomocą 23-C homologu UDCA), błonowy receptor fibroblast growth factor receptor 4 (FGFR4), apical sodowy BA transporter (ASBT) oraz 23-C homolog UDCA [17, 18].

W przypadku braku poprawy biochemicznych wykładników cholestazy i narastania objawów klinicznych należy rozważyć wcześniejsze zakończenie ciąży drogami natury lub cięciem cesarskim po przygotowaniu betametazonem.

W literaturze istnieją publikacje, w których opisywane jest stosowanie innych metod jak podawanie dexametazonu, pomimo ryzyka powikłań krwotocznych w OUN płodu oraz zastosowanie plazmaferezy [19, 20].

Zwraca się również uwagę na możliwość zastosowania obok UDCA s-adenozylometioniny w terapii cholestazy w ciąży, jako leczenia wspomagającego przez synergistyczne działanie z UDCA obniżające stężenie kwasów żółciowych [21, 22].

Termin zakończenia ciąży uzależnia się od stężenia kwasów żółciowych we krwi. Wartości stężeń 10–39 $\mu\text{mol/l}$ obligują do zakończenia ciąży po 38. tygodniu, 40–99 $\mu\text{mol/l}$ po 36. tygodniu a 100 $\mu\text{mol/l}$ i powyżej już po 34. tygodniu ciąży [22, 23].

Pamiętać należy o wzroście zagrożenia niedotlenieniem wewnątrzmacicznym płodu po 38. tygodniu ciąży nawet w przypadku cholestazy o umiarkowanym nasileniu.

Sposób zakończenia ciąży – drogami natury czy cięciem cesarskim zależy od warunków do odbycia porodu i szansy powodzenia jego indukcji [24, 25].

Postępowanie wobec ciężarnych po przebytej w poprzedniej ciąży cholestazie, ze względu na 60% prawdopodobieństwo wystąpienia w kolejnej ciąży, opierać się powinno na profilaktyce za pomocą diety wątrobowej i stosowaniu tłuszczów roślinnych oraz suplementacji preparatami witaminowymi zawierającymi selen i witaminę E. Dopuszcza się również zastosowanie UDCA doustnie w dawce 2 x 300 mg na dobę od drugiego trymestru ciąży.

Ocena wykładników biochemicznych cholestazy powinna być prowadzona od drugiego trymestru ciąży co około 2 tygodnie [3, 9, 15].

Wnioski

1. Cholestaza wewnątrzwątrobową wiąże się z podwyższonym ryzykiem zgonu wewnątrzmacicznego.
2. Leczeniem z wyboru jest stosowanie UDCA.
3. Wartości stężeń kwasów żółciowych są parametrem decydującym o terminie zakończenia ciąży.

Abstract

Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is one of hepatic malfunctions observed in pregnancy. Itching is the main symptom observed in cholestasis of pregnancy as the effect of elevated bile acids. Itching is more common during the third trimester of pregnancy, but sometimes begins earlier, in second trimester. Etiology of cholestasis of pregnancy is still unclear. Cholestasis occurs only in course of pregnancy and resolve rapidly after delivery. The main role in this disorders plays progesterone sulfates metabolites and genetic predisposition. The diagnosis is based on the presence of elevated concentration of bile acids and of aminotransferases in the blood serum. Due to the bile acid concentration cholestasis could be divided into 3 stages: benign (10–20 $\mu\text{mol/L}$), mild ICP (20–40 $\mu\text{mol/L}$) and severe ICP (≥ 40 $\mu\text{mol/L}$) with regard to serum bile acids concentration. Poor perinatal outcome is related to an increased risk of sudden intrauterine death of the fetus, pre-term delivery, meconium-stained amniotic fluid (MSA), preeclampsia, elevated incidence of caesarian section and postpartum hemorrhage. Preferred management is bile acids, fetal wellbeing monitoring, treatment with ursodeoxycholic acid (UDCA) and dependent to the obtained results early elective delivery.

Key words: intrahepatic cholestasis, pregnancy, ursodeoxycholic acid

Gin. Perinat. Prakt. 2019; 4, 1: 16–22

Piśmiennictwo

1. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018; 231: 180–187, doi: [10.1016/j.ejogrb.2018.10.041](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.10.041), indexed in Pubmed: [30396107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30396107/).
2. Mullally BA, Hansen WF. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 2002; 57(1): 47–52, indexed in Pubmed: [11773831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11773831/).
3. Riely CA, Bacq Y. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2004; 8(1): 167–176, doi: [10.1016/S1089-3261\(03\)00131-4](https://doi.org/10.1016/S1089-3261(03)00131-4), indexed in Pubmed: [15062199](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15062199/).
4. Kamimura K, Abe H, Kawai H, et al. Advances in understanding and treating liver diseases during pregnancy: A review. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(17): 5183–5190, doi: [10.3748/wjg.v21.i17.5183](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i17.5183), indexed in Pubmed: [25954092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25954092/).
5. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World Journal of Gastroenterology.* 2009; 15(17): 2049, doi: [10.3748/wjg.15.2049](https://doi.org/10.3748/wjg.15.2049).
6. Wikström Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG.* 2013; 120(6): 717–723, doi: [10.1111/1471-0528.12174](https://doi.org/10.1111/1471-0528.12174), indexed in Pubmed: [23418899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23418899/).
7. Jiao Y, Lu Y, Li Xy. Farnesoid X receptor: a master regulator of hepatic triglyceride and glucose homeostasis. *Acta Pharmacol Sin.* 2015; 36(1): 44–50, doi: [10.1038/aps.2014.116](https://doi.org/10.1038/aps.2014.116), indexed in Pubmed: [25500875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25500875/).
8. Noe J, Kullak-Ublick GA, Jochum W, et al. Impaired expression and function of the bile salt export pump due to three novel ABCB11 mutations in intrahepatic cholestasis. *J Hepatol.* 2005; 43(3): 536–543, doi: [10.1016/j.jhep.2005.05.020](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.05.020), indexed in Pubmed: [16039748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16039748/).
9. Abu-Hayyeh S, Williamson C. Progesterone metabolites as farnesoid X receptor inhibitors. *Dig Dis.* 2015; 33(3): 300–306, doi: [10.1159/000371565](https://doi.org/10.1159/000371565), indexed in Pubmed: [26045261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26045261/).
10. Abu-Hayyeh S, Papacleovoulou G, Lövgren-Sandblom A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy levels of sulfated progesterone metabolites inhibit farnesoid X receptor resulting in a cholestatic phenotype. *Hepatology.* 2013; 57(2): 716–726, doi: [10.1002/hep.26055](https://doi.org/10.1002/hep.26055), indexed in Pubmed: [22961653](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22961653/).
11. Miyata M, Hata T, Yamakawa H, et al. Involvement of multiple elements in FXR-mediated transcriptional activation of FGF19. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2012; 132(1-2): 41–47, doi: [10.1016/j.jsbmb.2012.04.008](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.04.008), indexed in Pubmed: [22561792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22561792/).
12. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, et al. The spectrum of liver diseases related to ABCB4 gene mutations: pathophysiology and clinical aspects. *Semin Liver Dis.* 2010; 30(2): 134–146, doi: [10.1055/s-0030-1253223](https://doi.org/10.1055/s-0030-1253223), indexed in Pubmed: [20422496](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20422496/).
13. Floreani A, Gervasi M. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clinics in Liver Disease.* 2016; 20(1): 177–189, doi: [10.1016/j.cld.2015.08.010](https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.08.010).
14. Raz Y, Lavie A, Vered Y, et al. Severe intrahepatic cholestasis of pregnancy is a risk factor for preeclampsia in singleton and twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213(3): 395.e1–395.e8, doi: [10.1016/j.ajog.2015.05.011](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.011), indexed in Pubmed: [25979617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25979617/).
15. Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J, Marciniak B. Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące postępowania w wewnątrzwątrobowej cholestazie ciężarnych. *Ginekol Pol.* 2012; 83: 713–717.
16. Maldonado M, Alhousseini A, Awadalla M, et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Leading to Severe Vitamin K Deficiency and Coagulopathy. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2017; 2017: 5646247, doi: [10.1155/2017/5646247](https://doi.org/10.1155/2017/5646247), indexed in Pubmed: [28680707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28680707/).
17. Gurung V, Middleton P, Milan SJ, et al. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(6): CD000493, doi: [10.1002/14651858.CD000493.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000493.pub2), indexed in Pubmed: [23794285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23794285/).

18. Beuers U, Trauner M, Jansen P, et al. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol.* 2015; 62(1 Suppl): S25–S37, doi: [10.1016/j.jhep.2015.02.023](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.023), indexed in Pubmed: [25920087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25920087/).
19. Diac M, Kenyon A, Nelson-Piercy C, et al. Dexamethasone in the treatment of obstetric cholestasis: a case series. *J Obstet Gynaecol.* 2006; 26(2): 110–114, doi: [10.1080/01443610500443246](https://doi.org/10.1080/01443610500443246), indexed in Pubmed: [16483964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16483964/).
20. Ovadia C, Lövgren-Sandblom A, Edwards LA, et al. Therapeutic plasma exchange as a novel treatment for severe intrahepatic cholestasis of pregnancy: Case series and mechanism of action. *J Clin Apher.* 2018; 33(6): 638–644, doi: [10.1002/jca.21654](https://doi.org/10.1002/jca.21654), indexed in Pubmed: [30321466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30321466/).
21. Shen Yi, Zhou J, Zhang S, et al. Is It Necessary to Perform the Pharmacological Interventions for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy? A Bayesian Network Meta-Analysis. *Clin Drug Investig.* 2019; 39(1): 15–26, doi: [10.1007/s40261-018-0717-2](https://doi.org/10.1007/s40261-018-0717-2), indexed in Pubmed: [30357607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30357607/).
22. Zhang Y, Lu L, Victor DW, et al. Ursodeoxycholic Acid and S-adenosylmethionine for the Treatment of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis. *Hepat Mon.* 2016; 16(8): e38558, doi: [10.5812/hepatmon.38558](https://doi.org/10.5812/hepatmon.38558), indexed in Pubmed: [27799965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27799965/).
23. Kremer AE, Wolf K, Ständer S. [Intrahepatic cholestasis of pregnancy : Rare but important]. *Hautarzt.* 2017; 68(2): 95–102, doi: [10.1007/s00105-016-3923-y](https://doi.org/10.1007/s00105-016-3923-y), indexed in Pubmed: [28074213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28074213/).
24. Cholestasis of Pregnancy, Intrahepatic. SpringerReference. , doi: [10.1007/springerreference_110189](https://doi.org/10.1007/springerreference_110189).
25. Lo JO, Shaffer BL, Allen AJ, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and timing of delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 28(18): 2254–2258, doi: [10.3109/14767058.2014.984605](https://doi.org/10.3109/14767058.2014.984605), indexed in Pubmed: [25371372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25371372/).