

Iespējamās aknu problēmas grūtniecības laikā

Profesore Dace Rezeberga

2015.gada 24.janvārī

- Smagas aknu slimības grūtniecības laikā ir retas
- Ar grūtniecību saistītās aknu slimības ir biežākais aknu disfunkcijas iemesls grūtniecēm, patoloģija ir nopietna un saistīta ar paaugstinātu mātes un perinatālās mirstības risku
- Grūtniecei, kam grūtniecības laikā parādās aknu disfunkcijas pazīmes, nepieciešama ātra diferenciāldiagnostika, lai noteiktu vai izslēgtu grūtniecības izraisītu aknu patoloģiju

Aknu slimību klasifikācija

- Ar grūtniecību saistītas
 - *Hyperemesis gravidarum*, intrahepatiska holestāze, preeklampsija, eklampsija, HELLP sindroms, grūtniecības taukainā hepatoze
- Ar grūtniecību nesaistītas:
 - Jau iepriekš diagnosticētas – ciroze un portālā hipertensija, Hepatīti B un C, autoimūnas aknu slimības, Vilsona slimība
 - Gadījuma rakstura saslimšanas grūtniecības laikā – vīrusu hepatīti, *Budd Chiari* sindroms, aknu transplantācija, medikamentu izraisīta hepatotoksicitāte, holelitiāze

Fizioloģiskas izmaiņas

- Asins pieplūde aknām nemainās
- Aknu izmērs nemainās, tās nav palpējamas
- Teleangiektāzijas un palmāra eritrēma – estrogēnu noteiktas fizioloģiskas izmaiņas
- Žultspūšļa motilitāte samazināta → paaugstinās žultsakmeņu veidošanās risks

Table 1: Normal Biochemical Changes During Pregnancy

TEST	PREGNANCY-RELATED CHANGES
Total bilirubin	No change or slight decrease
AST	No change
ALT	No change
Alkaline phosphatase	Increased by 200–400% (placenta and bone)
Gamma-glutamyl transferase	No change or slight decrease
Albumin	Decreased (hemodilution)
Prothrombin time/international normalized ratio	No change
Platelets	No change
Hemoglobin	Decreased (from second trimester)
White cell count	Increased
Total cholesterol and triglycerides	Increased

Grūtnieces izmeklēšana

- Anamnēze: jautāt par specifiskiem riska faktoriem (ieskaitot iepriekšējās grūtniecības)
- Klīniskie simptomi: dzelte, nieze, sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana, novirzes bioķīmiskajos rādītājos, dažām slimībām raksturīga parādīšanās noteiktos grūtniecības trimestros

Pielietojamās izmeklēšanas metodes

- Ultrasonogrāfija – droša
- MR bez kontrastvielas – droša
- Aknu biopsija kā invazīva procedūra, tikai ja nevar uzstādīt diagnozi klīniski (slimības atipiska norise)

AR GRŪTNIECĪBU SAISTĪTĀS AKNU SLIMĪBAS



Hyperemesis gravidarum

- Slikta dūša grūtniecības laikā 50-90%
- *Hyperemesis* 0,3 – 2%
- Parasti I trimestrī sākot (4 → max 9 → 15-20 nedēļas)
- Definīcija – pārmērīga vemšana, kas noved pie dehidratācijas, ketozes un svara zuduma vairāk kā 5%
- Etioloģija ?
 - Kuņģa motorikas izmaiņas
 - Hormonāli faktori
 - Izmaiņa autonomā nervu regulācijā
 - *Helicobacter pylori*?
 - Ģenētiska predispozīcija

Riska faktori

- Augsts KMI
- Psihiatriskas slimības
- Molāra grūtniecība
- Iepriekš diagnosticēts cukura diabēts
- Daudzaugļu grūtniecība
- Pirmā grūtniecība
- Sieviešu kārtas auglis
- Migrēna
- \uparrow HCG \rightarrow \uparrow TTH \rightarrow hipertireoīdisms (30-73%) – nav klīniskas konsekvences
- Smēķētājām retāk

Bioķīmiskās novirzes

- Aminotransferāzes ↑ līdz 20x
- Dzelte – reti
- ↑ urea, kreatinīns
- ↓ P, Mg, K
 - Beidzoties vemšanai, novirzes izzūd
 - Ja pieturās – cita dg (hepatīts? holestāze?)
 - Gastroskopija?

Izmeklēšana

- Svēršana
- Elektrolīti
- Ketoni urīnā, urīna īpatnējais svars
- USG
- Asins bioķīmija: urea, kreatinīns, pilna asins aina, aknu funkcionālie testi, amilāze/lipāze, Ca

Izvērtēšana - Pregnancy Unique Quantification of Emesis/Nausea Score

Medscape				
1. In the last 12 hours, how many hours have you felt nauseated or sick to your stomach?				
> 6 hrs (5 pts.)	4-6 hrs (4 pts)	2-3 hrs (3 pts)	≤ 1 hr (2 pts)	Not at all (1 pt)
2. In the last 12 hours, how many times have you vomited?				
7 or more (5 pts)	5-6 (4 pts)	3-4 (3 pts)	1-2 (2 pts)	None (1 pt)
3. In the last 12 hours, how many times have you had retching or dry heaves without bringing anything up?				
7 or more (5 pts)	5-6 (4 pts)	3-4 (3 pts)	1-2 (2 pts)	None (1 pt)
Source: J Midwifery Womens Health © 2009 Elsevier Science, Inc.				

Ārstēšana - mērķi

- Mazināt simptomus ar diētu, vidi, medikamentiem
- Novērst slimības konsekvences:
 - Šķidruma zuduma
 - Hipokaliēmija
 - Metabola acidoze
- Novērst slimības nelabvēlīgo ietekmi uz augli

Ārstēšana - diēta

- Ēst maz, bet bieži katras 1-2 stundas, lai novērstu kuņģa pārpildīšanos, ēst tikko kā jūt izsalkumu, lai nebūtu tukšs kuņģis, ēst no rīta gultā pirms piecelšanās
- Augsts proteīnu saturs, ciets, auksts uzturs (mazāk smaržo, īsāks sagatavošanas laiks), pēc ēšanas tīrīt zobus, atbrīvoties no siekalām
- Ēst to, kas kārojas
- Izvairīties no dehidratācijas – mazāk blakusefektu, ja dzer aukstu, tīru ūdeni, arī karbonizētu, skābinātu mazos daudzumos starp ēdienreizēm caur salmiņu, ieteicami elektrolītus saturoši šķidrumi, aromterapija ar citrusiem, šķidrumu uzņemšanu 30 min. pirms ēdienreizes jāpārtrauc
- Piparmētru tēja, konfektes
- Izvairīties no triģeriem (smakas, garšas, karstuma, miruma, trokšņa)
- Pēc ēšanas neatrasties horizontāli
- Turpināt folskābi, prenatālos vitamīnus labāk uzņemt vakarā kopā ar sviestmaizi
- Izvairīties no Fe

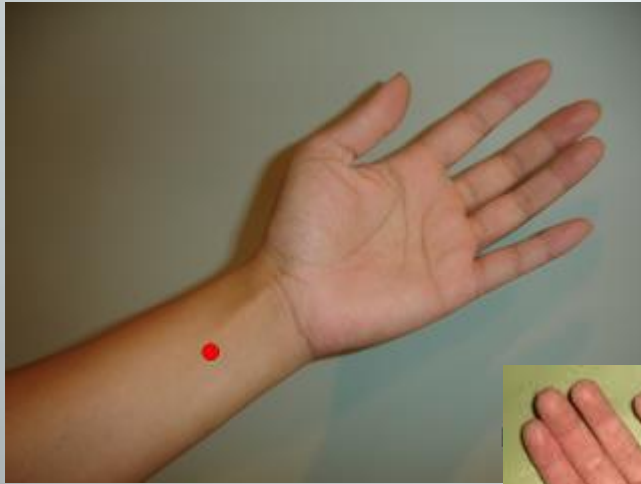
Ārstēšana

Vidējs pierādījumu līmenis:

- Ingvers 1-1,5g dnn (kapsulas 250mgx4)
- B6 (pyridoxine) 25 mg ik 6 stundas p.o., ne vairāk kā 200 mg/24 h, labi palīdz pie sliktas dūšas, mazāk pie vemšanas
- Akupresūra P6 un aurikulāra

Vājš pierādījumu līmenis

- Akupuntrūra –nerekomendē



Ārstēšana – antiemētiķi

Vidējs pierādījumu līmenis:

- Doxylamine 20 mg + Pyridoxine 20mg sākotnēji vakarā pirms gulētiešanas, palielinot devu līdz 4 devām dienā
- Meclizine – antihistamīns līdzeklis ar pretvemšanas darbību 25 mg ir 6 stundas
- Prometazine – neiroleptiķis un antihistamīna līdzeklis, labi darbojas pret vemšanu, sedatīvs 25 mg 2-3/24h
- Dopamīna agonisti (Prochlorperazine, Metoclorpromide)
- Metoklopramide 10-20 mg x3 (ne ilgāk kā 5 dienas 30 minūtes pirms ēšanas)

Ārstēšana

Vidējs pierādījumu līmenis:

- Antacīdi - protonu sūkņu inhibitori
- B1 vit (thiamine), ja vemšana ilgāk kā 14 dienas
100mg/100ml NaCl 0,9% i/v pusstundas, stundas laikā

Augsts pierādījumu līmenis

- i/v šķidrums
 - Sākta ar 2 l Ringera laktāta šķīduma
 - Glikozi tikai pēc tiamīna nozīmēšanas, lai novērstu Vernikes encefalopātijas risku
 - Uzmanīgi, ja samazināts K, Na
 - Mērķa diurēze 1000 ml

Ārstēšana

Vidējs pierādījumu līmenis:

- Serotonīna antogonisti, ja iepriekšējie medikamenti neefektīvi
- Glikokortikoīdi – Methylprednisoloni 40 mg 3 dienas, ja nav efekta, atceļ. Tikai pēc 10 grūtniecības nedēļām

Augsts pierādījumu līmenis

- Daļēja vai pilnīga parenterāla barošana

Samazināta uztura uzņemšanas konsekvences

- Vājums
- Elektrolītu dibalanss
- Aknu mazspēja
- Vit B1 Vernikes encefalopātija
- B6 un B12 perifēra neiropātija
- K vit koagulopātija
- Priekšlaicīgas dzemdības un zems dzimšanas
svars

Intrahepatiska holestāze

- Definīcija – ķermeņa nieze ar paagstinātu žults skābju koncentrāciju asinīs grūtniecības II un III trimestrī, kas izzūd pēc dzemdībām
- Incidence – 0,1 – 15,6%, (Bolīvija, indiāņi Čīlē, Eiropā biežāk Skandināvijā, Čīlē un Skandināvijā biežāk aukstajā gada laikā)
- Ietekme uz mātes veselību minimāla, toties var ietekmēt augļa labsajūtu
 - Placentas insuficiences → hipoksija, priekšlaicīgas dzemdības, augļa distress, antenatāla bojāeja
 - Komplikācijas auglim sagaidāmas, ja žults skābju seruma līmenis $> 40\mu\text{mol/l}$

Riska faktori

- Ja anamnēzē holestāze lietojot kontraceptīvos līdzekļus
- Ģimenes anamnēzē

Etioloģija

- Neskaidra – lomu spēlē ģenētiski, hormonāli un vides faktori
 - Patoģenēzes pamatā patoloģisks žults transports
 - Sievietes sex hormoni inducē holestāzi un inhibē žults sāļu normālo vielu maiņu (kā estrogēni, tā progesterons)
 - Ja iepriekšējā grūtniecībā bijusi holestāze, progesterona nozīmēšanu nerekomendē
 - Jāpārtrauc progesterona lietošana, ja parādās holestāzes simptomi
 - iespējamās ģenētiskas mutācijas – ģimenes locekļiem, etniskām grupām

Klīniskā aina

- Nieze - plaukstas, pēdas → ģeneralizēti, vairāk naktī, parādās kā pirmais simptoms
- Parasti pēc 25 nedēļām
- Dzelte reti < 10% (2 – 4 nedēļas pēc niezes)
- Aminotransferāzes ↑ 20x (dif.dg. Hepatīti)
- Pamata dg tests: seruma žults skābju koncentrācija > 10 μmol/l
- Iespējama diareja un steatoreja (papildus jānozīmē taukos šķīstošie vitamīni)
- Glutamil transpeptidāze N vai viegli ↑
- Protrombīna laiks parasti N, ja izmainīts, tad sakarā ar K vitamīna nepietiekamību
- USG – normāla atradne

Ārstēšana

- Ja grūtniecības laiks <34 ned. – perinatālās aprūpes centrs
- Ursodeoxychol skābe (Ursofalks) samazina žultsskābju seruma koncentrāciju
 - Uzlabo žults plūsmu
 - 10-15 mg/kg samazina niezi, parasti nozīmē 500 mgx2d vai 300 mgx3d, līdz dzemdībām
 - uzlabo aknu funkcionālos testus
 - nav blakusparādību mātei/auglim
- Augļa plaušu brieduma veicināšana, ja nepieciešams
- Ģimenes formas – neizzūd pēc dzemdībām → noved pie aknu fibrozes/cirozes

Ārstēšana

- Antihistamīns Hydroxizine 25-50mg dienā var samazināt niezi, elpošanas depresija jaundzimušajam
- Cholestyramine 8-16 g/d, samazina žultsskābju uzsūkšanos tievajās zarnās, var pazemināt tauku uzsūkšanos un taukos šķīstošo vitamīnu uzsūkšanos

Prognoze

- Mātes prognoze laba - nieze izzūd dažu dienu laikā pēc dzemdībām, bioķīmiskās novirzes normalizējas
- Lielāks risks dažādai aknu patoloģijai dzīvē
- 60-70% rekurence nākošajā grūtniecībā
- Ja paaugstinātas aminotransferāzes, jāizslēdz hepatīts C
- Piesardzība nozīmējot hormonālo kontracepciju, jāseko aknu funkcijām

Prognoze - bērnam

- Neiznēsātība 6-60% (spontānas un inducētas priekšlaicīgas dzemdības, daudzaugļu grūtniecība)
- Mekoniāli augļūdeņi
- Intrauterīna bojā eja, reti pirms grūtniecības pēdējā mēneša (pētījumos vidēji 38 nedēļās), nav specifiska algoritma kā sekot augļa labsajūtai
 - Pēkšņa aritmija
 - Pēkšņs placentas asinsvadu spazms
 - Žultsskābju koncentrācijas monitorēšana?
 - Dzemdības 37? nedēļās
- Respiratorais distress, ko rada žultsskābes nonākot augļa/jaundzimušā plaušās

Indikācijas dzemdību indukcijai pirms 37 nedēļām

- Mokoša nieze, kas nepadodas farmakoterapijai
- Dzeltes pievienošanās
- Iepriekš augļa antenatālā bojā eja
- Ieteicams pēc 35 nedēļām

Hipertensīvi sarežģījumi

- Asinsspiediens $> 140/90$ mm Hg vismaz divos mērījumos
 - + albuminūrija
 - ± tūskas

Hipertensīvie stāvokļi grūtniecības laikā

- Iepriekš diagnosticēta hipertensija
- Gestācijas hipertensija (GH)
 - ar proteinūriju
 - bez proteinūrijas
- Iepriekš diagnosticēta hipertensija + gestācijas hipertensija ar proteinūriju
- Antenatāli neklasificēta hipertensija

Preeklampsija, eklampsija,
HELLP

Gestācijas hipertensija

- KomPLICĒ 6 – 7% visu grūtniecību
 - Viegla PE – 10% pirmdzemdētāju
 - Smaga PE – 1%
 - Eklampsija – 0,05%-1%
 - **HELLP sindroms – 0,2-0,6%**
- Attīstās *de novo* pēc 20 grūtniecības nedēļām un izzūd 4 – 6 nedēļu laikā pēc dzemdībām
- Ja konstatē klīniski nozīmīgu proteīnūriju, runa iet par preeklampsiju (PE), eklampsija + krampji
- Proteīnūrija:
 - ≥ 0.3 g/24 stundu urīnā
 - Testa strēmeliņas $\geq 1+$
 - Proteīna: kreatinīna attiecības urīnā

ANTENATĀLIE RISKĀ FAKTORI (B,C)

- Pirmā grūtniecība (risks 3x lielāks)
- PE anamnēzē (RR=7.19; 95% CI=5.85-8.83)
- PE ģimenes anamnēzē (risks 3x lielāks)
- Mātes vecums ≥ 40 gadi (RR=1.68; 95% CI=1.23-2.29)
- > 10 gadi pēc iepriekšējām dzemdībām
- AFL antivielas (ja PE <34 gr.n.) (RR=9.72; 95% CI=4.34-21.75)
- Diabēts (risks 4x lielāks)
- Iepriekš eksistējoša hipertensija
- $\text{KMI} \geq 35$ (risks 4x lielāks)
- Daudzaugļu grūtniecība

HELLP etioloģija - teorijas

- Preeklampsijas komplikācija
- Akūta mātes imūnā atbilde pret ģenētiski atšķirīgo augli
- Iedzimts taukskābju metabolisma defekts auglim
- Placentas inducēts akūts iekaisuma process aknās

Incidence

- Preeklampsija – 5-7% visu grūtniecību.
- HELLP sindroms – 0,1-0,6% visu grūtniecību.
- HELLP sindroms – 4-12% (20%) grūtniecību ar preeklampsiju.

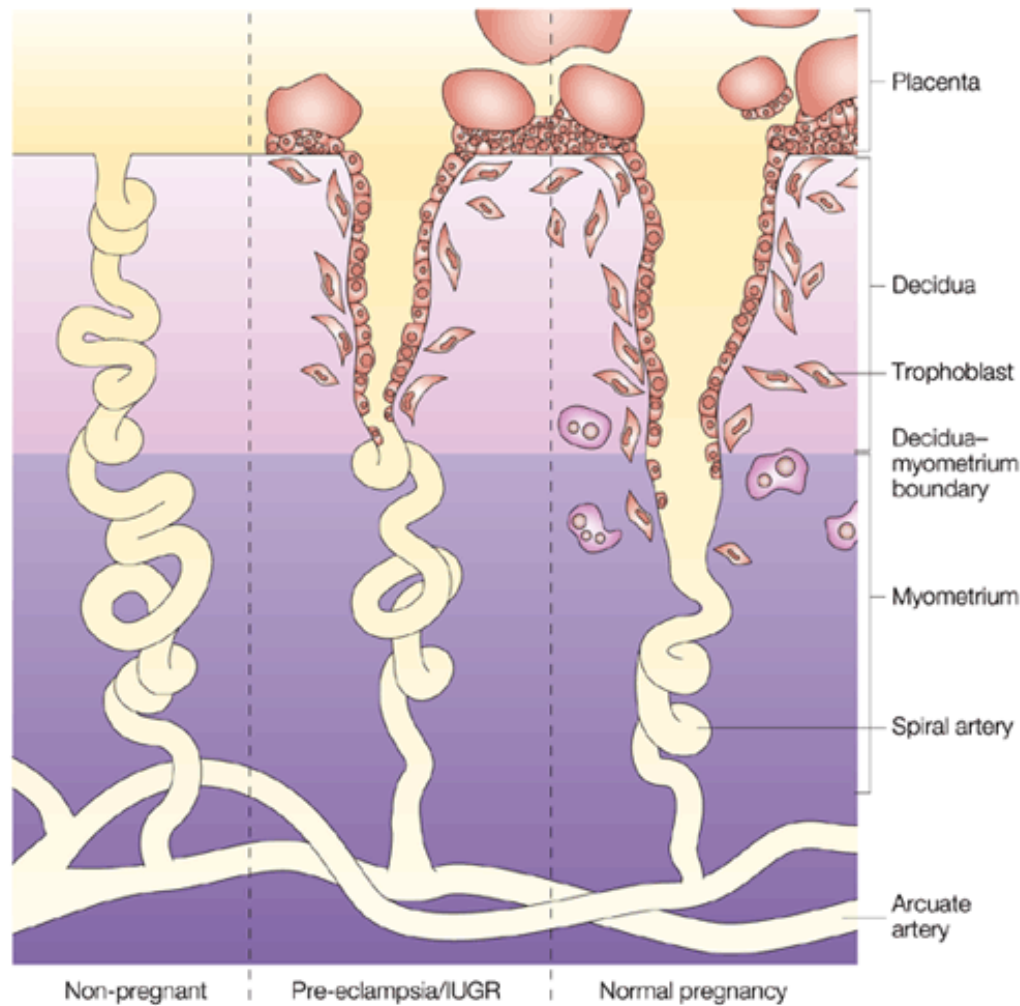
PATOĢENĒZE

- Patoloģiska placentācija izraisa **hronisku hipoksiju**
- Placenta ar traucēto perfūziju veicina toksīnu – citokīnu un lipīdu peroksīdu – rašanos
- Nokļūstot mātes asinsritē, šīs vielas veicina stresa rašanos, kas izraisa endotēlija ģeneralizētu disfunkciju

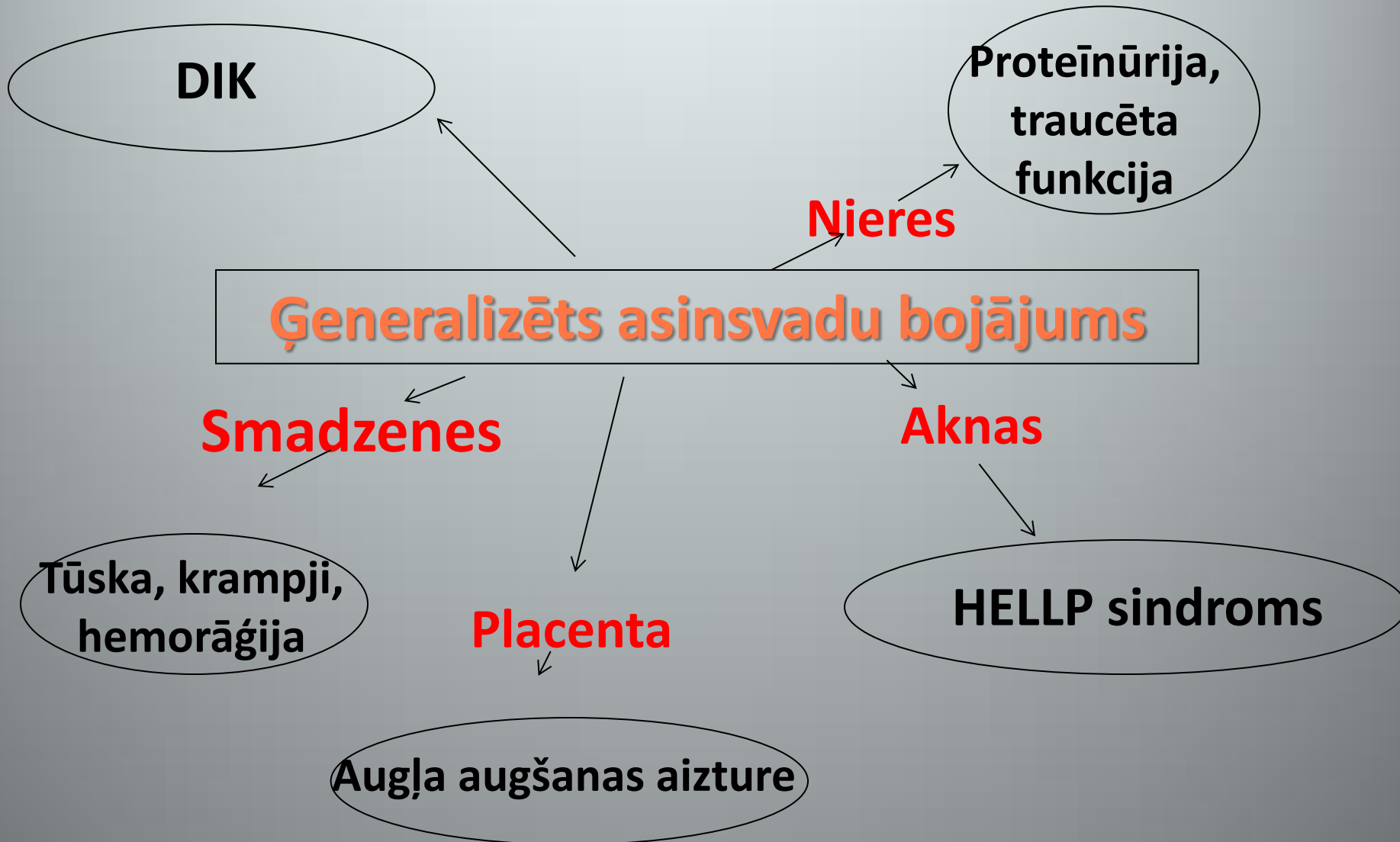
Patogēnēze

- Koagulācijas kaskādes aktivācija
- Trombocītu aktivācija un agregācija
- Firbrīna izgulsnēšanās kapilāros
- Apgrūtināta eritrocītu virzība cauri kapilāriem – hemolīze
- Hepatocītu išēmija, bojāeja – aknu enzīmi asinsritē
- Periportāla nekroze
- Ja skarti citi orgāni – DIK

PE etioloģija – patoloģiska trofoblasta invāzija spirālajās artērijās



Preeklampsija - multisistēmu bojājums



SMAGA PREEKLAMPSIJA

Parametri

KVS	Sistol. TA \geq 160 mmHg Galvassāpēs
CNS	Diastol. TA \geq 110 mmHg Neskaidra redze
Nieru	2 x ik 6 stundas Apzināms traucējums
Resp	Cianoze Urīna izdale $<$ 400 ml/24 h
Aknu	Plaušu tūska Sāpēs epigāstrijā
Hematoloģiskie	Trombocitopēnija Traucēta aknu funkcija

HELLP 1982.g. Dr *Louis Weinstein*

HELLP

- ★ H-Hemolysis
- ★ EL-Elevated liver enzymes
- ★ LP- Low Platelets

Diagnozes kritēriji:

- Hemolīze:
 - Patoloģiska perifērā iztriepe
 - Kopējais bilirubīns $> 1,2$ mg/dL (20.5 μ mol/l)
 - LDH > 600 V/l
- \uparrow aknu fermenti:
 - AST ≥ 70 V/l
 - GMT ≥ 70 V/l
 - LDH > 600 V/l
- Trombocitopēnija:
 - Trombocīti $< 100\ 000$ /mm³

Figure 9. Hepatic infarction associated with HELLP syndrome in a 28-year-old woman with a history of eclampsia and associated HELLP syndrome.



Casillas V J et al. Radiographics 2000;20:367-378

RadioGraphics

Usual times of onset*

RELATION TO DELIVERY	PERCENTAGE
Antepartum	72
Postpartum	28
≤48 hours	80
>48 hours	20
GESTATIONAL AGE (WEEKS)	PERCENTAGE
17–20	2
21–27	10
28–36	68
>37	20

* Based on 700 cases

Klīniskās izpausmes

Izpausme	Biežums (%)
Proteinūrija	87
Hipertensija	85
Sāpes epigastrijā, aiz ribu loka, dedzināšana aiz krūšu kaula	40-90
Periorbitāla/ekstremitāšu tūska	55-67
Slikta dūša, vemšana	29-84
Galvassāpes	33-69
Redzes defekti	10-20
Gļotādu asiņošana	10
Dzelte	5

Līdz 15% gadījumu nav ne proteinūrijas, ne hipertensijas!

Komplikācijas mātei

Komplikācijas	Biežums (%)
Placentas atslāņošanās	10-15
DIK	10-15
Ascīts	10-15
Plaušu tūska	6-8
Akūta nieru mazspēja	5-8
Akūta aknu mazspēja	1-2
Balsenes tūska	1-2
Pieaugušo respiratorā distresa sindroms	1
Eklampsija	1
Smadzeņu tūska/hemorāģija/insults	1
Subkapsulāra aknu hematoma/ruptūra	1-2
Nāve	1-3

Komplikācijas auglim/jaundzimušajam

- Intrauterīna augšanas aizture – 39%
- Neonatāla trombocitopēnija – 33%
- Neiznēsātība
- Perinatāla mirstība

PREEKLAMPSIJAS KOMPLIKĀCIJAS

CNS

Eklampsija

Nieres

Insults

Garozas nekroze

Smadzeņu tūska

Elpošanas sistēma

Tubulārā nekroze

Redzes zudums (kortikāls,

Plaušu tūska
retināls)

Aknas

Balsenes tūska

Dzelte

Koagulācijas sistēma

HELLP sindroms

Mikroangiopātiskā hemolīze

Placenta

Infarkti

Bērns

Priekšlaicīgas dzemdības

IUAA

Bojāeja

Laboratoriskā atrade

Laboratory Test	Possible Result	Cause	Recovery to Baseline (in Number of Hours or Days Postpartum)
Haptoglobin	↓	Hemolysis	24-30 hours
LDH	↑	Hemolysis or liver dysfunction	3-5 days
AST or ALT	↑	Liver dysfunction	3-5 days
Bilirubin	↑	Hemolysis	-
Platelets (CBC)	↓	Consumption	6-11 days
Hemoglobin/Hematocrit (CBC)	↓	Hemolysis	-
PT	Normal		
PTT	↑	Liver dysfunction	-
D-dimer	↑	Increased coagulation and secondary fibrinolysis	-
Fibrinogen	↓		-

Missisipi klasifikācija

	Class 1 (Severe)	Class 2 (Moderate)	Class 3 (Mild)
Platelets	≤50,000/μL	50,000-100,000/μL	100,000-150,000/μL
AST or ALT	≥70 IU/L	≥70 IU/L	≥40 IU/L
LDH	≥600 IU/L	≥600 IU/L	≥600 IU/L
Incidence of bleeding	13%	8%	No increased risk

Tenesijas klasifikācija

Laboratoriskie kritēriji

1. Trombocīti $< 100,000/\mu\text{L}$
2. ASAT $\geq 70 \text{ IU/L}$ & LDH $\geq 600 \text{ IU/L}$
3. Hemolīze

Daļējs HELLP

Jebkuri 2 kritēriji



Pilnīgs HELLP

Visi 3 kritēriji



Diferenciāldiagnoze

- Akūta taukainā hepatoze
- Akūts pankreatīts
- Holecistīts
- Akūts vīrusu hepatīts
- Antifosfolipīdu sindroms
- Preeklampsija, eklampsija
- Anēmija un trombocitopēnija
- Hemolītiskā anēmija
- Hemolītiski urēmiskais sindroms
- Trombotiskā trombocitopēniskā purpura
- Grūtnieču trombocitopēnija
- Sarkanā vilkēde
- Hyperemesis gravidarum

Terapija

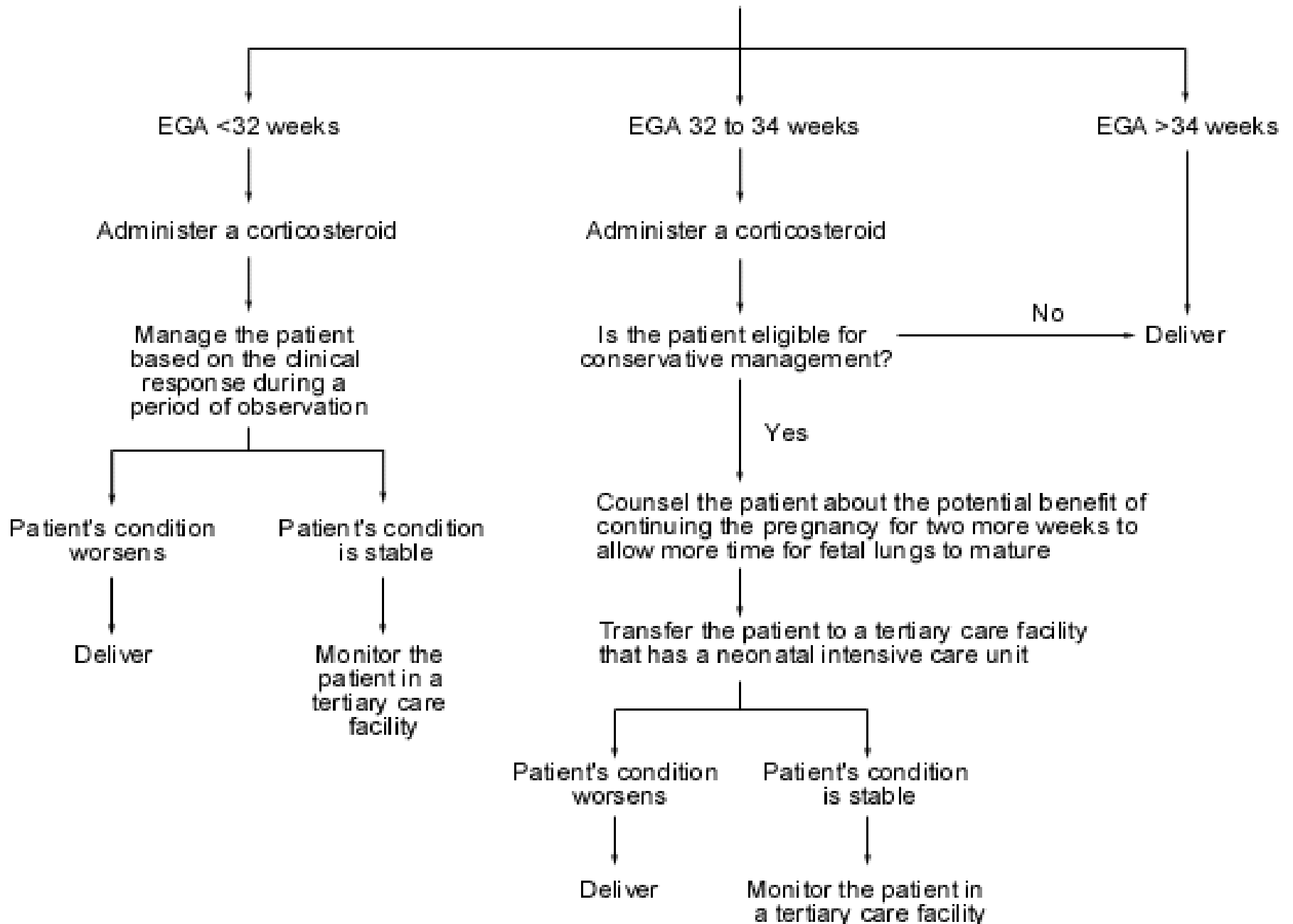
- Kortikosteroīdi:
 - Mātes interesēs
 - Augļa interesēs
- Grūtniecības atrisināšana:
 - Vaginālas dzemdības
 - S.C.
- Instrumentāla dzemdes revīzija/abrāzija*
 - Samazina TA, oligūriju, trombocitopēniju
- Laboratoriskā kontrole:
 - ik 6-24h, līdz redzami uzlabojumi

*Lichtman, M, Kipps T, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal J.
Hemolytic Anemia resulting from physical Injury to Red Cells.
In: Williams Hematology, Eighth Edition. 8. McGraw-Hill Companies; 2010:Chapter 50

Terapija

- Trombocītu transfūzija:
 - <20 000 (40 000) – visām
 - 20 000 – 50 000 – pirms S.C., pirms vaginālām dzemdībām (tikai pie izteiktas asiņošanas, straujatrombocītu skaita samazināšanās, trombocītu defektiem, koagulopātijas)
 - >50 000 - pie izteiktas asiņošanas, strauja trombocītu skaita samazināšanās, trombocītu defektiem, koagulopātijas + EM
- Aknu hematoma:
 - Konservatīva terapija
 - Laparatomija – ruptūra
- SSP, plazmaforēze - nerekomendē

Management of HELLP Syndrome*



Kortikosteroīdi mātes interesēs

- Fonseca *et al.* – 132 gadījumi; randomizēts, dubultakls pētījums
 - Saīsina hospitalizācijas laiku, neuzlabo iznākumu
- Kohrēna analīze:
 - Neuzlabo mātes mirstības/saslimstības rādītājus

Kortikosteroīdi mātes interesēs

- Lielbritānijas vadlīnijas – nerekomendē
- Kanādas vadlīnijas – nerekomendē

Prognoze

- Klīniskā stāvokļa stabilizācija 24-48h laikā
- Risks nākamajā grūtniecībā:
 - HELLP sindromam – 2-27%
 - Preeklampsijai 5-52%
 - Hipertensijai
 - IUAA
 - Placentas atslāņošanās
- Hipertensija
- Kardiovaskulāras saslimšanas

Grūtniecības taukainā hepatoze

- Hepatocītu infiltrācija ar tauku mikrovezikulām
- Unikāla patoloģija cilvēka grūtniecības laikā
- Pirmo reizi aprakstīta 1940.gadā
- Sākotnēji uzskatīta par fatālu patoloģiju
- Agrīna diagnostika ar sekojošu tūlītēju grūtniecības atrisināšanu prognozi uzlabo
- Sastopamība 1/7000 – 1/20 000 dzemdībām
- Biežāk daudzaugļu grūtniecība, sievietēm ar pazeminātu barojumu

Grūtniecības taukainā hepatoze

- Tipiski 3.trimestrī
- Vienmēr pirms dzemdībām
- Klīniskie simptomi:
 - Slikta dūša vai vemšana 75%
 - Sāpes epigastijā 50%
 - Malaizija, anoreksija, dzelte
 - Preeklampsijas simptomi 50%
- Bieži ekstrahepatiskas komplikācijas
 - Infekcija, intaabdomināla asiņošana
 - *Diabetes insipidus* (poliūrija, polidipsija)
 - Pankreatīts

Grūtniecības taukainā hepatoze– laboratoriskās novirzes

- Aminotransferāzes mēreni ↑
- Bilirubīns ↑
- Leik ↑
- Tr ↓
- Antitrombīns III ↓
- Seruma amonijs ↑
- Hipoglikēmija
- Akūta nieru nepietiekamība

Grūtniecības taukainā hepatoze– patoģenēze, diagnostika

- Ģenētiskas mutācijas
- Diagnostika – klīniska
- Dif.dg. – HELLP (hipoglikēmija, encefalopātija)
 - Vizuālā dg - aknu infarkts, hematoma
 - Aknu biopsija

Swansea grūtniecības taukainās hepatozes kritēriji

- Vemšana
- Abdominālas sāpes
- Polidipsija/poliūrija
- Encefalopātija
- Bilirubīns $>14\mu\text{mol/l}$, glikoze $<4\text{mmol/l}$, urīnskābe $>340\mu\text{mol/l}$, L > 11000 , AsAT/AlAT $> 42 \text{ IU/l}$, amonjaks $>47\mu\text{mol/l}$
- Ascīts, «gaišas» aknas sonogrāfijā
- Nieru funkciju traucējumi kreatinīns $> 150\mu\text{mol/l}$
- Koagulopātija
- Mikrovezikulāra steatoze aknu biopsijā





Grūtniecības taukainā hepatoze - ārstēšana

- Mātes stabilizācija (glikozes infūzija, koagulopātijas ārstēšana, stingri monitorējot šķidruma līdzsvaru)
- Nekavējošas dzemdības 24 stundu laikā, priekšroka vaginālām dzemdībām
- Augsts asiņošanas risks
- Stāvoklis stabilizējas 7-10 dienu laikā pēc dzemdībām, nepieciešama ievietošana IT

Diferenciāldiagnostika

	Trimsetris	Bioķīmiskas izmaiņas
HG	1,2	↑ bilirubīns (4x), ↑ AsAT/AlAT (2-4x)
IHH	1,2,3	↑ bilirubīns (6x), ↑ AsAT/AlAT (6x), ↑ Žultsskābes
Preeklampsija	2,3	↑ bilirubīns (2-5x), ↑ AsAT/AlAT (10-50x), ↓ Tr
HELLP	2,3	↑ AsAT/AlAT (10-20x), ↓ Tr, ↑ LDH, ↑ urīnskābe
GTH	2,3	↑ bilirubīns (6-8x), ↑ AsAT/AlAT (5-10x, reti >20)

Clinical characteristics of liver diseases in pregnancy

Disease	Trimester	Laboratory studies		Differential diagnosis	Prognosis
	1 2 3 PP	Aminotransferase levels (int. unit/L)	Other findings		
Hyperemesis gravidarum		Mean ALT: 45 may be normal or >500	Bilirubin usually normal	Gastroenteritis, cholecystitis, hepatitis, peptic ulcer disease, pancreatitis, appendicitis, diabetic ketoacidosis, hyperthyroidism, drug toxicity	No maternal or fetal mortality; may recur with subsequent pregnancies
HELLP syndrome		AST >70, marked elevations in the setting of hepatic infarction	Platelets <100,000/mm ³ LDH >600 int. units/L	Acute fatty liver of pregnancy, gastroenteritis, hepatitis, appendicitis, cholelithiasis, immune thrombocytopenia, hemolytic uremic syndrome	Maternal mortality is low, but complication rates are high; fetal mortality may be as high as 35%; recurs in 3 to 27% of subsequent pregnancies
Intrahepatic cholestasis of pregnancy		ALT/AST are usually <500; occasionally they are >1000	Bile acid concentration elevated	Cholelithiasis, viral hepatitis, primary biliary cirrhosis, drug hepatotoxicity, urinary tract infection	No maternal mortality; associated with premature delivery and stillbirth (fetal mortality 1 to 2%); recurs in 60 to 70% of subsequent pregnancies
Acute fatty liver of pregnancy		Modest elevations, up to 500 int. unit/L	Elevated WBC count Elevated INR Decreased platelets Decreased glucose Elevated uric acid Elevated ammonia	HELLP syndrome, drug toxicity, fulminant viral hepatitis	Maternal and fetal mortality is low if prompt stabilization and delivery; recurrence may be seen in subsequent pregnancies

PP: postpartum; ALT: alanine aminotransferase; HELLP: hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets; AST: aspartate aminotransferase; LDH: lactate dehydrogenase; WBC: white blood cell; INR: international normalized ratio.

**AR GRŪTNIECĪBU NESAIŠTĪTĀS
AKNU SLIMĪBAS**

Hepatīta C vīruss (HCV) grūtniecības laikā

- Prevalence grūtniecēm 1 – 8%, bērniem 0,05 – 5%
- Parenterāla transmisija – biežākais inficēšanās ceļš jaunattīstības valstīs
- Perinatālā transmisija – biežākais inficēšanās ceļš attīstītajās valstīs
- Vertikālās transmisijas novēršana šodien nav iespējama (nav vakcīnas, nav pierādīta terapija)
- Problēmai netiek pievērsta pietiekoša uzmanība:
 - Zems vertikālas transmisijas risks 3 – 5%
 - Augta iespēja spontāni atbrīvoties no vīrusa (25 – 50%)
 - Novēlota saslimstība

Riska grupa

- Asins recipienti pirms 1994. gada
- i/v narkotiku lietotājas
- Partneris HCV inficēts

Citi riska faktori

- Invazīvas medicīniskas manipulācijas
- Pīrsings, tatoo
- Stomatologa apmeklējums
- Orgānu recipienti

Jāizmeklē uz HCV

- HIV pozitīvas grūtnieces
- I/V narkotiku lietotājas
- Grūtnieces ar paaugstinātu transferžu aktivitāti
- Grūtnieces no augstas prevalences zonām
- Ja sekojoši simptomi: nieze, dzelte, patoloģisks nogurums

HCV dabīgais kurss

- Infekcijas aktivitāte variē atkarībā no grūtniecības laika:
 - ↓ ALAT II un III trimestrī
 - Atbilstoša ↑ HCV RNS šajos trimestros
 - HCV RNS titriem ir tendence samazināties pēcdzemdību periodā, pat iespējama spontāna izveseļošanās sakarā ar šūnu imunitātes

Aknu enzīmu pazemināšanās un aknu iekaisums ir izskaidrojams ar imunoloģiski noteiktu heptaocelulāru destruktiju

Grūtniecības komplikācijas

- Zems dzimšanas svars, augšanas atpalicība, ievietošana JITN
- Holestāzes risks
- Jaundzimušā abstinences sindroms (metadons)

HCV vertikālas transmisijas patoģenēze

- Bieži jaundzimušajiem ir pozitīvs PQR tests uzreiz pēc piedzimšanas → *in utero* transmisija
- Augļūdeņos vīrusu izdalīt neizdodas → transmisija tieši caur placentu
- Nav būtiska atšķirības atkarībā no dzemdību veida
- Diverģents iznākums monohoriāliem biamniāliem dvīņiem → placentas infekcijai sporādisks raksturs
- Transmisiju vistīcamāk nosaka daži vīrusi
- Mātes HLA tips
- HCV RNS mātes perifērajās asins mononukleārajās šūnās

HCV transmisijas laiks

- *1/3 in utero*
- 1/2 vēlīnā grūtniecības laikā vai dzemdībās – PQR pozitīva dzīves 3.dienā
- iespējama postnatāla transmisija - HCV RNS nosakāmi dažas nedēļas pēc dzemdībām

Transmisiju modificējošie faktori

- Mātes HCV RNS slodze (vīrusu titri virs 10^5 – 10^6 kopijas/ml)
- HIV koinfekcija
- HCV genotips
- Neitralizējošās antivielas
- Citokīnu modulējošā darbība
- Amniocentēze
- Augļa invazīvā monitorēšana
- Ilgstoši tekoši augļūdeņi
- Dzemdību veids

HIV koinfekcija

- 3 – 4 ↑ HCV transmisiju
- Transmisijas risks ~19%

HCV un ķeizargriezienu operācija

- *European Paediatric Hepatitis C virus Network* apkopojā iznākumu 1758 mātes-bērna pāriem – nav transmisijas atšķirības vai dzemdības bija vaginālas, plānveida vai akūts ķeizargrieziens

HCV un krūts barošana

- HCV RNS ir atrasts pirmpienā un pienā
- Lielākā daļa pētījumu parāda, ka pat tad, ja teorētiski transmisija iespējama, vīrusu daudzums pienā ir ārkārtīgi zems un tie tiek inaktivēti gremošanas traktā
- Transmisijas risks augstāks, ja mātei barošanas laikā krūšu galu asiņojošas plaisas

HCV infekcija bērniem

- Biežākais hroniska hepatīta iemesls
- Biežākais transmisijas ceļš - perinatālais
- Iesaka noteikt HCV antivielas pēc 12 – 18 mēnešiem
- Ja nepieciešama agrāka diagnostika RL-PQR HCV RNS noteikšana 1-2 mēnešus pēc dzimšanas

HCV infekcija bērniem

- HCV RNS noteikšanas jutība 22% dzimšanas brīdī, bet strauji pieaug līdz 70–85% mēneša vecumā
- Bērniem, kas bija inficēti un vēlāk notiksi pašizārstēšanās, negatīva PQR 12 mēnešu vecumā jāapstiprina ar «zelta standartu» antivielu noteikšanu
- Spontāna pašizārstēšanās notiek 25–30% bērniem

Ārstēšanas iespējas grūtniecēm

- Standarta ārstēšana – interferona un ribavirīna kombinācija
 - Interferonam – psihiatriski blakusefekti (pēcdzemdību depresijas risks)
 - Ribavirin – teratogēns
- Neonatālajā periodā – zems transmisijas risks, relatīvi augsta spontāna pašizārstēšanās, neizteikti simptomi – jāārstē atsevišķi bērni
 - Augšanas supresija

Hepatīts A

- Jaundzimušā inficēšanās var notikt, ja mātei ir akūta infekcija dzemdību brīdī
- Vīrusam tratogēna darbība nav novērota
- Ja māte saslimst grūtniecības 3.trimestrī, pieaug priekšlaicīgu dzemdību risks
- Grūtniecība neietekmē slimības norisi
- Ja jaundzimušais ir ticis inficēts, slimības norise parasti ir viegla, jaundzimušais iegūst imunitāti uz visu mūžu

Hepatīts A

- Vakcinācija
 - Inaktivēta vīrusa vakcīna (efektivitāte 95%), jāapsver vakcinācija ceļojot
 - Nav ziņojumu par vakcīnas teratogēnu efektu
- Ja grūtniecei bijis sadzīves vai seksuāls kontaksts ar inficētu personu, 2 nedēļu laikā indicēts anti-HAV IgG i/m
- Ja dzemdību brīdī mātei ir akūta infekcija, jaundzimušajam jāievada i/m anti-HAV IgG.

Hepatīts A

- Ārstēšana
 - Grūtniecības laikā hospitalizācija infekcijas slimību nodaļā.
 - Ja dzemdības sākas kontagiozā periodā, dzemdētāja jāhospitalizē stacionārā ar izolācijas iespējām.
- Papildus izmeklējumi
 - Jāizmeklē koagulācijas faktori

Hepatīts B

Būtiskas problēmas

- Grūtniecības ietekme uz slimības norisi
- HBV ārstēšana grūtniecības laikā
- Perinatālās transmisijas novēršana

- Hroniska hepatīta B attīstības risks ir apgriezti proporcionāls vecumam, kādā notikusi inficēšanās
 - 90%, ja inficēšanās notikusi dzimšanas brīdī, pret 20-30%, ja inficēšanās notikusi bērnībā
 - Grūtnieces izmeklēšana un universālas vakcinācijas programmas ir būtiski samazinājušas inficēšanās risku
 - Perinatālas transmisijas risks ir samazināts no 90% līdz 5-10%

Akūts VHB

- Biežākais dzeltes iemesls grūtniecības laikā
 - Citi biežākie iemesli ir grūtniecības taukainā hepatoze, HELLP, intrahepatiska holestāze
- Akūts VHB grūtniecības laikā parasti nav smaga saslimšana, nepaaugstina mirstību un nav teratogēns
- Paaugstina zema dzimšanas svara un priekšlaicīgu dzemdību risku
- Ja VHB agrīnā grūtniecības laikā – perinatālās transmisijas risks 10%
- Transmisijas risks līdz 60%, ja akūta infekcija tuvu dzemdību brīdim

VHB ārstēšana

- Simptomātiska
- Jāmonitorē aknu funkciju rādītāji un protrombīna laiks
- Antivirāla ārstēšana pārsvarā nav nepieciešama (izņemot, ja akūta aknu nepietiekamība vai smaga forma)
 - Lamivudīns, Telbivudīns vai Tenofovirs (grupa B)

Hronisks B hepatīts (HBsAg +)

- Parasti labvēlīga norise
- Iespējams uzliesmojums (12-17% serokonversija)
 - Noteikt bioķīmiskos testus 1x trimestrī un 6 mēnešus pēc dzemdībām
 - Ja ↑AlAT, jānosaka vīrusu slodze
- Nav pierādīta saistība ar citu grūtniecības komplikāciju attīstību

Hronisks B hepatīts un antivirāla terapija grūtniecēm

- Indikācijas tādas pašas kā bez grūtniecības:
 - Augsta vīrusa DNS slodze
 - HBeAg statuss
 - Slimības aktivitāte
- Ir speciāli apsvērumi terapijas izvēlē sievietēm, kas plāno grūtniecību
- Ja grūtniecība iestājusies lietojot antivirālus medikamentus, jāizvērtē mātes slimības progresijas un augļa risks
 - Krūts barošana nav rekomendēta

Hronisks B hepatīts mātei un bērna veselība

- Perinatāla transmisija HBeAg pozitīvām mātēm bez profilakses – 90%
- Transmisijas laiks - *in utero*, dzemdībās un pēc dzemdībām
- Vakcinācijas efektivitāte 95% liek domāt, ka pamatā transmisija notiek dzemdību laikā
- HBIG ievadīšana (Latvijā nav pieejams) un jaundzimušā vakcinācija pirmo 12 stundu laikā pēc piedzimšanas samazina transmisijas risku līdz 5-10%
- Galvenais transmisijas riska faktors ir mātes vīrusu slodze
- Invazīvas procedūras grūtniecības laikā un krūts barošana transmisijas risku nepaaugstina, SC risku nepazemina
- Risks augstāks sievietēm ar aktīvu vīrusu replikāciju (HBeAg pozitīvas) – pie adekvātas profilakses risks 9%

Hronisks B hepatīts un perinatāla transmisija

- Amniocentēze un citas procedūras grūtniecības laikā – transmisijas risks ir zems
- PROM – risku nepaaugstina
- Krūts barošana risku nepaaugstina (?, ja nesaņem IG)
 - Krūts galu higiēna
- SC nav indicēts
- Visas grūtnieces jāizmeklē uz HBsAg nēsāšanu
- Pozitīvām dzemdībās jāsaņem IG un vakcīna 12 stundu laikā pēc dzimšanas
- Antivirāla profilakse?

Hepatīti – pierādījumu līmenis A

- Rekomendē HBsAg rutīnu testēšanu grūtniecēm
- Ja māte HBsAg nēsātāja, bērnam pēc dzimšanas rekomendē HBIG un vakcināciju 12 stundu laikā pēc dzimšanas
- Cilvēkiem ar riska faktoriem rekomendēta vakcinācija, vakcināciju pret VHB iesaka iekļaut vakcinācijas kalendārā
- Krūts ēdināšana nav kontrindicēta ne VHA, ne VHB, ne VHC gadījumā

Hepatīti – pierādījumu līmenis B

- VHC noteikšanu rutīnveidā nerekomendē visām grūtniecēm; iesaka testu veikt riska grupas pacientēm (narkomānēm, HIV inficētām)
- HCV infekcijas gadījumā ķeizargrieziena operācija nav indicēta, to veic pēc parastām indikācijām

Hepatīti – pierādījumu līmenis C

- HBsAg antigēna transmisijas risks amniocentēzes laikā ir zems
- HBV inficēšanās augsta riska grūtniecēm jāapsver vakcinācija (partneris HBsAg pozitīvs, ceļošana)

Holecistīts/holelitiāze

Klīniskās izpausmes

- Žultsakmeņi sastopami 2,5% sieviešu, 11% grūtnieču.
- ↑ holesterola koncentrācija žultī, ↓ žults skābju koncentrācija
- ↓ žultspūšļa kontraktilitāte
- Žults sabiezēšanās, veidojas akmeņi, kas var izzust pēc grūtniecības.
- Raksturīgas sāpes epigastrijā labajā parībā, vemšana, slikta dūša.

Riska faktori

- Ja nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās, pieaug priekšlaicīgu dzemdību risks.

Sāpes vēderā: patoloģiski stāvokļi nesaistīti ar grūtniecību
Holecistīts/holelitiāze



Žultsakmeņu slimība - klasifikācija

- Asimptomātiska (80%) - novērot
- Simptomātiska
 - nekomplicēta ŽAS - iekaisuma process skar tikai žultspūsli, bet neizplatās „ārpus” tā robežām
 - akūts kalkulozs holecistīts
 - hroniska kalkuloza holecistīta paasinājums.
 - komplikēta žultsakmeņu slimība - žultsakmeņu izraisītais žults pūšļa iekaisums ir izgājis „ārpus” žultspūšļa un skāris blakusesošos orgānus vai žultsakmeņi atrodas ne tikai žults pūslī, bet arī žults izvades sistēmā
 - akūts biliārs pankreatīts,
 - holedoholitiāze,
 - kalkulozs holangīts,
 - holecistoentēriskas fistulas,
 - žultsakmeņu ileuss,
 - žults peritonīts un
 - perivezikāls abscess.

Žultsakmeņu slimība - diagnostika

- Zelta standarts diagnozes precizēšanai ir vēdera dobuma ultrasonogrāfija
 - metode ir ar augstu specifiskumu un jutību (95-98%)
- Pilna asins aina - iekaisuma pazīmes
- Standarta bioķīmiskie izmeklējumi - ALAT, AsAT aktivitāte
- Bilirubīns - pat neliela bilirubīna līmeņa paaugstināšanās, kas pavada tipisku ŽAS lēkmi var netieši norādīt par holedoholitiāzi

Žultsakmeņu slimība - ārstēšana

- Konservatīvā terapija akūta holecistīta gadījumos būtu izvēles metode, taču, ārkārtīgi būtiski ir izvērtēt pazīmes, kas liecina par akūta pankreatīta, holangīta attīstību un/vai kopējā žultsvada obstrukciju.
- Šobrīd ķirurģiskā iejaukšanās tiek uzskatīta par izvēles metodi akūta kalkuloza holecistīta ārstēšanā grūtniecības laikā. Ķirurģiska ārstēšana ievērojami samazina hospitalizācijas ilgumu un komplikāciju attīstības skaitu
 - Operatīva terapija indicēta ja ir neefektīva konservatīvā terapija, pacientēm ar atkārtotām žults kolikām, žultsakmeņu pankreatīta, holangīta, holedoholitiāzes un citu komplikāciju attīstības gadījumā
 - Optimālais operācijas veikšanas laiks ir otrais trimestris

Žultsakmeņu slimība - ārstēšana

- Kā izvēles metode kalkuloza holecistīta ārstēšanā šobrīd tiek rekomendēta laparoskopiska holecistektomija

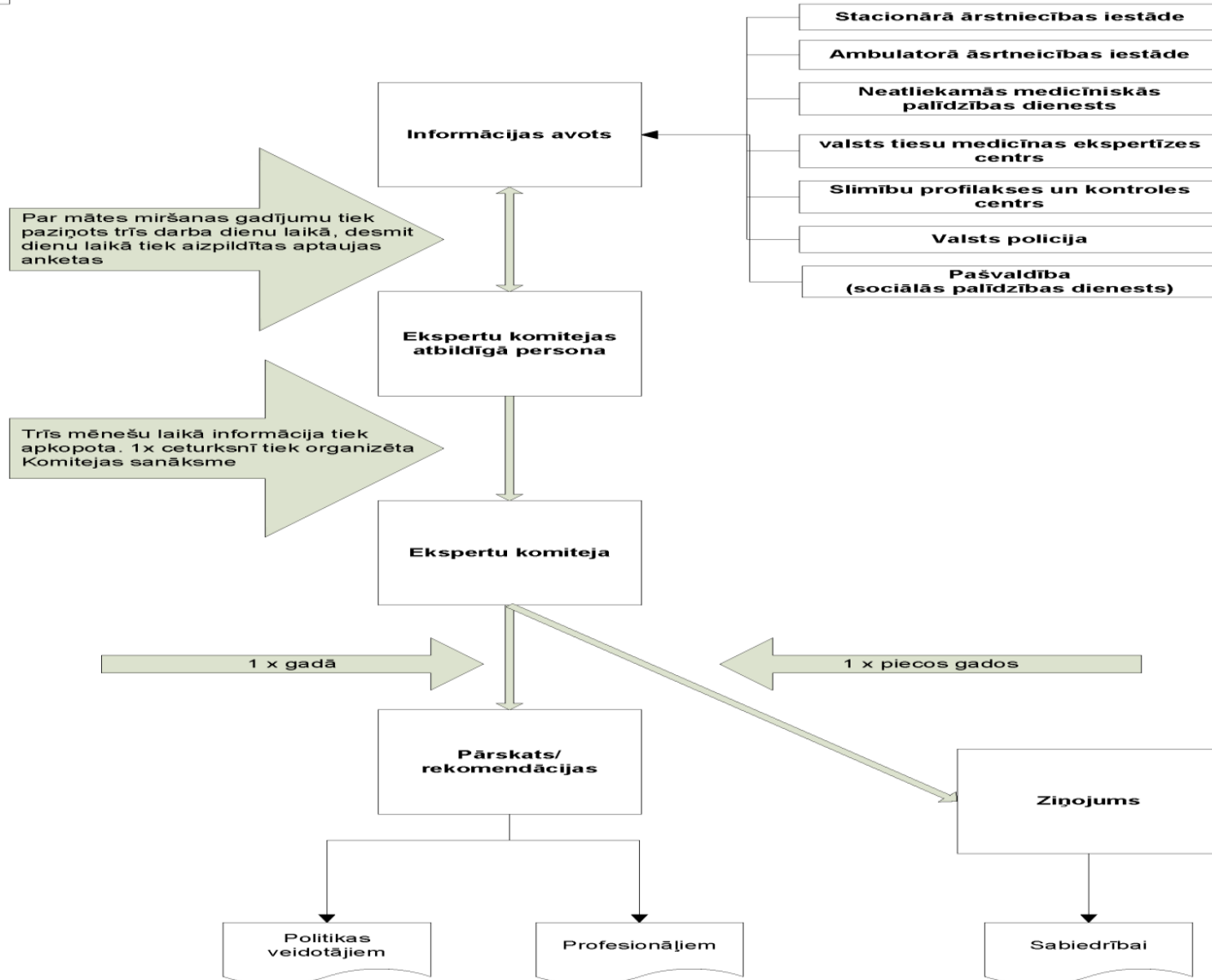
Mātes mirstības konfidenciālā analīze

- Mātes mirstības konfidenciālā analīze ir sistemātiska multidisciplināra visu vai atsevišķi noteiktu mātes nāves gadījumu anonīma izmeklēšana, kas identificē skaitu, cēloņus, ar to saistītos novēršamos un labojamos faktoros.

(Confidential enquiries into maternal deaths: A systematic multidisciplinary anonymous investigation of all or a representative sample of maternal deaths occurring at an area, regional (state) or national level. It identifies the numbers, causes and avoidable or remediable factors associated with them.)

Mātes mirstības konfidenciālās analīzes procesa shēma Ltvijā

Pielikums Nr.1



Būtiskākais

Ekspertu komisijas darbību finansē Veselības ministrija

1. Analīze notiek konfidenciāli, neidentificējot pacientu, slimnīcu vai aprūpes sniedzēju
2. Analīzei nav uzdevums atrast vainīgo vai kādu sodīt
3. Analīze vērsta uz nepilnību meklējumiem iestādē, sistēmā un to novēršanu

Jautājumi?