

**ΔΙΕΘΝΕΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΕΛΛΑΔΟΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΘΕΜΑ**  
**ΕΝΔΟΗΠΑΤΙΚΗ ΧΟΛΟΣΤΑΣΗ ΚΥΗΣΗΣ**

**ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΣΤΑΥΡΟΠΟΥΛΟΥ ΝΙΚΟΛΕΤΤΑ**  
**ΕΠΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΚΟΥΚΟΥ ΖΩΗ, ΜΑΙΑ, MSc**

**ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ**

**2023**

## Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς ευχαριστίες μου πρώτα απ' όλα στην εισηγήτριά μου κ. Κούκου Ζωή, για την αμέριστη υποστήριξη και την καθοδήγηση που μου παρείχε όλο αυτό το διάστημα.

Ευχαριστώ επίσης τους καθηγητές και το λοιπό εκπαιδευτικό προσωπικό του τμήματος Μαιευτικής του ΔΙΠΑΕ, που αποτέλεσαν πηγή έμπνευσης και μου παρείχαν τις κατάλληλες γνώσεις και τα εφόδια ώστε να ασκήσω το επάγγελμα της Μαίας

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια και τους φίλους μου για την αδιάκοπη συμπαράστασή τους, την ηθική και υλική βοήθεια που μου προσέφεραν καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου και ιδιαίτερα κατά το διάστημα εκπόνησης της εργασίας μου.

Με μεγάλη μου τιμή και χαρά, αφιερώνω αυτήν την εργασία σε όλους όσους στάθηκαν δίπλα μου στην προσπάθειά μου.

## Πίνακας Περιεχομένων

<b>Περίληψη.....</b>	<b>6</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>8</b>
<b>Πρόλογος.....</b>	<b>9</b>
<b>Εισαγωγή.....</b>	<b>10</b>
<b>Κεφάλαιο 1 Φυσιολογική Ανατομία και Φυσιολογία.....</b>	<b>11</b>
1.1 Φυσιολογική Ανατομία Ήπατος.....	11
1.1.1 Ανατομικοί Λοβοί Ήπατος.....	14
1.1.2 Λειτουργική Υποδιαίρεση Ήπατος.....	15
1.1.3 Αιμάτωση του Ήπατος.....	15
1.1.4 Λεμφική Παροχέτευση του Ήπατος.....	17
1.1.5 Νεύρωση του Ήπατος.....	18
1.2 Λειτουργίες του Ήπατος.....	18
1.2.1 Το Ηπατικό Λοβίο.....	18
1.2.2 Βασικές Λειτουργίες του Ήπατος.....	19
1.2.3 Μεταβολικές Λειτουργίες του Ήπατος.....	20
1.3 Χοληδόχος Κύστη.....	22
1.3.1 Ανατομία της Χοληδόχου Κύστης.....	23
1.3.2 Αιμάτωση της Χοληδόχου Κύστης.....	23
1.3.3 Λεμφική Παροχέτευση της Χοληδόχου Κύστης.....	24
1.3.4 Νεύρωση της Χοληδόχου Κύστης.....	24
1.4 Χοληδόχος Πόρος.....	25
1.4.1 Ανατομία του Χοληδόχου Πόρου.....	25
1.4.2 Αιμάτωση του Χοληδόχου Πόρου.....	25
1.4.3 Λεμφική Παροχέτευση του Χοληδόχου Πόρου.....	26
1.5 Χολή.....	26
1.5.1 Παραγωγή και Έκκριση Χολής από το Ήπαρ.....	26
1.5.2 Φυσιολογική Ανατομία της Έκκρισης της Χολής.....	27
1.5.3 Αποθήκευση της Χολής στη Χοληδόχο Κύστη.....	27
1.5.4 Συστατικά της Χολής.....	28
1.5.5 Κένωση της Χοληδόχου Κύστης.....	29

1.6 Χολικά Άλατα και Χοληστερόλη.....	30
1.6.1 Χολικά Άλατα και Πέψη/ Απορρόφηση Λιπών.....	30
1.6.2 Εντεροηπατική Κυκλοφορία Χολικών Αλάτων.....	31
1.6.3 Εκκριματίνη και Ρύθμιση της Έκκρισης της Χολής.....	32
1.6.4 Έκκριση Χοληστερόλης από το Ήπαρ.....	33
<b>Κεφάλαιο 2 Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης (ICP).....</b>	<b>34</b>
2.1 Ορισμός.....	34
2.2 Επιδημιολογία και Παράγοντες Κινδύνου.....	34
2.3 Κατηγοριοποίηση της ICP.....	34
2.4 Παθοφυσιολογία.....	35
2.4.1 Ενδοκρινικοί Παράγοντες.....	36
2.4.2 Γενετικοί Παράγοντες.....	38
2.4.3 Περιβαλλοντικοί Παράγοντες.....	40
2.5 Προδιαθεσικοί Παράγοντες.....	41
2.6 Κλινική Σημασία της Ενδοηπατικής Χολόστασης Κύησης.....	42
2.7 Επιπλοκές της Ενδοηπατικής Χολόστασης Κύησης.....	42
2.7.1 Μητρικές Επιπλοκές.....	43
2.7.2 Εμβρυϊκές Επιπλοκές.....	43
2.7.3 Νεογνικές Επιπλοκές.....	45
<b>Κεφάλαιο 3 Διάγνωση και Θεραπεία της Ενδοηπατικής Χολόστασης Κύησης.....</b>	<b>47</b>
3.1 Κλινική Εικόνα.....	47
3.2 Διαγνωστικός Έλεγχος και Ευρήματα.....	48
3.2.1 Εργαστηριακός Έλεγχος.....	48
3.2.2 Υπερηχογραφικός Έλεγχος.....	51
3.2.3 Βιοψία Ήπατος.....	51
3.3 Διαφορική Διάγνωση.....	51
3.3.1 Διαφορική Διάγνωση του Κνησμού στην Κύηση.....	51
3.3.2 Διαφορική Διάγνωση Επηρεασμένης Ηπατικής Λειτουργίας στην Κύηση.....	53
3.4 Διαχείριση και Πρόγνωση της Ενδοηπατικής Χολόστασης Κύησης.....	56
3.4.1 Διαχείριση της Ενδοηπατικής Χολόστασης Κύησης.....	56
3.4.2 Πρόγνωση της Ενδοηπατικής Χολόστασης Κύησης.....	57

3.4.2.1 Μητρική Πρόγνωση.....	57
3.4.2.2 Εμβρυϊκή- Νεογνική Πρόγνωση.....	57
3.5 Θεραπευτική Προσέγγιση.....	58
3.6 Φαρμακευτική Προσέγγιση.....	61
3.7 Βιταμίνη Κ και Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης.....	65
<b>Κεφάλαιο 4 Τοκετός και Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης.....</b>	<b>68</b>
4.1 Χρόνος Τοκετού.....	68
4.2 Τρόπος Τοκετού.....	69
4.3 Παρακολούθηση κατά τον τοκετό.....	69
4.4 Αναισθησία κατά τον τοκετό.....	70
4.5 Το 3 <sup>ο</sup> Στάδιο του Τοκετού.....	71
<b>Κεφάλαιο 5 Μεταγεννητική Παρακολούθηση.....</b>	<b>72</b>
5.1 Παρακολούθηση μετά τον τοκετό.....	72
5.2 Αντισύλληψη και Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης.....	73
5.3 Μελλοντική Κύηση.....	73
5.4 Ο Ρόλος της Μαίας.....	74
<b>Επίλογος.....</b>	<b>75</b>
<b>Παράρτημα.....</b>	<b>76</b>
<b>Βιβλιογραφία.....</b>	<b>79</b>

## Περίληψη

Η Ενδοηπατική Χολόσταση της Κύησης, είναι μια κνησμώδης ηπατική διαταραχή η οποία πρωτοεμφανίζεται στο 2<sup>ο</sup>- 3<sup>ο</sup> τρίμηνο της εγκυμοσύνης και χαρακτηρίζεται από δευτεροπαθείς δερματικές αλλοιώσεις λόγω του κνησμού και διαταραγμένες ηπατικές εργαστηριακές δοκιμασίες. Εμφανίζει επίπτωση στο 0.1-15.6% των κυήσεων και το ποσοστό αυτό, υπόκειται σε εθνοτικές και γεωγραφικές διαφορές.

Συνιστά ένα πολυπαραγοντικό ηπατικό σύνδρομο με χαρακτηριστικά καλοήθη και αναστρέψιμη πορεία. Ωστόσο, σε περιπτώσεις όπου η νόσος παραμένει αδιάγνωστη ή αθεράπευτη, μπορεί να επιφέρει πολλαπλές επιπλοκές (πρόωρος τοκετός, κεχρωσμένο αμνιακό υγρό με μηκόνιο κ.λπ), με τον αιφνίδιο ενδομήτριο εμβρυϊκό θάνατο να αποτελεί τη χειρίστη έκβαση.

Η αρχική διάγνωση τίθεται βάσει του κνησμού όπου ξεκινά από τις παλάμες και τα πέλματα και δε φέρει συνοδό εξάνθημα, και επιβεβαιώνεται με τις αυξημένες συγκεντρώσεις των χολικών οξέων στον μητρικό ορό.

Το βασικό θεραπευτικό πλάνο, έγκειται στη συζήτηση με τη γυναίκα και την παροχή εξατομικευμένης φροντίδας από τους αρμόδιους επαγγελματίες υγείας. Στόχος της θεραπευτικής παρέμβασης είναι η ύφεση των μητρικών συμπτωμάτων σε συνδυασμό με την ομαλοποίηση των βιοχημικών παραμέτρων, με απώτερο σκοπό την αποφυγή οποιασδήποτε δυσμενούς κατάληξης.

Το Ουρσοδεοξυχολικό οξύ (UDCA), αποτελεί το φάρμακο εκλογής για την περίπτωση της νόσου και φαίνεται πως βελτιώνει τον κνησμό στην έγκυο γυναίκα ταυτόχρονα με την ελάττωση των επιπέδων των τρανσαμινασών και των χολικών οξέων του ορού.

Η μαία, ως μέλος της διεπιστημονικής ομάδας που έχει αναλάβει τη φροντίδα της εγκύου με Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης, κατέχει καθοριστικό ρόλο καθώς ενθαρρύνει την έγκυο, ασκεί την απαραίτητη συμβουλευτική και παρακολουθεί την πορεία της κύησης, δείχνοντας ευαισθησία και ενσυναίσθηση και παρέχοντας τις επιστημονικές γνώσεις της.

Με τη συμβολή λοιπόν όλης της διεπιστημονικής ομάδας αλλά και την αφοσίωση της ίδιας της εγκύου στη θεραπευτική προσέγγιση, θα επιτευχθεί μία υγιής κύηση και τελικά ένας ασφαλής τοκετός.

Η εργασία που ακολουθεί, αποτελεί μία ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας σε θέματα όπως η παθοφυσιολογία, οι προδιαθεσικοί παράγοντες, οι επιπτώσεις, η διάγνωση αλλά και το θεραπευτικό πλάνο της ηπατικής αυτής νόσου.

## **Abstract**

Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy (ICP) is an itchy liver disorder that first appears in the 2nd-3rd trimester of pregnancy and is characterized by secondary skin lesions due to pruritus and disturbed liver laboratory tests. It affects 0.1-15.6% of pregnancies and this percentage is subject to ethnic and geographic differences.

It represents a multifactorial liver syndrome with a characteristically benign and reversible course. However, in cases where the disease remains undiagnosed or untreated, it can cause multiple complications (premature labor, meconium-stained amniotic fluid, etc.), with sudden intrauterine fetal death being the worst outcome.

The initial diagnosis is based on pruritus starting from the palms and soles without an accompanying rash, and is confirmed by elevated maternal serum bile acid concentrations.

The basic treatment plan is to discuss with the woman and provide personalized care by the competent health professionals. The aim of the therapeutic intervention is the remission of the maternal symptoms combined with the normalization of the biochemical parameters, with the ultimate aim of avoiding any adverse outcome.

Ursodeoxycholic acid (UDCA) is the drug of choice for this condition and appears to improve pruritus in pregnant women at the same time as reducing serum transaminase and bile acid levels.

The midwife, as a member of the interdisciplinary team that has undertaken the care of the pregnant woman with ICP, has a decisive role as she encourages the pregnant woman, provides the necessary counseling and monitors the progress of the pregnancy, showing sensitivity and empathy and providing her scientific knowledge.

With the contribution of the entire interdisciplinary team and the dedication of the pregnant woman herself to the therapeutic approach, a healthy pregnancy and finally a safe delivery will be achieved.

The assignment that follows is a review of the international literature on topics such as the pathophysiology, the predisposing factors, the effects, the diagnosis and the treatment plan of this liver disease.



## Πρόλογος

Η κύηση αποτελεί μία από τις πιο σημαντικές περιόδους στη ζωή μιας γυναίκας. Κατά τη διάρκεια της κύησης, συντελείται πλήθος ανατομικών και λειτουργικών μεταβολών στο γυναικείο σώμα, και όλα τα συστήματα και τα όργανα προσαρμόζουν τις λειτουργίες τους ώστε να εξασφαλιστούν οι ιδανικές συνθήκες για την σωστή ανάπτυξη του εμβρύου (Piechota J et al., 2021). Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, παρουσιάζονται προβλήματα που χρήζουν απαραίτητη την περαιτέρω φροντίδα της εγκύου. Η εμφάνιση της Ενδοηπατικής Χολόστασης της Κύησης, αποτελεί μία από αυτές τις περιπτώσεις και χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή.

Η Ενδοηπατική Χολόσταση της Κύησης είναι ένα πολυπαραγοντικό ηπατικό σύνδρομο το οποίο εμφανίζεται συχνότερα στο 3<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης και εκδηλώνεται με ήπιας έως σοβαρής έντασης κνησμό, αυξημένα ηπατικά ένζυμα και αυξημένα χολικά οξέα στον μητρικό ορό (Walker KF et al., 2020). Είναι μία διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται συνήθως από την αναστρέψιμη και καλοήγη πορεία της όμως, εάν δεν αντιμετωπιστεί καταλλήλως, μπορεί να επιφέρει σοβαρές επιπλοκές στην κύηση, με χειρότερη έκβαση τον ενδομήτριο εμβρυϊκό θάνατο (Piechota J et al., 2021).

Παρόλα αυτά, εάν η εγκύος είναι σωστά ενημερωμένη και κατέχει ενεργό ρόλο στο πλάνο φροντίδας, παρακολούθησης και θεραπείας και γνωρίζει επαρκώς όλες τις πτυχές της νόσου, τότε σε συνεργασία με τους αρμόδιους επαγγελματίες υγείας, μπορεί να επιτευχθεί το καλύτερο δυνατό θετικό αποτέλεσμα.

Μεγάλης σημασίας είναι η τακτική παρακολούθηση της γυναίκας για την διαπίστωση του καλώς έχειν του εμβρύου, καθώς και της δικής της υγείας μέσα από μια σειρά εργαστηριακών εξετάσεων.

Σκοπός αυτής της εργασίας είναι η πιο εξειδικευμένη προσέγγιση του θέματος της Ενδοηπατικής Χολόστασης Κύησης, κατανοώντας την αιτιοπαθογένεση, τις πιθανές επιπλοκές αλλά και την σημασία του τακτικού ελέγχου της εγκύου για να διασφαλιστεί η ευνοϊκότερη έκβαση τόσο για την ίδια όσο και για το έμβρυο.

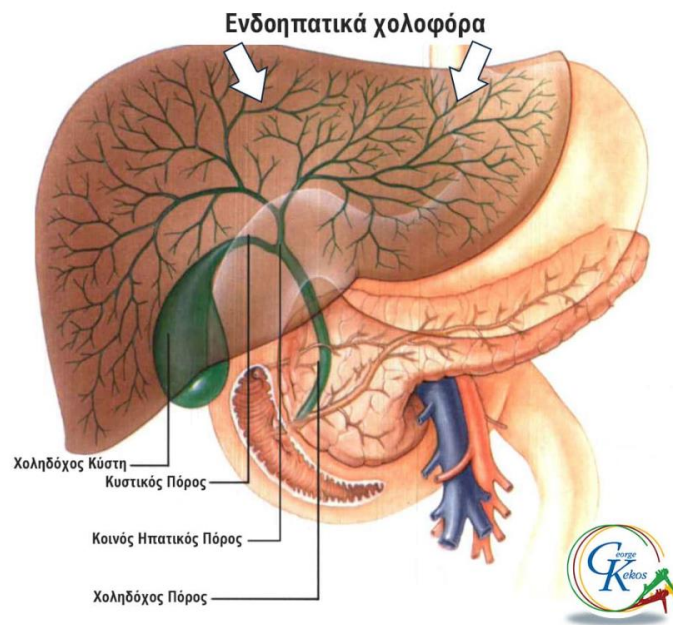
## Εισαγωγή

Η Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης (Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy, ICP) είναι μία μοναδική ηπατική διαταραχή στην κύηση που χαρακτηρίζεται από κνησμό ήπιας έως σοβαρής έντασης και διαταραγμένες δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας. Τα συμπτώματα εμφανίζονται συνήθως στο 3<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης, χωρίς όμως αυτό να αποκλείει την εμφάνισή τους και νωρίτερα (Girling J et al., 2022). Αποτελεί την δεύτερη πιο συχνή αιτία ικτέρου στην κύηση μετά την ιογενή ηπατίτιδα (Ozkan S et al., 2015). Άλλες διαγνώσεις όπως η προεκλαμψία θα πρέπει να εξετάζονται πριν τη διάγνωση της Ενδοηπατικής Χολόστασης Κύησης, ενώ είναι επίσης πιθανό να συνυπάρχουν κι άλλες παθήσεις. Ο κνησμός και οι υψηλές συγκεντρώσεις χολικού οξέος θα πρέπει να επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδά τους μετά τον τοκετό. (Girling J et al., 2022)

Αιτιολογικά, συνιστά μια πολυπαραγοντική νόσο που εξαρτάται από συνθήκες γενετικές, ορμονικές και περιβαλλοντικές. Είναι μια κατάσταση που μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς το έμβρυο, καθώς υπάρχουν συσχετίσεις της με πρόωρο τοκετό, εμβρυική δυσπραγία αλλά και θνησιγένεια. Ταξινομείται βάσει του κνησμού σε συνδυασμό με τις συγκεντρώσεις χολικού οξέος και κατατάσσεται σε κνησμό κύησης, ήπια ICP, μέτρια ICP και σοβαρή ICP (Girling J et al., 2022).

Όταν τεθεί η διάγνωση της νόσου, η διεπιστημονική ομάδα που θα παρακολουθεί την έγκυο, οργανώνεται και φροντίζει για το σχεδιασμό της θεραπείας. Η θεραπεία ξεκινάει με μία σύσταση για εβδομαδιαία παρακολούθηση και στην συνέχεια λαμβάνεται υπόψη η χρήση φαρμακευτικής αγωγής (Ozkan S et al., 2015).

## Κεφάλαιο 1 Φυσιολογική Ανατομία και Φυσιολογία



Εικόνα 1: Χοληπατικός άξονας

Πηγή: <https://www.kekos.gr/2019/08/08/endoskopiki-palindromi-cholaggeio-pagkreatografia-ercp/>

### 1.1 Φυσιολογική Ανατομία του Ήπατος

Το ήπαρ αποτελεί τον ογκωδέστερο αδένα και το μεγαλύτερο κοιλιακό όργανο του ανθρώπινου σώματος. Έχει καστανόφαιη χροιά και αντιστοιχεί στο 1/50 του συνολικού βάρους του σώματος ή ζυγίζει περίπου 1.5 kg σε έναν μέσο ενήλικα. Έχει μέση θερμοκρασία γύρω στους 40°C και βρίσκεται κυρίως μέσα στο δεξιό άνω τεταρτημόριο της κοιλιάς όπου προστατεύεται από τον θωρακικό κλωβό και το διάφραγμα. Το φυσιολογικό ήπαρ, βρίσκεται κάτω από τις πλευρές 7-11 στο δεξιό μέρος και χιάζεται με τη μέση γραμμή προς την αριστερή θηλή του μαστού. Επομένως, καταλαμβάνει μεγάλο μέρος του δεξιού υποχονδρίου, μέρος του επιγαστρίου και ένα μικρό τμήμα του εκτείνεται και στο αριστερό υποχόνδριο. Το ήπαρ κινείται ανάλογα με τις δράσεις του διαφράγματος και εντοπίζεται πιο χαμηλά όταν το άτομο είναι όρθιο λόγω της επίδρασης της βαρύτητας. Η διαφραγματική επιφάνεια του ήπατος είναι λεία και θολωτή, όπου αυτή έρχεται σε σχέση με την κοιλότητα της κάτω επιφάνειας του διαφράγματος, που

ξεχωρίζει το ήπαρ από τους υπεζωκότες, τους πνεύμονες, το περικάρδιο και την καρδιά. (Moore KL et al., 2016, Καραπάντζος Η & Καραπάντζου Χ, 2018)

Μεταξύ του διαφράγματος και της πρόσθιας και της οπίσθιας επιφάνειας της διαφραγματικής επιφάνειας του ήπατος, υπάρχουν τα υποδιαφραγματικά κολπώματα (σαν προς τα πάνω προεκτάσεις της περιτοναϊκής κοιλότητας). Τα υποδιαφραγματικά κολπώματα διαχωρίζονται σε δεξιό και αριστερό κόλπωμα από τον δρεπανοειδή σύνδεσμο, ο οποίος εκτείνεται μεταξύ του ήπατος και του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος. Η μοίρα του υπερκοιλικού διαμερίσματος της περιτοναϊκής κοιλότητας αμέσως κάτω από το ήπαρ, ονομάζεται υφηπατικός χώρος. (Moore KL et al., 2016)

Το ηπατονεφρικό κόλπωμα (θύλακας του Morison) αποτελεί την οπίσθια και άνω επέκταση του υφηπατικού χώρου, που βρίσκεται μεταξύ της δεξιάς μοίρας της σπλαγγικής επιφάνειας του ήπατος και του δεξιού νεφρού και δεξιού επινεφριδίου. Το ηπατονεφρικό κόλπωμα είναι μια μοίρα της περιτοναϊκής κοιλότητας η οποία εξαρτάται από την βαρύτητα στην ύπτια θέση. Το υγρό που παροχετεύεται από επιπλοϊκό θύλακα ρέει μέσα σε αυτό το κόλπωμα. Το ηπατονεφρικό κόλπωμα επικοινωνεί προς τα εμπρός με το δεξιό υποδιαφραγματικό κόλπωμα. (Moore KL et al., 2016)

Η διαφραγματική επιφάνεια του ήπατος καλύπτεται με περισπλάγγνιο, εκτός από την οπίσθια γυμνή επιφάνεια του ήπατος η οποία έρχεται σε άμεση επαφή με το διάφραγμα. Η γυμνή επιφάνεια σηματοδοτείται από την ανάκαμψη του περιτοναίου από το διάφραγμα προς αυτήν ως το πρόσθιο και το οπίσθιο πέταλο του στεφανιαίου συνδέσμου. Αυτά τα πέταλα συναντώνται προς τα δεξιά και σχηματίζουν τον δεξιό τριγωνικό σύνδεσμο και αποκλίνουν προς τα αριστερά για να περικλείσουν την τριγωνική γυμνή περιοχή. Το πρόσθιο πέταλο του στεφανιαίου συνδέσμου συνεχίζεται προς τα αριστερά με το δεξιό πέταλο του δρεπανοειδούς συνδέσμου, και το οπίσθιο πέταλο συνεχίζεται με το δεξιό πέταλο του ελάσσονος επιπλόου. Κοντά στην κορυφή του σφηνοειδούς σχήματος του ήπατος, το πρόσθιο και το οπίσθιο πέταλο της αριστερής μοίρας του στεφανιαίου συνδέσμου ενώνονται και σχηματίζουν τον αριστερό τριγωνικό σύνδεσμο. Η κάτω κοίλη φλέβα διασχίζει την βαθιά αύλακα της κάτω κοίλης φλέβας μέσα στην γυμνή ηπατική επιφάνεια. (Moore KL et al., 2016, Καραπάντζος Η & Καραπάντζου Χ, 2018)

Η σπλαγγική επιφάνεια του ήπατος καλύπτεται με περιτόναιο εκτός από τον βόθρο της χοληδόχου κύστης και την πύλη του ήπατος και φέρει πολλαπλές σχισμές και

εντυπώματα από την επαφή της με άλλα όργανα. (Moore KL et al., 2016, Καραπάντζος Η & Καραπάντζου Χ, 2018)

Δύο οβελιαία προσανατολισμένες σχισμές, συνδέονται κεντρικά μέσω μιας εγκάρσιας ηπατικής πύλης, σχηματίζοντας το γράμμα Η πάνω στην σπλαγχνική επιφάνεια. Η δεξιά οβελιαία σχισμή είναι η συνεχής αύλακα που σχηματίζεται μπροστά από τον βόθρο της χοληδόχου κύστης και πίσω από την αύλακα για την κάτω κοίλη φλέβα. Η ομφαλική (αριστερή οβελιαία) σχισμή είναι η συνεχής αύλακα που σχηματίζεται μπροστά από τη σχισμή για τον στρογγύλο σύνδεσμο και πίσω από τη σχισμή για τον φλεβώδη σύνδεσμο. Ο στρογγύλος σύνδεσμος του ήπατος είναι το ινώδες υπόλειμμα της ομφαλικής φλέβας, η οποία μετέφερε καλά οξυγονωμένο και πλούσιο σε θρεπτικά συστατικά αίμα από τον πλακούντα προς το έμβρυο. Ο στρογγύλος σύνδεσμος και μερικές παρομφαλίες φλέβες πορεύονται μέσα στο ελεύθερο χείλος του δρεπανοειδούς συνδέσμου. Ο φλεβώδης σύνδεσμος είναι το ινώδες υπόλειμμα του εμβρυϊκού φλεβώδους πόρου, ο οποίος χορηγούσε μια παράκαμψη για το αίμα από την ομφαλική φλέβα προς την κάτω κοίλη φλέβα, προσπερνώντας ή βραχυκυκλώνοντας το ήπαρ. (Moore KL et al., 2016, Καραπάντζος Η & Καραπάντζου Χ, 2018)

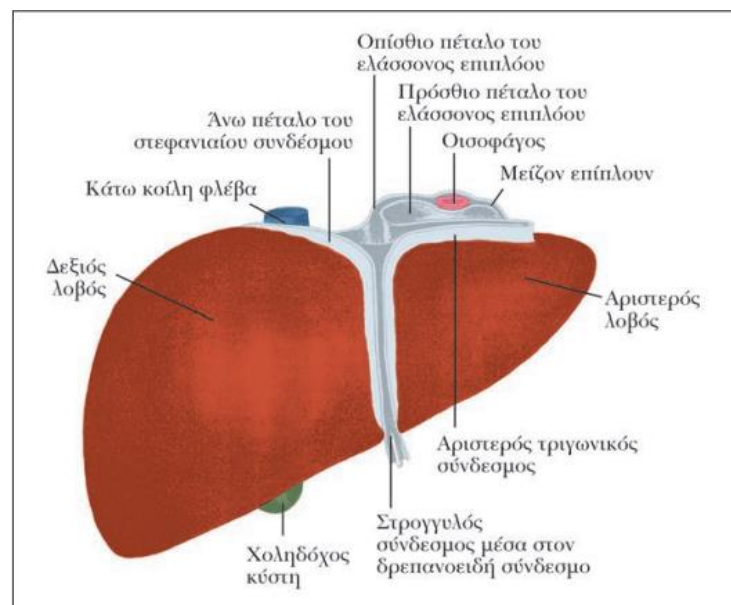
Το ελάσσον επίπλουν, που περικλύει την πυλαία τριάδα (χοληδόχο πόρο, ηπατική αρτηρία και ηπατική πυλαία φλέβα) φέρεται από το ήπαρ προς το έλασσον τόξο του στομάχου και τα πρώτα 2 εκατοστά της άνω μοίρας του δωδεκαδακτύλου. Το παχύ ελεύθερο χείλος του ελάσσονος επιπλόου εκτείνεται μεταξύ της πύλης του ήπατος και του δωδεκαδακτύλου (ηπατοδωδεκαδακτυλικός σύνδεσμος) και περικλείει τις δομές οι οποίες περνούν διαμέσου της πύλης του ήπατος. Ο ηπατογαστρικός σύνδεσμος ( το δίκηνο φύλλου υπόλοιπο μέρος του ελάσσονος επιπλόου) εκτείνεται μεταξύ της αύλακας του φλεβώδους συνδέσμου και του ελάσσονος τόξου του στομάχου. (Moore KL et al., 2016, Καραπάντζος Η & Καραπάντζου Χ, 2018)

Τα εντυπώματα στη σπλαγχνική επιφάνεια αντανακλούν τις σχέσεις του ήπατος 1) με το δεξιό μέρος της πρόσθιας επιφάνειας του στομάχου (γαστρικό και πυλωρικό εντύπωμα), 2) με την άνω μοίρα του δωδεκαδακτύλου (δωδεκαδακτυλικό εντύπωμα), 3) με το έλασσον επίπλουν (εκτείνεται μέσα στη σχισμή του φλεβώδους συνδέσμου), 4) με τη χοληδόχο κύστη (βόθρος της χοληδόχου κύστης), 5) με την δεξιά κοιλική καμπή και το δεξιό εγκάρσιο κόλον (κοιλικό

εντύπωμα) και 6) με το δεξιό νεφρό και το επινεφρίδιο (νεφρικό και επινεφριδικό εντύπωμα). (Moore KL et al., 2016)

### 1.1.1 Ανατομικοί λοβοί του ήπατος

Εξωτερικά, το ήπαρ διαιρείται σε δύο ανατομικούς λοβούς και δύο επικουρικούς λοβούς από τις ανακάμψεις του περιτοναίου από την επιφάνειά του, από τις σχισμές που σχηματίζονται σε σχέση με αυτές τις ανακάμψεις και από τα αγγεία που εξυπηρετούν το ήπαρ και τη χοληδόχο κύστη. Αυτοί οι επιπολής «λοβοί» σχετίζονται μόνο δευτερογενώς με την εσωτερική αρχιτεκτονική του ήπατος. Το βασικό επίπεδο της μέσης γραμμής που καθορίζεται από την πρόσφυση του δρεπανοειδούς συνδέσμου και από την αριστερή οβελιαία σχισμή χωρίζει το μεγάλο δεξιό λοβό από τον πολύ μικρότερο αριστερό λοβό πάνω στο κεκλιμένη σπλαγγχνική επιφάνεια, η δεξιά και η αριστερά οβελιαία σχισμή πορεύονται εκατέρωθεν των δύο επικουρικών λοβών και η εγκάρσια πυλαία ηπατική φλέβα τους χωρίζει: του τετράπλευρου λοβού μπροστά και κάτω του κερκοφόρου λοβού πίσω και πόνου. Ο κερκοφόρος λοβός συχνά χορηγεί μια «ουρά» σχήματος μιας επιμηκυμένης θηλοειδούς απόφυσης. Η κερκοφόρος απόφυση εκτείνεται προς τα δεξιά, μεταξύ της κάτω κοίλης φλέβας και της πυλαίας του ήπατος και συνδέει τον κερκοφόρο με τον δεξιό λοβό. (Moore KL et al., 2016)



Εικόνα 2: Πρόσθια όψη του ήπατος

Πηγή: <https://www.vasiliadis-books.gr/Vasiliadis-books/wp-content/uploads/2017/12/%CE%94%CE%B5%CE%AF%CF%84%CE%B5-%CE%91%CF%80%CF%8C%CF%83%CF%80%CE%B1%CF%83%CE%BC%CE%B1-%CF%84%CE%BF%CF%85-%CE%92%CE%B9%CE%B2%CE%BB%CE%AF%CE%BF%CF%85-72.pdf>

### **1.1.2 Λειτουργική Υποδιαίρεση του ήπατος**

Αν και δεν είναι σαφώς οριοθετημένο εσωτερικά, όπου το παρέγχυμα εμφανίζεται συνεχές, το ήπαρ έχει λειτουργικά ανεξάρτητο δεξιό και αριστερό ήπαρ (μοίρες ή πυλαίους λοβούς). Οι μοίρες αυτές, είναι πολύ περισσότερο ίσες σε μέγεθος από ότι οι ανατομικοί λοβοί όμως, το δεξιό ήπαρ είναι ακόμη κάπως μεγαλύτερο. Κάθε μοίρα δέχεται τον δικό της κύριο κλάδο της ηπατικής αρτηρίας και της ηπατικής πυλαίας φλέβας και παροχετεύεται από τον δικό της ηπατικό πόρο. Ο κερκοφόρος λοβός μπορεί να θεωρηθεί σαν το τρίτο ήπαρ, με την αγγείωσή του να είναι ανεξάρτητη από τον διχασμό της πυλαίας τριάδας και την παροχέτευσή του από μία ή δύο μικρές ηπατικές φλέβες, οι οποίες εισέρχονται απευθείας στην κάτω κοίλη φλέβα σε θέση από τις κύριες ηπατικές φλέβες. Το ήπαρ μπορεί να διαιρεθεί περαιτέρω σε τέσσερις υποδιαιρέσεις και στη συνέχεια σε οκτώ χειρουργικά εξαιρεσιμα ηπατικά τμήματα, που το καθένα εξυπηρετείται ανεξάρτητα από έναν δευτερογενή ή τριτογενή κλάδο της πυλαίας τριάδας αντίστοιχα. (Moore KL et al., 2016)

### **1.1.3 Αιμάτωση του Ήπατος**

Το ήπαρ, όπως και οι πνεύμονες, έχει διπλή αιμάτωση (προσαγωγά αγγεία): μία κύρια φλεβική πηγή και μία δευτερεύουσα αρτηριακή πηγή. Η ηπατική πυλαία φλέβα μεταφέρει 75-80% του αίματος στο ήπαρ. Το πυλαίο αίμα περιέχοντας περίπου 40% περισσότερο οξυγόνο από ότι το αίμα που επιστρέφει στην καρδιά από τη συστηματική κυκλοφορία, τρέφει το ηπατικό παρέγχυμα. Η ηπατική πυλαία φλέβα μεταφέρει πρακτικά όλα τα θρεπτικά συστατικά που απορροφούνται από τον πεπτικό σωλήνα προς τα κολποειδή του ήπατος. Εξαιρέση αποτελούν τα λιπίδια, τα οποία απορροφούνται μέσα και προσπερνούν το ήπαρ μέσω του λεμφικού συστήματος. Το αρτηριακό αίμα από την ηπατική αρτηρία, που συνιστά το 20-25% του αίματος που δέχεται το ήπαρ, κατανέμεται



αρχικά στις μη παρεγχυματικές δομές, ιδιαίτερα στους ενδοηπατικούς χοληφόρους πόρους. (Moore KL et al., 2016)

Περίπου 1050 ml αίματος φέρονται με την πυλαία φλέβα προς τα κολποειδή του ήπατος ανά λεπτό, και άλλα 300 ml περίπου αίματος εισρέουν προς τα κολποειδή από την ηπατική αρτηρία, δηλαδή η αιμάτωση του ήπατος ανέρχεται σε 1350 ml/min περίπου, που ισοδυναμεί με 27% της καρδιακής παροχής σε κατάσταση ηρεμίας του ατόμου. (Hall JE, 2016)

Η ηπατική πυλαία φλέβα, μια βραχεία, ευρεία φλέβα, σχηματίζεται από την άνω μεσεντέρια και σπλαγχνική φλέβα πίσω από τον αυχένα του παγκρέατος. Ανέρχεται μπροστά από την κάτω κοίλη φλέβα ως μοίρα της πυλαίας τριάδας μέσα στον ηπατοδωδεκαδακτυλικό σύνδεσμο. (Moore KL et al., 2016)

Η ηπατική αρτηρία, ένας κλάδος του στελέχους της κοιλιακής αρτηρίας, μπορεί να διαιρεθεί στην κοινή ηπατική αρτηρία, από το στέλεχος της κοιλιακής αρτηρίας μέχρι την έκφυση της γαστροδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας και σε ίδια ηπατική αρτηρία, από την έκφυση της γαστροδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας μέχρι τον διχασμό της ηπατικής αρτηρίας. (Moore KL et al., 2016)

Κοντά στην πύλη του ήπατος η ηπατική αρτηρία και η ηπατική πυλαία φλέβα απολήγουν διαιρούμενες σε δεξιούς και αριστερούς κλάδους. Αυτοί οι πρωτογενείς κλάδοι αρδεύουν το δεξιό και το αριστερό ήπαρ, αντίθετα. Μέσα στο δεξιό και το αριστερό ήπαρ, οι σύγχρονες δευτερογενείς διακλαδώσεις της ηπατικής πυλαίας φλέβας και της ηπατικής αρτηρίας αρδεύουν τις έσω και έξω υποδιαιρέσεις του δεξιού και του αριστερού ήπατος, με τρεις από τους τέσσερις δευτερογενείς κλάδους να υφίστανται περαιτέρω (τριτογενείς) διακλαδώσεις για να αρδεύσουν ανεξάρτητα τα επτά από τα οκτώ ηπατικά τμήματα. (Moore KL et al., 2016)

Μεταξύ των υποδιαιρέσεων βρίσκονται η δεξιά, ενδιάμεση (μέση) και η αριστερή ηπατική φλέβα, οι οποίες είναι μεσοτμηματικές κατά την κατανομή τους και λειτουργία τους, παροχετεύοντας μοίρες των παρακείμενων τμημάτων. Οι ηπατικές φλέβες, σχηματιζόμενες από την ένωση των συλλεκτικών φλεβών οι οποίες με τη σειρά τους παροχετεύουν τις κεντρικές φλέβες του ηπατικού παρεγχύματος, εκβάλλουν μέσα στην κάτω κοίλη φλέβα ακριβώς κάτω από το διάφραγμα. Η πρόσφυση αυτών των φλεβών



στην κάτω κοίλη φλέβα βοηθάει τη συγκράτηση του ήπατος στη θέση του. (Moore KL et al., 2016)

#### 1.1.4 Λεμφική παροχέτευση του ήπατος

Το ήπαρ είναι ένα κύριο όργανο παραγωγής λέμφου. Μεταξύ ενός τετάρτου και ενός ημίσεως της λέμφου που εισέρχεται στον μείζονα θωρακικό πόρο προέρχεται από το ήπαρ. (Moore KL et al., 2016)

Τα λεμφαγγεία του ήπατος απαντώνται ως επιπολής λεμφαγγεία μέσα στην υποπεριτοναϊκή ινώδη κάψα του ήπατος (κάψα του Glisson), η οποία σχηματίζει την εξωτερική του επιφάνεια και ως εν τω βάθει λεμφαγγεία μέσα στον συνδετικό ιστό, τα οποία συνοδεύουν τις διακλαδώσεις της πυλαίας τριάδας και τις ηπατικές φλέβες. Το μεγαλύτερο μέρος της λέμφου σχηματίζεται μέσα στους περικολποειδικούς χώρους (του Disse) και παροχετεύεται στα εν τω βάθει λεμφαγγεία μέσα στις περιβάλλουσες ενδολοβίδες πυλαίες τριάδες. (Moore KL et al., 2016)

Τα επιπολής λεμφαγγεία από τις πρόσθιες μοίρες της διαφραγματικής και της σπλαγγχνικής επιφάνειας του ήπατος και τα εν τω βάθει λεμφαγγεία που συνοδεύουν τις πυλαίες τριάδες συγκλείνουν προς την πύλη του ήπατος. Τα επιπολής λεμφαγγεία παροχετεύονται μέσα στους ηπατικούς λεμφαδένες οι οποίοι είναι διεσπαρμένοι κατά μήκος των ηπατικών αγγείων και των πόρων μέσα στο έλασσον επίπλουν. Απαγωγή λεμφαγγεία από τους ηπατικούς λεμφαδένες παροχετεύονται μέσα στους λεμφαδένες της κοιλιακής αρτηρίας, οι οποίοι με τη σειρά τους παροχετεύονται μέσα στην χυλοφόρο δεξαμενή, έναν διευρυμένο σάκο στο κάτω πέρασ του μείζονος θωρακικού πόρου. (Moore KL et al., 2016)

Τα επιπολής λεμφαγγεία από τις οπίσθιες μοίρες της διαφραγματικής και της σπλαγγχνικής επιφάνειας του ήπατος, παροχετεύονται προς τη γυμνή επιφάνεια του ήπατος. Παροχετεύονται μέσα στους φρενικούς (διαφραγματικούς) λεμφαδένες, ή ενώνονται με τα εν τω βάθει λεμφαγγεία τα οποία έχουν συνοδεύσει τις ηπατικές φλέβες συγκλίνοντας προς την κάτω κοίλη φλέβα, και περνούν με αυτή τη μεγάλη φλέβα διαμέσου του διαφράγματος και εκβάλλουν μέσα στους οπίσθιους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες. Απαγωγή λεμφαγγεία από αυτούς τους λεμφαδένες ενώνονται με τον ελάσσονα και τον μείζονα θωρακικό πόρο. (Moore KL et al., 2016)

Ορισμένα λεμφαγγεία ακολουθούν διαφορετικές οδούς:

- Από την οπίσθια επιφάνεια του αριστερού λοβού προς το οισοφαγικό τρήμα του διαφράγματος και απολήγουν στους αριστερούς γαστρικούς λεμφαδένες
- Από την πρόσθια κεντρική διαφραγματική επιφάνεια κατά μήκος του δρεπανοειδούς συνδέσμου προς τους παραστερνικούς λεμφαδένες.
- Κατά μήκος του στρογγύλου συνδέσμου του ήπατος προς τον ομφαλό και τα λεμφαγγεία του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος. (Moore KL et al., 2016)

### **1.1.5 Νεύρωση του Ήπατος**

Τα νεύρα του ήπατος προέρχονται από το ηπατικό πλέγμα, το μεγαλύτερο παράγωγο του κοιλιακού πλέγματος. Το ηπατικό πλέγμα συνοδεύει τους κλάδους της ηπατικής αρτηρίας και της ηπατικής πυλαίας φλέβας στο ήπαρ. Αυτό το πλέγμα αποτελείται από συμπαθητικές ίνες προερχόμενες από το κοιλιακό πλέγμα και παρασυμπαθητικές ίνες από το πρόσθιο και οπίσθιο πνευμονογαστρικό στέλεχος. Νευρικές ίνες συνοδεύουν τα αγγεία και τους χοληφόρους πόρους της πυλαίας τριάδας, με βασική τους λειτουργία την αγγειοσύσπαση. (Moore KL et al., 2016)

## **1.2 Λειτουργίες του Ήπατος**

### **1.2.1 Το Ηπατικό Λοβίο**

Η βασική λειτουργική μονάδα του ήπατος είναι το ηπατικό λοβίο, το οποίο αποτελεί μια κυλινδρική κατασκευή, με μήκος λίγων χιλιοστομέτρων και διάμετρο 0.8 έως 2 mm. Στο ανθρώπινο ήπαρ, εμπεριέχονται 50.000 έως 100.000 ηπατικά λοβία.

Το ηπατικό λοβίο, δομείται γύρω από μια κεντρική φλέβα, η οποία αποχετεύεται προς τις ηπατικές φλέβες και, στην συνέχεια προς την κάτω κοίλη φλέβα. Το ηπατικό λοβίο αποτελείται κυρίως από πολλά ηπατοκυτταρικά πετάλια, τα οποία διατάσσονται ακτινοειδώς γύρω από την κεντρική φλέβα με τη μορφή ακτίνων τροχού. Κάθε ηπατικό πετάλιο έχει πάχος ίσο με 2 κύτταρα και μεταξύ των παρακείμενων κυττάρων υπάρχουν

τα χοληφόρα τριχοειδή, τα οποία εκβάλλουν στους χοληφόρους πόρους που βρίσκονται στα ινώδη διαφράγματα μεταξύ των γειτονικών ηπατικών λοβίων.

Επίσης, στα διαφράγματα υπάρχουν μικρά πυλαία φλεβίδια η αιμάτωση των οποίων προέρχεται κατά κύριο λόγο από τις φλέβες της γαστρεντερικής οδού με την πυλαία φλέβα. Από αυτά τα φλεβίδια το αίμα φέρεται σε επίπεδα, διακλαδιζόμενα ηπατικά κολποειδή τα οποία βρίσκονται ανάμεσα στα ηπατικά πετάλια και από εκεί εκτείνονται προς την κεντρική φλέβα. Με αυτόν τον τρόπο, τα ηπατικά κύτταρα είναι συνεχώς εκτεθειμένα στο αίμα της πυλαίας φλέβας.

Εκτός από τα πυλαία φλεβίδια, στα μεσολόβια διαφράγματα υπάρχουν και τα ηπατικά αρτηριόλια. Τα αρτηριόλια αυτά παρέχουν αρτηριακό αίμα στους ιστούς των μεσολοβιδίων διαφραγμάτων, και πολλά από τα μικρά αυτά αρτηριόλια εκβάλλουν επίσης κατευθείαν προς τα ηπατικά κολποειδή, συχνά κατά το ένα-τρίτο της απόστασης από το μεσολόβιο διάφραγμα.

Εκτός από τα ηπατικά κύτταρα, τα φλεβικά κολποειδή επενδύονται από δύο τύπους κυττάρων: 1) τα τυπικά ενδοθηλιακά κύτταρα και 2) τα μεγάλα κύτταρα του Kupffer (ονομάζονται και δικτυοενδοθηλιακά κύτταρα), τα οποία είναι μακροφάγα που έχουν την ικανότητα φαγοκύττωσης μικροβίων και άλλων ξένων ουσιών που κυκλοφορούν στο αίμα των ηπατικών κόλπων.

Η ενδοθηλιακή αυτή επένδυση των κολποειδών εμφανίζει εξαιρετικά μεγάλους πόρους, μερικοί από τους οποίους έχουν διάμετρο σχεδόν ενός μικρού ( $\mu\text{m}$ ). Κάτω από αυτήν την επένδυση μεταξύ των ενδοθηλιακών και των ηπατικών κυττάρων, υπάρχει ένας πολύ στενός ιστικός χώρος ο οποίος ονομάζεται χώρος του Disse. Με τη σειρά τους, τα εκατομμύρια των χώρων Disse συνδέονται με τα λεμφαγγεία των μεσολοβιδίων διαφραγμάτων. Ως αποτέλεσμα, η περίσσεια υγρού από αυτούς τους χώρους, απομακρύνεται με τα λεμφαγγεία. Εξαιτίας της παρουσίας των μεγάλων πόρων στο ενδοθήλιο, οι ουσίες από το πλάσμα διακινούνται ελεύθερα προς τον χώρο του Disse. Ακόμη και μεγάλο μέρος των πρωτεϊνών του πλάσματος διαχέονται ελεύθερα προς αυτόν τον χώρο. (Καραπάντζος Η & Καραπάντζου Χ, 2018, Hall JE, 2016)

## 1.2.2 Βασικές Λειτουργίες του Ήπατος

Το ήπαρ περιλαμβάνει πληθώρα λειτουργιών όπως αγγειακές, μεταβολικές και εκκριτικές. Το ηπατικό λοβίο, το οποίο αποτελεί τη βασική λειτουργική μονάδα του ήπατος, είναι ένας μεικτός αδένας με μία εξωκρινή και μία ενδοκρινή μοίρα.

Η εξωκρινής του μοίρα παράγει τη χολή. Η χολή συντίθεται από οργανικές ενώσεις και ανόργανα ιόντα και είναι απαραίτητη για την απορρόφηση των λιπιδίων. Είναι πολικό μόριο, γεγονός που της επιτρέπει να συγχωνεύει τα λιπίδια σε μικύλλια, και στη συνέχεια να τα μεταφέρει μέσα από τη στιβάδα του νερού που βρίσκεται, στην περιοχή των εντεροκυττάρων (Mulrone SE, 2010). Περιλαμβάνει χολικά οξέα, λεκιθίνη, χοληστερόλη, χολερυθρίνη και πρωτεΐνες.

Η ενδοκρινής μοίρα του ηπατικού λοβίου είναι υπεύθυνη για διάφορες μεταβολικές διεργασίες όπως η παραγωγή της ουρίας με την απαμίνωση των αμινοξέων, η παραγωγή επίσης της προθρομβίνης, της αλβουμίνης, της βιταμίνης K, του ινωδογόνου, καθώς και η αποδόμηση και παραγωγή του γλυκογόνου.

Το ήπαρ εκκρίνει δεσμευμένη χολερυθρίνη η οποία με τη βοήθεια της αίμης, αποσπάται από τα ερυθρά αιμοσφαίρια στον σπλήνα και τελικά δεσμεύει και διασπά τις τοξίνες, μετατρέποντάς τις σε αβλαβή παράγωγα. (Καραπάντζος Η & Καραπάντζου Χ, 2018)

### 1.2.3 Μεταβολικές Λειτουργίες του Ήπατος

Το ήπαρ είναι ένας μεγάλος χημικός αντιδραστήρας από κύτταρα που έχουν υψηλό μεταβολικό ρυθμό. Τα κύτταρα αυτά μοιράζονται υποστρώματα και ενέργεια μεταξύ των διάφορων μεταβολικών συστημάτων, επεξεργάζονται και συνθέτουν διάφορες ουσίες που μεταφέρονται σε άλλα τμήματα του σώματος, και επιτελούν εκατομμύρια άλλες μεταβολικές λειτουργίες. Οι μεταβολικές αντιδράσεις στις οποίες παίρνει μέρος το ήπαρ είναι οι ακόλουθες:

- Μεταβολισμός των υδατανθράκων:
  - 1) Αποθήκευση μεγάλης ποσότητας γλυκογόνου
  - 2) Μετατροπή της γαλακτόζης και της φρουκτόζης σε γλυκόζη
  - 3) Γλυκονεογένεση
  - 4) Παραγωγή πολλών σημαντικών χημικών ενώσεων από ενδιάμεσα προϊόντα του μεταβολισμού των υδατανθράκων
- Μεταβολισμός των λιπών:

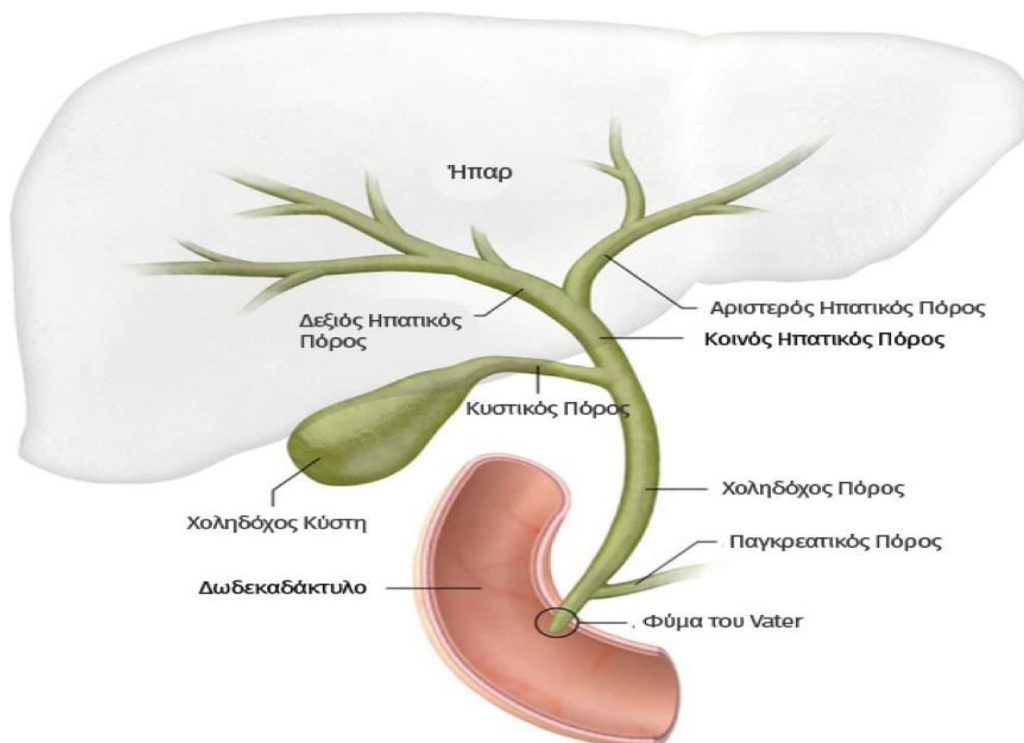
- 1) Οξείδωση λιπαρών οξέων για παροχή ενέργειας για άλλες λειτουργίες του σώματος
  - 2) Παραγωγή μεγάλης ποσότητας χοληστερόλης, φωσφολιπιδίων, και των περισσότερων λιποπρωτεϊνών
  - 3) Σύνθεση λίπους από πρωτεΐνες και υδατάνθρακες
- Μεταβολισμός των πρωτεϊνών
    - 1) Απαμίνωση αμινοξέων
    - 2) Παραγωγή της ουρίας για απομάκρυνση της αμμωνίας από τα σωματικά υγρά
    - 3) Παραγωγή των πρωτεϊνών του πλάσματος
    - 4) Αλληλομετατροπές μεταξύ των διάφορων αμινοξέων και σύνθεση άλλων ουσιών από τα αμινοξέα
  - Αποθήκευση Βιταμινών.  
 Το ήπαρ έχει ιδιαίτερη τάση για αποθήκευση βιταμινών και είναι γνωστό ως εξαιρετική πηγή ορισμένων βιταμινών για τη θεραπεία ασθενών. Η Βιταμίνη Α αποθηκεύεται σε πολύ μεγάλη ποσότητα στο ήπαρ, όπως επίσης φυσιολογικά αποθηκεύονται σε μεγάλα ποσά και η Βιταμίνη D καθώς και η Βιταμίνη B12.
  - Αποθήκευση σιδήρου με τη μορφή φερριτίνης.  
 Εκτός από το σίδηρο της αιμοσφαιρίνης στο αίμα, το μεγαλύτερο μέρος του σιδήρου του σώματος βρίσκεται συνήθως αποθηκευμένο στο ήπαρ, με τη μορφή της φερριτίνης. Στα ηπατικά κύτταρα περιέχονται μεγάλα ποσά μιας πρωτεΐνης που λέγεται αποφερριτίνη και η οποία έχει την ικανότητα να συνδέεται αντιστρέψιμα με σίδηρο. Το σύστημα αποφερριτίνης-φερριτίνης του ήπατος λειτουργεί ως ρυθμιστικό σύστημα του σιδήρου του αίματος, καθώς και ως αποθήκη σιδήρου.
  - Το ήπαρ συνθέτει μεγάλο μέρος των παραγόντων πήξης του αίματος.  
 Στο ήπαρ παράγονται παράγοντες πήξης του αίματος όπως το ινωδογόνο, η προθρομβίνη, η επιταχυντική σφαιρίνη, ο παράγοντας VII καθώς και διάφοροι άλλοι. Για την ηπατική σύνθεση αρκετών από τους παράγοντες αυτούς, απαιτείται η παρουσία της Βιταμίνης K, ιδίως για τη σύνθεση της προθρομβίνης και των παραγόντων VII, IX και X. Σε έλλειψη της Βιταμίνης K, η συγκέντρωση των παραγόντων αυτών ελαττώνεται σε

σημαντικό βαθμό, και κατά συνέπεια δεν επιτελείται πλήρως η διεργασία της αιμόστασης.

- Απομάκρυνση ή απέκκριση φαρμάκων, ορμονών και άλλων ουσιών.

Η μεγάλη χημική δραστηριότητα του ήπατος είναι γνωστή για την ικανότητα αποτοξίνωσης ή της απέκκρισης προς τη χολή πολλών φαρμακευτικών ουσιών, μεταξύ των οποίων είναι οι σουλφοναμίδες, η πενικιλίνη, η αμπικιλίνη και η ερυθρομυκίνη. Με παρόμοιο τρόπο, διάφορες ορμόνες που εκκρίνονται από τους ενδοκρινείς αδένες, είτε μεταβάλλονται ως προς τη χημική τους σύσταση από το ήπαρ είτε απεκκρίνονται από αυτό. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται η θυροξίνη και κατ' επέκταση όλες οι στεροειδείς ορμόνες, όπως τα οιστρογόνα, η κορτιζόλη, η αλδοστερόνη κ.λπ. Τέλος, μία από τις κύριες οδούς απέκκρισης ασβεστίου από το αίμα είναι η χολή, με τελική αποβολή με τα κόπρανα. (Hall JE, 2016)

### 1.3 Χοληδόχος Κύστη και Χοληδόχος Πόρος



Εικόνα 3: Χοληδόχος Κύστη και Χοληφόρα

Πηγή: <https://www.kekos.gr/pathiseis-xoliforon/stenoseis-xoliforon>

### 1.3.1 Ανατομία της Χοληδόχου Κύστης

Η χοληδόχος κύστη μήκους 7-10 εκατοστών και σχήματος απίου, βρίσκεται μέσα στον βόθρο της χοληδόχου κύστης πάνω στη σπλαγχνική επιφάνεια του ήπατος και μπορεί να συγκρατήσει μέχρι 50 κυβικά εκατοστά χολής. Αυτός ο αβαθής βόθρος βρίσκεται στην ένωση του δεξιού και του αριστερού ήπατος. Στη φυσιολογική θέση, το σώμα της χοληδόχου κύστης, βρίσκεται μπροστά από την άνω μοίρα του δωδεκαδάκτυλου και ο αυχένας της και ο κυστικός πόρος βρίσκονται αμέσως πάνω από το δωδεκαδάκτυλο.

Το περιτόναιο περιβάλλει πλήρως τον πυθμένα της χοληδόχου κύστης και συνδέει το σώμα της και τον αυχένα της με το ήπαρ. Η ηπατική επιφάνεια της χοληδόχου κύστης προσφύεται στο ήπαρ μέσω συνδετικού ιστού της ινώδους κάψας του ήπατος.

Η χοληδόχος κύστη διαιρείται σε τρεις μοίρες:

- Τον πυθμένα: το ευρύ τυφλό πέρας το οποίο συνήθως προβάλλει από το κάτω χείλος του ήπατος στην κορυφή του δεξιού ενάτου πλευρικού χόνδρου κατά τη μεσοκλειδική γραμμή
- Το σώμα: την κύρια μοίρα η οποία εφάπτεται με τη σπλαγχνική επιφάνεια του ήπατος, το εγκάρσιο κόλον και την άνω μοίρα του δωδεκαδάκτυλου
- Τον αυχένα: το στενό, άκρο, αντίθετα από τον πυθμένα και το οποίο κατευθύνεται προς την πύλη του ήπατος. Τυπικά σχηματίζει μια καμπή σχήματος S και ενώνεται με τον κυστικό πόρο.

Ο κυστικός πόρος, μήκους 3-4 εκατοστών, συνδέει τον αυχένα της χοληδόχου κύστης με τον κοινό ηπατικό πόρο. Ο βλεννογόνος του αυχένα, λαμβάνει ελικοειδή πορεία σχηματίζοντας την ελικοειδή πτυχή, η οποία βοηθά να διατηρείται ανοιχτός ο κυστικός πόρος. Ο κυστικός πόρος, περνάει μεταξύ των πετάλων του ελάσσονος επιπλόου, συνήθως παράλληλα με τον κοινό ηπατικό πόρο, με τον οποίο ενώνεται και σχηματίζει τον χοληδόχο πόρο. (Moore KL et al., 2016)

### 1.3.2 Αιμάτωση της Χοληδόχου Κύστης

Η αρτηριακή άρδευση της χοληδόχου κύστης και του κυστικού πόρου γίνεται από την κυστική αρτηρία, η οποία συνήθως εκφύεται από την δεξιά ηπατική αρτηρία μέσα στο

τρίγωνο μεταξύ του κοινού ηπατικού πόρου, του κυστικού πόρου και της σπλαγγικής επιφάνειας του ήπατος (ηπατοκυστικό τρίγωνο του Calot). Ωστόσο, απαντώνται παραλλαγές ως προς την έκφυση και την πορεία της κυστικής αρτηρίας.

Η φλεβική παροχέτευση από τον αυχένα της χοληδόχου κύστης και του κυστικού πόρου, γίνεται διαμέσου των κυστικών φλεβών. Αυτές οι μικρές και συνήθως πολλαπλές φλέβες, εισέρχονται στο ήπαρ απευθείας ή παροχετεύονται διαμέσου της ηπατικής πυλαίας φλέβας στο ήπαρ, αφού πρώτα ενωθούν με τις φλέβες που παροχετεύουν τους ηπατικούς πόρους και την εγγύς μοίρα του χοληδόχου πόρου. Οι φλέβες από τον πυθμένα και το σώμα της χοληδόχου κύστης φέρονται απευθείας στη σπλαγγική επιφάνεια του ήπατος και παροχετεύονται μέσα στα ηπατικά κολποειδή. Επειδή αυτή είναι παροχέτευση από ένα τριχοειδικό (κολποειδικό) δίκτυο σε ένα άλλο, αυτό συνιστά ένα επιπρόσθετο (παράλληλο) πυλαίο σύστημα. (Moore KL et al., 2016)

### **1.3.3 Λεμφική Παροχέτευση Χοληδόχου Κύστης**

Η λεμφική παροχέτευση της χοληδόχου κύστης γίνεται προς τους ηπατικούς λεμφαδένες, συχνά διαμέσου των κυστικών λεμφαδένων, οι οποίοι εντοπίζονται στον αυχένα της χοληδόχου κύστης. Απαγωγή λεμφαγγεία από αυτούς τους λεμφαδένες φέρονται στους κοιλιακούς λεμφαδένες. (Moore KL et al., 2016)

### **1.3.4 Νεύρωση Χοληδόχου Κύστης**

Τα νεύρα της χοληδόχου κύστης και του κυστικού πόρου φέρονται κατά μήκος της κυστικής αρτηρίας από το κοιλιακό νευρικό πλέγμα (συμπαθητικές και σπλαγγνοαισθητικές προσαγωγές ίνες), το πνευμονογαστρικό νεύρο (παρασυμπαθητικό) και το δεξιό φρενικό νεύρο (πραγματικές σωματοαισθητικές προσαγωγές ίνες). Η παρασυμπαθητική διέγερση προκαλεί συσπάσεις της χοληδόχου κύστης και χαλάρωση των σφιγκτήρων της ηπατοπαγκρεατικής ληκύθου. Όμως, αυτές οι αντιδράσεις διεγείρονται από την ορμόνη χολοκυστοκίνη που παράγεται από τα τοιχώματα του δωδεκαδακτύλου ως απάντηση στην άφιξη ενός λιπαρού γεύματος, και μεταφέρονται διαμέσου της αιματικής κυκλοφορίας. (Moore KL et al., 2016)



## **1.4 Χοληδόχος Πόρος**

### **1.4.1 Ανατομία Χοληδόχου Πόρου**

Ο χοληδόχος πόρος σχηματίζεται στο ελεύθερο χείλος του ελάσσονος επιπλόου από την ένωση του κυστικού πόρου και του κοινού ηπατικού πόρου. Το μήκος του ποικίλει από 5 έως 15 εκατοστά και εξαρτάται από το πού ο κυστικός πόρος ενώνεται με τον κοινό ηπατικό πόρο.

Ο χοληδόχος πόρος κατέρχεται πίσω από την άνω μοίρα του δωδεκαδακτύλου και βρίσκεται μέσα σε μία αύλακα πάνω στην οπίσθια επιφάνεια της κεφαλής του παγκρέατος. Αριστερά της κατιούσας μοίρας του δωδεκαδακτύλου, ο χοληδόχος πόρος έρχεται σε επαφή με τον κύριο παγκρεατικό πόρο. Οι δύο αυτοί πόροι, οδεύουν λοξά διαμέσου του τοιχώματος αυτής της μοίρας του δωδεκαδακτύλου, όπου ενώνονται, σχηματίζοντας μία διεύρυνση, την ηπατοπαγκρεατική λήκυθο. Το άπω πέρας της ληκύθου εκβάλλει μέσα στο δωδεκαδάκτυλο διαμέσου της μείζονος δωδεκαδακτυλικής θηλής. Ο κυκλοτερής λείος μυς γύρω από το άπω πέρας του χοληδόχου πόρου παχύνεται και δημιουργεί τον σφιγκτήρα του χοληδόχου πόρου. Όταν ο σφιγκτήρας αυτός συσπάται, η χολή δεν μπορεί να εισέλθει στη λήκυθο και στο δωδεκαδάκτυλο με αποτέλεσμα να μένει προς τα πίσω και να περνάει κατά μήκος του κυστικού πόρου μέσα στη χοληδόχο κύστη για συμπίκνωση και αποθήκευση. (Moore KL et al., 2016)

### **1.4.2 Αιμάτωση Χοληδόχου Πόρου**

Η αρτηριακή άρδευση του χοληδόχου πόρου γίνεται από:

- Την κυστική αρτηρία, η οποία αρδεύει την εγγύς μοίρα του πόρου
- Την δεξιά ηπατική αρτηρία, η οποία αρδεύει την μέση μοίρα του πόρου
- Την οπίσθια άνω παγκρεατοδωδεκαδακτυλική αρτηρία και την γαστροδωδεκαδακτυλική αρτηρία, οι οποίες αρδεύουν την οπισθοδωδεκαδακτυλική μοίρα του πόρου.

Η φλεβική παροχέτευση από την εγγύς μοίρα του χοληδόχου πόρου και των ηπατικών πόρων, συνήθως εισέρχεται στο ήπαρ απευθείας. Η οπίσθια άνω παγκρεατοδωδεκαδακτυλική φλέβα παροχετεύει την άπω μοίρα του χοληδόχου πόρου

και εκβάλλει στην ηπατική πυλαία φλέβα ή σε κάποιον από τους κλάδους της. (Moore KL et al., 2016)

### **1.4.3 Λεμφική Παροχέτευση Χοληδόχου Πόρου**

Τα λεμφαγγεία από τον χοληδόχο πόρο φέρονται στους κυστικούς λεμφαδένες κοντά στον αυχένα της χοληδόχου κύστης, στο λεμφαδένα του επιπλοϊκού τμήματος, και στους ηπατικούς λεμφαδένες. Απαγωγή λεμφαγγεία από τον χοληδόχο πόρο, φέρονται στους κοιλιακούς λεμφαδένες. (Moore KL et al., 2016)

## **1.5 Χολή**

### **1.5.1 Παραγωγή και έκκριση χολής από το ήπαρ**

Μία από τις πολλές λειτουργίες του ήπατος είναι η παραγωγή και έκκριση χολής, φυσιολογικά 600 έως 1000 ml/24ωρο περίπου. Η χολή εξυπηρετεί δύο σημαντικές λειτουργίες.

Πρώτον, κατέχει πολύ σημαντικό ρόλο στην πέψη και την απορρόφηση του λίπους, καθώς τα χολικά οξέα που εμπεριέχονται σε αυτήν επιτελούν τις εξής λειτουργίες: 1) συμβάλλουν στη γαλακτωματοποίηση των μεγάλων τεμαχιδίων του λίπους της τροφής σε τεράστιο αριθμό μικροσκοπικών σωματίων, τα οποία μπορούν να προσβάλλονται από τις λιπάσες που εκκρίνονται με το παγκρεατικό υγρό, και 2) συμβάλλουν στην απορρόφηση των τελικών προϊόντων της πέψης του λίπους διά μέσου της μεμβράνης του εντερικού βλεννογόνου.

Δεύτερον, η χολή αποτελεί ένα μέσο για την απέκκριση διαφόρων σημαντικών αποβλήτων μεταβολικών προϊόντων από το αίμα. Σε αυτά τα μεταβολικά προϊόντα συμπεριλαμβάνονται ιδίως η χολερυθρίνη, τελικό προϊόν του καταβολισμού της αιμοσφαιρίνης, και η περίσσεια της χοληστερόλης. (Hall JE, 2016)

### 1.5.2 Φυσιολογική Ανατομία της Έκκρισης της Χολής

Η χολή εκκρίνεται από το ήπαρ σε δύο στάδια/ χρόνους:

- 1) Αρχικά η χολή εκκρίνεται από τα κύρια λειτουργικά κύτταρα του ήπατος, τα ηπατοκύτταρα. Στο αρχικό αυτό έκκριμα, περιέχονται μεγάλα ποσά χολικών οξέων, χοληστερόλης, καθώς και άλλων οργανικών συστατικών που εκκρίνονται προς τα μικροσκοπικά χοληφόρα τριχοειδή τα οποία βρίσκονται ανάμεσα στα ηπατοκύτταρα των ηπατικών κυττάρων.
- 2) Στη συνέχεια, η χολή ρέει προς τα μεσολοβίδια διαφράγματα, όπου τα χοληφόρα τριχοειδή αποχετεύονται στα τελικά χοληφόρα αγγεία κι έπειτα σε προοδευτικά μεγαλύτερους χοληφόρους πόρους, και καταλήγει στον ηπατικό χοληφόρο πόρο και στον κοινό ηπατικό πόρο. Από αυτούς τους πόρους, η χολή είτε φέρεται απευθείας προς το δωδεκαδάκτυλο, είτε εκτρέπεται για λίγα λεπτά έως αρκετές ώρες μέσω του κυστικού πόρου προς τη χοληδόχο κύστη. Κατά τη διαδρομή της χολής από αυτές τις χοληφόρους οδούς, προστίθεται προς την αρχική χολή και μία δευτερεύουσα έκκριση. Η επιπρόσθετη αυτή έκκριση αποτελείται από υδατικό διάλυμα ιόντων νατρίου και διττανθρακικών ιόντων τα οποία εκκρίνονται από τα εκκριτικά επιθηλιακά κύτταρα που επικαλύπτουν τα σωληνάρια και τους πόρους και, σε ορισμένες περιπτώσεις, αυξάνει το ολικό ποσό της χολής ακόμα και κατά 100%. Η δευτερεύουσα έκκριση, διεγείρεται από την εκκριματίνη, και με αυτόν τον τρόπο αυξημένα ποσά διττανθρακικών ιόντων, διατίθενται ως συμπληρωματικά της πρωταρχικής παγκρεατικής έκκρισης για την εξουδετέρωση του οξέος στο δωδεκαδάκτυλο από το στόμαχο. (Hall JE, 2016)

### 1.5.3 Αποθήκευση της Χολής στη Χοληδόχο Κύστη

Η χολή εκκρίνεται συνεχώς από τα ηπατικά κύτταρα, αλλά ένα μεγάλο μέρος της φυσιολογικά αποθηκεύεται στη χοληδόχο κύστη μέχρι τη στιγμή που απαιτείται να διοχετευτεί προς το δωδεκαδάκτυλο. Ο μέγιστος όγκος της χοληδόχου κύστης που μπορεί να χωρέσει είναι μόνο 30 έως 60 ml. Παρόλα αυτά, στη χοληδόχο κύστη μπορεί να εναποθηκεύεται χολή που εκκρίνεται ακόμα και για 12 συνεχείς ώρες (περίπου 450 ml). Αυτό, είναι εφικτό, καθώς το ύδωρ, το νάτριο, το χλώριο και άλλοι μικρομοριακοί

ηλεκτρολύτες απορροφώνται συνεχώς από τον βλεννογόνο της χοληδόχου κύστης, με αποτέλεσμα τα υπόλοιπα συστατικά της χολής, δηλαδή τα χολικά άλατα, η χοληστερόλη, η λεκιθίνη, η χολερυθρίνη κ.λπ., να υφίστανται συμπύκνωση.

Το μεγαλύτερο μέρος αυτής της απορρόφησης πραγματοποιείται με δραστική μεταφορά νατρίου μέσα από το επιθήλιο της χοληδόχου κύστης, και αυτή ακολουθείται από δευτερογενή απορρόφηση ιόντων χλωρίου, ύδατος και των περισσότερων άλλων διαλυτών συστατικών. Η χολή φυσιολογικά συμπυκνώνεται κατά 5 περίπου φορές. Είναι όμως πιθανό, να συμπυκνώνεται και σε έναν μέγιστο βαθμό, ο οποίος φτάνει έως και το εικοσαπλάσιο. (Hall JE, 2016)

#### 1.5.4 Συστατικά της Χολής

Στον ακόλουθο πίνακα, αναγράφονται τα συστατικά της χολής κατά την αρχική της έκκριση από το ήπαρ, καθώς και μετά τη συμπύκνωσή της στη χοληδόχο κύστη. Το συστατικό το οποίο εκκρίνεται σε μεγαλύτερη ποσότητα στη χολή είναι τα χολικά άλατα, τα οποία αποτελούν το μισό περίπου του συνόλου των ουσιών που βρίσκονται διαλυμένες στη χολή. Προς τη χολή επίσης εκκρίνονται ή/ και απεκκρίνονται σε αρκετά μεγάλες συγκεντρώσεις και χολερυθρίνη, χοληστερόλη, λεκιθίνη, καθώς και οι συνήθεις ηλεκτρολύτες του πλάσματος.

Κατά τη διεργασία συμπύκνωσης στη χοληδόχο κύστη, το ύδωρ, μαζί με μεγάλο μέρος από τους ηλεκτρολύτες (πλην των ιόντων ασβεστίου) υφίστανται επαναρρόφηση από τον βλεννογόνο της χοληδόχου κύστης. Πρακτικά όμως, όλα τα συστατικά, και ιδιαίτερα τα χολικά άλατα και οι ουσίες των λιπιδίων χοληστερόλη και λεκιθίνη, δεν επαναρροφώνται, με αποτέλεσμα να συμπυκνώνονται σε μεγάλο βαθμό στη χολή της χοληδόχου κύστης. (Hall JE, 2016)

**Πίνακας 1: Χημική Σύσταση της Χολής**

Συστατικά	Χολή Ήπατος	Χολή Χοληδόχου Κύστης
Ύδωρ	97,5 g/dl	92 g/dl
Χολικά Άλατα	1,1 g/dl	6 g/dl
Χολερυθρίνη	0,04 g/dl	0,3 g/dl

Χοληστερόλη	0,1 g/dl	0,3 έως 0,9 g/dl
Λιπαρά οξέα	0,12 g/dl	0,3 έως 1,2 g/dl
Λεκιθίνη	0,04 g/dl	0,3 g/dl
Na <sup>+</sup>	145 mEq/L	130 mEq/L
K <sup>+</sup>	5 mEq/L	12 mEq/L
Ca <sup>++</sup>	5 mEq/L	23 mEq/L
Cl <sup>-</sup>	100 mEq/L	25 mEq/L
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	28 mEq/L	10 mEq/L

Πηγή: Hall JE. Guyton and Hall Ιατρική Φυσιολογία. 13th ed. Επιστημονικές Εκδόσεις ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε.; 2016.

### 1.5.5 Κένωση της χοληδόχου κύστης

Όταν αρχίζει η πέψη της τροφής στο άνω τμήμα της γαστρεντερικής οδού, η χοληδόχος κύστη αρχίζει να κενώνεται, ιδιαίτερα όταν εισέρχεται στο δωδεκαδάκτυλο τροφή που περιέχει λίπος, τριάντα λεπτά περίπου μετά το γεύμα. Το βασικό αίτιο αυτής της κένωσης είναι οι ρυθμικές συστολές του τοιχώματος της χοληδόχου κύστης. Όμως, για να επιτευχθεί αποτελεσματική κένωση, απαιτείται και ταυτόχρονη χάλαση του σφιγκτήρα Oddi, ο οποίος περιβάλλει το στόμιο του κοινού χοληδόχου πόρου κατά την εκβολή του προς το δωδεκαδάκτυλο.

Το πιο δραστικό ερέθισμα για την πρόκληση των συσπάσεων της χοληδόχου κύστης, είναι η ορμόνη χολοκυστοκίνη. Η ορμόνη αυτή είναι η ίδια που προκαλεί την αυξημένη έκκριση των πεπτικών ενζύμων από τα αδενικά κύτταρα του παγκρέατος. Το ερέθισμα για την έκκριση χολοκυστοκίνης προς το αίμα από το βλεννογόνο του δωδεκαδακτύλου είναι, κατά κύριο λόγο, η είσοδος λιπαρής τροφής στο δωδεκαδάκτυλο. Όταν στην τροφή δεν περιέχονται λίπη, η κένωση της χοληδόχου κύστης, δεν είναι πλήρης. Εάν όμως στην

τροφή περιέχονται λίπη σε επαρκείς ποσότητες, τότε η χοληδόχος κύστη υφίσταται κένωση σε περίπου μία ώρα. (Hall JE, 2016)

## **1.6 Χολικά Άλατα και Χοληστερόλη**

Τα ηπατικά κύτταρα συνθέτουν περίπου 6 γραμμάρια χολικά άλατα ημερησίως. Η πρόδρομη ουσία για την παραγωγή των χολικών αλάτων είναι η χοληστερόλη, η οποία προέρχεται είτε από την τροφή, είτε συντίθεται από τα ηπατοκύτταρα κατά τον μεταβολισμό των λιπών και, στη συνέχεια, μετατρέπεται σε χολικό οξύ ή σε χηνοδεσοξυχολικό οξύ σε ίσες περίπου ποσότητες. Στη συνέχεια, αυτά τα οξέα συνδέονται κατά κύριο λόγο με γλυκίνη και σε μικρότερο βαθμό με ταυρίνη, ώστε να σχηματίσουν γλυκο- και ταυρο- συζευγμένα χολικά οξέα. Τα άλατα αυτών των χολικών οξέων είναι κυρίως άλατα νατρίου και εκκρίνονται προς τη χολή. (Hall JE, 2016)

### **1.6.1 Ο ρόλος των χολικών αλάτων στην πέψη και την απορρόφηση των λιπών**

Τα χολικά άλατα ασκούν δύο σημαντικές επιδράσεις στο γαστρεντερικό σωλήνα:

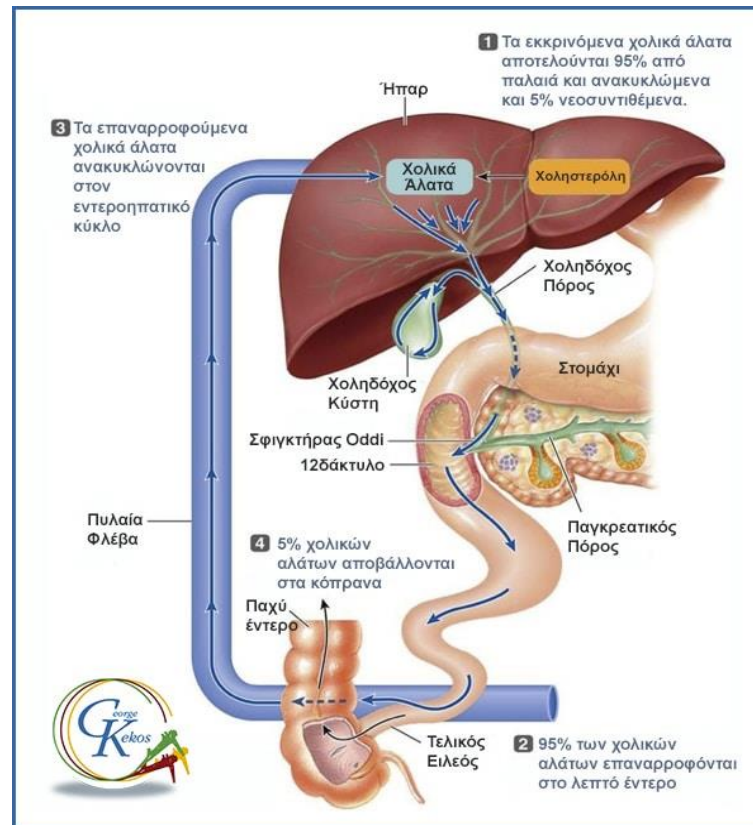
Πρώτον, ασκούν καθαρτική επίδραση στα σωματίδια λίπους της τροφής, με την οποία προκαλείται ελάττωση της επιφανειακής τάσης των σωματιδίων του λίπους, με αποτέλεσμα την κατάτμηση των σταγονιδίων του λίπους σε μικροσκοπικά σταγονίδια κατά την ανακίνηση του γαστρεντερικού σωλήνα. Αυτή η διαδικασία, ονομάζεται γαλακτωματοποιητική ή καθαρτική λειτουργία των χολικών αλάτων.

Δεύτερον, μία ακόμα πιο σημαντική λειτουργία είναι ότι τα χολικά άλατα συμβάλλουν στην απορρόφηση 1) των λιπαρών οξέων, 2) των μονογλυκεριδίων, 3) της χοληστερόλης και 4) άλλων λιπιδίων από τον αυλό του εντέρου. Αυτό, επιτυγχάνεται με το σχηματισμό μικροσκοπικών συμπλεγμάτων με αυτά τα λιπίδια, τα οποία ονομάζονται μικύλλια, και είναι εξαιρετικά ευδιάλυτα στο χυμό εξαιτίας της παρουσίας του ηλεκτρικού φορτίου των χολικών αλάτων. Τα λιπίδια «μεταφέρονται» με αυτήν την μορφή προς το βλεννογόνο του εντέρου, όπου και απορροφώνται.

Χωρίς την παρουσία των χολικών αλάτων στον αυλό του εντέρου, ποσοστό μέχρι και 40% των λιπιδίων της τροφής αποβάλλονται με τα κόπρανα και συχνά αναπτύσσεται στο

άτομο μεταβολική ανεπάρκεια εξαιτίας αυτής της απώλειας θρεπτικών ουσιών. (Hall JE, 2016)

### 1.6.2 Εντεροηπατική Κυκλοφορία των Χολικών Αλάτων



Εικόνα 4: Εντεροηπατικός Κύκλος των Χολικών Αλάτων

Πηγή: <https://www.kekos.gr/2019/07/09/poia-einai-i-fysiologia-kai-oi-leitoyrgies-tis-cholis/>

Το 94% περίπου των χολικών αλάτων επαναρροφούνται στο αίμα από το λεπτό έντερο, η μισή από αυτήν την ποσότητα με διάχυση από το βλεννογόνο των ανώτερων τμημάτων του λεπτού εντέρου και το υπόλοιπο με ενεργητική μεταφορά από το εντερικό βλεννογόνο του κάτω τμήματος του ειλεού. Εισέρχονται στη συνέχεια στο αίμα της πυλαίας κυκλοφορίας και επανέρχονται στο ήπαρ. Με την είσοδό τους στο ήπαρ, τα χολικά άλατα απορροφούνται σχεδόν ολοκληρωτικά από τα ηπατοκύτταρα με την πρώτη τους διέλευση από τα φλεβικά κολποειδή και, στη συνέχεια, επανεκκρίνονται προς τη χολή.

Κατ' αυτόν τον τρόπο, το 94% περίπου από όλα τα χολικά άλατα, επανακυκλοφορούν προς τη χολή, με αποτέλεσμα να ανακυκλώνονται 18 περίπου φορές πριν να αποβληθούν τελικά με τα κόπρανα. Τα ελάχιστα ποσά των χολικών αλάτων που αποβάλλονται με τα κόπρανα, αντικαθίστανται με νέα χολικά άλατα, που συνεχώς συντίθενται από τα κύτταρα του ήπατος. Αυτή η ανακυκλοφόρηση των χολικών αλάτων, καλείται εντεροηπατική κυκλοφορία των χολικών αλάτων.

Το ποσό της χολής που εκκρίνεται σε καθημερινή βάση από το ήπαρ, εξαρτάται σε πολύ μεγάλο βαθμό από τη διαθεσιμότητα των χολικών αλάτων. Εάν με ένα χολικό συρίγγιο τα χολικά άλατα αποβάλλονται από το σώμα για λίγες ημέρες έως λίγες εβδομάδες ώστε να μην είναι δυνατή η επαναρρόφησή τους από τον ειλέο, το ήπαρ αυξάνει την παραγωγή χολικών αλάτων μέχρι το εξαπλάσιο έως και δεκαπλάσιο του φυσιολογικού επιπέδου, με τελικό αποτέλεσμα την αποκατάσταση και την έκκριση της χολής περίπου στο φυσιολογικό επίπεδο. Με αυτόν τον τρόπο αποδεικνύεται πως ο ημερήσιος ρυθμός έκκρισης των χολικών αλάτων ελέγχεται κατά ενεργητικό τρόπο από τη διαθεσιμότητα ή αντίστοιχα την έλλειψη διαθεσιμότητας των χολικών αλάτων στην εντεροηπατική κυκλοφορία. (Hall JE, 2016)

### **1.6.3 Εκκριματίνη και ρύθμιση της έκκρισης της χολής**

Πέρα από την ισχυρή διεγερτική επίδραση των χολικών οξέων στην έκκριση της χολής, η ορμόνη εκκριματίνη αυξάνει επίσης και την έκκριση της χολής, και σε ορισμένες περιπτώσεις προκαλεί ακόμα και τον διπλασιασμό της έκκρισής της για αρκετές ώρες μετά την πρόσληψη τροφής. Αυτή η αύξηση της έκκρισης αντιπροσωπεύει κυρίως την έκκριση ενός υδαρούς διαλύματος, πλούσιου σε διττανθρακικό νάτριο, το οποίο προέρχεται από τα επιθηλιακά κύτταρα των μικρών και μεγάλων χοληφόρων πόρων, και όχι την αυξημένη έκκριση χολικών αλάτων από τα κύτταρα του ηπατικού παρεγχύματος. Το διττανθρακικό αυτό άλας, φέρεται στο λεπτό έντερο, και μαζί με τα διττανθρακικά άλατα του παγκρεατικού υγρού χρησιμεύει για την εξουδετέρωση του υδροχλωρικού οξέος που προέρχεται από το στόμαχο. Με αυτόν τον τρόπο, ο ανατροφοδοτικός μηχανισμός της εκκριματίνης για την εξουδετέρωση του οξέος που φέρεται προς το δωδεκαδάκτυλο λειτουργεί όχι μόνο με την επίδραση του στην παγκρεατική έκκριση, αλλά και, σε μικρότερο βαθμό, με την επίδρασή του στην έκκριση των μικρών και μεγάλων ηπατικών χοληφόρων πόρων. (Hall JE, 2016)



#### 1.6.4 Έκκριση χοληστερόλης από το ήπαρ

Τα χολικά άλατα σχηματίζονται στα ηπατικά κύτταρα από τη χοληστερόλη του πλάσματος. Κατά τη διαδικασία της έκκρισης των χολικών αλάτων, περίπου 1 έως 2 γραμμάρια χοληστερόλης αποσύρονται από το πλάσμα και εκκρίνονται στη χολή καθημερινά.

Η χοληστερόλη είναι σχεδόν αδιάλυτη στο ύδωρ, αλλά τα χολικά άλατα και η λεκιθίνη που περιέχονται στη χολή συνδέονται μηχανικά με τη χοληστερόλη και δημιουργούν υπομικροσκοπικά μκύλλια τα οποία είναι διαλυτά με τη μορφή κολλοειδούς διαλύματος. Όταν η χολή συμπυκνώνεται στη χοληδόχο κύστη, τα χολικά άλατα και η λεκιθίνη συμπυκνώνονται μαζί με τη χοληστερόλη, με αποτέλεσμα η χοληστερόλη να εξακολουθεί να βρίσκεται σε διαλυτή κατάσταση.

Η ποσότητα της χοληστερόλης που βρίσκεται στη χολή, καθορίζεται σε ένα βαθμό από την ποσότητα λίπους που προσλαμβάνεται με την τροφή, καθώς τα ηπατικά κύτταρα συνθέτουν την χοληστερόλη ως προϊόν του μεταβολισμού των λιπών. (Hall JE, 2016)

## Κεφάλαιο 2 Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης

### 2.1 Ορισμός

Ως Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης (Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy, ICP) ορίζεται μία σχετιζόμενη με την κύηση αναστρέψιμη ηπατική διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από κνησμό που εντοπίζεται κυρίως στις παλάμες και τα πέλματα, αυξημένα ηπατικά ένζυμα καθώς και χολικά οξέα ορού. Εμφανίζεται συνήθως στο τέλος του δεύτερου τριμήνου ή τις αρχές του τρίτου και αποτελεί μία καλοήγητη αλλά εξαιρετικά ενοχλητική κατάσταση για την έγκυο γυναίκα, η οποία ωστόσο υποστρέφει μετά τον τοκετό. (Jurk SM et al., 2021, Walker KF et al., 2020, Ozkan S et al., 2015)

### 2.2 Επιδημιολογία της ICP και Παράγοντες Κινδύνου

Η Ενδοηπατική Χολόσταση της Κύησης υπόκειται σε σημαντικές γεωγραφικές και εθνοτικές διαφορές, με τη συχνότητα εμφάνισής της να κυμαίνεται μεταξύ 0.1-15.6%. το ποσοστό αυτό ποικίλει παγκοσμίως και αυτό σχετίζεται με την ηλικία της μητέρας (> 35 ετών), την πολυτοκία, την ομαδοποίηση της οικογένειας, το αναμνηστικό ιστορικό ICP σε προηγούμενη κύηση και τέλος με το ιστορικό χρήσης από του στόματος αντισυλληπτικών δισκίων. Στην Ευρώπη, ο επιπολασμός έχει υπολογιστεί σε 1-2%. Ωστόσο, στις Σκανδιναβικές χώρες και τις χώρες της Βαλτικής, η νόσος συναντάται σε υψηλότερη συχνότητα. Χαρακτηριστικά, στην Σουηδία το ποσοστό φτάνει στο 1.5%. Στην κεντρική και δυτική Ευρώπη η συχνότητα είναι μικρότερη από 1% καθώς στη Γερμανία φαίνεται να επηρεάζεται το 0.7-1% όλων των κυήσεων και στον πολωνικό πληθυσμό το αντίστοιχο ποσοστό κυμαίνεται από 1-4%. Λιγότερο από 1% είναι το ποσοστό επιπολασμού στην Βόρεια Αμερική καθώς και την Αυστραλία, ενώ στην Νότια Ασία εμφανίζεται στο 0.8-1.46%. Στην Νότια Αμερική και την Κίνα το εκτιμώμενο ποσοστό επίπτωσης είναι υψηλότερο με χαρακτηριστική εποχιακή αύξηση κατά τους χειμερινούς μήνες, με τη Χιλή και τη Βολιβία να κατέχουν την πρώτη θέση, αφού σε αυτές τις χώρες η διαταραχή επηρεάζει το 9.2-15.6% του γενικότερου πληθυσμού. Η διαταραχή παρουσιάζει υποτροπή η οποία έχει αναφερθεί ότι βρίσκεται μεταξύ 45-90% και διαφέρει σε ένταση σε επόμενες κυήσεις με τυχαίο τρόπο. (Jurk SM et al., 2021, Piechota J et al., 2020, Walker KF et al., 2020, Ozkan S et al., 2015)

### 2.3 Κατηγοριοποίηση της ICP

Η διαταραχή εκδηλώνεται προς το τέλος του πρώτου τριμήνου στο 10%, στο δεύτερο τρίμηνο στο 25% και στο τρίτο τρίμηνο στο 65% των περιπτώσεων (Jurk SM et al., 2021). Κατατάσσεται σε κατηγορίες ανάλογα με την ένταση του κνησμού και τις συγκεντρώσεις του χολικού οξέος. Ως αποτέλεσμα, ως χολοστατικός κνησμός κύησης ορίζεται ο κνησμός συνδυαστικά με συγκέντρωση χολικού οξέος < 19 μmol/L, καθώς

φυσιολογικά το ανώτερο όριο συγκέντρωσης χολικού οξέος στην κύηση είναι τα 18  $\mu\text{mol/L}$ . Η ήπια μορφή Ενδοηπατικής Χολόστασης Κύησης χαρακτηρίζεται από κνησμό μαζί με συγκεντρώσεις χολικού οξέος στα 19-39  $\mu\text{mol/L}$ , ενώ η μέτριου βαθμού ICP σχετίζεται με συγκεντρώσεις χολικού οξέος στα 40-99  $\mu\text{mol/L}$  με την παρουσία κνησμού. Ο σοβαρός βαθμός της ICP αφορά στην εμφάνιση κνησμού και συγκεντρώσεων χολικού οξέος  $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ . Ωστόσο, μια γυναίκα που διαγιγνώσκεται με Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης, μπορεί να φέρει διαφορετικό βαθμό σοβαρότητας καθώς η κύηση εξελίσσεται (Girling J et al., 2022).

**Πίνακας 2: Ταξινόμηση της Ενδοηπατικής Χολόστασης Κύησης**

Diagnosis	Clinical features
Gestational pruritus	Itching and peak bile acid concentrations < 19 micromol/L
Mild ICP	Itching and raised peak bile acid concentrations 19–39 micromol/L
Moderate ICP	Itching and raised peak bile acid concentrations 40–99 micromol/L
Severe ICP	Itching and raised peak bile acid concentrations $\geq$ 100 micromol/L

Πηγή: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1471-0528.17206>

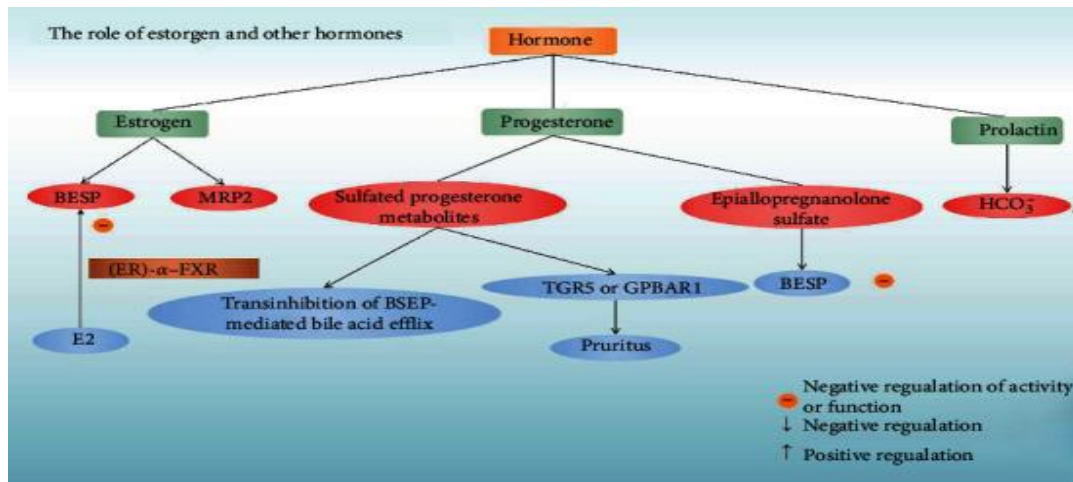
#### 2.4 Παθοφυσιολογία

Ο ακριβής μηχανισμός που ευθύνεται για την παθοφυσιολογία της νόσου, δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως αλλά η ανάπτυξη χολόστασης μπορεί να οφείλεται στη σύνθετη μεταβλητότητα, τις διαφορές στους παράγοντες διείσδυσης, σε γενετικούς, ενδοκρινικούς, καθώς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Μπορεί επίσης να υποτεθεί ότι ορισμένες αλλαγές σχετιζόμενες με την κύηση, όπως τα μεταβαλλόμενα επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης και τα προϋπάρχοντα αυξημένα επίπεδα χολικού οξέος, οδηγούν σε αυξημένη έκφραση και εκδήλωση της διαταραχής σε γυναίκες με γενετική προδιάθεση. (Jurk SM et al., 2021, Piechota J et al., 2020, Walker KF et al., 2020)

### 2.4.1 Ενδοκρινικοί Παράγοντες

Σε ό,τι αφορά στους ορμονικούς παράγοντες, τον κύριο λόγο κατέχουν τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη. Ο ακριβής ρόλος των οιστρογόνων παραμένει άγνωστος αλλά ο αιτιολογικός τους ρόλος υποδηλώνεται από την εμφάνιση της Ενδοηπατικής Χολόστασης της Κύησης κατά το τρίτο τρίμηνο όπου τότε επιτυγχάνονται οι μέγιστες συγκεντρώσεις μεταβολιτών οιστρογόνων και προγεστερόνης (Jurk SM et al., 2021). Δεν είναι επίσης τυχαίο το γεγονός πως η νόσος εμφανίζει πέντε φορές μεγαλύτερο επιπολασμό στις πολύδυμες κήσεις οι οποίες σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων συγκριτικά με τις μονήρεις κήσεις (Ozkan S et al., 2015). Η αντλία εξαγωγής χολικού άλατος (BSEP), είναι υπεύθυνη για την έκκριση των χολικών οξέων. Τα οιστρογόνα φαίνεται ότι μειώνουν το επίπεδο πρωτεΐνης της αντλίας εξαγωγής χολικού άλατος καθώς και της πρωτεΐνης 2 (MRP2) η οποία εμφανίζει συσχέτιση με την ανθεκτικότητα σε πολλά φάρμακα τα οποία εμπλέκονται στην ομοιοστάση των χολικών οξέων. Η μεταγραφή του γονιδίου της αντλίας εξαγωγής χολικού άλατος, καταστέλλεται σε σημαντικό βαθμό κατά τα τελευταία στάδια της εγκυμοσύνης και ανακάμπτει αμέσως μετά τον τοκετό. Υπάρχει επιπλέον αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της μεταγραφικής δυναμικής του γονιδίου της αντλίας εξαγωγής χολικού άλατος και των επιπέδων οιστρογόνου 17-β-οιστραδιόλης (E2) στον ορό, ενώ η E2 κατέστειλε την έκφραση του γονιδίου της αντλίας εξαγωγής χολικού άλατος σε ανθρώπινα πρωτογενή ηπατοκύτταρα, τα κύτταρα Huh 7. Σε έρευνα των Chen et al., φάνηκε ότι η E2 καταστέλλει μεταγραφικά το γονίδιο της αντλίας εξαγωγής χολικού άλατος, μέσω μιας αλληλεπίδρασης μεταξύ του υποδοχέα οιστρογόνου-α (ER-α) και του υποδοχέα φαρνεσοειδούς X (FXR). Ο υποδοχέας-γ ο οποίος ενεργοποιείται από τον πολλαπλασιαστική υπεροξισώματος, συνενεργοποιήθηκε κυρίως στον προαγωγέα της αντλίας εξαγωγής χολικού άλατος κατά την ενεργοποίηση του φαρνεσοειδούς X και η πρόσληψή του μειώθηκε με την θεραπεία με E2, ενώ η στρατολόγηση του συνεπενδυτή πυρηνικού υποδοχέα αυξήθηκε αισθητά κατά την ίδια θεραπεία με E2. Οι γονιδιακές περιοχές AD και CF στον υποδοχέα οιστρογόνου-α, μεσολάβησαν σε ανεξάρτητη από συνδέτη και εξαρτώμενη από συνδέτη μεταναστολή στο γονίδιο της αντλίας εξαγωγής χολικού άλατος, αντιστοίχως μέσω της αλληλεπίδρασης με το φαρνεσοειδές X. (Xiao J et al., 2022)

Μια γλυκοπρωτεΐνη, η P-γλυκοπρωτεΐνη του πλακούντα (P-gp), κατέχει επίσης σημαντικό ρόλο στον έλεγχο του ρυθμού διαπλακουντιακής μεταφοράς της διγοξίνης. Μια έρευνα των Wang et al. σε ποντίκια, έδειξε ότι η E2 θα μπορούσε να ρυθμίσει ανοδικά την έκφραση της P πλακουντιακής γλυκοπρωτεΐνης και να μειώσει τον ρυθμό μεταφοράς της διαπλακουντιακής διγοξίνης, υποδεικνύοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την ανάγκη εξατομικευμένης θεραπείας με διαπλακουντιακή διγοξίνη για την εμβρυϊκή καρδιακή ανεπάρκεια ειδικά σε κήσεις που εμφανίζουν Ενδοηπατική Χολόσταση. (Xiao J et al., 2021)



**Εικόνα 5: Ο ρόλος των ορμονών στην παθογένεση της Ενδοηπατικής Χολόστασης Κύησης**

Πηγή: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8181114/figure/fig2/>

Ο ρόλος της προγεστερόνης στην παθογένεση της νόσου, παραμένει αδιευκρίνιστος καθώς είναι λιγότερο μελετημένη η επίδραση της. Παρόλο που οι ολικές συγκεντρώσεις προγεστερόνης στον ορό καθώς και οι ποσότητες που απεκκρίνονται στα ούρα, είναι παρόμοιες με τις φυσιολογικές κυήσεις, έχουν ανιχνευθεί αυξημένες ποσότητες θειϊκής προγεστερόνης στο πλάσμα και στα ούρα γυναικών με Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης αποδεικνύοντας έτσι τη συσχέτιση της ορμόνης με τη νόσο (Walker KF et al., 2020).

Λόγω της ορμονικής ενεργοποίησης με συσσώρευση μεταβολιτών προγεστερόνης, διαταράσσεται η έκκριση χολικού οξέος των ηπατοκυττάρων με χολοστατική δράση. Ορισμένοι θειωμένοι μεταβολίτες προγεστερόνης όπως τα PM2DiS, PM3S, PM3DiS, φαίνεται να κατέχουν επίσης κάποιο ρόλο στην παθογένεση της νόσου (Jurk SM et al., 2021). Οι ασθενείς με Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης, μπορεί να παρουσιάζουν επιλεκτικό ελάττωμα στην έκκριση θειϊκών μεταβολιτών προγεστερόνης στη χολή, εξαιτίας του γενετικού πολυμορφισμού των καναλιακών μεταφορέων για θειϊκά στεροειδή ή της ρύθμισής τους (Ozkan S et al., 2015).

Η θειϊκή επαλλοπρεγνανολόνη, ένας μεταβολίτης 3β- θειωμένης προγεστερόνης, φαίνεται αυξημένη στον ορό ασθενών με Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης και ανέστειλε την έκφραση και τη λειτουργία του γονιδίου της αντλίας εξαγωγής χολικού άλατος (BSEP), που προκαλείται από τον υποδοχέα του φαρνεσοειδούς X (FXR) μέσω ανταγωνιστικής αναστολής εξαρτώμενης από συνδέτη ενεργοποίησης FXR. Η θειϊκή επιπενταερυθριτόλη (PM55), ένας ακόμα μεταβολίτης προγεστερόνης, βρίσκεται φυσιολογικά αυξημένη στον ορό ασθενών με Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης, υποδηλώνοντας έτσι ότι μπορεί να είναι μία από τις αιτίες της νόσου. Οι μεταβολίτες της θειϊκής προγεστερόνης συνδέθηκαν επίσης με τα συμπτώματα κνησμού στην ICP. Πιο συγκεκριμένα, οι μεταβολίτες της προγεστερόνης ενεργοποιούν τον υποδοχέα χολικού

οξέος 1 συζευγμένο με πρωτεΐνη G (GPBAR1 ή TGR5), ο οποίος μεσολαβεί στην αντίδραση κνησμού. Από την άλλη, η βελτίωση του κνησμού από το UDCA, σχετίζεται με μειωμένες διθειϊκές προγεστερόνες στα ούρα. (Xiao J et al., 2021)

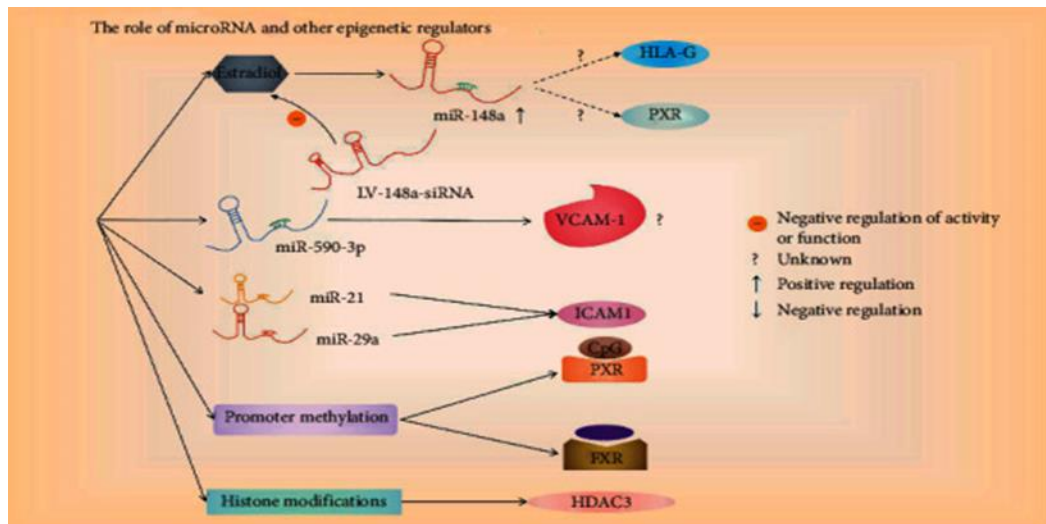
Τέλος, σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τους Buloeva et al. σε αρουραίους, βρέθηκε πως η προλακτίνη διεγείρει την κάθαρση διττανθρακικών και αναστέλλει την επαναρρόφησή τους, οδηγώντας έτσι σε ελάττωση της συγκέντρωσης διττανθρακικών στο αίμα. (Xiao J et al., 2021)

#### **2.4.2 Γενετικοί Παράγοντες**

Ο ρόλος της γενετικής παραμένει αβάσιμος αλλά σε περιοχές υψηλού επιπολασμού, υπάρχει συχνά ισχυρό οικογενειακό ιστορικό. Θεωρείται ότι μεταλλάξεις των γονιδίων μεταφορέων χολικού οξέος, μπορεί να επηρεάσουν τη μητρική απέκκριση καθώς και τη διαπλακουντιακή διέλευση των χολικών οξέων από τον μητρικό ορό. Οικογενείς διαταραχές όπως η προοδευτική οικογενής ενδοηπατική χολόσταση και η καλοήθης υποτροπιάζουσα ενδοηπατική χολόσταση, είναι πιθανό να συνδέονται με την ενδοηπατική χολόσταση της κύησης μέσω αλλοιώσεων στους τομείς δέσμευσης των ηπατικών υποδοχέων για το DNA και τα οιστρογόνα. Μία υψηλότερη συχνότητα της νόσου από την αναμενόμενη, βρέθηκε στις μητέρες ατόμων με αυτές τις δύο οικογενείς ηπατικές διαταραχές. (Walker KF et al., 2020)

Το γονίδιο το οποίο σχετίζεται με την Ενδοηπατική Χολόσταση της Κύησης, έχει αναφερθεί ότι εντοπίζεται στην περιοχή p23 του χρωμοσώματος 2. Η γενετική προδιάθεση, μπορεί να οδηγήσει σε αλλοιωμένη σύνθεση της κυτταρικής μεμβράνης των χοληφόρων πόρων και των ηπατοκυττάρων, καθώς και στην επακόλουθη δυσλειτουργία των χοληφόρων καναλιακών μεταφορέων. Μεταλλάξεις στον ηπατικό μεταφορέα φωσφολιπιδίων (MDR3/ABCB4), στον μεταφορέα αμινοφωσφολιπιδίων (ATP8B1/FIC1) και στην αντλία εξαγωγής χολικών αλάτων (BSEP/ABCB11) έχουν εντοπιστεί σε ασθενείς με Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης. (Jurk SM et al., 2021, Walker KF et al., 2020)





**Εικόνα 6: Ο ρόλος των γενετικών ρυθμιστικών παραγόντων στην Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης**

Πηγή: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8181114/figure/fig1/>

Πιο αναλυτικά, οι πολυανθεκτικές Ρ-γλυκοπρωτεΐνες κατηγορίας III (MDR3/ABCB4), είναι καναλιακοί μετατοπιστές φωσφολιπιδίων που δρουν στην απέκκριση της φωσφατιδυλοχολίνης από τη χολή. Οι μεταλλάξεις του ABCB4 γονιδίου, αποτελούν την πιο συχνή γενετική ανωμαλία σε ποσοστό 16% και μετά την απώλεια της κωδικοποιούμενης σωληναριακής πρωτεΐνης MDR3, σχετίζονται με χαμηλά επίπεδα φωσφολιπιδίων στη χολή και υψηλό δείκτη κορεσμού χοληστερόλης στη χολή. (Jurk SM et al., 2021, Walker KF et al., 2020)

Η αντλία εξαγωγής χολικού άλατος (BSEP/ABCB11), είναι μέλος της υπεροικογένειας κασετών που δεσμεύει το ATP (τριφωσφορική αδενοσύνη), και ο κύριος μεταφορέας που είναι υπεύθυνος για την έκκριση χολικού άλατος από τα ηπατοκύτταρα στη χολή του ανθρώπινου οργανισμού (Walker KF et al., 2020). Μεταλλάξεις στο συγκεκριμένο γονίδιο εντοπίζονται σε ποσοστό της τάξης του 5% σε περιπτώσεις Ενδοηπατικής Χολόστασης Κύησης, και είναι πιθανό να οδηγήσουν σε βλάβη των ηπατικών κυττάρων λόγω συσσώρευσης τοξικών χολικών οξέων σε αυτά τα κύτταρα, μιας και η μεταφορά αυτών των οξέων από το ήπαρ προς τη χολή είναι εξασθενημένη εξαιτίας της μετάλλαξης. Η ίδια γονιδιακή μετάλλαξη έχει επίσης βρεθεί ότι σχετίζεται και με αυξημένο κίνδυνο ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC) (Jurk SM et al., 2021).

Υψηλά επίπεδα γ-GT, εμφανίστηκαν στην πλειονότητα των ατόμων με Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης με μεταλλάξεις MDR3, ενώ οι μεταλλάξεις BSEP παρατηρήθηκαν σε περιστατικά με χαμηλά επίπεδα γ-GT. Οι συνδυασμένες παραλλαγές των μεταλλάξεων MDR3 και BSEP, μπορεί να συνδέονται με σοβαρή φαινοτυπική έκφραση της νόσου. (Walker KF et al., 2020)

Γενετική παραλλαγή στο γονίδιο ATP8B1 το οποίο κωδικοποιεί την φωσφατιδυλοσερίνη Flippase FIC1, έχει επίσης εντοπιστεί σε μερικές περιπτώσεις Ενδοηπατικής Χολόστασης Κύησης. (Walker KF et al., 2020)

Άλλα γονίδια που φάνηκε να έχουν κάποιο ρόλο στην παθοφυσιολογία της διαταραχής αυτής είναι το TJP2, ABCC2, NR1H4, FGF19 και SLC4A2. (Jurk SM et al., 2021)

Η πλακουντιακή έκφραση άλλων μεταφορέων χολικών οξέων (όπως OATP1A2, OATP1B1 και OATP1B3) βρέθηκε επίσης να υποβαθμίζεται σε περιπτώσεις Ενδοηπατικής Χολόστασης Κύησης, υποδεικνύοντας έτσι έναν πιθανό ρόλο στην παθογένεσή της. Τα προφίλ γονιδιακής έκφρασης του πλακούντα, των περιπτώσεων Ενδοηπατικής Χολόστασης Κύησης, αποκάλυψαν επίσης πως τα βασικά ρυθμιστικά γονίδια συμπεριλήφθηκαν κατά κύριο λόγο στην ανοσοαπόκριση, στη σηματοδοτική οδό VEGF και στη σηματοδότηση υποδοχέα συζευγμένου με G- πρωτεΐνη, υποδηλώνοντας ουσιαστικούς ρόλους για την ανοσοαπόκριση και την αγγειογένεση στην παθοφυσιολογία της. (Walker KF et al., 2020)

Οι Floreani et al., πρότειναν ότι το σύστημα GABA κατέχει ενεργό ρόλο στην παθοφυσιολογία της νόσου, με την εύρεση ανοδικής ρύθμισης του γονιδίου GABRA2 σε αυτές τις περιπτώσεις. Οι ίδιοι ερευνητές κατέδειξαν τη μείωση της ρύθμισης του KIFC ως δυνητικά προστατευτικού μηχανισμού για την εξουδετέρωση των αυξημένων χολικών αλάτων. (Walker KF et al., 2020)

Σε γυναίκες της Ν. Αμερικής, εντοπίστηκαν πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου το οποίο σχετίζεται με την Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης στον ξενοβιοτικό υποδοχέα Pregnane X, που κωδικοποιείται από το NR1I2 γονίδιο. (Walker KF et al., 2020)

Η ομοιότητα και η μεταφορά του χολικού οξέος στα ηπατοκύτταρα, ρυθμίζεται στενά από τον υποδοχέα της ορμόνης φαρνεσοειδούς X (FXR), μιας πυρηνικής ορμόνης η οποία κωδικοποιείται από το γονίδιο NR1H4. (Walker KF et al., 2020)

### **2.4.3 Περιβαλλοντικοί Παράγοντες**

Η εποχική διακύμανση στον επιπολασμό της νόσου, υποδηλώνει ότι και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως οι γεωγραφικές, οι φαρμακευτικές και οι διατροφικές συνθήκες, μπορεί να προκαλέσουν Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης σε γενετικά ευαίσθητα άτομα. Οι εποχικές παραλλαγές της νόσου έχουν αποδοθεί σε διατροφικούς παράγοντες που σχετίζονται με χαμηλά επίπεδα χαλκού στη μητέρα καθώς και χαμηλά επίπεδα ψευδαργύρου. Ορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν επίσης ως πιθανούς περιβαλλοντικούς παράγοντες, τους ρύπους στα φάρμακα, το ερουκικό οξύ μακράς αλυσίδας μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (στυατικό του κραμβέλαιου) καθώς και την διατροφική ανεπάρκεια σεληνίου, το οποίο δρα ως συμπαράγοντας ορισμένων ενζύμων κατά τον οξειδωτικό μεταβολισμό που συμβαίνει στο ήπαρ. Ωστόσο ο ακριβής ρόλος του σεληνίου σχετικά με την έκκριση της χολής δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί. (Walker KF et al., 2020, Ozkan S et al., 2015)



## 2.5 Προδιαθεσικοί Παράγοντες



**Εικόνα 7: Προδιαθεσικοί Παράγοντες**

Πηγή: Αντωνάκου ΑΑ, Παπουτσής ΔΓ. ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ. Broken Hill Publishers LTD; 2019

Παρόλο που η παθογένεση της νόσου δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως μέχρι στιγμής, φαίνεται να υπάρχουν ορισμένοι παράγοντες που επηρεάζουν την εμφάνισή της. Η ηπατική αυτή διαταραχή, εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα σε πολυτόκες γυναίκες καθώς και σε πολύδυμες κυήσεις. Άλλοι παράγοντες που δρουν ως προδιαθεσικοί, είναι η ηλικία της μητέρας > 35 ετών και τα χαμηλά επίπεδα σεληνίου και βιταμίνης D, τα οποία φαίνεται να σχετίζονται σε κάποιο βαθμό με την παθοφυσιολογία της νόσου, ως περιβαλλοντικές παράμετροι. Επιπλέον, αυξημένος κίνδυνος εντοπίστηκε σε γυναίκες με χρόνια λοίμωξη από Ηπατίτιδα C, ενώ συγχρόνως οικογενείς διαταραχές όπως είναι η προοδευτική οικογενής ενδοηπατική χολόσταση και η καλοήθης υποτροπιάζουσα ενδοηπατική χολόσταση, είναι πιθανό να συνδέονται με την Ενδοηπατική Χολόσταση της Κύησης. Πιο συγκεκριμένα, έχει βρεθεί μία υψηλότερη από την αναμενόμενη συχνότητα εμφάνισης της νόσου στις μητέρες ατόμων με αυτές τις δύο οικογενείς διαταραχές. Η συχνότητα εμφάνισης ανευρίσκεται επίσης αυξημένη έπειτα από θεραπεία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής διότι τα χολικά αυξάνονται και εντοπίζονται πιο εύκολα σε αυτήν την ομάδα γυναικών. Η ορμονική ενεργοποίηση με συσσώρευση μεταβολιτών προγεστερόνης που λαμβάνει χώρα στην αντίστοιχη θεραπεία, διαταράσσει την έκκριση χολικού οξέος των ηπατοκυττάρων και έχει τελικώς χολοστατική δράση. Τέλος, οι παράμετροι της χολόστασης, μπορεί να αυξηθούν και υπάρχει επίσης περίπτωση να

εμφανιστεί κνησμός έπειτα από χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών δισκίων με υψηλή περιεκτικότητα σε οιστρογόνα. (Jurk SM et al., 2021, Walker KF et al., 2020)

## **2.6 Κλινική Σημασία της Ενδοηπατικής Χολόστασης Κύησης**

Τα κλινικά ζητήματα που προκύπτουν για τις έγκυες γυναίκες με Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης, περιλαμβάνουν την αντιμετώπιση του κνησμού, την παρακολούθηση και τη διαχείριση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τον έλεγχο των συμπτωμάτων της μητέρας, τη μείωση του εμβρυϊκού κινδύνου, την πιθανότητα για πρόωρο τοκετό, τη δυσκολία στον ύπνο, το άγχος για την κατάσταση και την πορεία της κύησης καθώς και την ανεύρεση της βέλτιστης χρονικής στιγμής για την περάτωση της κύησης. Η ένταση του κνησμού, ως κύριου συμπτώματος, ποικίλλει μεταξύ των διαφορετικών γυναικών, και για ορισμένες γυναίκες σε διαφορετικές χρονικές στιγμές, μπορεί να κυμαίνεται από ήπιος έως ανυπόφορος και από εστιακός έως ευρέως διαδεδομένος. Όλες αυτές οι διακυμάνσεις, μπορεί να έχουν αρνητικό αντίκτυπο στη ζωή και την ψυχική υγεία και ευεξία των εγκύων γυναικών και των οικογενειών τους.

Άλλες παθολογικές καταστάσεις όπως είναι η ηπατική ανεπάρκεια είτε με την παράμετρο της ελαττωμένης συνθετικής λειτουργίας που εμφανίζεται με παρατεταμένο χρόνο προθρομβίνης, είτε με τη μεταβολική δυσλειτουργία με την υπογλυκαιμία ως αποτέλεσμα, δεν αποτελούν τυπικό χαρακτηριστικό γνώρισμα της Ενδοηπατικής Χολόστασης Κύησης. (Girling J et al., 2022)

## **2.7 Επιπλοκές της Ενδοηπατικής Χολόστασης Κύησης- Έκβαση**

Η πλακουντιακή ανεπάρκεια ή οι εμβρυϊκές αρρυθμίες οι οποίες οδηγούν σε ενδομήτριο εμβρυϊκό θάνατο, αποτελούν πιθανές επιπλοκές της νόσου. Επιπλέον, ανάλογα με τη συγκέντρωση του χολικού οξέος, συχνά προκαλείται πρόωρος τοκετός, εμβρυϊκό στρες με χρώση του αμνιακού υγρού, είτε Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας (Σ.Α.Δ), και επομένως προκύπτει η ανάγκη για εντατική φροντίδα του νεογνού σε ποσοστό έως και 25%. Ο κίνδυνος για εμβρυϊκή νοσηρότητα και θνησιμότητα συσχετίζεται με το επίπεδο των χολικών οξέων τα οποία συσσωρεύονται στο εμβρυϊκό διαμέρισμα. Ο κίνδυνος για το έμβρυο φαίνεται να αποτελεί αποτέλεσμα των αυξημένων επιπλοκών στο μυοκάρδιο και τη συστολή του. Επιπλέον, υπάρχουν υποψίες για παθολογικούς αγγειοσυσταλτικούς μηχανισμούς οι οποίοι δρουν στα εμβρυοπλακουντιακά αγγεία λόγω των χολικών οξέων. Η συσταλτικότητα της μήτρας, μπορεί να αυξηθεί μέσω της αυξημένης έκφρασης υποδοχέων ωξυτοκίνης στο μυομήτριο που προκαλείται από τα χολικά οξέα. Ο κίνδυνος για ενδομήτριο εμβρυϊκό θάνατο, αυξάνεται σημαντικά και πιο συγκεκριμένα υπερδιπλασιάζεται σε γυναίκες με συγκέντρωση χολικού οξέος μεγαλύτερη των 100 μmol/L. Τέλος, ο κίνδυνος για ενδομήτριο εμβρυϊκό θάνατο αυξάνεται ανάλογα με την ηλικία της κύησης. (Jurk SM et al., 2021)

### 2.7.1 Μητρικές Επιπλοκές

Οι μητρικές επιπλοκές είναι αρκετά περιορισμένες και η έκβαση για την μητέρα είναι κατά κύριο λόγο ευνοϊκή. Οι πρόσφατες εξελίξεις στην ανίχνευση εμβρυϊκού γενετικού υλικού (DNA) στο μητρικό πλάσμα, αποκάλυψαν αναδυόμενα στοιχεία σχετικά με τη συσχέτιση αυτού του DNA στο μητρικό αίμα με μια σειρά από μαιευτικές επιπλοκές (Ozkan S et al., 2015). Ο -κυρίως- νυχτερινός κνησμός, που αποτελεί και το κυρίαρχο σύμπτωμα της διαταραχής, μπορεί να γίνει ιδιαίτερα ενοχλητικός. Το ψυχικό στρες που προκύπτει, είναι πιθανό να επιδεινωθεί τόσο από την αϋπνία, όσο και από την σωματική και ψυχική κόπωση. Ωστόσο, ο βαθμός σοβαρότητας του κνησμού, δεν σχετίζεται με το επίπεδο του μητρικού χολικού οξέος στον ορό. (Hagenbeck C et al., 2021)

Επιπλέον, η πορεία της κύησης, μπορεί να επηρεαστεί από συννοσηρότητες όπως ο προϋπάρχων σακχαρώδης διαβήτης ή ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης καθώς και από την αρτηριακή υπέρταση ή την προεκλαμψία. Η πιθανότητα προεκλαμψίας, αυξάνεται όσο νωρίτερα εκδηλώνεται η Ενδοηπατική Χολόσταση της Κύησης. Η χρονική καθυστέρηση είναι περίπου δύο με τέσσερις εβδομάδες, με την πρωτεϊνουρία ως σύμπτωμα να προηγείται της υπέρτασης. Το οξύ λιπώδες ήπαρ στην κύηση έχει επίσης περιγραφεί όμως, χωρίς την ύπαρξη αποδεδειγμένης αιτιότητας. Ο παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης, μπορεί να είναι δευτερογενής στην στεατόρροια που προκαλείται από τη νόσο, και στη χρήση παραγόντων συμπλοκοποίησης χολικών οξέων (όπως είναι η χολεστυραμίνη), με επακόλουθη ανεπάρκεια βιταμίνης Κ, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο αιμορραγικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια ή μετά τον τοκετό. (Hagenbeck C et al., 2021)

Έχει περιγραφεί αυξημένος αριθμός καρδιακών αρρυθμιών, η αιτία των οποίων είναι η άμεση αρρυθμογενής επίδραση των χολικών οξέων στα ενήλικα καρδιομυοκύτταρα, χωρίς όμως να υπάρχει κλινική επίπτωση από αυτήν την παρατήρηση. (Hagenbeck C et al., 2021)

Μακροπρόθεσμα, οι γυναίκες που υπέστησαν Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης, διατρέχουν αρκετά αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν διάφορες ηπατικές, χολικές, παγκρεατικές, μεταβολικές, αλλά και αυτοάνοσες διαταραχές. (Hagenbeck C et al., 2021)

### 2.7.2 Εμβρυϊκές Επιπλοκές

Η επίπτωση της περίσσειας των κυκλοφορούντων χολικών οξέων του μητρικού ορού για το έμβρυο, δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Υψηλά ποσοστά εμβρυϊκών επιπλοκών, ποσοστά περιγεννητικής θνησιμότητας, θνησιγένειας, χαμηλού βάρους γέννησης, πρόωρου τοκετού και εμβρυϊκής δυσχέρειας στον τοκετό, έχουν συνδεθεί με την πάθηση. Η αύξηση της ροής χολικού οξέος μητέρας – εμβρύου και η μειωμένη ικανότητα του εμβρύου να αποβάλλει τα χολικά οξέα μέσω του ανώριμου εμβρυϊκού ήπατος, εκτός από την αλλοιωμένη λειτουργία του πλακούντα, φαίνεται να ευθύνονται και για τη διαταραχή της εμβρυομητρικής μεταφοράς χολικού οξέος στην Ενδοηπατική Χολόσταση της

Κύησης. Αυτά τα φαινόμενα, οδηγούν σε υπέρμετρη συσσώρευση υδρόφοβων, ηπατοτοξικών χολικών οξέων στο εμβρυϊκό διαμέρισμα. Η διαταραχή της μεταφοράς των χολικών οξέων από το έμβρυο στη μητέρα διαπλακουντιακά και η αδυναμία του εμβρύου να εκκρίνει χολικό οξύ, καταλήγουν σε συσσώρευση χολικών οξέων και εμβρυϊκή καρδιοτοξικότητα, προκαλώντας έτσι εμβρυϊκή δυσρυθμία ακόμα και ενδομήτριο εμβρυϊκό θάνατο (Ozkan S et al., 2015). Πιο αναλυτικά, οι επιπλοκές που σχετίζονται με το έμβρυο είναι οι εξής:

- 1) Κεχρωσμένο Αμνιακό Υγρό με μηκόνιο. Το κεχρωσμένο αμνιακό υγρό κατά τη γέννηση είναι περίπου τέσσερις έως επτά φορές πιο συχνό στην Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης συγκριτικά με τις γυναίκες χωρίς τη νόσο, και εξαρτάται από το επίπεδο του χολικού οξέος. Τα χολικά οξέα, και ειδικότερα το χολικό οξύ, έχει βρεθεί ότι προκαλούν αγγειοσυστολή στις χοριακές φλέβες του ανθρώπινου πλακούντα in vitro καθώς και στένωση της ομφαλικής φλέβας. Οι Lee et al. διαπίστωσαν ότι σε γυναίκες με επίπεδα χολικού οξέος > 20 μmol/L κάθε αύξηση κατά 10 μmol/L είχε ως αποτέλεσμα αύξηση 19,7% στη χρώση του αμνιακού υγρού με μηκόνιο. Σε επίπεδα > 40 μmol/L, οι Glantz et al. βρήκαν κεχρωσμένο αμνιακό υγρό στο 44% των περιστατικών. Σύμφωνα με δύο πρόσφατες μελέτες, ο κίνδυνος αυξάνεται κατά 1,6- 3,5 για επίπεδα χολικού οξέος μεταξύ 40- 100 μmol/L και κατά 3,7- 4,6 για επίπεδα χολικού οξέος άνω των 100 μmol/L. Μία σπάνια αλλά πολύ σοβαρή επιπλοκή στο κεχρωσμένο με μηκόνιο αμνιακό υγρό, είναι η εισρόφηση μηκωνίου από το έμβρυο. Τα ευρήματα που σχετίζονται με τη δίοδο του μηκωνίου και την αγγειοσύσπαση των ομφαλικών φλεβών, μπορεί να εξηγήσουν την εμβρυϊκή υποξία, την εισρόφηση μηκωνίου και τον ενδομήτριο εμβρυϊκό θάνατο σε αυτές τις περιπτώσεις. (Ozkan S et al., 2015) Η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου εισρόφησης μηκωνίου σε κεχρωσμένο αμνιακό υγρό είναι σύμφωνα με αναφορές έως και 5 %. Χαρακτηρίζεται από πρόωμη μεταγεννητική έναρξη του Συνδρόμου Αναπνευστικής Δυσχέρειας, με επακόλουθη υποξία. Ωστόσο, η εμφάνιση της συμπτωματολογίας μπορεί και να καθυστερήσει. Έως και το ένα τρίτο των νεογνών που έχουν υποστεί εισρόφηση μηκωνίου, χρειάζονται διασωλήνωση με μηχανικό αερισμό ώστε να εξασφαλιστεί η επαρκής τους οξυγόνωση. Παρόλα αυτά, δεν συνιστάται η τακτική ενδογεννητική αναρρόφηση του κεχρωσμένου αμνιακού υγρού (Hagenbeck C et al., 2021).
- 2) Πρόωρος τοκετός. Αυξημένα ποσοστά ενδεικνυόμενου αλλά και αυτόματου πρόωρου τοκετού, έχουν περιγραφεί σε γυναίκες με Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης. Σε μελέτες, ο ιατρογενής πρόωρος τοκετός που προκύπτει έπειτα από απόφαση του γιατρού και της ομάδας, αυξάνεται σταθερά και σημαντικά. Εξίσου κλινικής σημασίας είναι και ο αυτόματος πρόωρος τοκετός, ο ακριβής αιτιολογικός μηχανισμός του οποίου, παραμένει ακόμα αδιευκρίνιστος. Έχει προταθεί πως τα υψηλά επίπεδα των χολικών οξέων διεγείρουν τη συστολή του μυομητρίου και αυξάνουν τη βιοδραστικότητα της ωξυτοκίνης, προκαλώντας έτσι πρόωρο τοκετό. Επιπλέον, η αυξημένη έκκριση προσταγλανδινών και η

τροποποιημένη σύνθεση (μετατροπή της 16 α- υδροξυλικής δεϋδροεπιανδροστερόνης σε οιστραδιόλη), μπορεί να σχετίζονται με την πρόκληση του πρόωρου τοκετού. (Ozkan S et al., 2015) Σύμφωνα με μία μετα-ανάλυση των Ovadia et al., ο κίνδυνος για πρόωρο τοκετό αυξάνεται αναλογικά με το επίπεδο του χολικού οξέος και πιο συγκεκριμένα, σε επίπεδα  $\geq 100$   $\mu\text{mol/L}$ . Σε μία σουηδική μελέτη κοόρτης από τους Wilkstrom Shemer et al. σε 1,2 εκατομμύρια μονήρεις κυήσεις, βρέθηκε υψηλό ποσοστό όψιμων πρόωρων τοκετών μεταξύ των γυναικών με Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης μεταξύ της 32<sup>+0</sup>-37<sup>+0</sup> εβδομάδας κύησης αλλά, λιγότερες πρόωρες γεννήσεις πριν από την 32<sup>+0</sup> εβδομάδα κύησης. (Hagenbeck C et al., 2021)

- 3) Θνησιμότητα- Ενδομήτριος Εμβρυϊκός Θάνατος. Η θνησιγένεια αποτελεί την πιο επίφοβη επιπλοκή της νόσου. Η διαπλακουντιακή διέλευση περίσσειας χολικών οξέων στην Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης, μπορεί να σχετίζεται με ενδομήτριο εμβρυϊκό θάνατο, προερχόμενο από την πρόκληση οξειδωτικού στρες στον πλακούντα και την εξασθενημένη λειτουργία των καρδιομυοκυττάρων του εμβρύου. Τα ευρήματα από έρευνες που έγιναν σε απωλεσθέντα έμβρυα, συμφωνούν με οξεία ανοξία χωρίς όμως την ύπαρξη σημείων χρόνιας ανοξίας. Επιπλέον, μια σημαντική αύξηση στη χρώση του αμνιακού υγρού με μηκόνιο, αποτελεί ένα παραπάνω εύρημα οξείας ανοξίας. Ωστόσο, δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής προγνωστικοί δείκτες που να συνδέονται με τον ενδομήτριο εμβρυϊκό θάνατο. Υποστηρίζεται πως τα μέγιστα επίπεδα εμβρυϊκού χολικού οξέος είναι ζωτικής σημασίας και πως τα τοξικά επίπεδα συζευκτών ταυρίνης, προκαλούν εμβρυϊκές αρρυθμίες καθώς και αγγειοσυστολή των χοριακών φλεβών. Η οξεία εμβρυϊκή υποξία μετά από ισχαιμικό επεισόδιο του πλακούντα ή αγγειοσυστολή του ομφαλίου λώρου, προκαλείται από παθοφυσιολογικά φαινόμενα που προκύπτουν εξαιτίας των χολικών οξέων. Όμως, τα επαρκή βάρη γέννησης και τα φυσιολογικά ευρήματα Doppler αυτών των εμβρύων/ νεογνών στην Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης υποδεικνύουν ότι ο ενδομήτριος εμβρυϊκός θάνατος δεν αποτελεί επίπτωση της χρόνιας πλακουντιακής ανεπάρκειας. Το επίπεδο της συγκέντρωσης του χολικού οξέος επηρεάζει τον κίνδυνο για θνησιγένεια. Οι συνήθεις ομάδες για τον προσδιορισμό του κινδύνου διαχωρίζονται ανάλογα με τα επίπεδα του χολικού οξέος και είναι: επίπεδα έως 40  $\mu\text{mol/L}$ , 40-99  $\mu\text{mol/L}$  και  $\geq 100$   $\mu\text{mol/L}$  (Ozkan S et al., 2015, Hagenbeck C et al., 2021). Τέλος, οι αιμορραγικές επιπλοκές εξαιτίας της έλλειψης Βιταμίνης Κ, είναι πιθανόν να συνεισφέρουν αρνητικά στην εμβρυϊκή θνησιμότητα (Ozkan S et al., 2015).

### 2.7.3 Νεογνικές Επιπλοκές

Ο κίνδυνος εισαγωγής του νεογνού σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN) υπερδιπλασιάζεται σε περιπτώσεις με σοβαρή χολόσταση της μητέρας. Ο πιο

σημαντικός παράγοντας εισαγωγής του νεογνού στη MENN είναι η προωρότητα. Ανεξάρτητα όμως από αυτόν τον παράγοντα, το Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας του νεογνού αποτελεί έναν ειδικό κίνδυνο στην Ενδοηπατική Χολόσταση της Κύησης. Τα αυξημένα επίπεδα χολικού οξέος, έχει προταθεί ότι επηρεάζουν τη λειτουργία των κυψελιδικών ενζύμων, με αποτέλεσμα την αδρανοποίηση του επιφανειοδραστικού παράγοντα σε συνδυασμό με μια πνευμονική φλεγμονώδη απόκριση, με τελικό επακόλουθο την εμφάνιση του Συνδρόμου Αναπνευστικής Δυσχέρειας στο νεογνό. Η συσχέτιση της νόσου με άλλες νεογνικές επιπλοκές, έχει μελετηθεί μόνο σε μικρούς πληθυσμούς. Παρόλα αυτά, σε μία αναδρομική μελέτη κοόρτης από τους Herrera et al., σε βρέφη μητέρων με επίπεδο χολικού οξέος > 100 μmol/L εμφανίστηκε κίνδυνος αυξημένος κατά 5,6 για νεογνική νοσηρότητα. Η νεογνική αυτή νοσηρότητα αφορούσε στην υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια (HIE), την σοβαρή ενδοκοιλιακή αιμορραγία (IVH βαθμού 3-4), την βρογχοπνευμονική δυσπλασία (BPD), την νεκρωτική εντεροκολίτιδα (NEC) καθώς και στον μεταγεννητικό θάνατο. (Hagenbeck C et al., 2021)



## Κεφάλαιο 3: Διάγνωση και Θεραπεία της Ενδοηπατικής Χολόστασης Κύησης

### 3.1 Κλινική Εικόνα

Ο κνησμός αποτελεί το χαρακτηριστικό σύμπτωμα της Ενδοηπατικής Χολόστασης Κύησης και σε πολλές περιπτώσεις είναι το μόνο που αναφέρεται. Συγκεκριμένα, σε περισσότερο από 80% των περιπτώσεων, η διαταραχή εκδηλώνεται κατ' αυτόν τον τρόπο. Αυτό μπορεί να συμβεί πριν από οποιαδήποτε δερματική ή εργαστηριακή εκδήλωση (Jurk SM et al., 2021). Αρχικά, τα κύρια σημεία που επηρεάζει ο κνησμός είναι οι παλάμες των χεριών και τα πέλματα των ποδιών όμως, μερικές φορές τα συμπτώματα υφίστανται δευτερογενή γενίκευση. Το υποκειμενικό φάσμα της έντασης του κνησμού λέγεται ότι κυμαίνεται από «ήπιο» έως «αφόρητο», που εντείνεται αισθητά κατά τη διάρκεια της νύχτας. Σε έως και 80% των περιπτώσεων της Ενδοηπατικής Χολόστασης της Κύησης, ο κνησμός εκδηλώνεται μετά την 30<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης. Ο χρόνος εκδήλωσης είναι κατά κύριο λόγο στα τέλη του 2<sup>ου</sup> και στις αρχές του 3<sup>ου</sup> τριμήνου της εγκυμοσύνης. (Hagenbeck C et al., 2021)

Τα παροδικά συμπτώματα που εμφανίζονται στο πρώτο τρίμηνο, σχετίζονται με το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών, ως αποτέλεσμα της εξωσωματικής γονιμοποίησης, ενώ τα επίμονα αλλά και επιδεινούμενα συμπτώματα, αποτελούν γνώρισμα στις κύσεις όπου η σύλληψη πραγματοποιήθηκε με φυσικό τρόπο. Παρόλο που ο εντοπισμένος αλλά και γενικευμένος κνησμός είναι ένα κοινό σύμπτωμα στην εγκυμοσύνη, σε έως και 9% των περιπτώσεων, πρόκειται για Ενδοηπατική Χολόσταση της Κύησης. Αν και οι εναποθέσεις χολικού οξέος στο δέρμα ενοχοποιούνται για τον κνησμό λόγω της κνησμογόνου δράσης τους, η σοβαρότητά του δεν συσχετίζεται με το επίπεδο του χολικού οξέος στον ορό. (Hagenbeck C et al., 2021)

Στο δέρμα, δεν υπάρχουν χαρακτηριστικές αλλαγές, όμως ο ξεσμός μπορεί να προκαλέσει δευτερογενή εξάνθηση (Dermatographica Artefacta), η οποία να διαφοροποιείται από άλλες δερματοπάθειες της κύησης. Άλλα μη ειδικά συνοδά συμπτώματα, είναι πιθανό να περιλαμβάνουν πόνο δεξιά στην άνω κοιλιακή χώρα λόγω τάνυσης της ηπατικής κάψας, ναυτία, απώλεια όρεξης, στέρηση ύπνου και σε σπάνιες περιπτώσεις δευτερογενή στεατόρροια. (Jurk SM et al., 2021, Ozkan S et al., 2015, Hagenbeck C et al., 2021)

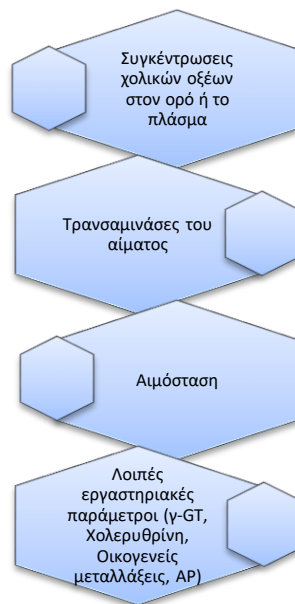
Μερικές φορές, σε ασθενείς με Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης παρατηρούνται λιπαρά κόπρανα ως αποτέλεσμα κάποιων διαταραχών απορρόφησης ιδίως λόγω δυσαπορρόφησης των λιπιδίων. Ως απόρροια αυτής της δυσαπορρόφησης, αναπτύσσονται ελλείψεις στις λιποδιαλυτές βιταμίνες (Βιταμίνες Α, D, E, K) και κυρίως στην Βιταμίνη Κ, που ίσως οδηγεί σε παρατεταμένους χρόνους προθρομβίνης, προκαλώντας περιγεννητικές αιμορραγίες καθώς και αιμορραγίες στο εμβρυϊκό Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Περιστασιακά μπορεί να παρατηρηθεί και δυσλιπιδαιμία με αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών χοληστερόλης (LDL) και απολιποπρωτεϊνών. (Piechota J et al., 2020)

Ο ίκτερος ως συνοδό σύμπτωμα είναι αρκετά σπάνιος και εκδηλώνεται με χρονική καθυστέρηση περίπου μίας έως και τεσσάρων εβδομάδων μετά την εμφάνιση του αρχικού κνησμού, αν και, ορισμένα δεδομένα ανεβάζουν τη συχνότητα εμφάνισής του στο 25% (Hagenbeck C et al., 2021). Κατά κανόνα, η διαταραχή υποχωρεί πλήρως μέσα σε λίγες μέρες έως και 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό, και οι ηπατικές δοκιμασίες ομαλοποιούνται (Jurk SM et al., 2021).

### 3.2 Διαγνωστικός Έλεγχος και Ευρήματα

Η Ενδοηπατική Χολόσταση της Κύησης αποτελεί διάγνωση αποκλεισμού. Ο κνησμός ως βασικό σύμπτωμα είναι ενδεικτικός και για αυτόν τον λόγο θα πρέπει να διενεργηθεί περαιτέρω έλεγχος (Hagenbeck C et al., 2021). Αυξημένες τρανσαμινάσες μαζί με αυξημένα χολικά οξέα και κνησμό επιβεβαιώνουν την αρχική υπόθεση (Jurk SM et al., 2021). Το ιατρικό ιστορικό θα πρέπει να περιλαμβάνει το οικογενειακό ιστορικό σε συνδυασμό με την κλινική εξέταση. Σε ασαφείς περιπτώσεις, ειδικά στην περίπτωση πρωτογενών δερματικών εξανθημάτων, θα πρέπει να λαμβάνεται και δερματολογική εκτίμηση. Συνιστάται η ασθενής να παρακολουθείται και από παθολόγο ώστε να υποβληθεί σε υπερηχογραφικό απεικονιστικό έλεγχο ήπατος με σκοπό τον αποκλεισμό οποιασδήποτε άλλης χολοστατικής νόσου. (Hagenbeck C et al., 2021)

#### 3.2.1 Εργαστηριακός Έλεγχος



##### 1) Χολικά Οξέα

Επί του παρόντος, ο πιο ευαίσθητος βιοχημικός δείκτης που χρησιμοποιείται στη διάγνωση της Ενδοηπατικής Χολόστασης της Κύησης, είναι το επίπεδο των ολικών χολικών οξέων, στον ορό ή το πλάσμα, το οποίο μπορεί να είναι το πρώτο ή/ και το μοναδικό σύμπτωμα που ανιχνεύεται εργαστηριακά (Piechota J et al., 2020, Walker KF et al., 2020).



Τα χολικά οξέα συντίθενται από τη χοληστερόλη στο ήπαρ και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην πέψη των λιπιδίων ως διαλυτοποιητής και αναστολέας της σύνθεσης της χοληστερόλης. Τα πρωτογενή χολικά οξέα -χηνοδοεοξυχολικό οξύ (CDCA) και χολικό οξύ (CA)- συζεύγγονται με γλυκίνη ή ταυρίνη και εκκρίνονται στο δωδεκαδάκτυλο ως λιθοχολικό οξύ και δεοξυχολικό οξύ. (Jurk SM et al., 2021, Hagenbeck C et al., 2021)

Στο λεπτό έντερο, τα πρωτογενή χολικά οξέα μετατρέπονται σε δευτερογενή ή τριτοταγή χολικά οξέα, μέσω της δράσης βακτηριακών ενζύμων. Αυτά, απορροφώνται στον τελικό ειλεό και επομένως υπόκεινται στην εντεροηπατική κυκλοφορία. Τα χολικά οξέα που είναι ανιχνεύσιμα στο αίμα, προέρχονται από την εντερική επαναρρόφηση (Hagenbeck C et al., 2021). Λόγω της υδρόφοβης δομής τους, θα μπορούσαν να έχουν έναν κλινικά σημαντικό ρόλο ως τοξικός μεταβολίτης στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της νόσου (Jurk SM et al., 2021). Διάφορες τεχνικές προσδιορισμού χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση των χολικών οξέων. Σε μία αναδρομική μελέτη των Kondrackiene et al., φάνηκε πως τα επίπεδα ολικού χολικού οξέος ως μόνος δείκτης, δεν επαρκούν για αυτήν την πάθηση. Οι συγγραφείς προτείνουν πως οι συγκεντρώσεις του χολικού οξέος (CA), του χηνοδοεοξυχολικού οξέος (CDCA) αλλά και η αναλογία τους (CA/CDCA), αποτελούν έναν καλύτερο και πιο ευαίσθητο δείκτη (Piechota J et al., 2020). Είναι πιθανό να ανιχνευθεί σημαντική αύξηση του χολικού οξέος και μείωση του χηνοδοεοξυχολικού οξέος που οδηγεί σε αξιοσημείωτη αύξηση της αναλογίας CA/CDCA. Μπορεί επίσης να υπάρχει και μειωμένη αναλογία γλυκίνης/ ταυρίνης (Ozkan S et al., 2015).

Τα ολικά χολικά οξέα ορού (TBA) και τα κλάσματα των χολικών οξέων, μπορούν να προσδιοριστούν με φασματομετρία μάζας και υγρή χρωματογραφία, η οποία εκτελείται συνήθως σε εξειδικευμένα εργαστήρια. Τα ολικά χολικά οξέα μπορούν επίσης να ποσοτικοποιηθούν με ενζυματικό προσδιορισμό. Η ενζυματική ανάλυση δεν ανιχνεύει κλάσματα χολικού οξέος μεμονωμένα. Αντίστοιχα η φαρμακευτική αγωγή με το τριτοταγές χολικό οξύ ουρσοδεοξυχολικό οξύ (UDCA), μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς υψηλά επίπεδα. Οι τιμές αναφοράς των διαφορετικών τεχνικών ανάλυσης βασίζονται σε δείγματα νηστείας (Jurk SM et al., 2021, Hagenbeck C et al., 2021). Ωστόσο, είναι δυνατή και η μεταγευματική ανάλυση, αν και πολυάριθμες μελέτες δείχνουν πως η μεταγευματική αύξηση των επιπέδων χολικού οξέος είναι ελάχιστη. Οι υγιείς έγκυες γυναίκες, σε μέτρηση νηστείας έχουν φυσιολογικό επίπεδο χολικού οξέος 6-10 μmol/L και μεταγευματικό επίπεδο 10-14 μmol/L. Ανεξάρτητα από τη νηστεία και τη χορήγηση ουρσοδεοξυχολικού οξέος, διάφορες αναλύσεις έχουν δείξει ότι τα αυξημένα επίπεδα χολικού οξέος, αποτελούν ευαίσθητο και ειδικό δείκτη. Επιπλέον, τα φυσιολογικά επίπεδα χολικού οξέος στον κνησμό, δεν αποκλείουν τη διάγνωση για Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης καθώς, μερικές φορές μπορεί να χρειαστούν εβδομάδες έως την εμφάνιση των εργαστηριακών μεταβολών. Ο έλεγχος παρακολούθησης ενδείκνυται σε τέτοιες περιπτώσεις που ο ανεξήγητος κνησμός επιμένει και τα επίπεδα του χολικού οξέος θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στο πλαίσιο της συνολικής κλινικής εκτίμησης. (Hagenbeck C et al., 2021)

## 2) Τρανσαμινάσες.

Η αύξηση των συνολικών λιπαρών οξέων συνοδεύεται κυρίως από αύξηση της δραστηριότητας των αμινοτρανσφερασών, ιδίως της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT). Παρατηρήθηκε περίπου δύο έως δεκαπέντε φορές αύξηση της δραστηριότητας της ALT έως και πάνω από 1000 IU/L στο 60-85% των ασθενών (Piechota J et al., 2020). Όταν υπάρχει κνησμός στην Ενδοηπατική Χολόσταση της Κύησης, 60% των ασθενών αναμένεται να εμφανίσει μία ήπια αύξηση στα επίπεδα ALT/AST. Ωστόσο αύξηση από δύο έως δέκα φορές πάνω από το φυσιολογικό όριο, συμβαίνει σπάνια (Ozkan S et al., 2015). Η αναλογία ALT/AST είναι συνήθως  $< 1$  (Jurk SM et al., 2021). Παρόλα αυτά, η αύξηση των επιπέδων τρανσαμινασών δεν σχετίζεται με τα επίπεδα του χολικού οξέος. Η δραστηριότητα της ALT, είναι ανεξάρτητη από την κύηση και μαζί με τα αντίστοιχα κλινικά σημεία, μπορεί να επιβεβαιώσει τη διάγνωση ακόμα κι αν δεν υπάρχει αύξηση στο χολικό οξύ. (Hagenbeck C et al., 2021)

## 3) Αιμόσταση.

Η Ενδοηπατική Χολόσταση της Κύησης δεν επηρεάζει την πήξη. Σε περίπτωση προϋπάρχουσας ανεπάρκειας Βιταμίνης Κ στο πλαίσιο στεατόρροιας ή χορήγησης συμπλοκοποιητικών παραγόντων χολικών οξέων (π.χ. χολεστυραμίνης), ο χρόνος προθρομβίνης (pT) και ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (pTT) είναι πιθανό να παραταθούν (Jurk SM et al., 2021, Hagenbeck C et al., 2021). Αυτό προκαλείται από τη μείωση των παραγόντων πήξης που εξαρτώνται από τη Βιταμίνη Κ (παράγοντες II, VII, IX, X) και επομένως, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγικών επιπλοκών (Hagenbeck C et al., 2021).

## 4) Άλλες εργαστηριακές παράμετροι.

Αυξημένα επίπεδα άμεσης χολερυθρίνης υπάρχουν σε έως και 20% των περιπτώσεων (Hagenbeck C et al., 2021). Σε αντίθεση με άλλες χολοστατικές ασθένειες, η γ-γλουταμυλοτρανσφεράση (γ-GT) του ορού είναι φυσιολογική ή μόνο ήπια αυξημένη, γεγονός το οποίο μπορεί να είναι χρήσιμο για την διαφορική διάγνωση (Walker KF et al., 2020). Οι οικογένειες μεταλλάξεις π.χ. ABCB4 (MDR3), οι οποίες σχετίζονται με την Ενδοηπατική Χολόσταση της Κύησης, είναι πιθανό να εμφανίζονται με αυξημένα επίπεδα (Hagenbeck C et al., 2021). Η υπερχολεριθρυναϊμία, η οποία σπανίως ανέρχεται στα 6 mg/dL μπορεί να είναι ένα επιπλέον εργαστηριακό εύρημα με επίπτωση 25% (Ozkan S et al., 2015). Λόγω της έκφρασης του ισοενζύμου του πλακούντα με τα προκύπτοντα αυξημένα επίπεδα, η διαγνωστική αξία της αλκαλικής φωσφατάσης (AP) είναι χαμηλή για την νόσο (Hagenbeck C et al., 2021). Τα επίπεδά της είναι αυξημένα έως και τέσσερις φορές, αλλά δε συμβάλλουν πολύ στη διάγνωση, μιας και η αύξησή της στην κύηση αναμένεται ήδη φυσιολογικά λόγω της παραγωγής της από τον πλακούντα και τα οστά (Piechota J et al., 2020, Ozkan S et al., 2015).

Όλες οι παράμετροι του μητρικού ορού οι οποίες προσδιορίστηκαν στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, επανέρχονται στο φυσιολογικό λίγο μετά τον τοκετό (Piechota J et al., 2020).

### 3.2.2 Υπερηχογραφικός Έλεγχος

Ο υπερηχογραφικός απεικονιστικός έλεγχος του ήπατος αποτελεί κυρίως εργαλείο που χρησιμεύει στη διαφορική διάγνωση της νόσου. Εμφανίζεται φυσιολογικός σε γυναίκες με Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης, ενώ παράλληλα δεν υπάρχουν ευρήματα ειδικά ως προς τη νόσο και οι χοληφόροι πόροι απεικονίζονται φυσιολογικοί (Jurk SM et al., 2021, Hagenbeck C et al., 2021). Ωστόσο, η μεθηπατική απόφραξη των χοληφόρων, θα πρέπει να αποκλειστεί με υπερηχογράφημα κοιλίας, ειδικά από τη στιγμή που η συχνότητα εμφάνισης της Ενδοηπατικής Χολόστασης Κύησης είναι αυξημένη για ασθενείς με χολολιθίαση. Σε κάθε περίπτωση ωστόσο, αυτό θα πρέπει να διενεργείται το αργότερο μετά τον τοκετό εάν η συμπτωματολογία επιμένει για περισσότερο από 4-6 εβδομάδες. (Jurk SM et al., 2021)

### 3.2.3 Βιοψία Ήπατος

Δεδομένου ότι οι μικροσκοπικές ηπατικές αλλαγές, είναι συνήθως μη ειδικές, η βιοψία ήπατος με σκοπό την ιστολογική επιβεβαίωση δεν ενδείκνυται (Jurk SM et al., 2021). Όμως, παρόλο που δε συνιστάται για τη διάγνωση, μια βιοψία ήπατος θα έδειχνε ένα φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα με διεύρυνση των χοληφόρων πόρων, καθαρή κεντροβόλο χολόσταση χωρίς παρουσία φλεγμονής, χοληφόρα βύσματα στα ηπατικά κύτταρα και κανάλια που υπάρχουν κυρίως στη ζώνη 3. Η βιοψία ήπατος ενδείκνυται σε περιπτώσεις ικτέρου χωρίς την παρουσία κνησμού, έναρξη συμπτωμάτων πριν από την 20<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης και σε παρατεταμένα μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα πέραν των οκτώ εβδομάδων μετά τον τοκετό. (Ozkan S et al., 2015)

## 3.3 Διαφορική Διάγνωση

Η διάγνωση της Ενδοηπατικής Χολόστασης της Κύησης, απαιτεί τον αποκλεισμό άλλων κλινικών οντοτήτων που σχετίζονται με αυτήν την κλινική αλλά και εργαστηριακή εικόνα της εγκύου (Ozkan S et al., 2015). Η διαφορική διάγνωση μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ανάλογα με τις καταστάσεις που οδηγούν στον κνησμό, και τις αντίστοιχες καταστάσεις που επηρεάζουν την ηπατική λειτουργία. Συγχρόνως, μπορεί να υπάρξει περαιτέρω κατηγοριοποίηση σχετικά με το αν πρόκειται για μαιευτικά ή μη μαιευτικά αίτια (Αντωνάκου ΑΑ & Παπουτσή ΔΓ, 2019).

### 3.3.1 Διαφορική Διάγνωση του Κνησμού στην Κύηση

Κατά τη διάρκεια της κύησης, είναι πιθανό να εμφανιστούν διάφορες δερματολογικές παθήσεις οι οποίες περιλαμβάνουν το ατοπικό ερύθημα της κύησης (ΑΕΡ), την κνήφη της κύησης, το πεμφιγοειδές της κύησης (έρπης κύησης) καθώς και το πολύμορφο ερύθημα της κύησης (PEP, παλαιότερα PUPP: κνησμώδεις κνιδώδεις βλατίδες και πλάκες της κύησης), οι οποίες χρήζουν δερματολογικής εκτίμησης τόσο για τη διάγνωση όσο και για την παρακολούθηση της εξέλιξης του δημιουργούμενου και συνυπάρχοντος εξανθήματος (Hagenbeck C et al., 2021, Αντωνάκου ΑΑ & Παπουτσή ΔΓ, 2019). Είναι χαρακτηριστικό πως στην περίπτωση της Ενδοηπατικής Χολόστασης της Κύησης δεν υπάρχει εξάνθημα συνοδό του κνησμού του δέρματος παρά μόνο εκδορές που

προκαλούνται λόγω τραυματισμού από τον έντονο ξεσμό (Walker KF et al., 2020, Ozkan S et al., 2015, Hagenbeck C et al., 2021, Αντωνάκου ΑΑ & Παπουτσής ΔΓ, 2019).

Ωστόσο οι καταστάσεις αυτές θα πρέπει να διαφοροποιούνται από άλλες μη σχετιζόμενες ή/ και προϋπάρχουσες της κύησης καταστάσεις οι οποίες αφορούν στην αλλεργική αντίδραση της γυναίκας σε κάποιο φάρμακο ή άλλη ουσία που λαμβάνει, στην ύπαρξη κάποιας συστηματικής νόσου στην κύηση (ηπατική, νεφρική, μεταβολική νόσος) και τέλος στην ατοπική δερματίτιδα. Σε κάθε περίπτωση, ο εργαστηριακός έλεγχος είναι αυτός που θα κατευθύνει τη διαφοροδιάγνωση προς την σωστή πορεία (Αντωνάκου ΑΑ & Παπουτσής ΔΓ, 2019).

### Πίνακας 1 Διαφορική Διάγνωση του Κνησμού στην Κύηση

Differential diagnoses	Clinical presentation	Time of manifestation	Features differentiating it from ICP
<p>Acronyms: PEP – Polymorphic eruption of pregnancy, PUPP – pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy, MRCP-Magnetic resonance cholangiopancreatography, SMA – smooth muscle antibody, SLA – soluble liver antigen, pANCA – perinuclear staining pattern of anti-neutrophil cytoplasmatic antibodies, AMA – anti-mitochondrial antibody, ANA – anti-nuclear antibody, AST – aspartate transaminase, ALT – alanine transaminase, TBA – total bile acids</p> <p><b>Pruritus in pregnancy</b></p>			
Pruritus gravidarum	Pruritus (generalised)	mostly 3rd trimester	as in ICP, no change in laboratory values (AST/ALT, TBA)
Atopic eruption of pregnancy (AEP)	Pruritus, extensive eczematous papules on the flexor aspect (70%) or disseminated papules and prurigo lesions on the extensor aspect (30%)	75% before 3rd trimester	no changes in clinical chemistry (AST/ALT, TBA), typical skin rashes
Gestational pemphigoid (syn.: pemphigus gravidarum, gestational	Pruritus days to weeks before vesicular exanthema. Plump periumbilical bullae on pruritic urticarial erythema.	Onset in the 3rd trimester, postpartum	Typical skin efflorescences, complement-binding autoantibodies also bind to basement membrane of the chorionic and amniotic epithelium (→ SGA, IUGR).

Differential diagnoses	Clinical presentation	Time of manifestation	Features differentiating it from ICP
herpes)			Diagnosis confirmed by immunofluorescence. Lab panel: Eosinophilia, AST/ALT, TBA not elevated.
Polymorphic eruption of pregnancy (PEP, formerly: PUPP)	Pruritus – frequent onset in the striae distensae. Exanthema (nodules, plaques) on the abdomen (periumbilical sparing), thighs, buttocks, arms, and lateral aspects of the trunk.	last weeks of pregnancy or immediately postpartum (15%)	no changes in clinical chemistry (AST/ALT, TBA), typical skin rashes
<b>Pre-existing causes of pruritus</b>			
Atopic dermatitis	Pruritus	entire pregnancy	Medical history, neurodermatitis
Allergic skin reactions	Pruritus	entire pregnancy	Medical history

Πηγή: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8354365/table/TB13863912en-2/?report=objectonly>

### 3.3.2 Διαφορική Διάγνωση Επηρεασμένης Ηπατικής Λειτουργίας

Οι αυξημένες τρανσαμινάσες, μπορεί να είναι αποτέλεσμα διαταραχών που σχετίζονται με την κύηση, όπως είναι το σύνδρομο HELLP, η προεκλαμψία, η υπερέμεση της κύησης αλλά και το οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης (Ozkan S et al., 2015, Hagenbeck C et al., 2021, Αντωνάκου ΑΑ & Παπουτσή ΔΓ, 2019). Για τον αποκλεισμό της προεκλαμψίας, θα συμβάλλουν η απουσία αρτηριακής υπέρτασης καθώς και η απουσία πρωτεϊνουρίας, ενώ η υπερέμεση της κύησης χαρακτηρίζεται από εξαιρετικά έντονη συμπτωματολογία εμέτων (Αντωνάκου ΑΑ & Παπουτσή ΔΓ, 2019).

Από την άλλη μεριά, είναι πιθανό να υπάρχει ηπατική νόσος η οποία όμως δεν έχει κάποια συσχέτιση με την κύηση. Τέτοιες περιπτώσεις αποτελούν οι ηπατίτιδες (ιογενής,

αυτοάνοση, φαρμακευτική) και η απόφραξη των χοληφόρων πόρων λόγω χολολιθίασης είτε λόγω πρωτοπαθούς χολαγγειίτιδας των χοληφόρων (PBC) είτε λόγω πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας (PSC) (Jurk SM et al., 2021, Αντωνάκου ΑΑ & Παπουτσή ΔΓ, 2019).

Ο αποφρακτικός ίκτερος μπορεί επίσης να συγκαταλέγεται στις παραπάνω περιπτώσεις και πιο συγκεκριμένα, τα συμπτώματά του όπως σκούρα ούρα και ανοιχτόχρωμα έως γκριζωπά κόπρανα, θα πρέπει να αξιολογούνται με διαφορεική διάγνωση (Jurk SM et al., 2021, Hagenbeck C et al., 2021).

Για κάθε ενδεχόμενο, θα πρέπει να διενεργείται πλήρης έλεγχος του ήπατος και της λειτουργίας του τόσο υπερηχογραφικά για την εύρεση σημείων χολολιθίασης ή άλλης ηπατικής παθολογίας, όσο και εργαστηριακά. Πιο συγκεκριμένα, στον εργαστηριακό έλεγχο θα πρέπει να περιλαμβάνεται ιολογικός έλεγχος για την ηπατίτιδα Α, Β, C, τον ιό Epstein Barr (EBV) και τον Κυτταρομεγαλοϊό (CMV), με σκοπό τον αποκλεισμό οποιασδήποτε ιικής παθολογίας, ταυτόχρονα με τον έλεγχο για παρουσία αυτοαντισωμάτων κατά των λείων μυών, των μικροσωμάτων ήπατος νεφρού (LKM) και αντιμιτοχονδριακών αντισωμάτων για την ανίχνευση γυναικών με χρόνια ενεργό ηπατίτιδα ή πρωτοπαθή χολική κίρρωση (Walker KF et al., 2020, Αντωνάκου ΑΑ & Παπουτσή ΔΓ, 2019).

## Πίνακας 2 Διαφορική Διάγνωση Επηρεασμένης Ηπατικής Λειτουργίας στην Κύηση

Differential diagnoses	Clinical presentation	Time of manifestation	Features differentiating it from ICP
<b>Clinical conditions with liver dysfunction specific to pregnancy</b>			
Acronyms: PEP – Polymorphic eruption of pregnancy, PUPP – pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy, MRCP-Magnetic resonance cholangiopancreatography, SMA – smooth muscle antibody, SLA – soluble liver antigen, pANCA – perinuclear staining pattern of anti-neutrophil cytoplasmatic antibodies, AMA – anti-mitochondrial antibody, ANA – anti-nuclear antibody, AST – aspartate transaminase, ALT – alanine transaminase, TBA – total bile acids			
HELLP syndrome	Pain upper quadrants, hypertension, headache, neurological deficits	2. + 3rd trimester and postpartum	Pain upper quadrants, haemolysis, neurological deficits. Lab panel: Haptoglobin ↓, AST/ALT ↑, thrombocytopenia, proteinuria
Acute fatty liver of	General feeling of malaise,	2. + 3rd trimester and	Hypoglycaemia, leukocytosis,



<b>Differential diagnoses</b>	<b>Clinical presentation</b>	<b>Time of manifestation</b>	<b>Features differentiating it from ICP</b>
pregnancy	polydipsia, polyuria, icterus, nausea, vomiting	postpartum	hyperbilirubinaemia, antithrombin ↓, prothrombin time ↑, (creatinine ↑)
Hyperemesis gravidarum	Nausea, vomiting	mainly 1st trimester	Usually limited to 1st trimester, AST/ALT ↑ – rapidly normal after cessation of symptoms, ketonuria, ketonaemia
<b>Differential diagnoses</b>	<b>Clinical presentation</b>	<b>Time of manifestation</b>	<b>Features differentiating it from ICP</b>
<b>Other liver dysfunctions</b>			
Viral hepatitis (A, B, C, D, E)	Icterus, nausea, vomiting, abdominal pain	entire pregnancy	General symptoms, antibodies in the blood
Primary sclerosing cholangitis (PSC), primary biliary cirrhosis (PBC)	Pruritus, icterus, nausea, lethargy, fatigue, performance slump	Symptoms before pregnancy	Liver ultrasonography, MRCP. Antibodies: PSC: pANCA PBC: AMA
Autoimmune hepatitis	Icterus, fatigue, nausea, loss of appetite	Symptoms before pregnancy	Antibody constellation: ANA, SMA, SLA
Bile duct obstruction (e.g. cholelithiasis)	abdominal pain	entire pregnancy	Liver ultrasonography, MRI
Medication, drugs	Pruritus, icterus	at any time	Medical history, timing of application/abuse and symptoms

Πηγή: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8354365/table/TB13863912en-2/?report=objectonly>

### 3.4 Διαχείριση και Πρόγνωση της Ενδοηπατικής Χολόστασης Κύησης

#### 3.4.1 Διαχείριση της Ενδοηπατικής Χολόστασης Κύησης

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν ενιαίες διεθνείς συστάσεις για την παρακολούθηση εγκύων με Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης. Ανάλογα με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων, το επίπεδο χολικού οξέος και την υποκειμενική κατάσταση άγχους της εγκύου, τόσο αυτή όσο και ο γιατρός της θα πρέπει να συμφωνήσουν σε έναν κοινό στόχο για τη θεραπεία. Η διαχείριση λοιπόν, θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη. Η σοβαρότητα των μητρικών επιπλοκών και οι κίνδυνοι για το έμβρυο από έναν ιατρογενή πρόωρο τοκετό θα πρέπει να αντισταθμίζονται έναντι του κινδύνου οξείας πλακουντιακής ανεπάρκειας και επακόλουθου ενδομήτριου εμβρυϊκού θανάτου στο τρίτο τρίμηνο με την αναμενόμενη αντιμετώπιση. (Jurk SM et al., 2021, Hagenbeck C et al., 2021)

Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν συγκεκριμένοι προγνωστικοί παράγοντες ειδικά για τον κίνδυνο του ενδομήτριου εμβρυϊκού θανάτου, η συγκέντρωση του χολικού οξέος παραμένει ο πιο σημαντικός παράγοντας στη λήψη των αποφάσεων, παρόλο που ο ενδομήτριος εμβρυϊκός θάνατος μπορεί να επέλθει αιφνίδια ως η πιο σοβαρή αλλά και σπάνια επιπλοκή (Jurk SM et al., 2021).

Κατά τη διάρκεια της κύησης, ενδείκνυται εβδομαδιαίος εργαστηριακός προσδιορισμός των τρανσαμινασών, της χολερυθρίνης και των χολικών οξέων για την παρακολούθηση της θεραπείας, ώστε να εντοπιστεί πιθανή βραχυπρόθεσμη εξέλιξη της νόσου (Jurk SM et al., 2021, Piechota J et al., 2020, Ozkan S et al., 2015). Η εβδομαδιαία εξέταση συνιστάται διότι η αύξηση των ολικών χολικών οξέων μαζί με την προχωρημένη κύηση, μπορεί να επιφέρει αύξηση στον κίνδυνο της θνησιγένειας (Palmer KR et al., 2019). Εάν η θεραπεία εξωνοσοκομειακά, κριθεί ανεπιτυχής, συστήνεται η έγκυος να εισαχθεί στο νοσοκομείο για παρακολούθηση του εμβρύου και κατάλληλη προσαρμογή της θεραπείας (Jurk SM et al., 2021).

Η απόφαση για τη διαχείριση ή τον ενεργό τερματισμό της κύησης, μπορεί να ληφθεί μόνο λαμβάνοντας υπόψη το ατομικό προφίλ κινδύνου της εγκύου, με άξονες το υποκειμενικό άγχος, τον κνησμό, τα εργαστηριακά ευρήματα και την πορεία τους αλλά και τους πρόσθετους κινδύνους από τις υπόλοιπες διαγνωστικές μεθόδους που αφορούν στο έμβρυο. Τέτοιες μέθοδοι είναι το καρδιοτοκογράφημα για την επιβεβαίωση του καλώς έχειν του εμβρύου, η βιομετρία του εμβρύου καθώς και η βιομετρία ροής (Doppler κύησης) (Jurk SM et al., 2021, Piechota J et al., 2020, Ozkan S et al., 2015). Η Fagan EA, προτείνει να γίνεται αυτός ο έλεγχος από την 30<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης μέχρι τον τοκετό (Ozkan S et al., 2015). Έτσι, είναι πιθανό να απαιτείται διεπιστημονική συνεργασία και φροντίδα της εγκύου τόσο από μαιές και μαιευτήρες όσο και από εξειδικευμένους νεογνολόγους και ηπατολόγους (Jurk SM et al., 2021).



Η περάτωση της κύησης, πρέπει να εξετάζεται ανάλογα με την ηλικία της κύησης σε συγκεντρώσεις χολικού οξέος  $> 40 \mu\text{mol/L}$ . Εάν η θεραπεία είναι ανεπιτυχής, ο πρόωρος τοκετός φαίνεται πως είναι η μόνη δυνατή παρέμβαση που μπορεί να αποτρέψει μία δυσμενή περιγεννητική έκβαση (Jurk SM et al., 2021). Μια σειρά κορτικοστεροειδών θα πρέπει να χορηγείται πριν την 34<sup>η</sup> εβδομάδα ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος εμβρυϊκής θνησιμότητας και η συχνότητα εμφάνισης νεογνικής αναπνευστικής ανεπάρκειας και ενδοκοιλιακής αιμορραγίας (Piechota J et al., 2020).

### 3.4.2 Πρόγνωση της Ενδοηπατικής Χολόστασης Κύησης

#### 3.4.2.1 Μητρική Πρόγνωση

Η μητρική έκβαση είναι συνήθως καλοήθης. Εκτός από τη θεραπεία του κνησμού, πρέπει να δίνεται η δέουσα προσοχή στην κόπωση, το άγχος και τη δυσαπορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών, όπως είναι η Βιταμίνη Κ. Συνεπώς, μπορεί να συνιστώνται ανάπαυση, ήπια καταστολή και δίαιτα χαμηλών λιπαρών, ταυτόχρονα με την παρεντερική χορήγηση Βιταμίνης Κ. Σε ό,τι αφορά στον κνησμό, τα συμπτώματα συνήθως υποχωρούν εντός 48 ωρών μετά τον τοκετό και η ύφεση αυτή, συνοδεύεται επίσης από εξομάλυνση των συγκεντρώσεων των χολικών οξέων του ορού και των λοιπών ηπατικών ενζύμων. Ωστόσο, εάν ο κνησμός και τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα παραμείνουν πέρα από ένα μήνα μετά τον τοκετό, κρίνεται απαραίτητο να ληφθούν υπόψη άλλες χρόνιες ηπατικές παθήσεις όπως η πρωτοπαθής χολική κίρρωση, η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα ή η χρόνια ηπατίτιδα. (Ozkan S et al., 2015)

Μακροπρόθεσμα, οι γυναίκες που υπέστησαν Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης, διατρέχουν αρκετά αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν διάφορες ηπατικές, χολικές, παγκρεατικές, μεταβολικές, αλλά και αυτοάνοσες διαταραχές (Hagenbeck C et al., 2021).

#### 3.4.2.2 Εμβρυϊκή- Νεογνική Πρόγνωση

Η Ενδοηπατική Χολόσταση της Κύησης ενέχει σημαντικό κίνδυνο για το έμβρυο όσον αφορά στην περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα, τον πρόωρο τοκετό, την εμβρυϊκή δυσπραγία και τη χρώση του αμνιακού υγρού με μηκόνιο. Παρόλα αυτά, τα ποσοστά εμβρυϊκών δυσπλασιών και αυτόματων αποβολών, δεν φαίνεται να είναι αυξημένα, και το βάρος γέννησης των εμβρύων φαίνεται να είναι επαρκές για την ηλικία κύησης σε περιπτώσεις γυναικών με τη νόσο. Η εμβρυϊκή πρόγνωση δε φέρει κάποια συσχέτιση με τη σοβαρότητα των μητρικών σημείων και συμπτωμάτων. Όμως, ορισμένες έρευνες έχουν προτείνει ότι υψηλότερα επίπεδα χολικών οξέων στον ορό μπορεί πιθανώς να σχετίζονται με αυξημένη εμβρυϊκή θνησιμότητα. Οι Glantz et al., ανέφεραν αυτήν την σημαντική συσχέτιση μεταξύ υψηλότερων επιπέδων χολικού οξέος ( $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ ) και δυσμενούς έκβασης του εμβρύου. Οι ίδιοι συγγραφείς, δεν πρότειναν καμία αύξηση στις εμβρυϊκές επιπλοκές σε περιπτώσεις επιπέδων χολικού οξέος  $< 40 \mu\text{mol/L}$ . Αν και απαραίτητη, η στενή παρακολούθηση των χολικών οξέων του ορού και των ηπατικών

ενζύμων, δεν αποτρέπει με βεβαιότητα την οξεία εμβρυϊκή δυσπραγία και τον αιφνίδιο ενδομήτριο εμβρυϊκό θάνατο (Ozkan S et al., 2015). Επιπλέον, καμία ειδική εξέταση εμβρυϊκής παρακολούθησης όπως το καρδιοτοκογράφημα, το υπερηχογράφημα ή η αμνιοπαρακέντηση για την παρουσία μηκωνίου, δεν έχει βρεθεί να είναι ευεργετική ή ακριβής στην πρόβλεψη μιας δυσμενούς έκβασης στην Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης (Walker KF et al., 2020).

### 3.5 Θεραπευτική Προσέγγιση

Η θεραπευτική προσέγγιση, έχει ως απώτερο σκοπό την επίτευξη δύο στόχων. Ο πρώτος αφορά στη μείωση των μητρικών συμπτωμάτων και ιδιαίτερα στην εξάλειψη του κνησμού, και ο δεύτερος σχετίζεται με την ελάττωση της περιγεννητικής νοσηρότητας αλλά και θνησιμότητας (Hagenbeck C et al., 2021). Οι βιοχημικές παράμετροι και το καλώς έχειν του εμβρύου παρακολουθούνται κατά την πορεία της νόσου. Οι ασθενείς, θα πρέπει να ακολουθούν μία ελαφριά και χαμηλή σε λιπαρά δίαιτα (Piechota J et al., 2020). Στην θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου, τον λόγο κατέχουν ουσίες όπως ο ενεργός άνθρακας, το κόμμι γκουάρ, το αφέψημα Yichenghao (YCHD) και το κόκκινο φασκόμηλο (Danshen ή Salvia Miltiorrhiza). Το αφέψημα Yichenghao (YCHD), το Salvia Miltiorrhiza και το Yiganling, χρησιμοποιούνται στην κινεζική ιατρική χάρη στις ηπατοπροστατευτικές τους ιδιότητες και μέχρι στιγμής η χρήση τους περιορίζεται στην Ανατολική Ασία. Ωστόσο υπάρχουν λίγες πληροφορίες για αυτά τα προϊόντα κι έτσι απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους, καθώς και περισσότερα στοιχεία από καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, προτού η χρήση τους υιοθετηθεί από το παγκόσμιο δίκτυο. (Walker KF et al., 2020)

Ο ενεργός άνθρακας είναι μία πολύ πορώδης ένωση άνθρακα. Χρησιμοποιείται ευρέως για τη θεραπεία της οξείας δηλητηρίασης μετά την από του στόματος κατάποση, όπου και συνδέεται με την τοξίνη και εμποδίζει την απορρόφησή της από το στόμαχο και το έντερο. In vitro, έχει αποδειχθεί πως ο ενεργός άνθρακας μπορεί να προσροφήσει αποτελεσματικά και τα χολικά άλατα. (Walker KF et al., 2020)



## Εικόνα 8: Ενεργός Άνθρακας

Πηγή: <https://www.proionta-tis-fisis.com/energος-anathrakas-ti-einai-ofeli-hriseis-kai-profylaxeis/>

Το Κόμμι Γκούαρ είναι ένας παχύρρευστος πολυσακχαρίτης, προερχόμενος από τους ομώνυμους σπόρους γκούαρ, ο οποίος βοηθά στη συγκράτηση των φυτικών κυττάρων. Η κύρια χρήση του, περιορίζεται στη βιομηχανία τροφίμων όπου και χρησιμεύει για να πήξει ή να προσθέσει υφή τόσο σε τρόφιμα όσο και σε ποτά. Χρησιμοποιείται επίσης για την προσθήκη πάχους σε λοσιόν και κρέμες αλλά και για τη σύνδεση συστατικών μεταξύ τους σε ταμπλέτες, ενώ χρησιμοποιήθηκε ευρέως και ως κατασταλτικό της όρεξης σε σκευάσματα απώλειας βάρους στο παρελθόν. Το Κόμμι Γκούαρ, δεσμεύει τα χολικά οξέα του εντερικού περιεχομένου, τα οποία εν συνεχεία αποβάλλονται από το σώμα. (Walker KF et al., 2020)



## Εικόνα 9: Κόμμι Γκούαρ

Πηγή: <https://www.sardabiopolymers.com/guar-gum/>

Το αφέψημα Yichenghao (YCHD) εξάγεται από τρία διαφορετικά βότανα: α) τα τριχοειδή αρτεμισία, β) το Gardenia Jasminoides Ellis και γ) το Rheum Officinale Baill. Εφευρέθηκε πριν από δύο χιλιετίες και έχει χρησιμοποιηθεί στην κινεζική ιατρική για τη θεραπεία ενός ευρέος φάσματος ηπατικών διαταραχών. Η μείωση της παραγωγής του προφλεγμονώδους παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF), μέσω αναστολής της ενεργοποίησης NF- KappaB, μιας αντινωτικής δράσης, εν μέρει λόγω της ανασταλτικής δράσης στην έκφραση γονιδίου της εξωκυττάριας μήτρας (ECM), καθώς και η μειωμένη έκφραση του mRNA του αυξητικού παράγοντα 1 (TGF-1) και η αναστολή της υπεροξειδωσής των λιπιδίων με μειωμένη συσσώρευση ηπατικού κολλαγόνου, έχουν θεωρηθεί ως πιθανοί μηχανισμοί για τις ηπατοπροστατευτικές του ιδιότητες. (Walker KF et al., 2020)



**Εικόνα 10: Τα βότανα του αφεψήματος Yichenghao**

Πηγή: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v23/i7/1125.htm>

Το *Salvia Miltiorrhiza* γνωστό και ως κόκκινο φασκόμηλο ή Danshen, ένα πολυετές φυτό του γένους *Salvia* της οικογένειας της μέντας, είναι ένα παραδοσιακό κινεζικό φάρμακο. Έχει χρησιμοποιηθεί για περισσότερα από 2000 χρόνια για τη βελτίωση της κυκλοφορίας του αίματος και για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας και της ηπατικής ίνωσης. Τα ηπατοπροστατευτικά του αποτελέσματα, πιστεύεται πως είναι απόρροια της αναστολής της ηπατοκυτταρικής απόπτωσης που προκαλείται από τα χολικά άλατα. (Walker KF et al., 2020)



**Εικόνα 11: Το Κόκκινο Φασκόμηλο**

Πηγή: [https://www.researchgate.net/figure/Salvia-miltiorrhiza-A-the-roots-of-S-miltiorrhiza-Danshen-B-and-Salvia\\_fig1\\_299522910](https://www.researchgate.net/figure/Salvia-miltiorrhiza-A-the-roots-of-S-miltiorrhiza-Danshen-B-and-Salvia_fig1_299522910)



### 3.6 Φαρμακευτική Προσέγγιση

Τόσο η θεραπευτική (μη φαρμακευτική) προσέγγιση όσο και η φαρμακευτική ακολουθούν ίδιο άξονα όπου πρωταρχικός στόχος της θεραπείας στην Ενδοηπατική Χολόσταση Κύηση είναι η ύφεση των μητρικών συμπτωμάτων και η πρόληψη της εμβρυϊκής δυσπραγίας και του αιφνίδιου ενδομήτριου θανάτου (Jurk SM et al., 2021, Ozkan S et al., 2015). Οι φαρμακευτικές επιλογές σε αυτήν την περίπτωση, περιλαμβάνουν:



#### 1) Τοπικές Κρέμες

Για την ύφεση του κνησμού, χρησιμοποιούνται ευρέως διάφορες κρέμες και αλοιφές. Παραδείγματα αποτελούν, η κρέμα μενθόλης 2% με βάση το νερό, όπου η περιεκτικότητα 1-2% μενθόλης σε υδατική κρέμα επηρεάζει συγκεκριμένες αισθητηριακές νευρικές ίνες και καταστέλλει τον κνησμό που προκαλείται από την ισταμίνη (1,4) ή η γέλη μηλεϊνικής διμεθινδένης (Fenistil) (Hagenbeck C et al., 2021). Επίσης χρησιμοποιείται η λοσιόν «Calamine» η οποία περιέχει οξείδιο του ψευδαργύρου (ZnO) και 0.5% οξείδιο του σιδήρου (Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) και έχει αντικνησμώνεις αλλά και αντισηπτικές ιδιότητες. Η κρέμα «Diprobase» περιέχει υγρή παραφίνη, λευκή μαλακή παραφίνη, κετομακρογόλη και κετοστεαρυλική αλκοόλη και η αρχή πίσω από τη χρήση της είναι να παρέχει συμπτωματική ανακούφιση από τον κνησμό, χάρη στις ενυδατικές της ιδιότητες. Τέλος, η κρέμα «Balneum Plus» περιέχει ουρία, η οποία χάρη στις υδρόφιλες ιδιότητές της ενυδατώνει το δέρμα και λαυρομακρογόλες όπου μέσω της ιδιότητάς τους ως τοπικό αναισθητικό, έχουν καταπραϋντική δράση. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα των τοπικών ενυδατικών κρεμών, δεν έχει δοκιμαστεί ακόμα σε κλινικές δοκιμές, αν και φαίνεται πως παρέχουν παροδική ανακούφιση από τον κνησμό σε ορισμένες γυναίκες και κρίνονται ασφαλείς για χρήση κατά την κύηση (Walker KF et

al., 2020). Η τοπική θεραπεία παράλα αυτά, δεν επηρεάζει τις εργαστηριακές παραμέτρους ή το περιγεννητικό αποτέλεσμα (Hagenbeck C et al., 2021).

## 2) Ουρσοδεοξυχολικό Οξύ (UDCA)

Το Ουρσοδεοξυχολικό οξύ, είναι ένα τριτοταγές, υδρόφιλο, φυσικό παράγωγο χολικού οξέος με αντιχολοστατική δράση στον ανθρώπινο οργανισμό και έχει αρκετές δράσεις πρόληψης της χολόστασης και γι' αυτό αποτελεί το φάρμακο εκλογής για την Ενδοηπατική Χολόσταση της Κύησης (Jurk SM et al., 2021, Hagenbeck C et al., 2021).



**Εικόνα 12: Σκεύασμα του Ουρσοδεοξυχολικού οξέος**

Πηγή: <https://galenica.gr/product/ursosofalk/>

Ο μηχανισμός δράσης του φαρμάκου περιλαμβάνει τη μετατόπιση των υδρόφοβων χολικών οξέων για την εξασφάλιση της προστασίας τόσο των ηπατοκυττάρων όσο και των χοληφόρων πόρων. Μειώνει τα υψηλά επίπεδα χολικού οξέος, ενώ αυξάνει το επίπεδο του χηνοδεοξυχολικού οξέος, αποκαθιστώντας με αυτόν τον τρόπο την μειωμένη αναλογία γλυκίνης/ ταυρίνης. Μειώνει επίσης τα επίπεδα χολικού οξέος και χηνοδεοξυχολικού οξέος στο αμνιακό υγρό και στο ομφαλικό αίμα, επιδιορθώνοντας τη διαπλακουντιακή μεταφορά χολικού οξέος από τη μητέρα (Jurk SM et al., 2021, Piechota J et al., 2020, Ozkan S et al., 2015). Η μείωση αυτή στο αίμα του ομφαλίου λώρου, είναι πιθανό να οφείλεται σε αυξημένη ρύθμιση της έκφρασης της πρωτεΐνης MRP2 του πλακούντα (Walker KF et al., 2020). Επιδεικνύει προστατευτικό ρόλο για τα ηπατοκύτταρα και τα χολαγγειοκύτταρα έναντι των τοξικών επιδράσεων των χολικών οξέων και αποδεικνύεται ως καρδιοπροστατευτικό για το έμβρυο αναφορικά με τις τοξικές επιδράσεις των χολικών οξέων. Στους επιπρόσθετους μηχανισμούς δράσης του, περιλαμβάνονται η προστασία από τραυματισμό των χοληφόρων πόρων από τα υδρόφοβα χολικά οξέα, η αντικατάσταση των ηπατοτοξικών χολικών οξέων, η ανοσορύθμιση, η κυτταροπροστασία από την επαγόμενη από το χολικό οξύ απόπτωση

και η αυξημένη έκκριση δυνητικά ηπατοτοξικών ενώσεων από το ήπαρ αναστέλλοντας έτσι την απορρόφηση περισσότερων κυτταροτοξικών χολικών οξέων. (Ozkan S et al., 2015, Hagenbeck C et al., 2021)

Οι συστάσεις δοσολογίας ποικίλλουν, και κινούνται κυρίως μεταξύ των 10-15 mg/kg σωματικού βάρους ημερησίως ( Jurk SM et al., 2021, Piechota J et al., 2020, Ozkan S et al., 2015, Hagenbeck C et al., 2021). Η αρχική δόση χορήγησης από το στόμα είναι συνήθως 3×250 mg ή 2×500 mg. Όμως, η δοσολογία αυτή, μπορεί να τροποποιηθεί και να προσαρμοστεί ανάλογα με τα συμπτώματα της εγκύου. Η μέγιστη δόση που χορηγείται συχνά στο πλαίσιο δοκιμών, είναι τα 2000 mg (Hagenbeck C et al., 2021). Η απορρόφηση του γίνεται τόσο παθητικά- μέσω διάχυσης- στη νήστιδα και τον ειλέο, όσο και ενεργητικά στον περιφερικό ειλέο (Jurk SM et al., 2021). Η θεραπεία με UDCA είναι ασφαλής και έχει γενικά λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες περιορίζονται σε γαστρεντερικά συμπτώματα που κυμαίνονται από κολλώδη κόπρανα έως και διάρροια (Hagenbeck C et al., 2021), γεγονός που ευνοεί την ασφαλή χρήση του φαρμάκου στο τρίτο τρίμηνο (Ozkan S et al., 2015).

Η θεραπεία με Ουρσοδεοξυχολικό οξύ, μπορεί να αυξήσει τα μετρούμενα χολικά οξέα στον ορό. Το UDCA, αντιπροσωπεύει περίπου το 60% των συνολικών χολικών οξέων, και αυτό αξίζει να σημειωθεί ώστε να αποφευχθεί η παρερμηνεία των εργαστηριακών εξετάσεων και η επακόλουθη ένδειξη για τοκετό (Jurk SM et al., 2021).

### 3) S- αδενосуλομεθειονίνη (SAMe)

Η S- αδενосуλομεθειονίνη (SAMe), παράγεται από μεθειονίνη και τριφωσφορική αδενουσύνη (ATP), σε όλα τα κύτταρα των θηλαστικών και είναι ο κύριος πρόδρομος της γλουταθειόνης. Το ήπαρ είναι η βασική θέση στην οποία παράγεται και μεταβολίζεται. Είναι σημαντικός δότης ομάδας μεθυλίου και έχει καθοριστικό ρόλο στη βιοσύνθεση των φωσφολιπιδίων τα οποία είναι σημαντικά για τη διατήρηση της ρευστότητας των ηπατικών κυτταρικών μεμβρανών και την απέκκριση των μεταβολιτών των οιστρογόνων (Walker KF et al., 2020, Ozkan S et al., 2015, Hagenbeck C et al., 2021). Η ανάμειξη του ήπατος στην βιοσύνθεση της SAMe, μπορεί να επιφέρει ή να προδιαθέσει τα ηπατικά κύτταρα σε τραυματισμό (Walker KF et al., 2020).

Σε ζωικά μοντέλα, η SAMe έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη χολόσταση, αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης της, είναι ασαφής. Μελέτες για τη SAMe σε έγκυες γυναίκες με Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης ως μεμονωμένο παράγοντα ή πρόσθετο με δόση 400–1600 mg την ημέρα δεν έδειξαν κλινική υπεροχή έναντι της θεραπείας μόνο με UDCA (Hagenbeck C et al., 2021). Μία μέση δόση των 1000 mg/ ημέρα χρησιμοποιείται ως θεραπεία δεύτερης γραμμής, αφού έχει αποδειχθεί πως κατευνάζει τον κνησμό ενώ παράλληλα συντελεί στην μείωση του ικτέρου. Ωστόσο, σε μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη των Roncaglia et al., η SAMe αποδείχτηκε λιγότερο αποτελεσματική από το UDCA σε ο,τι αφορά στην ελάττωση των συγκεντρώσεων των χολικών οξέων, των τρανσαμινασών και της χολερυθρίνης στον ορό. (Jurk SM et al., 2021, Ozkan S et al., 2015)

#### 4) Ριφαμπικίνη

Η Ριφαμπικίνη είναι ένα ημισυνθετικό αντιβιοτικό με ευρύ φάσμα αντιμικροβιακής δράσης, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας της φυματίωσης όπου αποτελεί φάρμακο πρώτης γραμμής και στη θεραπεία εγκύων γυναικών (Jurk SM et al., 2021, Walker KF et al., 2020, Ozkan S et al., 2015, Hagenbeck C et al., 2021). Έχει την ικανότητα να μειώνει τα χολικά οξέα του ορού στη διαχείριση της Ενδοηπατικής Χολόστασης εκτός κύησης. Οι μηχανισμοί δράσης της στην Ενδοηπατική Χολόσταση της Κύησης, μπορεί να είναι συμπληρωματικοί με εκείνους του Ουρσοδεοξυχολικού οξέος και περιλαμβάνουν ενισχυμένη αποτοξίνωση και αποβολή των χολικών οξέων (Walker KF et al., 2020). Σε δόσεις των 150-300 mg/ ημέρα με μέγιστη δόση τα 600 mg/ ημέρα, μπορεί να θεωρηθεί ως θεραπεία τρίτης γραμμής για την νόσο (Jurk SM et al., 2021) και έχει αποδειχθεί αποτελεσματικός παράγοντας ως προς την ανακούφιση από τον κνησμό στο 77% των περιπτώσεων (Ozkan S et al., 2015). Εάν ο κνησμός επιμένει παρά την θεραπεία με Ουρσοδεοξυχολικό οξύ, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επιπρόσθετης χορήγησης Ριφαμπικίνης σε μεμονωμένες περιπτώσεις (Hagenbeck C et al., 2021).

#### 5) Χολεστυραμίνη

Η Χολεστυραμίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική λύση, αλλά έχει αποδειχθεί κατώτερη από το UDCA (Jurk SM et al., 2021). Κλινικά δεδομένα από ποικίλο αριθμό ερευνών, έχουν επισημάνει πως παρά το βελτιωμένο ποσοστό μητρικής νοσηρότητας, η χρήση της δεν διορθώνει τις επηρεασμένες βιοχημικές παραμέτρους και δεν παρέχει τελικά καλύτερη έκβαση για το έμβryo (Ozkan S et al., 2015). Ως ρητίνη ανταλλαγής ανιόντων, η Χολεστυραμίνη εμποδίζει την επαναρρόφηση των χολικών οξέων στην εντεροηπατική κυκλοφορία. Το επακόλουθο αυτής της δυσασποροφορικής θεραπείας είναι η στεατόρροια με απέκκριση λιποδιαλυτών βιταμινών, όπως είναι η Βιταμίνη Κ. Τα μειωμένα επίπεδα Βιταμίνης Κ μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντικές αιμορραγικές επιπλοκές κατά τον τοκετό σε μητέρες και νεογνά (Walker KF et al., 2021, Hagenbeck C et al., 2021) Επιπλέον δεν αποτελεί μια καλή επιλογή θεραπείας καθώς δεν είναι ένα εύγευστο προϊόν, απαιτεί συχνή δόση (8-16 gr/ ημέρα) και μπορεί να προκαλέσει δυσκοιλιότητα (Ozkan S et al., 2015).

#### 6) Δεξαμεθαζόνη

Η Δεξαμεθαζόνη, είναι ένα γλυκοκορτικοειδές που μειώνει τη σύνθεση της εμβρυϊκής και της μητρικής αδενοκορτικοτροπίνης (ACTH). Μειώνει επίσης την παραγωγή και την έκκριση των πρόδρομων οιστρογόνων, της δεϋδροεπιανδοστερόνης (DHEA) και της θειϊκής DHEA τόσο από τα μητρικά όσο και από τα εμβρυϊκά επινεφρίδια. Περισσότερο από το 50% των οιστρογόνων στη μητρική κυκλοφορία, προέρχεται από την εμβρυοπλακουντιακή μονάδα. Η μείωση των μητρικών συγκεντρώσεων οιστρογόνων μπορεί να είναι ένας μηχανισμός μέσω του οποίου να βελτιώσει την Ενδοηπατική Χολόσταση στην κύηση (Walker KF et al., 2020). Η υψηλή δόση Δεξαμεθαζόνης (12 mg/ ημέρα), έχει αποδειχθεί ότι δρα στη διόρθωση της χολοστατικής συμπτωματολογίας και των εργαστηριακών ευρημάτων. Είναι λιγότερο αποτελεσματική στη μείωση των



χολικών οξέων και της χολερυθρίνης και κρίνεται αναποτελεσματική ως προς την ανακούφιση από τον κνησμό (Ozkan S et al., 2015). Επιπλέον, υπάρχουν σημαντικές ανησυχίες σχετικά με τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στο νεογνό έπειτα από θεραπεία με επαναλαμβανόμενες υψηλές δόσεις (Hagenbeck C et al., 2021).

#### 7) Αντιισταμινικά

Η χρήση αντιισταμινικών στην Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης δεν έχει δοκιμαστεί σε κλινικές δοκιμές, αλλά φαίνεται να παρέχει συμπτωματική ανακούφιση από τον κνησμό σε ορισμένες γυναίκες (Walker KF et al., 2020, Hagenbeck C et al., 2021). Παραδείγματα αυτών των ουσιών αποτελούν η υδροξυζίνη σε δοσολογία 25-50 mg ημερησίως, η προμεθαζίνη, η χλωροφαιναμίνη και η τερφεναδίνη (Walker KF et al., 2020, Ozkan S et al., 2015). Μπορεί να προκαλέσουν υπνηλία και καταστολή, αλλά κατά τα άλλα η χρήση τους κατά την εγκυμοσύνη θεωρείται ασφαλής. Στο πλαίσιο των ανεπιθύμητων ενεργειών έχουν παρατηρηθεί τρόμος και διάρροια στα νεογνά με μακροχρόνια χορήγηση ορισμένων ανταγωνιστών H1 πρώτης γενιάς (χλωροφαιναμίνη, διφαινυδραμίνη, υδροξυζίνη) (Walker KF et al., 2020, Hagenbeck C et al., 2021).

#### 8) Άλλες Φαρμακευτικές Επιλογές

Η πλασμαφαίρεση έχει προταθεί πως είναι χρήσιμη στη θεραπεία της σοβαρής χολόστασης, αλλά δεν ανταποκρίνεται στην ιατρική θεραπεία σε μερικές αναφερόμενες περιπτώσεις (Ozkan S et al., 2015, Hagenbeck C et al., 2021). Επιπλέον, σε σοβαρό ανθεκτικό κνησμό, η ενδοσκοπική τοποθέτηση ρινοχοληφόρου σωλήνα ή η θεραπεία MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System), μπορούν να προσφέρουν βραχυπρόθεσμη και αποτελεσματική ανακούφιση. Λόγω ανεπαρκών μελετών, δεν υπάρχουν ενδείξεις αποτελεσματικότητας για άλλες θεραπευτικές επιλογές όπως η υπεριώδης ακτινοβολία, τα φυτικά φάρμακα και η φαινοβαρβιτάλη (Hagenbeck C et al., 2021).

### 3.7 Βιταμίνη K & Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης



Εικόνα 13: Πηγές Διατροφικής Πρόσληψης Βιταμίνης K

Πηγή: <https://www.mednutrition.gr/portal/efarmoges/leksiko-diatrofis/1363-vitamini-k>

Η Βιταμίνη Κ ανήκει στην ομάδα των λιποδιαλυτών βιταμινών (VIT A, D, E, K). Υπάρχουν δύο μορφές Βιταμίνης Κ που βρίσκονται στα τρόφιμα: η Βιταμίνη Κ1 (φυλλοκινόνη) και η Βιταμίνη Κ2 (μενακινόνη), ενώ οι λοιποί υποτύποι αποτελούν συνθετικές μορφές. Οι μενακίνονες ονομάζονται με βάση το μήκος των ακόρεστων πλευρικών αλυσίδων ισοπρενυλίου τους, που ταξινομούνται από MK-4 έως MK-13, με τις MK-4, MK-7 και MK-9 να είναι οι πιο διερευνημένες παραλλαγές της Βιταμίνης Κ2. Η Βιταμίνη Κ1 είναι ο πιο κοινός τύπος στο ανθρώπινο σώμα και μπορεί να ληφθεί μέσω τροφών όπως τα πράσινα λαχανικά, ενώ οι κρόκοι αυγών, το κοτόπουλο, το βοδινό κρέας, τα λαχανικά και τα τρόφιμα που έχουν υποστεί ζύμωση έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε Βιταμίνη Κ2. Επιπλέον, η Βιταμίνη Κ2 παράγεται από τη μικροχλωρίδα του εντέρου μέσω υποδοχέων (κατηγορίας Β τύπου I και Niemann- Pick C1-Like 1) που έχουν πρόσφατα αναγνωρισθεί ως ρυθμιστές της απορρόφησης της Βιταμίνης Κ στο έντερο. (Cemortan M et al., 2022)

Στο λεπτό έντερο, η Βιταμίνη Κ δεσμεύεται από τα χολικά άλατα, ακολουθούμενη από απορρόφηση στα εντεροκύτταρα, αφού ενσωματωθεί από συγκεκριμένες λιποπρωτεΐνες (που περιέχουν απολιποπρωτεΐνη-A και απολιποπρωτεΐνη-B48) και εκκρίνεται στο λεμφικό σύστημα και στο αίμα. Όλες οι μορφές Βιταμίνης Κ, ιδιαίτερα η Βιταμίνη Κ1 και η MK-7, φτάνουν στη συνέχεια στο ήπαρ. Τα χυλομικρά, που περιέχουν Βιταμίνη Κ και λιποπρωτεΐνες, εισέρχονται στα ηπατοκύτταρα με ενδοκυττάρωση και συζεύγνυνται με την απολιποπρωτεΐνη-B100 προτού επιστρέψουν στην κυκλοφορία του αίματος. Αυτά τα μόρια υφίστανται αλλαγές στην κυκλοφορία του αίματος, που χαρακτηρίζονται από προσθήκη και αφαίρεση σωματιδίων απολιποπρωτεΐνης. Τα σωματίδια χοληστερόλης LDL μεταφέρουν μόρια Βιταμίνης Κ μέσω της κυκλοφορίας του αίματος, όπου προσλαμβάνονται από τους υποδοχείς LDL στους ιστούς στόχους (όπως ο εγκέφαλος, η καρδιά, οι αρτηρίες, ο χόνδρος και τα οστά). (Cemortan M et al., 2022)

Πέρα από τις λειτουργίες της αναφορικά με την παραγωγή μυελίνης του κεντρικού νευρικού συστήματος και την ευρύτερη ανάμειξή της στις λειτουργίες και την ανάπτυξη του εγκεφάλου κατά την προγεννητική περίοδο, η Βιταμίνη Κ είναι ένας από τους συμπαράγοντες που καθορίζουν τη διαδικασία πήξης του αίματος, δρώντας μέσω της προθρομβίνης (παράγοντας II) και άλλων παραγόντων (VII, IX, X). Επομένως, έχει σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση των πηκτικών παραγόντων του αίματος. (Cemortan M et al., 2022)

Γαστρεντερικές διαταραχές όπως Κοιλιοκάκη, Κυστική Ίνωση, Ελκώδης Κολίτιδα και Χολόσταση, συμπεριλαμβανομένης και της Ενδοηπατικής Χολόστασης της Κύησης, μπορεί να βλάψουν τη λειτουργία του παγκρέατος αλλά και των χοληφόρων, με αποτέλεσμα τη δυσαπορρόφηση λιπιδίων. Αυτές οι διαταραχές, μπορεί να οδηγήσουν σε κακή απορρόφηση βιταμινών και ως αποτέλεσμα, υποβιταμίνωση Κ. Δεδομένων των γνωστών επιδράσεων της Βιταμίνης Κ, ο αυξημένος κίνδυνος για αιμορραγικές επιπλοκές κατά τη διάρκεια ή και μετά τον τοκετό, μπορεί να είναι αποτέλεσμα αυτών των μηχανισμών δυσαπορρόφησης και της επακόλουθης υποβιταμίνωσης. Η δυσαπορρόφηση της Βιταμίνης Κ μπορεί να προκληθεί από στεατόρροια, η οποία είναι

μια άμεση αλλά ασυνήθιστη επιπλοκή της Ενδοηπατικής Χολόστασης της Κύησης. (Cemortan M et al., 2022)

Στον έλεγχο ρουτίνας, τα επίπεδα της Βιταμίνης Κ προσδιορίζονται έμμεσα, έπειτα από αξιολόγηση εναλλακτικών δεικτών όπως είναι ο χρόνος προθρομβίνης. Όμως, ο χρόνος προθρομβίνης, είναι πιθανότερο να φανερώσει μια ψευδή δραστηριότητα της Βιταμίνης Κ, συγκριτικά με το πραγματικό της επίπεδο. Έτσι, ο παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης ως αποτέλεσμα της εξέτασης, αποτελεί πιθανώς ένα καθυστερημένο σημάδι υποβιταμίνωσης Κ κι έτσι αυτή η μέθοδος μπορεί να τροποποιήσει λανθασμένα, το ακριβές ποσοστό της ανεπάρκειας σε Βιταμίνη Κ. (Cemortan M et al., 2022)

Ο ακριβής ρόλος της Βιταμίνης Κ σε γυναίκες με Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης, παραμένει ασαφής. Σε μία έρευνα των Keynon et al., η οποία περιλάμβανε 70 γυναίκες εκ των οποίων οι 11 δεν λάμβαναν κάποιο συμπλήρωμα της βιταμίνης, βρέθηκε αυξημένη επίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών μετά τον τοκετό (Furrer R et al., 2016). Οι αιμορραγικές αυτές επιπλοκές είτε πριν είτε κατά τη διάρκεια είτε και μετά τον τοκετό, είναι πιθανόν να συνεισφέρουν αρνητικά στην εμβρυϊκή θνησιμότητα (Ozkan S et al., 2015).

Αναφορικά με τη χρήση της χολεστυραμίνης ως θεραπευτικής αγωγής για την Ενδοηπατική Χολόσταση της Κύησης και καθώς η ουσία αυτή μπορεί να ενεργοποιήσει τους μηχανισμούς δυσαπορρόφησης οι οποίοι αφορούν τόσο τα διαιτητικά λιπίδια όσο και τις λιποδιαλυτές βιταμίνες όπως είναι η Βιταμίνη Κ, κρίνεται λογική η χορήγηση συμπληρώματος Βιταμίνης Κ σε δοσολογία 10 mg/ ημέρα (Piechota J et al., 2020, Ozkan S et al., 2015). Οι Ozkan et al., προτείνουν η χορήγηση αυτή να γίνεται καθ' όλη στη διάρκεια της κύησης. Σε ένα γενικό πλαίσιο, η Βιταμίνη Κ, χορηγείται προφυλακτικά, προκειμένου να προστατεύσει από τον κίνδυνο της αιμορραγίας (Smith DD & Rood KM, 2020). Όμως, αυτή η χορήγηση δεν αποτελεί τεκμηριωμένη πρακτική, και τελικά ο ρόλος της Βιταμίνης Κ στην κύηση είναι αμφισβητήσιμος (Furrer R et al., 2016, Smith DD & Rood KM, 2020).

## Κεφάλαιο 4 Τοκετός και Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης



Εικόνα 14

Πηγή: <https://www.paidorama.com/mia-kaisariki-tomi-einai-enas-toketos>

### 4.1 Χρόνος Τοκετού

Δεδομένου ότι είναι δύσκολο να προβλεφθεί η έκβαση του εμβρύου μέσα από τυπικές δοκιμές εμβρυϊκής παρακολούθησης, είναι προτιμότερο να γεννηθεί το έμβρυο μόλις επιβεβαιωθεί η πνευμονική του ωριμότητα. Η γενική άποψη η οποία επικρατεί, προτείνει ότι ο τοκετός δεν πρέπει να καθυστερεί πέρα από τις 37-38 εβδομάδες σε ασθενείς με Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης (Ozkan S et al., 2015). Ο πρόωρος τοκετός προβλέπεται σε περιπτώσεις όπου δεν υπάρχει βελτίωση των κλινικών παραμέτρων αλλά αντιθέτως παρουσιάζεται έξαρση των κλινικών σημείων (Piechota J et al., 2020).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του Βασιλικού Κολλεγίου Μαιευτήρων/ Γυναικολόγων, συστήνουν πρόκληση τοκετού ή καισαρική τομή σε επιπλεγμένες με Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης κύσεις, σε ασθενείς με σοβαρές βιοχημικές διαταραχές στις 37<sup>+0</sup> εβδομάδες κύησης (Piechota J et al., 2020).

Τα επίπεδα χολικού οξέος στον μητρικό ορό, θα πρέπει να αποτελούν μέρος στη διαδικασία λήψης αποφάσεων που αφορούν στον καλύτερο χρόνο τοκετού. Ο χρόνος τοκετού καθορίζεται εξατομικευμένα, σε μια κοινή διαδικασία λήψης αποφάσεων με τη μέλλουσα μητέρα (Hagenbeck C et al., 2021). Ο κίνδυνος εμβρυϊκού θανάτου, θα πρέπει να συγκρίνεται με τον πιθανό κίνδυνο της προωρότητας και της νοσηρότητας που προκύπτει από έναν ιατρογενή πρόωρο τοκετό, και η απόφαση για την περάτωση της κύησης θα πρέπει να λαμβάνεται μεμονωμένα. (Piechota J et al., 2020, Ozkan S et al., 2015)

Από τον Δεκέμβριο του 2020, η νέα γερμανική κατευθυντήρια γραμμή AWMF S2k που αφορά στην πρόκληση τοκετού, παρέχει συστάσεις για τη διαχείριση εγκύων με Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης. Σύμφωνα με αυτές τις οδηγίες, ο χρόνος πρόκλησης του τοκετού θα πρέπει να αποφασίζεται ανάλογα με τη συγκέντρωση των χολικών οξέων στο μητρικό αίμα. Πιο συγκεκριμένα:

- Για επίπεδα χολικών οξέων  $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ :

Συστήνεται πρόκληση τοκετού μεταξύ 34<sup>+0</sup>- 36<sup>+0</sup> εβδομάδων κύησης

- Για επίπεδα χολικών οξέων  $< 100 \mu\text{mol/L}$ :

Συστήνεται πρόκληση τοκετού μεταξύ 37<sup>+0</sup>- 38<sup>+0</sup> εβδομάδων κύησης. (Jurk SM et al., 2021, Hagenbeck C et al., 2021)

Λόγω της έλλειψης ενιαίων συστάσεων που βασίζονται σε τυχαιοποιημένες μελέτες, η βέλτιστη αντιμετώπιση συνιστάται στην περάτωση της κύησης την 36<sup>η</sup>- 37<sup>η</sup> εβδομάδα, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις επιπέδων χολικών οξέων που ξεπερνούν τα 40  $\mu\text{mol/L}$  (Piechota J et al., 2020).

## 4.2 Τρόπος Τοκετού

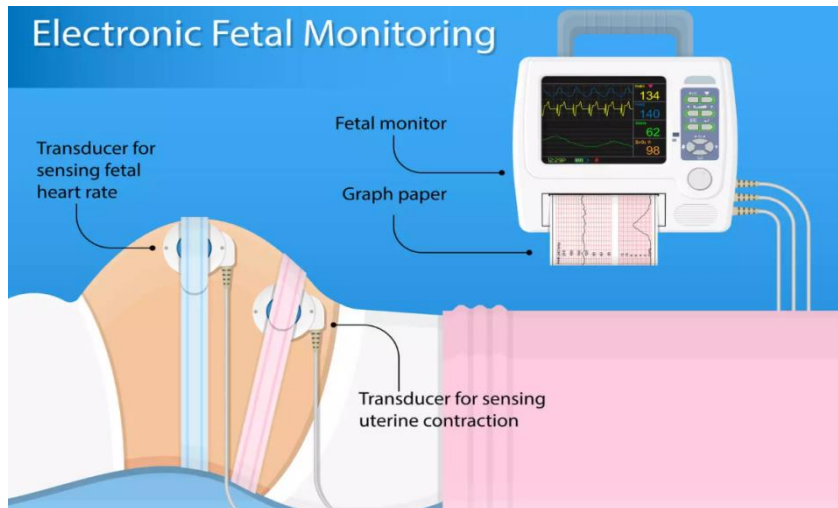
Οι έγκυες γυναίκες με Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης δεν φαίνεται να παρουσιάζουν αυξημένα ποσοστά επεμβατικού τοκετού ή καισαρικής τομής σε σύγκριση με γυναίκες που δε φέρουν τη διαταραχή (Girling J et al., 2022). Η απόφαση για τον τρόπο γέννησης, θα πρέπει να βασίζεται σε συνήθεις μαιευτικές ή ιατρικές ενδείξεις, καθώς δεν υπάρχει απόλυτη ένδειξη για καισαρική τομή (Jurk SM et al., 2021, Piechota J et al., 2020, Girling J et al., 2022, Hagenbeck C et al., 2021). Εάν υπάρχει ένδειξη για προγραμματισμένο πρόωρο τοκετό, η ομάδα των αρμόδιων επιστημόνων, οφείλει να εξετάσει το ενδεχόμενο της πρόκλησης τοκετού, εκτός εάν συντρέχουν άλλοι λόγοι που καθιστούν ορθότερη την διεκπεραίωση του τοκετού με καισαρική τομή (Girling J et al., 2022).

## 4.3 Παρακολούθηση κατά τον τοκετό

Εφόσον, μία έγκυος η οποία είναι διεγνωσμένη με Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης, εισέλθει σε κολπικό τοκετό είτε έπειτα από αυτόματη έναρξη είτε έπειτα από ιατρογενή πρόκληση τοκετού, η ομάδα που παρακολουθεί την κύηση θα πρέπει να λάβει υπόψη ορισμένες παραμέτρους. Εάν η γυναίκα έχει προϋπάρχουσες μαιευτικές ή ιατρικές παθήσεις που επηρεάζουν τη λήψη αποφάσεων σχετικά με την εμβρυϊκή παρακολούθηση κατά τον τοκετό, αυτές θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά το αρχικό στάδιο σχεδιασμού της ενδογεννητικής φροντίδας. (Girling J et al., 2022)

Σε γυναίκες με ήπια ICP (μέγιστα χολικά οξέα 19- 39  $\mu\text{mol/L}$ ) και χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου, η ενδογεννητική φροντίδα μπορεί να ακολουθήσει τις συνήθεις κατευθυντήριες οδηγίες. Σε γυναίκες με μετρίου βαθμού ICP (μέγιστα χολικά οξέα 40- 99  $\mu\text{mol/L}$ ), η απόφαση για συνεχή ηλεκτρονική παρακολούθηση του εμβρύου, είναι

αποτέλεσμα της συνύπαρξης άλλων παραγόντων κινδύνου, καθώς το όφελος της διαδικασίας αυτής είναι αβέβαιο. Σε γυναίκες με σοβαρή ICP (μέγιστα χολικά οξέα 100  $\mu\text{mol/L}$  ή περισσότερο) και εφόσον υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων περιγεννητικών εκβάσεων, θα πρέπει να παρέχεται συνεχής ηλεκτρονική εμβρυϊκή παρακολούθηση. (Girling J et al., 2022)



**Εικόνα 15: Μηχάνημα Καρδιοτοκογραφικής Παρακολούθησης**

Πηγή: <https://www.beingtheparent.com/electronic-fetal-monitoring-during-labor-and-delivery/>

Οι γυναίκες που εμφανίζουν μέτριο ή σοβαρό βαθμό της διαταραχής, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να έχουν κερωσμένο αμνιακό υγρό με μηκόνιο, γεγονός που επηρεάζει την ανάγκη για συνεχή καρδιοτοκογραφική παρακολούθηση κατά τον τοκετό, καθώς πλέον πρόκειται για μία κύηση υψηλού κινδύνου (Girling J et al., 2022, Αντωνάκου ΑΑ & Παπουτσή ΔΓ, 2019). Η ομάδα των επαγγελματιών υγείας οφείλει να είναι προετοιμασμένη κατάλληλα για την αντιμετώπιση όλων των καταστάσεων που σχετίζονται με αυτήν την κύηση υψηλού κινδύνου, όπως είναι η εμβρυϊκή δυσχέρεια, το κερωσμένο αμνιακό υγρό αλλά και η αιμορραγία κατά τη διάρκεια ή και μετά τον τοκετό. Συστήνεται να πραγματοποιείται έλεγχος ηπατικής λειτουργίας της εγκύου κατά την έναρξη του τοκετού καθώς είναι πιθανό να επηρεαστούν οι ηπατικοί παράγοντες, ως αποτέλεσμα της διαταραγμένης ηπατικής λειτουργίας. (Αντωνάκου ΑΑ & Παπουτσή ΔΓ, 2019)

#### **4.4 Αναισθησία κατά τον τοκετό**

Δεν υπάρχουν μελέτες που να έχουν δείξει ότι οι έγκυες με Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης, χρειάζονται διαφορετικές επιλογές για αναλγησία και αναισθησία κατά τον τοκετό ή να πρέπει να ακολουθηθεί κάποιο διαφορετικό πρωτόκολλο φροντίδας (Girling J et al., 2022). Όμως εάν υπάρχει διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας της εγκύου, θα πρέπει να ενημερώνεται ο αρμόδιος Αναισθησιολόγος ώστε να προβεί σε ορθή επιλογή της επισκληριδίου αναλγησίας (Αντωνάκου ΑΑ & Παπουτσή ΔΓ, 2019).



#### **4.5 Το 3<sup>ο</sup> στάδιο του τοκετού**

Αν και είναι γνωστός ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγικών επιπλοκών κατά τη διάρκεια ή μετά τον τοκετό, τα αποτελέσματα από μία μελέτη ελέγχου και μία μελέτη κοόρτης, δεν έδειξαν αυξημένο κίνδυνο επιλόχειας αιμορραγίας. Επομένως, αναφορικά με το τρίτο στάδιο του τοκετού, θα πρέπει να ακολουθούνται οι συνήθεις οδηγίες για την τυπική φροντίδα και διαχείριση κατά τη διάρκειά του. (Girling J et al., 2022)

## Κεφάλαιο 5 Μεταγεννητική Παρακολούθηση

### 5.1 Παρακολούθηση μετά τον τοκετό

Κατά κανόνα, η διαταραχή υποχωρεί πλήρως μέσα σε μερικές μέρες έως και 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό, και τα εργαστηριακά ευρήματα ομαλοποιούνται πλήρως. Μία εμμένουσα κατάσταση μετά τον τοκετό συμβαίνει σπάνια και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Εάν οι εργαστηριακές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας εξακολουθούν να είναι μη φυσιολογικές, οφείλουν να ληφθούν υπόψη άλλα αίτια ηπατικής δυσλειτουργίας. Ένας υπερηχογραφικός απεικονιστικός έλεγχος του ήπατος συστήνεται σε αυτές τις περιπτώσεις, ιδίως εάν τα συμπτώματα εμμένουν για περισσότερο από 4-6 εβδομάδες μετά τον τοκετό, ώστε να αποκλειστεί η μεθηπατική απόφραξη καθώς η Ενδοηπατική Χολόσταση της Κύησης είναι συχνή σε ασθενείς με χολολιθίαση (Jurk SM et al., 2021). Τα ηπατικά ένζυμα και ιδιαίτερα οι τρανσαμινάσες, θα πρέπει να παρακολουθούνται το αργότερο μετά από 6 εβδομάδες και σε περίπτωση επίμονα αυξημένων επιπέδων τους, η ασθενής θα πρέπει να ζητήσει γνωμάτευση και από εξειδικευμένο Ηπατολόγο ενώ θα πρέπει παράλληλα να προγραμματίζεται τακτική παρακολούθηση εξατομικευμένα. (Hagenbeck C et al., 2021)

Νέα στοιχεία υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διαφόρων διαταραχών του ήπατος, των χοληφόρων, του παγκρέατος, του μεταβολισμού και του ανοσοποιητικού συστήματος. Παραμένει όμως ασαφές, εάν η κύηση ενεργοποιεί τον μηχανισμό της νόσου ή εάν αυτές οι διαταραχές προϋπήρχαν υποκλινικά πριν από αυτήν. (Hagenbeck C et al., 2021)

Τα μεταλλαγμένα γονίδια μπορούν να εντοπιστούν μέσω της ακολουθίας Sanger και της ακολουθίας πίνακα NGS. Ο γενετικός έλεγχος μετά από μία κύηση με αυτά τα κλινικά χαρακτηριστικά, θα μπορούσε να γίνει σε μεμονωμένη περίπτωση αναφορικά με τις όψιμες συνέπειες. Η παρουσία ετερόζυγων παραλλαγών του γονιδίου ABCB4 το οποίο σχετίζεται με τη νόσο, ευνοεί τα επακόλουθα της νόσου των ηπατοχοληφόρων. Εάν από τον γενετικό έλεγχο διαπιστωθεί ότι μία ασθενής φέρει μια μετάλλαξη του γονιδίου ABCB4 τότε κρίνεται χρήσιμο να συζητηθεί η δια βίου θεραπεία με Ουρσοδεοξυχολικό οξύ σε συνδυασμό με ετήσιο υπερηχογραφικό απεικονιστικό έλεγχο του ήπατος καθώς και τακτικό προσδιορισμό των εργαστηριακών παραμέτρων. (Jurk SM et al., 2021, Hagenbeck C et al., 2021)



## 5.2 Αντισύλληψη και Ενδοηπατική Χολόσταση Κύησης



Εικόνα 16: Διάφορες Αντισυλληπτικές Μέθοδοι

Πηγή: <https://www.drpaschalidou.gr/gynaikologia/kaloitheis-pathiseis/antisyllipsi>

Παρά την παρουσία ορμονικών ζητημάτων στον μηχανισμό παθογένεσης της νόσου, η χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών δισκίων σε γυναίκες με ιστορικό Ενδοηπατικής Χολόστασης Κύησης δεν αντενδείκνυται μετά την ομαλοποίηση των βιοχημικών παραμέτρων (Ozkan S et al., 2015).

Ο κίνδυνος για εμφάνιση χολόστασης, αυξάνεται και εκτός εγκυμοσύνης. Τα φάρμακα που περιέχουν οιστρογόνα, όπως είναι τα αντισυλληπτικά, μπορεί να προκαλέσουν συμπτώματα που ομοιάζουν με αυτά της Ενδοηπατικής Χολόστασης Κύησης. Με τη χρήση σκευασμάτων μόνο με προγεσταγόνο (συστημικά ή ενδομήτρια σπειράματα) ο κίνδυνος εμφανίζεται μειωμένος. (Hagenbeck C et al., 2021)

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, συνιστά κατά κύριο λόγο τη χορήγηση αντισυλληπτικών δισκίων που περιέχουν μόνο προγεσταγόνο. Άλλες επιλογές αποτελούν τα ενδομήτρια σπειράματα με προγεσταγόνο ή τα εμφυτεύματα ετονογεστρέλης (WHO, 2015).

Τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά δισκία, μπορούν να συνταγογραφηθούν, ύστερα από αυστηρή αξιολόγηση οφέλους- κινδύνου υπό την προϋπόθεση ότι το όφελος υπερνικά τον κίνδυνο (Jurk SM et al., 2021).

## 5.3 Μελλοντική Κύηση

Η υποτροπή της νόσου σε επόμενη κύηση είναι αρκετά συχνή και συμβαίνει στο 60-70% (Jurk SM et al., 2021, Piechota J et al., 2020, Hagenbeck C et al., 2021). Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για τη γυναίκα να εμφανίσει κάποια ηπατοχολική νόσο, όπως διαταραχές της χοληδόχου κύστης και χολαγγειίτιδα, καθώς επίσης είναι πλέον επιρρεπής στην εμφάνιση καρδιαγγειακών και ανοσολογικών νοσημάτων όπως ο Σακχαρώδης Διαβήτης, ο Υποθυρεοειδισμός ή η νόσος του Crohn (Jurk SM et al., 2021). Παροδικά

υποτροπιάζοντα συμπτώματα μπορεί επίσης να εμφανιστούν με τη θεραπεία ορμονικής διέγερσης χωρίς όμως αυτό να επηρεάζει τη συνέχισή της στον φυσικό ή τον τροποποιημένο φυσικό κύκλο της γυναίκας (Hagenbeck C et al., 2021).

#### **5.4 Ο ρόλος της Μαίας**

Η μαία σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να γνωρίζει τον μηχανισμό παθογένεσης της διαταραχής, να είναι σε θέση να αναγνωρίσει τα σημάδια της νόσου και να ανιχνεύσει εγκαίρως τις εγκύους που πιθανόν πάσχουν από αυτήν. Επιπλέον, η μαία είναι υπεύθυνη ώστε να παραπέμψει τη γυναίκα στον αρμόδιο επαγγελματία υγείας εφόσον κρίνεται απαραίτητος περαιτέρω έλεγχος ώστε να τεθεί ορθά η διάγνωση και να διαμορφωθεί ένα πλάνο διαχείρισης της κατάστασης τόσο κατά την κύηση όσο και για τον τοκετό. Είναι αρμόδια να συμβουλευτεί την έγκυο, να την ενημερώσει για την τρέχουσα κατάστασή της και να την καθησυχάσει, δίνοντας έμφαση στην πλήρη υποστροφή των συμπτωμάτων μετά τον τοκετό (Αντωνάκου ΑΑ & Παπουτσής ΔΓ, 2019). Τέλος, οφείλει να τονίσει πως τόσο ο κοιλικός τοκετός όσο και ο θηλασμός δεν αντενδείκνυνται στην περίπτωση της Ενδοηπατικής Χολόστασης Κύησης (Ozkan S et al., 2015). Με τον τρόπο αυτόν, δίνεται βήμα στη γυναίκα για να λάβει ενεργό ρόλο στο πλάνο φροντίδας της και στη λήψη των αποφάσεων σχετικά με την περάτωση του τοκετού σε ό,τι αφορά στο χρόνο, τον τρόπο και τη χρήση αναλγησίας συζητώντας με τους επαγγελματίες υγείας και εκφράζοντας τις επιθυμίες της (Αντωνάκου ΑΑ & Παπουτσής ΔΓ, 2019).

## Επίλογος

Η Ενδοηπατική Χολόσταση της Κύησης αποτελεί μία αναστρέψιμη ηπατική διαταραχή στην κύηση η οποία προκαλεί κνησμό χωρίς εξάνθημα, σε συνδυασμό με αύξηση των χολικών οξέων, των τρανσαμινασών και περιστασιακά της χολερυθρίνης και έχει συσχετιστεί με πληθώρα σοβαρών επιπλοκών με κυριότερη τον ενδομήτριο εμβρυϊκό θάνατο (Palmer KR et al., 2019). Αποτελεί πολυπαραγοντικό νόσημα και στον μηχανισμό της παθογένεσης περιλαμβάνονται γενετικοί, ορμονικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες (Walker KF et al., 2020).

Η θεραπεία ξεκινά συνήθως με τη συνεργασία της γυναίκας με την μαία και τον μαιευτήρα ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις χρειάζεται και η συμβολή άλλων εξειδικευμένων ιατρών (παθολόγος, δερματολόγος, ηπατολόγος).

Το Ουρσοδεοξυχολικό οξύ (UDCA) το οποίο συνταγογραφείται τακτικά και αποτελεί το φάρμακο εκλογής για τη νόσο, βελτιώνει τις βιοχημικές παραμέτρους και μειώνει σε περιορισμένη κλίμακα τον κνησμό (Palmer KR et al., 2019).

Σε κάθε περίπτωση συστήνεται εξατομικευμένη διαχείριση που παρέχει τεκμηριωμένη καθοδήγηση στη λήψη των αποφάσεων για τη γυναίκα και δε προτείνεται η συνήθης εφαρμογή ενός τυπικού πρωτοκόλλου διαχείρισης. Τα επιστημονικά στοιχεία, συμπεριλαμβανομένων των οφελών και των κινδύνων θα πρέπει να παρουσιάζονται από την ομάδα υγειονομικής περίθαλψης στην ασθενή μαζί με τις διαθέσιμες επιλογές αντιμετώπισης με τρόπο σαφή και κατανοητό.

## Παράρτημα

### • Γενικές Διατροφικές Συστάσεις για την Χολόσταση

- 1) Μείωση της συνολικής πρόσληψης λίπους, του κορεσμένου λίπους (ζωικής προέλευσης) και της προσλαμβανόμενης χοληστερόλης από τυροκομικά προϊόντα, κρέας, αυγά και γλυκά
- 2) Προτιμάται η χρήση ελαιόλαδου, αλλά με μέτρο
- 3) Λιγότερο τηγάνισμα, περισσότερο βράσιμο και ψήσιμο
- 4) Τακτικά και μικρά γεύματα
- 5) Αφθονα υγρά

Πηγή:<https://maternacare.gr/klinikes-plhrofories/pathologia-kyhshs/xolostasi-kyhshs/>

### • Τρόφιμα που πρέπει να αποφεύγονται

- 1) Ομάδα ψωμιού: τα προϊόντα που περιέχουν γάλα και λίπος, πίτες, γλυκά, φρέσκα ζυμαρικά με αυγά, κρουασάν, αρτοσκευάσματα με αυγά και λίπος
- 2) Ομάδα λίπους: βούτυρο, μαγιονέζα, ζωικό λίπος, ζωμός κρέατος και λιπαρές σούπες, ξηροί καρποί και ελιές
- 3) Ομάδα κρέατος: λιπαρά κρέατα, αλλαντικά, λουκάνικα, μπέικον, εντόσθια
- 4) Ομάδα ψαριού: παχιά ψάρια όπως σαρδέλες, σολωμός, θαλασσινά, παστά
- 5) Ομάδα γάλακτος: πλήρες γάλα, ολόπαχα γιαούρτια, λιπαρά τυριά, τυριά σε κρέμα, πλήρες σοκολατούχο γάλα, σοκολάτα ή γλυκά που περιέχουν σοκολάτα, παγωτά, κρέμα γάλακτος
- 6) Ομάδα λαχανικών: λαχανικά με κρέμα ή λίπος/ λάδι, ραδίκια, χόρτα, λάχανο, μπάμιες, αγγούρι, μελιτζάνες, τουρσί, κρεμμύδια, ραπανάκια
- 7) Ομάδα φρούτων: αβοκάντο

Πηγή:<https://www.dimosthenopoulos.gr/arthra/%CE%B4%CE%B9%CE%B1%CF%84%CF%81%CE%BF%CF%86%CE%B9%CE%BA%CE%B7-%CF%85%CF%80%CE%BF%CF%83%CF%84%CE%B7%CF%81%CE%B9%CE%BE%CE%B7/pathiseis-peptikou/genikes-systaseis-gia-holostasi/>

### • Τρόφιμα που επιτρέπονται

- 1) Ομάδα ψωμιού: λευκό ψωμί ή σικάλεως, φρυγανιές, παξιμάδια, ρύζι καλοβρασμένο, πατάτες βραστές, φούρνου ή πουρέ, ζυμαρικά, κράκερ και μπισκότα χωρίς γάλα ή λίπος
- 2) Ομάδα κρέατος: άλιπο μοσχαρίσιο ή χοιρινό, κοτόπουλο (χωρίς δέρμα), αυγά (κατά προτίμηση το ασπράδι)
- 3) Ομάδα ψαριού: άλιπα ψάρια όπως βακαλάος, λιθρίνι, γλώσσα, μπαρμπούνι
- 4) Ομάδα λίπους: ελαιόλαδο, αλλά με μέτρο

- 5) Ομάδα γάλακτος: γαλακτοκομικά αποβουτυρωμένα ή έως 2% λιπαρά (γάλα, γιαούρτι), τυριά με χαμηλά λιπαρά ( ανθότυρο, τυρί τύπου «κότατζ», κατίκι Δομοκού)
- 6) Ομάδα λαχανικών: φρέσκα λαχανικά, κολοκυθάκια βραστά, τομάτα χωρίς φλούδα και σπόρια, καρότα καλά βρασμένα
- 7) Ομάδα φρούτων: φρέσκα φρούτα ή σε κομπόστα χωρίς σιρόπι, φυσικοί χυμοί και μαρμελάδες χωρίς σπόρια

Πηγή:<https://pzarganis.com/pregnancy/Cholestasispregnancy.html>

## Ενδεικτικό Πλάνο Διατροφής

### ΠΡΩΙΝΟ

Γάλα ή γιαούρτι 0-1,5% λιπαρά ή άπαχο τυρί

Ψωμί ή φρυγανιές

### ΕΝΔΙΑΜΕΣΑ

1 φρούτο εποχής

### ΜΕΣΗΜΕΡΙΑΝΟ – ΒΡΑΔΙΝΟ

Κρέας άπαχο ή ψάρι ή κοτόπουλο ή γαλοπούλα στήθος (χωρίς δέρμα)

Μικρή μερίδα ρύζι ή ζυμαρικό ή πατάτες βραστές (χωρίς σάλτσες και βούτυρο)

Ψωμί

Λαχανικά άφθονα (ωμά ή βραστά)

Ελαιόλαδο

### ΑΠΟΓΕΥΜΑ

1 φρούτο εποχής

Πηγή: <https://www.dimosthenopoulos.gr/arthra/%CE%B4%CE%B9%CE%B1%CF%84%CF%81%CE%BF%CF%86%CE%B9%CE%BA%CE%B7-%CF%85%CF%80%CE%BF%CF%83%CF%84%CE%B7%CF%81%CE%B9%CE%BE%CE%B7/pathiseis-peptikou/genikes-systaseis-gia-holostasi/>

## Βιβλιογραφία

- **Ξενογλώσσα Άρθρα:**

- 1) Jurk SM, Kremer AE, Schleussner E. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Dec 7];81(8):940. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8354350/>
- 2) Piechota J, Jelski W. Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature. *Journal of Clinical Medicine*. 2020 May 6;9(5):1361.
- 3) Palmer KR, Xiaohua L, Mol BW. Management of intrahepatic cholestasis in pregnancy. *The Lancet* [Internet]. 2019 Mar 2;393(10174):853–4. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32323-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32323-7/fulltext)
- 4) Walker KF, Chappell LC, Hague WM, Middleton P, Thornton JG. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 Jul 27; Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000493.pub3/full>
- 5) Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World Journal of Gastroenterology*. 2015 Jun 21;21(23):7134–41
- 6) Girling J, Knight CL, Chappell L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2022 Aug 9;
- 7) Hagenbeck C, Hamza A, Kehl S, Maul H, Lammert F, Keitel V, et al. Management of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Recommendations of the Working Group on Obstetrics and Prenatal Medicine – Section on Maternal Disorders. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* [Internet]. 2021 Aug 1;81(8):922–39. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8354365/>
- 8) Xiao J, Li Z, Song Y, Sun Y, Shi H, Chen D, et al. Molecular Pathogenesis of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2021 May 30 [cited 2022 Oct 22];2021:e6679322. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/cjgh/2021/6679322/>



- 9) Cemortan M, Sagaidac I, Cernetchi O. Assessment of vitamin K levels in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. BMC Pregnancy and Childbirth. 2022 Jul 1;22(1).
- 10) Furrer R, Winter K, Schäffer L, Zimmermann R, Burkhardt T, Haslinger C. Postpartum Blood Loss in Women Treated for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Obstetrics & Gynecology. 2016 Nov;128(5):1048–52.
- 11) SMITH DD, ROOD KM. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Clinical Obstetrics and Gynecology. 2020 Mar;63(1):134–51.
- 12) World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use [Internet]. www.who.int. 2015. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549158>

- **Βιβλία:**

- 1) Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Κλινική Ανατομία. Broken Hill Publishers LTD; 2016.
- 2) Καραπάντζος Η, Καραπάντζου Χ. Ανατομική του Ανθρώπου. Broken Hill Publishers LTD; 2018.
- 3) Hall JE. Guyton and Hall Ιατρική Φυσιολογία. 13th ed. Επιστημονικές Εκδόσεις ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε.; 2016.
- 4) Mulroney SE, Myers AK, Netter FH, G Anogianakis, Anogeianaki A, Georgios Koutsovitis. Βασικές Αρχές Φυσιολογίας του Ανθρώπου / Vasikes Arches Fysiologias tou Anthrōpou. Πασχαλιδης, Athēna: Paschalidēs; 2010.
- 5) Αντωνάκου ΑΑ, Παπουτσής ΔΓ. ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ. Broken Hill Publishers LTD; 2019

- **Ιστοσελίδες :**

- 1) <http://www.bartziokas.gr/maieutiki/egkimosini/endohpatiki-xolostasi-kyhshs>
- 2) <https://www.icpsupport.org/>
- 3) <https://eclass.upatras.gr/modules/document/file.php/MED1099/Ob-Gyn%20Guidelines.pdf>
- 4) <https://maternacare.gr/klinikes-plhrofories/pathologia-kyhshs/xolostasi-kyhshs/>
- 5) <https://www.dimosthenopoulos.gr/arthra/%CE%B4%CE%B9%CE%B1%CF%84%CF%81%CE%BF%CF%86%CE%B9%CE%BA%CE%B7-%CF%85%CF%80%CE%BF%CF%83%CF%84%CE%B7%CF%81%CE%B9%CE%BE%CE%B7/pathiseis-peptikou/genikes-systaseis-gia-holostasi/>

6) <https://pzarganis.com/pregnancy/Cholestasispregnancy.html>

• **Πηγές Εικόνων (Συγκεντρωτικά):**

- 1) <https://www.kekos.gr/2019/08/08/endoskopiki-palindromi-cholaggeio-pagkreatografia-ercp/>
- 2) <https://www.vasiliadis-books.gr/Vasiliadis-books/wp-content/uploads/2017/12/%CE%94%CE%B5%CE%AF%CF%84%CE%B5-%CE%91%CF%80%CF%8C%CF%83%CF%80%CE%B1%CF%83%CE%BC%CE%B1-%CF%84%CE%BF%CF%85-%CE%92%CE%B9%CE%B2%CE%BB%CE%AF%CE%BF%CF%85-72.pdf>
- 3) <https://www.kekos.gr/pathiseis-xoliforon/stenoseis-xoliforon>
- 4) <https://www.kekos.gr/2019/07/09/poia-einai-i-fysiologia-kai-oi-leitoyrgies-tis-cholis/>
- 5) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8181114/figure/fig2/>
- 6) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8181114/figure/fig1/>
- 7) <https://www.proionta-tis-fisis.com/energος-anathrakas-ti-einai-ofeli-hriseis-kai-profylaxeis/>
- 8) <https://www.sardabiopolymers.com/guar-gum/>
- 9) <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v23/i7/1125.htm>
- 10) [https://www.researchgate.net/figure/Salvia-miltiorrhiza-A-the-roots-of-S-miltiorrhiza-Danshen-B-and-Salvia\\_fig1\\_299522910](https://www.researchgate.net/figure/Salvia-miltiorrhiza-A-the-roots-of-S-miltiorrhiza-Danshen-B-and-Salvia_fig1_299522910)
- 11) <https://galenica.gr/product/ursofalk/>
- 12) <https://www.mednutrition.gr/portal/efarmoges/leksiko-diatrofis/1363-vitamini-k>
- 13) <https://www.paidorama.com/mia-kaisariki-tomi-einai-enas-toketos>
- 14) <https://www.beingtheparent.com/electronic-fetal-monitoring-during-labor-and-delivery/>
- 15) <https://www.drpaschalidou.gr/gynaikologia/kaloitheis-pathiseis/antisyllipsi>