

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2011 • Том 5 • № 4

**Беременность при первичном
склерозирующем холангите**

**Роль сочетанной патологии
в неудачных протоколах ЭКО**

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gyn.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел: +74956495495; e-mail: info@irbis-1.ru
Copyright © 2011 Издательство ИРБИС

БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ ПЕРВИЧНОМ СКЛЕРОЗИРУЮЩЕМ ХОЛАНГИТЕ

Александрова Е.А.¹, Бурневич Э.З.¹, Арион Е.А.²

¹ Кафедра терапии и профболезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

² Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева, Москва

Резюме: Первичный склерозирующий холангит – аутоиммунное заболевание, для которого характерны воспаление и склероз желчных протоков, что приводит к развитию вторичного билиарного цирроза печени. Многие пациенты с первичным склерозирующим холангитом находятся в репродуктивном периоде (средний возраст начала заболевания составляет 40 лет, однако описаны случаи заболевания и в других возрастных группах). Существует риск отрицательного влияния первичного склерозирующего холангита на мать (обострение ПСХ) и плод (внутриутробная гипоксия плода, преждевременные роды), но в целом прогноз для жизни матери и ребенка благоприятный (при отсутствии у беременной осложнений цирроза печени). У беременных с варикозным расширением вен пищевода наблюдается высокая материнская смертность. Урсодезоксихолевая кислота является препаратом выбора для лечения кожного зуда у беременных с первичным склерозирующим холангитом.

Ключевые слова: фертильность, беременность, первичный склерозирующий холангит, холестаз, урсодезоксихолевая кислота

Введение

Известно, что беременность и аутоиммунные заболевания оказывают влияние друг на друга [17]. Так, системная красная волчанка может обостряться во время беременности. При наличии системной красной волчанки в анамнезе женщины повышается вероятность развития преэклампсии, самопроизвольного аборта, мертворождения, преждевременного родоразрешения, задержки внутриутробного развития плода, полной поперечной блокады сердца новорожденного (при сравнении со здоровыми беременными женщинами) [8]. При ревматоидном артрите повышен риск задержки внутриутробного развития плода и преэклампсии [14]. После родов высок риск обострения аутоиммунного гепатита [2]. Данная статья посвящена влиянию первичного склерозирующего холангита на состояние беременной женщины и плода.

Первичный склерозирующий холангит

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) – хроническое заболевание печени неизвестной этиоло-

гии, для которого характерны воспаление и склероз желчных протоков, что приводит к развитию вторичного билиарного цирроза печени [1].

Распространенность ПСХ в популяции составляет от 0,1 до 1,3 на 100 тыс. населения (в Северной Европе и США встречается чаще, чем в Южной Европе и Азии) [1]. ПСХ в 2 раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин, средний возраст больных составляет 40 лет [10]. У 66–84% больных ПСХ сочетается с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника – чаще с язвенным колитом, реже с болезнью Крона. У 20% больных ПСХ выявляют другие аутоиммунные заболевания (помимо хронических воспалительных заболеваний кишечника), чаще всего это сахарный диабет и аутоиммунный тиреоидит [1].

Этиология ПСХ пока остается неясной, но предполагается влияние генетических факторов, бактериальных антигенов, нарушение миграции лимфоцитов, токсическое действие желчных кислот, при этом единой концепции по данному вопросу еще нет [7].

Негнойное деструктивное воспаление и сопутствующий склероз желчных протоков приводят к их сужению, что нарушает отток желчи, и развивается билиарная гипертензия. Чаще всего поражаются и мелкие, и крупные желчные протоки (в 75% случаев), реже – только мелкие (15%) или только крупные протоки (10%) [1]. Длительная билиарная гипертензия приводит к развитию цирроза печени [7].

Жалобы больных неспецифичны, чаще встречаются кожный зуд (50–70% больных), общая слабость (50–75%), желтуха (9–69%), тянущие боли в правом подреберье (16–60%), субфебрильная или фебрильная лихорадка (11–35%) [6]. При лабораторном исследовании выявляется синдром холестаза (повышение щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, билирубина), широкий спектр аутоантител: наиболее часто антинейтрофильные цитоплазматические антитела (у 26–94% больных), реже – антинуклеарные, антимитохондриальные, антикардиолипиновые, антитела к тиреопероксидазе и некоторые другие (более 20 видов аутоантител) [10]. Биопсия печени не всегда может подтвердить диагноз, т.к. поражение желчных протоков носит сегментарный характер [1; 10].

Необходимым условием для подтверждения ПСХ является проведение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии или магнитно-резонансной холангиографии. Характерные для ПСХ изменения –

«симптом четок» или «симптом жемчужных бус» (чередование суженных и нормальных или расширенных участков желчных протоков) и симптом «обгорелого дерева» (контрастирование крупных желчных протоков при отсутствии или недостаточном контрастировании мелких протоков) [1].

Препаратом выбора при консервативном лечении ПСХ является урсодезоксихолевая кислота в дозе 12-15 мг/кг/сут [1]. Урсодезоксихолевая кислота уменьшает клинические и лабораторные признаки холестаза, однако не улучшает выживаемость больных. С целью лечения кожного зуда у больных ПСХ применяют также фибраты и рифампицин, однако эти препараты противопоказаны при беременности [18].

При развитии локальных стриктур крупных желчных протоков проводят баллонную дилатацию и стентирование; при развитии цирроза печени методом выбора терапии является трансплантация печени [1].

ПСХ постоянно прогрессирующее заболевание, которое может сопровождаться такими осложнениями, как рецидивирующий бактериальный холангит, желчнокаменная болезнь, осложнениями цирроза печени (кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, спонтанный бактериальный перитонит, печеночная кома) [1]. При ПСХ в 7500 раз повышен риск развития холангиокарциномы, в 14 раз – рака поджелудочной железы и в 10 раз – рака толстой кишки, по сравнению с общей популяцией [16; 4].

Дифференциальный диагноз между дебютом первичного склерозирующего холангита и внутрипеченочном холестазе беременных представляет значительные трудности, т.к. симптомы (кожный зуд, желтуха) и лабораторные проявления (повышение активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамил-транспептидазы, иногда многократное, и менее выраженное повышение активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в сыворотке крови (< 300 Ед/л)) сходны [3; 5].

По данным мировой литературы влияние первичного склерозирующего холангита на беременность изучалось лишь на примере отдельных наблюдений и небольших групп женщин, крупные многоцентровые исследования по этому вопросу не проводились. В настоящее время продолжает изучаться взаимное влияние ПСХ и беременности, и рекомендации по ведению беременных с ПСХ основываются лишь на небольшом числе наблюдений подобных пациенток в разных странах [11].

Так как средний возраст больных с впервые диагностированным ПСХ составляет 40 лет, многие пациентки находятся в репродуктивном периоде [1]. Основные вопросы, которые беспокоят пациенток репродуктивного возраста с впервые выявленным ПСХ, – это влияние ПСХ на фертильность, беременность и роды [11]. В данной статье представлены результаты исследования этого вопроса в разных странах.

Фертильность

Wellge В.Е. с соавт. провели исследование, в которое были включены 229 женщин с ПСХ и их дети, а также 569 здоровых женщин с их детьми. Согласно этому исследованию ПСХ не снижает фертильность женщин. В проведенном исследовании количество детей у женщин с ПСХ и здоровых женщин статистически значимо не различалось [17].

Беременность

Наличие у беременной женщины диагноза ПСХ не является противопоказанием к прерыванию беременности [15]. В исследовании Janczewska I. с соавт. ни у кого из беременных женщин не развились осложнения ПСХ, требующие экстренного вмешательства [12]. Возможно, отсутствие декомпенсации заболевания печени у беременных в этих исследованиях было связано с небольшим числом беременных на стадии цирроза печени (4 из 10 больных).

В исследовании Wellge В.Е. с соавт. было показано, что у больных ПСХ беременность протекает с той же частотой акушерских осложнений, что и в общей популяции. Несмотря на большую частоту повышения активности ферментов печени в крови во время беременности (в 20% случаев) и после родов (32%), ПСХ не увеличивает материнскую смертность в период до и после родов [17].

У больных ПСХ, ранее не предъявлявших жалобы на кожный зуд и абдоминалгии, эти явления могут появиться впервые во время беременности [9]. Некоторые больные ПСХ, имевшие зуд ранее, отмечают значительное усиление во время беременности. Нестерпимый зуд может привести к самостоятельным преждевременным родам или являться показанием к индуцированию преждевременных родов [9; 13; 17].

Исходя из немногочисленных клинических наблюдений, можно сделать вывод о том, что ПСХ не увеличивает риск перинатальной смертности [11].

Роды

Wellge В.Е. с соавт. в течение 50 месяцев наблюдали беременных женщин с ПСХ и их детей (25 беременностей). В 21 случае у детей, родившихся в срок, отмечалось нормальное пери- и постнатальное развитие. В 4 случаях беременность закончилась самопроизвольным абортom, что не было связано с тяжестью ПСХ [17]. Kammeijer С. Q. с соавт. описали клиническое наблюдение беременной с ПСХ, у которой произошли преждевременные роды на 36-й неделе беременности. Ребенок родился здоровым, но были получены мекониевые околоплодные воды. После родов у женщины наблюдалось исчезновение зуда, но было отмечено повышение активности ферментов печени и билирубина; через несколько месяцев уровень активности ферментов печени и билирубина вернулись к значениям, зарегистрированным до беременности [13].

Ведение беременности при первичном склерозирующем холангите

При отсутствии у беременной женщины портальной гипертензии беременность ведется согласно акушерским показателям [9]. При наличии у женщины ПСХ на стадии цирроза печени целесообразно пройти процедуру эндоскопического лигирования варикозно расширенных вен пищевода до беременности, т.к. у беременных с циррозом печени существует высокий риск развития кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода [3].

Для лечения кожного зуда у беременных с ПСХ применяют урсодезоксихолевую кислоту в дозе 10-15 мг/кг/сут [13]. Показанием к назначению урсодезоксихолевой кислоты также является повышение активности печеночных ферментов в сыворотке крови [11]. В исследовании Wellge B.E. с соавт. 15 пациенток продолжали принимать во время беременности урсодезоксихолевую кислоту, 2 – азатиоприн (по поводу сочетания ПСХ с хроническим воспалительным заболеванием кишечника). Не было выявлено отрицательных эффектов этих препаратов на исход беременности, однако следует помнить о том, что азатиоприн является цитостатиком и противопоказан при беременности [17].

В исследованиях было показано, что урсодезоксихолевая кислота, назначенная во II и III триместрах беременности, не оказывала отрицательного влияния на плод [17]. Есть данные о применении урсодезоксихолевой кислоты в I триместре беременности, однако

количество больных недостаточно для выводов о безопасности препарата на этом сроке [3].

При наличии у беременной женщины портальной гипертензии существует высокий риск кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (до 25% случаев), чаще во II, начале III триместра беременности и в первые 2 недели после родов. Материнская смертность при кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода достигает 50%, поэтому необходимо проводить эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен пищевода, хирургическую коррекцию портальной гипертензии или трансплантацию печени до наступления беременности. Беременность противопоказана при высоком риске кровотечения (варикозно расширенные вены пищевода 3-4 степени), печеночной недостаточности и развитии злокачественных опухолей. В случае беременности у таких пациенток рекомендовано ее прерывание на ранних сроках (до 12 недель) [3].

Заключение

Первичный склерозирующий холангит редко встречается у беременных женщин. Хотя существует риск отрицательного влияния заболевания на мать (обострение ПСХ) и плод (внутриутробная гипоксия плода, преждевременные роды), в целом прогноз для жизни матери и ребенка благоприятный. При применении урсодезоксихолевой кислоты с целью купирования кожного зуда у беременных с ПСХ не отмечено отрицательного влияния на плод.

Литература:

1. Авдеев В.Г.//Гепатологический форум. – 2009. – № 1. – С. 24-32.
2. Давыдова Ю.В., Березенко В.С.//Жіночий Лікар. – 2010. – № 3. – С. 21-24.
3. Игнатова Т.М.//Клиническая гепатология. – 2009. – № 2. – С. 39-44.
4. Майстренко Н.А., Шейко С.Б., Алентьев А.В. и соавт.//Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 229-236.
5. Недогода В.В., Скворцов В.В., Скворцова З.С.//Лечащий врач. – 2003. – № 6. – С. 58-61.
6. Пономарев А.А.//Советская медицина. – 1990. – № 6. – С. 42-46.
7. Aron J.H., Bowls C.L.//Semin. Immunopathol. – 2009. – Vol. 31. – P. 383-397.
8. Bertsias G., Ioannidis J., Boletis J., et al.// Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 1. – С. 93-98.
9. Chapman R., Fevery J., Kalloo A., et al.// Hepatology. – 2010. – Vol. 51, No. 2. – P. 660-678.
10. Fallatah H.I., Akbar H.O.//Fallatah and Akbar Comparative Hepatology. – 2011. – Vol. 10, No. 9. – P. 1-7.
11. Gossard A., Lindor K.//Gut. – 2011. – Vol. 60, No 8. – P. 1027-1028.
12. Janczewska I., Olsson R., Hultcrantz R., et al.// Liver. – 1996. – Vol.16., No 5. – P. 326-330.
13. Kammeijer C.Q., De Man R.A., De Groot C.J.M.//Clinics and Practice. – 2011. – Vol. 1, No e55. – P. 111-113.
14. Lin H.-C., Chen S.-F., Lin H.-C., et al.//Ann. Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 69. – P. 715-717.
15. Mitra A.K., Patki P.S., Mitra S.K.//The Antiseptic. – 2008. – Vol. 105, No 4. – P. 193-196.
16. Schrupf E., Boberg K.M.//Gut. – 2003. – Vol. 52. – P. 165.
17. Wellge B.E., Sterneck M., Teufel A., et al.//Gut. – 2011. – Vol. 60, No 8. – P. 1117-1121.
18. Zein C.O., Lindor K.D.//Curr. Gastroenterol. Rep. – 2010. – Vol. 12, No 1. P. 13-22.

PREGNANCY WITH PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS

Alexandrova E.A.¹, Burnevich E.Z.¹, Arion E.A.²

¹ Department of Therapy and professional diseases, First MG MU them. I. M. Sechenov, Moscow

² Clinic of Nephrology, Internal and Occupational Diseases them. E.M. Tareev, Moscow

Summary: Primary sclerosing cholangitis (PSC) is autoimmune disease characterized by inflammation and sclerosis of the bile duct, which leads to the development of secondary biliary cirrhosis. Many women with primary sclerosing cholangitis are at reproductive age (mean age of onset is 40 years old, but the cases of the disease in other age groups were described). There is a risk of negative impact of primary sclerosing cholangitis in the mother (exacerbation PSC) and the fetus (intrauterine fetal hypoxia, premature birth), but overall prognosis for the mother and child is favorable (if pregnant does not have cirrhosis of the liver complications). Pregnant women with varicose veins of the esophagus have a high maternal mortality. Ursodeoxycholic acid is the drug of choice for the treatment of pruritus in pregnant women with primary sclerosing cholangitis.

Key words: fertility, pregnancy, primary sclerosing cholangitis, cholestasis, ursodeoxycholic acid