

ВАГІТНІСТЬ І ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Хронічні хвороби печінки, цироз і стан після трансплантації можуть спричиняти сексуальну дисфункцію та безпліддя. Крім того, перебіг хвороб печінки може погіршуватися під час або після вагітності й несприятливо впливати на здоров'я матері та дитини. У зв'язку з цим перед ухваленням рішення щодо вагітності потрібно провести детальне обстеження.

У жінок із хворобами печінки важливим аспектом є консультування щодо контрацепції. Контрацептиви, що містять лише прогестерон, асоціюються з мінімальним ризиком загострення хвороб печінки, а комбіновані гормональні препарати характеризуються вищим ризиком через уміст естрогену, який підвищує ймовірність тромбоемболічних ускладнень і росту аденом печінки. Через це комбіновані засоби протипоказані жінкам з анамнезом венозних тромбоемболій, аденوماми печінки, синдромом Бадда – Кіарі, декомпенсованим цирозом або проведеною трансплантацією печінки.

Хвороби печінки під час вагітності поділяються на три групи: специфічні для вагітності хвороби печінки (внутрішньопечінковий холестаз, гостра жирова дистрофія печінки, прееклампсія/еклампсія/HELLP-синдром, надмірне блювання вагітних); наявні раніше хвороби печінки, що загострюються під час вагітності (вірусні гепатити, метаболічні або автоімунні ураження печінки, стан після трансплантації печінки); не пов'язані з вагітністю хвороби печінки, що виникли під час вагітності. Оскільки ведення пацієнток з останньою групою хвороб не відрізняється від ведення невагітних пацієнтів, цей огляд містить рекомендації щодо ведення пацієнток перших двох груп.

НАЯВНІ ДО ВАГІТНОСТІ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

■ Вірусний гепатит А (ВГА)

ВГА не призводить до хронічного захворювання печінки та рідко відзначається під час вагітності. Хоча зазвичай прогноз ВГА є сприятливим, він здатен спричиняти передчасні пологи, особливо при розвитку в другому або третьому триместрі. ВГА також асоціюється з іншими гестаційними ускладненнями, як-от передчасним відшаруванням плаценти, проте нечасто.

Лікування є підтримувальним і не відрізняється від тактики для невагітних пацієнтів. ВГА не є перешкодою для природних пологів і грудного вигодовування. Захист новонародженого можливий шляхом уведення імуноглобуліну та/або вакцинації.

Зважаючи на фекально-оральний шлях передачі, зараженню під час грудного вигодовування можна запобігти, дотримуючись належної гігієни рук та інших заходів гігієни.

■ Вірусний гепатит В (ВГВ)

ВГВ під час вагітності є особливо небезпечним через ризик передачі від матері до дитини, тому всі вагітні мають проходити пренатальний скринінг на HBsAg. У HBsAg-позитивних матерів слід визначати рівень ДНК вірусу гепатиту В. Усім вагітним, які не мають імунітету, має проводитися активна імунізація шляхом вакцинації проти вірусу гепатиту В.

Критично важливим фактором є вірусне навантаження в матері. Зокрема, рівень ДНК вірусу гепатиту В <200 000 корелює з низьким рівнем вертикальної передачі вірусу. У разі вищих рівнів вірусного навантаження рекомендується лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом (ТДФ) починаючи з 24-28-го тижня вагітності та протягом 12 тижнів після пологів. Застосування ТДФ рекомендується як для вперше діагностованого, так і для хронічного ВГВ незалежно від ступеня фіброзу.

Ще одним показником високого ризику є позитивний статус за HBeAg. Якщо визначення рівня ДНК вірусу гепатиту В або HBeAg неможливе, Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує проводити лікування ТДФ усім HBsAg-позитивним жінкам.

Стратегії профілактики передачі вірусу дитині охоплюють уведення імуноглобуліну проти ВГВ протягом 12 годин після народження, а також вакцинацію в 0, 1-2 та 6 місяців. Комбінація вакцинації та раннього початку приймання ТДФ (із 16-го тижня вагітності) є не менш ефективною стратегією, ніж стандартна схема (імуноглобулін + вакцинація + початок приймання ТДФ із 28-го тижня), для профілактики передачі вірусу від матері до дитини в тих регіонах, де імуноглобулін до вірусу гепатиту В недоступний.

Жінкам з ВГВ рекомендуються природні пологи та грудне вигодовування. Відповідно до настанов Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки,

кесарів розтин рекомендований нелікованим жінкам азійської раси, які є HBeAg-позитивними та мають високе вірусне навантаження (ДНК вірусу гепатиту В $>7 \log_{10}$ копій/мл).

■ **Вірусний гепатит С (ВГС)**

Усі вагітні мають проходити скринінг за допомогою серологічного тесту на загальні антитіла до вірусу гепатиту С. Оскільки безпека препаратів прямої противірусної дії для вагітних залишається невстановленою, рутинна терапія ними не рекомендована.

Вагітні з високим рівнем РНК вірусу гепатиту С, особливо з коінфекцією ВІЛ, мають підвищений ризик вертикальної передачі вірусу.

У жінок з позитивними антитілами до вірусу гепатиту С слід уникати інвазивних процедур (наприклад, амніоцентезу) через підвищений ризик передачі інфекції від матері до дитини.

Оскільки антитіла передаються новонародженому, позитивний тест на антитіла до вірусу гепатиту С може зберігатися в дитини до 18 місяців. У зв'язку з цим обстеження новонароджених щодо ВГС слід відкласти до досягнення цього віку.

Для жінок з ВГС природні пологи та грудне вигодовування є безпечними й рекомендованими.

■ **Вірусний гепатит Е (ВГЕ)**

ВГЕ зазвичай має легкий безсимптомний перебіг у загальній популяції, проте у вагітних може проявлятися тяжкими ускладненнями. Оскільки стандартні противірусні препарати (рибавірин, інтерферон- α) протипоказані в період гестації, лікування ВГЕ під час вагітності ґрунтується переважно на підтримувальній терапії.

■ **Інфекції, спричинені вірусом простого герпесу**

Герпесвіруси рідко спричиняють гострий гепатит, але під час вагітності цей ризик значно підвищується. Ацикловір вважається безпечним для застосування у вагітних, тому рання діагностика та негайний початок терапії є критично важливими для успішного лікування.

■ **Холестатичні хвороби: первинний біліарний холангіт і первинний склерозивний холангіт**

За холестатичних захворювань фертильність зазвичай не порушується. Однак у 60% пацієнок зі стабільним перебігом первинного біліарного холангіту, які отримують лікування урсодезоксихолевою кислотою, виникає загострення хвороби під час вагітності. Аналогічно в жінок з первинним склерозивним холангітом під час вагітності часто розвиваються свербіж і жовтяниця, а в третини

пацієнок після пологів спостерігається підвищення рівнів печінкових ферментів.

■ **Автоімунні хвороби печінки**

Під час вагітності рекомендується продовжувати імуносупресивну терапію. У пацієнок з високою активністю хвороби до вагітності або з недостатньою імуносупресією під час вагітності спостерігається підвищений ризик післяпологових загострень. Кортикостероїди й азатіоприн вважаються безпечними для застосування під час вагітності, хоча їх використання пов'язане з підвищеним ризиком гестаційного діабету та гіпертензивних розладів вагітності.

■ **Хвороба Вільсона (ХВ)**

Хоча жінки з ХВ здатні завагітніти, їх потрібно інформувати про потенційні ризики безпліддя та викиднів. Лікування ХВ передбачає застосування цинку, D-пеніциламіну та трієнтину, які є безпечними для матері й дитини. Цинк можна продовжувати приймати без зменшення дози, тоді як дози D-пеніциламіну та трієнтину треба знижувати в другому та третьому триместрах через їхній негативний вплив на загоєння тканин.

■ **Метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки**

Вагітним з метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки слід рекомендувати корекцію харчування та фізичні вправи, оскільки їм властивий підвищений ризик материнських і фетальних ускладнень.

■ **Аденоми печінки**

Аденоми печінки потребують обстеження жінки перед зачаттям через ризик їхнього росту та розриву, пов'язаний з гормональними змінами під час вагітності. Аденоми розміром >5 см класифікують як новоутворення високого ризику, тому вони потребують або ретельного спостереження протягом вагітності, або хірургічного втручання до її настання (рис. 1).

■ **Цироз**

У жінок із цирозом без декомпенсації можливі успішні результати вагітності. Дослідження продемонстрували сприятливі материнські та фетальні наслідки у вагітних з показником MELD (Model for End-Stage Liver Disease) <6 балів, водночас у разі оцінки за MELD ≥ 10 балів слід утриматися від вагітності.

Портальна гіпертензія, незалежно від наявності цирозу, потребує особливої уваги. Для скринінгу варикозного розширення вен стравоходу слід виконати езофагогастроуденоскопію протягом



Рис. 1. Ведення вагітних з аденомами печінки

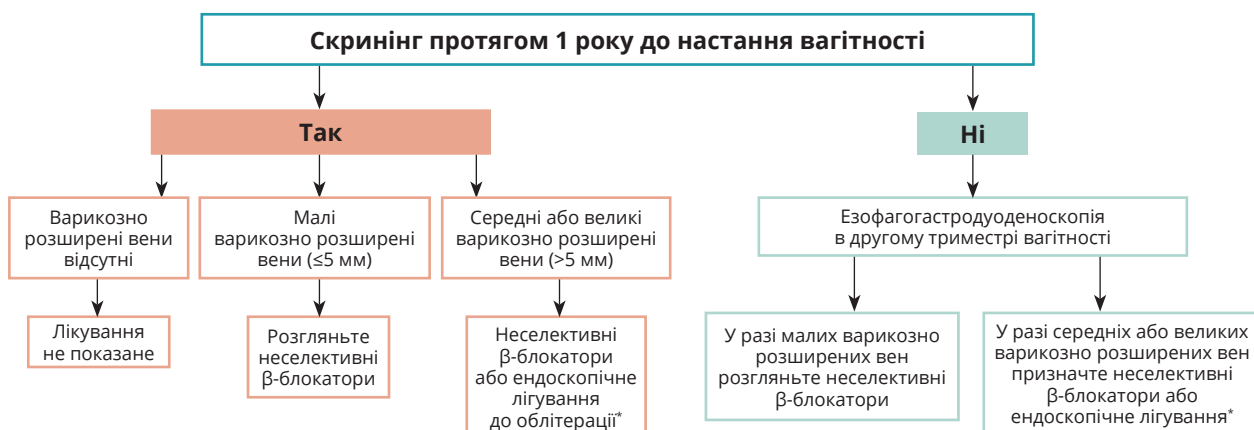


Рис. 2. Скринінг щодо варикозно розширених вен

Примітка. * За наявності ознак високого ризику кровотеч (червоні пухири, плями вишневого кольору) слід віддати перевагу ендоскопічному лігуванню.

року до вагітності або в другому триместрі (рис. 2). Якщо було виявлено середні або великі варикозно розширені вени, потрібно розпочати лікування неселективними β -блокаторами або виконати ендоскопічне лігування цих вен.

Трансплантація печінки

Після трансплантації рекомендується відкласти вагітність щонайменше на 1 рік і забезпечити 6 місяців стабільного функціонування печінки.

Перед плануванням вагітності потрібно ретельно переглянути імуносупресивну терапію. Препарати мікофенолової кислоти протипоказані під час вагітності та грудного вигодовування, тому пацієнткам, які отримують лікування цими препаратами, слід використовувати контрацепцію. Циклоспорин, такролімус, кортикостероїди й азатіоприн/6-меркаптопурин можна безпечно застосовувати як під час вагітності, так і в період лактації.

Застосування такролімусу у вагітних потребує частішого контролю рівня препарату в крові (що 2-4 тижні), ніж у невагітних пацієнтів. Інгібітори mTOR (сиролімус, еверолімус) не рекомендуються вагітним у зв'язку з недостатніми даними щодо їхньої безпеки.

ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ, ПОВ'ЯЗАНІ З ВАГІТНІСТЮ

Під час вагітності спостерігаються підвищення рівнів лужної фосфатази й α -фетопroteїну, а також легка гіпоальбумінемія (в усіх трьох триместрах). Для вагітності також характерне зниження рівнів печінкових трансаміназ, γ -глутамілтрансферази, білірубину та загальних жовчних кислот у сироватці внаслідок розведення крові. Часові межі розвитку специфічних для вагітності хвороб печінки представлено на рисунку 3.

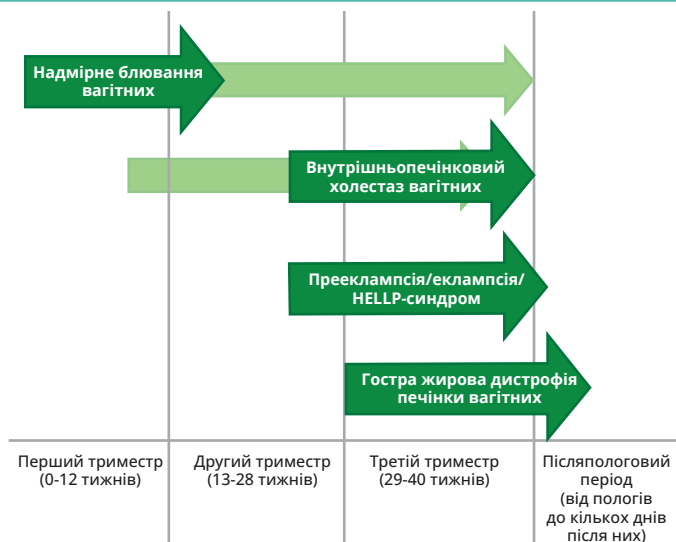


Рис. 3. Часові межі розвитку специфічних для вагітності хвороб печінки

■ **Надмірне блювання вагітних**

Це явище спостерігається в 0,35-2,0% випадків вагітності, зазвичай у першому триместрі. Воно характеризується стійким блюванням, що призводить до втрати понад 5% вихідної маси тіла, зневоднення та кетонурії. Тривале блювання може зумовлювати зміни рівнів печінкових ферментів, але за умов регідратації, вживання мікроелементів і застосування протиблювотних засобів ці зміни зазвичай нормалізуються. Якщо підвищення рівнів печінкових ферментів зберігається, слід виключити інші можливі його причини.

■ **Внутрішньопечінковий холестаза вагітних (ВХВ)**

ВХВ трапляється в 0,4-10% випадків вагітності. Його симптоми охоплюють генералізований свербіж, особливо виражений у ділянці долонь і підшов, без висипу, а також підвищення рівнів трансаміназ. У 80% випадків ВХВ розвивається після 30-го тижня гестації, хоча початок хвороби зазвичай припадає на другий або третій триместр. Діагноз встановлюється на підставі клінічних проявів і підтверджується вимірюванням постпрандіальної концентрації загальних жовчних кислот у сироватці крові: діагностичним є рівень >10 мкмоль/л.

Хоча ускладнення для матері зазвичай є легкими, ВХВ супроводжується значним ризиком несприятливих наслідків для плода (передчасних пологів, забруднення навколоплідних вод меконієм, асфіксії, затримання внутрішньоутробного розвитку). Виражене підвищення рівня жовчних кислот (>100 мкмоль/л) пов'язане з підвищеним ризиком післяпологового розвитку жовчнокам'яної хвороби, прогресивних уражень печінки, холангіту та навіть злоякісних новоутворень печінки.

Стандартним методом лікування є урсодезокси-холева кислота, яка є повністю безпечною під час

вагітності. Для моніторингу стану рекомендується щотижневе вимірювання постпрандіального рівня жовчних кислот у сироватці крові. Час розродження визначається залежно від рівня жовчних кислот (>10 , >40 , >100 мкмоль) і терміну вагітності на момент установлення діагнозу. Пологи можуть бути заплановані на ранній термін (37-39 тижнів) або передчасно (34-37 тижнів) залежно від тяжкості хвороби.

ГІПЕРТЕНЗИВНІ РОЗЛАДИ ВАГІТНОСТІ

■ **Прееклампсія/еклампсія/HELLP-синдром**

Прееклампсія – це стан, що характеризується вперше виниклою після 20-го тижня вагітності артеріальною гіпертензією, яка супроводжується ураженням кількох органів (нирковою, печінковою, неврологічною дисфункцією або порушенням зсідання крові / синдромом дисемінованого внутрішньосудинного зсідання). Еклампсію визначають як прееклампсію, ускладнену судомами. HELLP-синдром охоплює гемоліз, підвищення рівнів печінкових ферментів і тромбоцитопенію та є тяжким варіантом прееклампсії, який іноді може проявлятися без підвищення артеріального тиску. Пацієнтки можуть бути безсимптомними, але найчастіше скаржаться на жовтяницю, біль у животі, збільшення маси тіла, нудоту та блювання.

Лікування передбачає застосування антигіпертензивних препаратів і ретельний моніторинг показників зсідання крові, печінкових ферментів і протеїнурії. У тяжких випадках може знадобитися внутрішньовенне введення сульфату магнію для профілактики судом, кортикостероїдів – для дозрівання легень плода, а також планування розродження залежно від тяжкості стану. При легких і тяжких формах прееклампсії рекомендується розродження на 34-37-му тижні вагітності,

при еклампсії – негайне розродження. Для мінімізації ризику ускладнень під час пологів рівень тромбоцитів має перевищувати 100 тис./мкл.

Якщо в пацієнтки спостерігаються біль у животі, біль у плечі або гіпотензія, рекомендуються візуалізаційні обстеження абдомінальної ділянки, оскільки ці симптоми можуть свідчити про розрив аденоми печінки або печінкову кровотечу. Остаточним методом лікування є негайне розродження після стабілізації стану матері.

■ **Гостра жирова дистрофія печінки вагітних (ГЖДПВ)**

ГЖДПВ – це невідкладна патологія, що супроводжується значними показниками перинатальної та материнської смертності. На початкових стадіях захворювання може проявлятися неспецифічними симптомами, як-от нудота, блювання, біль у животі та втомлюваність. Проте ГЖДПВ здатна швидко прогресувати, спричиняючи множинні ускладнення, зокрема коагулопатію (52%), асцит (48%), гостру печінкову недостатність (47,3%), гостру ниркову недостатність (80%), енцефалопатію (18%), гепаторенальний синдром (4%), панкреатит (16%), поліорганну недостатність (2%), нецукровий діабет (іноді). Близько 60% пацієнток потребують інтенсивної терапії. Рівень материнської смертності становить 2-18%, перинатальної смертності – 7-11%.

Оскільки ГЖДПВ може швидко призводити до критичних станів, вирішальне значення має рання діагностика. Діагноз ґрунтується на клінічній картині та встановлюється за допомогою критеріїв Swansea. Ці критерії охоплюють блювання, біль у животі, полідипсію/поліурію, енцефалопатію, вміст білірубину >14 мкмоль/л, гіпоглікемію <4 ммоль/л,

уміст сечової кислоти >340 мкмоль/л, лейкоцитоз ($>11 \times 10^6$ /л) / асцит / «яскраву» печінку під час ультразвукового дослідження, вміст аланін- або аспартатамінотрансферази >42 МО/л, вміст амонію >47 мкмоль/л, вміст креатиніну >150 мкмоль/л, коагулопатію (протромбіновий час >14 с або активований частковий тромбопластиновий час >34 с), мікроезикалярний стеатоз під час біопсії печінки. Для підтвердження діагнозу потрібна наявність щонайменше 6 відхилень, які неможливо пояснити іншими причинами.

Єдиним рекомендованим методом лікування залишається термінове розродження після стабілізації коагулопатії, гіпоглікемії та метаболічного ацидозу. Критичний період не обмежується пологами, тому зберігається потреба в ретельному моніторингу в умовах відділення інтенсивної терапії. У тяжких випадках може знадобитися трансплантація печінки.

ОСОБЛИВОСТІ ПОЛОГІВ І ГРУДНОГО ВИГОДОВУВАННЯ

Керівні вказівки Американської та Європейської асоціацій з вивчення хвороб печінки однотайно підтримують вагінальні пологи при більшості патологій печінки. Однак рекомендації щодо грудного вигодовування відрізняються, особливо при ХВ. Американські фахівці не рекомендують грудне вигодовування через ризик порушення експресії гена АТР7В у тканинах молочної залози, що може спричинити дефіцит міді в немовляти. Європейські фахівці, навпаки, підтримують грудне вигодовування під час лікування, посиляючись на дослідження, котрі не виявили значних відмінностей у рівнях міді та цинку в грудному молоці пацієнток з ХВ порівняно зі здоровими матерями.

Література

Şajom Y.B., Gürbüz B., Balaban H.Y. Pregnancy & liver diseases. World Gastroenterology Organisation. 2025 Mar; 30 (1).