УДК 618.2+616.36

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ И БЕРЕМЕННОСТЬ: ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА

Е.Ю. Еремина, ГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет», г. Саранск

Еремина Елена Юрьевна *– e-mail: eeu61@mail.ru*

Представлены современные данные о наиболее часто встречающихся аутоиммунных заболеваниях печени, методах их диагностики и лечения. Особое внимание уделено аутоиммунным заболеваниям печени у беременных.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания печени, диагностика, лечение, беременность.

The article gives up-to-date information about the most frequent autoimmune liver diseases, diagnostics methods and treatment. The special attention is given to the autoimmune liver disease during pregnancy.

Key words: autoimmune liver disease, diagnostics, treatment, pregnancy.

К аутоиммунным заболеваниям печени (АИЗП) относятся аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), неклассифицируемые (атипичные) АИЗП: аутоиммунный холангит (АИХ), криптогенный (идиопатический, серонегативный) гепатит и цирроз, перекрестные синдромы: АИГ/ПБЦ, АИГ/ПСХ, АИГ/АИХ, АИГ/вирусный гепатит (С, В, В+С), ПБЦ/вирусный гепатит (С, В, В+С) и др. [1]. Показатели распространенности и заболеваемости АИЗП неуклонно растут [2], в т. ч. в связи с повышением качества диагностики, а регистрируются они в основном у женщин репродуктивного возраста. По данным D.C. Wolf, U.V. Raghuraman [3], заболеваемость АИЗП на 100 000 населения в Европе составляет для ПБЦ – 25–40 случаев в год, АИГ – 2,2–17 случаев в год, ПСХ – 1–6 случаев в год. АИГ встречается у 11–23% пациентов с хроническими заболеваниями печени и является причиной, как минимум, 2% всех случаев цирроза печени [4].

Клиническая симптоматика АИЗП чрезвычайно разнообразна. Она может длительное время протекать латентно при наличии умеренно выраженных транзиторных лабораторных изменений, малосимптомно, с единичными симптомами, не влияющими значительно на состояние больных, характеризоваться симптомокомплексом острого гепатита, цирроза печени или манифестировать осложнениями в терминальной стадии заболевания [5]. АИЗП нуждаются в многоэтапной дифференциальной диагностике с вирусными гепатитами, метаболической патологией (алкогольным или неалкогольным стеатозом, стеатогепатитом), поражениями печени при глистных инвазиях (описторхоз и др.), болезнью Вильсона–Коновалова и гемохроматозом, раком печени и холангиокарциномой, а также с лекарственными поражениями печени [6]. Этим объясняется значительный объем диагностических исследований, назначаемый подобным пациентам. Он включает в себя общий анализ крови, исследование сывороточного билирубина и его фракций, холестерина, общего белка и белковых фракций, АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП, Ig A, M, G, ЦИК, СРБ, коагулограммы, ревматоидного фактора, LE-клеток, серомаркеров вирусных гепатитов В, С, Д, G, ТТ, ЦМВ-инфекции, мочевой кислоты, сывороточного железа, ОЖСС, ферритина, трансферрина, церулоплазмина, меди в крови и в суточной моче, сывороточных онкомаркеров (α-фетопротеин, СА 19-9, КЭА) и серологических маркеров АИЗП. К последним относятся аутоантитела к клеточным и субклеточным структурам, из которых наиболее часто используются в клинической практике антинуклеарные (ANA) и антимитохондриальные (AMA) антитела, антитела к пируватдекарбоксилазному комплексу (AMA-M2), к гладким мышечным клеткам (SMA), к микросомам печени или почек 1-го типа (LKM1), к растворимому печеночному антигену (SLA), к печеночно-панкреатическому антигену (LP), к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) [7].

Скрининг на АИЗП должен проводиться при наличии впервые выявленных признаков поражения печени, особенно, если они сочетаются с анемией и др. цитопениями, гипер-γ-глобулинемией, аутоиммунными заболеваниями, наследственностью по аутоиммунной патологии; при немотивированном повышении АЛТ, АСТ, ЩФ и билирубина независимо от выраженности изменений; при сочетании гепатоспленомегалии с лабильностью размеров печени и селезенки; наличии артралгий, кожного зуда, гиперпигментации кожи, синдрома Шегрена и других ассоциированных с АИЗП состояний.

Инициировать иммунопатологические процессы в печени способны многие факторы, но чаще всего вирусы гепатитов А, В, С, корь, факторы окружающей среды, избыточная инсоляция (в т. ч. солярии), лекарственные средства (чаще всего гормональные контрацептивы, диклофенак, кетоконазол, некоторые фосфолипидсодержащие гепатопротекторы, интерфероны и др.) [3,8,9]. Обсуждается вероятность генетической восприимчивости к АИЗП, связанной с аллелями C4AQO и с HLA гаплотипов B8, B14, DR3, DR4, DW3. Установлено, например, что ген С4А связан с развитием АИГ у более молодых пациентов, HLA DR3-положительные пациенты более подвержены раннему и агрессивному течению заболевания с меньшей чувствительностью к медикаментозной терапии, HLA DR4-положительные пациенты более склонны к внепеченочным проявлениям болезни [3,10].

В целом ряде случаев АИЗП у женщин впервые диагностируется в связи с беременностью. Приказом Минздравсоцразвития РФ от 2007 г. [11] утвержден перечень медицинских показаний для искусственного прерывания беременности, к числу которых АИЗП (за исключением тяжелых осложнений цирроза печени) не относятся, а значит, врачу придется решать индивидуально многие сложные

вопросы, связанные с возможностью пролонгирования беременности и ее ведением, родами и послеродовым периодом у таких пациенток. Следует признать, что информация о развитии и течении беременности при АИЗП, а также об их взаимном влиянии крайне скудная. Обычно приводятся данные о том, что АИЗП сопровождаются явлениями гипогонадизма, следствием чего является отсутствие овуляции, аменорея и редкое возникновение беременности. Тем не менее, на практике нарушение репродуктивной функции у таких пациенток встречается крайне редко, поэтому на ранних стадиях АИЗП беременность возможна, и она возникает чаще, чем на поздних стадиях. Возникновение и сохранение беременности у женщин с АИЗП обусловлено естественными иммуносупрессивными механизмами, обеспечивающими в большинстве случаев благополучное завершение беременности [12, 13]. Развитие и сохранение беременности возможно еще и благодаря адекватно проводимой терапии, позволяющей женщине планировать беременность на период ремиссии.

АИГ в настоящее время определяется как не разрешающийся, преимущественно перипортальный гепатит, протекающий с гипер-γ-глобулинемией, тканевыми аутоантителами и поддающийся иммуносупрессивной терапии. Выделяют 2 типа АИГ [14]. АИГ 1-го типа (его прежние названия «люпоидный гепатит», «аутоиммунный хронический активный гепатит») ассоциируется с высокими титрами ANA и SMA. АИГ 2-го типа характеризуется наличием антител LKM-l, направленных против цитохрома P-450 11DG; начинается чаще в детском возрасте, протекает остро, с множеством внепеченочных проявлений; прогрессирует в цирроз быстрее, чем гепатит 1-го типа (в течение 3 лет соответственно у 82 и 43% больных).

Клинические варианты АИГ [3]: 1. Малосимптомный или бессимптомный, когда случайно выявляется повышение АЛТ, АСТ. 2. Острое начало болезни с тяжелым течением вплоть до развития фульминантной печеночной недостаточности (особенно тяжелый прогноз у пациентов с острым началом болезни по типу острого вирусного гепатита с признаками холестаза, асцитом, повторными эпизодами острой печеночной энцефалопатии). 3. АИГ с доминирующими внепеченочными проявлениями (артралгии, лихорадка, полимиозит, лимфаденопатия, пневмонит, плеврит, перикардит, миокардит, фиброзирующий альвеолит, гломерулонефрит, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, узловая эритема, «маски» системной красной волчанки, ревматоидного артрита, васкулитов, аутоиммунного тиреоидита и др.) [15].

Чаще всего АИГ дебютирует неспецифическими симптомами – слабостью, утомляемостью, анорексией, снижением работоспособности, миалгиями и артралгиями, повышением температуры до субфебрильных цифр, дискомфортом в верхней части живота, умеренной желтушностью кожи и склер, кожным зудом. В отличие от вирусного гепатита, заболевание прогрессирует, и в течение 1–6 мес. появляются признаки АИГ. Развернутая клиника АИГ характеризуется астеническим синдромом, лихорадкой, прогрессирующей желтухой, гепатоспленомегалией, артралгиями, миалгиями, тяжестью в правом подреберье, геморрагической сыпью, не исчезающей при надавливании и оставляющей после себя коричневато-бурую пигментацию, волчаночной или узловатой эритемой, очаговой склеродермией, «сосудистыми звездочками».

Основными дагностическими критерями АИГ [16–18] являются повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТП, IgG в сыворотке крови, гипер-γ-глобулинемия, увеличение СОЭ, данные пункционной биопсии печени, высокий титр серологических маркеров АИГ (ANA, SMA и LKM-1 (в титрах не менее 1:80 у взрослых и 1:20 у детей, хотя титр антител может колебаться, а иногда они вообще исчезают, особенно во время лечения ГКС).

Беременность у пациенток с АИГ, особенно при невысокой активности процесса, встречается нередко, т. к. этим заболеванием страдают преимущественно женщины молодого возраста (70–80% больных АИГ составляют женщины [3]). Аменореей и бесплодием обычно сопровождается высокая активность печеночного процесса. Однако и она не исключает развития у женщины беременности, поскольку лечение ГКС изолированно или в сочетании с азатиоприном приводит к ремиссии заболевания, поддерживаемой низкими, редко – средними дозами препаратов, на фоне которой репродуктивная функция у женщин восстанавливается. Эффективная терапия приводит к значительному увеличению выживаемости больных АИГ даже на стадии цирроза печени, поэтому пациентки способны иметь беременность и роды (нередко повторные) на протяжении заболевания, в т. ч. после перенесенной трансплантации печени [7, 19, 20].

Течение беременности у больных АИГ и влияние беременности на течение заболевания характеризуется неоднозначно. Большинство исследователей [5, 13] считают, что беременность у пациенток с АИГ на фоне ремиссии, поддерживаемой ГКС, в т. ч. на стадии компенсированного цирроза печени, без признаков портальной гипертензии, не представляет большого риска для женщины и плода. Обострений заболевания во время беременности, как правило, не наблюдается, лабораторные показатели улучшаются, возвращаясь после родов к уровню, отмечавшемуся до беременности [13]. Вместе с тем, описаны случаи значительного ухудшения состояния беременной, требующие увеличения дозы ГКС. Однако контролированные исследования не проводились, и не ясно, с чем было связано ухудшение состояния. При высокой активности АИГ, не корригируемой ГКС, состояние беременной может ухудшаться, возможно развитие печеночной недостаточности, гестоза, отслойки нормально расположенной плаценты, кровотечений в последовом и послеродовом периоде. Беременные женщины с АИЗП имеют более высокий риск преэклампсии, плацентарной недостаточности и выкидышей. Патология плода может выражаться в признаках внутриутробной гипоксии, гипотрофии и недоношенности вследствие плацентарной недостаточности. Перинатальная смертность может достигать в этих случаях 64,5% [3, 13]. По данным L. Candia et al. [20], основанным на наблюдениях за 97 беременными с АИГ, у 47 из них отмечалось обострение в период беременности, у 5 – клиническое улучшение и у 45 – стабилизация заболевания. Материнская смертность зарегистрирована в 2 случаях, а перинатальная смертность в 4%.

Вероятность обострения АИГ существует в первой половине беременности или же в ближайшем послеродовом периоде (у 52% пациенток) [21, 22]. Обострение во время беременности обычно бывает связано с нераспознанным до ее развития активным печеночным процессом, однако и в этом случае во второй половине беременности активность АИГ,

как правило, снижается, что позволяет снизить дозу ГКС до минимально эффективной. Нормальное завершение беременности отмечается у большинства женщин с АИГ. В нашей практике имеется позитивный опыт наблюдения за 7 женщинами с АИЗП во время беременности, в т. ч. 1 – после перенесенной ортотопической трансплантации печени.

Больная С., 25 лет. Диагноз: АИГ 1-го типа, малосимптомное течение, акт. 1–2-й ст. Наблюдается в течение 3 лет. Первые симптомы (слабость, тяжесть в правом подреберье) появились в 2007 г. на фоне применения гормональных контрацептивов. При обследовании выявлено повышение СОЭ, АЛТ до 3N, АСТ до 2N, гипер-γ-глобулинемия. Был диагностирован «лекарственный гепатит». На фоне лечения состояние несколько улучшилось, однако активность трансаминаз не снижалась. В динамике было выявлено прогрессирующее повышение ANA. В связи с подозрением на АИГ гепатопротекторы были отменены, назначен преднизолон 20 мг/сут., на фоне которого состояние больной заметно улучшилось и активность трансаминаз нормализовалась на 14-й день лечения. После этого преднизолон был постепенно отменен в течение 3 мес. В связи с малосимптомностью клиники больной была проведена биопсии печени, но результат был сомнительный (АИГ?), было рекомендовано повторить биопсию при активизации процесса. Повторная биопсия печени, проведенная на фоне 3-кратного повышения уровня трансаминаз и роста ANA, подтвердила диагноз АИГ. Позднее, в связи с настойчивым желанием пациентки иметь ребенка и отмечаемой в результате ГКС-терапии клинико-биохимической ремиссии в течение 3 мес. после отмены ГКС было принято решение о пролонгировании развившейся беременности. На 12-й неделе беременности пациентку прооперировали в связи с острым флегмонозным аппендицитом, в послеоперационном периоде назначался цефалоспорин 3-го поколения. На сроке 18 недель произошел выкидыш, после чего состояние больной вновь ухудшилось, увеличились размеры печени, активность трансаминаз возросла в 3,5 раза. Был назначен преднизолон в дозе 30 мг/сутки на 1 мес. с последующим снижением дозы до поддерживающей (10 мг), однако в процессе динамического наблюдения дважды приходилось возвращаться к предшествующим более высоким дозам. В итоге отменить преднизолон удалось лишь спустя 4 мес. Повторная беременность наступила на фоне клинико-биохимической ремиссии АИГ, протекала без осложнений и закончилась своевременными родами методом кесарева сечения (по акушерским показания) здорового мальчика. Спустя 3 недели после родов отмечалось повышение уровня трансаминаз до 2,5 N и ANA. Назначен преднизолон 25 мг/сут., который после нормализации уровня трансаминаз был постепенно отменен спустя 2 мес. От кормления грудью с начала лечения было решено отказаться. В настоящее время наблюдение за пациенткой продолжается. Состояние ее удовлетворительное. Ребенок здоров.

Неблагоприятные исходы беременности у пациенток с АИГ наблюдаются в 26% случаев, в т. ч. в 9% – серьезные осложнения, которые, по данным C. Schramm et al. [22], ассоциированы с наличием антител к SLA/LP. Частота не осложненных родов снижается по мере прогрессирования АИГ. Наоборот, частота самопроизвольного прерывания беременности и внутриутробной смерти плода увеличивается. В этой связи пациенткам АИГ на стадии цирроза печени должно быть предложено прерывание беременности на ранних ее сроках (до 12 нед.), хотя она может быть сохранена при настойчивом желании женщины, если цирроз печени не сопровождается признаками декомпенсации и выраженной портальной гипертензией, сопровождающейся высоким риском жизнеугрожающего кровотечения (чаще развивается во II или начале III триместра беременности). Материнская смертность в этих ситуациях достигает 50–90% [14]. Частота развития кровотечений из вен пищевода у беременных, страдающих циррозом печени, составляет 19–27%, но абсолютно противопоказана для беременности только III степень варикозного расширения вен пищевода, в т. ч. с эрозивно-язвенным эзофагитом. При I и II степени без явлений эзофагита возможно сохранение беременности, но пациентки нуждаются в эндоскопическом контроле на протяжении всей беременности. Поскольку такой контроль нереален в большинстве родовспомогательных учреждений, риск от пролонгирования беременности при наличии варикозного расширения вен пищевода чрезвычайно велик. Следует учитывать, что во II триместре даже у здоровых женщин может развиться преходящее варикозное расширение вен пищевода и желудка как следствие увеличения объема крови.

ПБЦ – это хроническое холестатическое гранулематозное деструктивное воспалительное заболевание мельчайших желчных протоков, обусловленное аутоиммунными реакциями, приводящее к длительному холестазу и циррозу печени [13]. ПБЦ часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями, эндокринными нарушениями (полигландулярная недостаточность), а также с эрозивно-язвенными кровотечениями, карциномой печени, остеопорозом и др. Заболевание в большинстве случаев развивается у женщин после 40 лет, однако возможно и в более раннем возрасте. У молодых женщин заболевание манифестирует кожным зудом, как правило, во II–III триместрах беременности, однако расценивается чаще всего как внутрипеченочный холестаз беременных. Диагностика ПБЦ становится возможной значительно позднее, при прогрессировании симптоматики, что нередко происходит при повторных беременностях или приеме пероральных гормональных контрацептивов.

Типичная симптоматика ПБЦ включает в себя выраженную слабость, кожный зуд, холестатическую желтуху, гепатоспленомегалию, боли в костях и мышцах, гиперпигментацию кожи, ксантелазмы. На поздних стадиях присоединяются печеночная недостаточность, портальная гипертензия, асцит и варикозное расширение вен пищевода. Характерно повышение ЩФ, ГГТП, холестерина, желчных кислот, билирубина, снижение протромбинового индекса, гипокальциемия (из-за нарушения всасывания витамина D), повышение IgM (в 75% случаев), титра AMA или AMA-M2 (в 95% случаев), которые часто коррелируют с активностью ПБЦ, могут обнаруживаться на доклинической стадии и не исчезают на протяжении всего периода болезни. Случаи AMA-негативного ПБЦ обычно расцениваются как аутоиммунная холангиопатия [23].

Дифференциальная диагностика ПБЦ проводится с обструкцией внепеченочных желчных ходов; лекарственным холестазом (AMA отсутствуют, а отмена лекарств чаще всего приводит к обратному развитию процесса); холангиокарциномой; ПСХ и АИГ; саркоидозом; билиарным циррозом при муковисцидозе. Развитие ПБЦ у женщин стимулируют

эстрогены, которые во время беременности дополнительно вырабатываются в фетоплацентарном комплексе. Именно поэтому ПБЦ часто манифестируют кожным зудом именно во время беременности.

Данные о влиянии ПБЦ на течение беременности немногочисленны и противоречивы. В большинстве работ значительное нарастание холестаза, обусловленного ПБЦ, во время беременности ассоциируется с риском невынашивания плода и мертворождения; а функциональное состояние печени беременной ухудшается. Своевременное родоразрешение у таких пациенток наблюдается только в 30% случаев [13]. 16% пациенток с ПБЦ требуется прерывание беременности по медицинским показаниям. С накоплением клинических данных о влиянии ПБЦ на беременность, а также по мере улучшения диагностики заболевания на ранних стадиях, когда функциональное состояние печени еще существенно не нарушено, а осложнения отсутствуют, появляются данные о том, что беременность развивается и благополучно завершается у 80% женщин с ПБЦ, а самопроизвольные выкидыши встречаются лишь у 5% беременных. Влияние беременности на течение ПБЦ изучалось также в небольшом числе работ [13]. В прежние годы превалировала точка зрения о неблагоприятном влиянии беременности на течение ПБЦ. Данные некоторых авторов [13] и собственные наблюдения за 3 беременными с ПБЦ свидетельствуют о том, что у пациенток на ранних стадиях ПБЦ в начале беременности отмечается кратковременное повышение сывороточных маркеров холестаза и мезенхимально-воспалительного синдрома. В дальнейшем все показатели нормализуются даже без какого-либо лечения, сохраняясь такими на протяжении всей беременности. Имеются данные и о том, что течение болезни ухудшается на поздних стадиях беременности [24] или, наоборот, о положительном эффекте беременности на течение ПБЦ [25]. Возможность последнего объясняют естественной иммуносупрессией при беременности, физиологиче¬ски предупреждающей отторжение плода и оказывающей иммуномодулирующее действие при ПБЦ. Непосредственно после родов лабораторные показатели функциональных нарушений печени у пациенток с ПБЦ могут возрастать, но на протяжении нескольких недель постепенно возвращаются к исходному уровню, отмечаемому до беременности. Послеродовое повышение лабораторных показателей не связано обычно с какой-либо симптоматикой [7,24]. Родоразрешение у пациенток с ПБЦ, так же, как АИГ, может осуществляться естественным путем. Лишь при существенном ухудшении функционального состояния печени во время беременности родоразрешение проводится с помощью кесарева сечения.

ПСХ обычно развивается в молодом возрасте, в т. ч. в 30–40% случаев у женщин. Он характеризуется прогрессирующим фиброзирующим воспалением вне- и внутрипеченочных желчных протоков, приводящим к билиарному циррозу [13]. Заболевание в 70% случаев сочетается с язвенным колитом, реже – с болезнью Крона. Основными признаками ПСХ являются зуд, желтуха, явления холангита, выраженная слабость и быстрая утомляемость. В большинстве случаев заболевание диагностируется в возрасте до 40 лет, поэтому многие женщины находятся в детородном возрасте. Беременность при ПСХ возможна на ранних стадиях заболевания и может приводить к кратковременному улучшению функционального состояния печени. Диагностика ПСХ возможна с помощью ЭРХПГ, МРТ-холангиографии, биопсии печени, но все они противопоказаны во время беременности. В литературе [13] опубликованы 14 наблюдений беременности у пациенток с ПСХ, но лишь у одной пациентки беременность неблагоприятно сказалась на течении ПСХ, однако у этой женщины до беременности наблюдался активный ПСХ с гепатомегалией, лихорадкой, повышением уровня билирубина, ЩФ, ГГТП и трансаминаз. Ребенок родился недоношенным, околоплодные воды содержали меконий, а концентрация желчных кислот в крови пуповины оказалась очень высокой. У остальных пациенток в данном наблюдении беременность протекала нормально. Лабораторные показатели оставались стабильными или даже наблюдалось снижение уровня АЛТ и ЩФ. Исходя из имеющихся данных [12], у пациенток с ПСХ, так же, как и при других АИЗП, прогноз для беременности более благоприятен при ее развитии на ранних стадиях заболевания.

При лечении АИЗП в качестве базисных применяются иммуносупрессивные препараты, чаще ГКС, а также урсодеоксихолевая кислота (УДХК). Другие средства применяются по строгим показаниям. Специфическая медикаментозная терапия АИЗП во время беременности не разработана, поэтому она проводится по общепринятым схемам. Из немедикаментозных методов: необходимо избегать воздействия гепатотоксических веществ, прежде всего лекарственных; физических нагрузок; переутомления; переохлаждения; психотравмирующих ситуаций; физиотерапевтических процедур, особенно на область печени; следует придерживаться 4–5-разового питания, исключить алкогольные напитки, жирные сорта мяса, рыбы, птицы, грибы, консервы, копчености. Голодание беременным с заболеваниями печени категорически противопоказано. Благоприятные условия для функции печени в результате увеличения печеночного кровотока создает постельный режим.

Основным препаратом для лечения ПБЦ, в т. ч. у беременных, является УДХК (урсосан и др.) в дозе 10–15 мг/кг массы тела в сутки в 2–3 приема, который применяется также для лечения синдрома холестаза у пациенток с ПСХ, АИГ и синдромом «перекреста» [25]. УДХК оказывает достоверное положительное влияние на важнейшие прогностические факторы ПБЦ–уровень ЩФ, ГГТП, трансаминаз, билирубина, прогрессирование гистологических изменений, выраженность зуда и общей слабости [26]; замедляет прогрессирование ПБЦ и положительно влияет на продолжительность жизни больных [27, 28]. Применение УДХК при лечении АИЗП у беременных, согласно инструкции производителя, допускается лишь в последние два триместра. Однако препарат может применяться в течение всей беременности, если попытка его отмены сопровождается резким ухудшением течения заболевания. Нежелательных побочных эффектов у новорожденных, чьи матери принимали УДХК в течение беременности в связи с АИЗП, не описано [21, 22]. С другой стороны, необходимо помнить, что находящийся в большой степени под вопросом тератогенный эффект препаратов УДХК должен быть сопоставлен с потенциально негативным действием на плод гидрофобных желчных кислот и билирубина, уровень которых повышается при холестазе в отсутствии терапии УДХК. А именно на ранних стадиях беременности нервная система плода наиболее подвержена

воздействию токсических веществ [24].

Наряду с УДХК в лечении беременных с ПБЦ и ПСХ используются энтеросорбенты, препараты кальция с Д3, дезинтоксикационная терапия, по показаниям – спазмолитики, ферменты, пробиотики и др. Для лечения инфекционных осложнений у беременных с ПСХ применяются антибиотики из групп пенициллина и цефалоспоринов.

В лечении АИГ, в т. ч. у беременных, основное место принадлежит ГКС [29]. Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени (AASLD) предложены абсолютные (АСТ⩾10N; АСТ⩾5N + γ-глобулин ⩾2N; мостовидные или мультиацинарные некрозы по данным гистологического исследования) и относительные показания к их назначению при АИГ (симптомы гепатита (усталость, артралгии, желтуха) при уровне АСТ и γ-глобулина <абсолютных критериев). Лечение ГКС на стадии неактивного и декомпенсированного цирроза печени, развившегося вследствие АИЗП, большинством исследователей признано не целесообразным. В качестве критериев эффективности лечения АИГ используются показатели сывороточных трансаминаз и γ-глобулинов. Вместе с тем, следует учитывать, что «биохимическая ремиссия» может предшествовать «гистологической» на 3–6 мес. Поэтому и после нормализации указанных показателей рекомендуется продолжать лечение в течение 3–6 и более мес. [3]. У пациентов, достигших ремиссии, доза преднизолона постепенно сокращается в течение 6 недель. Накопленный опыт свидетельствует о безопасности применения низких и средних доз ГКС (в пределах 30 мг преднизолона в сутки) у беременных [13]. Большинство женщин, получающих ГКС, переносят беременность хорошо. Лишь у некоторых возможно транзиторное увеличение сывороточных билирубина и ЩФ, которые возвращаются к исходным значениям после родов. Прогноз для плода при использовании беременной ГКС считается более серьезным, чем для матери. Описано увеличение частоты спонтанных абортов и внутриутробной смерти плода, хотя, по мнению самих исследователей, трудно связать эти осложнения беременности с приемом ГКС [13]. Существует невысокий риск гипотрофии плода, замедления его роста, а также рождения детей с незаращением твердого неба, особенно при применении высоких доз ГКС в I триместре. Вместе с тем, опубликованы результаты длительного наблюдения за детьми, рожденными от матерей, принимающих во время беременности ГКС, которое не показало у них каких-либо отклонений в росте и развитии [13, 22]. Несмотря на то, что ГКС всасываются в кровь, их использование в период лактации также считается относительно безопасным [15, 21], хотя, безусловно, для этого должны быть строгие показания и лучше на период приема ГКС воздержаться от кормления ребенка грудью. Появляются отдельные работы об эффективности будесонида при лечении больных АИГ [30], но его применение у беременных не описано. Что касается азатиоприна, то при беременности его назначают крайне осторожно, даже при наличии показаний в виде высокой активности аутоиммунного процесса, не контролируемой ГКС [31]. Экспериментальные данные не исключают полностью тератогенные эффекты препарата и развития иммуносупрессии у новорожденных. Поэтому, если женщина принимала азатиоприн до наступления беременности в связи с АИГ, то во время беременности он по возможности должен быть отменен и может применяться лишь в тех редких случаях, когда заболевание не контролируется адекватными дозами ГКС, имеются противопоказания к ГКС, а от прерывания беременности женщина категорически отказывается. Если же отмена азатиоприна связана с высоким риском ухудшения течения заболевания, то его прием следует продолжить. В таких случаях проводится комбинированная терапия с ГКС в объеме, необходимом для поддержания ремиссии заболевания [32]. При этом исходят из положения, что риск нарушений внутриутробного развития плода меньше, чем риск рецидива заболевания у беременной [22].

В лечении «перекреста» АИГ/ПБЦ(ПСХ) обычно используется комбинация индивидуально подобранных доз преднизолона (от 20 мг/сут.) с УДХК (10–15 мг/сут.) на срок 3–6 мес. (иногда УДХК назначается пожизненно) [33].

В качестве иллюстрации особенностей синдрома «перекреста» приводим клиническое наблюдение за больной Л., 1963 г. р., которая наблюдается в течение 3 лет с диагнозом: синдром «перекреста» (ПБЦ, прогрессирующее течение, 3-я стадия + АИГ с умеренной активностью процесса). Печеночная энцефалопатия 1-й ст. Портальная гипертензия 2-й ст. Асцит. Лимфаденопатия (л/у в воротах печени). Аутоиммунный тиреоидит). При первичном обращении предъявляла жалобы на слабость, периодические ноющие неинтенсивные боли в правом подреберье, связанные с погрешностями питания, физической нагрузкой, вздутие живота. В последнее время присоединились симптомы нарушения концентрации внимания, снижения памяти, сонливость в дневное время, заторможенность. Первые ретроспективные симптомы заболевания (зуд кожи, слабость) появились во время беременности, 20 лет назад. В последующем периодически отмечалась немотивированная слабость, артралгия, субфебрилитет. Ухудшение состояния – последние 10 лет, когда появился кожный зуд в вечернее время, прогрессировала слабость, приведшая к потере трудоспособности, изменился цвет кожи (меланодермия). Выявлялось умеренное повышение АЛТ, АСТ, билирубина. Проводилось лечение «хронического невирусного гепатита», использовались гепатопротекторы без заметного эффекта, наоборот, состояние больной прогрессивно ухудшалось. При обследовании в 2009 г. выявлено повышение сывороточной ЩФ в 5 раз, ГГТП – в 7 раз, АЛТ и АСТ – в 3 раза, билирубина – в 3,5 раза, γ-глобулинов – в 1,5 раза. ИФА крови на вирусы гепатитов В, С, простейшие и гельминты отр., повышение AMA-M2 в 2 раза, ANA – в 1,5 раза. Выставлен диагноз «перекреста» ПБЦ/АИГ. По данным УЗИ печени – признаки цирроза печени при умеренной гепатомегалии. Назначено лечение урсосаном 4 капс/сут., эубикором 6 пак/сут. Проведена селективная деконтаминация кишечника (рифаксимин, нормазе). На фоне лечения состояние пациентки улучшилось и оставалось стабильным 8 месяцев, во время которых продолжался прием урсосана и симптоматическая терапия (мочегонные, препараты кальция с Д3, пробиотики, энтеросорбенты, антациды). Ухудшение с апреля 2010 г. после физической нагрузки – вновь усилилась слабость, появились умеренной интенсивности периодические боли в правом подреберье, субиктеричность склер, признаки энцефалопатии 2-й ст., гипокальцемии, отеки на ногах, изжога, увеличились размеры печени (+4 см, плотной эластичной консистенции, закругленный

неровный край), селезенки, меланодермия. По данным УЗИ появились признаки портальной гипертензии. Возрос уровень АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ и билирубина. Тесты на онкомаркеры, вирусы гепатитов В, С, простейшие и гельминты отрицат. К лечению (урсосан 4 капс/сут.) добавлен преднизолон 20 мг/сут. с последующим снижением дозы. Использовались орнитина аспартат, диуретики (верошпирон 100 мг/сут., гипотиазид 25 мг 2 раза в нед.), нормазе 30 мл/сут., панкреофлат, кальций с Д3, антациды. В связи с прогрессирующим течением заболевания была рекомендована консультация трансплантолога для решения вопроса об ортотопической трансплантации печени от родственного донора, однако при обследовании единственного подходящего донора – дочери 23 лет (считающей себя здоровой) выявлено прогрессирующее витилиго, выраженная слабость, полимиалгии и артралгии по ночам, длительный вечерний субфебрилитет, синдром Рейно. Данные симптомы появились у дочери пациентки около года назад после посещений солярия и на фоне приема пероральных контрацептивов. Проведено углубленное обследование, по результатам которого был диагностирован АИГ 1-го типа с умеренной активностью. Взята под наблюдение, планирует беременность.

В заключение следует отметить, что множественность и сочетанность патогенетических вариантов поражения печени, малая специфичность симптомов, принципиальные различия в тактике лечения больных делают чрезвычайно актуальной проблему своевременной диагностики АИЗП, особенно у женщин репродуктивного возраста. Результат несвоевременной диагностики АИЗП – позднее начало патогенетической терапии, использование противопоказанных лекарственных средств и, как следствие, низкая продолжительность жизни пациентов. Ранняя терапия АИЗП позволяет обеспечить ремиссию и предотвратить развитие цирроза при АИГ, а при ПБЦ и ПСХ – улучшить качество, увеличить продолжительность жизни, избежать осложнений, в т. ч. в период беременности.

МА

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология. Под ред. В.Т. Ивашкина. М. 2006. 208 с.

2. Cooper G.S., Bynum M.L., Somers E.C. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: Improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. J Autoimmun. 2009. № 33. P. 197-207.

3. Wolf D.C., Raghuraman U.V. Autoimmune Hepatitis. New York Medical College, St John Medical Center. 2011.

4. Michitaka K., Nishiguchi S., Aoyagi Y. et al. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. J Gastroenterol. 2009. № 9 (30). P. 1176-9.

5. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М. 1999.

6. Liu Z.X., Kaplowitz N. Immune-mediated drug-induced liver disease. Clin Liver Dis. Aug. 2002. № 6. P. 755-74.

7. Еремина Е.Ю., Машарова А.А. Заболевания органов пищеварительной системы у беременных. Саранск. 2009. 200 с.

8. Boberg K.M. Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis. Clin Liver Dis. 2002. № 6 (3). P. 635-647.

9. Vento S., Cainelli F. Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis?. Autoimmun Rev. Jan. 2004. № 3 (1). P. 61-9.

10. Invernizzi P., Gershwin M.E. The genetics of human autoimmune disease. J Autoimmun. 2009. № 33. P. 290-299.

11. Приказ Минздравсоцразвития России № 736 от 03.12.2007 г. «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности».

12. McFarlane I.G., Heneghan M.A. Autoimmunity and the female liver. Hepatol Res. Apr. 2004. № 28 (4). P. 171-176.

13. Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. Пер. с нем. А. Шептулин. М. 2005. 176 с.

14. Longhi M.S., Ma Y., Mieli-Vergani G., Vergani D. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. J Autoimmun. 2009. № 17 (9). P. 186-9.

15. Czaja A.J. Special clinical challenges in autoimmune hepatitis: the elderly, males, pregnancy, mild disease, fulminant onset, and nonwhite patients. Semin Liver Dis. Aug. 2009. № 29 (3). P. 315-30.

16. Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B., et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2004. № 31 (5). P. 929-38.

17. Wiegard C., Schramm C., Lohse A.W. Scoring systems for the diagnosis of autoimmune hepatitis: past, present, and future. Semin Liver Dis. 2009. № 29 (3). P. 254-61.

18. Manns M.P., Czaja A.J., Gorham J.D. et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2010. № 51 (6). P. 2193-213.

19. Tripathi D., Neuberger J. Autoimmune hepatitis and liver transplantation: indications, results, and management of recurrent disease. Semin Liver Dis. 2009. № 29 (3). P. 286-96.

20. Surti B., Tan J., Saab S. Pregnancy and liver transplantation.Liver Int. 2008. № 28 (9). P. 1200-6.

21. Candia L., Marquez J., Espinoza L.R. Autoimmune hepatitis and pregnancy: a rheumatologist's dilemma. Semin Arthritis Rheum. 2005. № 35 (1). P. 49-56.

22. Schramm C., Herkel J., Beuers U. et al. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. Am J Gastroenterol. 2006. № 101 (3). P. 556-60.

23. Shimoda S., Harada K., Niiro H. et al. Biliary epithelial cells and primary biliary cirrhosis: The role of liver-infiltrating mononuclear cells. Hepatology. 2008. № 47. P. 958-965.

24. Holtmeier J., Leuschner M. Ursodeoxycholic acid in early pregnancy in a patient with Primary Biliary Cirrhosis Gastroenterology & Hepatology Update. 2001. № 3. P. 1172-76.

25. Kondrackiene J. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy astroenterology. 2005. № 129. P. 894-901.

26. Chan C.W., Gunsar F., Feudjo M. et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy for primary biliary cirrhosis. Aliment. pharmacol. ther. 2005. № 2. P. 217-226.

27. Corpechot C., Carrat F., Bonnand A.-M. et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. HEPATOLOGY. 2000. № 32. P. 1196-99.

28. Leuschner U., Manns M.-P., Eisebitt R. Ursodeoxycholsaure zur Therapie der primar biliaren Zirrhose - Ihr Einfluss auf Krankheitsverlauf und Prognose. Zeitschrift. Fur. Gastroenterologie. 2005. № 43. P. 1-10.

29. Strassburg C.P., Manns M.P. Treatment of autoimmune hepatitis. Semin Liver Dis. 2009. № 29 (3). P. 273-85.

30. Manns M.P., Woynarowski M., Kreisel W. et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. Gastroenterology. 2010. № 139 (4). P. 1198-206.

31. Czaja A.J., Freese D.K. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2002. № 36 (2). P. 479-97.

32. Heneghan M.A., Norris S.M., O'Grady J.G. et al. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. Gut. 2001. № 48 (1). P. 97-102.

33. Chazouilleres O., Wendum D., Serfaty L., et al. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. J Hepatol. 2006. № 44 (2). P. 400-6.