

УДК 616.36-089.843:618.2/3	UDC 616.36-089.843:618.2/3
ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТКИ ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ	PREGNANCY MANAGEMENT TACTICS IN A PATIENT AFTER ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTATION
Лазарева Полина Георгиевна	Lazareva Polina Georgievna
<i>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар</i>	<i>SBEA HE «Kuban state medical university», Krasnodar</i>
Борисова Виктория Эдуардовна	Borisova Viktoriya Eduardovna
<i>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар</i>	<i>SBEA HE «Kuban state medical university», Krasnodar</i>
Корочанская Наталья Всеволодовна – д-р мед. наук, профессор	Korochanskaya Natalia Vsevolodovna – MD, professor
<i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»; ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар</i>	<i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»; SBEA HE «Kuban state medical university», Krasnodar</i>
Серикова Светлана Николаевна – д-р мед. наук	Serikova Svetlana Nikolaevna – MD
<i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»; ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар</i>	<i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»; SBEA HE «Kuban state medical university», Krasnodar</i>
Представлен клинический случай успешных беременности и родов у пациентки после трансплантации по поводу цирроза печени в исходе болезни Вильсона – Коновалова. Материал статьи подтверждает трудности ведения беременности после ортотопической трансплантации печени.	A clinical case of successful pregnancy and childbirth in a patient after transplantation for liver cirrhosis as a result of Wilson-Konovalov disease is presented. The article confirms the difficulties of managing pregnancy after orthotopic liver transplantation.
Ключевые слова: БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА – КОНОВАЛОВА, ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ, БЕРЕМЕННОСТЬ	Key words: WILSON-KONOVALOV DISEASE, LIVER TRANSPLANTATION, GESTATION

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Вильсона – Коновалова (БВК) – это редкое наследственное расстройство метаболизма меди, вызывающее токсическое ее накопление в печени и нервной системе. Клинические симптомы сильно варьируют – от бессимптомного заболевания до острой печеночной недостаточности или хронического заболевания печени [1]. Частота встречаемости БВК в популяции колеблется от 1:30000 до 1:10000, с частотой гетерозиготного носительства патологического гена 1:90 [2]. Беременность у пациентов с БВК встречается редко, так как большинство женщин с декомпенсированным циррозом печени (ЦП) бесплодны и имеют высокий уровень ановуляции [3]. В цирротическом состоянии гипоталамо-гипофизарная дисфункция связана с неадекватной реакцией на агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона и кломифена цитрата, а также с уменьшенным выбросом гонадотропина по сравнению со сниженным уровнем циркулирующих половых стероидов [4]. Кроме того, у пациентов с портосистемными шунтами в сыворотке крови повышены уровни эстрадиола и тестостерона [5].

Трансплантация печени (ТП) считается методом выбора для пациентов с ЦП в исходе БВК. В одном из ретроспективных исследований оценивали 115 беременных, из них 37 женщин с ТП и 34 пациентки с трансплантацией почки. Авторы обнаружили, что 81 (70 %) случай всех беременностей были успешными, 15 (13 %) – прекращены, у 19 (17 %) наблюдали самопроизвольный аборт, у 2-х (2 %) – внутриутробные смерти [6]. Ведение пациенток после ортотопической ТП в исходе БВК во время беременности – сложная задача. Необходимо учитывать нормальную физиологию беременности, а алгоритмы тестирования должны соотноситься с ценностью получаемой информации и риском для

беременной пациентки и плода [7]. В качестве подтверждения особенностей течения заболевания приведем клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка (31 год) была госпитализирована для родоразрешения в Перинатальный центр ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (ККБ № 2) с диагнозом: беременность 40 нед, тазовое предлежание плода. Ортопедическая ТП от 30.10.2009 по поводу ЦП в исходе БВК. Длительная медикаментозная иммуносупрессия. Постоперационный и медикаментозный гипотиреоз.

Анамнез заболевания

Пациентка считает себя больной с октября 2008 г., когда прекратились менструальные выделения. Она обратилась к гинекологу по месту жительства. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП) выявлены спленомегалия, асцит, двусторонний гидроторакс. Пациентка госпитализирована в центральную районную больницу (ЦРБ) г. Гулькевичи, где находилась на обследовании и лечении в феврале 2009 г. с диагнозом: ЦП с синдромом портальной гипертензии, спленомегалия, асцит.

По данным лабораторных исследований: в общем анализе крови (ОАК) отмечали лейкопению, тромбоцитопению и повышенную скорость оседания эритроцитов (СОЭ). В биохимическом анализе обнаружено повышение уровня билирубина за счет прямой фракции, трансаминаз: АлАТ – 204 (N до 34), АсАТ – 364 (N до 30).

По данным УЗИ – диффузные изменения печени (цирроз?). Признаки портальной гипертензии, спленомегалия, асцит. Результаты компьютерной томографии (КТ): асцит, двусторонний гидроторакс, спленомегалия. Заключение фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) – варикозное расширение вен пищевода (ВРВП) II степени. Поверхностный

гастрит. Пациентка консультирована гинекологом, выставлен диагноз: аменорея.

Для уточнения диагноза и определения лечебной тактики больная направлена в ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» (ДККБ) Краснодара, где находилась на стационарном лечении в феврале 2009 г. По результатам обследования: методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) вирус гепатита В, С, D, G не обнаружен. Сывороточные маркеры аутоиммунных поражений печени (ANA, AMA M2, LKM1) отрицательны. В норме были эритропоэтин, ферритин, витамин B12, фолиевая кислота, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), пролактин, эстрадиол. Тиреотропный гормон (ТТГ) снижен – 0,1 мЕд./мл (N 0,4–4,0).

Консультация гематолога: вторичная лейкопения, тромбоцитопения, анемия легкой степени. Исключить болезни накопления.

Церулоплазмин (ЦП) сыворотки крови – 1,480 г/л (N = 0,2–0,4 г/л), общая медь сыворотки крови – 10,8 мкмоль/л (N = 12,56–24,34 мкмоль/л).

Онкомаркеры: АФП – 5,33 МЕ/мл, (N < 10 МЕ/мл), СЕА – 2,20 нг/мл (N < 4 нг/мл), b-ХГЧ – 1 нг/мл (N < 5 нг/мл), СА 125–583 МЕ/мл (N < 30 МЕ/мл), СА 19–9 470,96 МЕ/мл (N < 40 МЕ/мл).

Пациентка осмотрена окулистом: кольцо Кайзера – Флейшера не обнаружено. Консультация гинеколога: бактериальный вагиноз. Дисфункция яичников. По УЗИ органов брюшной полости (ОБП) и малого таза: эхографические данные ЦП, признаки портальной гипертензии, выраженный асцит. Структурных изменений матки и придатков не выявлено.

Проведено лечение: верошпирон – 175 мг в сутки, 10%-й раствор альбумина, гептрал, реамберин, омепразол. Пациентке была назначена терапия преднизолоном – 55 мг длительно.

На фоне лечения проводили УЗИ в динамике: значительное уменьшение жидкостного компонента отмечали в брюшной полости, в малом тазу – в незначительном количестве.

Пациентку выписали в состоянии средней тяжести с заметным улучшением: значительное уменьшение асцита и веса на 13 кг, снижение активности трансаминаз (АсАТ – от 337 до 64 Ед./л, АлАТ – от 338 до 108 Ед./л).

Заключительный диагноз при выписке: ЦП, в исходе БВК, активность I степени, прогрессирующее течение, печеночная недостаточность (ПН) I степени. Синдром портальной гипертензии, комбинированная форма. Вторичная тромбоцитопения, анемия легкой степени. Бактериальный вагиноз. Дисфункция яичников. Фиброаденома щитовидной железы. Субклинический гипертиреоз.

После выписки состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, на фоне продолженной терапии увеличивался живот, нарастали отеки. В биохимическом анализе крови: повышение амилазы – 173 (N 25–125 Ед./л), креатинина – 156 (N 55–95 мкмоль/л), сохранялась гипербилирубинемия: общий билирубин – 28,22 (N 5–21 мкмоль/л), нормализовались печеночные пробы АлАТ – 18 (N до 34 Ед./л), АсАТ — 26 (N до 30 Ед./л), что свидетельствовало о прогрессии ПН.

В июне 2009 г. пациентка с ЦП в стадии декомпенсации поступила в Домодедовскую центральную районную больницу (Москва), где после коррекции дозы преднизолона назначили ее снижение по схеме до полной отмены.

В августе 2009 г. пациентка госпитализирована в Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова для коррекции общесоматического статуса, дообследования и решения вопроса о возможности проведения ТП. По результатам УЗИ и КТ органов брюшной полости – гепатомегалия,

спленомегалия, признаки портальной гипертензии. По данным лабораторных методов исследования выявлены признаки печеночной недостаточности (ПН). Противопоказаний к ТП не выявлено.

30.10.09 пациентке выполнена гепатэктомия с сохранением нижней полой вены, ортотопическая трансплантация трупной печени. Желчный проток трансплантата анастомозирован с общим печеночным протоком реципиента конец в конец. Послеоперационный период протекал гладко. В отделении проводили иммуносупрессивную, антибактериальную, противогрибковую, противовирусную, гастропротективную, симптоматическую терапию.

По результатам лабораторных методов: показатели ОАК и биохимии в норме, концентрация прографа – 7,1 нг/мл ($N < 20,0$ нг/мл). Пациентка выписана с рекомендациями продолжить пожизненный прием иммунодепрессантов (програф – 2,5 мг два раза в сутки, медрол – 8 мг/сут, Селлсепт – 750 мг два раза в сутки) в указанных дозах с соблюдением времени.

В январе 2010 г. пациентка проходила контрольное обследование и лечение в Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова. Концентрация прографа – 4,2 нг/мл ($N < 20,0$ нг/мл).

Проведено УЗИ ОБП: свободной жидкости в брюшной полости не обнаружено. По данным результатов обследования функция печеночного трансплантата удовлетворительная. Менструальный цикл нормализовался. Рекомендовано продолжить прием иммунодепрессантов в полном объеме с повышением дозы прографа – до 7 мг/сут.

В феврале 2010 г. больная перенесла субтотальную резекцию щитовидной железы (по поводу фиброаденомы левой доли).

В октябре 2010 г. пациентка проходила контрольное обследование и лечение в Федеральном научном центре трансплантологии и

искусственных органов имени академика В. И. Шумакова. Гормоны щитовидной железы: ТТГ – 0,948 мкМЕ/мл (N 0,270–4,20), концентрация програна – 5,6 нг/мл (N < 20,0 нг/мл). По УЗИ области резекции щитовидной железы: остаточной ткани не выявлено, участки рубцовой ткани, объемных скоплений нет. По данным клинико-лабораторного обследования функция печеночного трансплантата удовлетворительная, УЗ-характеристика – в норме. Рекомендации продолжить прием иммунодепрессантов в назначенных дозах, утром – L-тироксина – 150 мкг.

В последующие годы пациентка наблюдалась в Консультативно-диагностической поликлинике – амбулаторном поликлиническом подразделении Краевой клинической больницы № 1 имени профессора С. В. Очаповского (Краснодар). Амбулаторное наблюдение показало стабильную, удовлетворительную функцию трансплантата.

В январе 2016 г. пациентке назначены: микофеноловая кислота (МФК) – 360 мг, такролимус – 6 мг/сут, метипред – 4 мг. Проведена коррекция иммуносупрессивной терапии. С 2017 г. отменили глюкокортикостероиды, с 2018 г. назначена конверсия на такролимус пролонгированного действия – 3 мг. Отмена МФК обусловлена планированием беременности. Проведена консультация трансплантолога, противопоказаний к беременности нет.

В ноябре 2022 г. проведена консультация пациентки в Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова по поводу беременности 11 нед. По результатам проведенного лабораторно-инструментального обследования: функция трансплантированной печени стабильная, удовлетворительная. Сохраняется доброкачественная гипербилирубинемия за счет непрямой фракции (в динамике незначительный рост), сопровождается низкой концентрацией такролимуса (3,32 нг/мл). Рекомендовано увеличение его суточной дозы пролонгированного действия под лабораторным контролем

биохимического анализа крови до концентрации такролимуса. В динамике рост альфа-фетопротеина (АФП) составил 20,59.

На 21 нед беременности пациентка находилась на стационарном лечении в центральной районной больнице (ЦРБ) г. Гулькевичи с угрозой прерывания беременности.

На 28 нед беременности по результатам консультации терапевта в Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова назначено продолжить прием иммуносупрессивных препаратов – такролимуса пролонгированного действия – 7,5 мг/сут постоянно, L-тироксина – 150 мкг, аспирин – 100 мг/сут. Противопоказаны пациентке: грудное вскармливание, прием препаратов, стимулирующих иммунитет. Рекомендован контроль такролимуса через 10–14 дн после родов. Лабораторно сохраняется изолированная гипербилирубинемия, в результате назначен прием урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) – 500 мг два раза в сутки.

31 мая 2023 г. пациентке выполнено кесарево сечение. По телефону она была консультирована врачом Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова. Рекомендовано оставить дозировку такролимуса на прежнем уровне – 8,5 мг в сутки внутрь однократно утром, продолжить подавление лактации препаратом бромкриптин – одна таблетка два раза в сутки в течение 14 дн с определением такролимуса.

В сентябре 2023 г. пациентка консультирована в Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова, назначен такролимус – 6,53 нг/мл. Рекомендовано возобновить прием МФК. Скорректирована суточная доза такролимуса пролонгированного действия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного лабораторно-инструментального обследования, несмотря на удовлетворительное состояние функции трансплантата печени и самочувствие, пациентка продолжает контроль.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранняя диагностика БВК определяет своевременную терапию и благоприятный прогноз. Однако постепенное начало и относительная редкость заболевания, отсутствие специфических симптомов осложняют задачу своевременной диагностики БВК. Заболевание выявляют, как правило, на стадии цирроза печени [1].

В представленном клиническом случае проводили дифференциальную диагностику между аутоиммунным гепатитом, БВК с исходом в ЦП и холангиокарциномой. При динамическом наблюдении повышение уровня сывороточных онкомаркеров оценивали как следствие активного гепатита. С учетом развития клиники абдоминальная форма БВК дебютировала на стадии ЦП, осложнившегося тяжелой гемолитической анемией, гемолитическим кризом, портальной гипертензией, асцитом, фульминантной печеночной недостаточностью (ФПН).

При терминальных стадиях заболевания эффективным методом лечения является ТП, поскольку она позволяет полностью устранить поражение. По данным Европейского регистра, около 75 % женщин, перенесших ТП, имеют детородный потенциал. У реципиентов улучшается качество жизни, их гормональный дисбаланс возвращается к нормальному состоянию, овуляция возобновляется, в результате может наступить беременность [8]. Первая успешная беременность у реципиента ТП была зарегистрирована в 1978 г. [9]. Повышение успешности ТП за последние

два десятилетия и снижение уровня иммуносупрессии способствовали, что у большинства реципиентов паренхиматозных органов здоровая жизнь со средней годовой выживаемостью – более 85 % для значительного числа показаний [3].

Использование иммуносупрессивной терапии после ТП неизбежно. Поэтому женщины, планирующие зачатие после операции, должны быть проконсультированы о рисках, к которым может привести лечение для них и плода [10].

Препараты МФК, используемые у реципиентов после ТП, обладают тератогенным действием и не должны применяться при беременности. Сообщалось о повышенном риске спонтанных абортов и врожденных пороков развития [11].

Экспертное мнение рекомендует женщинам, получающим лекарственную терапию с помощью МФК, принимать надежные средства контрацепции в течение, как минимум, 4 нед до начала приема МФК и 6 нед после прекращения [12, 13].

Пациентки, принимающие МФК и желающие забеременеть, могут быть безопасно переведены на азатиоприн не менее чем за 6 мес до планируемого зачатия [11], поскольку фермент, необходимый для превращения азатиоприна в его активные метаболиты, отсутствует в печени плода [13].

Ингибиторы кальциневрина, такие как циклоспорин и такролимус, составляют основу иммуносупрессии после ТП. Эти препараты считаются безопасными для использования при беременности [14]. Независимо от того, какая иммуносупрессивная терапия будет выбрана с учетом функции материнского аллотрансплантата и лабораторных показателей, пациентки, получающие лечение циклоспорином или такролимусом, должны сдавать контрольные анализы крови каждые 2–4 нед во время беременности. Необходимо следить за уровнем лекарств и оценивать печеночную и

почечную функции, избегая при этом повышенной токсичности [3]. В обсуждаемом клиническом случае выполняли лабораторный контроль и проводили коррекцию иммуносупрессивной терапии пациентки, предусмотрена отмена МФК в связи с планированием беременности.

В заключение следует отметить, что беременность после ТП имеет высокие шансы на успех. Беременность у женщин-реципиентов значительно более рискованна, чем в общей популяции здоровых женщин. Поэтому беременная пациентка и ее ребенок должны находиться под наблюдением мультидисциплинарной команды для обеспечения их максимальной безопасности. Клинический случай это подтверждает.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pregnancy in Wilson's disease: Management and outcome / *Jan Pfeiffenberger, Sandra Beinhardt, Daniel N. Gotthardt et al.* // *Hepatology* April. – 2018; 67(4): p. 1261–1269.
2. Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона – Коновалова) E83.0 дети/взрослые : клинические рекомендации / *М. Э. Багаева, А. А. Баранов, Н. Д. Вашакмадзе и др.* // *Союз педиатров России.* – 2020.
3. Liver diseases in pregnancy: Liver transplantation in pregnancy / *G. M. Hammoud, A. A. Almashhrawi, K. T. Ahmed et al.* // *World J Gastroenterol.* – 2013. November 21; 19(43): 7647–7651.
4. Pregnancy and sexual function in liver transplantation / *M. A. Heneghan, M. Selzner, E. Yoshida et al.* // *J. Hepatol.* – 2008; 49(4):507–19.
5. Risk of obstetrical complications in organ transplant recipient pregnancies / *I. Brosens, R. Pijnenborg, G. Benagiano* // *Transplantation.* – 2013; 96: 227–233.
6. A comparison of the outcome of pregnancies after liver and kidney transplantation / *C. Blume, A. Sensoy, M. M. Gross et al.* // *Transplantation.* – 2013; 95: 222–227
7. Liver Disease During Pregnancy / *Nancy Reau, Santiago J. Munoz, Thomas Schiano* // *Am J Gastroenterol.* – 2022; 117: S44–S52.
8. Pregnancy outcomes among female recipients after liver transplantation: further experience / *Z. Jabiry-Zieniewicz, M. Szpotanska-Sikorska, B. Pietrzak et al.* // *Transplant Proc.* – 2011; 43(8):3043–7.
9. Pregnancy after liver transplant: maternal and perinatal outcomes / *Izabela Marzec, Aleksandra Slowakiewicz, Jolanta Gozdowska et al.* // *BMC Pregnancy and Childbirth.* – (2021) – 21:627.
10. Deficiencies in reproductive health counseling in liver transplant recipients / *P. K. Phillips, S. Saha, D. P. Foley et al.* // *Clin Transplant.* – 2019; 33:e13631.
11. Reproductive health in women following abdominal organ transplant / *M. Sarkar, K. Bramham, M. J. Moritz et al.* // *Am J. Transplant.* – 2018;18:1068–76.

12. Reproductive health and liver disease: Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases / *M. Sarkar, C. W. Brady, J. Fleckenstein et al.* // *Hepatology*. – 2021; 73:318–65.
13. Pregnancy in liver transplantation / *M. Rahim, L. Long, L. Penna et al.* // *Liver Transpl.* – 2020; 26:564–81.
14. Pregnancy and contraception in the post-liver transplant patient / *Armando Bosch, E. Daniel Kimberly* // *Clinical Liver Disease*. – 2023; 21:187–190.