

ONEMOCNĚNÍ ŽLUČNÍKU, ŽLUČOVÝCH CEST A SLINIVKY BŘÍŠNÍ V TĚHOTENSTVÍ

Martin Procházka, Roman Havlík, Marek Lubušský

Postižení žlučníku a žlučových cest výrazně častěji postihuje ženy (1,9-3,0 : 1,0). Z klinického hlediska bývá cholelithiáza členěna do tří forem. Nejčastější (60-70%) je asymptomatická forma. Konkrementy bývají objeveny náhodně při vyšetření z jiného důvodu. Symptomatická forma je označována jako biliární kolika. Jejím nejčastější příčinou je cholecystolithiáza, vzácněji se může jednat o choledocholithiázu nebo dyskinezi žlučových cest. Nejzávažnější formou je komplikovaná forma doprovázená zánětem. Akutní pankreatitida je relativně vzácnou komplikací těhotenství, její výskyt je podobný jako obecně u netěhotné populace (1:3333 až 1:1535). Nejčastější příčinou rozvoje zánětu parenchymu slinivky je přítomnost žlučových kamenů společně s biochemickými změnami v těhotenství, jako je elevace hladiny triglyceridů. Diferenciální diagnostika akutní pankreatitidy v těhotenství zahrnuje širokou škálu onemocnění zejména hyperemesis gravidarum, akutní jaterní steatózu, akutní hepatitidu a řadu dalších.

Klíčová slova: těhotenství, cholecystolithiáza, pankreatitida

DISEASES OF GALLBLADDER, BILE DUCTS AND PANCREAS IN PREGNANCY

Involvement of the gallbladder and biliary tract significantly more often affects women (1.9-3.0 : 1.0). From a clinical point of view cholelithiasis is divided into three forms. The most common (60-70%) are asymptomatic forms. Stones are discovered incidentally during examination for other reasons. The symptomatic form is known as biliary colic. The most common cause is cholecystolithiasis, rarely it may be choledocholithiasis or biliary dyskinesia. The most complicated form is accompanied by a form of inflammation. Acute pancreatitis is a relatively rare complication of pregnancy and its occurrence is generally similar to that in non-pregnant population (1:1535 to 1:3333). The most common cause of development of pancreatic parenchymal inflammation is the presence of gallstones together with biochemical changes in pregnancy, such as elevated triglyceride levels. Differential diagnosis of acute pancreatitis in pregnancy includes a wide range of diseases, especially hyperemesis gravidarum, acute hepatitis, hepatic steatosis, and many others.

Key words: pregnancy, cholecystolithiasis, pancreatitis

Gynekol. prax 2012; 10 (2): 65-68

Onemocnění žlučníku a žlučových cest v těhotenství

Postižení žlučníku a žlučových cest výrazně častěji postihuje ženy (1,9-3,0 : 1,0). Až do puberty je incidence cholecystitidy u obou pohlaví stejná, avšak poté její výskyt u ženského pohlaví prudce vzrůstá. V postmenopauzálním období opět výskyt klesá zhruba na úroveň mužů. Tyto změny bývají dávány do souvislosti s hladinou estrogenu. Výskyt v těhotenství je v důsledku hormonálních a dalších metabolických změn relativně častý. Pozitivní korelace mezi těhotenstvím a výskytem cholelithiázy byla prokázána v řadě populačních studií. Stupeň rizika je také závislý na věku těhotných žen⁽¹⁾.

Patofyziologie

Vlivem hormonálních změn dochází k poklesu celkového poolu žlučových kyselin, především kyseliny chenodeoxycholové, zatímco zásoba kys. cholové a deoxycholové zůstává beze změn. Klesá i celková sekrece žluče. Ve II. a III. trimestru stoupá sekrece cholesterolu do žluče a saturační index žluče. Dále dochází k tzv. nukleaci cholesterolu, což představuje tvorbu solidních monohydrátových krystalů cholesterolu ve žluči. V průběhu gravidity je velmi často diagnostikováno tzv. žlučové bláto - „biliární sludge“, což je směs cholesterolových krystalů, krystalů kalcium bilirubinátu a mucinu. Výskyt byl prokázán až u 28 % těhot-

ných. Sludge, podobně jako cholesterolové konkrémenty mají po porodu a šestinedělní tendenci ke spontánní disoluci. Ke vzniku komplikací dále přispívá hypomotilita žlučníku v důsledku zvýšené sekrece progesteronu. Dochází ke stáze žluči a následně ke tvorbě žlučových konkrémentů⁽¹⁾.

Cholelithiáza

Z klinického hlediska bývá cholelithiáza členěna do tří forem. Nejčastější (60-70%) je *asymptomatická forma*. Konkrementy bývají objeveny náhodně při vyšetření z jiného důvodu. Symptomatická forma je označována jako biliární kolika. Jejím nejčastější příčinou je cholecystolithiáza, vzácněji se může jednat o choledocholithiázu nebo dyskinezi žlučových cest. Nejzávažnější formou je *komplikovaná forma* doprovázená zánětem⁽¹⁾.

Akutní cholecystitida

Většinou se projevuje náhlým vznikem kruté bolesti v oblasti epigastria či pravého horního kvadrantu břicha a zpravidla je doprovázena nechutenstvím a nauzeou. Zvracení nemusí být přítomno, pokud není zároveň přítomná zánětlivá reakce parenchymu slinivky břišní nebo choledocholithiáza. Bolest je zpravidla trvalá, ale může nabývat různé intenzity až kolikovitého charakteru zhruba v periodách od 30 min. do 1 hodiny. Ataky obvykle trvají několik ho-

din až dnů a mohou být doprovázeny horečkou až 38,5 °C. Obvyklý příznak, který bývá spojován zánětlivými komplikacemi žlučníku (Murphyho příznak), nemusí být, zejména ve 3. trimestru v důsledku zastření dělohou, vyjádřen⁽²⁾. Situaci může navíc komplikovat přítomnost zánětu slinivky břišní, zejména pokud se žlučové kameny vyskytují na distálním konci společného žlučovodu. Choledocholitiáza je velmi vážnou komplikací v těhotenství. Většinou je doprovázena žloutenkou a vysokými teplotami. Těhotné s choledocholitiázou obvykle opakovaně zvrací a mají zřetelněji vyjádřeny klinické příznaky jako je bolest či napětí břišní stěny než u cholecystitidy samotné.

Vedle této formy akutní cholecystitidy mají některé těhotné krátké epizody bolestí vycházejících z oblasti žlučových cest, které trvají pouze přechodně, pár hodin. Tyto potíže většinou samy odezní a mohou být doprovázeny nespecifickými symptomy jako je pocit plnosti břicha, intolerance tučných jídel, zvýšená flatulence a říhání. V diferenciální diagnostice musíme kromě žlučových kamenů odhalit řadu dalších onemocnění, jako jsou zánětlivá střevní onemocnění, peptický vřed nebo gastroezofageální reflux. V tomto případě cholecystektomie nevede k úlevě a vymizení symptomů⁽²⁾.

Těhotné s akutní cholecystitidou mají leukocytózu v důsledku nárůstu počtu neutrofilů, vyšetření jaterních funkcí bývá většinou v normálních mezích, pokud není zároveň přítomna choledocholitiáza. Avšak při výrazném zánětlivém procesu ve žlučníku může docházet ke středně vysokým elevacím aminotransferáz, což představuje lehké poškození jaterního parenchymu v oblasti lůžka žlučníku. Pokud dochází k poškození žlučovodů, většinou nacházíme zvýšené hladiny alkalické fosfatázy, a to nad hladiny, které jsou v těhotenství fyziologicky zvýšené. Hladina sérového albuminu většinou zůstává v mezích obvyklých pro fyziologické těhotenství, ale pokud trvá poškození žlučových cest delší dobu, můžeme nalézt změny v koagulačních parametrech. Bývá prodloužen protrombinový čas, což odpovídá vážnému poškození jaterních tkání nebo obstrukci žlučových cest s následnou malabsorpcí vitamínu K. Tato abnormalita se v závislosti na tíži hepatopatie může upravit podáním parenterální formy vitamínu K.

Diferenciálně diagnosticky musíme u těhotných s nespecifickými příznaky anebo chronickými bolestmi vyloučit onemocnění močových cest. Tyto pacientky většinou nemívají abnormality jaterních funkcí nebo hemogramu. Elevovaná sérová amyláza může ukazovat na subklinickou pankreatitidu vzniklou v důsledku průchodu kamene společným žlučovodem⁽³⁾.

Léčba

Prevence vzniku cholelithiázy v těhotenství by měla být zaměřena zejména na snížení sekrece cholesterolu do žluče. Toho lze docílit kontrolou vzestupu hmotnosti těhotné v graviditě založené zejména na příjmu stravy s vysokým obsahem vlákniny. Rovněž zvýšený příjem vitamínu C může vést k omezení tvorby cholelithiázy. Dalším režimovým opatřením zaměřeným na snížení tvorby konkrementu je

ovlivnění motility žlučníku. Je prokázáno, že dostatečná pohybová aktivita tvorbu cholelithiázy snižuje. Avšak nejúčinnějším stimulem pro vyprazdňování žlučníku je pravidelný příjem stravy. Frekvence stravy by tedy u těhotných měla být vysoká, především je potřeba zkrátit čas nočního hladovění podáním lehké stravy před spankem a vydatné snídaně s obsahem tuku ihned ráno⁽¹⁾.

Akutní ataka žlučkových bolestí dobře reaguje na konzervativní léčbu a většinou vymizí do 1-2 dnů. V současné době je stále preferován konzervativní přístup, je však potřeba zmínit i opačné názory, které preferují chirurgický zákrok. Tradičně byla konzervativně řešena skupina pacientek s cholecystolithiázou, zejména pokud došlo k rozvoji pankreatitidy. Cholecystektomie byla plánována až na poporodní období. Neléčená cholecystolithiáza komplikovaná pankreatitidou je však také spojená s relativně vysokou mateřskou a fetální mortalitou⁽⁴⁾. Rozdíl v těchto přístupech pravděpodobně závisí na odlišném výběru pacientek v jednotlivých studiích⁽³⁾. V některých případech se však při léčbě akutní cholecystitidy nevyhneme chirurgickému řešení. Za standardní léčbu akutní cholecystitidy v těhotenství je považována jak akutní laparotomie, tak v současné době preferovanější laparoskopický přístup. Laparoskopický přístup není stále považován za rutinní praxi, i když je stále více využíván na většině chirurgických pracovišť. V I. trimestru přináší chirurgický zákrok mírně zvýšené riziko potratu. Ve II. a III. trimestru přináší jak chirurgický zákrok, tak i pozdější fáze těhotenství vyšší riziko předčasného porodu, toto ale není tak vysoké jako v případě abortu v I. trimestru. Pokud lze chirurgický přístup časovat, preferujeme na našem pracovišti v současné době laparoskopický přístup ve II. trimestru.

Novou metodou řešení cholelithiázy je ERCP (endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie). Při výkonu se provádí papilotomie a odstranění kamenů. Metoda je zejména užitečná, pokud je cholecystolithiáza komplikovaná pankreatitidou. Zkušený operátor je schopen tento výkon zkrátit na minimum a snížit tak možnou expozici plodu radiaci a rovněž snížit riziko celkové anestezie. V každém případě je dominantním zájmem ošetřujících lékařů bezpečnost matky, těhotenství samotné by nemělo ovlivňovat rozhodnutí chirurga.

Hospitalizace a parenterální výživa spojená se zavedením nazogastrické sondy, dále aplikace antibiotik a symptomatická léčba bolesti by měla být iniciálním terapeutickým přístupem. Chirurgie nebo ERCP by mělo být zvažované, pokud se stav těhotné nelepší po 24 až 72 hodin, dochází k opakovaným atakám anebo je přítomen symptomatický kámen ve společném žlučovodu s prolongovanou bolestí vycházející z oblasti žlučových cest.

V případě chirurgické intervence ke konci gravidity je ke zvážení ukončení těhotenství císařským řezem⁽⁵⁾.

Onemocnění slinivky břišní v těhotenství

Základní dělení zánětu slinivky na formu akutní a chronickou platí i pro těhotenství. Akutní forma vzniká prostředně po vyvolávacím impulsu, průběh je většinou

rychlý a dramatický. Chronická forma naproti tomu vzniká po dlouhodobé expozici vyvolávající noxy (alkoholická chronická pankreatitida).

Akutní pankreatitida

Akutní pankreatitida je relativně vzácnou komplikací těhotenství, její výskyt je podobný jako obecně u netěhotné populace (1:3333 až 1:1535). Americká studie uvádí výskyt v 10-letém období 1:3021 (0,3 %; 101 případů u 305 101 těhotenství). Perinatální mortalita byla v této skupině 3,6 % a nulová mateřská mortalita. Většina popsanych případů (66 %) měla akutní charakter biliárního původu. Tyto stavy byly většinou spojeny s lepší prognózou než pankreatitidy jiného původu. Zajímavý, i když statisticky nesignifikantní, je nižší výskyt předčasných porodů a recidiv potíží u žen léčených operačně ($p=0,2$) oproti ženám léčeným konzervativně⁽⁴⁾.

Akutní forma postihuje převážně prvorodičky se žlučnickovou anamnézou mezi 20.-35. rokem. Může se vyskytnout prakticky v kterémkoliv období gestace, častější je však ve III. trimestru a v šestinedělí⁽⁵⁾. Klinicky rozlišujeme lehkou formu, kdy dochází k plné úpravě. Jejím histopatologickým korelátem je intersticiální edém a zánětlivá celulizace pankreatu. Těžká forma je spojena s nekrózou parenchymu a jeho infekcí. Mortalita se u této formy pohybuje až okolo 10 %⁽⁶⁾.

Nejčastější příčinou rozvoje zánětu parenchymu slinivky je přítomnost žlučových kamenů společně s biochemickými změnami v těhotenství, jako je elevace hladiny triglyceridů. V patogenezi se uplatňuje několik faktorů, které vedou k předčasné aktivaci pankreatických enzymů, dále dysbalance metabolismu kalcia (krevní i intracelulární složky), ischemie v důsledku redistribuce krevních tekutin do intersticia a zánětlivá reakce za účasti cytokinů⁽⁶⁾.

Diagnóza akutní pankreatitidy spočívá ve většině případů ve stanovení zvýšené sérové hladiny pankreatických enzymů a abnormálnímu ultrazvukovému nálezu. Ultrazvukové zobrazení slinivky může však být v těhotenství velmi obtížné a téměř ve 30 % případů se slinivku nedaří zobrazit. Hlavní význam ultrazvukového vyšetření spočívá v určení biliární etiologie, rozsáhlé pankreatické kolekce tekutiny a vývoji některých komplikací, jako jsou absces a cystoid⁽⁶⁾. CT vyšetření je vyžadováno zřídka, ale v případech obtížné diferenciální diagnostiky jej lze ke zpřesnění také použít. CT vyšetření má zásadní význam v průkazu pankreatické nekrózy, při klinických známkách sepse. V těhotenství můžeme také s výhodou využít magnetickou rezonanci. Endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie se provádí při podezření na biliární etiologii, v případě ikteru a cholangitidy s urgentním urychlením^(6,7,8).

Diferenciální diagnostika akutní pankreatitidy v těhotenství zahrnuje širokou škálu onemocnění, zejména hyperemesis gravidarum, akutní jaterní steatózu, akutní hepatitidu a řadu dalších.

Naštěstí je velká většina akutních zánětů slinivky břišní v těhotenství pouze lehkého stupně. Podkladem je většinou forma biliární a hyperlipoproteinemická. Zásadní roli

hraje doplnění intravaskulárního objemu krystaloidy a koloidy. V léčbě bolesti se uplatňují analgetika opiátového charakteru či v těžkých případech epidurální analgézie. Antibiotika se podávají u těžké formy pankreatitidy jako prevence septických komplikací⁽⁶⁾. Nazogastrickou sondu zavádíme v případě nauzey a vomitu. Pokud je forma akutní pankreatitidy těžká, musí být pacientka hospitalizována s preferencí na jednotce intenzivní péče ve specializovaných centrech. Indikována je totální parenterální výživa, v některých případech se nevyhne provedení plazmaferézy v důsledku hyperlipidemie⁽⁵⁾.

S výjimkou fulminantní formy choroby, která je velmi vzácná, je mortalita na toto onemocnění srovnatelná s netěhotnými. Některé studie uvádějí zvýšené riziko abortu nebo předčasného porodu⁽³⁾.

Chronická pankreatitida

Chronická pankreatitida je onemocnění v graviditě relativně málo časté. Její nejčastější formou je alkoholická chronická pankreatitida. Tato forma se častěji vyskytuje u mužů (až 90 % případů) a v pozdějších věkových kategoriích (průměrný věk, kdy se toto onemocnění objevuje je 40 let)⁽³⁾. Nepoměrně vzácnější je forma vzniklá na podkladě hyperparathyreózy, hyperlipoproteinémie či hereditární pankreatitida, která se projevuje již v dětském věku. Chronická pankreatitida výrazně průběh těhotenství neovlivňuje. Při přítomnosti dyspeptických potíží preskripci pankreatických enzymů nemusíme omezovat, protože nedochází k jejich systémovému vstřebávání.

Nádory pankreatu

Nejčastějším nádorem pankreatu je mimořádně maligní dukální adenokarcinom. V graviditě je velmi vzácný, neboť průměrný věk, kdy se dané onemocnění objevuje, je 60 let. V současné době se však bohužel setkáváme se zvýšenou incidencí tohoto onemocnění i u mladších věkových kategorií. Nejčastějšími klinickými příznaky jsou bolest a ikterus. V graviditě je jeho výskyt enormně vzácný. Lokální progresse může být velmi rychlá. Literatura formou kazuistik většinou uvádí kombinovanou chemo-radioterapii a léčbu chirurgickou bez ohledu na gestační stáří plodu. V případě adenokarcinomu je prognóza matky velmi špatná^(1,6,9).

V současnosti se stále častěji objevují publikace o úspěšných těhotenstvích u žen po transplantaci pankreatu. V naprosté většině případů se jedná o ženy s kombinovanou transplantací pankreatu a ledvin (75 %), nebo o ženy u nichž došlo už v minulosti k transplantaci ledvin (18 %). Izolovaná transplantace pankreatu je indikována jen v 7 %^(9,10).

Adresa pro korespondenci:

doc. MUDr. Martin Procházka, PhD.
Porodnicko-gynekologická klinika, FN a LF UP Olomouc
I.P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, Česká Republika
e-mail: martin.prochazka@fnol.cz

Doc. MUDr. Roman Havlík, PhD.
I. chirurgická klinika FN a LF UP Olomouc

Doc. MUDr. Marek Lubušský, PhD.
Porodnicko-gynekologická klinika, FN a LF UP Olomouc

Literatura

1. Mareček Z. Choroby žlučníku a žlučových cest v graviditě. In: Kment M. Choroby gastrointestinálního traktu v graviditě, 1. vydání, Triton Praha. 2003: s. 89-99.
2. Binder T. Onemocnění žlučových cest In: Hájek Z. Rizikové a patologické těhotenství, 1. vydání, Grada Praha. 2004: s. 189-190.
3. Baker AL. Liver and biliary diseases. In: Barron MB, Lindheimer MD. Medical Disorders During Pregnancy. St. Luis: Mosby Inc. 2000: s. 193-228.
4. Eddy JJ, Gideonsen MD, Song JY, et al. Pancreatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 1075-1081.
5. Hájek Z. Onemocnění gastrointestinálního traktu v těhotenství. In: Hájek Z. Rizikové a patologické těhotenství, 1. vydání, Grada Praha. 2004: s. 128.
6. Špičák J, Martínek J. Onemocnění pankreatu v graviditě. In: Kment M. Choroby gastrointestinálního traktu v graviditě, 1. vydání, Triton Praha. 2003: s. 107-111.
7. Papadakis EP, Sarigianni M, Mikhailidis DP, et al. Acute pancreatitis in pregnancy: an overview. *Eur J Obstet Gyn* 2011; 159: 261-265.
8. Blum A, Tatour I, Monir M, et al. Gallstones in pregnancy and their complications: Postpartum acute pancreatitis and acute peritonitis. *EJIM* 2005; 16: 473-476.
9. Blackbourne LH, Jones RS, Catalano CJ, et al. Pancreatic adenocarcinoma in the pregnant patient: case report and review of the literature. *Cancer* 1997; 79: 1776-1779.
10. Gruessner AC. 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud* 2011; 8: 6-16.