

Застосування гепатопротекторів у прекоцепційній підготовці вагітних груп ризику з екстрагенітальною патологією

В.І. Пирогова, С.О. Шурпяк, З.В. Сміх

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

У статті наводиться обґрунтування та оцінка доцільності й ефективності застосування гепатопротектора Енерлів у комплексі ведення жінок з патологією гепатобіліарної системи та ожирінням, які складають групу ризику розвитку прееклампсії.

Ключові слова: прееклампсія, гепатопротектори, Енерлів, екстрагенітальна патологія.

Проблема прееклампсії (ПЕ) залишається однією з найбільш актуальних у сучасному акушерстві. За даними світової літератури, частота ПЕ коливається від 2,3% до 28,5% спостережень [11, 14], при цьому у здорових вагітних, за узагальненими даними, складає від 2% до 6% [1, 8]. Середній ступінь тяжкості ПЕ виявлено у 75% випадків, а прееклампсія важкого ступеня – у 25% вагітних [11] і є однією з основних причин материнської та перинатальної захворюваності та смертності в усьому світі [1, 4, 8, 11, 14]. Перинатальна смертність у жінок з ПЕ зростає майже у 5 разів, що переважно пов'язано з розвитком плацентарної дисфункції, затримкою росту плода і передчасними пологами [9, 13]. Так, у США ПЕ є причиною 15% передчасних пологів і 17,6% випадків смерті вагітних. Загалом у світі на частку ПЕ та еклампсії припадає майже 14% випадків материнської смертності щороку [1].

Займаючи провідні позиції серед причин материнської та перинатальної смертності, ПЕ зумовлює ризик відтермінованих захворювань матері та новонародженого. На думку вітчизняних і зарубіжних учених, перенесена ПЕ провокує розвиток у подальшому гіпертонічної хвороби, патології нирок, гепатобіліарної системи, ендокринних порушень [3, 7, 16].

Незважаючи на те що за останні роки низка досліджень дала можливість більш глибоко вивчити проблему ПЕ, етіологія і патогенез захворювання остаточно не з'ясовані, спроби пов'язати визначені ланки патології, встановити послідовність змін, які відбуваються в організмі вагітної, є суперечливими. Це визначає і розбіжності у рекомендаціях із ведення вагітних з ПЕ [1, 11].

На сьогодні ПЕ низкою авторів розглядається як спадковий і соматично зумовлений системний патологічний стан організму [1, 14]. У 70% випадків ПЕ розвивається у вагітних з екстрагенітальною патологією [4, 10]. Найбільшою значущістю в розвитку ПЕ набувають різні форми соматичної патології, що може бути пов'язано з наявністю дезадаптаційних порушень в організмі в разі їхнього поєднання. Дослідження, присвячені вивченню чинників ризику розвитку різних форм ПЕ вагітних, засвідчили, що такими є екстрагенітальна патологія (ендокринопатії, захворювання серцево-судинної, сечовидільної, гепатобіліарної систем), запальні процеси статевих органів, обтяжений акушерський анамнез, що вимагає проведення профілактичних заходів на етапі прегравідарної підготовки та на ранніх термінах гестації [4, 10, 17].

Результатом низки досліджень свідчать, що найчастіше у вагітних із ПЕ в анамнезі відзначається поєднання різних

форм екстрагенітальної патології, при цьому хронічні захворювання печінки і жовчного міхура виявляють у 3–5% вагітних, а соматично здоровими є менше 20% вагітних. Серед захворювань травного тракту у вагітних із легким перебігом ПЕ найчастіше зустрічаються дискінезія жовчовивідних шляхів і хронічний холецистит (до 35% спостережень).

Під час вагітності спостерігається суттєва перебудова функцій усіх органів і систем, в тому числі гепатобіліарної системи. При фізіологічному перебігу вагітності динамічний розвиток гестаційного процесу призводить до збільшення навантаження на організм у цілому, в тому числі на печінку, в якій відбувається понад 500 різних метаболічних процесів, але при цьому морфофункціональні зміни в ній не розвиваються [3, 5]. Функціонування печінки передбачає виконання нею відразу декількох надзвичайно важливих для організму функцій, серед яких найбільш значущими є детоксикаційна, видільна, синтетична, енергетична. При фізіологічному перебігу вагітності змінюється білковоутворювальна функція печінки, що спрямовано насамперед чергу на забезпечення зростаючого плода необхідною кількістю амінокислот [3].

ПЕ характеризується розладом функцій найбільш важливих органів і систем [1, 7, 14]. Печінка як орган з розвинутою капілярною системою, в тому чи іншому ступені завжди виявляється завантаженою в умовах порушення мікроциркуляції і хронічної тканинної гіпоксії, що є однією з патогенетичних ланок ПЕ. Генералізоване пошкодження ендотеліальних клітин печінки призводить до спазму судин і порушення печінкового кровотоку, агрегації тромбоцитів, вогнищевої оклюзії печінкових синусоїдів, порушення згортання крові з формуванням фібринових мікротромбів. Це зумовлює необхідність контролю та корекції, у разі потреби, функціонального стану печінки при розвитку ПЕ.

У разі важкого перебігу ПЕ стан печінки за клініко-лабораторними показниками характеризується синдромом печінково-клітинної недостатності: зміни, які виникають, відповідають розвитку гострої або підгострої гепатодистрофії, а у важких випадках можливий некроз гепатоцитів [1, 3, 7, 13]. Слід зазначити, що найбільш поширені біохімічні дослідження функції печінки і печінкові проби дозволяють виявити тільки важку патологію, тоді як більш легкі форми ураження залишаються непоміченими. При ПЕ процеси аеробного окиснення в печінці замінюються анаеробним гліколізом. Ураховуючи, що печінка є єдиним місцем синтезу альбумінів, фібриногену, протромбіну та інших прокоагулянтів, при пошкодженні її паренхіми розвиваються відповідні дефіцити: гіпопротеїнемія, гіпоальбумінемія, зниження коагуляційного потенціалу крові [2, 15].

Результати низки досліджень, присвячених аналізу функціонального стану печінки у жінок, які перенесли ПЕ різного ступеня тяжкості, свідчать про наявність у пацієнток синдромів цитолізу, холестази, печінково-клітинної недостатності, ультразвукових ознак жирового гепатозу, порушення

моторно-евакуаторної функції жовчного міхура, при цьому встановлено, що клінічне одужання при важкій прееклампсії відбувається раніше за відновлення функції печінки [7, 13].

Водночас слід пам'ятати, що патологія гепатобіліарної системи посідає провідне місце серед хвороб органів травлення. За даними ВООЗ на сьогодні у світі понад 2 млрд людей страждають на патологію печінки [2, 15]. Метаболічні порушення, незбалансоване харчування, неконтрольоване вживання лікарських засобів спричинюють зростання і різноманітності нозологічних форм, частий субклінічний перебіг гепатобіліарної патології, яка нерідко проявляється в період гестації та призводить до розвитку акушерських і перинатальних ускладнень.

На особливу увагу заслуговує і ще один із факторів, який не тільки спричинює прогресування патологічних процесів у печінці – індекс маси тіла більше 30 кг/м², але й зумовлює низку акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з надмірною масою тіла, частка яких в останні роки прогресивно зростає. У патогенезі ускладнень ПЕ важливе місце посідають не тільки нейроендокринні розлади, але й порушення гормонального, білкового та кальцієвого обміну; психоемоційні розлади тощо [1, 14].

Тому застосування препаратів з універсальними механізмами протективної дії, які б одночасно впливали на різні патогенетичні ланки поєднаної патології у комплексі прегравідарної підготовки вагітних з ожирінням і патологією гепатобіліарної системи органів травлення та під час вагітності, може бути перспективним і вимагає вивчення.

У комплексній фармакотерапії патології гепатобіліарної системи використовують різні групи препаратів, особливе місце серед яких посідає група лікарських засобів природного і синтетичного походження з різними механізмами дії, що спрямовано на підвищення стійкості гепатоцитів до патогенних впливів, посилення процесів регенерації і нормалізацію функціональної активності – гепатопротектори (мембраностабілізатори) [12, 16]. Фосфоліпіди належать до класу високоспеціалізованих ліпідів і є основою біологічних мембран, базисом найважливіших процесів життєдіяльності. Порушення функціонування біомембран може бути не тільки наслідком, але й причиною розвитку патологічних процесів.

Біохімічний механізм безпосередньої захисної дії більшості гепатопротекторів, які містять фосфоліпіди, остаточно не вивчений, однак доведено, що він включає мембраностабілізуючий; антиоксидантний (інгібування перекисного окиснення ліпідів, зниження швидкості синтезу вільних радикалів); регенераторний (підвищення синтезу рибонуклеїнової кислоти і білка клітинами); гіполіпідемічний; гіпоглікемічний ефекти [3, 13].

Одним із гепатопротекторів, що має наведені вище властивості, є засіб рослинного походження Енерлів[®], 1 м'яка капсула якого містить 300 мг знежирених, збагачених соєвих фосфоліпідів, 76% яких становить фосфатидилхолін; а також α -токоферол – потужний антиоксидант. Такі складові в сукупності мають широкий спектр впливу на різні ланки патогенезу, що може спинити патологічний каскад, який спостерігається при поєднаній екстрагенітальній патології та метаболічних порушеннях. Знежирені і збагачені соєві фосфоліпіди володіють гепатопротекторною і холестерин-знижувальною дією, а також мають здатність гальмувати жирове переродження печінки і розвиток сполучної тканини в ній. Вважають, що принципом їхньої дії є прискорення відновлення клітин печінки, стабілізація клітинних мембран, гальмування окиснення ліпідів в пероксидні сполуки і пригнічення синтезу колагену.

Мета дослідження: обґрунтування доцільності та оцінювання ефективності застосування препарату Енерлів, що містить знежирені та збагачені фосфоліпіди, в комплексі прегравідарної підготовки і під час вагітності у жінок з ожирінням та патологією гепатобіліарної системи групи ризику розвитку ПЕ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брали участь 50 пацієнток віком від 19 до 35 років з патологією гепатобіліарної системи, індексом маси тіла більше 30 кг/м², які сліпим методом рівномірно поділені на дві групи – основну (20) і групу порівняння (30). Пацієнтки з хронічними і гострими вірусними гепатитами в дослідження не включалися.

Преконцепційну підготовку проводили за місяць до запланованої вагітності. Додатково до базисної прекоцепційної терапії (фолієва кислота, йодомарин), яку отримували жінки групи порівняння (30), пацієнтки основної групи (20) отримували Енерлів по 2 капсули (600 мг) двічі на добу під час їди, запиваючи їх достатньою кількістю рідини. Другий курс застосування препарату Енерлів проводили з 20-го по 24-й тиждень вагітності, третій – у 28–32 тиж гестації.

В обох групах пацієнтки з метою профілактики розвитку ПЕ отримували з 13-го по 20-й тиждень вагітності низькі дози аспірину (75 мг/добу). Спостереження за обома групами пацієнток, включених у дослідження, проводили з початку прекоцепційної підготовки до завершення вагітності.

Критеріями ефективності були визначені вираженість клінічних синдромів (астеновегетативного, больового, диспепсичного), перебіг вагітності, розвиток ПЕ та її тяжкість (+/-), наслідки вагітності та дані лабораторних досліджень (рівень амінотрансфераз, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази, загального білка і білкових фракцій у сироватці крові, ліпідограма крові), визначення яких проводили згідно із загальноприйнятими методиками [6]. Статистичне оброблення отриманих результатів здійснювали за допомогою пакета комп'ютерних програм Statistica 6,0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У сформованих групах пацієнтки за віком, дітородною функцією, анамнестичними даними, характером соматичної патології не відрізнялися. Серед екстрагенітальної патології найчастіше зустрічались ожиріння, гіпертонічна хвороба I–IIA стадії; метаболічний синдром; дискінезія жовчовивідних шляхів, гепатохолецистит, хронічний пієлонефрит, варикозна хвороба нижніх кінцівок.

Серед обстежених жінок вагітності були у 27 (54%), при цьому гестаційний процес у 13 (48,2%) з них ускладнений ПЕ та середнього і важкого ступеня (7 – основна група, 6 – група порівняння). На початку прекоцепційної підготовки у 26 (52%) жінок (12 – основна група, 14 – група порівняння) мав місце астеничний синдром. Лабораторні дослідження, проведені до початку прекоцепційної підготовки, засвідчили наявність дисліпідемії у 16 (32%) пацієнток (9 – основна, 7 – група порівняння). Інші досліджувані показники були в межах вікової популяційної норми.

ПЕ розвинулась у 7 (23,3%) пацієнток групи порівняння з 28–32 тиж гестації і у 1 (5%) пацієнтки основної групи з 32 тиж. При біохімічному дослідженні у пацієнток з ПЕ виявлено гіпопротеїнемія – 56,3 ($\pm 2,7$ г/л) порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$); гіпоальбумінемія – 32,1 ($\pm 1,6$ г/л) ($p < 0,05$); рівні аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази не відрізнялися від показників норми ($p > 0,05$).

У той самий час аналіз ліпідного спектра плазми крові показав, що дисліпідемія, підвищення рівня загального холестерину після курсу застосування Енерлізу у пацієнток основної групи не виявлялись, тоді як частота їхнього виявлення у групі порівняння зростає за період гестації з 7 до 12 випадків – у 1,7 разу. Зміни рівня лужної фосфатази та активності лактатдегідрогенази відзначені тільки у вагітних з ПЕ, при цьому високі значення лактатдегідрогенази спостерігалися тільки у пацієнток групи порівняння з ПЕ важкого ступеня, що можна розглядати як прояви формування синдрому печінкової недостатності.

Аналіз наслідків вагітності свідчить, що в основній групі пологи через природні пологові шляхи в терміні 38–40 тиж відбулися у 19 (95%) пацієнток, в терміні 37 тиж оперативним шляхом за сукупністю показань розроджена 1 (5%) пацієнтка з ПЕ легкого ступеня.

У групі порівняння доношування вагітності до терміну 38–40 тиж з наступними пологами через природні пологові шляхи мало місце у 23 (76,7%) випадках. Відсутність ефекту від терапії ПЕ було показанням до дострокового розродження шляхом операції кесарева розтину у 2 (6,7%) пацієнток групи порівняння. У п'яти випадках (16,7%) розродження оперативним шляхом було проведено за акушерськими показаннями, не пов'язаними з наявністю ПЕ. Випадків перинатальної смертності в обох групах не було.

Особливу увагу протягом застосування Енерліву звертали на його переносимість, розвиток побічних ефектів, можливість поєднання, за необхідності, з іншими медикаментозними засобами. Усі пацієнтки відзначали оптимальну переносимість препарату, лише в двох випадках вагітними під

час другого курсу застосування Енерліву відзначено дискомфорт в епігастральній ділянці, який не вимагав застосування додаткової терапії. Необхідно також зазначити, що до складу Енерліву не входять штучні барвники, детергенти, комплекси, а це суттєво знижує небезпеку алергійних реакцій та практично виключає загрозу розвитку гіпервітамінозу за необхідності тривалого застосування препарату.

ВИСНОВКИ

Отримані результати свідчать, що одним з ускладнень та ланок патогенезу преєклампсії є порушення метаболічної функції печінки. Комплексна прегравідарна підготовка жінок з патологією гепатобіліарної системи та обтяженим пізнім гестозом перебігом попередніх вагітностей з включенням гепатопротектора Енерліву, повторні курси його застосування паралельно з низькими дозами аспірину є патогенетично обгрунтованим методом, який сприяє поліпшенню функції печінки, що реалізується збільшенням частоти неускладненого перебігу вагітностей, зменшенням частоти розвитку преєклампсії.

Применение гепатопротекторов в прекоцепционной подготовке беременных групп риска с экстрагенитальной патологией В.И. Пирогова, С.А. Шурпяк, З.В. Смих

В статье приведены обоснование и оценка целесообразности и эффективности применения гепатопротектора Энерлив в комплексе ведения женщин с патологией гепатобилиарной системы и ожирением, которые составляют группу риска развития преэклампсии.

Ключевые слова: преэклампсия, гепатопротекторы, Энерлив, экстрагенитальная патология.

Combined therapy with hepatoprotectors during preconception care women with extragenital pathology V. Pyrohova, S. Shurpyak, Z. Smyh

The article presents the rationale and feasibility assessment and efficacy of hepatoprotectors Enerliv in care for women with disorders of the hepatobiliary system and obesity, which make up risk of preeclampsia.

Key words: preeclampsia, hepatoprotectors, Enerliv, extragenital pathology.

Сведения об авторах

Пирогова Вера Ивановна – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: pyroh@mail.lviv.ua

Шурпяк Сергей Александрович – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

Смих Зоряна Васильевна – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Актуальность преэклампсии (гестоза) в современном акушерстве. Проблемы и решения (обзор литературы) / А.М. Торчинов, В.П. Кузнецов, Г.Н. Джонбобоева и др. // Проблемы репродукции. – 2010. – № 3. – С. 87–91.
- Арутюнов А.Т. Диагностика и лечение хронических заболеваний печени / А.Т. Арутюнов, И.О. Иваников, В.Е. Сюткин. – М.: Принт-ателье, 2005. – 304 с.
- Бахтина Т.П. Метаболическая функция печени у беременных с преэклампсией / Т.П. Бахтина, Б.А. Черняк, Т.В. Подкаменева // Мат. 8-го Всеросс. научн. форума «Мать и дитя». – 2006. – С. 31–32.
- Дашкевич В.Є. Патогенетичні аспекти профілактики та лікування преєклампсії / В.Є. Дашкевич, Ю.Я. Круть // ПАГ. – 2005. – № 3. – С. 74–79.
- Дослідження функціонального стану ендотеліа при вагітності, ускладненій преєклампсією, на тлі метаболічного синдрому та затримки внутрішньоутробного розвитку плода / В.В. Сімрок, О.А. Коробкова, О.В. Белкіна ті ін. // Тавричеський медико-біологічний вестник. – 2013. – Т. 16, № 2, ч. 2. – С. 62.
- Камышников В.С. Методы клинических лабораторных исследований / В.С. Камышников. – Минск: Бел. на-ука, 2001. – 695 с.
- Кахраманова В.А. Функциональное состояние печени у женщин, перенесших гестоз беременных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.А. Кахраманова. – М., 2007.
- Кулаков В.И. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / В.И. Кулаков. – М.: Триада-Х, 2008. – 560 с.
- Луценко Н.С. Клінічна оцінка фетоплацентарної недостатності при ускладненому перебігу вагітності / Н.С. Луценко, Л.Р. Гераскіна, І.О. Євтеріва // Вісн. наук. досліджень. – 2003. – № 1. – С. 74–76.
- Павлов О.Г. Системное исследование медико-социальной детерминации гестоза / О.Г. Павлов // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. 16, № 2. – С. 135–137.
- Радзинский В.Е. Актуальные вопросы современного акушерства / В.Е. Радзинский, А.Н. Гордеев // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 6. – С. 83–85.
- Ткач С.М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины / С.М. Ткач // Здоров'я України. – 2009. – № 6/1. – С. 7–10.
- Функциональное состояние печени и фетоплацентарного комплекса у беременных с гестозом / В.П. Кузнецов, А.М. Торчинов, С.Г. Цахилова и др. // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – № 1 (Электронный журнал).
- Эклампсия в современном акушерстве / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, М.А. Курцер и др. // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 6. – С. 56–59.
- Hay J.E. Liver disease in pregnancy / Hay J.E. // Hepatology. – 2008. – Vol. 47 (3). – P. 1067–1076.
- Hepburn I.S. Pregnancy-associated liver disorders / Hepburn I.S. // Dig Dis Sci. – 2008. – № 53.
- Liver disease in pregnancy / D. Joshi, A. James, A. Quaglia et al. // Lancet. – 2010. – № 375. – P. 594–605.

Статья поступила в редакцию 23.05.2014