

Стан перекисного окиснення ліпідів при холестатичному гепатозі вагітних

С.В. Бенюк

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

У статті розглянуті особливості прооксидантної та антирадикальної системи при холестатичному гепатозі вагітних (ХГВ). Визначені зміни антирадикальної активності та вміст первинних продуктів перекисного окиснення ліпідів – дієнових кон'югатів у сироватці крові під впливом традиційної медикаментозної та комплексної терапії. Продемонстрована ефективність еферентної терапії в нормалізації показників прооксидантної та антирадикальної систем у жінок з ХГВ.

Ключові слова: холестатичний гепатоз вагітних, перекисне окиснення ліпідів, антирадикальна активність.

Внутрішньопечінковий холестатичний гепатоз вагітних (ХГВ), також відомий, як «акушерський холестаза», характеризується значним підвищенням концентрації жовчних кислот в організмі матері і проявляється шкірним свербіжем і жовтяницею.

Захворюваність ХГВ коливається, за даними різних джерел, від 1 на 150 до 1 на 7000 вагітних [1, 2]. ХГВ є найбільш поширеним в країнах Скандинавії і Південної Америки (рівень ХГВ у Чилі складає 15–28%) [2]. Поширеність в Європі, США, Канаді та Австралії сягає від 0,1% до 1,5% [2]. ХГВ часто зустрічається у членів однієї родини і здатний рецидивувати у наступних вагітностях [1–4].

При ХГВ підвищується частота передчасних пологів і оперативного розродження. При тяжких формах ХГВ може розвиватися синдром ДВЗ, гостра нирково-печінкова недостатність і гіпертензивний синдром [2–4]. Перинатальний прогноз ще більш серйозний, оскільки частота дистресу плода в пологах при ХГВ зростає до 22%, а ризик його смерті в 4 рази вищий, ніж при фізіологічному перебігу вагітності [2, 5].

Вважається, що істотну роль в розвитку ХГВ відіграють гормональні та генетичні фактори [1, 3, 4, 6]. На думку низки авторів, стан вагітності сприяє виникненню синдрому холестазу за рахунок згущення і збільшення в'язкості жовчі, зниження тону жовчовивідних шляхів та підвищення проникності жовчних капілярів, надмірного накопичення в організмі прогестерону, порушення обміну естрогенів і тестостерону [1, 3]. Зазначені зміни, що мають місце в II і III триместрах фізіологічної вагітності, є сприятливими факторами розвитку ХГВ. Також, на сьогодні доведений дефект гена MDR3 (ABCB4) та розвитку ХГВ [4, 6].

Одним з пошкоджувальних механізмів при ХГВ є активація процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і зниження антирадикальної активності ферментів. Токсичні продукти ПОЛ є однією з причин розбалансування регуляції гомеостазу, що призводить до серйозних метаболічних порушень, зміни імунного статусу, порушення функціонального стану різних систем організму. Регуляція надмірного утворення ліпопероксидів (дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, гідроперексидів ліпідів) здійснюється за допомогою антиоксидантної системи (АОС, системи антирадикальної активності), яка складається з антиоксидантів, локалізованих як в гідрофобному

мембранному (токоферол), так і в гідрофільному внутрішньоклітинному та позаклітинному (тіолові сполуки, селенові похідні, система глутатіону) середовищах, а також трьох основних груп ферментів: супероксиддисмутази, тканинної каталази, церулоплазміну. АОС забезпечує нейтралізацію клітинами вільних радикалів та підтримання клітинного гомеостазу. Характерними особливостями функціонування АОС є односпрямованість її регулювальної дії (нейтралізація всіх видів вільних радикалів) і серйозність наслідків навіть нетривалої її недостатності, що призводить до пошкодження біополімерів і мембран клітин. Водночас під дією різних ендогенних та екзогенних факторів баланс між АОС і ПОЛ у клітинах може порушуватися або внаслідок зниження рівня антиоксидантів, або внаслідок гіперпродукції вільних радикалів. Такий стан отримав назву оксидантного стресу [7, 8].

Комплексна терапія ХГВ із застосуванням гепатопротекторів, холеретиків і антигістамінних препаратів у цілій низці випадків не забезпечує корекцію оксидантного стресу, що диктує необхідність пошуку нових терапевтичних напрямків та методів лікування [8].

Мета дослідження: вивчити стан прооксидантної та антирадикальної активності у крові жінок з ХГВ та оцінити вплив еферентної терапії на динаміку даних показників.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено комплексне обстеження 129 вагітних з холестатичним гепатозом і 50 практично здорових вагітних з фізіологічним перебігом вагітності та пологів (контрольна група) віком від 18 до 42 років. Вагітні з холестатичним гепатозом розподілені на дві групи – основну (I група) і групу порівняння (II група), співставні за віком, ступенем вираженості та тривалості ХГВ. Основну групу склали 40 вагітних з ХГВ, яким проводили лікування з використанням комплексної медикаментозної та еферентної терапії (плазмаферез). До групи порівняння ввійшли 89 вагітних з холестатичним гепатозом, які отримували виключно медикаментозне лікування в складі: гепатопротектора (адemetіонін) в капсулах по 400 мг двічі на день між споживанням їжі перорально 14 днів, холеретика (урсодезоксихолева кислота) в капсулах по 250 мг два рази на день перорально 14–21 день (залежно від ступеня тяжкості), антиоксиданту (вітамін Е) в капсулах по 100 мг два рази на день під час їди перорально 14–21 день і ентеросорбенту (лігнін гідролізний) по 1 столовій ложці двічі на день для вживання всередину протягом 14 днів. Комплексне обстеження вагітних з холестатичним гепатозом проводили до та після лікування. Еферентну терапію вагітним I групи з використанням плазмаферезу проводили на базі кафедри акушерства та гінекології № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця в КМПБ № 3 м. Києва. Мембранний плазмаферез виконували на апараті «Гемофенікс» з використанням плазмодіалізаторів «Роса». Курс еферентної терапії включав 4 процедури плазмаферезу з інтервалом 1–2 дні.

Особливості показників ПОЛ та антирадикальної активності у обстежених вагітних

Група, ступінь тяжкості ХГВ	Дієнові кон'югати, мкмоль/л		Антирадикальна активність, мкмоль/л	
Контрольна група, n=50	3,6±0,2		775,0±3,5	
I група, n=40:	До терапії	Після терапії	До терапії	Після терапії
Легкий	4,5±0,3	3,4±0,6	753,8±4,7	770,2±2,4**
Середній	6,5±0,7^^	4,2±0,2*	660,3±3,1^^	751,4±2,3***
Тяжкий	7,3±0,4^^	5,0±0,1***	580,5±4,3^^	768,2±3,2***
II група, n=89:	До терапії	Після терапії	До терапії	Після терапії
Легкий	4,5±0,4	4,9±0,45	753,1±3,6	744,2±2,5*
Середній	6,5±0,3^^	7,4±0,3*	660,3±3,8^^	601,4±2,1***
Тяжкий	7,3±0,2^^	8,7±0,3*	589,5±5,4^^	521,3±3,8^^

Примітка: різниця вірогідна відносно контрольної групи ^ p<0,05; ^^ p<0,01; ^^ p<0,001; різниця вірогідна відносно показників до лікування * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

У дослідження не включали вагітних з хронічними захворюваннями печінки, вірусними гепатитами, шкірними захворюваннями.

Проведено аналіз анамнестичних даних, клініко-біохімічне обстеження вагітних з ХГВ. Стан ПОЛ оцінювали за рівнем продуктів вільнорадикального окиснення – дієнових кон'югатів (ДК) в сироватці (мкмоль/л). Проводили також визначення антирадикальної активності з використанням ДФНГ (1,1-дифеніл-2-пікрілгідразилу, мкмоль) на спектрофотометрі DU-65 Beckman (США).

Статистичне оброблення результатів проводили з використанням програмної системи STATISTICA for Windows (версія 6,0). Відмінність порівнюваних величин вважали достовірною при рівні p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного дослідження було виявлено, що в групі вагітних з холестатичним гепатозом першонароджуючі склали 73,6% (95), повторонароджуючі – 26,3% (34). У 25% повторонароджуючих з ХГВ виявляли холестатичний гепатоз при попередніх вагітностях та обтяжений сімейний анамнез.

Аналіз екстрагенітальної патології у вагітних з ХГВ виявив високу частоту (89,9%) захворювань травного тракту – у 116 (89,9%) пацієток. З них у 35 (27,1%) вагітних з ХГВ спостерігали хронічний гастрит і у 38 (29,4%) – дискінезію жовчовивідних шляхів. Захворювання травного тракту виявлені в анамнезі у кожної другої вагітної з ХГВ. З гінекологічних захворювань найбільш часто зустрічалися фонові захворювання шийки матки – 67 (51,9%), хронічний сальпінгоофорит – 26 (20,1%), синдром полікістозних яєчників – 32 (24,8%), зовнішній генітальний ендометріоз 27 (20,9%). Акушерський анамнез у 99 (77%) обстежуваних вагітних з холестатичним гепатозом був обтяжений невиношуванням вагітності, в 48 (37%) випадках – передчасними пологами, при цьому у 36 (28%) пацієток – в II триместрі вагітності.

Відзначена висока частота (93%) застосування антибіотиків тетрациклінового ряду, фторхінолонів, сульфамідів в анамнезі у вагітних з ХГВ. Усі ці препарати є факультативними гепатотоксинами і можуть спричинити розвиток паренхіматозно-канальцевого холестазу. Естрогенумісні контрацептиви застосовували близько половини вагітних з ХГВ протягом 2 років і більше, що могло призвести до розвитку холестазу під час вагітності.

Оцінка скарг вагітних з ХГВ показала, що клінічні прояви характеризувалися в основному шкірним свербіжем (100%) з хвилеподібним перебігом; інтенсивність його по-

ступово наростала. Жовтяниця була відзначена лише в 10 випадках, у яких розвиток холестатичного гепатозу характеризувався раннім початком (II триместр) і тяжким перебігом.

При обстеженні в групах вагітних з ХГВ виявили достовірні зміни показників ПОЛ та антирадикальної активності в крові. Інтенсивність даних змін наростала залежно від ступеня тяжкості холестатичного гепатозу. Особливості показників ПОЛ та антирадикальної активності, а також їхня динаміка після проведеного лікування в обстежених групах вагітних представлені в таблиці.

Як видно з даних таблиці, при легкому ступені ХГВ після проведення еферентної терапії вагітні I групи відзначали незначне зниження рівня дієнових кон'югатів. Рівень антирадикальної активності підвищувався у кінці лікування. При середньому ступені тяжкості ХГВ після проведення еферентної терапії відзначали достовірне зниження рівня дієнових кон'югатів в 1,5 разу, а рівень антирадикальної активності достовірно підвищувався в 1,2 разу. При тяжкому ступені ХГВ після проведення еферентної терапії також відзначали достовірне зниження рівня дієнових кон'югатів в 1,5 разу, а рівень антирадикальної активності достовірно підвищувався в 1,3 разу.

На фоні виключно медикаментозної терапії у II групі рівень дієнових кон'югатів у вагітних з легким ступенем ХГВ на фоні терапії незначно підвищувався. Рівень антирадикальної активності також істотно не змінювався, проте відзначалася тенденція до зниження активності. При середньому ступені тяжкості ХГВ на фоні терапії відзначали підвищення рівня дієнових кон'югатів в 1,2 разу, рівень антирадикальної активності достовірно знижувався. При тяжкому ступені ХГВ відзначали підвищення рівня дієнових кон'югатів в 1,2 разу на фоні терапії, а рівень антирадикальної активності продовжував достовірно знижуватися.

Клінічно вагітні I групи, вже після першого сеансу плазмаферезу, відзначали суб'єктивне зменшення свербіжу, покращання якості нічного сну, настрою, підвищення працездатності, зменшення дратівливості. Після четвертої процедури плазмаферезу у 36 (90%) вагітних суб'єктивні прояви ХГВ зникли повністю. У 4 (10%) вагітних з тяжким ступенем ХГВ після проведення комплексної терапії, що включала плазмаферез, залишалися епізоди свербіжу, переважно в нічний час, але вони не порушували нічний сон.

У вагітних II групи стійкого зменшення вираженості свербіжу та психоемоційних симптомів на фоні виключно медикаментозного лікування не спостерігалось. Інтенсивність свербіжу, а відповідно й емоційна лабільність, зменшилися на фоні лікування, але жодна вагітна не відзначила повного клінічного комфорту.

ВИСНОВКИ

Холестатичний гепатоз вагітних (ХГВ) характеризується посиленням процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і зниженням рівня антирадикальної активності. Виключно медикаментозна терапія ХГВ не дозволяє ефективно коригувати стан оксидантного стресу – має місце наростання показників ПОЛ, зниження рівня антирадикальної активності. На фоні комплексної терапії, що включає засто-

вання плазмаферезу, навіть при ХГВ з тяжким перебігом, відзначається достовірне зниження рівня дієвих кон'югатів в 1,5 разу та збільшення антирадикальної активності в 1,3 разу.

Таким чином, комплексне лікування ХГВ, що включає медикаментозну та еферентну терапію, дозволяє ефективно коригувати стан оксидантного стресу і відповідно провести профілактику можливих негативних наслідків.

Состояние перекисного окисления липидов при холестатическом гепатозе беременных
С.В. Бенюк

В статье рассмотрены особенности прооксидантной и антирадикальной системы при холестатическом гепатозе беременных (ХГВ). Определены изменения антирадикальной активности и содержание первичных продуктов перекисного окисления липидов – диеновых конъюгатов в сыворотке крови под влиянием традиционной медикаментозной и комплексной терапии. Продемонстрирована эффективность эферентной терапии в нормализации показателей прооксидантной и антирадикальной систем у женщин с ХГВ.

Ключевые слова: холестатический гепатоз беременных, перекисное окисление липидов, антирадикальная система.

Status of lipid peroxidation in pregnant with intrahepatic cholestasis of pregnancy
S. Benyuk

The article describes the features of prooxidant and antiradical system in pregnant with intrahepatic cholestasis of pregnancy. The changes in the antiradical activity and the content of the primary products of lipid peroxidation – diene conjugates in the serum under the influence of traditional drug and adjuvant therapy. Demonstrated the effectiveness of efferent therapy in the normalization of the prooxidant and antiradical systems in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy.

Key words: intrahepatic cholestasis of pregnancy, lipid peroxidation, antiradical system.

Сведения об авторе

Бенюк Светлана Васильевна – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомолца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7, тел.: (044) 405-60-33

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Lee NM, Liver disease in pregnancy / Lee NM, Brady CW // World J Gastroenterol. – 2009; 15 (8): 897–906.
2. Grand'Maison S. The effects of ursodeoxycholic acid treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal and fetal outcomes: a meta-analysis including non-randomized studies / Grand'Maison S., Durand M., Mahone M. // J ObstetGynaecol Can. – 2014; 36 (7): 632–41.
3. Подымова С.Д. Болезни печени. – М.: Медицина, 2005. – 768 с.
4. Marschall H.U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study / Marschall H.U., Shemer E.W., Ludvigsson J.F. et al. // Hepatology, 2013. – Vol. 58: 1385–91.
5. Бенюк В.О. Особливості перебігу вагітності та пологів при холестатичному гепатозі вагітних / Бенюк В.О., Дубенець С.В., Усевич І.А., Бенюк С.В. // 36. наук. праць. асоц. акуш.-гінек. України. – К. Інтер-мед, 2008. – С. 609–611.
6. Dixon P.H. A Comprehensive Analysis of Common Genetic Variation Around Six Candidate Loci for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy / Peter H. Dixon, Christopher A. Wadsworth, Jennifer Chambers et al. // Am J Gastroenterol, 2014. – Vol. 109: 76–84.
7. Oztas E. Can routine laboratory parameters predict adverse pregnancy outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy? / Oztas E., Erkenekli K., Ozler S. et al // J Perinat Med. – 2014; 24 (7): 321–25.
8. Paumgartner G. Medical treatment of cholestatic liver diseases: From pathobiology to pharmacological targets / Paumgartner G. // Gastroenterol, 2006; 12 (28): 4445–51.

Статья поступила в редакцию 21.10.2014