

Клинический случай применения Ксилата в комплексной терапии тяжелого раннего токсикоза беременных

Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская, В.Н. Тудай, А.Н. Мокрик

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

В последнее время оценка роли раннего токсикоза в реализации беременности претерпела значительные изменения. Ранний токсикоз тяжелой степени не только существенно ухудшает качество жизни, но и может привести к тяжелому состоянию женщины и потере беременности. Комплексный инфузионный раствор Ксилат (производитель – отечественная фирма «Юрия-Фарм») является эффективным средством коррекции дисметаболических нарушений (ацидоза) у беременных с тяжелой степенью раннего токсикоза. Включение Ксилата в комплексное лечение беременных с неукротимой рвотой как проявлением раннего токсикоза улучшает адаптацию пищеварительного канала к предстоящей энтеральной пищевой нагрузке.

Ключевые слова: беременность, ранний токсикоз, рвота, ацидоз, лечение, Ксилат.

За последнее время существенно изменилась оценка роли раннего токсикоза в реализации беременности. Так, господствующая теория патогенеза раннего токсикоза включает в себя ряд взаимодействий между биологическими, психологическими и даже социальными факторами. Согласно данным статистики последнего десятилетия до 60% беременных отмечают тошноту и головокружение по утрам. Необходимо подчеркнуть, что ранний токсикоз тяжелой степени, осложнениями которого являются дегидратация, нарушения питания и обмена, выявляют у 1,5–2% беременных, в связи с чем только в США по этой причине более 50 000 беременных ежегодно направляют для стационарного лечения [1, 4, 8, 12]. Необходимо отметить, что у 35% беременных клинические проявления данного осложнения беременности, хотя и не приводят к госпитализации, но значительно ухудшают качество жизни, работоспособность и семейные взаимоотношения [1, 4, 8, 12, 19] (прил. 1–3).

При рвоте беременных имеют место следующие нарушения гемодинамики, нейроэндокринной регуляции, метаболизма: изменение реологических свойств крови (снижение ОЦК, повышение уровня гематокрита, увеличение вязкости крови), изменяется экскреция глюкокортикоидов, эстрогенов, снижаются гликоген и белковосинтезирующая, антиоксидантная функции печени, нарушается водно-солевой обмен, имеет место сдвиг кислотно-основного состояния в сторону ацидоза, накапливаются недоокисленные продукты распада жиров, повышается агрегационная способность эритроцитов [5, 6, 8, 11, 18, 21, 24, 25, 29].

Если на данном этапе происходит недооценка состояния беременной, то по мере нарастания истощения, интоксикации, дегидратации могут наступить дистрофические изменения в печени, почках, головном мозге и других органах, угрожающие развитием коматозного состояния [1, 4, 9, 14, 16].

Следует особо отметить, что даже прерывание беременности в такой ситуации может не привести к улучшению состояния, так как по отдельным диагностическим крите-

риям уже невозможно проанализировать степень нарушения системы гомеостаза структур жизненно важных органов [1, 2, 4, 29].

Рвота беременных – сложный клинический синдром, для которого характерны пищеварительные расстройства, имеющие значительные последствия: дегидратация, нарушения жирового, белкового, углеводного обменов и электролитного баланса.

Различают следующие степени тяжести рвоты беременных: легкую, среднюю и тяжелую (чрезмерная рвота).

При легкой степени тяжести рвота возникает до 5 раз в сутки, чаще натощак или бывает связана с приемом пищи и неприятными запахами, общее состояние беременной при этом не нарушается.

При средней степени тяжести рвота учащается до 10 раз в сутки, появляются симптомы интоксикации.

При тяжелой степени отмечается многократная рвота – до 20 раз в сутки и более, что приводит к быстрой потере массы тела, метаболическим сдвигам и нарушению функции жизненно важных органов. При этом отмечают резкую слабость, возбуждение или апатия, субфебрилитет, тахикардия, артериальная гипотензия, в моче появляются ацетон, нередко белок и цилиндры [1, 2, 7, 11, 13, 17, 19, 22].

Для терапии рвоты, не поддающейся лечению, с наличием ацетонурии мы использовали комплексный инфузионный препарат Ксилат (производитель – отечественная фирма «Юрия-Фарм»). Ксилат содержит в своем составе ксилитол – пятиатомный спирт, относится к группе многоатомных спиртов и обладает рядом уникальных свойств. В отличие от глюкозы обмен ксилитола не зависит от инсулина. Ксилитол быстро и пассивно проникает в клетки, вследствие чего область распространения его в организме достигает 40% массы тела, что в два раза превышает экстрацеллюлярное пространство. Около 85% экзогенно поступающего ксилитола метаболизируется в печени и только 15% – в других тканях. Более 90% ксилитола распределяется в тканях организма, т. е. введенный парентерально, он почти полностью включается в метаболизм. Исследователи также полагают, что проникновение ксилитола в клетки не связано со специальными гормональными и ферментными транспортными механизмами. Степень его усвоения не зависит от возраста пациента.

При выборе данного препарата для включения в схему лечения мы руководствовались механизмами антикетогенного действия Ксилата, что особенно важно при лечении неукротимой рвоты беременных с ацетонурией: ксилитол путем метаболизма через пентозофосфатный цикл может быть источником глицерофосфата, тем самым уменьшая количество свободных жирных кислот, способных окисляться в ацетил-коэнзим А; повышая интенсивность гликолиза, ксилитол усиливает образование пировиноградной кислоты, которая является необходимым источником щавелево-уксусной кислоты, способствующей окислению

ацетил-коэнзима А в цикле Кребса; промежуточный метаболит ксилитола в пентозофосфатном цикле способствует трансформации ацетил-коэнзима А в жирные кислоты; ксилитол усиливает гликогенообразование в печени, что уменьшает мобилизацию жира на периферии; ксилитол стимулирует секрецию инсулина. Целесообразность назначения Ксилата беременным с тяжелой степенью раннего токсикоза объяснялась также наличием сбалансированного состава электролитов данного препарата.

Приводим клинический случай лечения раннего токсикоза тяжелой степени тяжести. Больная О. (беременность 14–15 нед) поступила в отделение с жалобами на рвоту до 25 раз в сутки, выраженную слабость, привкус ацетона во рту. Ранний токсикоз возник после 6 нед беременности, состояние постепенно ухудшалось и в течение последних 6 нед больная не получала пищу энтерально, рвота беспокоила до 20 раз в сутки, ацетонурия. Потеря массы тела за 14 нед составила 6 кг, самостоятельного стула не было, с помощью клизмы 1 раз в 5 дней. При поступлении – состояние больной средней степени тяжести, кожный покров бледный, беременная астеничного телосложения. Отмечается выраженный запах ацетона изо рта, артериальное давление 80/40 мм рт.ст. Со стороны сердечно-сосудистой системы патологии не выявлено. В связи с тяжелым течением раннего токсикоза, невозможностью беременной принимать пищу энтерально больная была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии для коррекции состояния. При обследовании в момент поступления – гемоглобин 93 г/л, эритроциты $3,12 \times 10^{10}$ /л, СОЭ – 12 мм/ч, формула – в норме, в биохимических анализах отмечалась гипопроteinемия – до 46 г/л, гипокалиемия – 3,1 ммоль/л, в показателях коагулограммы – фибриноген В обнаружен (++) . Отмечается выраженная ацетонурия (++++), следы белка. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) плода состояние последнего не нарушалось, размеры плода соответствовали срокам беременности. Беременная получала массивную инфузионную внутривенную терапию (глюкозо-инсулинокальциевую смесь, реосорбилакт, физиологический раствор 10%, аминазин). В связи с тяжелым состоянием больной для блокирования патологических импульсов со стороны кишечника (антиперистальтика) проводили введение маркаи-на в эпидуральный катетер. Учитывая упомянутые свойства Ксилата – антикетогенный эффект, инсулиннезависимый и глюкозо-6-фосфат-ДГ-независимый характер метаболизма, способность поставлять необходимую для синтеза нуклеиновых кислот и протеинов пентозу, – мы вводили Ксилат с первых суток лечения в дозе 10–15 мл/кг со скоростью 60–80 кап./мин. Инфузия Ксилата предшествовала введению глюкозы с целью ее оптимального усвоения.

Необходимо отметить, что стойкое снижение частоты рвоты до 7–9 раз в сутки произошло через 26 ч от начала терапии Ксилатом, значительное улучшение самочувствия отмечено через двое суток. Полное отсутствие ацетона в моче обнаружено через 12 ч после применения Ксилата.

При оценке эффективности использования Ксилата у больных с неукротимой рвотой мы принимали во внимание уровни ацидоза, гликемии, а также сроки начала энтерального питания, т. е. рассматривали Ксилат с точки зрения адекватности его использования для адаптации пищевого канала к предстоящей нутриционной нагрузке. Восстановление энтерального питания является целью нашего лечения у беременных с тяжелыми формами раннего токсикоза. У данной больной дробное питание малыми порциями стало возможным на 4-е сутки от момента введения Ксилата. Через 14 дней больная была переведена из отделения реанимации и интенсивной терапии в акушерское отделение в удовлетворительном состоянии. Отмечалась нормализация биохимических показателей: общий белок – 58 г/л, калий – 4,4 ммоль/л; показатель гемоглобина составил 105 г/л, ацетонурия, протеинурия и фибриноген В не обнаруживались. Стул самостоятельный.

Через 3 нед от момента поступления в стационар больная была выписана домой в удовлетворительном состоянии с прогрессирующей беременностью.

Следует подчеркнуть, что, по нашим данным, интолерантность к энтеральному введению нутриентов удавалось преодолеть на 2–3 сут раньше на фоне инфузий Ксилата по сравнению с беременными, которые получали стандартную терапию тяжелого раннего токсикоза без применения Ксилата ($p < 0,005$).

ВЫВОДЫ

1. Комплексный инфузионный раствор Ксилат (производитель – отечественная фирма «Юрия-Фарм») является эффективным средством коррекции дисметаболических нарушений (ацидоза) у беременных с тяжелой степенью раннего токсикоза.

2. Использование Ксилата в комплексном лечении беременных с тяжелой степенью раннего токсикоза уменьшает выраженность гиперкатаболизма.

3. Включение Ксилата в комплексное лечение беременных с неукротимой рвотой как проявлением раннего токсикоза улучшает адаптацию пищевого канала в условиях эндогенной интоксикации и мальдигестии к предстоящей энтеральной пищевой нагрузке и значительно снижает период интолерантности к энтеральному введению нутриентов.

Приложение 1

Основные симптомы раннего

токсикоза беременных

- Нарушение сна
- Извращение вкуса
- Снижение вкусовой проницательности
- Депрессия
- Тревога
- Раздражительность
- Изменения настроения
- Снижение концентрации.

Диагностика

- оценка жизненно важных функций, в том числе артериального давления и пульса стоя и лежа;
- оценка объема циркулирующей крови (слизистых оболочек, тургора кожи);
- оценка массы тела, характера питания;
- оценка функции щитовидной железы (ТТГ, Т4 свободный);
- оценка состояния органов брюшной полости;
- оценка функции сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, электролиты);
- оценка неврологического статуса.

Приложение 2

Лабораторные тесты

- анализ мочи (кетоны и удельный вес);
- развернутый анализ крови;
- в сыворотке крови электролиты и кетоны;
- уровень печеночных ферментов и билирубина;
- амилаза / уровень липазы;
- ТТГ, Т4 свободный;
- посев мочи;
- уровень кальция;
- уровень гематокрита;
- панель гепатита.

Приложение 3.

Клінічний випадок застосування Ксилату в комплексній терапії важкого раннього токсикозу вагітних

Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманська, В.М. Тудай, О.М. Мокрик

Clinical application of Ksilat in complex therapy of severe early toxicosis pregnant

J.V. Davydova, A.U. Limanskaja, C.N. Today, A.N. Mokrik

За останній час оцінка ролі раннього токсикозу в реалізації вагітності зазнала значних змін. Ранній токсикоз важкого ступеня тяжкості не тільки істотно погіршує якість життя, але й може призвести до тяжкого стану жінки і втрати вагітності. Комплексний ізотонічний розчин Ксилат (виробник – вітчизняна фірма «Юрія-Фарм») є ефективним засобом корекції дисметаболических порушень (ацидозу) у вагітних з важким ступенем раннього токсикозу. Включення Ксилату в комплексне лікування вагітних з частим блюванням як проявом раннього токсикозу покращує адаптацію травного каналу до майбутнього ентерального харчового навантаження.

Ключові слова: вагітність, ранній токсикоз, блювання, ацидоз, лікування, Ксилат.

Recently, the evaluation of the role of early toxicosis in the implementation pregnancy has undergone significant changes. Early morning sickness is severe stage not only significantly impairs quality of life, but can lead to serious status of women and the loss of the pregnancy. Isotonic solution Ksilat (producer – firm «Yuria-Pharm») is an effective means of correction dysmetabolic disorders (acidosis) in pregnant women with severe early toxicity. The inclusion of Ksilat in the complex treatment of pregnant women with uncontrollable vomiting as a manifestation of early toxicosis improves the adaptation of the food channel for the upcoming enteral nutritional load.

Key words: pregnancy, early toxicosis, sickness, acidosis, treatment, Ksilat.

Сведения об авторах

Давыдова Юлия Владимировна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: juliadavyd@mail.ru

Лиманская Алиса Юрьевна – отделение акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Тудай Виталий Николаевич – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Мокрик Александра Николаевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- American College of Obstetrics and Gynecology, authors. ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) Practice Bulletin: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004;103:803–814.
- Eliakim R., Abulafia O., Sherer D.M. Hyperemesis gravidarum: a current review // *Am J Perinatol.* 2000;17:207–218.
- El Mallakh, R.S. Hyperemesis gravidarum as conversion disorder/ R.S. El Mallakh, N.R. Liebowitz, M.S. Hale // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 2009. – № 178. – P. 655–659.
- El. Younis, C.M. Rapid marked response of severe hyperemesis gravidarum to oral erythromycin / El. C.M. Younis, O. Abulafia, D.M. Sh'erer // *Am. J. Perinatol.* – 2008. – № 15. – P. 533–534.
- Erdem A. Detection of Helicobacter pylori seropositivity in < hyperemesis gravidarum and correlation with symptoms / A. Erdem, M. Arslan, M. Erdem // *Am. J. Perinatol.* – 2002. – № 19. – P. 87–92.
- FDA Approved obstetrics drugs: their effects on mother and baby/ Doris Haire. – FDA, 2001.
- FitzGerald C.M. Nausea and vomiting in pregnancy / C.M. FitzGerald // *Br. J. Med. Psychol.* – 2004. – № 57. – P. 159–165.
- Flaxman S.M. Morning sickness: a mechanism for protecting mother and embryo / S.M. Flaxman, P.W. Sherman // *Rev. Biol.* – 2000. – № 75. – P. 113–148.
- Frankel E.N. Chemistry of free radical and singlet oxidation of lipids / E.N. Frankel // *Prog. Lipid. Res.* – 2005. – Vol. 23. – P. 197.
- Frigo P. Hyperemesis gravidarum associated with Helicobacter pylori seropositivity / P. Frigo, C. Lang, K. Reisenberger // *Obstet. Gynecol.* – 2008. – № 91. – P. 615–617.
- Fukada Y. Rhabdomyolysis secondary to hyperemesis gravidarum / Y. Fukada, S. Ohta, K. Mizuno // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2009. – № 78. – P. 71.
- Furneaux E.C. Nausea and vomiting of pregnancy: endocrine basis and contribution to pregnancy outcome / E.C. Furneaux, A.J. Langley-Evans, S.C. Langley-Evans // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2001. – № 56. – P. 775–782.
- Gadsby R. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy / R. Gadsby, A.M. Barnie-Adshead, C. Jagger // *Br. J. Gen. Pract.* – 2003. – № 43. – P. 245–248.
- Gerhard I. Endocrinology of normal and disordered early pregnancy / I. Gerhard // *Gynäkologe.* – 2008. – Vol. 21. – № 3. – P. 201–202.
- Ghani R. The use of total parenteral nutrition in protracted hyperemesis gravidarum / R. Ghani // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2003. – № 23. – P. 199–201.
- Jueckstock J.K., Kaestner R., Mylonas I. // Managing hyperemesis gravidarum: a multimodal challenge. *BMC Med.* 2010;8:46.
- Knobloch V. The development of immune logical relationship between mother and fetus-under physiological and pathological conditions / V. Knobloch, I. Miler // *Allerg. Immunol.* – 2002. – Bd. 34. – № 4. – P. 219–231.
- Koch K.L. Gastric dysrhythmias and nausea of pregnancy / K.L. Koch, R.M. Stern, M. Vascy // *Dig. Dis. Sci.* – 2010. – № 35. – P. 961–968.
- Kocak I. Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum / I. Kocak, Y. Akcan, C. Ustun // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2009. – № 66. – P. 251–254.
- Kuscu N.K., Koyuncu F. Hyperemesis gravidarum: current concepts and management. *Postgrad Med J.* // 2002;78:76–79.
- Levine M.G., Esser D. Total parental nutrition for the treatment of severe hyperemesis gravidarum: maternal nutritional effects and fetal outcome // *Obstet Gynecol.* 1988;72:102–107.
- Nelson-Piercy C. Treatment of nausea and vomiting in pregnancy: when should it be treated and what can be safely taken? *Drug Saf.* 1998;19:155–164.
- Nelson-Piercy C., Fayers P., de Swiet M. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids for the treatment of hyperemesis gravidarum // *BJOG.* 2001;108:9–15.
- Sonkusare S. Hyperemesis gravidarum: a review // *Med Journal Malaysia.* 2008;63:272–276.
- Tan P.C., Jacob R., Quek K.F., Omar S.Z. Pregnancy outcome in hyperemesis gravidarum and the effect of laboratory clinical indicators of hyperemesis severity. *J Obstet Gynaecol Res.* – 2007;33:457–464.
- Tan P.C., Khine P.P., Vallikkannu N., Zawiah S.Z. Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial // *Obstet Gynecol.* 2010;115:975–981.
- Taylor R. Successful management of hyperemesis gravidarum using steroid therapy // *QJM.* 1996;89:103–107.
- Tsang I.S., Katz V.L., Wells S.D. Maternal and fetal outcomes in hyperemesis gravidarum // *Int J Gynaecol Obstet.* 1996;55:231–235.
- Veenendaal M.V., van Abeelen A.F., Painter R.C., et al. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. // *BJOG.* 2011;118:1302–1313.

Статья поступила в редакцию 04.12.2014