

А.Ю. Лиманська, Ю.В. Давидова

## Ефективність використання ентеросорбентів у комплексній терапії холестатичного гепатозу вагітних

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.2(74):20-24; doi 10.15574/PP.2018.74.20

**Мета** — вивчити ефективність лікування і показник якості життя у вагітних із холестатичним гепатозом при включенні у лікувальну тактику ентеросорбенту, порівняно з традиційною терапією.

**Матеріали та методи.** Жінки з холестатичним гепатозом (n = 38) були розподілені на дві групи. Першу групу становили 10 вагітних, які отримували традиційну терапію (гепатопротектори, інфузійну терапію, препарати урсодезоксихолевої кислоти). До другої групи увійшли 18 вагітних, які отримували, крім традиційного лікування, терапію супроводу препаратом Атоксил, 1 флакон (10 г препарату у формі водної суспензії), протягом доби в проміжках між вживанням їжі, рівномірно розподіливши зазначену дозу на три рази. Тривалість курсу сорбенту становила 12–14 днів.

Показник якості життя після комплексного лікування оцінено за спеціальним опитувальником «Gastrointestinal Symptom Rating Scale» (GSRS).

**Результати.** Введення ентеросорбційного препарату Атоксил до комплексної терапії холестатичного гепатозу дало змогу підвищити клініко-біохімічну ефективність лікування вагітних. Перевагою цього методу ентеросорбції є неінвазивний характер детоксикації, який полягає в пероральному застосуванні сорбенту, надалі зв'язуванні і виведенні з шлунково-кишкового тракту різних видів токсичних агентів, причому зупиняється ентерогепатична циркуляція ендотоксинів і продуктів деструкції гепатоцитів та поліпшується антитоксична функція печінки. У результаті ентеросорбції послаблюються токсичні та алергічні реакції, знижується метаболічне навантаження на органи екскреції (печінку, кишечник, нирки, легені, шкіру), коригуються обмінні та імунологічні процеси, відзначається більш швидка динаміка біохімічних показників цитолізу та холестаза, зникнення скарг на свербіж шкіри, істотне покращення ферментативної та моторної функцій ШКТ, нормалізація випорожнень і усунення симптомів ендотоксикозу в групі Атоксил.

**Висновки.** Висока сорбційна активність препарату Атоксил, швидкість адсорбції, безпека та простота в застосуванні, відсутність протипоказань і можливість комбінації з іншими лікарськими засобами дають змогу індивідуалізувати лікувальну тактику, уникнути побічних ефектів терапії та досягти високої ефективності лікування при скороченні його тривалості.

**Ключові слова:** холестатичний гепатоз, вагітні, ентеросорбенти, Атоксил.

### Efficacy of intestinal sorbents in the comprehensive treatment of cholestatic hepatitis of pregnant women

A.Yu. Lyman'ska, Yu.V. Davydova

SI «Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

**Objective:** to study the treatment efficacy and quality of life indicator in pregnant women with cholestatic hepatitis.

**Material and methods.** Women with cholestatic hepatitis were divided into two groups. The 1st group consisted of 10 pregnant women who were administered conventional therapy (hepatoprotectors, intravenous fluid therapy, preparations of ursodeoxycholic acid). The 2nd group included 18 pregnant women who received in addition to conventional treatment Atoxil, 1 bottle (10 g of the drug in the form of aqueous suspension) thrice within 24 hours between meals, evenly distributing the indicated dose. Course duration of sorbents was 12–14 days.

The quality of life indicator after comprehensive treatment was assessed using the special questionnaire «Gastrointestinal Symptom Rating Scale» (GSRS).

**Results.** Administration of intestinal sorbent Atoxil in the comprehensive treatment of cholestatic hepatitis allowed increasing the clinical and biochemical treatment efficacy of pregnant women. The advantage of this method of intestinal sorbent is the non-invasive nature of detoxification, which consists in the oral use of the sorbent, further binding and excretion of various toxic agents from the gastrointestinal tract, furthermore, stopping the enterohepatic circulation of endotoxins and hepatocyte destruction products and improving the antitoxic function of the liver. As a result of enterosorption, toxic and allergic reactions are weakened, metabolic loading on the organs of excretion (liver, intestine, kidneys, lungs, skin) is reduced, metabolic and immunological processes are improved, the permeability and integrity of the mucous membranes are restored, the intestinal circulation and the intestinal microflora composition are improved, dyspepsia and bowel function normalize, meteorism disappears.

**Conclusions.** High sorption activity of Atoxil, adsorption rate, safety and ease of use, absence of contraindications and the possibility of combination with other drugs allow individualizing disease management, avoiding the side effects and achieving high treatment efficiency while reducing its duration.

**Key words:** cholestatic hepatitis, pregnant, intestinal sorbents, Atoxil.

### Эффективность использования энтеросорбентов в комплексной терапии холестатического гепатоза беременных

А.Ю. Лиманская, Ю.В. Давыдова

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

**Цель** — изучить эффективность лечения и показатель качества жизни у беременных с холестатическим гепатозом при включении в тактику лечения энтеросорбента в сравнении с традиционной терапией.

**Материалы и методы.** Женщины с холестатическим гепатозом (n = 38) были распределены на две группы. Первую группу составили 10 беременных, получавших традиционную терапию (гепатопротекторы, инфузионную терапию, препараты урсодезоксихолевої кислоти). Во вторую группу вошли 18 беременных, получавшие, кроме традиционного лечения, терапию сопровождения препаратом Атоксил, 1 флакон (10 г препарата в форме водной суспензии), в течение суток в промежутках между приемами пищи, равномерно распределив отмеченную дозу на три раза. Длительность курса сорбента составила 12–14 суток. Показатель качества жизни после комплексного лечения оценен по специальному опроснику «Gastrointestinal Symptom Rating Scale» (GSRS).

**Результаты.** Введение энтеросорбционного препарата Атоксил в комплексную терапию холестатического гепатоза позволило повысить клинико-биохимическую эффективность лечения беременных. Преимуществом этого метода энтеросорбции является неинвазивный характер детоксикации, который заключается в пероральном применении сорбента, в дальнейшем связывании и выведении из желудочно-кишечного тракта разных видов токсичных агентов, причем останавливается энтерогепатическая циркуляция ендотоксинов и продуктов деструкции гепатоцитов и улучшается анти-токсичная функция печени. В результате энтеросорбции снижаются токсические и аллергические реакции, уменьшается метаболіческая нагрузка на органы экскреции (печенку, кишечник, почки, легкие, кожу), корректируются обменные и иммунологические процессы, отмечается более быстрая

динамика биохимических показателей цитолиза и холестаза, исчезновение жалоб на зуд кожи, существенное улучшение ферментативной и моторной функций ЖКТ, нормализация стула и устранение симптомов эндотоксикоза в группе Атоксил.

**Выводы.** Высокая сорбционная активность препарата Атоксил, скорость адсорбции, безопасность и простота в применении, отсутствие противопоказаний и возможность комбинации с другими лекарственными средствами позволяют индивидуализировать лечебную тактику, избежать побочных эффектов терапии и достичь высокой эффективности лечения при сокращении его длительности.

**Ключевые слова:** холестатический гепатоз, беременные, энтеросорбенты, Атоксил.

**Х**олестатичний гепатоз вагітних (ХГВ) — одне з найбільш частих вагітність-асоційованих захворювань печінки.

Поширеність ХГВ становить приблизно 1 випадок на 500 вагітних, має географічні, етнічні відмінності й коливається в межах 0,1–3% випадків серед вагітних в Європі, Північній Америці та Австралії і 9,2–24% — у південноамериканських країнах [5, 9, 13]. ХГВ може розвинути на будь-якому терміні вагітності, але частіше в III триместрі, коли спостерігається більш висока концентрація естрогену в крові [6, 9]. У деяких випадках свербіж шкіри (один з основних симптомів патології) з'являється вже на терміні 6–12 тижнів гестації [3]. Поява свербіжу раніше III триместру відмічається зазвичай у жінок, які мали ознаки ХГВ під час попередніх вагітностей або ж застосовували гормональні контрацептиви. Факторами ризику розвитку ХГВ є багатоплідна вагітність, ознаки холестазу під час попередньої вагітності або на тлі застосування оральних гормональних контрацептивів [8, 11]. Якщо під час першої вагітності в жінки розвивається ХГВ, то ймовірність його повторення при наступних вагітностях становить 45–70%.

Найбільш поширені гормональна і генетична теорії розвитку ХГВ. Згідно з генетичною теорією, в основі патології лежить успадкування комбінації двох дефектів — порушення сульфатування естрогену і прогестерону в печінці та погіршення дренажної функції жовчних каналців [6], що призводить до холестатичної реакції на естрогени і прогестерон [8, 10, 12].

Гормональна теорія пояснює розвиток ХГВ порушенням метаболізму естрогенів у печінці, які призводять до зниження утворення і виділення жовчі [10]. Під час вагітності естрадіол 17- $\beta$ , потрапляючи в жовчний канал, пригнічує експортну помпу жовчних кислот, чим порушує транспорт жовчних кислот у більшій протоці. Встановлено, що при ХГВ рівень кон'югованих естрогенів у сироватці крові підвищений, а екскреція їх з жовчю і сечею знижена. Ця точка зору підтверджується даними про частоту розвитку ХГВ на тлі гіперестрогенії при багатоплідній вагітності [6]. На користь ролі гормональних факторів свідчить розвиток ХГВ у

період найвищої гормональної активності; зникнення симптомів ХГВ після народження дитини; рецидиви свербіжу при повторних вагітностях, а також у зв'язку з менструаціями і пероральним застосуванням естрогенів; більш часте виникнення в жінок, які застосовували до вагітності гормональні контрацептиви [7, 8, 11].

Холестатичний гепатоз вагітних зазвичай починається на 28–30-му тижні вагітності з появи генералізованого свербіжу тулуба і кінцівок [5]. Свербіж має мінливий характер, посилюється вночі, прогресивно збільшується до кінця вагітності і зникає в перші 2 тижні після пологів [1, 7]. Також вагітні скаржаться на слабкість, дратівливість, порушення сну, тупий біль у правому підребер'ї, блювання, стійкі запори, печію та біль за грудиною (внаслідок рефлюксу) з наростанням інтенсивності зі збільшенням терміну вагітності [3, 4, 7, 11]. Незважаючи на відносно позитивний прогноз для матері, існує високий ризик перинатальних втрат при тяжкому перебігу даного захворювання.

На сьогодні, крім традиційних препаратів, для поліпшення результатів лікування широко використовують терапію супроводу. Враховуючи порушення детоксикаційної функції печінки та наявність ендотоксикозу при ХГВ, до традиційного лікування додають ентеросорбенти, які прискорюють виведення метаболітів, полегшують роботу органів детоксикації та екскреції (печінки, нирок, легенів) [6]. У деяких ситуаціях ентеросорбенти дають змогу істотно зменшити медикаментозне навантаження і скоротити терміни одужання, поліпшити якість життя при хронічній патології.

За результатами досліджень останніх років доведено, що діоксид кремнію застосовують у комплексному лікуванні вагітних при отруєнні, метаболічних хворобах, бронхіальній астмі, захворюваннях шкіри, алергічних реакціях різного походження, порушеннях функцій печінки та нирок, гепатитах, різних інфекційних захворюваннях.

Одним із сучасних ентеросорбентів, що містять діоксид кремнію, є препарат Атоксил (виробництва «Орісіл-фарма»), який має високу поглинаючу ємність — 400 м<sup>2</sup>/г діючої речовини, не руйнується в шлунково-кишкото-

му тракту і здатний зв'язувати екзо- та ендогенні речовини, що входять до складу хімусу і виділяються в порожнину шлунково-кишкового тракту через його стінки шляхом адсорбції, іонообміну або комплексоутворення. Атоксіл має велику сорбційну ємність відносно мікроорганізмів і бактеріальних токсинів, також його можна застосовувати в помірних терапевтичних дозах завдяки збільшеній площі їх активної поверхні, підвищеній швидкості зв'язування бактерій та їх токсинів, що обумовлює швидкий терапевтичний ефект. Переваги препарату надвисокодисперсного діоксиду кремнію полягають у тому, що за його застосування не збільшується частота закріпів, відсутня токсичність, оскільки діоксид кремнію не всмоктується, є гіпоалергенним і чинить селективну дію, що дає змогу мінімізувати втрати корисних мікронутрієнтів.

Механізм аглютинуючої дії препарату Атоксіл обумовлений високою спорідненістю поверхні діоксиду кремнію до білків, що дає підстави вважати структурами, відповідальними за взаємодію, білки-адгезини фімбрії [1].

У сучасній медицині велике значення приділяють не тільки об'єктивному аналізу результатів лікування, але й визначенню якості життя. Оцінку якості життя можна використовувати як додатковий критерій при підборі індивідуальної схеми терапії для визначення ступеня тяжкості стану хворого та інтегральний показник оцінки ефективності лікування, особливо при всебічному розширеному клінічному аналізі нових препаратів, для аналізу ефективності заходів із первинної або вторинної профілактики захворювань. Під час оцінювання якості життя використовують найближчі і довгострокові оціночні інтервали. Найближчий інтервал має на увазі аналіз, який базується на суб'єктивних відчуттях пацієнта, до яких належать скарги, тимчасова втрата працездатності, тобто визначення короткострокового зниження якості життя. До довгостро-

кових параметрів відносяться виживання пацієнтів, частота госпіталізацій, швидкість прогресування захворювання, стійка втрата працездатності і втрата соціальної активності, залежність від лікарських препаратів, необхідність постійного медичного контролю тощо. Слід зазначити, що аналіз якості життя базується на суб'єктивному сприйнятті людини. В основі методів вивчення якості життя лежить визначення хворим рівня власного благополуччя і стану здоров'я.

Одним із поширених спеціальних опитувальників під час вивчення якості життя хворих, які мають патологію шлунково-кишкового тракту, є Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS). Цей опитувальник складається з 15 питань, які дають змогу оцінити такі параметри: наявність абдомінального болю, печії, закрепу, діареї, ознак диспепсії. Результати за досліджуваними параметрами тим кращі, чим вони нижчі.

**Мета** дослідження — вивчити ефективність лікування і показник якості життя у вагітних із ХГВ при включенні у лікувальну тактику ентеросорбенту Атоксіл, порівняно з традиційною терапією.

### Матеріали та методи дослідження

Жінки з ХГВ були розподілені на дві групи. Першу групу (n = 38) становили 10 вагітних, які отримували традиційну терапію (гепатопротектори, інфузійну терапію, препарати урсодезоксихолевої кислоти). До другої групи увійшли 18 вагітних, які отримували, крім традиційного лікування, терапію супроводу препаратом Атоксіл, 1 флакон (10 г препарату у формі водної суспензії), протягом доби в проміжках між вживанням їжі, рівномірно розподіливши зазначену дозу на три рази. Тривалість курсу сорбенту становила 12–14 діб.

Показник якості життя після комплексного лікування оцінено за спеціальним опитувальником «Gastrointestinal Symptom Rating Scale» (GSRS).

Таблиця 1

**Динаміка показників аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази у вагітних із холестатичним гепатозом вагітних після лікування**

Показник	Перша група (n= 10)			Друга група (n=18)		
	1-й день	5-й день	10-й день	1-й день	5-й день	10-й день
Аспартатамінотрансфераза, Од/л	270,4±5,8	150,2±2,1	59,1±1,1	274,1±4,4	145,1±2,1	46,1±1,4*
Аланінамінотрансфераза, Од/л	186,1±4,6	105,1±2,1	47,1±1,3	185,1±3,4	102,2±2,1	39,2±1,0*
Жовчні кислоти	21,1±0,2	15,2±0,1	4,2±0,02	23,1±0,2	13,2±0,1	5,1±0,01

Примітка: \*достовірність різниці порівняна між групами (p<0,05).

Таблиця 2

Показники якості життя залежно від отриманого лікування

Показник	До лікування (загалом)	Перша група (n=10)	Друга група (n=18)
Абдомінальний біль	6,3±0,3	2,0±0,16**	2,1±0,12**
Диспептичний синдром	5,8±0,2	2,1±0,1**	2,2±0,2**
Печія (рефлюкс)	7,1±0,4	3,8±0,32**	1,1±0,11*,**
Діарея	1,0±0,1	1,11±0,3	1,23±0,13
Закреп	3,9±0,2	3,16±0,14	1,28±0,18*,**

Примітка: \* – достовірність різниці порівняно між показниками в першій і другій групі (p<0,05); \*\* – достовірність різниці порівняно з показниками групи жінок до лікування (p<0,05).

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду жінок.

### Результати дослідження та їх обговорення

Нами досліджено динаміку біохімічних показників у жінок із ХГВ залежно від отриманого лікування (табл. 1). У патогенезі холестатичного гепатозу провідними симптомами є цитолітичний та холестатичний, однак лужна фосфатаза і при фізіологічному перебігу вагітності може значно підвищуватися, тому нами звернуто особливу увагу на динаміку показників аланін- (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ). За рівнями жовчних кислот визначено ступінь тяжкості ХГВ. Усі досліджувані вагітні мали захворювання середнього ступеня тяжкості.

У результаті лікування (табл.) відмічено позитивну динаміку показників АЛТ та АСТ, а також жовчних кислот в обох групах жінок, які отримували лікування з приводу холестатичного гепатозу.

На тлі застосування ентеросорбенту у вагітних другої групи виявлено швидшу нормалізацію рівня АСТ та АЛТ, що клінічно проявилось в більш швидкому зниканні скарг на свербіж шкіри.

Враховуючи значну кількість скарг вагітних із зазначеною патологією (слабкість, дратівливість, порушення сну, тупий біль у правому підребер'ї, стійкі закрепи, печію тощо), які суттєво порушують їх звичний ритм життя, нами досліджено роль комплексного лікування з додаванням препарату Атоксіл у зменшенні або усуненні вищеописаних скарг та поліпшенні якості життя. Вагітні відповідали на 15 запитань спеціального опитувальника «Gastrointestinal Symptom Rating Scale» (GSRS).

За даними таблиці 2 проаналізовано суб'єктивні відчуття вагітних після отриманого лікування і оцінено якість життя.

Слід зазначити, що в обох групах виявлено низький рівень скарг на погіршення самопочуття порівняно з показниками до лікування, що доводить ефективність отриманої терапії. На окрему увагу заслуговує суттєве зменшення печії (рефлюксу) та закрепів у жінок другої групи. Відомо, що під час вагітності спостерігаються розлади ферментативної та моторної функцій кишечника з порушеннями процесів перетравлення їжі, дисбіозу, що призводить до появи ентерогенних токсинів. Останні, своєю чергою, посилюють розлади моторної функції кишечника і симптоми ендотоксикозу. За даними таблиці 2, у жінок другої групи не встановлено збільшення розладів моторно-евакуаторної функції кишечника, а, навіть навпаки, застосування препарату Атоксіл у комплексному лікуванні сприяло поліпшенню останньої та зменшенню кількості закрепів у досліджуваних жінок.

Слід зазначити, що за даними спеціального опитувальника після комплексного лікування з додаванням ентеросорбенту Атоксіл у вагітних із ХГВ виявлено поліпшення загального стану (за суб'єктивними ознаками), що реалізувалося в підвищенні фізичної та психічної активності жінок та в суттєвому зростанні якості життя.

### Висновки

Введення до комплексної терапії ХГВ ентеросорбційного препарату Атоксіл дало змогу підвищити клініко-біохімічну ефективність лікування вагітних. Перевагою цього методу ентеросорбції є неінвазивний характер детоксикації, який полягає в пероральному застосуванні сорбенту, надалі зв'язуванні і виведенні з шлунково-кишкового тракту різних видів токсичних агентів, причому зупиняється ентерогепатична циркуляція ендотоксинів і продуктів деструкції гепатоцитів та поліпшується антитоксична функція печінки.

У результаті ентеросорбції послаблюються токсичні та алергічні реакції, знижується метаболічне навантаження на органи екскреції

(печінку, кишечник, нирки, легені, шкіру), коригуються обмінні та імунологічні процеси, відновлюється проникність і цілісність слизових оболонок, поліпшується кровообіг кишечника і склад кишкової мікрофлори, купіруються симптоми диспепсії, нормалізуються випорожнення, зникає метеоризм.

Висока сорбційна активність препарату Атоксил, швидкість адсорбції, безпека та

простота в застосуванні, відсутність протипоказань і можливість комбінації з іншими лікарськими засобами дають змогу індивідуалізувати лікувальну тактику, уникнути побічних ефектів терапії та досягти високої ефективності лікування при скороченні його тривалості.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## ЛІТЕРАТУРА

1. Медична хімія і клінічне застосування діоксиду кремнію. (2003). За ред. акад. Чуйко АА. Київ: Наукова Книга: 175—178.
2. Beuers U, Puhl T. (2006). Intrahepatic cholestasis of pregnancy — a heterogeneous group of pregnancy-related disorders? *Hepatology*. 43: 647—649.
3. Fagan EA. (2002). Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis*. 3: 603—632.
4. Fagan EA. (2002). Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin. Liver Dis*. 3: 603—632.
5. Germain AM, Carvajal JA, Glasinovic JC et al. (2002). Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an intriguing pregnancy-specific disorder. *J. Soc. Gynecol. Investig*. 9: 10—14.
6. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S (2000). Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J. Hepatol*. 2000. 33: 1012—1021.
7. Nichols AA. (2005). Cholestasis of pregnancy: a review of the evidence. *J. Perinat. Neonatal. Nurs*. 19: 217—225.
8. Pauli-Magnus C, Meier PJ, Stieger B. (2010). Genetic determinants of drug-induced cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Semin. Liver Dis*. 30: 2: 147—159.
9. Puhl T, Beuers U. (2007). Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J. Rare Dis*. 2: 26.
10. Reyes H, Sjovall J. (2003). Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann. Med*. 32: 2: 94—106.
11. Roponen A. (2006). Intrahepatic cholestasis of pregnancy — genetic background, epidemiology and hepatobiliary consequences. Academic Dissertation. — Helsinki University Central Hospital.
12. Tribe RM, Dann AT, Kenyon AP et al. (2010). Longitudinal profiles of 15 serum bile acids in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am. J. Gastroenterol*. 105; 3: 585—595.
13. Zecca E. (2006). Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 117: 1669—1672.

## Сведения об авторах:

**Лиманская Алиса Юрьевна** — к.мед.н., вед. н. с. отдела акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.  
**Давыдова Юлия Владимировна** — д.мед.н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.  
Статья поступила в редакцию 17.01.2018 г.



