

УДК 615:616.36-002-05

ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ ЕРБІСОЛУ І ЕНТЕРОСОРБЕНТІВ НА РІВЕНЬ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ ТА «СЕРЕДНІХ МОЛЕКУЛЬ» У ВАГІТНИХ ІЗ ЗАГОСТРЕННЯМ ХРОНІЧНОЇ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ ПАТОЛОГІЇ

І.В. Чибісова

Луганський державний медичний університет

Відділ екологічної генетики і імунології Українського наукового центру медичної генетики МОЗ і НАН України

Вступ

За останні роки зросла кількість вагітних жінок, у яких на підставі ретельного клініко-лабораторного та інструментального обстеження діагностується хронічна патологія гепатобіліарної системи [1, 3, 7, 9]. Відомо, що вагітність створює додаткове навантаження на печінку і може бути первинною причиною її ураження. В інших випадках вагітність у жінок з хронічними гепатитами сприяє їх загостренню [7, 9]. З іншого боку, перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінки в певній мірі залежить від стану печінки, її функціональних спроможностей, а також тяжкості перебігу запального процесу в гепатобіліарній системі [6, 10, 17, 18]. Протягом низки років нами вивчалися особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок, у яких під час вагітності виникало загострення хронічних гепатитів (ХГ) і хронічного некалькульозного холециститу (ХНХ) та у тих вагітних, у яких виявлялася нестійка ремісія гепатобіліарної патології [20, 21]. Отримані клінічні дані нами співставлялися з результатами імунологічного обстеження. Ми виходили з того, що в патогенезі патології печінки істотна роль належить імунним порушенням, які, в свою чергу, можуть сприяти подальшому прогресуванню зсувів у печінковій паренхимі і загостренню ХГ [2, 13, 14, 16].

Поряд з подальшим вивченням патогенетичних особливостей загострення ХГ та/або ХНХ у вагітних актуальним залишається питання лікування таких пацієнток та попередження загострення гепатобіліарної патології у них, що повинно створювати

сприятливі умови для пролонгування вагітності, розвитку плода і народженню здорової дитини. У цьому плані нашу увагу привернула можливість застосування Ербісолу в комбінації з сучасними кремньоземними ентеросорбентами.

Ербісол – новий український препарат природного походження, який готується з тваринної ембріональної тканини та має широкий спектр фармакологічної дії – імуномодулюючу, детоксикуючу, протизапальну, антиоксидантну [19]. Ербісол позитивно впливає на білковий та нуклеїновий обмін у гепатоцитах, стимулює репаративну регенерацію пошкоджених клітин печінки, посилює антитоксичну функцію паренхіми печінки, оптимізує внутрішньоклітинний обмін речовин [5]. Встановлено, що Ербісол оптимізує показники імунного гомеостазу, однак не стимулює аутоімунні та імунокомплексні реакції [4, 5]. При хронічних захворюваннях печінки введення кремньоземних ентеросорбентів зменшує період клінічної маніфестації загострення та сприяє досягненню стійкої та тривалої клініко-біохімічної ремісії гепатиту [15, 22]. Щодо інтимних механізмів впливу ентеросорбентів в комбінації з Ербісолом на патогенетичні моменти у вагітних із загостренням ХГ, то вони потребують подальшого вивчення.

Метою роботи було вивчення впливу комбінації Ербісолу та кремньоземних ентеросорбентів на рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦК) та «середніх молекул» (СМ) у вагітних із загостренням хронічної гепатобіліарної патології.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим наглядом були 182 вагітні жінки з хронічною патологією печінки та жовчних шляхів віком від 18 до 36 років, у яких мали місце загострення ХГ та/або ХНХ, або фаза нестійкої ремісії цих хвороб. Вагітні з хронічною патологією гепатобіліарної системи у фазі стійкої ремісії до нашої вибірки не увійшли. Контрольну групу склали 26 вагітних того ж віку без хронічної патології гепатобіліарної системи.

Усі вагітні підлягали детальному загальноприйнятому клініко-лабораторному обстеженню з ретельним вивченням соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу. Жінки з хронічною патологією гепатобіліарної системи відразу (тобто до початку лікування) після узяття під наш нагляд були розподілені на дві групи: основну – 96 жінок та групу співставлення – 86 вагітних, які відрізнялися за схемою лікування.

Загострення хронічної гепатобіліарної патології у першому триместрі вагітності нами було відмічено у 15 (15,6%) жінок основної групи (що порівнювали з показником групи співставлення – 12 – 14,1%); у другому триместрі – у 41 (42,7%) та у третьому – у 8 (8,4%) вагітних основної групи (при порівнянні з групою співставлення – у 39 (45,3%) та у 6 (7,0%) пацієнток відповідно). Нестійка ремісія захворювань печінки та жовчних шляхів в основній групі відмічалася у 8 (8,4%), 20 (20,8%) та 4 (4,1%) жінок у першому, другому та третьому триместрах вагітності відповідно (при показниках у групі співставлення 9 (10,5%), 16 (18,5%) та 4 (4,7%) відповідно). Обидві групи були рандомізованими за віком вагітних та перебігом хронічної патології гепатобіліарної системи.

У зв'язку із загостренням хронічної патології печінки та жовчних шляхів хворі як основної, так і групи співставлення отримували гепатопротектори (есенціале Н, карсил, ліпостабіл), полівітаміни, антиоксиданти (аевіт, токоферолу ацетат), спазмолітики у середньотерапевтичних дозах; за показаннями призначалася інфузійна, дезінтоксикаційна та антибактеріальна терапія на тлі форсованого діурезу (лазікс). Пацієнтки основної групи поряд з цим вживали сучасні кремньоземні ентеросорбенти вітчизняного виробництва (ентеросгель, сілард П) у вигляді 2% водної суспензії усередину по 150-200 мл тричі на добу в інтервалах між вживанням їжі протягом 10-15 діб, а також **препарат Ербісол внутрішньом'язово по 2 мл 1-2 рази на добу протягом 15-20 діб залежно від тяжкості перебігу гепатобіліарної патології.**

Усі вагітні підлягали загальноприйнятому клініко-лабораторному дослідженню в динаміці лікування, а також обстеженню на наявність у крові маркерів вірусу гепатиту В - HBsAg та HBeAg - радіоімунним методом, анти-HBc та анти-HBe - за допомогою імуноферментного аналізу. Для визначення анатомічної та функціональної оцінки печінки та жовчних шляхів вагітним проводили УЗД з використанням апарату "Aloka SSD-630" (Японія) та абдомінальних датчиків. У низці випадків проводили сонографію для досягнення тонкої деталізації тканинних структур.

Рівень ЦІК у сироватці крові визначали способом преципітації в розчині поліетилен-гліколя (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 дальтон за методом Digeon et al. в модифікації [11]. Молекулярний склад ЦІК з видаленням фракцій велико- (>19S), середньо- (11S-19S) та дрібномолекулярних (<11S) комплексів визначали шляхом диференційованої

преципітації у 2,0%, 3,5% та 6% розчинах ПЕГ [12]. Для характеристики рівня ендогенної інтоксикації досліджували концентрацію СМ у сироватці крові [8]. Математична обробка отриманих цифрових даних проводилась на комп'ютері Celeron 400 А з використанням спеціалізованого банку даних, розрахованого на обробку імунологічної інформації.

Отримані результати та їх обговорення.

У результаті проведених досліджень встановлено, що у всіх обстежених вагітних із загостренням ХГ та/або ХНХ має місце чітка тенденція до зростання рівня ЦК у сироватці крові. Індивідуальний аналіз показав, що більш значно зростає даний імунологічний показник, якщо загострення гепатобіліарної патології відбувається у другому триместрі вагітності. Так, якщо середній рівень ЦК у сироватці крові у вагітних контрольної групи в першому триместрі складав у середньому $2,0 \pm 0,2$ г/л, то у жінок із загостренням вищевказаної екстрагенітальної патології до 12 тижня гестації на час обстеження (тобто відразу після початку хвороби) він дорівнював $2,9 \pm 0,6$ г/л ($P < 0,05$) (кратність різниці становила 1,4 рази). Рівень ЦК сироватки крові у пацієнок із загостренням гепатобіліарної патології в другому триместрі вагітності збільшувався в середньому в 2,1 рази (при нормі на цей час гестації $2,1 \pm 0,5$ г/л; $P < 0,01$) і в третьому триместрі - в 1,8 рази (у порівнянні з показником норми в останньому триместрі $2,45 \pm 0,06$ г/л; $P < 0,01$). Відмічалася певна позитивна залежність зростання рівня ЦК від тяжкості перебігу захворювання, при цьому більш значне збільшення даного показника відмічалось у разі загострення ХГ та ХНХ одночасно. Зростання загального рівня ЦК відбувалося, здебільшого, за рахунок найбільш патогенних – середньо- та дрібномолекулярних імунних комплексів, при цьому їх сума – (11S-19S) та (<11S) – дорівнювала в середньому $79,2 \pm 1,3\%$ (при нормі $53,2 \pm 1,2\%$; $P < 0,05$). Щодо до фракційного складу ЦК, то як в основній групі, так і в групі співставлення абсолютний вміст (11S-19S) та (<11S), а також (>19S) зростав майже однаково, однак при відносному обчислюванні даних показників частка великомолекулярних імунних комплексів (>19S) зменшувалась по мірі зростання (11S-19S) та (<11S). При дослідженні антигенного складу ЦК після їх кислотного гідролізу встановлено, що до складу ЦК майже у всіх хворих вагітних входила значна кількість аутоантитіл до ліпопротеїду печінки, що свідчило про посилення аутоімунних процесів і істотну роль

імунокомплексних реакцій у патогенезі загострення хронічних гепатобіліарної патології у вагітних.

Отже, зростання рівня ЦК та зсуви їх різномолекулярного складу на тлі відповідної клінічної симптоматики у обстежених вагітних із загостренням гепатобіліарної патології вказували на розвиток синдрому імуноксикозу, ступінь вираженості якого корелював з тяжкістю перебігу захворювання. Поряд з цим відмічалось відповідне до вищевказаного збільшення рівня СМ у сироватці крові, який дорівнював у середньому у захворілих у першому триместрі $1,5 \pm 0,04$ г/л (при відповідній нормі $0,57 \pm 0,01$ г/л; $P < 0,01$); у другому і третьому триместрах – $2,3 \pm 0,04$ г/л (у порівнянні з $0,59 \pm 0,02$ г/л; $P < 0,001$) та $2,4 \pm 0,03$ г/л (при нормі $0,62 \pm 0,06$ г/л; $P < 0,001$) відповідно. Проведення математичного аналізу дозволило виявити наявність прямого кореляційного зв'язку між рівнем СМ у крові та сумою найбільш патогенних ЦК (середньо- та дрібномолекулярних їх фракцій) у вагітних із загостренням гепатобіліарної патології, при цьому індекс лінійної кореляції (r) дорівнював у середньому $+0,878$. Динамічний аналіз показав, що у тих випадках, коли відмічалось подальше збільшення рівня СМ посилювався також дисбаланс різномолекулярних імунних комплексів на тлі подальшої тенденції до збільшення рівня загальних ЦК у сироватці крові. Це вказувало на існування певного взаємозв'язку між виникненням і прогресуванням метаболічних і імунних порушень у вагітних із загостренням ХГ та (або) ХНХ, а саме двох патогенетично обумовлених синдромів – імуноксикозу та синдрому ендогенної (метаболічної) інтоксикації.

Загальноприйняте лікування в групі співставлення приводило до поліпшення вивчених лабораторних показників у середньому на $17,2 \pm 1,3$ добу від початку лікування, тоді як в основній групі, вагітні якої отримували запропоновану комбінацію фармакопрепаратів, рівень СМ достовірно був нижчим від вихідного показника вже на $11,3 \pm 0,4$ добу від початку лікування, поступово знижуючись до норми протягом наступних 4-6 днів ($P < 0,01$). Щодо динаміки концентрації ЦК сироватки крові в основній групі, то вона була аналогічною. Так, вже наприкінці першого тижня лікування у 67 (70,0%) вагітних значення даного показника дорівнювало в середньому $2,5 \pm 0,4$ г/л ($P < 0,01$), що було на рівні верхньої межі норми, тоді як у переважної більшості решти пацієнток основної групи даний показник прогресивно знижувався і досягав меж норми

відповідно до триместрів вагітності протягом наступних 4-5 діб. Поряд з цим, якщо у 56 хворих (65,1%) групи співставлення, незважаючи на поліпшення загального стану і зниження рівня загальних ЦК, залишався певний дисбаланс їх різномолекулярних фракцій, то в основній групі зменшення концентрації загальних імунних комплексів водночас супроводжувалося відновленням балансу різномолекулярних імунних комплексів.

Повторне імунологічне обстеження показало, що в подальшому до завершення вагітності (як правило, протягом третього триместру) у більшості вагітних основної групи як рівень загальних ЦК, так і їх фракцій, залишалися в межах норми (для великомолекулярних – у середньому на рівні $1,17 \pm 0,03$ г/л; для середньо- та дрібномолекулярних – на рівнях $0,88 \pm 0,02$ г/л і $0,50 \pm 0,05$ г/л відповідно; $P > 0,1$). У той же час у групі співставлення, незважаючи на досягнення клінічної ремісії хвороби, у 35 (40,7%) вагітних в третьому триместрі виявлявся дисбаланс різномолекулярних фракцій ЦК на тлі тенденції до збільшення їх загального рівня (в середньому в 1,5 рази; $P < 0,05$). Аналогічна динаміка відмічалася і стосовно рівня СМ.

Аналіз клінічних показників у динаміці лікування показав, що частота ускладненого перебігу вагітності в основній групі вагітних з наявністю патології печінки і жовчних шляхів у фазі загострення та/або нестійкої ремісії була в 1,8 рази меншою (складаючи в основній групі 50 випадків – 52,1% при показнику в групі співставлення – 79, що склало 91,9%). При цьому привертає увагу значно менша частота наявності анемії (в 1,8 рази) та пізніх гестозів (в 4,1 рази) у вагітних основної групи після проведеного лікування із застосуванням запропонованої комбінації препаратів. Виникнення фетоплацентарної недостатності в основній групі було також достовірно нижчим, ніж у групі співставлення (6,3% та 37,2% випадків відповідно, тобто кратність різниці між цими показниками складала 5,9 разів). Застосування комбінації ербісолу та ентеросорбентів у комплексі лікування загострення ХГ та ХНХ або при наявності фази нестійкої ремісії даних хвороб у вагітних жінок сприяло чіткій тенденції до зростання рівня естріолу та естрадіолу після завершення запропонованого лікування (при початково зниженому їх рівні), що було відмічено у 78 жінок (81,3%). Ускладнення у пологах в основній групі розвинулися в 2,6 разів рідше (21 випадок, що склало 21,9% в основній групі, проти 48 випадків в групі

співставлення, що склало 55,8%). Обтяження перебігу післяпологового періоду у породіль основної групи зустрічалось у 12 жінок (12,5%), що в 3,9 разів рідше у порівнянні з породіллями групи співставлення, де таких жінок було 42 (48,8%).

Отже, включення комбінації Ербісолу та сучасних кремньоземних ентеросорбентів типу сілард П до курсу лікування вагітних із загостренням хронічної патології гепатобіліарної системи в більшості випадків приводило до більш швидкого зникнення синдрому імуноксикозу та «ендогенної» (метаболічної) інтоксикації, що в клінічному плані поєднувалося з більш сприятливими подальшим перебігом вагітності, зниженням частоти ускладненого перебігу пологів та післяпологового періоду. Вищевказане необхідно враховувати при розробці лікування у вагітних з наявністю такої екстрагенітальної патології, як гепатобіліарна.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабак О.Я. Хронические гепатиты. – Киев: Блиц-Принт АО “Изд-во “Блиц-Информ”, 1999. – 208 с.
2. Дегтярева И.И. Заболевания органов пищеварения. – Киев: Демос, 2000. – 321 с.
3. Диагностика и лечение заболеваний печени у беременных: Метод. рекомендации / Под ред. В.Т.Германова, В.М.Фролова, Е.Т.Михайленко. – Луганск, 1991. – 26 с.
4. Ключков О.Є. Клініко-патогенетична характеристика та лікування хронічного гепатиту на тлі туберкульозу легенів і хронічної алкогольної інтоксикації: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. –Луганськ, 2000. – 25 с.
5. Ковешніков О.В. Вплив ербісолу на клінічні та деякі імунологічні показники у хворих на жовчнокам'яну хворобу з фоновою патологією печінки // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук, праць. – Київ; Луганськ; Харків, 2000. – Вип. 1 (27). – С. 210 – 220.
6. Майер К.П. Гепатиты и последствия гепатита. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 432 с.
7. Михайленко Е.Т., Закревский А.А., Богдашкин Н.Г., Гутман Л.Б. Беременность и роды при хронических заболеваниях гепатобилиарной системы. – Киев: Здоровья, 1990. – 184 с.

8. Николайчик В.В., Моин В.М., Кирковский В.В. и др. Способ определения "средних молекул" //Лаборат. дело. – 1991. – №10. – С. 13 – 18.
9. Танько О.П., Котлик В.В., Довгаль А.І. Порущення мікрогемодинаміки у матковому та печінковому басейнах у вагітних з хронічними захворюваннями гепатобіліарної системи // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1999. – № 5. – С. 81 – 83.
- 10.Терьошин В.О. Клініко-імунологічні особливості, лікування та реабілітація жінок, хворих на хронічні гепатити: Автореф. дис. ... канд. мед. наук (14.01.02 – внутрішні хвороби). – Луганськ, 1999. – 24 с.
- 11.Фролов В.М., Рычнев В.Е. Исследование циркулирующих иммунных комплексов: диагностическое и прогностическое значение // Лаборат. дело. – 1986. – №3. – С. 159 – 161.
- 12.Фролов В.М., Бойченко П.К., Пересадин Н.А. Диагностическое и прогностическое значение уровня циркулирующих иммунных комплексов у больных // Врачеб. дело. – 1990. – № 6. – С. 116 – 118.
- 13.Фролов В.М., Романюк Б.П., Петруня А.М. Иммунные и микрогемодинамические нарушения при патологии печени и их коррекция. – Луганск, 1994.1 – 94 с.
- 14.Фролов В.М., Романюк Б.П., Петруня А.М. Токсические и медикаментозные поражения печени и их лечение. – Луганск: Изд-во ЛГМУ, 1994. – 108 с.
- 15.Фролов В.М., Пустовой Ю.Г. Эффективность энтеросорбентов и адаптогенов при патологии гепатобилиарной системы и их влияние на иммунные показатели // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: Зб. наук. пр. – Київ; Луганськ, 1998. – С. 338 – 348.
- 16.Харченко Н.В., Родоневская Е.В. Применение препарата хофитол при заболеваниях гепатобилиарной системы // Сучасна гастроентерологія. – 2001. – №4 (6). – С. 71 – 73.
- 17.Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: Гэотар Медицина. – 1999. – 864 с.
- 18.Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М.: Изд-во «Триада - X». – 1999. – 815 с.

19. Шипулин В.П., Николаенко А.Н., Фомина А.А. и др. Оценка эффективности нового отечественного препарата "Эрбисол" у больных хроническим гепатитом // *Врачеб. дело.* – 1995. – № 1 – 2. – С. 55 – 59.
20. Чибісова І.В. Вплив антралю на показники енергетичного метаболізму у жінок з хронічною патологією гепатобіліарної системи // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць.* – Київ; Луганськ; Харків, 2000. – Вип. 6 (32). – С. 135 – 142.
21. Чибісова І.В. Особливості перебігу вагітності у жінок із загостренням хронічної патології гепатобіліарної системи // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць.* – Київ; Луганськ; Харків, 2002. – Вип. 4 (43). – С. 259 – 27.
22. Энтеросгель, энтеросорбционные технологии в медицине // *Сб. науч. тр. науч. – практич. конф. – Новосибирск, М., 1999. – 59с.*

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ ЭРБИСОЛА И ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ НА УРОВЕНЬ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ И “СРЕДНИХ МОЛЕКУЛ” У БЕРЕМЕННЫХ С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ
Чибисова И.В.

Изучена эффективность комбинации Эрбисола и энтеросорбентов в лечении беременных с обострением хронической патологии гепатобилиарной системы. При введении комбинации этих препаратов отмечается более быстрая ликвидация синдромов иммунотоксикоза (снижение уровня патогенных ЦИК) и «эндогенной» интоксикации, а в клиническом плане – снижение частоты осложнений течения родов и послеродового периода.

SUMMARY

INFLUENCE OF A COMBINATION ERBISOL AND ENTEROSORBENTS ON A LEVEL OF CIRCULATING IMMUNE COMPLEXES AND "AVERAGE MOLECULES" IN PREGNANT WOMEN WITH EXACERBATION OF CHRONIC HEPATOBILIARY PATHOLOGY

Chibisova I.V.

The efficiency of a combination Erbisol and enterosorbents in treatment of the pregnant women with an exacerbation of chronic hepatobiliary pathology system was investigated. The introduction of a combination of these preparations led to faster liquidation of sets of symptoms immunotoxicosis (decrease of pathogenical level CIC) and "endogenic" intoxication, and in clinical plan was marked decrease of frequency of labor's complications and in period after labors.