

Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманська

## Застосування ентеросорбентів у клініці вагітних високого ризику

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.1(73):36-40; doi 10.15574/PP.2018.73.36

Підвищення ефективності лікування природжених вад розвитку, аутоімунних, інфекційно-запальних, онкологічних захворювань дозволило значно збільшити шанси жінок на реалізацію репродуктивної функції. Водночас це призвело до збільшення прийому медикаментів під час вагітності, що істотно підвищує ризик токсичних ускладнень як для самої жінки, так і для плода. На сьогодні доведена ефективність застосування діоксиду кремнію у комплексному лікуванні отруєнь, алергічних реакцій, порушень функцій печінки та нирок, гепатитів, інфекційних захворювань у вагітних. Одним із сучасних ентеросорбентів, що містять діоксид кремнію, є Атоксил. Висока сорбційна активність, відсутність протипоказань і можливість комбінації з іншими лікарськими засобами дозволяють застосовувати препарат в акушерській практиці для досягнення високої ефективності лікування при скороченні його тривалості.

**Ключові слова:** вагітність, медикаментозна навантаження, детоксикація, ентеросорбенти.

### Clinical use of enterosorbents in pregnant women of high risk

Yu. V. Davydova, A. Yu. Lymanska

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

Efficiency improvement of congenital malformations, autoimmune, infectious-inflammatory, oncological diseases treatment allow significantly increasing the chances of women to become pregnant. At the same time, the latter leads to an increase drug intake during pregnancy, significantly increasing the risk of toxic maternal and fetal complications. To date, the efficiency of silicon dioxide administration in the complex treatment for poisoning, allergic reactions, hepatic and renal dysfunctions, hepatitis, infectious diseases in pregnant women has been proved. One of the modern enterosorbents containing silicon dioxide is Atoxil. High sorption activity, absence of contraindications and the possibility of combination with other drugs make it possible to administer the drug in obstetric practice to achieve high treatment efficiency while reducing its duration.

**Key words:** pregnancy, drug load, detoxication, enterosorbents.

### Применение энтеросорбентов в клинике беременных высокого риска

Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская

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

Повышение эффективности лечения врожденных пороков развития, аутоимунных, инфекционно-воспалительных, онкологических заболеваний позволило значительно увеличить шансы женщин на реализацию репродуктивной функции. В то же время это привело к увеличению приема медикаментов во время беременности, что существенно повышает риск токсических осложнений как для самой женщины, так и для плода. На сегодня доказана эффективность применения диоксида кремния в комплексном лечении отравлений, аллергических реакций, нарушений функции печени и почек, гепатитов, инфекционных заболеваний у беременных. Одним из современных энтеросорбентов, содержащих диоксид кремния, является Атоксил. Высокая сорбционная активность, отсутствие противопоказаний и возможность комбинации с другими лекарственными средствами позволяют применять препарат в акушерской практике для достижения высокой эффективности лечения при сокращении его длительности.

**Ключевые слова:** беременность, медикаментозная нагрузка, детоксикация, энтеросорбенты.

За останні 50–70 років значно зросла кількість жінок, які належать до групи вагітних високого ризику. Це пояснюється підвищенням ефективності лікування природжених вад серцево-судинної системи, розробкою інноваційних технологій у лікуванні гіпертензивних, ендокринних, аутоімунних, інфекційно-запальних, онкологічних захворювань, які дозволили значно збільшити шанси жінок з даних когорт на реалізацію репродуктивної функції [5].

Водночас застосування новітніх методів лікування жінок з екстрагенітальною патологією призвело до збільшення прийому ними медикаментів під час вагітності, тому що відмова від певних методів лікування може призвести до погіршення стану здоров'я вагітної, а відтак — до зниження шансів плода бути доношеним до повного терміну вагітності.

Рух «демедикалізація народження дитини», започаткований у Канаді, який набув популяр-

ності на межі 20 і 21 сторіччя, не може значно впливати на групу вагітних високого ризику, тому що наявність певної патології у матері потребує більш ретельного лабораторно-інструментального контролю, з одного боку, та модифікації базової терапії — з іншого [7,12].

Звичайно, застосування від одного до трьох медикаментів різних фармакологічних груп двічі-тричі на день спричиняє додаткове навантаження на детоксуючу функцію печінки та плаценти.

Крім того, у структурі екстрагенітальної патології вагітних значне місце посідають захворювання, в патогенезі яких істотно значення має вплив ендотоксинів. Ендотоксини — речовини низької та середньої молекулярної маси. До них належать сечовина, креатинін, сечова кислота, органічні кислоти, жирні кислоти, холестерин, фосфоліпіди, білірубін, продукти вільнорадикального окислення, проміжні мета-

боліти (аміак, альдегіди, кетони), речовини порушеного метаболізму (спирти, карбонові кислоти), токсичні гази порожнинних середовищ організму (скатол, індол та ін.).

Головним органом, який здійснює детоксикаційну функцію, є печінка. У нормі під час вагітності структура печінки не змінюється, однак може порушуватися функція печінки і жовчовивідних шляхів. Це пов'язано з підвищенням навантаження на печінку під час вагітності у зв'язку з необхідністю знешкодження продуктів життєдіяльності плода, мобілізації енергетичних ресурсів, посилення обмінних процесів. Крім того, починаючи з кінця першого триместру вагітності, значно підвищується вміст гормонів, які метаболізуються та інактивуються печінкою [8,10].

За нормального перебігу вагітності та відсутності порушень у гепатобіліарній системі діяльність печінки повністю забезпечує процеси обміну речовин. Однак при захворюваннях печінки або при ранньому токсикозі компенсаторно-приспосувальні можливості печінки вичерпуються швидше, ніж у невагітних. Нерідко під час вагітності активізуються захворювання гепатобіліарної системи, які раніше мали прихований перебіг.

Частота патології гепатобіліарної системи у вагітних становить близько 3%. Перинатальні втрати при даній патології досягають 20–30%, а у випадках важких дифузних захворювань печінки — значно вищих показників [2,6].

Одним із захворювань, при якому порушується функція печінки, у тому числі детоксикаційна, є холестатичний гепатоз вагітних. Хolestатичний гепатоз нерідко ускладнює другу половину вагітності і 5–10-разовим підвищенням рівня трансаміназ, 2–3-разовим збільшенням прямої фракції білірубіну, загальної лужної фосфатази, показників тимолової проби. У 10–30 разів підвищується вміст жовчних кислот (частіше холевої, рідше — хенодезокси-холевої) [3,5,10].

Провідну роль у розвитку холестатичного гепатозу вагітних відіграють генетичні дефекти. Вагітність є провокуючим фактором, що активізує захворювання: значне підвищення продукції статевих гормонів фетоплацентарним комплексом суттєво підсилює екскреторне навантаження на печінку, що у поєднанні з вродженою конституціональною неповноцінністю ферментних систем печінки призводить до маніфестації холестатичного гепатозу вагітних [6,10,11].

Прогноз для матері відносно сприятливий, можливе збільшення частоти післяпологових кровотеч. При повторних вагітностях виникає підвищений ризик утворення каменів у жовчному міхурі. Прогноз для плода: висока ймовірність передчасних пологів (60%), дистресу плода, недоношеності плода, затримки розвитку плода, респіраторного дистрес-синдрому новонароджених (35%) [9,12].

Слід зазначити, що, окрім печінки, є й інші органи, у яких діють ферменти, здатні метаболізувати ксенобіотики (шлунково-кишковий тракт, нирки, легені, шкіра та мозок).

Понад 30 років тому було показано, що плацента людини також здатна метаболізувати чужорідні хімікати під час вагітності. Необхідно розглянути детоксикаційну функцію плаценти, активність якої захищає плід від токсичних та/або чужорідних сполук, які можуть перешкоджати функціонуванню плаценти на багатьох рівнях, наприклад синтез та вивільнення гормонів і ферментів, транспортування поживних речовин і відходів, імплантація, клітинний ріст та дозрівання, і, нарешті, на термінальній стадії плацентарного життя, на пологах.

Тому будь-який негативний токсичний вплив на плацентарні структури може становити потенційну загрозу функціонуванню плаценти, внаслідок чого можливий розвиток передчасних пологів, природжених вад розвитку або переривання вагітності в найгіршому варіанті. Водночас доведено, що плацента має значну резервну здатність, яка може модулювати деякі з цих токсичних ефектів [8,10].

У плацентарній токсикології існують два основні напрямки дослідження: взаємодія плаценти з ксенобіотиками, вплив ксенобіотиків на плаценту. Найважливішим фактором є те, що плацента діє як двосторонній монітор і регулятор потоку ксенобіотиків. Наприклад, диференційний розподіл транспортерів між материнськими та плодовими сторонами плацентарної мембрани може мати глибокий вплив на поведінку ксенобіотиків при трансплацентарному перенесенні. Однак хімічні сполуки можуть потрапляти до плода, дифундуючи через додаткові ембріональні мембрани (амніохоріон). Таким чином, незважаючи на доведену активність плацентарних ферментів, спрямовану на посилення детоксикаційної функції, слід зазначити, що активація даної функції у напрямку антиксенобіотичної дії може негативно позначитись на її синтезуючій

функції та знизити зворотну детоксикацію з виведенням шлаків від плода [1,2,4].

На окрему увагу заслуговує вплив ліків, які приймає вагітна, на активність плацентарних ферментів. Доведено, що глюкокортикоїдна терапія пригнічує активність ферментів, які метаболізують плацентарні ксенобіотики. Крім того, азидотимідин підвищує активність СYP1A1,  $\beta$ -глюкуронідази, СYP редуктази та глутатіонтрансферази, як у клітинній лінії, так і в первинних експлантатах упродовж усієї вагітності. Фенобарбітал, ефективний печінковий індуктор метаболізму ферментів, не має такого впливу на плацентарну діяльність, загалом, не всі ферментативні дії у плаценті реагують на екзогенні хімічні подразники аналогічно печінковій [5,12].

Одним зі способів вирішення цієї проблеми є запобігання потраплянню ксенобіотиків, екзо- та ендотоксинів до плаценти, тобто призначення ентеросорбентів.

Показання для призначення ентеросорбентів постійно розширюються, зважаючи на їх позитивний вплив при виведенні як екзо-, так і ендотоксинів. Зв'язування сорбентом та елімінація ендотоксинів з кишечника призводить до зменшення метаболічного навантаження на систему детоксикації шляхом корекції обмінних процесів, нівелювання відхилень в імунному статусі організму, поліпшення гуморального середовища, усунення дисбалансу біологічно активних речовин, відновлення цілісності і проникності епітеліальних оболонок.

Таким чином, сорбенти прискорюють виведення метаболітів, полегшують роботу органів детоксикації та екскреції (печінки, нирок, легенів) [4]. У деяких ситуаціях застосування ентеросорбентів дозволяє істотно зменшити лікарське навантаження на хворого і скоротити терміни одужання від гострих захворювань, поліпшити якість життя при хронічній патології.

У дослідженнях останніх років доведено, що діоксид кремнію застосовується в комплексному лікуванні вагітних при отруєнні, метаболічних хворобах, бронхіальній астмі, захворюваннях шкіри, алергічних реакціях різного походження, порушеннях функцій печінки та нирок, гепатитах, різних інфекційних захворюваннях [4,6].

Поєднання хронічної хвороби нирок і вагітності завжди пов'язане з ризиком розвитку акушерських і перинатальних ускладнень. Внаслідок токсичного впливу деяких речовин починають страждати основні складові нефрона, порушу-

ється клубочкова фільтрація і каналцева реабсорбція. Результатом цього є прогресуюче зростання концентрації токсичних середньомолекулярних речовин, які не виводяться із сечею, збільшення розладів гомеостазу та нашарування/прогресування явищ прееклампсії. Значна роль ендотоксикозу полягає у порушенні проникності судинної стінки, виникненні фактично токсичного набряку інтерстицію, затримці рідини в організмі вагітної, появі протеїнурії [7,9].

Хронічні захворювання нирок вимагають тривалої багатокомпонентної медикаментозної терапії, однак слід враховувати, що препарати, які призначаються для лікування даної патології, можуть мати тератогенний і фетотоксичний ефект. Очевидно, що використання ентеросорбентів з метою виведення патологічних продуктів з організму вагітної дозволить скоротити кількість або дози введення препаратів при патології нирок.

Одним з основних напрямків терапії раннього токсикозу вагітних є детоксикація. З огляду на те, що ранній токсикоз виникає у першому триместрі, у періоді органогенезу та хоріогенезу, будь-яке медикаментозне втручання повинне бути суворо регламентованим з огляду на можливість ембріотоксичної дії, тому найбільш безпечним та неінвазивним методом детоксикації є ентеросорбція.

При вагітності часто спостерігаються розлади ферментативної і моторної функцій кишечника з порушеннями процесів перетравлення їжі, дисбактеріоз, що призводить до появи ентеврогенних токсинів, які, потрапляючи в кров, посилюють токсикоз, що саме по собі є показанням для ентеросорбції. Однак на рівні кишкових ворсинок відбувається постійний процес фільтрації рідини із судинного русла (до 5–10 л на добу), що складається з усіх компонентів плазми, за винятком білків. Оскільки основні токсичні метаболіти при гестозі середньомолекулярні, то вони мають можливість тимчасово покинути судинне русло і перейти в просвіт кишечника. Якщо ж вони там стикнуться з активованими поверхнями ентеросорбента, то завдяки своїм електрохімічним властивостям (більшість їхніх молекул містять вільні радикали) вони адсорбуються на них і вже не повертаються в циркуляцію у процесі зворотної реабсорбції рідини в кишечнику [5,11,12].

Лікувальна дія ентеросорбції обумовлена прямим та опосередкованим ефектами. Пряма дія сорбентів — це фіксація і виведення із

шлунково-кишкового тракту бактеріальних токсинів, ендогенних продуктів секреції і гідролізу, біологічно активних речовин (нейропептидів, простагландинів, серотоніну, гістаміну), сорбція патогенних, умовно-патогенних мікроорганізмів і вірусів і зв'язування газів. Опосередкована дія — це усунення або послаблення токсико-алергійних реакцій, профілактика ендотоксикозу, зниження метаболічного навантаження на органи екскреції і детоксикації, корекція процесів обміну речовин, відновлення цілісності і проникності слизових оболонок, поліпшення кровопостачання, стимуляція моторики кишечника [3,7].

Ряд досліджень дозволяють вважати застосування ентеросорбентів при багатьох захворюваннях патогенетично обумовленим і дуже важливим, зокрема в умовах посилення резистентності мікробів до антибактеріальних засобів, у тому числі до специфічних бактеріофагів [3,9,10]. Лікувальний ефект сорбенту забезпечується фізико-хімічними властивостями сорбуючої речовини, здатної зв'язувати і виводити з організму токсичні продукти. Вирішальну роль у цьому процесі має пористість, що характеризує наявність пор між зернами, шарами, кристалами.

Сорбенти можуть мати мікропори, мезопори і макропори. Відомо, що вибір сорбенту з різною пористою структурою впливає на адсорбцію тих чи інших токсинів, що визначає терапевтичний ефект препарату. Наприклад, мікропористі сорбенти, які мають потужний адсорбційний потенціал, ефективні при гострих отруєннях, тоді як терапія ендотоксикозів, аутоімунних захворювань повинна бути орієнтована на сорбенти з мезо- і макропористою структурою.

За даними експериментальних досліджень, сорбенти із досить великою поверхнею, яка забезпечується тонкими порами, здатні миттєво зрушити рівновагу в той чи інший бік [3,9,10]. Внаслідок цього, а також певних обмежень у застосуванні, препарати активованого вугілля втратили своє значення у широкій медичній практиці.

Поряд з текстурою сорбентів, велику роль у сорбції грає хімічна природа поверхні, відповідно до якої сорбенти бувають вугільними, силікагелями (кремнійорганічними), алюмосилкатами, харчовими волокнами, а також композиційними речовинами [1,2].

Одним із сучасних ентеросорбентів, що містять діоксид кремнію, є препарат «Атоксіл»,

який має високу поглинаючу ємність, не руйнується в шлунково-кишковому тракті і здатний зв'язувати екзо- й ендогенні речовини, що входять до складу хімусу і виділяються в порожнину шлунково-кишкового тракту через його стінки шляхом ад- та абсорбції, іонообміну або комплексоутворення. Атоксіл має ряд позитивних фармакологічних ефектів порівняно з іншими групами сорбентів: велику сорбційну ємність щодо мікроорганізмів і бактеріальних токсинів, можливість прийому помірних терапевтичних доз завдяки збільшеній площі їх активної поверхні, підвищену швидкість зв'язування бактерій та їхніх токсинів, що обумовлює швидкий терапевтичний ефект. До переваг препарату квазівисокодисперсного діоксиду належить і те, що його застосування не збільшує частота запорів. Також слід зазначити нетоксичність, гіпоалергенність і селективну дію, що дозволяє мінімізувати втрати корисних мікронутрієнтів [1,2,6,9].

Розглядаючи питання застосування Атоксілу при інфекційно-запальних процесах, слід зазначити, що, за даними бактеріологічних досліджень, утворення аглютинатів мікробних клітин і частинок діоксиду кремнію супроводжується міцним зв'язуванням мікроорганізмів. Так, фільтрування суміші сорбенту з мікробами не дозволяє виявити в фільтраті кишкові палички, хоча цей фільтр пропускає частки діоксиду кремнію і мікроорганізму окремо. Механізм аглютинуючої дії препарату «Атоксіл» обумовлений високою спорідненістю поверхні діоксиду кремнію до білків, що дає підставу вважати структурами, відповідальними за взаємодію, білки-адгезини фімбрії.

На даний час, у зв'язку зі збільшенням частоти поєднаної хронічної патології внутрішніх органів і хронічних інфекційних захворювань у вагітних, їх лікування включає антибактеріальні препарати в комплексі з іншими групами медикаментів, що істотно підвищує ймовірність ускладнень, у тому числі з боку печінки з можливістю формування токсичних гепатитів.

У таких випадках абсолютно доцільною є розробка раціональних підходів до попередження токсичних уражень печінки з використанням препаратів, що не метаболізуються в її паренхімі і, відтак, не чинять шкідливої дії.

Висока сорбційна активність препарату «Атоксіл», простота застосування, відсутність протипоказань і можливість комбінації з іншими лікарськими засобами дозволяють застосовувати його в акушерській практиці для досяг-

нення високої ефективності лікування при скороченні його тривалості [12,13].

Не слід також забувати, що ентеросорбенти здатні виводити патологічні продукти екзогенно-

го походження, інкорпоровані як в процесі трудової діяльності на шкідливих виробництвах, так і в результаті проживання на забруднених територіях, що є актуальним для нашої країни.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Палій ІГ, Резніченко ІГ. (2008). Сучасний погляд на проблему ентеросорбції: вибір оптимального препарату. Ліки України. 6 (122):43—46.
2. Чуйко АА, Тертых ВА, Лобанов ВВ и др. (2003). Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния. Под ред. А.А. Чуйко. Нац. акад. наук Украины, Ин-т химии поверхности. Киев: Наукова думка: 175—178.
3. Abbasi M, Kowalewska-Grochowska K, Bahar MA, Kilani RT, Winkler-Lowen B, Guilbert LJ. (2003). Infection of placental trophoblasts by *Toxoplasma gondii*. J Infect Dis. 188(4):608—616.
4. Abrahams VM, Bole-Aldo P, Kim YM, Straszewski-Chavez SL, Chaiworapongsa T, Romero R, Mor G. (2004). Divergent trophoblast responses to bacterial products mediated by TLRs. J Immunol. 173(7):4286—4296.
5. Cardenas I, Mor G, Aldo P, Lang SM, Stabach P, Sharp A, Romero R, Mazaki-Tovi S, Gervasi M, Means RE. (2011). Placental viral infection sensitizes to endotoxin-induced pre-term labor: A double hit hypothesis. Am J Reprod Immunol. 65(2):110—117.
6. Chen H, Yuan L, Tan J et al. (2008). Severe liver disease in pregnancy. Int J Gynaecol Obstet. 101(3):277—280.
7. Collier AC, Ganley NA, Tingle MD, Blumenstein M, Marvin KW, Paxton JW, Mitchell MD, Keelan JA. (2002). UDP-glucuronyltransferase activity, expression and cellular localization in human placenta at term. Biochem Pharmacol. 63:409—419.
8. Evseenko D, Paxton JW, Keelan JA. (2006). Active transport across the human placenta: impact on drug efficacy and toxicity. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2:51—69.
9. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. (2005). Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. Hepatology. 42(6):1399—1405.
10. Hay JE. (2008). Liver disease in pregnancy. Hepatology. 47(3):1676—79.
11. Iyengar GV, Rapp A. (2001). Human placenta as a 'dual' biomarker for monitoring fetal and maternal environment with special reference to potentially toxic trace elements. Part 3: toxic trace elements in placenta and placenta as a biomarker for these elements. Sci Total Environ. 280:221—238.
12. Robbins JR, Skrzypczynska KM, Zeldovich VB, Kapidzic M, Bakardjiev AI. (2010). Placental syncytiotrophoblast constitutes a major barrier to vertical transmission of *Listeria monocytogenes*. PLoS Pathog. 6(1):e1000732.
13. Su GL. (2008). Pregnancy and liver disease. Curr Gastroenterol Rep. 10(1):1521—27.

## Сведения об авторах:

**Давыдова Юлия Владимировна** — д.мед.н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

**Лиманская Алиса Юрьевна** — к.мед.н., вед. н. с. отдела акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 7.09.2017 г.