

Комплекс лікувально-профілактичних заходів для жінок з неалкогольною жировою хворобою печінки на етапі підготовки до програм допоміжних репродуктивних технологій

О.Г. Бойчук

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: оцінювання ефективності комплексу лікувально-профілактичних заходів для жінок з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) на етапі підготовки до застосування програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Матеріали та методи. Для оцінювання ефективності лікувально-профілактичних заходів на основі алгоритму прогнозування серед жінок з безплідністю та НАЖХП обстежили 60 жінок з високим ризиком неефективності ДРТ, яких методом рандомізації розподілили на: основну групу – 30 жінок із застосуванням рекомендованого комплексу підготовки до проведення ДРТ; групу порівняння – 30 жінок з підготовкою до проведення ДРТ згідно з протоколами МОЗ. У групу контролю увійшли 50 жінок.

Результати. Застосування системи ведення жінок з безплідністю та НАЖХП, яка включає прогнозування неефективності ДРТ та додаткові лікувально-профілактичні заходи з включенням гепатопротекторів, препаратів урсодезоксихолевої кислоти, L-аргініну, омега-3-ПНЖК та пробіотиків, дозволило покращити загальний стан жінки, стан печінки, судинну регуляцію, гормональний стан репродуктивної сфери, знизити прояви дисбактеріозу і, як результат, підвищити ефективність програм ДРТ до загальнопопуляційного рівня (вагітність настала у 36,7% жінок). **Заключення.** Доведена безпечність та висока ефективність комплексу лікувально-профілактичних заходів для жінок з безплідністю та НАЖХП дозволяє рекомендувати його для впровадження у практику роботи клінік репродуктивної медицини, що підвищить ефективність ДРТ, збереже здоров'я жінки.

Ключові слова: безплідність, допоміжні репродуктивні технології, неалкогольна жирова хвороба печінки, лікування.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖБП) – найчастіша причина хронічних захворювань печінки у Європі. На частку НАЖБП у популяції припадає близько 20–40% [1]. Останнім часом з'являється все більше доказів, що НАЖБП – мультисистемне захворювання, що підвищує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу, серцево-судинної патології, хронічної хвороби нирок, остеопорозу і гормональних порушень [2].

Існують певні труднощі лікування пацієнок з безплідністю та НАЖХП, що готуються до програм застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), зумовлені необхідністю пошуку компромісів між ефективністю і безпечністю препаратів, можливістю лікарських взаємодій з урахуванням функціонального стану печінки. Ця проблема практично не висвітлена у науковій літературі.

Сучасні підходи до лікування НАЖХП спрямовані головним чином на усунення або ослаблення факторів, що призво-

дять до розвитку хвороби [3]. Лікування НАЖХП включає поступове зниження маси тіла, контроль рівня глюкози в крові, корекцію ліпідного спектра крові шляхом призначення гіпохлестеринемічних засобів [4]. Перевагу надають есенціальним фосфоліпідам, серед механізмів дії яких такі ефекти, як репарація ферментних систем гепатоцитів та стабілізація і відновлення клітинних мембран; препаратам урсодезоксихолевої кислоти (УДХК), яка має гепатопротекторний, а також самостійний гіполіпідемічний ефект; препаратам, що впливають на оксидативний стрес, апоптоз, надмірний бактеріальний ріст, та ін. [5]. Доведено, що поступове зниження маси тіла, нормалізація вуглеводного обміну у комплексі з помірними фізичними навантаженнями супроводжується позитивною динамікою клініко-лабораторних показників [6].

Нами встановлено нові ланки патогенезу репродуктивних втрат у жінок з функціональними захворюваннями печінки, які охоплюють генетичну зумовленість, автоімунні та протромботичні стани, порушення мікробіоти та судинної регуляції. Отримані результати проведених комплексних досліджень створили теоретичні передумови для розроблення комплексу лікувально-профілактичних та організаційних заходів у жінок з безплідністю та НАЖХП на етапі підготовки до проведення програм ДРТ.

Мета дослідження: оцінювання ефективності комплексу лікувально-профілактичних заходів у жінок з НАЖХП печінки на етапі підготовки до програм ДРТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для оцінювання ефективності лікувально-профілактичних заходів на основі алгоритму прогнозування було обстежено 60 жінок з високим ризиком неефективності ДРТ, яких методом рандомізації розподілили на: основну групу – 30 жінок із застосуванням рекомендованого комплексу підготовки до проведення ДРТ; групу порівняння – 30 жінок з підготовкою до проведення ДРТ згідно з протоколами МОЗ. У групу контролю увійшли 50 жінок.

У дослідження включали жінок, що звернулись з приводу лікування безплідності і були включені до програм ДРТ, яким після проведення необхідних досліджень встановлено діагноз НАЖХП і в яких у результаті прогнозування визначено високий ризик неефективності ДРТ. Жінкам основної групи додатково призначали рекомендований курс лікування тривалістю 1 міс із включенням препаратів: L-аргініну, омега-3-ПНЖК, пробіотиків і диференційовано залежно від виявлених порушень при вираженому цитолізі – гепатопротекторів та/або при виражених ознаках холестазу – препаратів УДХК.

Визначення біохімічних параметрів крові проводили за стандартними методиками: білірубін, АлТ, АсТ, лужна фосфатаза (ЛФ), γ -глутамілтранспептидаза (ГГТП). Індекс де Рітіса вираховували як співвідношення АсТ/АлТ.

Показники біохімічного обстеження жінок досліджуваних груп у динаміці лікування, абс. число (%)

Показник	Група обстежених				Контроль, n=50
	Основна, n=30		Порівняння, n=30		
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Загальний білірубін, мкмоль/л	23,1±2,65*	15,2±2,02*^#	25,2±3,81*	29,6±4,54*	8,2±1,34
АлАТ, ОД/л	47,8±6,4*	25,2±5,3*^#	49,1±5,3*	69,4±6,8*^#	12,4±3,7
АсАТ, ОД/л	42,7±4,9*	28,3±5,2*^#	40,2±4,7*	60,4±7,1*^#	15,8±3,6
Коефіцієнт де Рітіса	0,88±0,32	1,12±0,31	0,85±0,39	0,86±0,31	1,4±0,31
ЛФ, ОД/л	110,1±15,2*	74,8±9,4*^#	102,7±12,3*	118,4±16,5*	42,3±7,4
ГГТП, ОД/л	44,2±6,7*	27,4±5,7*^#	43,2±5,6*	49,4±7,1*	17,3±4,2
Холестерин, ммоль/л	5,98±0,41*	4,1±0,54*^#	5,94±0,51*	5,82±0,52*	3,7±0,25
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,87±0,32*	2,7±0,26*^#	4,00±0,32*	4,02±0,31*	2,1±0,18
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,0±0,25*	1,4±0,30	1,1±0,13*	1,1±0,21*	1,8±0,12
ІА	3,3±0,24*	1,9±0,25*^#	3,0±0,25*	3,1±0,22*	1,1±0,18
ТГ, ммоль/л	2,3±0,22*	1,0±0,32*^#	2,1±0,20*	2,1±0,24*	1,1±0,18
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,1±0,14*	0,6±0,12*^#	1,0±0,18*	1,2±0,16*	0,5±0,11

Примітки: * – різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи (p<0,05); ^ – різниця достовірна щодо показника жінок групи порівняння (p<0,05); # – різниця достовірна щодо показника жінок до лікування (p<0,05).

Таблиця 2

Показники УЗ-обстеження печінки жінок досліджуваних груп, абс. число (%)

Показник	Група обстежених				Контроль, n=50
	Основна, n=30		Порівняння, n=30		
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Збільшення розмірів печінки	16 (53,3)*	12 (40,0)*	15 (50,0)*	17 (56,7)*	3 (6,0)
Гіперехогенність печінки	19 (63,3)*	15 (50,0)*	21 (70,0)*	23 (76,7)*	3 (6,0)
Нечіткість судинного малюнка	14 (46,7)*	10 (33,3)*	15 (50,0)*	16 (53,3)*	4 (8,0)
Ознаки внутрішньопечінкового холестазу	10 (33,3)*	5 (16,7)^	9 (30,0)*	12 (40,0)*	4 (8,0)

Примітки: * – різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи (p<0,05); ^ – різниця достовірна щодо показника жінок групи порівняння (p<0,05).

Дослідження вмісту загального холестерину (ЗХС), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) проводили ензиматичним колориметричним методом. ХС ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), індекс атерогенності (ІА) вираховували за відповідними формулами.

Для визначення вмісту гіпофізарних гормонів та стероїдних гормонів у сироватці периферійної крові використовували радіоімунологічні методи. Гормональні кольоцитологічні дослідження проводили за загальноприйнятою методикою. Мазки брали на 7, 14-й і 21-й день менструального циклу з верхньобічних склепін піхви близько до шийки матки, фарбували поліхромним методом за Папаніколау в модифікації А.В. Руденко. Ураховували індекс дозрівання (ІД), каріопікнотичний індекс (КІ), еозинофільний індекс (ЕІ), індекс складчастості та індекс скупченості.

Дослідження показників системи гемостазу проведено із застосуванням біохімічного аналізатора: кількість та індекс агрегації тромбоцитів, концентрація фібриногену, міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС), активований частковий тромбопластиновий час – АЧТЧ, D-димер.

Уміст L-аргініну в крові визначали фотометричним методом, в основу якого покладена реакція L-нафтолу з гіпобромідним реактивом. Рівень гомоцистеїну визначали методом ферментативної циклічної реакції.

Ступінь порушень біоценозу кишечника оцінювали згідно з методичними рекомендаціями («Діагностика и лечение дисбактериозов кишечника», М., 1991 г.).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з даних табл. 1, після проведеного патогенетичного лікування у жінок основної групи покращились біохімічні показники: разом зі зниженням рівня білірубину майже у 2 рази знизився рівень трансаміназ (АлТ з 47,8±6,4 до 25,2±5,3 ОД/л, АсТ з 42,7±4,9 до 28,3±5,2 ОД/л; p<0,05) та ЛФ з 110,1±15,2 до 74,8±9,4 ОД/л; p<0,05). Також достовірно знизився рівень ХС, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ – з 1,1±0,14 до 0,6±0,12 ммоль/л та ТГ, що відзначилося на зниженні ІА – з 3,3±0,24 до 1,0±0,32 (p<0,05). Такі зміни свідчать про покращання під впливом рекомендованого лікування ферментативної функції печінки, холестеринового та ліпідного обміну.

На відміну від цього у жінок групи порівняння не відзначено покращання біохімічних показників, а навпаки, під впливом проведення терапії підготовки до процедури ДРТ без «прикриття» печінки достовірно підвищились рівні трансаміназ (АлТ – з 49,1±5,3 до 69,4±6,8 ОД/л; p<0,05) та дещо піднявся рівень ЛФ та ГГТП.

У результаті покращання стану гепатобіліарної системи у пацієнок основної групи покращився загальний стан жінок, знизилась кількість скарг щодо травного тракту, які до лікування відзначали 14 (46,7%) жінок, а після лікування – 8 (26,7%) жінок (p<0,05). У жінок групи порівняння протягом терміну дослідження лише одна жінка з 13 (43,3%) перестала скаржитись на неприємні відчуття, у 12 (40,0%) скарги залишилися (p>0,05).

Показники судинного гомеостазу обстежених жінок у динаміці лікування, абс. число (%)

Показник	Група обстежених			
	Основна, n=30		Порівняння, n=30	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Кількість тромбоцитів, 10 ⁹ /л	180,2±13,1	212,3±14,1*^	178,4±12,7	180,6±12,5
Індекс АДФ-індукованої агрегації, %	78,1±4,3	65,0±3,9*^	79,2±4,5	84,5±4,8
Фібриноген, г/л	3,8±0,25	3,1±0,27*^	3,7±0,21	3,9±0,22
Протромбіновий індекс, %	99,2±4,1	93,2±4,5	98,4±4,1	99,5±5,2
МНС, ум.од.	0,85±0,05	0,97±0,03*^	0,84±0,05	0,81±0,04
АЧТЧ, с	23,4±0,51	28,7±0,62*^	22,9±0,38	21,1±0,47
D-димер, мг/л	220,8±11,5	195,5±12,1*^	223,6±10,8	220,8±11,5
L-аргінін, ммоль/л	41,7±1,8	48,6±1,1*^	40,9±1,6	38,1±1,5
Гомоцистеїн, мкмоль/л	6,9±0,32	6,0±0,31*^	7,2±0,31	7,5±0,35

Примітки: * – різниця достовірна щодо показника жінок до лікування (p<0,05); ^ – різниця достовірна щодо показника жінок групи порівняння (p<0,05).

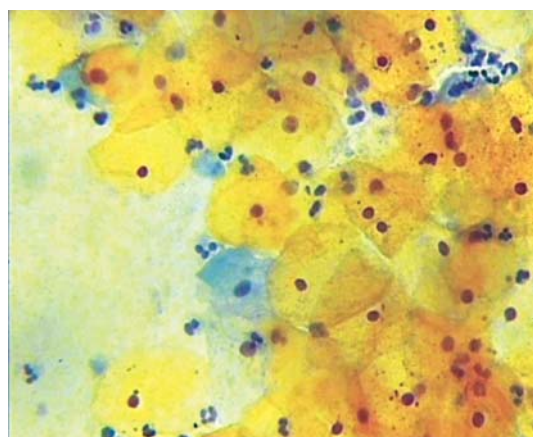
Позитивний вплив рекомендованого лікування на стан гепатобіліарної системи підтверджено і результатами УЗД (табл. 2): зменшилась частка жінок зі збільшенням розмірів печінки, гіперехогенністю печінки, нечіткістю судинного малюнка. У 2 рази зменшився відсоток жінок з ознаками внутрішньопечінкового холестазу (16,7% проти 8,0% у жінок контрольної групи; p>0,05). На відміну від цього у жінок групи порівняння за УЗД-ознаками відзначена тенденція до погіршення стану ГБС, частка жінок з ознаками внутрішньопечінкового холестазу (40,0%) достовірно перевищувала таку в основній групі (p<0,05).

Після рекомендованого комплексу лікування у жінок основної групи відзначено покращання мікробіоценозу кишечника: підвищення кількості домінуючої флори (біфідо- та лактобактерій) та зниження концентрації патогенної патологічної мікрофлори (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus* та гриби роду *Candida*). Дисбіоз кишечника різного ступеня вираженості після лікування відзначено у 13,3% жінок з НАЖХП проти 43,3% у групі порівняння (p<0,05).

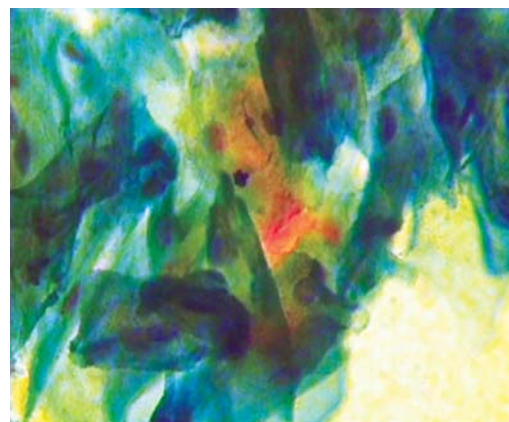
Комплексний вплив рекомендованого лікування дозволив покращити стан судинного гомеостазу жінок основної групи (табл. 3). Відзначено позитивні зрушення як у тромбоцитарній (достовірно підвищилась кількість тромбоцитів та зменшилась їхня агрегаційна здатність), так і в коагуляційній ланці системи гемостазу (знизився рівень фібриногену та D-димеру, зросло АЧТЧ та МНС; p<0,05), що свідчить про зниження ризику тромбоутворення та гіперкоагуляції. У жінок групи порівняння, навпаки, спостерігалась незначна тенденція до погіршення показників, що може бути результатом підготовки до ДРТ. Про покращання стану ендотелію свідчить зростання донатора NO L-аргініну – з 41,7±1,8 до 48,6±1,1 ммоль/л (p<0,05) та зниження пошкоджувального фактора гомоцистеїну – з 6,9±0,32 до 6,0±0,31 ммоль/л (p<0,05).

Після курсу рекомендованого лікування у жінок основної групи відзначено більш виражене покращання стану репродуктивної сфери, про що свідчило зменшення дисбалансу гонадотропних та статевих гормонів. Це підтверджено як дослідженнями рівня гормонів крові, так і кольпоцитологічними дослідженнями виділень з піхви (мал. 1, 2), за якими відновлення овуляторного циклу відзначено у 23,3% жінок основної групи проти 6,7% жінок групи порівняння (p<0,05).

У результаті комплексного впливу рекомендованого лікування підвищилась ефективність програм ДРТ до загальнопопуляційного рівня: вагітність настала в 11 (36,7%) жінок основної групи та 7 (23,3%) жінок групи порівняння.



Мал. 1. Кольпоцитограма на 14-й день циклу у жінки основної групи після рекомендованого лікування. Переважно поверхневий епітелій з високими EI (76%) та KI (78%), що характерно для пізньої фолікулінової фази. Кольпоцитологічна картина відповідає нормі на 14-й день циклу. Мікрофото. Фарбування за Папаніколау у модифікації А.В. Руденко. ×600



Мал. 2. Кольпоцитограма на 21-й день циклу у жінки основної групи після рекомендованого лікування. Переважно проміжний епітелій, EI та KI <25%. Виражені ознаки характерні для лютеїнової фази (високі індекси скученості та складчастості, цитоплазма у більшості базофільна). Кольпоцитологічна картина свідчить про овуляторний цикл за умови, що на 14-й день циклу KI відповідає нормі (див. мал. 1). Мікрофото. Фарбування за Папаніколау у модифікації А.В. Руденко. ×600

ВИСНОВКИ

Застосування системи ведення жінок з безплідністю та неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), яка включає прогнозування неефективності ДРТ та додаткові лікувально-профілактичні заходи з включенням гепатопротекторів, препаратів урсодехсохолової кислоти, L-аргініну, омега-3 ПНЖК та пробіотиків, дозволило покращити загальний стан жінки, стан печінки, судинну регуляцію, гормональ-

ний стан репродуктивної сфери, знизити прояви дисбактеріозу і, як результат, довести ефективність програм ДРТ до загальнопопуляційного рівня (вагітність настала у 36,7% жінок).

Доведені безпечність та висока ефективність комплексу лікувально-профілактичних заходів у жінок з безплідністю та НАЖХП дозволяє рекомендувати його для впровадження в практику роботи клінік репродуктивної медицини, що підвищить ефективність ДРТ, збереже здоров'я жінки.

Комплекс лечебно-профилактических мероприятий для женщин с неалкогольной жировой болезнью печени на этапе подготовки к программам вспомогательных репродуктивных технологий
А.Г. Бойчук

Цель исследования: оценка эффективности комплекса лечебно-профилактических мероприятий для женщин с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) на этапе подготовки к программам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Материалы и методы. Для оценки эффективности лечебно-профилактических мероприятий на основе алгоритма прогнозирования среди женщин с бесплодием и НАЖБП обследовали 60 женщин с высоким риском неэффективности ВРТ. Методом рандомизации пациентки были распределены на: основную группу – 30 женщин с применением рекомендованного комплекса подготовки к проведению ВРТ; группу сравнения – 30 женщин с подготовкой к проведению ВРТ согласно протоколу МЗ. В группу контроля вошли 50 женщин.

Результаты. Применение системы ведения женщин с бесплодием и НАЖБП, которая включает прогнозирование неэффективности ВРТ и дополнительные лечебно-профилактические мероприятия с включением гепатопротекторов, препаратов урсодехсохоловой кислоты, L-аргинина, омега-3-ПНЖК и пробиотиков, позволило улучшить общее состояние женщины, состояние печени, сосудистой регуляции, гормональное состояние репродуктивной сферы, снизить проявления дисбактериоза и, как результат, повысить эффективность программ ВРТ до общепопуляционного уровня (беременность наступила у 36,7% женщин).

Заключение. Доказанная безопасность и высокая эффективность комплекса лечебно-профилактических мероприятий у женщин с бесплодием и НАЖБП позволяет рекомендовать его для внедрения в практику работы клиник репродуктивной медицины, что повысит эффективность ВРТ, сохранит здоровье женщины.

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, неалкогольная жировая болезнь печени, лечение.

The complex of therapeutic and preventive measures for women with non-alcoholic fatty liver disease in preparation for ART programs
A.G. Boychuk

The objective: To evaluate the effectiveness of complex therapeutic and preventive measures for women with non-alcoholic fatty liver disease in preparation for ART programs.

Materials and methods. To evaluate the effectiveness of therapeutic and preventive measures on the basis of the prediction algorithm in women with infertility and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) identified 60 women with a high risk of inefficiencies ART. The method of randomization, patients were divided into: basic group - 30 women with a recommended set of preparations for the holding of ART, the comparison group - 30 women with preparations for ART according to the Ministry of Health protocols.

Results. Application reference system in women with infertility and NAFLD, which includes forecasting inefficiency ART and additional therapeutic and preventive measures to include hepatoprotectors, acid ursodeoxycholicum drugs, L-arginine, ω -3 fatty acids and probiotics, helped to improve the overall condition of the woman, a liver condition, cardiovascular regulation reduce symptoms of dysbiosis, hormonal status and reproductive system, as a result, increase the effectiveness of ART programs to population-wide level (pregnancy occurred in 36,7% of women).

Conclusions. Prove safety and high efficiency of complex therapeutic and preventive measures for women with infertility and NAFLD can be recommended for implementation in practice of reproductive medicine clinics, which will increase the effectiveness of ART, to preserve a woman's health.

Key words: infertility, assisted reproductive technologies, non-alcoholic fatty liver disease, treatment.

Сведения об авторе

Бойчук Александра Григорьевна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16; тел.: (067) 954-48-63. E-mail: tanyakolom@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data / M. Blachier, H. Leleu, M. Peck-Radosavljevic et al. // J.Hepatol. – 2013. – Vol. 58, № 3. – P. 593–608.
2. Byrne C.D. NAFLD: a multisystem disease / C.D. Byrne, G. Targher // J. Hepatol. – 2015. – Vol. 62, Suppl. 1. – P. S47–64.
3. Non-alcoholic fatty liver disease: Factors associated with its presence and onset / T. Miyake, T. Kumagi, S. Furukawa et al. // J.Gastroenterol Hepatol. – 2013. – № 28 Suppl 4. – P. 71 –78.
4. Ratziu V. Current efforts and trends in the treatment of NASH / V. Ratziu, Z. Goodman, A. Sanyal // J.Hepatol. – 2015. – Vol. 62, Suppl.1. – P. S65–75.
5. Просоленко К.О. Сучасні підходи до лікування неалкогольної жирової хвороби печінки на фоні мета-
6. болічного синдрому / К.О. Просоленко // Ліки України. – 2012. – № 3–4 (1). – С. 30 –34.
6. Loomba R., Cortez-Pinto H. Exercise and improvement of NAFLD: practical recommendations // J.Hepatol. – 2015. – Vol. 63, № 1. – P. 10–12.

Статья поступила в редакцию 21.06.2016