

УДК: 616.36–008.811.5: 618.3 – 06:618.179:618.439]–092.9

## ВЛИЯНИЕ ОБТУРАЦИОННОГО ХОЛЕСТАЗА МАТЕРИ, ВЫЗВАННОГО В ПЕРИОД ФЕТОГЕНЕЗА, НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, ПЛОДОВИТОСТЬ, ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ПОТОМСТВА И ЕГО ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ

*Е. Ч. Михальчук, Я. Р. Малюк*

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*В эксперименте на 20 беспородных белых крысах-самках и родившемся от них потомстве, применив соматометрические и статистические методы исследования, установлено, что обтурационный холестаз матери, вызванный в период активного фетогенеза, удлиняет время беременности, не влияя при этом на плодовитость. Родившееся потомство отличается сниженной массой тела и органов, замедлением их прироста в ранние сроки постнатального онтогенеза, задержкой физического развития и сниженной жизнеспособностью.*

**Ключевые слова** – беременность, обтурационный холестаз, потомство, онтогенез, физическое развитие.

*The experiment on 20 female mongrel white rats and their litter used the complex of somatometric statistical investigative methods has shown that maternal obturational cholestasis induced during active fetogenesis prolongs the time of pregnancy but does not change fertility. The born rats has the lowered weight of the body and organs their retarded gain during the early postnatal ontogenesis, retarded physical development and lower viability.*

**Key words:** pregnancy, obturational cholestasis, litter, ontogenesis, physical development.

### Аналитический обзор

По данным литературы число беременных с заболеваниями печени, зачастую сопровождающимися холестазом, постоянно растет [3, 9]. Нарушение при этом изнутрипеченочных желчных ходов оттока желчи сопровождается повышением в сыворотке крови активности щелочной фосфатазы, содержания холестерина, билирубина и особенно желчных кислот (в 10-100 раз) [8]. Желчные кислоты являются единственным специфическим компонентом желчи. Им приписывают роль поверхностно-активных веществ и, благодаря высокой мобильной способности встраиваться в липидный комплекс мембран, они могут существенно влиять на течение мембранных процессов, функции клеток и органов в целом [2].

Одни авторы считают, что лечение холестаза беременных малоэффективно [8]. Последний носит временный характер, серьезной угрозы для матери не представляет и не является показанием для прерывания беременности ввиду благополучности её исходов [9].

Другие авторы, наоборот, утверждают, что хронические заболевания печени являются одной из причин осложнения родов [1] и оказывают резко отрицательное влияние на плод [9, 11, 12]. У таких больных могут быть преждевременные роды [10], смерть плода [11], достигающая 4-13 % [12]. Клинико-статистический анализ течения беременности и родов у женщин с холестазом позволил А.А. Закревскому [4] выявить более высокую перинатальную смертность (40%), а обострение данного заболевания вызывает в 3 раза чаще осложнения беременности и родов. Аналогичного мнения придерживается Zhigizo Tau [13].

Что касается воздействия нарушенной энтерогепатической циркуляции желчи у беременных на

развитие у родившегося потомства органов и их систем, вопрос изучен недостаточно.

Все вышеизложенное делает данную проблему социально значимой и важной не только в практическом, но и теоретическом отношении [3, 5, 6,].

В связи с этим было предпринято исследование, целью которого явилось установление в эксперименте особенностей воздействия обтурационного холестаза матери, вызванного в период активного фетогенеза (17-е сутки беременности), на течение беременности, плодовитость, жизнеспособность и физическое развитие потомства белых крыс.

### Материал и методы исследования

Эксперимент проводился на беспородных белых крысах-самках массой 165-180 г и родившемся от них потомстве. Опытную группу составили 13 самок, которым на 17-е сутки беременности, т.е. в период активного фетогенеза, моделировали экспериментальный внепеченочный обтурационный холестаз и родившиеся от них крысята. Контрольную группу составили 7 самок, которым в эти же сроки беременности была проведена лапаротомия, но без перевязки общего желчного протока и родившееся от них потомство. Опытные и контрольные животные находились в одинаковых условиях вивария.

Первым днем беременности считался день обнаружения сперматозоидов во влагалищных мазках. С этого же дня и до родов опытные и контрольные самки находились под пристальным наблюдением. На 1-й, 10-й, 17-й и 22-й дни беременности животных взвешивали, оценивали внешний вид, состояние шерстного покрова, двигательную активность, принятие пищи и динамику прироста массы тела. Согласно Положению Программы

ООН по окружающей среде, Международной Организации труда и Всемирной Организации Здравоохранения для оценки потомства, родившегося от экспериментальных животных на предмет его физиологической зрелости, использовали следующие показатели: численность помета, количество в нем живых и мертворожденных плодов, их внешний вид, наличие видимых внешних нарушений и весовые параметры новорожденных [7]. Определяли показатель выживаемости животных в ранний постнатальный период онтогенеза (к исходу 1-х, 5-х, 10-х, 15-х суток жизни), а также на 25-е, 35-е и 45-е сутки после рождения. Наряду с этим, по времени появления определенных показателей физического развития: отлипание ушных раковин (на 3-е сутки постнатального развития), появление шерстного покрова (на 6-е сутки), прорезывание резцов (на 10-е сутки) и открытие глаз (на 15-е сутки) оценивали степень физиологической зрелости потомства. В эти же сутки, соответственно, определяли массу крысят, процент ее прироста и их гибель. На 15-е и 45-е сутки после рождения по 11 опытных и 10 контрольных крысят после взвешивания умерщвляли парами эфира, забирали органы (поджелудочная железа, печень, селезенка, почки, яичники, семенники, надпочечники) и определяли их массу.

Полученный цифровой материал подвергали статистической обработке на персональном компьютере с применением пакета программ «Statistica 6,0».

### Результаты исследования

Проведенные исследования показали, что у опытных самок с экспериментально вызванным на 17-е сутки беременности холестазом имело место удлинение сроков беременности. Так в контрольной группе на 22-й день беременности, что соответствует норме, родили 71,43 % самок, а в опытной группе лишь 33,33%, а на 23-й день беременности родили соответственно 28,57 % в контроле и 66,67% – в опыте. Кроме того, опытные самки после создания у них состояния холестаза становились менее подвижными по сравнению с контрольными. Несмотря на это, достоверных отличий в приросте массы тела у опытных беременных самок после вызывания у них обтурационного холестаза по сравнению с контрольными не наблюдалось (таблица 1).

Таблица 1. Показатели прироста массы беременных самок контрольных и опытных групп

Группа животных	Масса (г)			
	1 сутки	10 суток	17 суток	22 сутки
Контроль	172,43±3,01	191,71±4,46	211,43±7,29	240,00±7,27
% прироста		11,98±1,01	22,52±3,03	39,15±3,03
Опыт	166,69±6,70	187,15±7,20	208,62±9,06	229,77±10,67
% прироста		12,42±1,55	25,26±2,57	37,99±3,75

Примечание. - различия показателей не достоверны ( $p > 0,05$ ).

Сброс беременности наблюдался лишь у одной опытной самки, что составило 7,69%. Количество родившихся крысят на 1 самку составило в контроле 8,28, а в опыте – 9,15. Случаев мертворожденности животных ни в контрольной, ни в опытной группах не наблюдалось.

Необходимо отметить, что 2 опытные самки после родов были беспокойными, становились агрессивными, гнезд не делали, крысят разбрасывали по террариуму, редко кормили, а на 3-и сутки их поедали.

Удлинение сроков беременности у опытных самок приводило к рождению потомства с признаками физиологической незрелости. Большинство новорожденных крысят были с синюшными кожными покровами, слабо сосали мать. Появляющийся шерстный покров был тусклым, редким, у некоторых имелись участки облысения.

Согласно современным представлениям, различия в динамике прироста массы тела в период раннего постнатального онтогенеза могут служить достоверным признаком нарушения антенатального развития, так как большинство этапов физического развития соотносятся с этим параметром. При рождении масса крысят опытной группы была ниже, чем у таковых контрольной группы (таблица 2). Снижен был и прирост массы тела у опытных крысят как в ранние, так и в поздние сроки после рождения по сравнению с контрольными животными (см. табл. 2).

Таблица 2. Динамика прироста массы тела контрольных и опытных крысят в различные периоды онтогенеза (г)

Сутки постнатального развития	Контроль	Опыт
1 сутки	5,49±0,20	4,19±0,28*
5 сутки	8,25±0,60	6,34±0,54*
10 сутки	12,58±1,32	8,92±0,66*
15 сутки	17,13±1,58	13,08±0,86*
25 сутки	35,29±4,75	22,67±2,34
35 сутки	52,89±5,04	46,15±3,85
45 сутки	67,39±4,23	61,63±4,95

Примечание. \* - различия показателей достоверны по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).

Опытные крысята в значительной мере существенно отставали и в физическом развитии, которое оценивалось по ряду показателей (таблица 3).

Таблица 3. Показатели физического развития контрольных и опытных крысят в различные периоды онтогенеза (в %)

Показатели	Контроль	Опыт
Отлипание ушных раковин (3 сутки)	100%	70,36±9,69*
Появление шерстного покрова (6 сутки)	94,45±5,56	51,12±9,31*
Прорезывание резцов (10 сутки)	95,14±3,23	53,68±5,73*
Открытие глаз (15 сутки)	54,87±6,07	9,89±3,99*

Примечание. \* - различия показателей достоверны по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).

Одним из наиболее важных показателей физиологической зрелости родившегося потомства является его жизнеспособность. Показатель выживаемости потомства, родившегося от опытных самок с подпеченочным обтурационным холестазом, оказался значительно ниже по сравнению с таковым в контрольной группе (таблица 4).

Таблица 4. Показатели гибели родившихся крысят в разные периоды постнатального онтогенеза

Группы	1-5 сутки	5-10 сутки	10-15 сутки	15-25 сутки	25-35 сутки	35-45 сутки
<b>Контроль</b>						
число погибших крысят	1	---	---	4	---	---
(в %)	1,72	0,0	0,0	5,17	0,0	0,0
<b>Опыт</b>						
число погибших крысят	29	5	1	19	7	---
(в %)	24,37	4,20	0,84	15,97	5,88	0,0

Кроме этого, крысята, родившиеся от опытных самок, были вялыми, плохо прибавляли в весе, шерсть матовая, с проплешинами. При анализе данных таблицы 4 видно, что в опытной группе гибель крысят к исходу 5-х суток постнатального развития значительно выше, чем среди потомства контрольной группы. В период с 5-х по 15-е сутки показатели гибели крысят в опытной группе несколько снижаются, тогда как в контрольной группе гибель животных вообще не наблюдалась. С 15-х по 25-е сутки в опытной группе этот показатель резко возрастает как в контрольной, так и в опытной группе. Последнее, вероятно, обусловлено переходом в этот период животных от молочного вскармливания к смешанному и дефинитивному типу питания, что приводит к увеличению функциональной нагрузки на органы пищеварительного тракта. В период с 25-х по 35-е сутки гибель животных снова уменьшается, а с 35-х по 45-е не наблюдается ни в контрольной, ни в опытной группах. Всего за период с 1-х по 45-е сутки гибель крысят составила в контроле 6,89%, а в опыте – 51,26% (см. табл. 4).

При сравнении весовых параметров взятых органов обнаружено значительное их отставание уже у 15-суточных опытных животных (таблица 5).

Таблица 5. Показатели абсолютных масс органов 15-суточных контрольных и опытных крысят

Органы	Контроль	Опыт
Селезенка	42,40 ± 5,42	23,21 ± 1,81*
Поджелудочная железа	19,77 ± 0,97	13,97 ± 0,83*
Печень	321,88 ± 18,79	288,73 ± 4,78
Почки	75,30 ± 2,57	63,91 ± 1,40*
Семенники	35,5 ± 2,63	23,08 ± 2,39*
Яичники	6,18 ± 0,40	3,56 ± 0,23*
Надпочечники	2,33 ± 0,16	1,62 ± 0,13*

Примечание. \* - различия достоверны по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ).

На 45-е сутки постнатального развития у животных опытных групп сохранялось отставание весовых параметров взятых органов, особенно масс почек, печени, яичников и семенников (таблица 6).

Таблица 6. Показатели абсолютных масс органов 45-суточных контрольных и опытных крысят

Органы	Контроль	Опыт
Селезенка	377,40 ± 44,54	277,22 ± 41,08
Поджелудочная железа	213,57 ± 20,50	213,11 ± 16,95
Печень	3582,00 ± 112,35	2688,86 ± 84,50*
Почки	308,38 ± 13,05	270,77 ± 8,77*
Семенники	357,75 ± 20,69	207,75 ± 18,49*
Яичники	30,40 ± 1,55	25,16 ± 1,57*
Надпочечники	13,07 ± 0,67	14,11 ± 0,56

Примечание \* - различия достоверны по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что экспериментально вызванный подпеченочный обтурационный холестаз матери в период активного фетогенеза приводит к удлинению срока беременности, существенно не влияя на их плодовитость. Родившееся в этих условиях по-

томство отличается сниженной массой тела, замедленным ее приростом в различные сроки постнатального онтогенеза, отставанием физического развития и значительно сниженной жизнеспособностью, что наиболее выражено в период с 1-х по 5-е и с 25-х по 45-е сутки после рождения. Они отличаются и меньшей абсолютной массой жизненно-важных органов, которая существенно не меняется в разные сроки постнатального развития.

#### Литература

1. Брюхин Г.В. Показатели физиологической зрелости потомства в условиях хронических холестатических поражений печени матери // Морфология. – 1995. - Т.108. - №1. – С.35-38.
2. Ганиткевич Я. В. Роль желчи и желчных кислот в физиологии и патологии организма // Киев: Наукова думка – 1980. – 180 с.
3. Желчекаменная болезнь и беременность: причинно-следственные взаимосвязи / Петухов В.А., Кузнецов М.Р., Лисин С.В., Кантемирова З.Р. // Анналы хирургии. – 1998. – №2. – С. 14-20.
4. Закревский А.А. Беременность и роды при хронических заболеваниях печени и желчных путей // Антенатальная охрана плода и профилактика перинатальной патологии: Тез. докл. – Киев, 1979. – С. 98-99.
5. Козырев М.А., Заболевание печени и желчных путей. Уч. пособие для студ. мед. вузов – Мн.: Бел навука. – 2002. – 248с.
6. Преображенский В.Н., Василенко В.В., Таяновский В.Ю. Новые подходы к диагностике и лечению холелитиаза в профессиональных группах молодого возраста // Клиническая медицина. – 1987. – Т. 75, № 4. – С. 22-23.
7. Принципы оценки риска для потомства в связи с воздействием химических веществ в период беременности / Женева: ВОЗ, 1988. – 156 с.
8. Шехтман. М. М. Экстрагенитальная патология и беременность // Л.: Медицина. – 1987. – 296 с.
9. Шехтман М. М., Коротко Г. Ф., Бурков С. Г. Физиология и патология органов пищеварения у беременных // Ташкент: Медицина. – 1989. – 160 с.
10. Britton J.R., Britton H.L. Cholestasis of pregnancy and intrauterine intestinal obstruction // J. Maternal. Fetal Med. – 1992. – Vol. 1, №6. – P.286-288.
11. Colestasis intrahepatica del embarazo. Una enfermedad benigna / Plaza F. J., Diaz R. J., Pardo O., Perez C. // Rev. Esp. Enferm. Digest. – 1996. – V. 88. - N. 11. – P. 809-811.
12. Fuzi D., Corsello F. P., Piacentino R. // Minerva ginecol. – 1993. – V. 45. – N. – 6. – P. 307-314.
13. Shgizo Tau, Weiyue Z., Su X., Guargian L. Huaki Vike duxue xuebao // S. West. China Univ. Med. Sci. – 1999. – V. 30. N. 2. – P. 210-213.

#### Resume

#### INFLUENCE OF MATERNAL OBTURATIONAL CHOLESTASIS INDUCED DURING FETOGENESIS ON THE COURSE OF PREGNANCY, FERTILITY, PHYSICAL DEVELOPMENT AND VIABILITY IN LITTER

E.Ch. Mikhalkhuk, Ya.R. Matsiuk  
Grodno State Medical University

The subhepatic cholestasis experimentally induced in pregnant rats during the active fetogenesis prolongs the period of pregnancy without the substantial changes in fertility. The newborn rats have lowered weight of the body and organs, slower weight gain during the early postnatal ontogenesis, retarded physical development and considerably reduced viability; these changes are the most prominent on the 1-5 and 25-45 days of life.

Поступила 21.02.07