

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТИВОРТИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Республиканский специализированный научно – практический медицинский центр акушерства и гинекологии МЗ РУЗ. Ташкент

В последние годы большое внимание уделяется роли сосудистого эндотелия в патогенезе развития критических состояний, полиорганной недостаточности. Эндотелиальные клетки кровеносных сосудов выполняют целый ряд жизненно-важных функций [1,3]. Имея тесный контакт с кровью, они покрывают поверхность всех кровеносных сосудов и, таким образом, их повреждение имеет прямое отношение к дисфункции органов [3,5].

При преэклампсии (ПЭ) нарушаются практически все функции эндотелия. Генерализованная дисфункция его, является ключевым патогенетическим фактором развития синдрома мультисистемных дисфункций обусловленных ПЭ.

Повреждение эндотелия и обнажение субэндотелиальных слоев вызывает спазм сосуда, который может быть очень сильным и не устраняется даже денервацией сосуда [3].

Большое значение в поддержании адекватного кровотока придается оксиду азота (NO), который синтезируется эндотелием и является сигнальной молекулой в сердечно-сосудистой системе – реакция сосудов определяется степенью образования NO [1,4,5,6,7]. Оно происходит с участием NO-синтазы, превращающей L-аргинин в оксид азота (NO).

NO является основным стимулятором образования цГМФ. Увеличивая количество цГМФ, он уменьшает содержание кальция в тромбоцитах и гладких мышцах. Поэтому конечный эффект NO – антиагрегирующий, противосвертывающий и вазодилаторный. NO предупреждает также рост и миграцию гладких мышц сосудов, тормозит выработку адгезивных молекул, препятствует развитию спазма в сосудах.

Одним из ранних проявлений данного осложнения беременности (преэклампсии), является снижение плацентарного кровотока на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН), которая приводит к включению компенсаторных механизмов,

направленных на восстановление перфузии плаценты [2,3]. Она начинает вырабатывать вазоактивные и прокоагулянтные гормоны, что приводит к нарушению равновесия между вазодилаторами (оксид азота, простаглицлин) и вазоконстрикторами (эндотелин, тромбоксан, фибронектин), в результате чего развиваются эндотелиальная дисфункция и усугубление уже имеющейся плацентарной недостаточности [3].

На этом фоне развивается задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР), которая занимает одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости и смертности и составляет от 3 до 24% [3,5,6,7]. Она является одним из наиболее значимых клинических проявлений фетоплацентарной недостаточности, который нередко сопровождается осложнением беременности ПЭ.

Цель исследования – оценка состояния эндотелия, маточно-плодово-плацентарного кровотока (МППК) и внутриутробного развития плода, у беременных с преэклампсией на фоне применения тивортина.

Материал и методы. Исследование проведено у 38 пациенток с преэклампсией различной степени тяжести, в возрасте 18 – 41 лет ($29,5 \pm 0,7$ г).

Хроническая анемия имела место у 28 (73,6%) женщин, хронический пиелонефрит – у 15 (39,4%), у всех пациенток отмечали задержку внутриутробного развития плода. Первородящих было 17 (44,7%), повторнородящих – 21 (55,3%).

Все женщины были разделены на 2 группы, 1 – ю (18) составили беременные, которым терапию проводили по общепринятой методике согласно национальному руководству, во 2 – й (20) к лечению добавляли Тивортин® (L – аргинин) фирмы “ЮРiЯ ФАРМ” Украина в объеме 100 мл два раза в день в течение 7 – 10 дней.

Допплерометрические исследования маточно-плодово-плацентарного кровообращения проводили с помощью ультразвукового

аппарата “Siemens Sonoline verso Pro” используя трансабдоминальный датчик 3,5 МГц при частотном фильтре 50 Гц. Для оценки кривых скоростей кровотока (КСК) исследовали один из основных показателей индекса сосудистого сопротивления: индекс резистентности (ИР) и систоло - диастолическое отношение (С/Д). Исследовали левую и правую маточную артерию, артерию пуповины и среднемозговую артерию у плода. Наличие циркулирующих в крови эндотелиоцитов исследовали методом предложенный Hladovec и Rossmann (1973), основанном на выделении эндотелиальных клеток вместе с тромбоцитами с последующим их осаждением. Новорожденных при рождении и в раннем неонатальном периоде оценивали по шкале Апгар.

Обезболивание родов осуществляли ДЭАн 0,25% раствором бупивакаина. Пункция и катетеризацию эпидурального пространства выполняли при установившейся регулярной родовой деятельности на уровне II – III с проведением эпидурального катетера в каудальном направлении. После введения тест-дозы (2 мл 0,25% раствора бупивакаина) и при отсутствии признаков спинальной анестезии эпидурально вводили оставшуюся дозу бупивакаина 0,3-0,4 мг/кг, затем начинали непрерывную инфузию 0,25% раствора бупивакаина. Средний темп инфузии 8,2±0,18 мл/ч. Инфузия осуществлялась с помощью шприцевых насосов фирмы «Atom» Япония.

Эпидуральное введение местных анестетиков осуществляли вплоть до полного открытия маточного зева.

Исследование проводили: I этап – в 26 – 28 нед при выявлении преэклампсии, II – 32 – 34 после лечения и III – 38 – 40 нед и IV после родов.

Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с использование критерия Стьюдента и ранговой корреляции Спирмена при помощи программы Microsoft Excel и представлены в виде $M \pm m$, где M – среднеарифметическое значение,

m – стандартная ошибка. Статистическим достоверными считали различия при $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Среднее значение циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов в 1 и 2 группе на первом этапе исследования (26 – 28 нед), соответствовало $12,2 \pm 0,1$ и $12,9 \pm 0,11$ кл/100мкл, что указывало на значительную эндотелиальную дисфункцию (табл. 1).

Изучение показателей кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе показали, что в исследуемых группах исходные параметры КСК (ИР), имели те или иные нарушения в МППК.

В правой и левой маточной артерии, наблюдали значительное снижение кровотока по сравнению со здоровыми пациентами [2].

В артерии пуповины, также регистрировали значительное ухудшение кровотока в 1 группе $0,86 \pm 0,012$ во 2 – й $0,87 \pm 0,012$ (табл. 2).

При исследовании КСК в средней мозговой артерии выявили достоверное увеличение СДО в исследуемых группах [2] относительно здоровых пациентов.

В 32 – 34 недели, после проведенной терапии отмечали несколько иную картину. Количество десквамированных эндотелиоцитов во 2 группе, на 37,3% ($P < 0,001$) было ниже чем в 1.

В 1 группе, отмечали достоверное снижение кровотока в правой и левой маточной артерии относительно 2 соответственно на 14,4 – 13,5% ($P < 0,001$).

В артерии пуповины, также отмечали его значительное ухудшение у пациентов 1 группы относительно 2 на 6,6 ($P < 0,01$).

При исследовании средней мозговой артерии выявили достоверное увеличение СДО в 1 группе относительно 2 в 1,37раза.

При сроке гестации в 36 – 38 недель, исследование эндотелиальной системы показало что в 1 группе сохранялись явления эндотелиальной дисфункции при этом количество десквамированных эндотелиоцитов составляла $7,3 \pm 0,16$ в то время как во 2 их количе-

Таблица 1

Динамика изменений эндотелиоцитов в различные сроки гестации у беременных женщин с митральным стенозом

Показатели	Гр	Сроки гестации		
		26- 28 нед	32 – 34 нед	36 – 38 нед
Эндотелиоциты кл/100 мкл	1	$12,2 \pm 0,1$	$8,6 \pm 0,12$	$7,3 \pm 0,16$
	2	$12,9 \pm 0,11^*$	$5,4 \pm 0,15^*$	$5,1 \pm 0,13^*$

Примечание: * – достоверность различий между группами

ство было достоверно ниже чем в 1 на 30,2% ($P < 0,001$) и приближались к нормальным физиологическим величинам [2].

В 1 группе, отмечали достоверное снижение кровотока в правой и левой маточной артерии относительно 2, соответственно на 10,8 – 9,2%.

При исследовании КСК в артерии пуповины, также регистрировали его значительное ухудшение у пациентов 1 группы относительно 2, соответственно на 5,1% ($P < 0,05$).

Анализ данных средней мозговой артерии выявили достоверное увеличение СДО в 1 группе относительно 2, соответственно на 39,7% ($P < 0,001$).

В 26 – 28 нед., имела место симметричная форма ЗВУР, которая была обусловлена вторичной гемодинамической ХФПН. Субкомпенсированная и компенсированная хроническая гипоксия плода.

В 1 группе у 13 пациенток отмечали I степень ЗВУР, со II – у 5. Во 2 группе 16 с I и 4 со II – й.

В исследуемых группах отмечали замедление роста матки и значительную прибавку массы тела беременных более 30%. Обусловленной ПЭ различной степени тяжести.

На первом этапе исследования отмечали отставание на $2,6 \pm 0,1$ недели и более величины биполярного размера головки (БПР) плода относительно срока гестации.

В 32 – 34 недели в 1 группе, выявлена асимметричная ЗВУР, при этом нарушался, как правило, рост живота, а не головки плода, соотношение БПР / диаметра живота (ДЖ) при этом составлял больше 1. Так из 13 пациенток у которых отмечали I степень ЗВУР он сохранялся у 7, со II – у 3. Во 2 группе из 16 пациенток с I степенью – у 3 и – у 4 со II – й только в 2 случаях. В 1 группе, беременные женщины отмечали слабые или наоборот очень активные шевеления плода, за 2 ч от 4 – 15 раз, во 2 – й $8,2 \pm 0,4$ раза.

При исследовании в сроки гестации 37 – 38 недель, в 1 группе ЗВУР I степени сохранялся у 6 пациенток, со II – й у 1. В те же сроки у рожениц 2 группы I степень ЗВУР имела место только у 3 женщин со II – й в 1 случае.

Терапия ФПН в обеих группах начиная с 26 недель беременности включала в себя: сосудорасширяющие препараты и средства, нормализующие микроциркуляцию и реологические свойства крови; средства, расслабляющие матку (снижают сопротивление сосудов, усиливают маточно-плацентарный кровоток); улучшение метаболической функции плаценты.

Во 2 группе к лечению добавляли Тивортин® (L-аргинин) по 100 мл два раза в сутки в течении 7 – 10 дней. Повторный курс проводили в 32-34 недели беременности и в сроке 37 – 38 недель, с тем отличием что в 37 – 38 нед., тивортин применяли по 100 мл один раз в день внутривенно в течении недели.

На фоне проводимой терапии во 2 группе, отмечали значительную нормализацию темпа прироста показателей развития плода, и его функциональное состояние находилось в пределах нормы (компенсированная форма плацентарной недостаточности), на этом фоне продлевали беременность до 37 – 38 нед до подтверждения зрелости лёгких плода.

В 1 группе, несмотря на проводимую терапию ЗВУР в 2 - х случаях у пациенток с ЗВУР II ст., отмечали переход ее до III ст., что потребовало досрочного родоразрешения.

У рожениц 1 группы на кардиоотограммах наблюдали снижение вариабельности сердечного ритма, ареактивный нестрессовый тест; биофизический профиль плода характеризовался некоторым угнетением двигательной и дыхательной активности. Во 2 же группе эти изменения носили незначительный характер.

Учитывая сохранение адаптационных реакций плода, поддающейся консервативной терапии, роды проводили через естественные родовые пути с мониторным наблюдением за состоянием плода. Роды обезболивали длительной эпидуральной анальгезией.

При рождении в 1 группе новорожденные имели вес $2823,5 \pm 75,4$ мг во 2 – й $3458,6 \pm 68,5$ мг ($P < 0,001$).

По шкале Апгар на 1 – й и 5 – й мин в 1 группе новорожденные имели оценки в 4 – 5 балла – 6, в 5 – 6 балла – 10 и в 7 – 9 балла – 2. Во 2 группе в 5 – 6 балла – 5, в 7 – 8 балла – 11 и в 8 – 9 балла 4.

Таким образом, представленные данные изменений количества десквамированных эндотелиоцитов в крови беременных женщин на фоне лечения преэклампсии и МППК, наглядно показывают, что у рожениц которым в комплексной терапии преэклампсии добавляли к лечению Тивортин® (L – аргинин) их данные приближались к практически здоровым женщинам [3]. В первой группе, несмотря на проводимую терапию, сохранялись явления эндотелиальной дисфункции и значительное увеличение численных значений доплерометрических индексов (ИР), достоверное снижение массы тела и оценки новорожденных по шкале Апгар при рождении.

Таблица 2

**Некоторые показатели маточно-плацентарно-плодового кровотока
у беременных с преэклампсией**

Показатели	Гр	Сроки гестации		
		26 – 28	32 – 34	37 – 38
Маточная Артерия левая (ИР)	1	0,89±0,012	0,87±0,014	0,82±0,016
	2	0,88±0,016	0,76±0,012*	0,74±0,013*
Маточная артерия правая (ИР)	1	0,9±0,013	0,84±0,012	0,83±0,016
	2	0,89±0,016	0,74±0,014*	0,76±0,013*
Артерия пуповины (ИР)	1	0,86±0,012	0,8±0,011	0,82±0,013
	2	0,87±0,012	0,75±0,013*	0,78±0,015*
Средняя мозговая артерия (СДО)	1	14,1±0,2	12,5±0,21	13,7±0,15
	2	13,9±0,15	9,1±0,0,19*	9,8±0,16*

Примечание: * – достоверность различий между группами

ВЫВОДЫ:

1. У пациенток с преэклампсией различной степени тяжести, в сроке 26 – 28 недель, отмечали значительное снижение кровотока в МППК и развития у них ЗВУР.
2. Применение в комплексной терапии преэклампсии и коррекции выявленных нарушений в маточно-плацентарно-плодовом комплексе Тивортина (L – аргинина), значительно улучшает МППК, снижает эндотелиальную дисфункцию и способствует значительному темпу роста плода и его функционального состояния, что позволяет пролонгировать беременность до оптимального срока родоразрешения.
3. Применение Тивортина в комплексной терапии задержки внутриутробного развития плода, значительно улучшает исход родов и адаптацию новорожденных в раннем неонатальном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Затейщиков А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. 1998. № 20. С. 426-432.
2. Милованов А. И. Патология системы мать-плацента-плод. - М., Медицина. -1999. – 446 с.
3. Садчиков Д. В., Архангельский С. М., Елютин Д. В. Гестоз: (понятие, классификация, этиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия): (Учебно-метод. пособие). — Саратов, 1998. - 62 с.
4. Степанов Ю.М., Кононов И.Н., Журбина А.И., Филиппова А.Ю. Аргинин в медицинской практике. Журн. АМН України. - 2004 10(1): 340–352
5. Neri I., Jasonni V.M., Gori G.F. et al. Effect of L-arginine on blood pressure in pregnancy-induced hypertension: a randomized placebo-controlled trial. J. Matern. Fetal Neonatal. Med. – 2006.- 19(5): 277–281
6. Rytlewski K., Olszanecki R., Lauterbach R. et al. Effects of oral L-arginine on the foetal condition and neonatal outcome in preeclampsia: a preliminary report. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. – 2006.- 99(2): 146–152.
7. Zhang N., Xiong A.H., Xiao X., Li L.P. Effect and mechanism of L-arginine therapy for fetal growth retardation due to pregnancy-induced hypertension. Nan. Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2007. - 27(2): 198–200.