

Застосування донатора оксиду азоту Тівортіну та енергопротектора цитофлавіну в комплексній терапії із загрозою переривання вагітності

І.І. Воробйова, А.А. Живецька-Денисова, В.Б. Ткаченко, О.В. Шамаєва, Г.Ю. Обухова
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Шляхом клініко-статистичного аналізу на підставі дослідження частоти розвитку передчасних пологів, оцінювання стану новонароджених проведена порівняльна оцінка ефективності двох методик лікування загрози переривання вагітності – традиційної та рекомендованої (з застосуванням донатора оксиду азоту та енергопротектора).
Ключові слова: передчасні пологи, терапія невиношування вагітності, циклічні нуклеотиди, азоту оксид (NO), цитофлавін, Тівортін, стан новонароджених.

Вибір напрямку дослідження. Проблема невиношування вагітності привертає увагу акушерів-гінекологів як така, що далека від свого вирішення. Відповідно до рекомендацій ВООЗ з 2007 року Україна перейшла на нові критерії реєстрації перинатального періоду. З того часу вважають передчасними пологи з 22 до 37 тиж вагітності. Частота передчасних пологів в Україні з урахуванням нових критеріїв складає від 12% до 46% [1]. Підходи до лікування загрози переривання вагітності залишаються дискусійними, що пов'язано з недостатністю наших знань щодо етіології та патогенезу передчасного переривання вагітності.

Новим етапом у розумінні патогенезу невиношування вагітності стало вивчення ролі рецепторів у реалізації біологічного ефекту гормонів на рівні клітин. Циклічні нуклеотиди (цАМФ – циклічний аденозин-3',5'-монофосфат і цГМФ – циклічний гуанозин-3',5'-монофосфат) є універсальними клітинними регуляторами, які опосередковують нервові і гормональні впливи на організм, забезпечують здійснення специфічних клітинних функцій.

Відомо [2], що протягом фізіологічної вагітності підвищується синтез статевих гормонів, катехоламінів, серотоніну та інших біогенних стимуляторів. Починаючи з 12 тиж вагітності, ці зміни супроводжуються поступовим підвищенням вмісту цАМФ в крові, який є медіатором їх впливу на внутрішньоклітинні функціональні структури. Високі показники вмісту цАМФ під час вагітності відновлюють необхідний рівень метаболізму в міометрії, що забезпечує плід макроергічними сполуками і пластичним матеріалом, а також блокує скоротливу діяльність матки.

Динаміка вмісту цГМФ подібна до такої цАМФ, тобто має місце інтенсифікація його синтезу протягом фізіологічної вагітності. Період активного підвищення вмісту цГМФ в сироватці крові співпадає з періодом активного формування судин плаценти і з підвищенням продукції оксиду азоту (NO), в синтезі якого цГМФ бере безпосередню участь.

Доведено [3, 4], що зниження вмісту цАМФ в сироватці крові спричинює зниження β -адренорецепторного гальмувального впливу на м'язи матки, а також порушує реалізацію залежних від циклічних нуклеотидів ефектів естрогенів. В умовах гіпоксії на тлі зниження вмісту цАМФ відбувається стимуляція вироблення простагландинів E_2 , що сприяє поси-

ленню клінічних проявів загрози переривання вагітності. Наші попередні дослідження [3, 4] свідчать про інгібіторний вплив прогестерону на активність фосфотидилестерази – іншого регулятора обміну циклічних нуклеотидів. Гальмування активності останнього може призводити до збільшення вмісту цАМФ. Це дозволяє розглядати прогестеронову недостатність як один з чинників зменшення цАМФ. Таким чином, зменшення вмісту цАМФ у обстежених жінок з невиношуванням свідчить про розлад механізмів гормональної рецепції на рівні клітин.

Зниження вмісту цГМФ в крові свідчить про порушення матково-плацентарного кровотоку, розвиток плацентарної недостатності і як наслідок – сприяє розвитку симптомів загрози переривання вагітності. Відомо [3], що цГМФ є провідною мішенню NO, основні функції якого реалізуються шляхом підвищення концентрації цГМФ. Зниження вироблення цГМФ у жінок зі звичним невиношуванням спричинює рецепторні порушення в реалізації ефектів NO.

Інтенсивність кровообігу між судинами матки і плаценти значною мірою підтримується NO. Основна роль NO пов'язана з вазодилатацією і гальмуванням процесу агрегації і адгезії тромбоцитів. Тим самим, NO виступає як речовина, яка покращує мікроциркуляцію за рахунок розслаблення гладком'язових тканин судин і покращання реологічних властивостей крові. Тому ясно, що нестача NO призводить до порушення мікроциркуляції і сприяє розвитку гіпоксичного синдрому і плацентарної недостатності. Дизадаптація механізмів регуляції тонуусу міоцитів призводить до підвищення контрактильної активності міометрія. Постійний гіпертонус матки передуює розвитку вазоконстрикції матково-плацентарних судин і порушенню мікроциркуляції. У свою чергу, вазоконстрикція судин матково-плацентарного комплексу сприяє пригніченню продукції NO і виникненню гіпертонусу міометрія. Все це потребує включення донаторів NO до комплексної терапії невиношування вагітності. Нормалізація продукції цАМФ і цГМФ визначає ефективність лікування загрози переривання вагітності.

Завдання дослідження: шляхом клініко-статистичного аналізу, на підставі дослідження частоти розвитку передчасних пологів, стану новонароджених провести порівняльну оцінку ефективності традиційної та рекомендованої терапії загрози переривання вагітності в плані зниження кількості передчасних пологів та покращання перспектив для немовлят.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під наглядом з приводу загрози переривання вагітності перебували 864 жінки, переважно у віці 26–35 років, з факторами підвищеного ризику виникнення передчасних пологів, а саме: звичне невиношування в анамнезі, ендокринні розлади та гінекологічні захворювання, пов'язані з гормональною дисфункцією, інфікування, наявність багатоплідної вагітності, що настала завдяки екстракорпоральному

Структура передчасних пологів залежно від терміну вагітності та отриманої терапії (абс. число, %)

Групи вагітних	n	Термін вагітності (тиж)			
		22-27	28-33	34-36	37-40
1-а	579	7 (1,2%)	12 (2,1%)	27 (4,7%)	533 (92,0%)
2-а	285	-	3 (1,1%)	4 (1,4%)*	278 (97,5%)*
Різниця			(-1,0%)	(-3,3%)	(+5,5%)

Примітка: * – $P < 0,05$ – вірогідність різниці відносно показників 1-ї групи.

заплідненню (ЕКЗ), тощо. Вагітні були розподілені на групи: 1-а група – 579 жінок, які отримали лише традиційну (гормональну та симптоматичну) терапію проти загрози переривання вагітності; 2-а група – 285 вагітних, які отримували рекомендовану терапію проти загрози переривання вагітності з урахуванням патогенезу невиношування. За даними гінекологічного, акушерського і соматичного анамнезу жінки 1-ї та 2-ї груп не відрізнялись.

До складу рекомендованої терапії входили: 1) гормональна терапія. Гестагени (2,5% розчин прогестерону та дуфастон) призначали з ранніх термінів і протягом вагітності. Дозу та тривалість лікування визначали індивідуально. У разі високих показників пролактину в сироватці крові в період 12–36 тиж вагітності до лікування додавали парлодел. Підвищення рівня тестостерону в сироватці крові або екскреції 17-кетостероїдів із сечею вимагало призначення дексаметазону з 9 до 32 тиж вагітності [2];

2) використання донатора NO Тівортину в поєднанні з енергопротектором цитофлавіном в комплексній терапії невиношування вагітності проводили для нормалізації судинного тону, зниження контрактильної активності міометрія, профілактики плацентарної недостатності та дистресу плода (Тівортин в об'ємі 100 мл і цитофлавін в об'ємі 10 мл на 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду вводили водночас, внутрішньовенно, краплинно, один раз на добу протягом 10 днів, починаючи з 12 тиж вагітності. За потреби терапію призначали повторно) [3, 4];

3) симптоматична терапія.

При розрахунках використаний кутовий критерій перетворення Фішера (Ф). Вірогідність (Р) вважали достовірною, якщо Р було менш за 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У жінок 1-ї групи з невиношуванням вагітності, які отримували традиційну зберігальну терапію, протягом II та III триместру спостерігалось зменшення в крові вмісту цАМФ та цГМФ (відносно показників при фізіологічному перебігу вагітності), що залишає передумови для передчасного переривання вагітності. Виходячи з того, що цАМФ є посередником впливу стероїдних гормонів на гормонозалежні органи і безпосередньо бере участь у біосинтезі прогестерону через ланцюг в реакції холестерин–прогестерон, стає зрозуміло неефективність проведення гормональної терапії на тлі зниження біосинтезу цАМФ. За таких умов не відбувається відновлення механізмів гормональної рецепції на рівні клітин. Відомо, що вживання гормональних препаратів підвищує згортання крові, порушує функцію печінки. Усе це може поглиблювати порушення мікроциркуляції і обміну речовин, які мають місце у жінок зі звичним невиношуванням. Тому, до комплексної терапії таких вагітних слід включати гепатопротектори, антикоагулянти та препарати, які відновлюють обмінні процеси.

Зміни показників вмісту циклічних нуклеотидів у жінок 2-ї групи під впливом рекомендованої терапії свідчать, що

включення в лікування загрози переривання вагітності комплексу: антигіпоксанти, донатор NO, енергопротектор сприяє підвищенню вмісту цАМФ і цГМФ в крові до показників контролю; підвищенню концентрації NO, що спричинює вазодилатаційний, протиагрегантний і протитромботичний ефект.

У вагітних 1-ї групи, які отримували традиційну терапію, концентрація NO в крові в II триместрі була вірогідно нижчою – $22,8 \pm 0,47$ мкмоль/л в порівнянні з такими у вагітних 2-ї групи – $27,35 \pm 0,84$ мкмоль/л ($P < 0,05$). У вагітних 2-ї групи, під впливом лікування загрози переривання вагітності із застосуванням Тівортину та цитофлавіну, відбувалось підвищення рівня NO в крові до рівня здорових вагітних – $28,78 \pm 0,59$ мкмоль/л. Підвищення рівня NO сприяє нормалізації судинного тону, зниженню контрактильної активності міометрія та проявів дистресу плода.

Ускладнення попередніх вагітностей могли створити умови для тривалої персистенції латентної інфекції в порожнині матки та каналі шийки матки з наступним інфікуванням плодового яйця, а наявність гормональних порушень до вагітності в системі гіпоталамус–гіпофіз–яєчники могла стати пусковим моментом в розвитку загрози невиношування у обстежених жінок, починаючи з I триместру.

Найбільш значущими ($P < 0,05$) ускладненнями вагітності, окрім загрози переривання, були: анемія – у 262 (45,3%) вагітних 1-ї групи і у 57 (20,0%) – 2-ї групи (-25,3%); плацентарна недостатність – у 211 (36,4%) вагітних 1-ї групи і у 70 (24,5%) – 2-ї групи (-11,9%), дистрес плода – у 103 (17,8%) вагітних 1-ї групи і у 38 (13,3%) – 2-ї групи (-4,5%).

Структура передчасних пологів залежно від терміну вагітності та отриманої терапії наведена в табл. 1.

Згідно з даними табл. 1, строкові пологи відбулись у 278 (97,5%) жінок 2-ї групи, що на +5,5% більше, ніж у жінок 1-ї групи. Завдяки призначенню комплексної зберігальної терапії у жінок 2-ї групи вдалося повністю позбутися ранніх передчасних пологів; значно знизити кількість пізніх передчасних пологів (-4,3%) ($P < 0,05$).

Слід зауважити, що 100 % ранніх передчасних пологів і 56,4% пізніх передчасних пологів розвинулись на тлі вираженої плацентарної недостатності. Під час передчасних пологів загроза або дистрес плода мали місце у 33,3% жінок 1-ї групи і у 28,7% жінок 2-ї групи (-4,6%) ($P < 0,05$).

Живими народилися 608 дітей в 1-й групі та 297 – в 2-й групі. Мертворождалих – 6 (55,5%) дітей 1-ї групи, переважно від ранніх передчасних пологів.

Якісні показники стану новонароджених в ранній неонатальний період у обстежених жінок наведені в табл. 2. Найчастіше, в результаті передчасних пологів діти народжувались в стані асфіксії тяжкого та помірного ступеня, з гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи (переважно мав місце синдром пригнічення) та респіраторним дистрес-синдромом 1-го типу (табл. 2). У порівнянні з традиційною, застосування рекомендованої терапії загрози переривання вагітності не тільки знижує кількість усклад-

Якісні показники стану новонароджених у обстежених жінок (абс. число, %)

Показники стану новонароджених	Групи жінок		Різниця
	1-а n-608	2-а n-297	
Асфіксія тяжкого ступеня	21 (3,5%)	4 (1,3%)*	(-2,2%)
Асфіксія помірного ступеня	23 (3,8%)	5 (1,7%)*	(-2,1%)
Гіпоксично-ішемічне ураження (ГІУ) ЦНС	38 (6,3%)	9 (3,0%)*	(-3,3%)
Синдром пригнічення	33 (5,4%)	9 (3,0%)*	(-2,4%)
Синдром збудження	5 (0,8%)		(-0,8%)
Пневмонія вроджена, ателектази в легенях	17 (2,8%)	7 (2,4%)	(-0,4%)
Внутрішньошлуночковий крововилив (ВШК) 1-го ступеня	7 (1,2%)	1 (0,3%)*	(-0,9%)
ВШК 2-го ступеня	2 (0,3%)	1 (0,3%)	=
ВШК 3-го ступеня	7 (1,2%)	1 (0,3%)*	(-0,9%)
Субепендімальний крововилив (СЕК)	13 (2,1%)	1 (0,3%)*	(-1,8%)
Респіраторний дистрес-синдром (РДС) тип 1	18 (3,0%)	3 (1,0%)*	(-2,0%)
ЗВУР	6 (1,0%)	1 (0,3%)	(-0,7%)

Примітка: * – $P < 0,05$ – вірогідність різниці відносно показників 1-ї групи.

нення перебігу вагітності, а також сприяє її пролонгації до термінів, при яких життєздатність новонароджених значно вища. Дані табл. 2 свідчать про те, що діти від жінок 2-ї групи, у яких виникли пізні передчасні пологи, народилися в значно кращому стані в порівнянні з недоношеними новонародженими від жінок 1-ї групи.

А саме: достовірно знизилась частота асфіксій тяжкого і середнього ступеня, гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи, респіраторного дистрес-синдрому 1-го типу, ВШК та СЕК ($P < 0,05$).

У неонатальний період померли 4 (44,4%) дитини від ранніх передчасних пологів та 10 (21,7%) дітей від пізніх передчасних пологів у жінок 1-ї групи і 1 (11,1%) недоношена дитина у жінки 2-ї групи. Перинатальна смертність при ранніх передчасних пологах склала 1000,0‰ (тобто, ні одна дитина не вижила), при пізніх передчасних пологах у жінок 1-ї групи – 23,9‰ та у жінок 2-ї групи – 3,4‰ відповідно.

Таким чином, нормалізація продукції цАМФ і цГМФ визначає ефективність лікування загрози переривання вагітності.

Упровадження рекомендованої терапії невиношування вагітності з застосуванням донатора NO енергопротектора ліквідувало ранні передчасні пологи, зменшило кількість пізніх передчасних пологів; більше вагітностей завершилися строковими пологами. З ростом терміну вагітності при передчасних пологах зростає і шанс на повноцінне життя у новонароджених.

ВИСНОВКИ

Передчасні пологи – це загроза як для вагітної, так і для майбутнього дитини. Вивчення пускових патогенетичних механізмів передчасного переривання вагітності сприяло розробленню нових підходів до проведення саме патогенетичної терапії цього ускладнення. Включення донатора NO Тивортину та енергопротектора цитофлавіну до комплексної

терапії невиношування вагітності дозволяє пролонгувати вагітність до оптимальних для плода термінів і знизити ризик розвитку перинатальної патології.

Розроблена терапія загрози переривання вагітності є ефективною і рекомендована до впровадження всім рододопоміжним закладам країни.

Применение донатора оксида азота Тивортин и энергопротектора цитофлавина в комплексной терапии пациенток с угрозой прерывания беременности И.И. Воробьева, А.А. Живецкая-Денисова, В.Б. Ткаченко, О.В. Шамаева

Путем клинико-статистического анализа на основании исследования частоты риска преждевременных родов, оценивания состояния новорожденных проведена сравнительная оценка эффективности двух методик лечения пациенток с угрозой прерывания беременности – традиционной и рекомендованной (с применением донатора оксида азота и энергопротектора).

Ключевые слова: преждевременные роды, терапия невынашивания беременности, циклические нуклеотиды, азота оксид (NO), цитофлавин, Тивортин, состояние новорожденных.

ЛІТЕРАТУРА

1. Каминский В.В., Жук С.И. Токолитическая терапия: новые возможности // Жіночий лікар. – 2008. – № 6. – С. 3
2. Воробьева И.И. Невынашивание: роль гормональных факторов // В кн.: Актуальные вопросы невынашивания беременности и выхаживания недоношенных новорожденных. – К., 2005. – С. 18–25.
3. Воробьева И.И., Писарева С.П., Рудакова Н.В., Черненко Т.С. Стан системи L-аргінін-оксид азоту та її роль у патогенезі невиношування вагітності // Вісник наукових досліджень. – 2006. – № 2. – С. 53–55.
4. Воробьева И.И., Живецкая-Денисова А.А., Писарева С.П., Ткаченко В.Б., Рудакова Н.В., Обухова Г.Ю. Нові підходи до лікування загрози переривання вагітності // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 14, № 3, ч. 2 (55). – С. 60–63.

ТІВОРТІН®

Незамінний донатор оксиду азоту



Фармакологічні ефекти Тівортину® в акушерстві:

- Зниження частоти передчасних пологів в 2,3 рази;
- Зниження частоти затримки росту плода – в 4 рази;
- Зниження частоти розвитку дистресу плода – на 9,6%;
- Посилення кровотоку в системі «мати-плацента-плід» – на 37,7%*

* Лубяная, С.С. Новый подход к терапии плацентарной дисфункции с использованием L-аргинина//ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ. - 2010. - №8. – С. 64-67.

Форма випуску:

4,2% р-н L-аргініну гідрохлориду 100 мл для інфузій
L-аргініну аспарат (1г/5мл), розчин для пиття у флаконах по 100 та 200 мл

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/8954/01/01 від 18.09.2008 р. № UA/9941/01/01 від 18.08.2009 р.

 **ЮРІЯ-ФАРМ**

ТОВ «Юрія-Фарм»
Адреса: 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
телефон/факс: 275-01-08; 275-92-42
e-mail: mtk@uriafarm.com.ua
www.tivortin.com
www.uf.ua

