

# ПРОФИЛАКТИКА РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ И ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С РАННИМ ГЕСТОЗОМ

**Н. С. Мельничук**

*Центральная районная больница, г. Иванков*

**Резюме.** В статье освещены патогенез и классификация гестоза, влияние раннего гестоза на возникновение осложнений во второй половине беременности. Представлен результат применения комплекса лечебных и профилактических медикаментозных средств, ослабляющих развитие гестоза в ключевых звеньях его патогенеза.

**Ключевые слова:** осложнения беременности, гестоз, лечение, инфузионная терапия, Ксилат, Тивортин.

## ПРОФІЛАКТИКА РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ І ПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТОЧНОСТІ У ВАГІТНИХ З РАННІМ ГЕСТОЗОМ

**Н. С. Мельничук**

**Резюме.** В статті висвітлені патогенез гестозу і класифікація гестозу, вплив раннього гестозу на виникнення ускладнень в другій половині вагітності. Представлено результат застосування комплексу профілактичних медикаментозних засобів, що послаблюють розвиток гестозу в ключових ланках його патогенезу.

**Ключові слова:** ускладнення вагітності, гестоз, лікування, інфузійна терапія, Ксилат, Тівортин.

## PROPHYLAXIS OF REPRODUCTIVE LOSS AND PLACENTAL INSUFFICIENCY IN PREGNANT WOMEN WITH EARLY GESTOSIS

**N. S. Melnychuk**

**Summary.** The article highlights the pathogenesis and classification of gestosis, early influence on the occurrence of complications of gestosis in the second half of pregnancy. Presented the results of a package of curative and preventive drugs, the development of gestosis in the key links its pathogenesis.

**Keywords:** pregnancy, gestosis, therapy, infusion therapy, Ksilat, Tivortin.

*Адрес для переписки:*

*Мельничук Николай Сергеевич*

*Центральная районная больница*

*07201, Иванковский район, Иванков, ул. Полеская, 69*

В последние годы, несмотря на снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, отмечена постоянная тенденция к увеличению числа заболеваний, детерминированных морфофункциональными нарушениями в фето-плацентарной системе и осложненным течением беременности [9, 8, 13].

Одной из важных проблем, обуславливающих высокую частоту материнских и перинатальных осложнений, является гестоз. Гестозом называют патологические состояния беременных, возникающие в связи с развитием всего плодного яйца или отдельных его элементов, характеризующиеся множественностью симптомов, из которых наиболее постоянными и выраженными являются нарушение функции центральной нервной системы, сосудистые расстройства и нарушения обмена веществ. При удалении плодного яйца или его элементов заболевание, как правило, прекращается. Эти состояния беременных классифицируют по сроку возникновения. Нарушения, проявляющиеся в ранние сроки беременности (чаще в 1-м триместре), называются ранними гестозами [2, 6–8, 10, 11, 14].

Рвота беременных — проявление раннего гестоза беременных, представляющее собой осложнение нормально протекающей беременности и характеризующееся диспептическими явлениями и нарушениями всех видов обмена. Рвота в ранние сроки (до 12 нед гестации) отмечается

у 40–60 % женщин. В большинстве случаев нарушения в организме беременной мало выражены и не требуют лечения. У подавляющего числа беременных рвота появляется между 4-й и 7-й нед гестации. Общеизвестно, что к факторам, predisposing к развитию гестоза, относятся хронические заболевания желудочно-кишечного тракта; хронические заболевания печени; астенический синдром; нарушения функции щитовидной железы; нервно-психические заболевания; юный возраст беременной (до 18 лет); трофобластические заболевания (пузырный занос) в анамнезе; сахарный диабет; бронхиальная астма и др. [1, 4, 5, 7, 15–17, 20].

Рвоту беременных связывают с отравлением токсичными продуктами обмена веществ (токсическая теория); сенсбилизацией материнского организма антигенами плода при гестосовместимости (иммуно-генетическая теория); психогенными факторами (отрицательные эмоции, страх перед родами) или проявлением истерических реакций (нервно-психическая теория); нарушением взаимоотношений деятельности центральной нервной системы (ЦНС) и внутренних органов (нервно-рефлекторная теория) [4, 5, 7, 8].

Предполагается вовлечение различных гормональных, механических и физиологических факторов (гормональная теория). Исследования показывают прямую связь между тяжестью рвоты беременных и биохимической степенью выражен-

ности гипертиреоза и уровнем хорионического гонадотропина (ХГЧ). Уровень ХГЧ быстро нарастает в 1-м триместре беременности и имеет максимальное значение на 10–12-й нед. Состояния, при которых уровень ХГЧ повышается особенно сильно (трофобластическая болезнь, многоплодная беременность), ассоциированы с тяжелым ранним гестозом беременных. В патогенезе рвоты беременных определяющим звеном является нарушение нейроэндокринной регуляции всех видов обмена вследствие частичного (или полного) голодания и обезвоживания.

На сегодня общепризнано, что в патогенезе раннего гестоза ведущую роль занимает нарушение функционального состояния центральной нервной системы. Огромную роль в возникновении раннего гестоза играют нейроэндокринные и обменные нарушения, в связи с этим при прогрессировании заболевания постепенно развиваются изменения водно-солевого, углеводного и жирового, а затем и белкового метаболизма на фоне нарастающего истощения и снижения массы тела. Нарушение гормонального состояния может вызывать патологические рефлекторные реакции. При прогрессировании заболевания постепенно нарушаются водно-солевой (гипокалиемия), углеводный, жировой и белковый обмены в организме матери. Изменения в органах беременной первоначально имеют функциональный характер, а затем по мере нарастания обезвоживания, катаболических реакций, интоксикации недоокисленными продуктами переходят в дистрофические процессы в печени, почках и других органах. По данным К. Harish et al., у 55,8 % беременных с рвотой наблюдаются выраженные нарушения функции печени, выявляемые по данным ряда лабораторных тестов (коагулограммы, повышения уровня остаточного азота, печеночных ферментов), которые в последующем могут привести к серьезным осложнениям второй половины беременности, в том числе HELLP-синдрому [16]. Первоначально нарушаются синтез белка, антиоксидантная и другие функции печени, выделительная функция почек, в дальнейшем дистрофические изменения наблюдаются в центральной нервной системе, легких, сердце.

Позднее у беременных с ранним гестозом значительно возрастает риск развития преэклампсии и плацентарной недостаточности. При исследовании абортусов от женщин, страдавших тяжелыми ранними токсикозами, выявлена выраженная патология хориона, характеризующаяся снижением инвазивной активности интерстициального цитотрофобласта, отсутствием внутрисосудистого компонента первой волны инвазии и наличием маточно-плацентарных артерий с неполноценной гестационной перестройкой [10]. Указанные факторы объясняют тяжесть повреждения плаценты при раннем гестозе в виде несовершенного ангиогенеза, очаговой атрофии синцитиотрофобласта, отека и фиброза стромы ворсин. Следует подчерк-

нуть, что выявленные существенные изменения маточно-плацентарного кровообращения представляют собой инициальный этап развития гестозов, который у большинства беременных купируется, но, вероятно, оставляет «структурный след» для последующего возникновения гестоза во 2-м или 3-м триместре. Указанные нарушения инвазии трофобласта и становления маточно-плацентарного кровотока, сочетающиеся с эндотелиальной дисфункцией и возникновением дисбаланса между вазоактивными факторами у беременной и метаболическими изменениями в ее организме, повышают риск невынашивания и недонашивания беременности (ранних и поздних репродуктивных потерь) до 11–17,6 % [10, 11, 14].

Таким образом, клинически значимым представляется применение медикаментозной коррекции нарушений метаболизма посредством адекватной инфузионной терапии у беременных с ранним гестозом и коррекции эндотелиальной дисфункции для профилактики плацентарных нарушений, преэклампсии и репродуктивных потерь у женщин с ранним гестозом.

Цель исследования — оценка эффективности применения инфузионного раствора Ксилат в комплексной терапии беременных с целью лечения раннего гестоза и препарата Тивортин для профилактики репродуктивных потерь и плацентарной недостаточности при данной патологии.

#### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленной цели проведено проспективное обследование 118 женщин. Основную группу составили 56 женщин с ранним гестозом (рвотой беременных среднетяжелой и тяжелой степени), которым к стандартной инфузионной терапии (ИТ) был добавлен препарат Ксилат («Юрия-Фарм», Украина) внутривенно капельно по 200,0 2 раза в сутки в течение 5 дней и сразу, после купирования рвоты, проводилась профилактика репродуктивных потерь и плацентарной недостаточности с 1-го триместра препаратами L-аргинина — Тивортином («Юрия-Фарм», Украина) внутривенно капельно по 4,2 г (100 мл) 1 раз в сутки в течение 10 дней) с дальнейшим пероральным приемом Тивортин аспартата («Юрия-Фарм», Украина) по 1 г (5 мл) 6 раз в сутки до 20 нед гестации.

Группу сравнения составили 32 женщины с ранним гестозом (рвотой беременных среднетяжелой и тяжелой степени), которые не получали Тивортин в профилактических и лечебных целях.

В контрольную группу вошли 30 пациенток с нормальным течением одноплодной беременности с неотягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом.

Все беременные с ранним гестозом получали патогенетическую и симптоматическую терапию в соответствии со степенью тяжести, наличием сопутствующей экстрагенитальной и гинекологической патологии. Инфузионная терапия рассчи-

тивалась согласно общепринятым стандартам [2] и составляла не менее 3–3,5 л — 0,9 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор глюкозы и Ксилат (6–8 мл/кг).

В группе сравнения ИТ проводили 5 % раствором глюкозы с инсулином (1 ед. на 4 г глюкозы) и 0,9 % раствором натрия хлорида.

Патогенетическими аспектами применения Ксилата у данной категории больных, является то, что он состоит из пятиатомного спирта ксилита и натрия ацетата. Он быстро включается в процессы метаболизма при его внутривенном введении, 80 % которого утилизируется в печени с образованием гликогена, а остальная часть накапливается другими органами и тканями — почками, сердечной мышцей, поджелудочной железой, надпочечниками, головным мозгом [3–5]. Обладает более выраженным, чем глюкоза, антикетогенным и азотсберегающим действием, является источником энергии с независимым от инсулина метаболизмом. Натрия ацетат относится к ощелачивающим средствам замедленного действия. Ксилат, также содержит основные катионы —  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  и анион  $\text{Cl}^-$ , что расширяет терапевтический спектр его действия и что особенно важно для пациентов с дегидратацией. Эффективность ИТ оценивали по общепринятым клиническим признакам, частоте сердечных сокращений (ЧСС/мин), среднестатистическому давлению (СДД) и  $\text{SatO}_2$  (%), что определяли на мониторе Argus «Schiller», Швейцария. Центральную гемодинамику оценивали методом эхокардиографического исследования, с помощью аппарата «SA-600» фирмы «Medison» (Южная Корея). Изучали сердечный индекс (СИ, л/мин.м<sup>2</sup>), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС, дин.с.см<sup>-5</sup>), индекс мощности левого желудочка (ИМЛЖ Вт×м<sup>2</sup>). КЩС и газовый состав крови определяли на газоанализаторе «RapidlabTM-348» фирмы «Siemens» (Ирландия). Изменение водных секторов определяли клинико-лабораторными методами и степень дегидратации по общепринятым расчетам [2]. Концентрацию β-гидроксибутирата в крови оценивали с помощью «Optium Xseed» (США). Кетоновые тела в моче определяли с помощью тест-полосок «Урина-10».

В нормально функционирующем эндотелии низкие уровни NO постоянно высвобождаются для поддержания кровеносных сосудов в состоянии дилатации и обеспечения неадгезивности эндотелия по отношению к форменным элементам крови. При воздействии различных повреждающих факторов (механических, инфекционных, обменных, иммунокомплексных и т.д.) способность эндотелиальных клеток освобождать релаксирующие факторы уменьшается, тогда как образование сосудосуживающих факторов сохраняется или увеличивается, т.е. формируется состояние, определяемое как эндотелиальная дисфункция [24–33]. L-аргинин обеспечивает организм строительным материалом для синтеза NO — оказывает положительное

воздействие на функцию сосудистого эндотелия, улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию. Большое внимание уделялось и уделяется влиянию биорегуляторной системы L-аргинин-NO на маточно-плацентарный кровоток и развитие внутриутробного плода. Усиление продукции и высвобождение NO, вызванное L-аргиномом, может действовать как антиоксидант и способствовать улучшению эндотелиальной функции у беременных [12, 24, 27, 30]. Оксид азота в организме человека синтезируется из аминокислоты L-аргинина под влиянием ферментов NO-синтаз (NOS). Таким образом, эта незаменимая аминокислота является субстратом для синтеза NO. Препарат безопасен как для матери, так и плода. Случаев тератогенного действия, связанных с применением L-аргинина, не зарегистрировано [24–33].

Средний возраст обследованных женщин с неосложненным течением беременности составил ( $25,45 \pm 1,75$ ) года с индивидуальными колебаниями от 19 до 34 лет. При этом перво- и повторно-родящими было 22 (73,33 %) и 9 (26,67 %) женщин, соответственно, из них 16 (53,33 %) — первобеременных и 68 (46,67 %) — повторобеременных. Экстрагенитальные заболевания в анамнезе имели 6 (20,0 %) беременных, однако ни в одном наблюдении тяжелая экстрагенитальная патология не установлена. Средний возраст менархе в контрольной группе составил ( $13,1 \pm 1,4$ ) года. Все женщины имели регулярные, умеренные, безболезненные менструации продолжительностью от 3 до 7 дней. Настоящая беременность у женщин контрольной группы протекала без осложнений и закончилась своевременными родами на сроке 38–41 нед. При этом средний срок беременности к моменту родов составил ( $39,27 \pm 1,04$ ) нед. Среди обследуемых 1 (3,33 %) пациентка была родоразрешена путем операции кесарева сечения в связи с предполагаемыми крупными размерами плода и анатомическим сужением таза. Все беременности в контрольной группе обследуемых закончились рождением живых доношенных детей массой ( $3560,87 \pm 342,59$ ) г, ростом ( $50,91 \pm 2,01$ ) см, с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов. Дальнейшие неонатальный, послеродовой и послеоперационный периоды протекали без осложнений.

Основную группу составили 56 беременных с рвотой беременных средней степени тяжести (47 (75,0 %) беременных) и чрезмерной (9 (25 %) беременных) рвотой. Средний возраст обследованных составил ( $27,18 \pm 3,32$ ) года с индивидуальными колебаниями от 22 до 34 лет и достоверно не отличался от аналогичного показателя в контрольной группе ( $p < 0,05$ ) и в группе сравнения. Возраст менархе в основной группе пациенток — ( $13,47 \pm 1,03$ ) года. При этом регулярный менструальный цикл отмечен у 59 (77,63 %) женщин. Наличие в анамнезе болезненных, обильных или нерегулярных менструаций выявлено в 17 (22,37 %) наблюдениях.

В анамнезі у вагітних з раннім гестозом найбільш часто відзначалися захворювання:

- желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы (хронический гастрит, хронический дуоденит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, дискинезия желчевыводящих путей, желчекаменная болезнь) — 26 (34,21%);
- почек и мочевыводящих путей (хронический пиелонефрит, хронический цистит) — 17 (22,37 %);
- эндокринной системы (нарушения функции щитовидной железы, адреногенитальный синдром, нарушения жирового обмена, метаболический синдром и другие) — 14 (18,42 %);
- сердечно-сосудистой (вегетососудистая дистония по гипотоническому типу, варикозное расширение вен нижних конечностей) системы — 10 (13,16 %).

Сочетание двух и более экстрагенитальных заболеваний выявлено более чем у 20 % беременных с ранним гестозом.

В целом доля беременных с соматической патологией в основной группе и группе сравнения была практически одинаковой и составила 35,53 и 34,40 %, соответственно. При сборе гинекологического анамнеза у 42 (55,26 %) женщин основной группы гинекологический анамнез был отягощен дисфункцией яичников по типу недостаточности лютеиновой фазы, двусторонним сальпингоофоритом, функциональными кистами яичников, патологией шейки матки. При этом 28 (36,84 %) женщинам ранее проводилось лечение по поводу наличия генитальных инфекций: уреоплазмоза, хламидиоза, кандидоза и бактериального вагиноза.

Акушерский анамнез у 17 (22,37 %) пациенток основной группы был отягощен ранним гестозом, причем у 5 (29,41 %) из них предыдущая беременность была прервана по поводу чрезмерной рвоты, не поддающейся терапии. У 20 (26,32 %) беременных в анамнезе были ранние самопроизвольные выкидыши (от 1 до 3), у 7 (9,21 %) — поздние, а у 6 (7,89 %) — произошли преждевременные роды в срок от 29 до 35 нед.

Течение настоящей беременности в 1-м триместре у всех женщин основной группы осложнилось гестозом первой половины беременности (рвотой средней степени тяжести и чрезмерной), у 11 (14,47 %) — угрозой выкидыша.

При УЗ-исследовании пациенток основной группы (получавших L-аргинин) с привычным невынашиванием в анамнезе и угрозой прерывания в сроки 5–14 нед ни в одном наблюдении не было выявлено признаков отслойки хориальной ткани и плодных оболочек.

В группе сравнения течение настоящей беременности в 1-м триместре осложнилось у всех женщин гестозом первой половины беременности, причем у 26 (81,25 %) — рвотой средней степени тяжести, у 6 (18,75 %) — чрезмерной рвотой,

у 15 (46,88 %) — угрозой выкидыша, что в 3,2 раза чаще, чем у беременных основной группы.

При УЗ-исследовании пациенток группы сравнения в 5 (15,65 %) наблюдениях обнаружена ретрохориальная гематома объемом от 8 до 35 мл.

В этой же группе при анализе исходов в 1-м триместре беременности у одной (3,13 %) женщины диагностирована неразвивающаяся беременность на сроке 8–9 нед гестации, в 4 наблюдениях произошел самопроизвольный выкидыш на сроке от 8 до 12 нед, у 2 — на сроке 16–18 нед. У остальных 25 женщин отмечалось дальнейшее прогрессирование беременности с явлениями угрозы прерывания. Следует отметить, что медицинских показаний для прерывания беременности (чрезмерная рвота с выраженными метаболическими нарушениями, поражением ЦНС, почек, печени на фоне терапии) в основной группе и группе сравнения не было.

У всех беременных основной группы репродуктивных потерь в 1-м триместре не отмечалось, у всех 56 женщин беременность прогрессировала.

За время наблюдения всем пациенткам с осложненным течением беременности проводилась комплексная патогенетическая терапия, основанная на современных принципах лечения выявленной патологии.

При динамическом наблюдении у 4 (12,5 %) пациенток группы сравнения в 34–36 нед произошли преждевременные роды. Масса новорожденных составила от 1890 до 2560 г, что соответствовало сроку гестации. В неонатальном периоде два ребенка были переведены в специализированное отделение, где им проводилась интенсивная терапия с положительным эффектом.

У всех 56 женщин основной группы родились доношенные дети. В 52 (94,74 %) наблюдениях их вес составил от 2850 до 4120 г с нормальным массо-ростовым индексом и оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов. У 4 новорожденных со сниженными значениями массо-ростового индекса и массой тела от 2250 до 2760 г диагностирована гипотрофия I–II степени.

В доношенном сроке 13 (17,1 %) женщин родоразрешены путем операции кесарева сечения. Из них в 11 (84,62 %) наблюдениях операция проводилась в плановом порядке в связи с наличием миопии высокой степени, отягощенного акушерского анамнеза у первородящих старше 30 лет, осложненного течения беременности, с предполагаемыми крупными размерами плода у женщин с общеравномерно суженным тазом I–II степени. Две беременные были родоразрешены в экстренном порядке в связи с клинически узким тазом [1], развитием слабости родовой деятельности, не поддающейся медикаментозной коррекции [1].

Послеродовой и послеоперационный периоды у беременных основной группы и группы сравнения протекали без осложнений.

Клиническая часть обследования включала детальное изучение анамнеза, объективное исследо-



вание, а также клинико-лабораторное обследование в динамике.

С целью оценки состояния эмбриона/плода в 1-м триместре беременности проводили ультразвуковое исследование на сроке 5–14 нед с помощью ультразвуковых приборов «Acuson 128/XP», «Aloka SSD 2000» и «Logic 400», работающих в режиме импульсного и цветного доплеровского картирования. С помощью трансвагинального датчика частотой 4–7 мГц в 1-м триместре беременности оценивалось развитие эмбриона и внезародышевых структур плодного яйца [9, 12, 13]. Во 2–3-м триместрах беременности ультразвуковое обследование включало фетометрию, тщательную оценку анатомии плода, поиск маркеров хромосомных аномалий и внутриутробного инфицирования, плацентографию, оценку качества и количества околоплодных вод, доплерометрическое исследование кровотока в маточных артериях, артерии и вене пуповины, средней мозговой артерии, аорте, венозном протоке и нижней полой вене плода.

Кардиотокографическое исследование проводили всем женщинам с помощью прибора «Sonicaid-FM 7» с компьютерной обработкой данных с 32-й нед беременности. При выявлении нарушений маточно-плацентарного, плодово-плацентарного и плодового кровотока проводилась их медикаментозная коррекция.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На наш взгляд, представляется особенно актуальным использование разработанных нами эхографических критериев, которые позволяют не только своевременно диагностировать ранние нарушения, но и помогают выбрать наиболее рациональную лечебную тактику в отношении каждой пациентки с данной патологией.

Результаты ультразвукового исследования беременных основной группы и группы сравнения приведены в таблице 1.

Как видно из приведенных в таблице данных, маркеры угрожающего (повышение тонуса миометрия) и начавшегося (наличие отслоек хориаль-

ной ткани и плодных оболочек) прерывания беременности, а также нарушений развития эмбриона (отставание КТР эмбриона, бради- и тахикардия, мало- и многоводие) выявлялись у беременных, получавших L-аргинин, в 2,4–3,9 раза реже или не выявлялись совсем.

При изучении кровотока в маточных артериях у 5 (6,58 %) беременных основной группы и у 15 (45,63 %) — группы сравнения было установлено повышение сосудистого сопротивления в сроки от 8 до 14 нед. При оценке кровотока в спиральных артериях в указанные сроки также отмечено повышение сосудистого сопротивления у 3 (6,21 %) женщин основной группы и у 10 (31,25 %) — группы сравнения. Следует подчеркнуть, что лишь в одном наблюдении в основной группе наблюдался рецидив клиники среднетяжелой рвоты беременных.

При повторном эхографическом и доплерометрическом исследовании в 16–19 нед беременности нами было отмечено, что у женщин основной группы, которые получали L-аргинин, биометрические параметры плода (бипариетальный размер, окружность головки, окружность живота, длина бедра) соответствовали нормативным параметрам или даже превышали их на 7–10 дней. В группе же сравнения у беременных, не получавших L-аргинин, во всех 3 наблюдениях с исходным отставанием КТР эмбриона от срока беременности снижение биометрических параметров сохранялось и в дальнейшем.

При контрольном доплерометрическом исследовании параметров маточно-плацентарного кровотока было выявлено, что в спиральных артериях повышенные индексы сосудистого сопротивления сохранялись лишь у 1 из 3 (1,5 %) беременных, получавших L-аргинин, и у 8 из 10 (80,0 %) — не получавших препарат. Аналогичные значения были выявлены при изучении кровотока в маточных артериях. Значения сосудистого сопротивления в маточных и спиральных артериях у беременных группы сравнения представлены в таблице 2.

Вместе с тем сохраняющиеся гемодинамические нарушения в маточных и спиральных артери-

Таблица 1

Эхографические особенности эмбриона и фетоплацентарной системы у беременных с ранним гестозом, абс. число (%)

Эхографический признак	Основная группа (n = 76)	Группа сравнения (n = 32)
Отставание КТР от срока > 7 дней	-	2 (6,25)
Брадикардия	-	1 (3,13)
Тахикардия	3 (3,95)	3 (9,38)
Раннее маловодие	-	4 (12,5)
Многоводие	3 (3,95)	3 (9,38)
Изменение структуры хориона	4 (5,26)	5 (15,63)
Отслойки хориальной ткани	-	5 (15,63)
Гипертонус миометрия	13 (17,11)	15 (46,88)
Изменение структуры желточного мешка	6 (7,89)	6 (18,75)
Нарушения кровотока в маточных артериях	5 (6,58)	5 (15,63)
Нарушения кровотока в спиральных артериях	7 (9,21)	10 (31,25)

Таблиця 2

Сосудистое сопротивление в маточных и спиральных артериях в группе беременных с выявленными нарушениями в сроке 16–19 нед (M ± m)

Показатель	Маточные артерии	Спиральные артерии
СДО	2,55 ± 0,14	1,90 ± 0,14
ПИ	2,08 ± 0,04	1,23 ± 0,09*
ИР	0,61 ± 0,07	0,47 ± 0,04

Примечание. \* — достоверное различие при сравнении аналогичным показателем при неосложненной беременности.

В исследовании потребовали продолжения комплексной терапии с использованием L-аргинина с повторным контрольным доплерометрическим исследованием в 20–22 нед беременности. При этом у 1 (32,86 %) из 3 беременных основной группы патологические изменения носили односторонний характер. Дальнейший контроль за течением беременности выявил развитие у этой пациентки клиники преэклампсии. У 6 (5,0 %) беременных в сроке от 32 до 34 нед диагностирована субкомпенсированная форма ПН с присоединением нарушений в плодово-плацентарном звене системы мать-плацента-плод. У женщин группы сравнения окончательная нормализация гемодинамических параметров маточно-плацентарного кровотока к 20–22 нед беременности произошла лишь в 2 из 10 (20,0 %) наблюдений. Гемодинамические нарушения сохранялись у 6 (60,0 %) женщин. В дальнейшем у них были диагностированы плацентарная недостаточность различной степени тяжести и гестоз. При доплерометрическом исследовании кровотока в артерии пуповины в 16–19 нед у 51 (93,52 %) обследуемых беременных основной группы получены значения, соответствующие неосложненному течению беременности. Для них установлено достоверное уменьшение величин углозависимых индексов в течение всего периода наблюдения. При этом к доношенному сроку беременности отмечено максимальное снижение значений ПИ и ИР до (0,75 ± 0,09) и (0,52 ± 0,04), соответственно.

В то же время в 4 (7,47 %) наблюдениях в основной группе на сроке 16–19 нед выявлено повышение сосудистого сопротивления в артерии пуповины. В группе сравнения повышение сосудистого сопротивления в артерии пуповины плода было выявлено в 21 (64,4 %) наблюдениях (табл. 3).

В сроке 20–22 нед при контрольном доплерометрическом исследовании у всех беременных основной группы нами выявлена нормализация параметров кровотока. Однако в группе сравнения нарушения сохранялись у 7 (63,6 %) из 11 женщин.

Во всех указанных наблюдениях при сохранении нарушений плодово-плацентарного кровотока в сроки 32–34 нед диагности-

Таблиця 3

Сосудистое сопротивление в артерии пуповины в группе беременных с выявленными нарушениями в сроке 16–18 нед (M ± m)

Показатель	Артерия пуповины
СДО	4,03 ± 0,17
ПИ	1,63 ± 0,08
ИР	0,74 ± 0,07

рован синдром задержки роста плода I–II степени. При этом в половине из них выявлено сочетание нарушений кровотока в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном звеньях (II степень гемодинамических нарушений) системы мать-плацента-плод, что дало основание диагностировать субкомпенсированную плацентарную недостаточность.

Полученные нами данные свидетельствуют, что на начальных этапах формирования плацентарной недостаточности большее значение имеют нарушения маточно-плацентарного кровообращения с вовлечением в патологический процесс плодово-плацентарного звена. Следует отметить, что в нашем исследовании у всех беременных были исключены пороки развития плода и хромосомные аномалии, так как для плацентарной недостаточности при данной патологии характерны другие патогенетические механизмы развития.

В процессе динамического клинико-лабораторного и ультразвукового мониторинга за дальнейшим течением беременности во 2-м и 3-м триместрах в основной группе и группе сравнения выявлены осложнения, представленные в таблице 4.

Таким образом, у женщин с ранним гестозом, не получавших дидрогестерон в первой половине беременности, в 2,65 раз чаще сохраняются признаки угрожающего прерывания беременности и недонашивания беременности, в 3,1 раза чаще развивается плацентарная недостаточность (СЗРП — в 3,31 раза, гипоксия — в 2,37 раза), в 6 раз — гестоз.

## ВЫВОДЫ

Проведенная сравнительная оценка инфузионной терапии в объеме 3–3,5 л с включением в программу Ксилата, способствовала норма-

Таблиця 4  
Частота осложнений 2-го и 3-го триместров беременности у женщин с ранним гестозом, абс. число (%)

Вид осложнения	Основная группа	Группа сравнения
Угрожающий поздний выкидыш	11 (14,5)	15 (46,9%)
Угрожающие преждевременные роды	9 (11,8)	10 (31,3%)
Анемия беременных	3 (7,1)	10 (31,3)
Гестационный пиелонефрит	2 (2,6)	3 (9,38)
Гестоз	1 (2,8)	6 (18,75)
Плацентарная недостаточность	6 (9,2)	9 (28,1)
СЗРП	1 (1,8)	7 (21,9)
Гипоксия плода	2 (2,63)	9 (28,1)

лизации основных систем жизнеобеспечения. Применение Ксилата значительно уменьшало кетогенез, что уже через 3 часа с момента окончания его инфузии приводило к нормализации концентрации  $\beta$ -гидроксипутирата в крови и снижению уровня ацетона (+) в моче, снижался уровень мочевины, креатинина и сахара в крови, стабилизировался гемодинамический профиль и электролитный состав, и постепенная коррекция метаболического ацидоза.

- Беременные с ранним гестозом составляют группу риска по невынашиванию и недонашиванию беременности, плацентарной недостаточности, гестозу, ЗВУР.
- При назначении Тивортина и Тивортина аспартата беременным со среднетяжелой и тяжелой рвотой беременных частота невынашивания беременности снижается более чем в 2,5 раза, плацентарной недостаточности — в 3,1 раза и гестоза — в 6 раз.
- Положительный эффект применения Тивортина обусловлен коррекцией эндотелиальной дисфункции, нормализацией условий для формирования системы мать-плацента-плод в 1–2-м триместрах беременности, параметров маточно-плацентарного кровотока и быстрой нормализации показателей метаболизма беременной (благодаря мощному антикетогенному действию препарата Ксилат).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бенедиктов И. И., Колпаков Л. Ф., Цуцор В. Б. Лечение рвоты беременных. *Акушерство и гинекология* 1986; 4: 59-61.
2. Корячкин В. А., Страшнов В. И., Чуфаров В. Н. Клинические функциональные и лабораторные тесты в анестезиологии и интенсивной терапии. -СПб.-2004.-304 с.
3. Медведь В. И., Данилко В. А., Быкова Л. М. Патогенетическое обоснование и опыт применения современных комбинированных препаратов у беременных с сахарным диабетом. // *Семейная медицина*. -2008.- №1.-С.13 – 14.
4. Хижняк А. А., Мушенко В. Е., Козлова Т. В., Сиволов В. Б., Волкова Ю. В., Иевлева В. И. Опыт использования препарата Ксилата в лечении больных с полиорганной недостаточностью. // *Мистецтво лікування*. -2005.- №9 (25). -С.94- 95.
5. Чепкий Л. П. Применение нового инфузионного препарата Ксилат в интенсивной терапии. // *Мистецтво лікування*. -2005 №3.-С.84 – 86.
6. Говорухина Е.М., Иванов И.П. Принципы патогенетического лечения рвоты беременных. *Вопросы охраны материнства* 1989; 5: 47-51.
7. Дьякова Е. П. Клинико-иммунологические аспекты рвоты беременных. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1998.
8. Каюмова Ш. П. Клинико-иммунологическая характеристика рвоты беременных. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1986.
9. Кулаков В. И., Серов В. Н. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии (руководство для практикующих врачей) М.: Литтерра, 2005.
10. Куликова И. К. Рвота беременных. *Акушерство и гинекология* 1989; 5: 7-11.
11. Курцер М. А. Перинатальная смертность и пути ее снижения. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2001; 36.
12. Львова А. Г. Прогнозирование течения беременности при синдроме потери плода на основании эхографической оценки плодного яйца и фетоплацентарной гемодинамики. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2003; 24.
13. Радзинский В. Е., Милованов А. П., Ордин И. М. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. М.: Медицинское информационное агентство, 2004.
14. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2002; 304.
15. Сичинава Л. Г., Панина О. Б. Ультразвуковое исследование в первом триместре беременности: современное состояние вопроса. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2004; 3 (5): 89-93.
16. Стрижаков А. Н., Давыдов А. И., Белоцерковцева Л. Д., Игнатко И. В. Физиология и патология плода. М.: Медицина, 2004; 357.
17. Aka N., Atalay S., Sayharman S. Leptin and leptin receptor levels in pregnant women with hyperemesis gravidarum. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2006; 46(4): 274-7.
18. Brew O., Sullivan M. H. The links between maternal histamine levels and complications of human pregnancy. *J Reprod Immunol* 2006; 2(2): 32-5.
19. Harish K., Nitha R., Harikumar R., et al. Prospective evaluation of abnormal liver function tests in pregnancy. *Trop Gastroenterol*. 2005; 26(4): 188-93.
20. Kirk E., Papageorghiou A.T., Condous G., Bottomley C., Bourne T. The diagnostic effectiveness of an initial transvaginal scan in detecting ectopic pregnancy. *Hum Reprod*. 2007; 22 (11): 2824-8.
21. Munch S., Schmitz M. F. Hyperemesis gravidarum and patient satisfaction: a path model of patients' perceptions of the patient-physician relationship. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2006; 27(1): 49-57
22. Panesar N. S., Chan K. W., Li C. Y., Rogers M. S. Status of anti-thyroid peroxidase during normal pregnancy and in patients with hyperemesis gravidarum. *Thyroid* 2006; 16(5): 481-4.
23. Tan P. C., Jacob R., Quek K. F. The fetal sex ratio and metabolic, biochemical, haematological and clinical indicators of severity of hyperemesis gravidarum. *BJOG* 2006; 113(6): 733-7.
24. Зелінський О. О., Манасова Г. С. Про роль системи L-аргінин-оксид азоту в функціональному стані фетоплацентарного комплексу // *ПАГ*. – 1999. - №3. – С.117-121.
25. Казанцева Е.В. Роль вазоактивных веществ и цитокинов в формировании хронической фетоплацентарной недостаточности у беременных с гестозами: Автореф.дис. ...к.м.н. – 2004. – 21с.
26. Марков Х. М. О биорегуляторной системе L-аргинин-оксид азота // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. – 1996. - №1.- С.34-39.
27. Сухих Г. Т., Вихляева Е. М., Ванько Л. В., Ходжаева З. С. и соавт. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии // *Акушерство и гинекология*. – 2008. - №5. – С.3-7.
28. Хлыбова С. В., Циркин В. И., Дворянский С. А., Макарова И. А. и соавт. Содержание аргинина в сыворотке крови при акушерских осложнениях, ассоциированных с артериальной гипертензией // *НМЖ*. – 2006. - №6. – С.17-24.
29. Conrad K. Mechanisms of renal vasodilatation and hyperfiltration during pregnancy // *J Soc Gynecol Investg*. – 2004. – Vol.11, –7. – p.438-448.
30. Gornik H. L., Creager M. A. Arginine and endothelial and vascular health // *J. Nutr*. – 2004. – Vol.134. – S.2880-2887.
31. Michael T., Gewaltig M., Kojda G. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential // *Cardiovascular research*. – 2002. – Vol.55. – P.205-260.
32. Rytlewski K., Olszanecki S., Sneider M. P. et al. Effects of oral L-arginine on the foetal condition and neonatal outcome in preeclampsia: a preliminary report // *Basic Clin.Pharmacol. Toxicol*. – 2006. – Vol.9,–2. – P.146-152.
33. Tranquilli A., Giannubilo S., Tedeschi E. et al. Placental expression of nitric oxide synthase during HELLP syndrome : the correlation with maternal-fetal Doppler velocimetry // *Acta Odsetet gynecol Scand*. – 2005. – Vol.84, № 9. – p. 849-853.