

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННАЯ РОЛЬ ДОНАТОРОВ ОКСИДА АЗОТА В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

О. М. Матвейко

Черниговский родильный дом

Резюме. Отражены современные взгляды на патогенез гестоза, рассмотрена последняя отечественная классификация гестоза, максимально соответствующая клиническим потребностям акушеров-гинекологов. Представлен обзор рационального комплекса лечебных и профилактических медикаментозных средств, ослабляющих развитие гестоза в ключевых звеньях его патогенеза.

Ключевые слова: беременность, гестоз, преэклампсия, оксид азота, L-аргинин, лечение, профилактика.

Поздний гестоз (преэклампсия) — это осложнение беременности, в основе которого лежат расстройства кровообращения. Он развивается, как правило, после 20-й недели беременности и характеризуется полиорганной функциональной недостаточностью. Преэклампсия (ПЭ) — это не самостоятельное заболевание, а синдром, обусловленный снижением возможностей адаптационных систем организма матери, обеспечивающих потребности развивающегося плода. Гестоз представляет собой осложнение беременности с различными клиническими проявлениями и разным темпом их нарастания. Характерными признаками данного синдрома является клиническая триада симптомов: гипертензия, протеинурия, отечность. Однако в настоящее время отеки как самостоятельный признак исключены из диагностических критериев гестоза. Но, в то же время, при их нарастании следует серьезно обследовать беременную на наличие других составляющих триады симптомов. Диагноз гестоза правомочен, если имеются в наличии хотя бы два из основных симптомов этого осложнения в любом их сочетании [5, 6, 7, 11]. Гестоз встречается у 6-8% беременных в развитых странах и превышает 20% в развивающихся. В Украине, России и многих других странах ПЭ занимает стабильное третье место в структуре причин материнской смертности [9, 10, 11].

До настоящего времени ПЭ остается одним из самых тяжелых осложнений беременности, оставляя свои последствия и после завершения беременности (у женщин формируется хроническое нарушение функции почек, печени, легких, мозга; развиваются гипертоническая болезнь, метаболические расстройства и др.) [2, 3, 11]. Частота преждевременных родов при ПЭ составляет 20-30%, причем большая часть их связана с досрочным родоразрешением по жизненным показаниям со стороны беременной. При этом страдают функция фетоплацентарного комплекса, развитие плода и новорожденного. Перинатальная заболеваемость при гестозе доходит до 56-60%, а перинатальная смертность в 3-4 раза превышает популяционную, достигая 12‰ [2, 4, 8, 10].

Несмотря на многолетние и многочисленные исследования, на сегодняшний день в проблеме гестоза остается много «белых пятен». Для врача очень важно знать патогенетический механизм развития ПЭ, поскольку это может помочь в её эффективной профилактике и лечении. Ситуация усугубляется еще и тем, что сегодня зачастую в беременность вступают женщины среднего и старшего репродуктивного возраста

с грузом уже существующих проблем со здоровьем. Кроме того, экологическая обстановка (загрязнение окружающей среды приоритетными ксенобиотиками и радионуклидами), нерациональное и несбалансированное питание продуктами сомнительного качества, распространение хронических вирусных инфекций приводят к повышению частоты развития хронической патологии гепатобилиарной системы и почек, на фоне которых гестоз возникает раньше и протекает с более тяжелыми последствиями для жизни и здоровья матери, плода и новорожденного [3, 4, 5, 9]. Сегодня общепринято считать пусковым моментом развития гестоза нарушение функции эндотелия сосудов, что приводит к генерализованному сосудистому спазму и последующему каскаду патологических реакций организма беременной. Одним из главных регуляторов механизмов расслабления сосудистой стенки является эндотелиновый релаксирующий фактор (ЭРФ). ЭРФ — это вещество, секретируемое главным образом клетками эндотелия и имеющее своим действующим началом оксид азота (NO) [2, 3]. В 1987 г. было доказано, что ЭРФ идентичен оксиду азота и образуется в организме в результате метаболизма L-аргинина. При нормальной беременности уровень NO увеличивается, тогда как при ПЭ происходит значительное снижение синтеза оксида азота эндотелиальными клетками, что приводит к артериолоспазму и нарушению микроциркуляции [3, 9, 11]. Увеличение NO при беременности биологически оправдано, так как уменьшает ответ иммунной системы кровообращения на введенные извне или синтезируемые эндогенно вазопрессоры. Тем самым включается механизм защиты организма беременной от чрезмерного стрессорного воздействия [2, 3, 8, 9, 11].

Учитывая все вышеизложенное, логично предположить, что повышение уровня оксида азота в организме беременной при ПЭ должно способствовать восстановлению функциональной способности эндотелия и, тем самым, уменьшать гемодинамические и микроциркуляторные нарушения. Возможно это при введении NO извне благодаря феномену, известному как «аргининовый парадокс»: L-аргинин восстанавливает эндотелиальный синтез NO до нормального уровня, способствуя нормализации функции сосудов, не вызывая при этом избыточной вазодилатации [3, 10, 11].

Целью данного исследования являлась оценка эффективности и переносимости препарата Тивортин, 4,2 г — 100 мл, используемого при поздних гестозах у беременных.

При патологии беременности, благодаря эндотелийпротективному действию, Тивортин уменьшает нарушенную проницаемость и тромборезистентность сосудов, предотвращает гиперкоагуляцию, снижает чувствительность сосудов к сосудосуживающим агентам (эндотелин, ангиотензин, тромбоксан), вызывающим генерализованный вазоспазм. Аргинин после предварительной биотрансформации в оксид азота проявляет сосудорасширяющее действие, положительно влияет на свертывание крови и функциональные свойства циркулирующих элементов крови. В результате вазодилатирующих и антигипоксических эффектов Тивортина улучшается материнско-плодовая гемодинамика, снижается внутриутробная гипоксия плода [1, 2,6,8,10].

Тивортин не оказывает эмбриотоксических, гонадотоксических, мутагенных и тератогенных эффектов, не вызывает аллергических и иммунотоксических реакций. Относительными противопоказаниями к его применению являются повышенная возбудимость, тяжелые нарушения фильтрационной (азотовыделительной) функции почек [1, 2,8,9,10,11].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное клиническое исследование проводилось как открытое, рандомизированное, контролируемое, параллельное. В исследование включено 108 пациенток, находившихся на стационарном лечении в клинике отделения патологии беременности и родов и соответствующих критериям включения/исключения в третьем триместре беременности, которые дали письменное согласие на участие в исследовании и соответствовали критериям отбора. Все беременные находились на стационарном лечении в отделении патологии беременности и родов ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» по поводу позднего гестоза. У всех испытуемых установлена преэклампсия средней степени тяжести, что и послужило причиной госпитализации в клинику. В соответствии со схемой рандомизации больные были распределены на две группы по 54 человека – основную, получавшую исследуемый препарат Тивортин, 4,2 г – 100 мл 1 раз в сутки в течение 10 дней (существует масса исследований, которые показали что только в данной минимальной дозировке L-аргинина возможно получить достоверно положительную динамику при лечении осложнений беременности), с переходом на питьевую форму Тивортин аспарат 10 мл (2 г) 3 раза в сутки, в течение месяца, на фоне базисной терапии, и контрольную, получавшую только базисную терапию.

Пациенткам обеих групп назначалось базисное лечение, включающее: при диастолическом АД ≥ 100 мм рт. ст. – антигипертензивные средства (метилдофа по 0,25-0,5 3-4 раза в сутки, максимальная суточная доза – до 3 г/сутки; при необходимости добавляли нифедипин по 10 мг 2-3 раза в сутки, максимальная суточная доза – до 100 мг/сутки); при сроке гестации до 34 недель с целью профилактики РДС вводили дексаметазон по 6 мг четырехкратно с интервалом 12 часов; комплекс витаминов и микроэлементов для беременной; при анемии – препараты железа.

Пациенткам, принимающим участие в исследовании, было разрешено принимать препараты, постоянно используемые для лечения сопутствующих заболе-

ваний в постоянной дозе. В процессе исследования не разрешалось назначение прочих средств, включающих в свой состав аргинин, а также средств, назначение которых могло существенно повлиять на результат исследования.

Для включения в исследование и оценки переносимости и терапевтической эффективности исследуемого препарата пациенткам проводили обследование с использованием следующих методов: объективный осмотр; общий анализ крови; общий анализ мочи; биохимический анализ крови; коагулограмма; суточная протеинурия, суточный диурез; мониторинг состояния плода: аускультация сердцебиения плода, ЧСС плода. Полученные результаты обработаны статистическими методами с помощью специальной компьютерной программы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В клиническое исследование были включены беременные в возрасте от 18 до 44 лет. Средний возраст женщин основной группы составил 26 лет, в контрольной группе – 27 лет. Наибольшую часть в обеих группах представляли пациентки в возрасте 26-35 лет, вторую по численности категорию составили пациентки в возрасте 18-25 лет. При этом перво- и повторнородящими явились 51,8% и 50,0% женщин соответственно. Из них 44,0% первобеременных и 31,0% – повторнобеременных. При изучении гинекологического анамнеза обследованных женщин установлено, что хроническим сальпингоофоритом страдают 14 (23,9%) пациенток основной группы и 16 (29,6%) в группе сравнения; эрозию шейки матки лечили соответственно 9 (16,6%) и 10 (18,5%); бактериальный вагиноз встречался у 33,3% и у 29,6%; медицинские аборт имели 27,7% пациенток основной группы и 29,6% группы сравнения. Группы статистически значимо не различались по показателям гинекологических заболеваний в анамнезе.

В анамнезе у беременных обеих групп наиболее часто отмечались заболевания сердечно-сосудистой (вегетососудистая дистония, артериальная гипертензия, гипотензия, варикозное расширение вен нижних конечностей), мочевыделительной (хронический или гестационный пиелонефрит в фазе ремиссии) и эндокринной системы (нарушения функции щитовидной железы, адреногенитальный синдром, нарушения жирового обмена и др.).

Гестоз чаще развивался в возрастной группе старше 30 лет, у первородящих и многорожавших женщин, с большим перерывом между родами, имеющих заболевания сердечно-сосудистой (66,6%) и эндокринной систем (36,9%). У беременных с гестозом в анамнезе часто (23,9%) выявляются хронические воспалительные заболевания органов репродуктивной системы и дисфункция яичников (12,9%). У первобеременных и первородящих женщин частота гестоза выше, чем у повторнородящих и повторнородящих. Следует отметить, что искусственное прерывание беременности до первых родов не снижает, а повышает риск развития гестоза. Наименьшая частота гестоза отмечалась у женщин со вторыми родами, у многорожавших она вновь возрастала.

У всех включенных в исследование пациенток была установлена преэклампсия средней тяжести в соответствии с диагностическими критериями (Приказ МЗ

Украины №676 от 31.12.2004 «Об утверждении клинических протоколов оказания акушерской и гинекологической помощи»). Почти половину обследованных беременных составили пациентки с длительно текущими (более трех недель) формами гестоза. Обе группы составили пациентки с гестационной АГ, т. е. с гипертензией, вызванной беременностью и развившейся после 20-ой недели настоящей беременности.

Все пациентки на этапе скрининга проходили объемное обследование, включавшее измерение ЧСС, АД, аускультацию сердца и легких, пальпацию живота, оценку выраженности отеков. При аускультации легких определялось везикулярное дыхание у всех пациенток, включенных в исследование. У большинства были выявлены признаки дисфункции вегетативной системы: лабильность пульса и артериального давления, гипергидроз кожи, бледность кожных покровов, учащенное поверхностное дыхание. Также у части беременных наблюдалось изменение аускультативной картины в виде систолического шума в области выслушивания на верхушке сердца и на аорте или акцента II тона над аортой. На этапе скрининга измерение АД и ЧСС производилось каждые 6 часов. В ряде случаев отмечали снижение пульсового давления до 30 мм рт. ст. и ниже, асимметрию показателей АД. У всех женщин при осмотре на этапе скрининга оценивали наличие и выраженность отеков. Данные распределения пациенток в зависимости от выраженности отеков представлены в таблице 1.

Таблица 1
Распределение больных в основной и контрольной группах по выраженности отеков

Характер распределения отеков	Группа больных			
	основная (n=54)		контрольная (n=54)	
	абс. число	%	абс. число	%
Отсутствие	-	-	-	-
Отеки стоп и голеней	54	100,0	54	100
Отеки на лице и руках	17	31,5	19	35,8
Генерализованные отеки	-	-	-	-

Как следует из данных таблицы 1, отеки стоп и голеней имели место у 100,0% пациенток основной и контрольной групп. При длительном нахождении в вертикальном положении отеки значительно увеличивались, вызывая ощущение тяжести в ногах. Отеки на лице и руках отмечались у 31,5% женщин основной группы и у 35,8% контрольной группы. Генерализованные отеки не были отмечены ни в одном случае. Все беременные отмечали увеличение массы тела от 12 до 16 кг по отношению к массе тела до беременности. Также на этапе скрининга производилась оценка выраженности субъективных жалоб (таб. 2).

До начала лечения производилась оценка состояния плода. Дистресс плода выявлен у 38,9%, синдром задержки развития плода различной степени различной степени тяжести – у 7,3% беременных. Симметричная форма СЗРП выявлена у 9,2% женщин с СЗРП, асимметричная – у 3,7%, смешанная – не выявлена. Данные оценки состояния плода представлены в таблице 3.

До начала исследования был проведен мониторинг состояния плода с использованием метода кардиотокографии. У 38,8% обследованных выявлена гипоксия

Таблица 2
Распределение больных в основной и контрольной группах по характеру субъективных жалоб

Жалоба	Группа больных			
	основная (n=54)		контрольная (n=54)	
	абс. число	%	абс. число	%
Головная боль	10	18,5	12	22,2
Нарушения зрения	1	1,9	-	-
Боль в эпигастрии/в правом подреберье	2	3,7	1	1,9
Судороги	-	-	-	-

Таблица 3
Данные оценки состояния плода на этапе скрининга

Состояние плода	Группа больных			
	основная		контрольная	
	абс. число	%	абс. число	%
гипоксия плода	21	38,8	19	35,8
сЗРП симметричная форма	2	3,7	3	5,5
сЗРП асимметричная форма	1	1,9	1	1,9
сЗРП смешанная форма	-	-	-	-

плода, что выражалась в снижении амплитуды осцилляций, вариабельности ритма, редкими акцелерациями и появлением ранних децелераций. Суммарная оценка кардиотокограмм по Фишеру в этой группе составила 6 баллов. Кроме того, наличие гипоксического синдрома у обследованных беременных подтверждалось проведением Допплер-УЗИ и исследованием биофизического профиля плода.

Таким образом, в клиническое исследование были включены две группы беременных по 54 человек в состоянии преэклампсии средней тяжести, которые по основным исходным характеристикам не отличались между собой. Все беременные обеих групп получили лечение в течение 10 суток. Случаев досрочного прекращения лечения не зафиксировано. В окончательный анализ эффективности и переносимости были включены 54 пациентки основной группы и 54 пациентки контрольной группы. В качестве антигипертензивной терапии назначались препараты метилдофа, нифедипин. Антигипертензивные препараты подбирались индивидуально с учетом состояния испытуемых.

В ходе проведения исследования ежедневно в утреннее и вечернее время измеряли артериальное давление. Как следует из полученных данных, снижение артериального давления в результате лечения отмечалось как в основной, так и в контрольной группах. Следует отметить, что у пациенток, принимавших Тивортин, снижение АД наступало заметно раньше и эффект этого снижения был достаточно стойкий. Нормализация АД в основной группе наблюдалась к 4 дню лечения, в то время как в контроле снижение АД отмечено на 6 день, а его нормализация – к 10 дню лечения. В соответствии с протоколом, рассчитывали время, которое прошло с момента начала терапии до момента снижения ДАД на 10 мм рт. ст. в группах беременных, вклю-

ченых в исследование. Так, в основной группе это время составило 5,9 суток, в контрольной группе 8,2 суток. В основной группе к моменту окончания лечения ДАД <100 мм рт. ст удалось достичь у 43 (79,6%) беременных, в контрольной – у 36 (66,7%).

В ходе проведения исследования ежедневно оценивали наличие и выраженность отеков. Данные этого исследования свидетельствуют, что применение Тивортин в комплексном лечении позднего гестоза у беременных усиливает диуретический эффект общепринятой терапии. В основной группе испытуемых отмечалось отчетливое снижение выраженности отеков, в то время как в контрольной группе эти изменения наступали несколько позже и в меньшей степени. К моменту окончания лечения отеки отсутствовали у 68,5% больных основной группы и у 50,0% контрольной, отеки голеней и стоп сохранялись у 31,5% пациенток основной группы и у 50,0% пациенток контрольной, а отеки на лице и руках оставались лишь у 7,4% женщин контрольной группы. В результате лечения происходила также быстрая ликвидация симптомов преэклампсии и стойкое их отсутствие на протяжении всего дальнейшего периода исследования. В контрольной группе позитивная динамика была менее выражена.

При проведении ежесуточного мониторинга состояния плода отмечалось его улучшение, ликвидация проявлений дистресса: повышение оценки кардиотокограмм до 8-9 баллов по шкале Фишера, биофизического профиля плода до 9-10 баллов, а также отсутствие признаков дистресса плода при Допплер-УЗИ.

По завершении курса лечения производилось повторное измерение суточной протеинурии и суточного диуреза. У большинства беременных суточная протеинурия уменьшилась. У части женщин к моменту окончания курса лечения белок в суточной моче не определялся, у части суточная протеинурия составила менее 0,3 г. Данные о динамике суточной протеинурии представлены в таблице 4.

Таблица 4
Динамика суточной протеинурии по завершении курса лечения

Протеинурия	Группа больных			
	основная (n=54)		контрольная (n=54)	
	абс. число	%	абс. число	%
Белок не обнаружен	43	79,6	34	63,0
Микроальбуминурия (< 0,3 г/сутки)	10	18,5	18	33,3
Альбуминурия (> 0,3 г/сутки)	1	1,9	2	3,7

На основании полученных данных производилась оценка эффективности лечения в группах беременных. У части испытуемых к моменту окончания курса лечения наблюдалась полная ликвидация клинических признаков преэклампсии, у большинства испытуемых наблюдалось уменьшение выраженности симптомов гестоза, что соответствовало состоянию легкой преэклампсии, у части женщин не удалось добиться существенной положительной динамики. Ни в одном случае не наблюдалось ухудшение симптомов и переход к состоянию тяжелой преэклампсии. Таким образом, критерию «лечение эффективно» соот-

ветствовали 88,9% пациенток основной группы и 74,1% пациенток контрольной группы. При осмотре и опросе пациенток основной и контрольной групп не было выявлено каких-либо жалоб, неожиданных побочных реакций, осложнений или явлений непереносимости сравнимых препаратов при их назначении в течение 10 дней. Женщины не предъявляли жалоб и не испытывали каких-либо неприятных ощущений, которые можно было бы связать с действием изучаемых препаратов.

ВЫВОДЫ

1. В результате проведенных исследований выявлена высокая эффективность лечения в той группе пациенток с поздним гестозом, где в комплекс терапии был включен препарат Тивортин, по сравнению с группой, получавшей только общепринятую терапию. Эффективность лечения заключалась в более быстрых темпах ликвидации или уменьшения клинических и лабораторных признаков позднего гестоза (отеки, уровень артериального давления и др.), улучшении самочувствия пациенток и состоянии внутриутробного плода.
2. В группе сравнения, получавшей только общепринятую терапию, также отмечена положительная динамика, однако в более медленном темпе.
3. Следует отметить хорошую переносимость препарата Тивортин, что позволяет широко использовать его в терапии и профилактике поздних гестозов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции // *Consilium medicum Ukraina*. – 2008. – №11. – С.38-40.
2. Грищенко О. В. Возможности коррекции гемодинамических нарушений при гестозе путем восстановления функциональной активности эндотелия / О. В. Грищенко, А. В. Сторчак, Е. М. Зиневич // *Здоровье женщины*. – 2011. – № 5 (61). – С. 28–36.
3. Зильбер А. П. Акушерство глазами анестезиолога / А. П. Зильбер, Е. М. Шифман. – Петрозаводск : Из-во Петр. ун-та, 1997. – 397 с.
4. Кокрановское руководство: Беременность роды / под ред. Г. Т. Сухих ; [пер. с англ.]. – М. : Логосфера, 2010. – 410 с.
5. Мозговая Е. В. Медикаментозная терапия и профилактика гестоза : методические рекомендации / Е. В. Мозговая, О. Н. Аржанова. – СПб. : Издательство Н-Л, 2008. – 42 с.
6. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги : Наказ від 31.12.2004 р. / Міністерство охорони здоров'я України. – К., 2004. – № 676.
7. 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.
8. Conrad K. Mechanisms of renal vasodilatation and hyperfiltration during pregnancy // *J Soc Gynecol Investig*. – 2004. – Vol.11, №7. – p.438-448.
9. Gornik H.L., Creager M.A. Arginine and endothelial and vascular health // *J.Nutr*. – 2004. – Vol.134. – S.2880-2887.
10. Michael T., Gewaltig M., Kojda G. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential // *Cardiovascular research*. – 2002. – Vol.55. – P.205-260.
11. 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. – 3.146-152.