

УДК [618.146+618.36]-005-07-085

© Коллектив авторов, 2013.

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНО- ПЛОДОВОГО КРОВотоКА

**Н. С. Луценко, И. А. Евтерева, В. Ю. Потебня, К. В. Островский, Ю. В. Галацкая**

*Кафедра акушерства и гинекологии (зав. – профессор Н. С. Луценко), Государственное учреждение «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины»; 69071, Украина, г. Запорожье, ул. Бочарова, 11; E-mail: vena03@ukr.net*

### MODERN ABILITIES OF MEDICAMENTOUS CORRECTIONS OF VIOLATIONS IN UTERINE-PLACENTA-FETUS BLOOD FLOW

**N. S. Lutsenko, I. A. Yevtereva, V. Y. Potebnya, K. V. Ostrovsky, Y. V. Galatska**

#### SUMMARY

The state of maternal and fetus haemodynamics in 113 patients in the III trimester of pregnancy has been investigated by dopplerometry. In 83 patients haemodynamic violations have been revealed: 31.3% of pregnant women had an isolated violation of perfusion in the uterine-and placenta link; 43.4% had an isolated disorder of the fetus-placenta link; 25.3% had a combined change of the uterine-placenta and fetus-placenta blood flow.

At the second stage, a medicamentous correction of violations of haemodynamics in the fetus-placenta system was carried out. The pregnant women with violations of the maternal-fetus blood flow were distributed into three groups: the first group comprised 33 patients who received, as a part of the complex therapy, the donor of oxide of nitrogen (NO) – L-arginin (tivortin); the second group consisted of 30 women receiving standard treatment along; the third group consisted of 20 pregnant women who were not receiving therapy. The developed therapy complex with the NO donator (tivortin) made possible a two-fold reduction of the general frequency of haemodynamical violations in the mother-and-fetus system and normalization of the uterine-placenta-fetus blood flow in 48.5% of the pregnant women. This proves that the complex is pathogenetically orientated and has a high clinical efficiency.

### СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ МАТКОВО-ПЛАЦЕНТАРНО-ПЛОДОВОГО КРОВотоКА

**Н. С. Луценко, І. О. Євтерева, В. Ю. Потебня, К. В. Островський, Ю. В. Галацька**

#### РЕЗЮМЕ

Вивчено стан материнсько-плодової гемодинаміки у 113 пацієток в III триместрі вагітності за допомогою доплерометрії. У 83 вагітних виявлено гемодинамічні порушення: в 31,3% вагітних – ізольоване порушення перфузії в матково-плацентарній ланці; в 43,4% – ізольоване порушення плодово-плацентарної ланки; поєднана зміна матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку у 25,3% жінок. На другому етапі проводилася медикаментозна корекція порушень гемодинаміки у фетоплацентарній системі. Вагітних з порушеннями материнсько-плодового кровотоку розподілили на 3 групи: I група – 33 пацієтки, які у складі комплексної терапії отримували донатор оксиду азоту (NO) – L-аргінін (тівортін); II група – 30 жінок, що отримували лише стандартне лікування; III група – 20 вагітних, що не одержували терапію. Розроблений комплекс з донатором NO (тівортіном) дозволив знизити загальну частоту порушень материнсько-плодової гемодинаміки в 2 рази і нормалізувати матково-плацентарно-плодовий кровоток в 48,5% вагітних, що доводить його патогенетичну спрямованість і високу клінічну ефективність.

**Ключевые слова:** беременность, дисфункция плаценты, маточно-плацентарно-плодовая гемодинамика, диагностика, лечение.

Изучение функционирования фетоплацентарной системы, которая обеспечивает физиологическое взаимодействие между организмом матери и плода, не теряет своей актуальности на протяжении последних десятилетий. Одним из ведущих факторов, определяющих состояние системы «мать-плацента-плод», являются гемодинамические процессы, протекающие в ней. Фетоплацентарный комплекс достаточно стойкий и характеризуется значительными компенсаторными возможностями, нарушение которых приводит к возникновению плацентарной дисфункции [3, 9].

Нарушениям маточно-плацентарной перфузии отводится основная роль в патогенезе плацентарной дисфункции, которая, несмотря на многочисленные исследования, посвященные ее диагностике и лечению, сохраняет свою актуальность до настоящего времени и превратилась в серьезную медико-социальную проблему из-за высокого уровня перинатальной заболеваемости и смертности [6].

Цель нашего исследования – оценить эффективность медикаментозной коррекции у беременных с дисфункцией плаценты.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было проведено изучение состояния материнско-плодовой гемодинамики в III триместре беременности на ультразвуковом диагностическом аппарате «PHILIPS Envisor» путем цветного доплеровского картирования и импульсной доплерометрии маточной артерии (МА), артерии пуповины (АП) и средней мозговой артерии плода (СМА). С целью стандартизации условий проведения исследования придерживались правил, предложенных М. И. Агеевой и соавт. (2004) [1]. Анализировались показатели, не зависящие от угла сканирования: максимальная систолическая и конечная диастолическая скорости кровотока с дальнейшим расчетом систоло-диастолического отношения (С/Д) индекса резистентности (ИР), пульсационного индекса (ПИ) и церебрально-плацентарного соотношения (ЦПС) [1, 7]. Степень тяжести гемодинамических нарушений определялась по классификации В. В. Митькова (1996).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программ Microsoft Excel for Windows XP, Statistica 6.0.

Обследовано 113 пациенток: у 83 беременных выявлены гемодинамические нарушения различной степени тяжести (основная группа), 30 женщин – без нарушений материнско-плодового кровотока (контрольная группа). Средний возраст женщин в основной группе составил  $25,9 \pm 4,0$  года, в группе контроля –  $26,9 \pm 4,1$  года. Все женщины, вошедшие в исследование, были жительницами г. Запорожья.

На втором этапе проводилась медикаментозная коррекция гемодинамических изменений в фетоплацентарной системе (согласно локальному протоколу) которая предусматривала использование следующих препаратов: тивортин по 100 мл в/в капельно 1 раз в день, № 7, липин 0,5 г с добавлением 50 мл изотонического раствора хлорида натрия, в/в капельно 1 раз в сутки, № 5, флебодиа 600 по 1 таблетке 1 раз в день, № 30, рибоксин по 5 мл 2% раствора в/в 1 раз в сутки, № 10.

Беременные с диагностированными нарушениями гемодинамики в системе «мать-плацента-плод» были распределены на 3 группы: I группа – 33 пациентки, которые в составе комплексной терапии получали донатор оксида азота (NO) – L-аргинин (тивортин); во II группу вошли 30 женщин, получавших только стандартное лечение без применения L-аргинина; III группу составили 20 беременных, не получавших терапию, направленную на улучшение материнско-плодового кровотока, ведение которых осуществлялось согласно клиническому протоколу по акушерской помощи «Дистресс плода при беременности и во время родов», утвержденному Приказом МЗ Украины от 27.12.2006 № 900 [4, 5].

Эффективность проведенной терапии в клинических группах оценивалась по изменению показателей гемодинамики в системе «мать-плацента-плод» до и после лечения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ течения гестационного процесса показал, что в структуре экстрагенитальной патологии у беременных с нарушениями материнско-плодовой гемодинамики заболевания сердечно-сосудистой системы отмечены в 3,4 раза чаще относительно группы контроля ( $p < 0,05$ ). Течение беременности было отягощено плацентарной дисфункцией в 100,0% случаев, задержкой развития плода (ЗРП) – у третьей части пациенток (31,2%), угрозой невынашивания и анемией – почти у половины (49,2% и 45,6%), преэклампсией – у каждой четвертой (24,0%) беременной, многоводием и маловодием – в 21,6% и 10,8% наблюдений соответственно.

У беременных основной группы отмечались как патологические отклонения в структуре плаценты по данным ультразвуковой плацентографии (изменение толщины плаценты, наличие множественных петрификатов, расширение межворсинчатого пространства, преждевременное старение плаценты), так и клинические признаки ЗРП, многоводия и маловодия, внутриутробного дистресса плода. При этом в группе контроля плацентарная дисфункция развилась лишь у 26,7% женщин, что в 3,7 раза реже, чем в основной группе ( $p < 0,05$ ).

Допплерометрическое исследование материнско-плодового кровотока выявило у беременных I группы изолированное нарушение перфузии в маточно-плацентарном звене у 31,3% пациенток; изолированное поражение плодово-плацентарного звена – у 43,4% беременных; сочетанное изменение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока (II степень) – у 25,3% женщин.

Важным представился тот факт, что при IA степени нарушений гемодинамики в системе «мать-плацента-плод» у 27,7% (23) беременных основной группы отмечено асимметричное снижение интенсивности кровотока, которое оказалось более выраженным в левой МА (С/Д –  $2,22 \pm 0,16$ , ПИ –  $0,86 \pm 0,43$  в левой МА против С/Д –  $2,06 \pm 0,63$ , ПИ –  $0,75 \pm 0,35$  в правой МА), и 60,9% этих наблюдений характеризовались появлением на спектрограмме дикротической выемки в фазу ранней диастолы.

В отличие от изменений кровотока в МА, которые могут быть только прогностическим признаком нарушения состояния плода, патология кровообращения в АП указывает на начавшийся процесс фетального страдания. Анализ показателей кровотока в АП выявил у беременных основной группы снижение диастолического компонента, проявляющееся увеличением С/Д, ПИ и ИР ( $3,05 \pm 1,10$ ;  $1,01 \pm 0,27$ ;  $0,62 \pm 0,12$ ) по сравнению с соответствующими индексами в контрольной группе ( $2,07 \pm 0,11$ ;  $0,72 \pm 0,10$ ;  $0,49 \pm 0,03$ ;  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о повышении периферической резистентности и снижении интенсивности плацентарной перфузии.

При оценке состояния мозговой гемодинамики плодов обнаружено, что у пациенток основной группы снижение перфузии в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном компонентах сочетается с увеличением интенсивности кровотока в СМА. Так, сравнительное изучение индексов сосудистого сопротивления в СМА плодов установило более низкие средние значения С/Д ( $3,60 \pm 1,11$ ) в основной группе относительно соответствующих показателей в группе контроля на 12,2% ( $p < 0,05$ ), что указывает на компенсаторную централизацию гемодинамики в условиях сниженной плацентарной перфузии и развития гипоксии плода у женщин с осложненным течением беременности.

Таким образом, результаты доплерометрического исследования свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс как маточно-плацентарного, так и плодово-плацентарного звеньев кровотока, что является ведущим патогенетическим механизмом нарушения жизнедеятельности и внутриутробного развития плода при различных осложнениях беременности и требует дальнейшей разработки лечебных мероприятий, направленных на коррекцию выявленных гемодинамических изменений в системе «мать-плацента-плод».

Количество курсов лечебных мероприятий определялось индивидуально путем динамического наблюдения за показателями материнско-плодового кровотока и функционального состояния плода.

Было установлено, что применение предложенного комплекса лечебных мероприятий привело к улучшению интенсивности кровотока в МА. Положительная динамика оказалась более выраженная в I группе, где отмечено снижение индексов сосудистой резистентности (С/Д – на 16,5%; ПИ – на 26,3%) и практически приблизила состояние кровотока в МА к показателям контрольной группы. Влияние терапии на показатели маточно-плацентарной гемодинамики представлено в таблице 1.

В результате сравнительного анализа показателей плодово-плацентарной гемодинамики обнаружено, что предложенный комплекс лечебных мероприятий у беременных I группы позволил повысить интенсивность пуповинного кровотока на 27,3% (С/Д в АП до лечения –  $3,04 \pm 0,48$ , после лечения –  $2,21 \pm 0,21$ ,  $p < 0,05$ ), при этом индексы сосудистой резистентности при повторном доплерометрическом исследовании достоверно не отличались от показателей контрольной группы (С/Д –  $2,07 \pm 0,11$ ,  $p > 0,05$ ).

Таблица 1

Влияние терапии на показатели маточно-плацентарной гемодинамики

| Группы беременных         |               | МА                    |                       |                 |
|---------------------------|---------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|
|                           |               | С/Д                   | ПИ                    | ИР              |
| I группа (n=33)           | до лечения    | $2,14 \pm 0,57^*$     | $0,84 \pm 0,34^*$     | $0,51 \pm 0,11$ |
|                           | после лечения | $1,80 \pm 0,20^\#$    | $0,63 \pm 0,13^\#$    | $0,42 \pm 0,06$ |
| II группа (n=30)          | до лечения    | $2,10 \pm 0,53^*$     | $0,81 \pm 0,30^*$     | $0,50 \pm 0,10$ |
|                           | после лечения | $1,88 \pm 0,22^\#$    | $0,68 \pm 0,18^\#$    | $0,45 \pm 0,05$ |
| III группа (n=20)         | первично      | $2,09 \pm 0,48^*$     | $0,80 \pm 0,27^*$     | $0,50 \pm 0,08$ |
|                           | повторно      | $2,06 \pm 0,26^* 1,п$ | $0,80 \pm 0,25^* 1,п$ | $0,49 \pm 0,06$ |
| Контрольная группа (n=30) |               | $1,78 \pm 0,18$       | $0,61 \pm 0,12$       | $0,41 \pm 0,05$ |

Примечания: \* – разница достоверна при сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ); # – разница достоверна относительно показателя до лечения ( $p < 0,05$ ); 1 – разница достоверна при сравнении с I группой ( $p < 0,05$ ); п – разница достоверна против показателей II группы ( $p < 0,05$ ).

Изучение влияния фармакотерапии на состояние перфузии в СМА установило тенденцию к нормализации церебрального кровотока у плодов. При этом наиболее выражена положительная динамика у беременных, получавших в составе комплексного лечения донатор NO, где отмечено повышение С/Д на 11,2% ( $p < 0,05$ ) – от  $3,59 \pm 0,64$  (до лечения) до  $4,04 \pm 0,72$  (после лечения), что позволило достичь показателя в контрольной группе ( $4,10 \pm 0,20$ ). У пациенток II группы также диагностировано снижение диастолического компонента кровотока в СМА,

что проявилось повышением С/Д до  $3,87 \pm 0,34$  (на 6,5%,  $p < 0,05$ ), однако, несмотря на положительную динамику, не удалось достичь показателя контрольной группы. В тоже время, у женщин III группы установлено отсутствие тенденции к нормализации кровотока в СМА.

#### ВЫВОДЫ

1. Разработанный комплекс лечебных мероприятий с применением донатора NO (тиворгин) позволил снизить общую частоту нарушений материнско-плодовой гемодинамики почти в 2 раза и нормализовать маточно-

плацентарно-плодовый кровоток у 48,5% беременных, что доказывает его патогенетическую направленность и высокую клиническую эффективность.

2. Стандартная фармакотерапия по схеме локального протокола способствовала нормализации показателей материнско-плодового кровообращения только у 33,3% (10) женщин, что в 1,5 раза меньше относительно показателей в I группе, и снизила общую частоту гемодинамических изменений фето-плацентарного комплекса со 100,0% до 66,7%.

3. Полное отсутствие лечебных мероприятий привело к ухудшению доплерометрических показателей кровотока с развитием критических нарушений у 15,0% беременных, что свидетельствует о целесообразности медикаментозной коррекции перфузионных нарушений в системе «мать-плацента-плод».

4. Нарушения маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики могут и должны корректироваться. Тивортин (L-аргинин) как донатор оксида азота оказывает выраженное влияние на состояние сосудистого тонуса, как маточных артерий, так и артерий пуповины, способствуя нормализации гемодинамики в системе «мать-плацента-плод» [2, 8]. Полученные результаты доказали клинко-патогенетическую обоснованность применения L-аргинина для профилактики акушерских и перинатальных осложнений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Агеева М. И. Допплерометрическое исследование в акушерской практике / М. И. Агеева. – М. : Видар-М, 2000. – 112 с.

2. Бабушкина А. В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины / А. В. Бабушкина // Український медичний часопис. – 2009. – № 6 (74). – С. 43–48.

3. Иванова О. Ю. Механизмы формирования гемодинамической системы мать-плацента-плод при физиологическом и осложненном течении беременности : дис. ...д-ра мед. наук : 14.00.01 / Иванова Оксана Юрьевна ; ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» МЗ и соц. развития РФ. – М., 2011. – 285 с.

4. Клінічний протокол з акушерської допомоги «Дистрес плода при вагітності та під час пологів» : Наказ МОЗ України від 27.12.2006 № 900. – К., 2006. – 9 с.

5. Кулаков В. А. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии : руководство для практикующих врачей / Под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Серова. – М. : Литтера, 2008. – 152 с.

6. Липатов И. С. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации / И. С. Липатов, Ю. В. Тезиков // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 52–59.

7. Милованов А. П. Клиническая, ультразвуковая и морфологическая характеристика хронической плацентарной недостаточности / А. П. Милованов, А. К. Кириченко // Архив патологии. – 2010. – № 1. – С. 3–6.

8. Boger R. H. The pharmacodynamics of L-arginine / R. H. Boger // Journal of Nutrition. – 2007. – Vol. 137. – P. 1650–1655.

9. Vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in intrauterine growth-restricted fetus and neonates / A. Malamitsi-Puchner, T. Bousicou, E. Economou [ et al. ] // Mediators of Inflammation. – 2005. – № 5. – P. 250–260.