

УДК 615.27:618.3-08:616.361

© В. В. Сімрок, Т. Ф. Корява, 2012.

L-АРГІНІН В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ВАГІТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ НА ТЛІ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ ПАТОЛОГІЇ

В. В. Сімрок, Т. Ф. Корява*Кафедра акушерства та гінекології (зав. – професор В. В. Сімрок), Державний заклад «Луганський державний медичний університет», м. Луганськ.*

L-ARGININ IN COMPLEX THERAPY OF PLACENTAL DYSFUNCTION IN PREGNANT WOMEN WITH PRECLAMPSIA ON THE BACKGROUND OF HEPATOBILIARY PATHOLOGY

V. V. Simrok, T. F. Koryavaya

SUMMARY

On the basis of the conducted research it is determined that morphometabolic disturbances in the placenta correlate with the disturbance of antenatal indices of the condition of the fetus. The use of L-arginin in pregnant women with preeclampsia on the background of the hepatobiliary pathology led to the exact increase of active metabolites of nitric oxide in the eutheria. Improvement of the metabolic function of the placenta increases the indices of the vascular resistance. In the uterine artery, umbilical and spinal arteries of the fetus that was clinically characterized by the improvement of the condition of the fetus and perinatal outcome of the pregnancy.

L-АРГІНІН В КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У БЕРЕМЕННИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ НА ФОНЕ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ ПАТОЛОГІЇ

В. В. Сімрок, Т. Ф. Корява

РЕЗЮМЕ

На основі проведеного дослідження встановлено, що морфометаболічні порушення в плаценті корелюють з порушеннями антенатальних показателів стану плода. Використання L-аргініну у вагітних з преєклампсією на фоні гепатобіліарної патології привело до достовірного збільшення в гомогенаті плацентарної тканини активних метаболітів NO (NO_x), покращенню метаболічної функції плаценти, підвищенню показателів судинного опору в маточній артерії, артерії пуповини та середньої мозкової артерії плода, що клінічно характеризувалося покращенням стану плода та перинатального исходу вагітності.

Ключові слова: преєклампсія, гепатобіліарна патологія, L-аргінін, NO.

Проблема плацентарної дисфункції (ПД) і до тепер не втратила своєї актуальності в акушерській та неонатальній практиці, а питання корекції плацентарних порушень до цього часу остаточно не вирішені і продовжують привертати увагу вчених.

Преєклампсія є одним із головних факторів розвитку ПД, характерним для сучасних умов є поєднання преєклампсії та екстрагенітальної патології. За даними літературних джерел, частота ПД у вагітних з преєклампсією коливається від 30,6% до 51,5%, у вагітних з преєклампсією на тлі гепатобіліарної патології (ГБП) – до 75,0% [1].

Одним із механізмів розвитку порушень гемодинаміки в системі мати-плацента-плід є формування ендотеліальної дисфункції [5, 7]. Результатами багаточисленних наукових досліджень доведено, що NO, який синтезується ендотеліальними клітинами, є регулятором тону

судин та агрегації тромбоцитів [7]. В організмі людини NO утворюється із амінокислоти L-аргініна: $L\text{-Arginin} + NADPH_2 + O_2 \rightarrow NO + LCitrullin$. NO утворюється з L-аргініну ферментом NO-синтазою, яка переважно знаходиться (NO-синтаза III) в ендотеліальних клітинах. І, якщо говорити про механізми впливу на даний процес, стає очевидним те, що впливати на активність фермента NO-синтаза практично неможливо [3, 6, 7]. Найбільш оптимальним є введення субстрату оксиду азоту – аргініну. Тобто, з вищевикладеного цілком логічно можна зробити припущення, що застосування аргініну у вагітних з преєклампсією в поєднанні з гепатобіліарною патологією з метою корекції плацентарної дисфункції є патогенетично обґрунтованим та перспективним.

Метою роботи було вивчення ефективності L-аргініну в комплексній терапії плацентарної дисфункції у вагітних з преєклампсією в поєднанні з гепатобіліарною патологією.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Нами було обстежено 126 вагітних з преєклампсією в поєднанні з ГБП, у яких, за даними ультразвукового дослідження (УЗД), реєструвалась ПД: основна група – 41 вагітна, отримували окрім стандартної терапії (Наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004 року) L-аргінін (тівортін) – 4,2% розчин по 100 мл 1 раз на день протягом 5 діб поспіль і потім внутрішньо по 1 десертній ложці 3 рази на день протягом 10-15 діб, залежно від досягнутого ефекту. Групу порівняння склали 41 пацієнтка, що отримувала лікування відповідно протоколу. Третю (контрольну) групу склали 44 здорові вагітні того ж терміну вагітності та тієї ж популяції.

Всі групи хворих, які знаходилися під наглядом, були рандомізовані за віком, тривалістю та клінічними проявами захворювання. Лікування вагітних проводилося в умовах пологового стаціонару.

Критеріями ефективності запропонованої терапії було: зміни рівня стабільних метаболітів оксиду азоту ($\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$) в гомогенаті тканини плаценти; показників матково-плацентарно-плодового кровообігу при УЗД (швидкість кровообігу в маткових артеріях (МА), в артеріях пуповини (ПА) та середній мозковій артерії (СМА), оцінку кривих швидкостей кровообігу проводили шляхом визначення систоло-діастолічного

співвідношення (С/Д) у кожній з вищесказаних судин.

Для визначення рівня стабільних метаболітів оксиду азоту ($\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$) був застосований спектрофотометричний метод (при $\lambda=540$ нм на СФ-UNICO 2800 UV/VIS), оснований на реакції нітритів з реактивом Грісса. Вміст нітрит- і нітрат-іонів (кмоль/мл) розраховували за спеціальною формулою [4].

Ультразвукове дослідження (Esaote Technos MP 2004 Genua/Italy) проводили трансабдомінальним датчиком з частотою сканування 3,5-7,5 МГц при оцінці фетоплацентарного комплексу із застосуванням пульсуючої доплерівської хвилі [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При дослідженні гомогенату плаценти обстежених груп вагітних було зареєстровано зниження рівня стабільних метаболітів NO (NO_x) у вагітних основної та групи порівняння у 1,4 рази в порівнянні з пацієнтками контрольної групи відповідно ($p<0,05$) (табл. 1).

Після проведеної терапії у вагітних основної групи відмічено достовірне збільшення рівня NO_x до $15,32\pm 0,02$ мл/кг що наближалось до показників контрольної групи в порівнянні з пацієнтками групи порівняння, де рівень NO_x склав $6,86\pm 0,02$ та практично не відрізнявся від даних, які реєструвались до лікування ($p<0,05$).

Таблиця 1

Динаміка рівня в гомогенаті тканини плаценти стабільних метаболітів оксиду азоту ($\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$) у вагітних вивчаємих груп ($M\pm m$)

Вивчені показники	Групи вагітних				
	Основна (n=41)		Порівняння (n=41)		контрольна (n=44)
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
NO_2^-	0,94±0,01	4,92±0,03*	0,94±0,01*	0,99±0,01*	4,23±0,03*
NO_x	6,76±0,02	15,32±0,02*	6,78±0,02*	6,86±0,02*	15,3±0,02*
NO_3^-	5,67±0,01	10,79±0,01*	5,65±0,01*	5,87±0,03*	10,89±0,01*

Примітка: * – вірогідність між показником до і після лікування в кожній групі при $p<0,05$; p – вірогідність відмінності між показником після лікування в основній, порівняння та контрольній групах.

Проведене дослідження дозволило встановити, що використання L-аргініну в комплексній терапії ПД у вагітних з преєклампсією в поєднанні з ГБП сприяє чітко вираженій позитивній динаміці клінічних проявів, що відображалось у збільшенні частоти серцевих скорочень плода в середньому у 2 рази у вагітних основної групи та практично дорівнювали показникам контрольної групи, та у 1,5 разів – вагітних групи порівняння ($p<0,05$) (табл. 2). Відмічено достовірне підвищення

бальної оцінки біофізичного профілю плода (БПП) у вагітних основної групи в порівнянні з пацієнтками групи порівняння ($p<0,05$), але бальна оцінка БПП у пацієнток основної групи була дещо вищою та дорівнювала показникам контрольної групи. У вагітних групи порівняння також було зареєстровано збільшення бальної оцінки БПП, але дані показники були нижче в порівнянні з основною та контрольною групами вагітних ($p<0,05$).

Таблиця 2

Вплив запропонованої терапії на клінічні та ультразвукові показники у обстежених групах вагітних (M±m)

Вивчені показники	Групи вагітних				
	Основна (n=41)		Порівняння (n=41)		Контрольна (n=44)
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
Частота серцевих скорочень плода за даними аускультатії	125,0±13,4	155,0±14,5*	124,0±12,7	139,0±12,8*	158,0±12,1*
БПП	6,1±0,9	8,2±0,8*	6,0±1,0	7,2±0,7*	8,9±1,2*

Примітка: * – вірогідність між показником до і після лікування в кожній групі при $p < 0,05$; р – вірогідність відмінності між показником після лікування в основній, порівняння та контрольній групах.

Отже, у вагітних основної групи після отриманого комплексного лікування із застосуванням L-аргініну, зареєстровано покращення показників кровообігу в системі «мати-плацента-плід», за

даними клінічного та УЗ моніторингу, тоді як в групі порівняння більш ніж у половини пацієток на цей час зберігались ознаки порушення кровообігу в системі «мати-плацента-плід».

Таблиця 3

Систолю-діастолічне співвідношення у вагітних з преєклампсією в поєднанні з ГБП (M±m)

С/Д	Групи вагітних				
	Основна (n=41)		Порівняння (n=41)		Контрольна (n=44)
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
в МА	2,47±0,09	1,70±0,09*	2,37±0,08	1,22±0,17*	1,70±0,09*
в ПА	2,59±0,07	2,23±0,11*	2,65±0,05	2,36±0,32*	2,23±0,11*
в СМА	3,93±0,06	3,48±0,29*	3,81±0,07	3,61±0,25*	3,48±0,29*

Примітка: * – вірогідність між показником до і після лікування в кожній групі при $p < 0,05$; р – вірогідність відмінності між показником після лікування в основній, порівняння та контрольній групах.

Оцінюючи стан гемодинаміки в маточно- та плодово-плацентарному комплексі, у вагітних основної групи відмічено покращення показників кровообігу в системі «мати-плацента-плід», а саме С/Д співвідношення в МА знизилася у 1,3 рази, тоді як в групі порівняння був достовірно меншим й практично не змінився (до лікування – 2,37±0,08, після – 1,22±0,17); в ПА – у 1,1 рази та в СМА – у 1,2 рази в порівнянні з показниками групи порівняння ($p < 0,05$) (табл. 3). Доплерографічне дослідження кровоплину в МА, ПА та СМА плода у 72,0% вагітних основної групи виявило достовірне збільшення показників судинного опору та майже наближались до показників контрольної групи в порівнянні з пацієтками групи порівняння, де наведені показники були гіршими.

Прогресування плацентарної недостатності реалізувалося розвитком синдрому затримки розвитку плода: у вагітних основної групи спостерігалася в 2,4±1,2% (1 вагітна), тоді як в групі порівняння – у 12,1±1,1% (5 вагітних) та не було зареєстровано у пацієток контрольної групи ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

1. Поєднання преєклампсії та гепатобілярної патології обумовлює морфо-метаболичні зміни в плаценті з порушенням компенсаторно-приспосовних механізмів та розвитком плацентарної дисфункції, синдрому затримки розвитку плода, дистресу плода під час вагітності та пологах, погіршуючи тим самим перинатальні показники.

2. Порушення метаболічної функції плаценти корелювали з порушеннями антенатальних показників стану плода. Застосування L-аргініну у вагітних з преєклампсією в поєднанні з гепатобілярною патологією сприяло достовірному збільшенню в гомогенаті тканини плаценти активних метаболітів оксиду азоту, покращенню метаболічної функції плаценти, збільшенню показників судинного опору у маткових артеріях, артеріях пуповини та середньо-мозковій артерії плода, що в клінічному плані характеризувалося поліпшенням стану плода та перинатального виходу вагітності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Діагностика та лікування плацентарної недостатності : методичні рекомендації / Б. М. Венцківський, В. М. Запорожан, А. В. Заболотна [та ін.] – К. : Київський університет, 2004. – 23 с.
2. Маркін Л. Б. Доплерометрія в акушерстві: гемодинамічні особливості функціональної системи мати-плацента-плід / Л. Б. Маркін, К. Л. Шатилович, Н. Е. Надоршина // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 1 (30). – С. 36–39.
3. Analysis of nitrate, nitrite and ¹⁵N-nitrate in biological fluids / L. C. Green, D. A. Wagner, J. Glogowski [et al.] // *Anal. Biochem.* – 1982. – Vol. 126 (1). – P. 131–138.
4. Creager M. A. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans / M. A. Creager, S. J. Gallagher, X. J. Girerd // *J. Clin. Invest.* – 1992. – № 90 (4). – P. 1248–1253.
5. Myatt L. Oxidative stress in the placenta / L. Myatt, X. Cui // *Histochem Cell Biol.* – 2004. – № 122 (4) – P. 369–382.
6. Vascular function in preeclampsia / M. J. Van Wijk, K. Boer, K. Kublickiene [et al.] // *Cardiovascular Research.* – 2000. – Vol. 47. – P. 38–48.
7. Yinon D. Pre-eclampsia is associated with sleep-disordered breathing and endothelial dysfunction / D. Yinon, L. Lowenstein, S. Suraya // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 328–333.