

УДК 618.3-008.6-08»312»

© И. А. Жабченко, А. Г. Цыпкун, А. М. Жицкий, 2012.

## РОЛЬ ДОНАТОРОВ ОКСИДА АЗОТА В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

**И. А. Жабченко, А. Г. Цыпкун, А. М. Жицкий***Отделение патологии беременности и родов (зав. – д.мед.н. И. А. Жабченко), Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев.*

### ROLE OF DONORS OF OXIDE OF NITROGEN IN COMPLEX OF CURATIVE MEASURES AT PREECLAMPSIA

**I. A. Zhabchenko, A. G. Tsipkun, A. M. Zhitskiy**

#### SUMMARY

To the article modern literary data are driven about the role of oxide of nitrogen in pathogeny of late gestosis. On the basis of undertaken clinical studies drawn conclusion about positive influence of preparation of glutargin on a vascular wall, uterine-placental and placenta-fruit blood stream, and, as a result, improvement of the state of mother and fruit. It is suggested to plug glutargin in the complex of treatment of pregnant with a late gestosis.

### РОЛЬ ДОНАТОРІВ ОКСИДУ АЗОТУ В КОМПЛЕКСІ ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАХОДІВ ПРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

**І. А. Жабченко, А. Г. Ципкун, О. М. Жицький**

#### РЕЗЮМЕ

У статті наведено сучасні літературні дані щодо ролі оксиду азоту в патогенезі пізніх гестозів. На підставі проведених клінічних досліджень зроблено висновок про позитивний вплив препарату глутаргін на судинну стінку, матково-плацентарний та плацентарно-плодовий кровообіг, та, як наслідок, покращення стану матері та плода. Пропонується включати глутаргін до комплексу лікування вагітних з пізнім гестозом.

**Ключевые слова:** беременность, гестоз, преэклампсия, оксид азота, глутаргин, 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]. 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.

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]. 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].

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 ее 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]. 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]. 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].

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].

Целью данного исследования являлась оценка эффективности и переносимости препарата глутаргин, раствор 4% для инъекций в ампулах по 5 мл производства ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», используемого при поздних гестозах у беременных.

Глутаргин представляет собой соль аргинина и глутаминовой кислоты, которые играют важную роль в обеспечении биохимических процессов нейтрализации и выведения из организма высокотоксичного метаболита обмена азотистых веществ – аммиака. Гипоаммониемические эффекты препарата реализуются путем активации обезвреживания аммиака в орнитиновом цикле синтеза мочевины, связывания аммиака в нетоксичный глутамин, а также усиления

выведения аммиака из центральной нервной системы и его экскреции из организма. Благодаря этим свойствам глутаргина снижаются общетоксические, в том числе нейротоксические, эффекты аммиака. Глутаргин оказывает также гепатопротекторное действие, обусловленное антиоксидантными, антигипоксическими и мембраностабилизирующими свойствами, положительно влияет на процессы энергообеспечения в гепатоцитах.

При патологии беременности, благодаря эндотелийпротективному действию, глутаргин 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 глутаргина улучшается материнско-плодовая гемодинамика, снижается внутриутробная гипоксия плода [1, 2]. При патологии беременности препарат проявляет также антиоксидантную и гепатопротекторную активность, выступает в качестве неспецифического метаболического регулятора обменных процессов. Благодаря этим свойствам глутаргина в период беременности снижается уровень циркулирующих в крови иммунных комплексов, уменьшается выраженность синдрома «метаболической» интоксикации и иммунотоксикоза, повышаются компенсаторно-приспособительные реакции организма.

Глутаргин не оказывает эмбриотоксических, гондотоксических, мутагенных и тератогенных эффектов, не вызывает аллергических и иммунотоксических реакций. Относительными противопоказаниями к его применению являются лихорадочные состояния, повышенная возбудимость, тяжелые нарушения фильтрационной (азотовыделительной) функции почек [1, 2].

#### 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 ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» 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 преэкламп-

сия 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 глутаргин, раствор 4% для инъекций в ампулах по 5 мл производства ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», на фоне базисной терапии, и контрольную, получавшую только базисную терапию.

Пациенткам обеих групп назначалось базисное лечение, включающее: при диастолическом АД  $\geq 100$  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.

Глутаргин, раствор 4% для инъекций в ампулах по 5 мл производства ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье»: 50 мл препарата глутаргин растворяли в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводили внутривенно капельно со скоростью 60-70 капель в минуту. Указанную процедуру производили ежесуточно на протяжении 10 дней.

Пациенткам, принимающим участие в исследовании, было разрешено принимать препараты, постоянно используемые для лечения сопутствующих заболеваний 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 19 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% – повторнородящих. При изучении ги-

некологического 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 абортыв 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, аденогенитальный 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 объективное 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

Характер распределения отеков	Группа женщин			
	основная (n=54)		контрольная (n=54)	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Отсутствие	-	-	-	-
Отеки стоп и голеней	54	100,0	54	100,0
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).

Таблица 2

Характер жалоб	Группа женщин			
	основная (n=54)		контрольная (n=54)	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
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	-	-	-	-

До начала лечения производилась оценка состояния плода. Дистресс плода выявлен у 38,9%, синдром задержки роста 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.

Таблица 3

Состояние плода	Группа женщин			
	основная (n=54)		контрольная (n=54)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
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	-	-	-	-

До начала исследования был проведен мониторинг состояния плода с использованием метода кардиотокографии. У 38,8% обследованных выявлена гипоксия плода, что выражалась в снижении амплитуды осцилляций, вариабельности ритма, редкими акселерациями 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 глутаргин, 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, включенных 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 глутаргина 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 женщин			
	основная (n=54)		контрольная (n=54)	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Белок не обнаружен	43	79,6	34	63,0
Микроальбуминурия <0,3 г/сутки	10	18,5	18	33,3
Албуминурия >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» соответствовали 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 сравниваемых 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 глутаргин, по сравне-

нию 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 состояния 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 глутаргин, что позволяет широко использовать его в терапии и профилактике поздних гестозов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бабак О. Я. Глутаргин – фармакологическое действие и клиническое применение / Бабак О. Я., Фролов В. М., Харченко Н. В. – Элтон-2, Харьков-Луганск, 2005. – 456 с.

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.