

Патогенетически обоснованная терапия гестационного пиелонефрита

В.А.Климов, В.В.Чуб, Я.Н.Кремінський

Луганський державний медичний університет
Луганськ, Україна

Целью исследования было установить роль эндотелиальных факторов в патогенезе синдрома задержки внутриутробного развития плода при гестационном пиелонефрите, разработать методы эффективной коррекции эндотелиальной дисфункции. Уровень простациклина, тромбоксана, фактора Виллибранта, эндотелина-1, тромбомодулина, фибронектина в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа. Оценка активности синтеза оксида азота проводилась на основании определения в крови суммарного количества нитратов и нитритов в нитритном тесте. При синдроме задержки развития плода выявлена выраженная гиперкоагуляция с угнетением антикоагулянтной и фибринолитической систем в сравнении с неосложненной беременностью. Изменения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза имеют ступенчатый характер, зависящий от тяжести задержки внутриутробного развития. В плазме крови матери обнаруживаются достоверные показатели эндотелиальной дисфункции, коррелирующие с тяжестью фетоплацентарной недостаточности. Включение в комплекс лечения комбинации монурала, фраксипарина, магне-В₆ и нитроглицерина позволяет повысить клиническую эффективность терапии в 2,1 раза, нормализовать показатели эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: беременность, пиелонефрит, задержка внутриутробного развития, эндотелиальные факторы.

ВВЕДЕНИЕ

Среди экстрагенитальной патологии у беременных заболевания почек занимают второе

место после сердечно-сосудистой патологии. В Украине за последние 10 лет патология почек у беременных возросла с 1,6 до 8,2%. Существенное место среди почечных недугов занимает гестационный пиелонефрит, частота которого в различные сроки беременности достигает 48-50% от патологии мочевыводящей системы.

Гестационный пиелонефрит приводит к серьезным осложнениям течения беременности, родов и послеродового периода, приводя к развитию преждевременных родов (45,2%), гнойно-септических заболеваний (24,1%), фетоплацентарной недостаточности (67,4%) и синдрома задержки внутриутробного развития (ЗВУР) плода (25,6%). Высокая частота и степень тяжести акушерских и перинатальных осложнений данной патологии обуславливают актуальность изучения особенностей патогенеза и методов эффективной терапии гестационного пиелонефрита.

Синдром задержки развития плода является одной из наиболее частых причин перинатальной заболеваемости и смертности. В акушерской практике данная патология встречается в 5-17,6% случаев [1]. Функциональная несостоятельность плаценты служит основной причиной ЗВУР. Фетоплацентарная недостаточность (ФПН) приводит к перинатальной смертности, способствует высокой частоте соматических и инфекционных заболеваний новорожденных, служит причиной нарушения физического и умственного развития ребенка. У 65% новорожденных, перенесших ФПН, отмечаются различные перинатальные поражения. Перинатальная смертность среди доношенных новорожденных составляет 10,3%, среди недоношенных – 49%.

Целью данного исследования явилось установить роль эндотелиальных факторов в патогенезе синдрома задержки развития плода, разработать методы эффективной коррекции эндотелиальной дисфункции.

ТАБЛИЦА 1

Показатели свертывающей системы в плазме крови исследуемых женщин (M±m)

Показатели	КГ, n=20	Основная группа, n=50				
		До лечения			После лечения	
		1 подгр.	2 подгр.	3 подгр.	1 кл. гр.	2 кл. гр.
I фаза свертывания						
Время свертывания крови, мин.	5,4±0,1	5,3±0,2	4,6±0,2*	3,8±0,2*	5,1±0,2	4,9±0,1*
Время рекальцификации, с	97,1±1,9	95,2±1,2	92,3±1,7*	87,4±2,1	95,1±1,0	92,1±0,9*
Активированное время рекальцификации, с	64,2±2,4	63,1±2,1	68,5±1,6	70,2±2,4*	63,2±1,4	69,4±1,0*
Толерантность плазмы к гепарину, мин.	3,6±0,2	3,7±0,1	4,19±0,3*	5,3±0,2*	3,65±0,2	4,2±0,2*
II фаза свертывания						
ПТИ, %	102,1±2,1	109,3±2,2	118,1±1,9	121,4±2,2	105,1±2,1	111,2±1,2*
Ф-р Хагемана, %	127,2±1,1	131,2±2,1	141,4±1,3*	121,4±2,2*	130,1±2,3	134,2±2,1*
Фактор X, %	118,4±2,3	119,6±1,2	129,3±2,1*	141,2±2,6*	121,2±1,3	126,4±1,6*
Антигемофильный фактор А, %	206,7±5,6	213,5±4,2	234,2±4,1*	245,6±4,3*	209,2±4,2	227,3±3,2*
Антигемофильный фактор В, %	134,2±3,4	137,3±2,6	147,8±2,5*	154,3±3,1*	137,2±2,3	144,2±2,1*
Антигемофильный фактор С, %	91,2±2,6	95,4±2,1	102,3±1,8*	109,2±1,9*	93,2±1,6	99,3±1,4*
Протромбин, %	112,1±3,2	115,1±2,7	119,3±2,5*	126,3±2,1*	115,2±2,1	121,2±2,0*
Проакцелерин, %	111,4±2,1	116,4±2,3	128,3±2,7*	135,2±2,4*	113,2±1,1	120,3±1,5*
Прокоагулин, %	209,4±3,1	211,1±2,8	217,3±7*	225,6±2,4*	210,4±2,1	218,4±1,6*
III фаза свертывания						
Активированное тромбопластиновое время, с	34,1±0,6	20,2±0,3*	18,6±0,4*	15,4±0,3*	30,2±1,0*	26,4±0,3*
Тромбин. время, с	37,4±1,2	30,6±0,4	28,1±0,6*	25,4±1,2*	39,3±0,4	31,2±0,9*
Фибрин, г/л	9,8±0,6	10,2±0,2	15,6±1,1*	16,1±2,2*	10,6±0,8	14,1±0,9*
Фибриноген, г/л	4,76±0,34	4,9±0,6	5,8±0,5	6,2±0,4	4,8±0,5	5,4±0,3*

Примечание: * – p<0,05 в сравнении с контрольной группой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 70 беременных в сроке 28-36 недель беременности. Основную группу составили 50 беременных с гестационным пиелонефритом в сочетании с синдромом задержки развития плода, подтвержденным с использованием клинических и ультразвуковых методов диагностики. У всех женщин ЗВУР протекал на фоне фетоплацентарной недостаточности и хронической внутриутробной гипоксии плода. В зависимости от тяжести ЗВУР основная группа была разделена на три подгруппы: 1 подгруппа – ЗВУР I степени (n=20), 2 подгруппа – ЗВУР II степени (n=20), 3 подгруппа – ЗВУР III степени (n=10). Во всех случаях наблюдалась ЗВУР по асимметричному типу. Методом случайной выборки беременные основной группы разделены на 1 и 2 клинические группы. В 1 группу вошли 20 беременных, получавших терапию антибактериальным препаратом монурал (1 пакет перорально за 2 часа до еды с повторным приемом через 24 часа) в сочетании с комплексом препаратов, влияющих на реологию крови и тонус сосудов: фраксипарин (0,3 мл подкожно 1 раз в день 10 суток), магне-В₆ (по 1 драже 3 раза в день в течение 30 дней), нитроглицерин (5,0 в/в капельно в 200 мл изо-

тонического раствора натрия хлорида со скоростью 10 кап./мин.). Во 2 группу вошли 30 беременных, получавших стандартную терапию.

Монурал – антибактериальный препарат широкого спектра действия, эффективный против штаммов возбудителей инфекций мочевыводящих путей, резистентных к другим антибактериальным препаратам: E.Coli, Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas, Staphylococcus. Монурал действует бактерицидно на пенициллиназоустойчивые штаммы, оказывает антиагрегивное действие. Включение фраксипарина в комплекс терапии обусловлено его длительным антитромботическим эффектом. Использование магне-В₆ позволяет ликвидировать дефицит ионов Mg²⁺, стабилизировать мембрану тромбоцитов и улучшить маточно-плацентарное кровообращение. Внутривенное введение нитроглицерина направлено на ликвидацию дефицита оксида азота и оказывает выраженный сосудорасширяющий эффект с улучшением перфузии плаценты.

Контрольную группу (КГ) составили 20 беременных без сопутствующей акушерской патологии.

Состояние свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем оценивали с использованием стандартных методик [2, 3]. Уровень простоциклина, тромбосана, фактора Вил-

ТАБЛИЦА 2

Показатели антикоагулянтной и фибринолитической систем
в плазме крови исследуемых женщин (M±m)

Показатели	КГ, n=20	Основная группа, n=50				
		До лечения			После лечения	
		1 подгр.	2 подгр.	3 подгр.	1 кл. гр.	2 кл. гр.
Антикоагуляционная система						
Антитромбин III, с	147,1±2,4	124,2±3,1*	97,2±2,6*	89,2±2,9*	143,1±2,4	135,1±2,0*
Активность протеина С, %	124,1±3,2	106,1±2,4*	101,2±2,1	96,8±1,9*	120,1±2,1	110,1±2,6*
Активность протеина S, %	110,4±1,3	101,2±1,2*	97,5±1,0*	92,3±1,0*	107,4±1,7	101,2±1,3*
Гепарин, с	9,2±0,4	8,7±0,2	8,0±0,3*	7,4±0,3*	9,0±0,3	8,2±0,2*
Фибринолитическая система						
Пламиноген, г/л	152,4±2,6	142,3±1,4*	136,7±2,3*	132,2±2,3*	147,3±2,3	138,1±2,4*
Время лизиса сгустка	280,2±2,7	296,4±1,9*	299,2±1,2*	309,2±1,4*	283,1±2,3	295,4±2,6*
L2-микрोगлобулин, %	105,3±1,7	101,2±1,0	98,4±1,2*	93,4±0,8*	100,2±3,1	96,1±1,2*
L1-микрोगлобулин, %	109,4±1,3	103,5±1,2	97,3±0,9*	94,3±1,2	105,2±1,1	99,3±1,2*
C1-инактиватор, %	112,7±3,2	118,2±2,1	124,2±2,3*	129,3±1,7*	114,3±2,0	121,2±2,1*
Тромбофилическое состояние						
Продукты деградации фибрина, мкг/мл	1,2±0,3	2,8±0,2*	4,7±0,8*	12,6±1,4*	1,5±0,1	2,1±0,3*
Протаминный тест	-	+	+ / ++	++ / +++	+	+ / ++
Этаноловый тест	-	+	+ / ++	++ / +++	+	+ / ++
Неактивный комплекс T-AT III	4,5±0,9	10,6±1,2*	12,5±1,2*	14,8±1,4*	5,1±0,6	7,4±0,8*
Фрагменты протромбина	0,84±0,03	1,06±0,08*	1,26±0,06*	1,54±0,04*	0,89±0,1	0,99±0,04*
Фибриноген В	-	- / +	+ / ++	++	±	±
Свойства кровяного сгустка						
Ретракция сгустка, %	43,4±2,1	45,2±1,7	48,4±1,1*	51,2±3,4*	43,2±1,3	47,1±1,2*
Фибриназа XIII, с	74,5±1,2	70,1±0,8	67,4±1,3*	65,7±1,2*	72,1±0,9	67,3±1,1*

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

либранта, эндотелина-1, тромбомодулина, фибронектина в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител фирмы «Amersham pharmacie biotech» (Великобритания). Оценка активности синтеза оксида азота проводилась на основании определения в крови суммарного количества нитратов и нитритов. Полученные результаты обработаны статистически с использованием программы «Statistica 6,0».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное клиническое обследование позволило определить ведущие жалобы у беременных основной группы: общее недомогание (99,7%), боль в поясничной области (96,6%), положительный симптом Пастернацкого (98,3%), болезненные (40%) и учащенные мочеиспускания (50%), отеки на лице (82,5%). У 26,6% обследованных в анамнезе отмечались заболевания мочевыводящей системы. У 50% обследованных беременных отмечаются анемия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ, что свидетельствует об остроте воспалительного процесса в почках и влиянии на синтез эритропоэтина.

У 48,3% женщин отмечалась гипопозостенурия, а у 30% – гиперстенурия, которые сочетались с протеинурией, что свидетельствовало о поражении фильтрационно-концентрационной функции почек. Только у 25% беременных с гестационным пиелонефритом не выявлено протеинурии, у 13% пациенток показатель протеинурии превышал 0,165 г/л, что свидетельствовало о присоединении позднего гестоза. При цитологическом исследовании осадка мочи эритроциты выявлены в 40,4% случаев, лейкоцитурия – у всех обследованных женщин.

При бактериологическом исследовании мочи истинная бактериурия (более 100 тысяч микробных тел в 1 мл мочи) выявлена у 32,6% беременных, у 40% – низкая бактериурия (до 20 тыс. микробных тел в 1 мл мочи). У 27,4% женщин степень бактериурии была критической (2×10^5 микробных тел в 1 мл мочи). Среди выявленной микрофлоры доминировали кишечная палочка (77,9%), стафилококк (99,4%), грибы рода Кандида (4,3%), стрептококк (3,1%).

У беременных с гестационным пиелонефритом в сочетании со ЗВУР при исследовании свертывающей системы крови наблюдалась выраженная склонность к гиперкоагуляции, коррелирующая с тяжестью ЗВУР. Результа-

ТАБЛИЦА 3

Особенности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (M±m)

	КГ, n=20	Основная группа, n=90				
		До лечения			После лечения	
		1 подгр.	2 подгр.	3 подгр.	1 кл. гр.	2 кл. гр.
Адгезия тромбоцитов, %	49,9±2,9	64,2±2,1*	70,4±2,2*	54,1±2,6	51,1±2,2	56,7±2,1
Спонтанная агрегация тромбоцитов	12,1±0,9	21,4±2,2*	31,2±2,0*	22,4±2,1	13,2±0,9	19,2±1,2*
Индукцированная агрегация тромбоцитов:						
АДФ 2,0 мкМ, %	76,4±2,2	84,5±1,2*	89,6±2,3*	79,2±2,1	78,6±2,1	83,1±1,9*
АДФ 1,0 мкМ, %	61,1±1,9	68,4±1,2*	71,6±2,1*	54,3±2,3	62,1±1,3	68,4±1,3*
АДФ 0,5 мкМ, %	35,2±1,6	45,2±1,6*	56,8±2,2*	37,2±1,4	37,2±1,8	46,3±1,0*
АДФ 0,25 мкМ, %	26,0±2,0	31,8±0,6*	36,7±1,6*	26,6±3,2	27,3±1,2	32,1±0,9
Коллаген, %	105,3±2,5	114,1±2,0*	126,2±1,4*	108,1±3,5	107,3±1,4	115,3±1,2*
Ристоминин, %	79,3±2,1	88,4±1,3*	94,5±1,3*	81,4±2,6	80,2±1,7	87,4±1,2*
Арахидоновая кислота, %	97,5±1,9	105,2±2,3*	114,6±4,3*	99,1±3,2	98,3±1,8	106,3±2,1*
Адреналин 5,0 мкМ, %	102,6±2,1	110,6±1,9*	115,3±2,4*	104,5±3,1	104,3±1,7	111,3±1,6*
Адреналин 2,5 мкМ, %	85,3±3,2	98,6±2,1*	105,3±1,6*	87,5±2,3	87,3±1,4	95,3±1,2*

Примечание: * – p<0,05 в сравнении с контрольной группой.

ты исследования свертывающей системы представлены в табл. 1.

При исследовании противосвертывающей и фибринолитической систем у беременных со ЗВУР отмечался выраженный дисбаланс показателей, способствующий поддержанию гиперкоагуляционного состояния крови. Указанные нарушения имеют прямую корреляционную связь с тяжестью ЗВУР и гестационного пиелонефрита. Результаты исследования антикоагулянтной и фибринолитической систем представлены в табл. 2.

Особенности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза представлены в табл. 3. Гиперреактивность тромбоцитов, индуцированная АДФ, свидетельствует о повышении их первичной обратимой агрегации. Усиление агрегации с ристоминином указывает на повреждение субэндотелиальных сосудов, с коллагеном — характеризует активацию фазы секреции тромбоцитов, приводящую к нарастанию коли-

чества активированных кровяных пластинок (феномен «снежного кома»). Увеличение агрегационных показателей при стимуляции адреналином указывает на повышенную реакцию высвобождения тромбоцитарных факторов адгезии, а арахидоновой кислотой — на увеличение продукции тромбоксана.

При развитии синдрома задержки развития плода на фоне гестационного пиелонефрита наблюдаются нарушения как в свертывающей, так и в противосвертывающей и фибринолитической системах крови. Эти нарушения можно объединить в следующие группы:

1. При ФПН на фоне хронической внутриутробной гипоксии плода и ЗВУР I-II степени отмечается увеличение адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов, что свидетельствует об истощении компенсаторных механизмов регуляции агрегатного состояния крови, поражении сосудистой стенки с обнажением коллагена, нарушении метаболизма тромбоцитов. При

ТАБЛИЦА 4

Уровень эндотелиальных факторов в плазме крови исследуемых женщин (M±m)

Показатели	КГ, n=20	Основная группа, n=50				
		До лечения			После лечения	
		1 подгр.	2 подгр.	3 подгр.	1 кл. гр.	2 кл. гр.
Простаглицлин, пг/мл	3,94±0,3	2,3±0,2*	2,1±0,1*	1,9±0,2*	3,6±0,4	2,4±0,3*
Тромбоксан, пг/мл	1,9±0,23	2,6±0,2*	2,9±0,3	3,4±0,3*	2,1±0,2	2,7±0,2*
Эндотелин-1, пг/мл	5,2±0,4	11,4±0,7*	13,2±1,1*	17,5±0,9*	6,3±0,6	10,1±0,5*
Ф-р Виллибранта, %	102,1±2,1	104,1±2,1	124,3±1,6*	135,3±1,3*	105,3±1,3	117,3±1,9*
Тромбомодулин, пг/мл	2,4±0,4	2,8±0,3	7,9±0,4*	8,2±0,9*	2,7±0,4	4,5±0,4*
Оксид азота, ммоль/л	0,67±0,04	0,64±0,03*	0,59±0,04*	0,49±0,05*	0,64±0,02	0,58±0,03*
Фибронектин, мкг/мл	487,9±12,4	434,1±14,2*	403,2±13,5*	395,3±12,6*	465,3±10,1	405,1±9,1*

Примечание: * – p<0,05 в сравнении с контрольной группой.

ТАБЛИЦА 5

Клинические эффекты терапии ЗВУР у беременных основной группы

	1 группа, n=20	2 группа, n=30	p
Срок беременности при родоразрешении, нед.	38,1±0,2	36,4±0,2	<0,05
Кесарево сечение, %	27,6±1,4	34,1±1,2	<0,05
Неэффективность консервативной терапии, %	16,4±1,2	21,8±0,3	<0,05
Перинатальная заболеваемость, ‰	640±14,6	950±12,1	<0,05
Перинатальная смертность, ‰	16,1±0,6	24,2±0,4	<0,05

ЗВУР III степени наблюдается снижение адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов вследствие истощения резервных механизмов тромбоцитарного звена гемостаза.

2. По мере нарастания тяжести ЗВУР присоединяются нарушения коагуляционного звена гемостаза, свидетельствующие о наличии сдвигов по внешнему и внутреннему пути свертывания крови, указывающие на развитие хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома).

3. При тяжелых формах ЗВУР наблюдается прогрессирующее снижение активности антикоагулянтной системы, на что указывает снижение активности антитромбина III, протеинов С и S. Указанные изменения связаны с нарушением их синтеза печенью, интенсивным потреблением и повышенной утилизацией.

4. С начальных стадий ФПН отмечается угнетение фибринолитической системы, проявляющееся в снижении уровня плазмина и его активаторов на фоне прогрессирующего нарастания содержания ингибиторов фибринолиза.

5. Нарастание уровня продуктов деградации фибрина, начиная с ранних стадий ЗВУР, а также положительный этаноловый и протаминный тесты свидетельствуют о развитии внутрисосудистой коагуляции с переходом в коагулопатию потребления. При легких формах ЗВУР выявляются преимущественно низкомолекулярные фрагменты Д и Е, указывающие на хроническую форму ДВС-синдрома, при ЗВУР III степени — высокомолекулярные фрагменты X и У, свидетельствующие о развитии острой фазы ДВС-синдрома. Фрагмент F₁₊₂ протромбина образуется как побочный пептид в реакции синтеза тромбина, является непрямым маркером ДВС-синдрома и позволяет думать о скорости его развития. Уровень F₁₊₂ имеет прямую корреляционную связь с неэффективностью консервативного лечения ФПН и прогрессирующим развитием гипоксии плода. Необратимый комплекс Т-А III является прямым маркером развития ДВС-синдрома. Выявлена прямая связь между уровнем Т-А III

и риском развития перинатальной патологии у плода. Уровень комплекса Т-А III более 12,0 мкг/мл диктует необходимость решения вопроса о проведении досрочного родоразрешения в интересах плода.

Нормально протекающая беременность приводит к функциональным изменениям активности системы сосудистого эндотелия. Это обусловлено изменением показателей гемодинамики, появлением маточно-плацентарного круга кровообращения, гормональной и ферментативной функцией плаценты, изменением коагуляционного потенциала крови, склонностью к гиперкоагуляции.

Изменения в продукции эндотелиальных факторов в исследуемых группах представлены в табл. 4.

ФПН при гестационном пиелонефрите протекает на фоне снижения уровня простациклина, оксида азота и тромбомодулина ($p < 0,05$). Уровень простациклина снижается уже при начальных проявлениях ФПН (снижение гормональной функции плаценты без признаков страдания плода), уровень оксида азота — при наличии внутриутробной гипоксии плода и ЗВУР I степени, а тромбомодулин достоверно снижается при тяжелых формах ФПН (ЗВУР II-III степени). Уровень тромбосана и фактора Виллибранта достоверно повышен на фоне фетоплацентарной недостаточности. Необходимо отметить, что уровень тромбосана повышается при всех формах патологии ($p < 0,05$), а уровень фактора Виллибранта — при тяжелых формах ФПН (ЗВУР II-III степени) ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание тот факт, что при тяжелых формах нарушения функции плаценты изменения уровней простациклина и тромбосана имеют более выраженное значение.

По результатам полученных клинических и лабораторных показателей проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции. Уровень тромбомодулина достоверно коррелирует с тяжестью ФПН и неэффективностью консервативной терапии гестационного пиелонефрита, что поз-

воляет расценивать его как маркер тяжести процесса и прогноза терапии. Простациклин имеет достоверную связь со всеми указанными клиническими показателями, что позволяет рекомендовать его как маркер развития нарушения маточно-плацентарного кровообращения и использовать для ранней диагностики начальных проявлений ФПН. Уровень тромбоксана, а особенно соотношение тромбоксан/простациклин, позволяет судить о степени эндотелиальной недостаточности при гестационном пиелонефрите, а также о риске развития осложнений со стороны плода. Частота перинатальных поражений имеет прямую корреляционную связь с увеличением соотношения данных показателей. Фактор Виллибранта тесно связан с уровнем агрегации тромбоцитов, тяжестью ДВС-синдрома и степенью нарушения маточно-плацентарного кровообращения.

Эндотелин-1 имеет тесную корреляционную связь со всеми показателями, характеризующими тяжесть ФПН, а особенно с развитием синдрома задержки развития плода, что позволяет использовать его для прогнозирования риска развития ЗВУР и контролировать эффективность проводимого лечения. Уровень фибронектина коррелирует с длительностью процесса и величиной нарушения гормональной функции плаценты, что позволяет использовать его для ранней диагностики нарушения функции плаценты при сопутствующей акушерской и экстрагенитальной патологии. Уровень метаболитов оксида азота имеет прямую корреляционную связь с величиной артериальной гипертензии и нарушением функции плаценты, что указывает на важную роль оксида азота в патогенезе плацентарной недостаточности.

Проведенная курсовая терапия оказывает позитивное влияние на клиническое течение пиелонефрита: способствует редукции клинических симптомов уже ко 2-м суткам терапии, регрессу признаков воспалительного процесса (лейкоцитоз, СОЭ), нормализации количества лейкоцитов в моче, исчезновению протеинурии и бактериурии.

При сравнении результатов лечения в 1 и 2 клинических группах установлено, что при терапии гестационного пиелонефрита, осложнившегося развитием ЗВУР, с использованием монурала и препаратов, нормализующих функцию эндотелия, уровень коагуляционного потенциала, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и продукции эндотелиальных факторов

возвращается к уровню, характерному для нормально протекающей беременности.

В группе беременных, у которых не проводилась вазоактивная терапия, изменения продукции эндотелиальных факторов и свертывающей системы сохраняется до конца беременности. Клинические результаты терапии приведены в табл. 5.

Исходя из результатов, приведенных в таблице, в лечении синдрома задержки развития плода при гестационном пиелонефрите проведение комплекса антибактериальной терапии препаратом монурал в сочетании с вазоактивной терапией позволяет повысить эффективность лечения.

ВЫВОДЫ

1. Беременность, осложненная гестационным пиелонефритом в сочетании с синдромом задержки внутриутробного развития, протекает на фоне выраженных нарушений коагуляционного потенциала крови, характеризующегося развитием хронического ДВС-синдрома, при тяжелых формах переходящего в острую форму.

2. Изменения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при фетоплацентарной недостаточности и задержке внутриутробного развития имеют ступенчатый характер, зависящий от тяжести поражения сосудистого эндотелия.

3. Продукция эндотелиальных факторов при гестационном пиелонефрите, осложненном задержкой внутриутробного развития, имеет патологический характер, приводящий к развитию гиперкоагуляции и вазоспазму. Выраженность эндотелиальной дисфункции коррелирует со степенью тяжести процесса.

4. Исследование уровня эндотелиальных факторов дает возможность ранней диагностики развития фетоплацентарной недостаточности и прогнозирования задержки развития плода, выработки рациональной тактики терапии, контроля эффективности лечения и прогнозирования исхода беременности.

5. Включение в комплекс терапии гестационного пиелонефрита антибактериального препарата монурал, препаратов, нормализующих коагуляционный потенциал (фраксипарин) и уровень оксида азота (нитроглицерин), ликвидирующих дефицит ионов Mg^{2+} (магне-В₆), позволяет повысить клиническую эффективность терапии, нормализовать уровень эндотелиальных факторов на фоне проводимого лечения.

ЛІТЕРАТУРА

1. Чайка В.К. Основы репродуктивной медицины. Практическое руководство. — Д.: Альматео, 2001. — 608 с.
 2. Яковлев В.А. Эндотелиальная дисфункция и атеросклероз. — М.: Медицина, 2001. — 236 с.
 3. Макацария М.П., Артамонов С.А. Изменения гемостаза при нормальной и патологической беременности // Акушерство и гинекология. — 2001. — №4. — С. 4-6.
 4. Сидорова И.С. Функциональное состояние плацентарной системы у беременных групп высокого риска по внутриутробному инфицированию // Акушерство и гинекология. — 2001. — №4. — С. 15-19.
 5. Марчукова Т.В. Морфофункциональная характеристика плацент жёнок при передчасных пологах // Педиатрия, акушерство та гінекологія. — 1998. — №1. — С. 81-84.
 6. Шрайнер И.В., Белинская А.М. Функциональная диагностика состояния плода и морфология плаценты при нормальном и осложненном течении беременности // Здравоохранение Казахстана. — 1991. — №6. — С. 17-19.
 7. Рожковська Н.М. Антифосфоліпідні антитіла і хронічна плацентарна недостатність // Педиатрия, акушерство та гінекологія. — 1998. — №1. — С. 73-76.
 8. Маркін Л.Б., Мартин Т.Ю. Ранне прогнозування ретардації плода // Педиатрия, акушерство та гінекологія. — 2000. — №1. — С. 86-88.
 9. Демина Т.М. Современные аспекты фармакотерапии невынашивания беременности // Фармакологический вестник. — 1999. — №2. — С. 52-54.
 10. Anderews W.W. Preterm labor: emerging role of genital tract infections // Infection agents. — 1996. — Vol.4, №4. — P. 196-211.
 11. Gams G., Goldenberg R., Mercer B. The preterm prediction study: recurrence risk of spontaneous preterm birth // Am. J. Ob. Gyn. — 1998. — Vol.178, №5. — P. 1035-1040.
 12. Benson E., Pemoll S. Handbook of obstetrics and gynecology. — NY.: McGrawHill Inc, 1994. — 578 p.
 13. Gant N.F., Lunningham F.G. Basic gynecology and obstetrics. — Noprwalk, Connecticut, 1993. — 765 p.
 14. Gable S.G. Obstetrics: normal and problem pregnancies. — NY.: McGraw, 1991. — 674 p.
 15. Pastorec G.G. Obstetrics and gynecology infection disease. — NY.: McGraw, 1993. — 795 p.
 16. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes: a randomized controlled trial / B.M.Mercer, M.M.Miodovnic, G.R.Thurnau, G.G.Pastorec // JAMA. — 1997. — №278. — P. 989-995.
- В.А.Клімов, В.В.Чуб, Я.Н.Кремінський. Патогенетичне обґрунтування терапії гестаційного пієлонефриту. Луганськ, Україна.**
- Ключові слова:** вагітність, пієлонефрит, затримка внутріутробного розвитку, ендотеліальні фактори.

Метою дослідження було встановити роль ендотеліальних факторів у патогенезі синдрому затримки внутріутробного розвитку плода при гестаційному пієлонефриті, розробити методи ефективної корекції ендотеліальної дисфункції. Рівень простацикліну, тромбоксану, фактора Вільбранта, ендотеліну-1, тромбомодуліну, фібронектину в плазмі крові визначали методом імуноферментного аналізу. Оцінка активності синтезу оксиду азоту проводилася на підставі визначення в крові сумарної кількості нітратів та нітритів у нітритному тесті. При гестаційному пієлонефриті, ускладненому синдромом затримки розвитку плода, спостерігається виражена гіперкоагуляція з пригніченням антикоагулянтної та фібринолітичної систем у співставленні з неускладненою вагітністю. Зміни судинно-тромбоцитарного гемостазу мають ступінчастий характер, який залежить від тяжкості затримки внутріутробного розвитку. У плазмі крові матері визначаються достовірні показники ендотеліальної дисфункції, які корелюють з тяжкістю фетоплацентарної недостатності. Включення в комплекс лікування комбінації монуралу, фраксипарину, магне-В₆ та нітрогліцерину дозволяє підвищити клінічну ефективність терапії в 2,1 разу, нормалізувати показники ендотеліальної дисфункції.

V.A.Klimov, V.V.Chub, Y.N.Kreminsky. Pathogenetically based therapy of gestation pielonephritis. Lugansk, Ukraine.

Key words: pregnancy, DDVF, endothelial factors.

The purpose of research was to establish role endothelial factors in pathogenesis syndrome of a delay development of a fruit (DDVF), to develop methods of effective correction endothelial dysfunction. A level prostacycline, tromboxane, Vilebrandt factor, endothelin-1, trombomoduline, fibronectine in plasma of blood determined by immune-enzyme analysis. The estimation of activity of synthesis nitrous oxide was carried out on the basis of definition in blood of total quantity of nitrites and nitrates in nitrite test. Expressed hypercoagulation with oppression anticoagulation and fibrinolytic systems in comparison by the not complicated pregnancy. Changes flesh-trombocytar hemostasis has the step character dependent on weight DDVF. In blood plasma of mother the authentic endothelial dysfunction, correlating with weight fetoplacental of insufficiency are found out. The inclusion in a complex of treatment of a combination monural, fraxiparine, magne-V₆ and nitroglycerine allows to increase clinical efficiency of therapy in 2,1 times, to normalize parameters endothelial dysfunction.

Надійшла до редакції 18.11.2009 р.