

Профілактика та лікування прееклампсії у вагітних групи ризику

І.О. Тучкіна, Л.А. Виговська, Г.В. Мальцев, Є.В. Благовещенський, С.В. Покришко

Харківський національний медичний університет
Пологовий будинок № 1, м. Харків

Під час проведеного дослідження у вагітних з прееклампсією було вивлено дисфункцію ендотелію. Для оцінювання можливої наявності дисфункції було вивчено вміст ендотеліну-1 (ЕТ-1) і S-нітрозотіолів (стабільних метаболітів ендотелій-секретувального NO). Установлено, що дисфункція ендотелію у вагітних з прееклампсією проявляється в зниженні продукції NO за рахунок зниження S-нітрозотіолів та збільшення продукції ЕТ-1. Використання аргініну глутамату (Глутаргін) сприяє зниженню рівня ЕТ-1 і підвищенню рівня S-нітрозотіолів, усуває причини прогресування прееклампсії, покращує загальний стан вагітних, запобігає розвитку ускладнень гестаційного процесу.

Ключові слова: прееклампсія, дисфункція ендотелію, ендотелін-1, S-нітрозотіоли, Глутаргін.

Одним з найтяжчих ускладнень, що впливає на перебіг вагітності, пологів та післяпологовий період, є прееклампсія, яка посідає провідне місце в структурі материнської та перинатальної захворюваності та смертності [3, 7]. Часто прееклампсії, за даними різних авторів, коливається від 2,3% до 16% і не має тенденції до зниження [2, 3, 7]. В останні роки багато дослідників дійшли висновку, що в основі розвитку прееклампсії лежить системне ушкодження ендотелію судин матері, що призводить до розвитку множинної органної недостатності [1, 8, 9, 10].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Роботу виконано на клінічній базі кафедри акушерства, гінекології та дитячої гінекології – у КЗОЗ «Пологовий будинок №1» м. Харкова. Було обстежено 160 жінок в термінах гестації 28–41 тиждень, в яких під час вагітності було діагностовано прееклампсію. Усі вони склали групу високого ризику з формування тяжких акушерських та перинатальних ускладнень і втрат. Під спостереженням також перебували 40 жінок з фізіологічним перебігом гестації та пологів. Чинниками ризику, що найчастіше призводили до розвитку прееклампсії, були екстрагенітальна патологія, обтяжений сімейний та соматичний анамнез, умови праці на виробництві вагітних. Залежно від ступеня тяжкості прееклампсії усі вагітні були розподілені на чотири клінічні групи: контрольну (I) – склали 40 жінок з фізіологічним перебігом вагітності; другу групу (II) – 60 жінок з легким ступенем прееклампсії; третю групу (III) – 60 жінок із середнім ступенем тяжкості прееклампсії; четверту групу (IV) – 40 жінок з тяжким ступенем прееклампсії. Вагітні II, III та IV клінічних груп склали основну групу. Оцінювання ступеня тяжкості прееклампсії та лікування вагітних проводили відповідно до Клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги, II частини, наказу Міністерства охорони здоров'я України від 31.12.2004 р., № 676. Діагноз верифікували на підставі комплексного дослідження, яке включало: клінічний аналіз крові та сечі, аналіз добової сечі на білок, аналіз сечі за Нечіпоренком, за Зімницьким, біохімічний аналіз крові (глюкоза, загальний білок, альбумін, креатинін, сечовина, білірубін прямий та не-

прямий, холестерин, тригліцериди, АлАТ, АсАт, лужна фосфатаза, електроліти, тромбоцити, протромбін, фібриноген). Додатково вивчали показники стану ендотелію (СЕ): S-нітрозотіоли (стабільні метаболіти ендотелій-секретувального NO) (S-N) та ендотелін-1 (ЕТ-1). Кожна з клінічних груп була додатково поділена на рівні за кількістю підгрупи: А і В. Усі жінки основної групи, підгрупи В отримували лікування прееклампсії згідно з Клінічними протоколами. У підгрупах А – вагітні, крім традиційної терапії, отримували лікування із включенням в терапевтичний комплекс препарату аргініну глутамат (Глутаргін). Даний препарат призначали по 50 мл 4% розчину внутрішньовенно краплинно на 150 мл фізіологічного розчину, один раз на добу, 5–7 ін'єкцій на курс, залежно від ступеня тяжкості прееклампсії. Вагітні підгрупи А контрольної групи та з прееклампсією легкого ступеня отримували даний препарат із профілактичною метою по 750 мг 3 рази на добу протягом 10 днів, 1 курс. Протягом вагітності проводили 1–3 курси терапії.

Глутаргін є сіллю L-аргініну та глутамінової кислоти. Він має виражену антиоксидантну дію, протигіпоксичний та мембраностабілізуючий ефекти, є донатором NO, пригнічує перекисне окиснення ліпідів, у зв'язку з чим він чинить виражену антиоксидантну дію [4, 5].

Результати обстежень проаналізовані та статистично оброблені за допомогою пакета програм загального призначення Statistica for Windows версії 6.0 [6].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати вивчення вмісту S-N та ЕТ-1 свідчать, що розвиток прееклампсії, можливо, пов'язаний з ушкодженням ендотелію і його дисфункцією. При прееклампсії (навіть у випадку легкого ступеня тяжкості) вміст S-N значно знижується, особливо при тяжкому ступені (у 5 разів) та підвищується рівень ЕТ-1 (табл. 1).

Аналіз дослідження показників коагулограм вагітних з прееклампсією показав підвищення активності згортальної системи крові (у порівнянні з контрольною групою), наявність тромбоцитопенії (табл. 2). Спостерігається залежність показників коагулограми від ступеня тяжкості даної патології.

Оцінка ефективності застосованої терапії, свідчить, що використання аргініну глутамату з профілактичною метою в I клінічній групі, призвело до деякого підвищення вмісту S-N ($p < 0,05$), але суттєвої різниці до та після лікування не було встановлено. Можна зазначити лише тенденцію до збільшення S-N. Рівень ЕТ-1 майже не змінився у порівнянні з показниками до лікування. Тобто, застосування аргініну глутамату сприяло підвищенню біодоступності NO у вагітних I клінічної групи. Рівень показників СЕ на 7-у добу проведеної профілактики прееклампсії в I та II клінічних групах наведено в табл. 3.

Проведений статистичний аналіз показників СЕ у вагітних III та IV клінічних груп показав, що динаміка показників ЕТ-1 на 7-у добу лікування свідчить про його зниження та збільшен-

Таблиця 1

Рівень показників, що характеризують стан ендотелію у здорових вагітних та у вагітних з преєклампсією залежно від ступеня тяжкості

Показник стану ендотелію	Статистичний показник	Клінічні групи			
		I	II	III	IV
S-нітрозотіоли, ммоль/л	n	40	60*	60*	40*
	M (δ)	0,42 (0,06)	0,23 (0,05)	0,15 (0,03)	0,08 (0,04)
	Me	0,42	0,22	0,14	0,07
Ендотелін-1, нг/мл	n	40	60*	60*	40*
	M (δ)	14,41	17,81 (1,62)	21,55 (1,09)	25,98 (1,37)
	Me	(1,53) 14,27	17,96	21,47	26,13

*Відмінності від групи контролю вірогідні на рівні значущості $p < 0,05$.

Таблиця 2

Показники коагулограми у вагітних у нормі та при преєклампсії

Біохімічний показник	Статистичний показник	Клінічні групи			
		I	II	III	IV
Тромбоцити	n	40	60*	60*	40*
	M (δ)	$250 \cdot 10^9$ /л ($70 \cdot 10^9$ /л)	$80 \cdot 10^9$ /л ($20 \cdot 10^9$ /л)	$160 \cdot 10^9$ /л ($20 \cdot 10^9$ /л)	$130 \cdot 10^9$ /л ($20 \cdot 10^9$ /л)
	Me	$250 \cdot 10^9$ /л	$180 \cdot 10^9$ /л	$160 \cdot 10^9$ /л	$130 \cdot 10^9$ /л
Протромбін, %	n	40	60*	60*	40*
	M (δ)	95 (10) 95	102,5 (7,5)	110 (5)	117,5 (2,5)
	Me		102,5	110	117,5
Фібриноген, г/л	n	40	60*	60*	40*
	M (δ)	3,0 (1,0)	4,5 (1,5)	6,5 (1,5)	8,5 (1,5)
	Me	3,0	4,5	6,5	8,5

*Відмінності від групи контролю вірогідні на рівні значущості $p < 0,05$.

Таблиця 3

Рівень показників, що характеризують стан ендотелію у вагітних I та II клінічних групах на 7-у добу лікування

Показник стану ендотелію	Статистичний показник	Клінічні групи			
		IA	IB	IIA	IIB
S-нітрозотіоли, ммоль/л	n	20	20	30*	30*
	M (δ)	0,38 (0,02)	0,42 (0,06)	0,32 (0,02)	0,25 (0,04)
	Me	0,38	0,44	0,31	0,24
Ендотелін-1, нг/мл	n	20	20	30*	30*
	M (δ)	13,33 (0,83)	14,21 (1,46) 13,65	15,22 (0,54) 15,11	17,50 (1,44)
	Me	13,03			17,45

*Відмінності від групи контролю вірогідні на рівні значущості $p < 0,05$.

Таблиця 4

Рівень показників, що характеризують стан ендотелію у вагітних III та IV клінічних групах на 7-у добу лікування

Показник стану ендотелію	Статистичний показник	Клінічні групи			
		III A	III B	IV A	IV B
S-нітрозотіоли, ммоль/л	n	30*	30*	20*	20*
	M (δ)	0,35 (0,02)	0,27 (0,02)	0,32 (0,02)	0,11 (0,03)
	Me	0,35	0,26	0,32	31,00
Ендотелін-1, нг/мл	n	30*	30*	20*	20*
	M (δ)	13,99 (1,01)	17,43 (0,83)	15,64 (0,59)	19,42 (0,79)
	Me	14,05	17,63	15,80	19,19

*Відмінності від групи контролю вірогідні на рівні значущості $p < 0,05$.

ня рівня S-H ($p < 0,01$). Рівень показників CE на 7-у добу лікування у вагітних III та IV клінічних груп наведено в табл. 4.

Аналіз результатів застосування аргініну глутамату (Глутаргіну) з метою профілактики та у складі комплексної терапії преєклампсії, виявив, що запропоноване лікування сприяє зниженню рівня ET-1 і підвищенню рівня S-H. Такі зміни з боку показників CE свідчать про зменшення пошкодження ендотелію. У поєднанні з покращанням показників

CE у вагітних з преєклампсією на 7-у добу лікування було відзначено позитивну динаміку у зміні загального самопочуття, спостерігалася нормалізація перебігу процесу гестації, зменшувалися прояви преєклампсії вагітних. Показники артеріального тиску під впливом терапії були в межах 100/70 – 140/90 мм рт.ст. У 35 вагітних (58%) з преєклампсією середнього ступеня та у 18 вагітних (45%) з тяжкою преєклампсією спостерігалася зменшення набряку кінцівок.

Показники коагулограми у вагітних в нормі та при преєклампсії на 7-у добу лікування

Біохімічний показник	Статистичний показник	Клінічні групи			
		I	II	III	IV
Тромбоцити	n	40	60*	60*	40*
	M (δ)	250 · 10 ⁹ /л (70 · 10 ⁹ /л)	240 · 10 ⁹ /л (60 · 10 ⁹ /л)	180 · 10 ⁹ /л (20 · 10 ⁹ /л)	170 · 10 ⁹ /л (10 · 10 ⁹ /л)
	Me	250 · 10 ⁹ /л	240 · 10 ⁹ /л	180 · 10 ⁹ /л	170 · 10 ⁹ /л
Протромбін, %	n	40	60*	60*	40*
	M (δ)	95(10)	97,5(7,5)	60* 100(5) 100	107,5 (2,5) 107,5
	Me	95	97,5		
Фібриноген, г/л	n	40	60*	60*	40*
	M (δ)	3,0 (1,0)	3,5 (0,5)	4,0 (1,0)	4,5 (1,5)
	Me	3,0	3,5	4,0	4,5

*Відмінності від групи контролю вірогідні на рівні значущості p<0,05.

Відзначалася нормалізація показників коагулограми (табл. 5).

Оцінка клінічної ефективності розробленої профілактичної терапії та комплексного лікування довела, що використання аргініну глутамату (Глутаргіну) не супроводжувалося побічними реакціями в жодній з пацієнток. Суб'єктивних скарг та об'єктивного погіршення стану не було зареєстровано.

У вагітних III та IV клінічних груп спостерігалось достовірне збільшення вмісту S-N і зниження рівня ET-1. Очевидно, що глутамінова кислота, яка входить до складу аргініну глутамату, активно використовується в синтезі сильного антиоксиданта – глутатіону. Посилення активності антиоксидантної системи сприяє усуненню оксидативного стресу, який має місце при преєклампсії середнього та важкого ступеня, і тим самим нормалізує метаболічні процеси в тканинах (у тому числі в ендотелії). Усунення (або зменшення ступеня вираженості) диз-метаболічних процесів призводить до зниження продукції ET-1 і, як наслідок, до зниження ступеня активації тромбоцитів. Аргінін, що входить до складу глутамату, використовується для синтезу NO. Збільшення вмісту NO призводить до розширення судин, покращання кровозабезпечення тканин, зниження гіпоксії. Таким чином, дія запропонованої профілактичної терапії та комплексного лікування із включенням аргініну глутамату веде до усунення причин прогресування преєклампсії, що сприяє покращанню загального стану вагітних, запобігає розвитку тромбоембологічних ускладнень.

ВИСНОВКИ

У вагітних з преєклампсією виявляється пошкодження та дисфункція ендотелію, що проявляється у збільшенні продукції ендотеліну-1 та зниженні рівня S-нітрозотіолів. Застосування Глутаргіну в комплексному лікуванні та профілактичній терапії преєклампсії сприяє нормалізації показників стану ендотелію. Використання аргініну глутамату не супроводжується будь-якими ускладненнями і тому препарат можна рекомендувати до застосування у комплексному лікуванні та профілактичній терапії преєклампсії.

Сведения об авторах

Тучкина Ирина Алексеевна – Харьковский национальный медицинский университет, 61000, г. Харьков, ул. О. Яроша, 3-Б, Родильный дом № 1. E-mail: AGDG@gmail.com

Выговская Людмила Анатольевна – Харьковский национальный медицинский университет, 61000, г. Харьков, ул. О. Яроша, 3-Б, Родильный дом № 1. E-mail: AGDG@gmail.com

Мальцев Геннадий Владимирович – Харьковский национальный медицинский университет, 61000, г. Харьков, ул. О. Яроша, 3-Б, Родильный дом № 1. E-mail: AGDG@gmail.com

Благовещенский Евгений Вячеславович – Харьковский национальный медицинский университет, 61000, г. Харьков, ул. О. Яроша, 3-Б, Родильный дом № 1. E-mail: AGDG@gmail.com

Покрышко Сергей Владимирович – Харьковский национальный медицинский университет, 61000, г. Харьков, ул. О. Яроша, 3-Б, Родильный дом № 1. E-mail: AGDG@gmail.com

Профилактика и лечение преэклампсии у беременных группы риска

И.А. Тучкина, Л.А. Выговская, Г.В. Мальцев, Е.В. Благовещенский, С.В. Покрышко

Во время проведенного исследования у беременных с преэклампсией была выявлена дисфункция эндотелия. Для оценки возможного наличия дисфункции изучено содержание эндотелина-1 (ЭТ-1) и S-нитрозотиолов (стабильных метаболитов эндотелий-секретирующего NO). Установлено, что дисфункция эндотелия у беременных с преэклампсией проявляется в снижении продукции NO за счет снижения S-нитрозотиолов и увеличения продукции ЭТ-1. Применение аргинина глутамата (Глутаргина) способствует снижению уровня ЭТ-1 и повышению уровня S-нитрозотиолов, устраняет причины прогрессирования преэклампсии, способствует улучшению общего состояния беременных, предупреждает развитие осложненной гестационного процесса.

Ключевые слова: преэклампсия, дисфункция эндотелия, эндотелин-1, S-нитрозотиолы, Глутаргин.

Prevention and treatment of preeclampsia in pregnant women of the risk group

I.A. Tuchkina, L.A. Vygovska, G.V. Maltsev, Ye.V. Blagoveshchensky, S.V. Pokryshko

The research allowed to determine endothelial dysfunction in pregnant women with preeclampsia. To estimate possible dysfunction the authors studied the contents of endothelin-1 and S-nitrosothiols (stable metabolites of endothelin-secreting NO). Endothelial dysfunction in pregnant women with preeclampsia was found to be manifested by a decrease in NO production conditioned by a reduction in S-nitrosothiols and an increase in ET-1 production. Administration of arginine glutamate (glutargin) promotes a decrease in ET-1 level and an increase in S-nitrosothiols level, eliminates the causes of preeclampsia progression, contributes to the improvement of general state of health of pregnant women and prevents the development of complication during gestation process.

Key words: preeclampsia, endothelial dysfunction, endothelin-1, S-nitrosothiols, glutargin.

ЗБЕРЕЖИ НАЙЦІННІШЕ

Глутаргін – патогенетична терапія перинатальних ускладнень:

- пізнього гестозу, включаючи важкі його форми прееклампсію і еклампсію;
- плацентарної недостатності;
- хронічних патологій гепатобіліарної системи.



 **Здоров'я**
фармацевтична компанія

www.zf.com.ua

Наказ МОЗУ № 853 від 11.10.10 р.
Р.П. №UA/4022/02/01; Р.П. №UA/4022/02/03.
Наказ МОЗУ № 752 від 01.09.10 р. Р.П. №UA/4022/01/01.
Наказ МОЗУ № 377 від 30.04.10 р. Р.П. №UA/4022/01/02.
Наказ МОЗУ № 139 від 18.03.08 р. Р.П. №UA/4022/03/01.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. — М.: Ньюдиамед, 2001. — 62 с.
2. Богатирьова Р.В. Здоров'я дітей та жінок в Україні / [Богатирьова Р.В., Бердник О., Ворник Б. та ін.]. — К., МОЗ України. Держ. комітет статист. України. НАН України. ЮНІСЕФ. ПРООН. ВООЗ. Світ банк., 1997. — 152 с.
3. Коломійцева А.Г. Профилактика и терапия ранних гестозов беременных / А.Г. Коломійцева // Журнал практикуючого лікаря. — 2000. — № 1. — С. 34–35.
4. Кулаков В.И. Лекарственные средства, применяемые в акушерстве и гинекологии / Кулаков В.И., Серов В.Н., Барашнева Ю.И. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 320 с.
5. Препараты фармацевтической компании «Здоровье» Прегнакер и Глутаргин: новые возможности решения проблем, возникающих при беременности. Обзор // Здоровье Украины. — 2004. — № 7 (92). — С. 58.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTSCA / Реброва О.Ю. — М.: Медиа Сфера, 2006. — 312 с.
7. Савельева Г.М. Справочник по акушерству, гинекологии и перинатологии / Савельева Г.М. — М.: Медицинское информационное агентство, 2006. — 720 с.
8. Pritchard J.A., Cunningham F.G., Pritchard S.A. et al. How often maternal preeclampsia-eclampsia incite thrombocytopenia in the fetus // Obstet. Gynecol. — 2007. — Vol. 69, Part. I. — P. 292–295.
9. Rodgers G.M., Taylor R.N., Roberts J.M. Preeclampsia is associated with a serum factor cytotoxic to human endothelial cells // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2008. — Vol. 159. — P. 908–914.
10. Romero R., Vizoro J., Emamian M. et al. Clinical significance of liver dysfunction in pregnancy induced hypertension // Amer. J. Perinatol. — 2008. — Vol. 5. — P. 146–151.

Статья поступила в редакцию 1.07.2013

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне страницы через 2 интервала (поля слева — 3,5 см, справа — 1 см, сверху и снизу — по 2,5 см).
2. **Статья подается на русском или украинском языке в 2-х экземплярах, подписанных всеми авторами. Каждый автор должен указать свои данные (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный и домашний телефоны, факс).**
3. **УДК и фамилию автора необходимо указать на первой странице, далее должны следовать название статьи и название организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т.д.**
4. Текст статьи и материалы к ней должны быть отредактированы и проверены автором. Содержание статьи должно иметь практическую направленность. К статье должны быть приложены все используемые в работе таблицы, иллюстрации, список литературы и акт экспертизы.
5. Ф.И.О. автора, название статьи, резюме и ключевые слова подаются на русском, украинском и английском языках.
6. Требования к иллюстративному материалу:
 - Иллюстрация может быть подана в виде: фотографии, слайда, рентгенограммы, электронного файла.
 - Иллюстрация должна быть подготовлена на высоком качественном уровне.
 - Поданные иллюстрации должны соответствовать основному смыслу статьи.
 - Иллюстрация должна быть максимально разгружена от надписей, которые следует перенести в подпись к ней.
- Подписи к иллюстрациям подаются на листе бумаги в конце статьи.
- Каждая иллюстрация должна иметь общее название.
- На обратной стороне иллюстрации необходимо указать порядковый номер, «верх» либо «низ».
- Иллюстрации следует передавать в отдельном конверте с указанием названия статьи и Ф.И.О. автора.
- В статье следует указать место, где, по мнению автора, желательно было бы поместить иллюстрацию.
- Иллюстрация, поданная в электронном виде, должна быть в формате EPS, TIF или JPEG и иметь разрешение не менее 300 dpi (масштаб 1:1).
7. Таблицы должны быть компактными. Название столбцов и строк должны соответствовать их содержанию, текст подается без сокращений.
8. Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.
9. В статье не допускается сокращения слов, кроме общепринятых в научной литературе. Все измерения подаются в системе единиц СИ.
10. Статья должна содержать практические выводы и рекомендации для клиницистов.
11. Редакция оставляет за собой право редактировать статьи.
12. При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.
13. Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.
14. Материалы статей, принятых к печати (рукописи, иллюстрации, дискеты), не возвращаются.

Статьи просим присылать по адресу:

Адрес: 03039, Киев, ул. Голосеевская, 13, офис 6,
 Редакция журнала «Здоровье женщины»; e-mail: office@zdr.kiev.ua.
 Тел./факс: (044) 220-15-66, 220-15-67.