

## Попереднє повідомлення

## Оптимізація профілактики виникнення та прогресування гестозу

І.Б. Венцківська, В.В. Біла, Ю.О. Яроцька

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ  
Перинатальний центр, м. Київ

Стаття присвячена питанню клінічного застосування Arginine hydrochloride з метою попередження виникнення гестозу та розвитку його важких форм у вагітних високого ризику.

**Ключові слова:** вагітність, гестоз, дисфункція ендотелію, донатори азоту.

Преєклампсія – це мультисистемне захворювання, розвиток якого починається після 20 тиж гестації, і може проявляти себе до 4–6 тиж після пологів. Етіологія гестозу до сьогодні все ще є дискусійним питанням. Клінічними проявами є гіпертензія і протеїнурія, з чи без патологічних набряків, а також виражені порушення в системі мікроциркуляції.

Преєклампсія ускладнює 2–8% від загальної кількості вагітностей у світовому масштабі, і є однією з основних причин материнської і перинатальної смертності, а також передчасних пологів. Еклампсія зустрічається не так часто: 1 випадок на 1000–1700 вагітностей у країнах, що розвиваються, та 1 випадок на 2000 вагітностей в Європі та інших розвинутих країнах світу [1]. Існують також географічні відмінності у рівні частоти виникнення преєклампсії: найвищий рівень розвитку преєклампсії складає 7,1% від загальної кількості пологів у Зімбабве, у той самий час у Колумбії він складає 0,81%. Частота мертворожень і неонатальної смертності у матерів, вагітність яких ускладнилася розвитком важкої преєклампсії, складає від 22,2 до 34,1 на 1000 вагітностей. Восьме Конфіденційне Розслідування причин смертності матері та дитини, проведене ВООЗ, виявило, що преєклампсія та еклампсія є другою провідною причиною материнської смертності у світі, досягаючи показника 0,83 [2].

Висока частота преєклампсії та її ускладнень вимагає постійного активного пошуку шляхів удосконалення щодо її профілактики та ефективного лікування.

За останні два десятиліття у численних клінічних звітах та рандомізованих дослідженнях описано застосування різних методик для запобігання преєклампсії або зниження частоти і тяжкості перебігу. Ці методи були спробами впливу на біохімічні порушення, патофізіологічні механізми виникнення гестозу або порушення харчування. Є, принаймні, 15 рандомізованих досліджень з оцінювання застосування різних гіпотензивних препаратів для профілактики преєклампсії, проте ефективність застосування цих препаратів була невисокою. Результати цих досліджень не виявляють значних успіхів. Більшість рандомізованих досліджень щодо профілактики преєклампсії проведені зі застосуванням низьких доз аспірину. Результати одного з центрів випробувань США засвідчили зниження випадків преєклампсії на 70% у випадку застосування низьких доз аспірину. Тим не менш, результати останніх великих багаточисельних

досліджень, які включали понад 27 000 жінок, не підтвердили такої високої відсоток позитивних результатів [3]. На сучасному етапі одним із патогенетичних механізмів розвитку та прогресування тяжкості преєклампсії вважають вазоспазм внаслідок дисфункції ендотелію за умов зниження секреції ендотелій-релаксаційного фактора (за суттю це оксид азоту – NO). NO є основним вазодилатором, який запобігає тонічному скороченню судин нейронального, ендокринного або локального походження.

Оксид азоту є старою молекулою, яка присутня в природі вже близько ста мільйонів років і відмінно збереглася за весь період еволюції біологічних видів. Це дуже лабільна молекула, час напіврозпаду якої складає всього кілька секунд. NO є есенціальним агентом для зв'язку між різними типами клітин, складовими серцево-судинної системи, регулятором ниркового і кардіоваскулярного гомеостазу. Оксид азоту запобігає адгезії та агрегації тромбоцитів, адгезії моноцитів, впливає на структуру судини, що захищає судинну стінку і запобігає ремоделюванню судин при різних патологічних станах [4].

**Мета дослідження:** пошук оптимізації профілактики розвитку преєклампсії шляхом застосування Arginine hydrochloride.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для участі в дослідженні відібрано 20 вагітних з високим ризиком розвитку преєклампсії, які розподілені на 2 групи, по 10 осіб кожна. Пацієнтки 1-ї групи (контрольної) отримували профілактику преєклампсії за загальноприйнятною методикою: ацетилсаліцилова кислота рег ос 75 мг [5]. Пацієнткам 2-ї групи (основної), починаючи з 19 тиж гестації, додатково призначали Arginine hydrochloride 4,2% – 100 мл внутрішньовенно протягом 10 діб (добова доза 4,2 г), з подальшим переходом на пероральне вживання по 5 мл три рази на добу (добова доза 3 г). Проводили 2 курси профілактичного лікування з інтервалом 5 тиж. Усім пацієнткам виконували обстеження: об'єктивний огляд, загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, добова протеїнурія, добовий діурез, біохімічний аналіз крові, коагулограма, КТГ плода, біофізичний профіль плода (після 30 тиж гестації).

У клінічне дослідження включено вагітних віком від 29 до 40 років. Середній вік жінок основної групи склав 32 роки, контрольної – 33 роки. У 7 жінок основної групи (70%) вагітність була одноплідною, а у 3 випадках (30%) – вагітність двійнею. У групі контролю 9 жінок (90%) мали одноплідну вагітність та 1 (10%) – двійню. Щодо паритету, показники розподілилися таким чином: основна група – 8 першонароджуючі (80%) та 2 повторнонароджуючі (20%) (попередні 2 пологи), причому у повторнонароджуючих основної групи за попередньої вагітності розвинулася преєклампсія середнього ступеня важкості. Конт-

Таблиця 1

Показники лабораторних методів досліджень вагітних після проведеного курсу профілактики гестозу за загальноприйнятною та запропонованою методиками

Показники	Основна група (n=10)	Контрольна група (n=10)
Тромбоцити*	210x10 <sup>9</sup> ±12,1	93,3x10 <sup>9</sup> ±11,2
Гематокрит	0,35±0,11	0,44±0,15
Тромбокрит	0,3±0,10	0,1±0,05
Креатинін	0,82±0,20 мкмоль/л	1,05±0,15 мкмоль/л
Сечовина	5,3±0,40 ммоль/л	8,6±0,71 ммоль/л
АЛТ*	28,6±1,8 Од/л	50,2±2,2 Од/л
АСТ*	35,7±1,7 Од/л	45,9±2,4 Од/л
Білірубін загальний	15,68±0,8 мкмоль/л	16,9±1,2 мкмоль/л
Білірубін прямий*	2,92±0,10 мкмоль/л	4,1±0,89 мкмоль/л
Білірубін непрямий	11,76±0,9 мкмоль/л	12,8±0,76 мкмоль/л
Загальний білок*	64,4±3,8 г/л	54,7±2,7 г/л
Альбуміни	48,4±2,2 г/л	24,9±3,1 г/л
Д-димер*	195,9±12,6 мг/л	260,9±13,9 мг/л
АЧТЧ*	29,9±2,5 с	35,6±3,1 с
АЧР плазми	60,5±3,6 с	78,3±4,1 с
Фібриноген	3,8±0,72 мкг/мл	5,2±0,94 мкг/мл
МНВ	1,1±0,20	1,2±0,18
ПТІ*	97,8±1,1%	127,7±2,4%
Протеїнурія*	0,72±0,56 г/добу	1,83±0,73 г/добу

Примітка: \* p<0,05.

рольна група – 7 першовагітних (70%) та 3 (30%) повторнонароджуючих (попередні 2 пологів – 2; 3 пологів – 1, в анамнезі – преєклампсія легкого ступеня).

Вивчаючи анамнез обстежуваних жінок, встановлено, що 30% вагітних групи контролю перебували на диспансерному обліку з приводу гіпертонічної хвороби I–II ступеня, 30% мали індекс маси тіла від 30 до 40 кг/м<sup>2</sup>, тобто страждали на ожиріння, 2 жінки (20%) – зі звичним невиношуванням та застосуванням допоміжних репродуктивних технологій, 20% жінок хворіли на хронічну форму пієлонефриту. Стосовно пацієнток основної групи, 30% страждали на ожиріння, причому одна з них мала індекс маси тіла 46 кг/м<sup>2</sup>; 20% – з хронічним пієлонефритом, 40% пацієнток перебували під прегравідарним наглядом терапевта з приводу нейроциркуляторної дистонії за гіпертонічним типом.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналізуючи отримані результати лабораторних досліджень, встановлено, що у жінок контрольної групи вміст тромбоцитів у крові вищий на 36,1%, ніж у пацієнток контрольної. Показники гематокриту та тромбокриту відрізнялися на 20,5% та 33,3% відповідно.

Стосовно біохімічних показників крові, динаміка змін набула такого вигляду: вміст креатиніну групи контролю перевищував показники норми в загальному, а у порівнянні з основною групою на 21,9%; вміст сечовини – на 38,4%, АЛТ, АСТ на 43,1% та 32,3% відповідно. Рівень

Таблиця 2

Перебіг вагітності та результат пологів у жінок, які отримали під час вагітності курс профілактики гестозу за загальноприйнятною та запропонованою методиками

Клінічні прояви та характер розродження	Основна група (n=10)	Контрольна група (n=10)
Відсутність проявів гестозу	8 (80%)	1 (10%)
Преєклампсія легкого ступеня	2 (20%)	6 (60%)
Преєклампсія середнього ступеня	-	2 (20%)
Преєклампсія важкого ступеня	-	1 (10%)
Синдром затримки розвитку плода, асиметрична форма	2 (20%)	3 (30%)
Синдром затримки розвитку плода, симетрична форма	-	-
Дистрес плода в пологах	1 (10%)	1 (10%)
Розродження через природні пологові шляхи	9 (90%)	8 (80%)
Кесарів розтин	1 (1%)	2 (20%)

загального білірубину визначали на рівні 15,68 мкмоль/л, що у порівнянні з групою контролю виявилось на 7,3% нижчим. Цікаво, що при цьому прямий білірубін склав 18,6% від загального білірубину у жінок, які вживали Arginine hydrochloride, коли у пацієнток групи контролю цей показник склав 24,2%. Показник загального білка в крові пацієнток основної групи виявився на рівні 64,4% проти 54,7% у вагітних контрольної групи, тобто вищий на 15,1%, водночас вміст фракції альбуміну жінок основної групи на 31,9% переважав вміст альбуміну в крові пацієнток групи контролю.

Д-димер у вагітних основної групи виявився на рівні 195,9 нг/мл проти 260,9 нг/мл контрольної групи, тобто на 25% нижче. Активованій частковий тромбoplastинний час (АЧТЧ) склав 29,9 с в основній групі. АЧТЧ контрольної групи – на рівні 35,6 с (на 16,1% подовжений у порівнянні з основною групою). Активованій час рекальцифікації плазми (АЧР) у групі контролю – 78,3 с проти 60,5 с у вагітних основної групи (подовжений на 22,7% у групі контролю). Щодо вмісту фібриногену, то показники у обстежених жінок розподілилися таким чином: вагітні основної групи – 3,8 мкмоль/л, група контролю – 5,2 мкмоль/л, а це вище, ніж у основній групі на 26,9%. Різниця у показнику міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) склала 8,4% у бік збільшення в пацієнток групи контролю. Протромбінний індекс (ПТІ) коливався в межах 97,8% у вагітних основної та 102,9% – у вагітних контрольної груп (різниця складає 5%).

Визначаючи кількість втрати білка з сечею протягом доби, встановлено, що жінки, які отримували Arginine

hydrochloride, на 39,3% мали меншу добову протеїнурію, а саме: 0,72 г/добу проти 1,83 г/добу в групі контролю.

Результати лабораторних методів дослідження відображені у табл. 1.

У 80% пацієнок високого ризику розвитку гестозу, які отримали Arginine hydrochloride, клінічних та лабораторних проявів гестозу не виявлено. У групі контролю цей показник склав лише 10%. У 2 жінок основної групи (20%) гестоз проявився у вигляді преєклампсії легкого ступеня. У той самий час, у пацієнок контрольної групи преєклампсія легкого ступеня констатована у 60%, преєклампсія середнього ступеня важкості – у 20%, а одна вагітність (10%) ускладнилася преєклампсією важкого ступеня.

Усі пацієнтки народили живих доношених дітей. У 20% дітей, народжених матерями основної групи, спостерігався синдром затримки розвитку плода (асиметрична форма). Серед дітей, народжених матерями контрольної групи, цей показник склав 30%. Симетрична форма синдрому затримки розвитку плода не спостерігалася серед новонароджених обох груп пацієнок.

Дистрес плода у пологах зустрічався однаково часто у жінок обох груп, а саме – по одному випадку, що склало 10% від загальної кількості пацієнок кожної групи.

90% пологів у вагітних основної групи закінчилися через природні пологові шляхи, що на 10% більше, ніж у групі контролю, склавши 9 випадків проти 8 відповідно.

Перебіг вагітності та результат пологів відображено у табл. 2.

Слід зазначити, що значущих побічних явищ під час проведення курсів профілактичного лікування зі застосуванням Arginine hydrochloride не виникло, переносимість терапії пацієнок обох груп виявилася доброю. Не спостерігали також і віддалені негативні наслідки чи побічну дію зазначеного вище лікарського засобу.

## ВИСНОВКИ

1. Ефективність профілактичних заходів у групі вагітних, які отримували додатково Arginine hydrochloride, виявилася вищою, про що свідчать:

- більша кількість тромбоцитів у крові пацієнок основної групи за умов норми гематокриту та тромбокрити;
- відсутність порушень азотовидільної функції нирок;
- значне зниження ферментативної активності у крові вагітних основної групи порівняно з пацієнтками групи контролю;
- виражені порушення білоксинтезувальної функції печінки та рівня білірубину у вагітних контрольної групи у порівнянні з пацієнтками основної групи;
- менший ризик тромбоутворення;
- гестоз розвинувся лише у 10% вагітних основної групи і мав легкий ступінь важкості;
- більший відсоток консервативного методу розродження;
- більш сприятливі перинатальні наслідки.

Позитивний результат дослідження спонукає до необхідності поглибленого вивчення ролі донаторів азоту, а саме: Arginine hydrochloride – у запобіганні розвитку важких форм гестозу у жінок високого ризику.

## Оптимизация профилактики возникновения и прогрессирования гестоза

**И.Б. Венцовская, В.В. Белая, Ю.О. Яроцкая**

Статья посвящена вопросу клинического применения Arginine hydrochloride с целью предупреждения возникновения гестоза и развития его тяжелых форм у беременных высокого риска.

**Ключевые слова:** беременность, гестоз, дисфункция эндотелия, донаторы азота.

## Optimization of preventing the development and progression of preeclampsia

**I.B. Venskivska, V.V. Bila, Iu.O. Iarotska**

The article focuses on the clinical application of Arginine hydrochloride to prevent the occurrence of preeclampsia and the development of its severe form in pregnant women at high risk.

**Keywords:** pregnancy, preeclampsia, endothelial dysfunction, nitrogen donor.

## Сведения об авторах

**Венцовская Ирина Борисовна** – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т. Шевченко, 13.

**Била Виктория Владимировна** – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9.

**Яроцкая Юлия Олеговна** – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (044) 522-87-45

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Lelia Duley. Preeclampsia and the hypertensive disorders of pregnancy. Oxford Journals Medicine/British Medical Bulletin. Volume 67, Issue 1, Pp. 161–176.
2. Pallab Rudra, Sonela Basak, Dilip Patil and M.Y. Latoo. Recent Advances In Management Of Preeclampsia. BJMP 2011;4(3): a433.
3. Prevention of preeclampsia: a big disappointment. Am J Obstet Gynecol. 1998; 179(5): 1275–8.
4. Luscher T.F. Endotheliumderived vasoactive factors and regulation of vascular tone in human blood vessels. Lung 1990; 168 Suppl: 2734.
5. Наказ МОЗ від 31.12.2004 № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».

Статья поступила в редакцию 03.09.2013