

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТИВОРТИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА

К. Д. Микиртичев, Ким Ен Дин

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии  
МЗ Республики Узбекистан, Ташкент

**Резюме.** В результате проведенных исследований было установлено, что применение тивортина (L-аргинина) в комплексной терапии пациенток с преэклампсией различной степени тяжести значительно улучшает кровоток в маточно-плацентарно-плодовом комплексе, снижает эндотелиальную дисфункцию и способствует значительному темпу роста плода и его функционального состояния, что позволяет пролонгировать беременность до оптимального срока родоразрешения.

**Ключевые слова:** эндотелий, эндотелиальная дисфункция, внутриутробное развитие плода, преэклампсия, лечение, Тивортин.

### ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТІВОРТИНУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ЗАТРИМКИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ ПЛОДА

К. Д. Мікіртічев, Кім Ен Дін

**Резюме.** За результатами проведених досліджень було встановлено, що застосування тивортину (L-аргініну) в комплексній терапії пацієнток з преєклампсією зрізного ступеня тяжкості значно поліпшує кровоток у маточно-плацентарно-плодовому комплексі, знижує ендотеліальну дисфункцію та сприяє значному темпу росту плода і його функціонального стану, що дозволяє пролонгувати вагітність до оптимального строку родорозрешення.

**Ключові слова:** ендотелій, ендотеліальна дисфункція, внутрішньоутробний розвиток плоду, преєклампсія, лікування, Тівортін.

### EVALUATION OF EFFICACY OF TIVORTIN IN COMPLEX THERAPY OF INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION

C. D. Mikirtichev, Kim En Ding

**Summary.** The studies found that the use of Tivortin (L-arginine) in the treatment of patients with preeclampsia varying severity improves blood flow in the utero-placental-fetal complex, reduces endothelial dysfunction and contributes significantly to the growth rate of the fetus and its functional state that can prolong pregnancy to the optimal timing of delivery.

**Keywords:** endothelium, endothelial dysfunction, fetal development, pre-eclampsia, treatment, Tivortin.

Адрес для переписки:

Микиртичев Карен Джанович,  
канд. мед. наук,  
Республиканский специализированный научно-практический  
медицинский центр акушерства и гинекологии  
МЗ Республики Узбекистан,  
Узбекистан, Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 132А

В последние годы большое внимание уделяется роли сосудистого эндотелия в патогенезе развития критических состояний, полиорганной недостаточности. Эндотелиальные клетки кровеносных сосудов выполняют целый ряд жизненно-важных функций [1, 3]. Имея тесный контакт с кровью, они покрывают поверхность всех кровеносных сосудов и, таким образом, их повреждение имеет прямое отношение к дисфункции органов [3, 5].

При преэклампсии (ПЭ) нарушаются практически все функции эндотелия. генерализованная дисфункция его, является ключевым патогенетическим фактором развития синдрома мультисистемных дисфункций обусловленных ПЭ.

Повреждение эндотелия и обнажение субэндотелиальных слоев вызывает спазм сосуда, который может быть очень сильным и не устраняется даже денервацией сосуда [3].

Большое значение в поддержании адекватного кровотока придается оксиду азота (NO), который

синтезируется эндотелием и является сигнальной молекулой в сердечно-сосудистой системе — реакция сосудов определяется степенью образования NO [1, 4–7]. Оно происходит с участием NO-синтазы, превращающей L-аргинин в NO.

NO является основным стимулятором образования цГМФ. Увеличивая количество цГМФ, он уменьшает содержание кальция в тромбоцитах и гладких мышцах. Поэтому конечный эффект NO — антиагрегирующий, противосвертывающий и вазодилататорный. NO предупреждает также рост и миграцию гладких мышц сосудов, тормозит выработку адгезивных молекул, препятствует развитию спазма в сосудах.

Одним из ранних проявлений осложнения беременности — преэклампсии — является снижение плацентарного кровотока на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН), которая приводит к включению компенсаторных механизмов, направленных на восстановление

перфузии плаценти [2, 3]. Она начинает вырабатывать вазоактивные и прокоагулянтные гормоны, что приводит к нарушению равновесия между вазодилататорами (оксид азота, простагландин) и вазоконстрикторами (эндотелин, тромбосан, фибронектин), в результате чего развиваются эндотелиальная дисфункция и усугубление уже имеющейся плацентарной недостаточности [3].

На этом фоне развивается задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР), которая занимает одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости и смертности и составляет от 3 до 24 % [3, 5–7]. Она является одним из наиболее значимых клинических проявлений фетоплацентарной недостаточности, который нередко сопровождается осложнением беременности ПЭ.

Цель исследования — оценка состояния эндотелия, маточно-плодово-плацентарного кровотока (МППК) и внутриутробного развития плода у беременных с преэклампсией на фоне применения Тивортин.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено у 38 пациенток с ПЭ различной степени тяжести, в возрасте 18–41 лет, в среднем —  $(29,5 \pm 0,7)$  года. Хроническая анемия имела место у 28 (73,6 %) женщин, хронический пиелонефрит — у 15 (39,4 %), у всех пациенток отмечали задержку внутриутробного развития плода. Первородящих было 17 (44,7 %), повторнородящих — 21 (55,3 %).

Все женщины были разделены на 2 группы: 1-ю группу ( $n = 18$ ) составили беременные, которым терапию проводили по общепринятой методике согласно национальному руководству, пациенткам 2-й группы ( $n = 20$ ) к лечению добавили препарат L-аргинина — Тивортин («Юрия-Фарм», Украина) в объеме 100 мл 2 раза в день в течение 7–10 дней. Повторные курсы проводили в 32–34 и в 37–38 недель беременности, с тем отличием, что в 37–38 недель Тивортин применяли по 100 мл 1 раз в день.

Терапия ФПН в обеих группах, начиная с 26 недель беременности, включала: сосудорасширяющие препараты и средства, нормализующие микроциркуляцию и реологические свойства крови; средства, расслабляющие матку (снижают сопротивление сосудов, усиливают маточно-плацентарный кровоток); улучшающие метаболическую функцию плаценты.

Допплерометрические исследования маточно-плодово-плацентарного кровообращения проводили с помощью ультразвукового аппарата «Siemens Sonoline verso Pro» используя трансабдоминальный датчик 3,5 МГц при частотном фильтре 50 Гц. Для оценки кривых скоростей кровотока (КСК) исследовали один из основных показателей индекса сосудистого сопротивления: индекс резистентности (ИР) и систоло-диастолическое отношение (С/Д). Исследовали левую и правую маточную артерию, артерию пуповины и средне-

мозговую артерию у плода. Наличие циркулирующих в крови эндотелиоцитов исследовали методом предложенным Hladovec и Rossmann (1973), основанном на выделении эндотелиальных клеток вместе с тромбоцитами с последующим их осаждением. Состояние новорожденных при рождении и в раннем неонатальном периоде оценивали по шкале Апгар.

Обезболивание родов осуществляли ДЭАн 0,25 % раствором бупивакаина («Здоровье народа», Украина). Пункцию и катетеризацию эпидурального пространства при установившейся регулярной родовой деятельности выполняли на уровне L<sub>II</sub>–L<sub>III</sub> с проведением эпидурального катетера в каудальном направлении. После введения тест-дозы (2 мл 0,25 % раствора бупивакаина) и при отсутствии признаков спинальной анестезии эпидурально вводили оставшуюся дозу бупивакаина (0,3–0,4 мг/кг), затем начинали непрерывную инфузию 0,25 % раствора бупивакаина. Средний темп инфузии —  $(8,2 \pm 0,18)$  мл/ч. Инфузия осуществлялась с помощью шприцевых насосов фирмы «Atom» Японии.

Эпидуральное введение местных анестетиков осуществляли вплоть до полного открытия маточного зева.

Исследование проводили: I этап — на 26–28 нед беременности при выявлении ПЭ, II этап — на 32–34 нед, III этап — 38–40 нед и IV этап — после родов.

Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента и ранговой корреляции Спирмена при помощи программы «Microsoft Excel» и представлены в виде  $(M \pm m)$ , где M — среднеарифметическое значение, m — стандартная ошибка. Статистическим достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среднее значение циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов у пациенток 1-й и 2-й группы на I этапе исследования (26–28 нед), соответствовало  $(12,2 \pm 0,1)$  и  $(12,9 \pm 0,11)$  кл/100 мкл, что указывало на значительную эндотелиальную дисфункцию (табл. 1).

Таблица 1  
Динамика количества эндотелиоцитов у беременных женщин, кл/100 мкл

Группа больных	Срок гестации		
	26–28 недель	32–34 недель	36–38 недель
1-я	$12,2 \pm 0,1$	$8,6 \pm 0,12$	$7,3 \pm 0,16$
2-я	$12,9 \pm 0,11^*$	$5,4 \pm 0,15^*$	$5,1 \pm 0,13^*$

Примечание. \* — достоверность различий между группами.

Результаты изучения показателей кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе показали, что в исследуемых группах исходные параметры КСК (ИР), имели те или иные нарушения в МППК. В правой и левой маточной артерии, на-

блюдали значительное снижение кровотока по сравнению со здоровыми пациентами (табл. 2). В артерии пуповины, также регистрировали значительное ухудшение кровотока в 1-й группе —  $(0,86 \pm 0,012)$  во 2-й —  $(0,87 \pm 0,012)$ . При исследовании КСК в средней мозговой артерии выявили достоверное увеличение СДО в исследуемых группах относительно здоровых пациенток.

В исследуемых группах отмечали замедление роста матки и значительную прибавку массы тела беременных более 30 %. обусловленные ПЭ различной степени тяжести.

На I этапе исследования отмечали отставание на  $(2,6 \pm 0,1)$  недели и более величины bipолярного размера головки (БПР) плода относительно срока гестации.

Таблица 2

Динамика показателей маточно-плацентарно-плодового кровотока у беременных с преэклампсией

Показатели	Группа пациенток	Срок гестации		
		26–28 недель	32–34 недель	37–38 недель
Маточная артерия левая (ИР)	1	$0,89 \pm 0,012$	$0,87 \pm 0,014$	$0,82 \pm 0,016$
	2	$0,88 \pm 0,016$	$0,76 \pm 0,012^*$	$0,74 \pm 0,013^*$
Маточная артерия правая (ИР)	1	$0,9 \pm 0,013$	$0,84 \pm 0,012$	$0,83 \pm 0,016$
	2	$0,89 \pm 0,016$	$0,74 \pm 0,014^*$	$0,76 \pm 0,013^*$
Артерия пуповины (ИР)	1	$0,86 \pm 0,012$	$0,8 \pm 0,011$	$0,82 \pm 0,013$
	2	$0,87 \pm 0,012$	$0,75 \pm 0,013^*$	$0,78 \pm 0,015^*$
Средняя мозговая артерия (СДО)	1	$14,1 \pm 0,2$	$12,5 \pm 0,21$	$13,7 \pm 0,15$
	2	$13,9 \pm 0,15$	$9,1 \pm 0,019^*$	$9,8 \pm 0,16^*$

Примечание. \* — достоверность различий между группами

В 32–34 неделе отмечали несколько иную картину. Количество десквамированных эндотелиоцитов во 2-й группе на 37,3 % ( $p < 0,001$ ) было ниже чем в 1-й. В 1-й группе, отмечали достоверное снижение кровотока в правой и левой маточной артерии относительно 2-й — соответственно на 14,4 и 13,5 % ( $p < 0,001$ ). В артерии пуповины, также отмечали его значительное ухудшение у пациентов 1-й группы относительно 2-й — на 6,6 ( $p < 0,01$ ). При исследовании средней мозговой артерии выявили достоверное увеличение СДО в 1-й группе относительно 2-й — в 1,37 раза.

При сроке гестации в 36–38 недель в 1-й группе сохранялись явления эндотелиальной дисфункции при этом количество десквамированных эндотелиоцитов составляло  $(7,3 \pm 0,16)$  кл/100 мкл, в то время как во 2-й их количество было достоверно ниже (на 30,2 % ( $p < 0,001$ )) и приближались к нормальным физиологическим величинам. В 1-й группе, относительно 2-й, отмечали достоверное снижение кровотока в правой и левой маточной артерии — соответственно на 10,8 и 9,2 %. При исследовании КСК в артерии пуповины, также регистрировали его значительное ухудшение у пациентов 1-й группы относительно 2-й — на 5,1 % ( $p < 0,05$ ). При исследовании средней мозговой артерии выявили достоверное увеличение СДО в 1-й группе относительно 2-й на 39,7 % ( $p < 0,001$ ).

В 26–28 недель имела место симметричная форма ЗВУР, которая была обусловлена вторичной гемодинамической ХФПН, субкомпенсированная и компенсированная хроническая гипоксия плода.

В 1-й группе у 13 пациенток отмечали I степень ЗВУР, во II-й — у 5; во 2-й группе — у 16 и у 4 соответственно.

В 32–34 недели в 1-й группе выявлена ассиметричная ЗВУР, при этом нарушался, как правило, рост живота, а не головки плода, соотношения БПР/диаметра живота (ДЖ) было больше 1. Так, из 13 пациенток, у которых отмечали I степень ЗВУР, он сохранялся у 7, со II — у 3. Во 2-й группе из 16 пациенток с I степенью — у 3 и из 4 пациенток со II степенью — в 2 случаях. В 1-й группе, беременные женщины отмечали слабые или наоборот очень активные шевеления плода, за 2 ч от 4–15 раз, во 2-й —  $(8,2 \pm 0,4)$  раза.

При исследовании в сроки гестации 37–38 недель в 1-й группе ЗВУР I степени сохранялся у 6 пациенток, во II-й группе — у 1. В те же сроки у 3 пациенток 2-й группы была I степень ЗВУР и в 1 случае — II степень.

На фоне проводимой терапии во 2-й группе отмечали значительную нормализацию темпа прироста показателей развития плода и его функциональное состояние находилось в пределах нормы (компенсированная форма плацентарной недостаточности), на этом фоне продлевали беременность до 37–38 недель до подтверждения зрелости легких плода.

В 1-й группе, несмотря на проводимую терапию ЗВУР, у 2 пациенток отмечали переход ЗВУР от II степени к III, что потребовало досрочного родоразрешения.

У пациенток 1-й группы на кардиотокограммах наблюдали снижение вариабельности сердечного ритма, ареактивный нестрессовый тест; биофизический профиль плода характеризовался некоторым угнетением двигательной и дыхательной активности. Во 2-й же группе эти изменения носили незначительный характер.

Учитывая сохранение адаптационных реакций плода, подающейся консервативной терапии,

роды проводили через естественные родовые пути с мониторингом наблюдением за состоянием плода. Роды обезболивали длительной эпидуральной анальгезией.

При рождении у пациенток 1-й группы новорожденные имели вес ( $2823,5 \pm 75,4$ ) г во 2-й — ( $3458,6 \pm 68,5$ ) г ( $p < 0,001$ ).

По шкале Апгар на 1-й и 5-й мин в 1-й группе 6 новорожденных имели оценку 4–5 балла, 10 — 5–6 балла и 2 — 7–9 балла; во 2-й группе у 5 новорожденных — 5–6 балла, у 11 — 7–8 балла и у 4 — 8–9 балла.

Таким образом, у беременных женщин введение в комплексную терапию ПЭ Тивортин (L-аргинин) приближает количество десквамированных эндотелиоцитов в крови к уровню практически здоровых женщин.

У пациенток 1-й группы, несмотря на проводимую терапию, сохранялись явления эндотелиальной дисфункции и значительное увеличение доплерометрических индексов (ИР), достоверное более низкие масса тела и оценка новорожденных по шкале Апгар при рождении.

#### Выводы

1. У пациенток с преэклампсией различной степени тяжести в сроке 26–28 недель отмечали значительное снижение кровотока в МППК и развитие у них ЗВУР.
2. Применение в комплексной терапии преэклампсии и коррекции выявленных нарушений в маточно-плацентарно-плодовом комплексе Тивортин (L-аргинина) значительно улучшает МППК, снижает эндотелиальную дисфунк-

цию и способствует значительному темпу роста плода и его функционального состояния, что позволяет пролонгировать беременность до оптимального срока родоразрешения.

3. Применение Тивортин в комплексной терапии задержки внутриутробного развития плода, значительно улучшает исход родов и адаптацию новорожденных в раннем неонатальном периоде.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Затеишиков А. А., Затеишиков Д. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. — 1998. — № 20. — С. 426–432.
2. Милованов А. И. Патология системы мать-плацента-плод. — М.: Медицина. — 1999. — 446 с.
3. Садчиков Д. В., Архангельский С. М., Елютин Д. В. Гестоз: (понятие, классификация, этиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия): (Учебно-метод. пособие). — Саратов, 1998. — 62 с.
4. Степанов Ю. М., Кононов И. Н., Журбина А. И., Филиппова А. Ю. Аргинин в медицинской практике. Журн. АМН України. — 2004. — № 10 (1). — С. 340–352.
5. Neri I., Jasonni V. M., Gori G. F. et al. Effect of L-arginine on blood pressure in pregnancy-induced hypertension: a randomized placebo-controlled trial. J. Matern. Fetal Neonatal. Med. — 2006. — Vol. 19 (5). — P. 277–281.
6. Rytlewski K., Olszanecki R., Lauterbach R. et al. Effects of oral L-arginine on the foetal condition and neonatal outcome in preeclampsia: a preliminary report. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. — 2006. — Vol. 99 (2). — P. 146–152.
7. Zhang N., Xiong A. H., Xiao X., Li L. P. Effect and mechanism of L-arginine therapy for fetal growth retardation due to pregnancy-induced hypertension. Nan. Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. — 2007. — Vol. 27 (2). P. 198–200.