

# Тивортин®: на страже здоровья матери и ребенка

По материалам XIII съезда акушеров-гинекологов Украины, 20-23 сентября, г. Одесса

**Эндотелиальная дисфункция является универсальным механизмом развития патологического состояния организма. В акушерско-гинекологической практике дисфункция эндотелия служит основным механизмом развития плацентарной недостаточности, гестоза и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Среди большого количества биологически активных веществ, которые секретируются эндотелием и влияют на его функции, наиболее важным является оксид азота, обладающий вазодилатирующим, антипролиферативным, антитромбогенным и противовоспалительным действиями. Эти вопросы стали предметом обсуждения в рамках XIII съезда акушеров-гинекологов Украины «Охрана репродуктивного здоровья, профилактика материнской, перинатальной заболеваемости и смертности».**

Заслуженный деятель науки и техники Украины, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Днепропетровской медицинской академии, доктор медицинских наук Зинаида Михайловна Дубоссарская выступила с актуальным докладом «Пути снижения акушерской агрессии».



— Термин «акушерская агрессия» был впервые предложен профессором В.Е. Радзинским (Россия) в 2006 г. Было показано, что источники акушерской агрессии могут быть не только врачи акушеры-гинекологи и другие медработники

в женской консультации и акушерском стационаре, но и сама беременная, члены ее семьи и общество в целом. Особое внимание было уделено лечению неотложных состояний в акушерской практике: гипертонзивным расстройствам, акушерским кровотечениям, которые занимают ведущее место в структуре материнской смертности. В патогенезе гипертонзивных расстройств во время беременности важную роль играет снижение синтеза оксида азота (NO), который продуцируется эндотелием и является основным вазодилататором. Снижение NO связано с дисфункцией эндотелия, повреждением L-аргинин-транспортных систем и гипоаргининемией, поэтому в комплекс патогенетически обоснованного лечения гипертонзивных нарушений при беременности необходимо включать препарат L-аргинина Тивортин. Для того чтобы обезопасить пациенток и врачей от некомпетентных действий, необходимо строгое соблюдение приказов Министерства здравоохранения Украины и клинических протоколов, внедрение современных перинатальных технологий, использование пациенто-центрического подхода и открытое обсуждение врачебных ошибок с целью выяснения и устранения их причин. Таким образом, доказательная медицина является основным путем к повышению качества и безопасности акушерской помощи.

Своим опытом применения аргинина при нарушениях гемодинамики в системе мать-плацента-плод поделилась **заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Запорожской медицинской академии последиplomного образования, доктор медицинских наук, профессор Наталья Степановна Луценко.**

— В настоящее время в медицине сложилась парадоксальная ситуация. С одной стороны, мы имеем техническую возможность доказать наличие неблагополучия в системе фетоплацентарного комплекса (УЗИ, доплерография), имеем представление (хотя бы отчасти) о его патогенезе, с другой — отказываемся проводить медикаментозную профилактику и лечение. Парадокс состоит в том, что нам предлагают наблюдать за ухудшением состояния плода, а когда оно достигнет критической точки (то есть грани гибели), тогда независимо от срока беременности родоразрешать женщину.

Учитывая затраты на выхаживание недоношенных новорожденных (особенно в сроки 22-32 нед), нерационально и нелогично отказываться даже от попытки лечения нарушения кровообращения фетоплацентарной системы, тем более что в нашей стране имеется положительный опыт лечения таких пациенток.

Известно, что основным патогенетическим механизмом развития плацентарной

дисфункции является патология этапа инвазии трофобласта. Связанное с этим нарушение архитектоники стенок спиральных артерий обуславливает увеличение периферического сопротивления и расстройство кровотока плацентарного комплекса.



Логично предположить, что нормализация периферического сопротивления позволит восстановить нарушенный кровоток или, по крайней мере, предотвратит дальнейшее прогрессирование процесса.

Еще одним механизмом развития нарушений гемодинамики в системе мать-плацента-плод является формирование эндотелиальной дисфункции вследствие повышения в крови уровня асимметричного диметиларгинина — ADMA, ингибирующего синтез оксида азота.

Доказано, что оксид азота, синтезируемый эндотелиальными клетками, является регулятором сосудистого тонуса и ингибитором агрегации тромбоцитов. Многочисленные исследования кардиологов, неврологов, патофизиологов и других исследователей с позиции доказательной медицины продемонстрировали значимость и эффективность нормализации уровня оксида азота для восстановления кровотока, микро- и макроциркуляции.

Экспериментально и клинически доказано, что на продукцию NO и, соответственно, на сосудистый тонус, системное периферическое сопротивление, функцию почек существенно влияют даже небольшие изменения уровня ADMA.

Повышенный уровень ADMA отмечается при артериальной гипертензии, ИБС, ХСН, сахарном диабете, гипергомоцистемии, гиперхолестеринемии, гестационной гипертензии, преэклампсии и других заболеваниях.

На практике имеет значение не только уровень NO в крови, но и уровень ADMA. Повышение уровня ADMA ведет к относительной недостаточности L-аргинина даже при нормальной концентрации этой аминокислоты в крови (аргининовый парадокс). Дополнительное поступление L-аргинина восстанавливает физиологический статус за счет нормализации соотношения L-аргинин/ADMA (норма 50-100:1).

Клинический эффект L-аргинина объясняется восстановлением эндотелиальной функции синтеза NO до нормального уровня, что обеспечивает восстановление сосудистой функции.

При поступлении в организм L-аргинина (естественного субстрата синтеза NO) не отмечается избыточного вазодилатирующего эффекта за пределами физиологического диапазона. То есть введение L-аргинина не вызывает развитие избыточного гипотонзивного эффекта, ортостатической дисрегуляции или рефлекторной тахикардии. В отличие от экзогенных донаторов оксида азота (нитраты) прием L-аргинина не вызывает привыкания, не ассоциируется с воздействием оксидативного стресса на артериальную стенку.

Поскольку аминокислота L-аргинин является единственным эндогенным донатором NO-радикала в организме человека, использование препаратов L-аргинина в терапии плацентарной дисфункции является очень перспективным.

Наше внимание привлек отечественный препарат L-аргинина — Тивортин®, эффективность которого была продемонстрирована у кардиологических пациентов и ко-

торый сертифицирован для использования при беременности.

Тивортин применяли для медикаментозной коррекции плацентарной дисфункции в течение 7 дней у 21 беременной с нарушениями гемодинамики в системе мать-плацента-плод в сроке 35-37 недель. До и после 7-дневного курса коррекции проводили ультразвуковую фето- и плацентометрию, доплерометрию кровотока в системе мать-плацента-плод, определяли биофизический профиль плода.

Наличие догестационных нарушений кровотока можно было предположить у 23,8% женщин (5 чел.), поскольку у них плацентарная дисфункция возникла на фоне сахарного диабета 1 типа (9,5%), хронического пиелонефрита (9,5%) и антифосфолипидного синдрома (4,8%).

У всех женщин (100%) наблюдалось осложненное течение беременности. У 57,1% пациенток выявлен олигогидрамнион, у 28,6% — задержка роста плода, у 9,5% течение беременности осложнилось преэклампсией легкой степени, а у 4,8% — тяжелой преэклампсией. В связи с этим всем женщинам проведена доплерометрия и у всех выявлены те или иные формы и степени нарушения кровотока.

Почти у половины женщин (47,6% обследованных) наблюдались изолированные изменения кровотока, только в маточных артериях. У них отмечено снижение диастолического компонента конечной диастолической скорости кровотока в среднем до 42,3±2,14 см/сек, увеличение индекса резистентности в среднем до 0,65±0,08 и систоло-диастолического отношения до 2,47±0,32.

У 38,1% пациенток отмечалось нарушение плодово-плацентарного кровотока. Однако у большинства из них (75%) фиксировалось нарушение кровотока только в одной из артерий пуповины. И лишь у 25% пациенток был нарушен кровоток как в маточно-плацентарном, так и в плодово-плацентарном русле.

Клинически после 7-дневного курса тивортинотерапии отмечалось улучшение общего состояния у всех беременных. Стабилизация артериального давления отмечена у пациенток с преэклампсией легкой степени.

Мониторинг состояния внутриутробного плода осуществлялся путем проведения биофизического профиля плода (БПП) на 3-й и 6-й день от начала лечения.

Уже на 3-й день терапии сомнительный БПП с оценкой 6 баллов был выявлен только у 9,5% пациенток, у которых были нарушения гемодинамики как в материнском, так и в плодово-плацентарном русле. По окончании лечения тивортином не было выявлено ни одного случая патологического либо сомнительного БПП.

Допплерометрическое исследование кровотока в системе мать-плацента-плод как наиболее объективный критерий исследования также подтвердило высокую клиническую эффективность тивортинотерапии для коррекции гемодинамических нарушений как в маточных артериях, так и в сосудистом русле плода.

У 70% пациенток отмечалась нормализация показателей гемодинамики в бассейне маточных артерий. Так, достоверно возросла конечная скорость диастолического кровотока до 60,9±2,46 см/сек, индекс резистентности снизился до 0,35±0,21 (p<0,05), также отмечено снижение систоло-диастолического отношения до 1,54±0,34 (p<0,05).

Полная нормализация систоло-диастолического отношения отмечена у 66,7% пациенток с нарушениями гемодинамики в артериях пуповины. У беременных с нарушением кровотока (как в маточных, так и

в плодовых сосудах) произошло достоверное снижение индекса резистентности как в маточных артериях (0,42±0,12, p<0,05), так и в артериях пуповины ИР 0,65±0,05 (p<0,05). Таким образом, нарушения гемодинамики фетоплацентарного комплекса, так же, как и нарушения гемодинамики в других органах и системах человеческого организма, могут и должны корректироваться. Случаи неэффективной или малоэффективной коррекции не могут быть основанием для отказа от лечения в целом, так же, как и случаи летальности при лечении сердечной недостаточности не являются основанием для отказа от ее лечения.

Тивортин (L-аргинин) как донатор оксида азота оказывает выраженное влияние на состояние сосудистого тонуса как маточных артерий, так и артерий пуповины, способствуя нормализации гемодинамики в системе мать-плацента-плод.

Тивортин имеет большое будущее в акушерской практике, являясь одним из многих препаратов, сертифицированных для использования при беременности, но для полного раскрытия его терапевтических возможностей необходимы дальнейшие исследования.

Об эндотелиальной дисфункции как способе диагностики беременности высокого риска шла речь в докладе **заведующей кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковской медицинской академии последиplomного образования, доктора медицинских наук, профессора Ольги Валентиновны Грищенко.**



— На современном этапе ведущие мировые ученые все чаще связывают такие осложнения гестации, как плацентарная дисфункция и преэклампсия, именно с дисфункцией эндотелия.

Целью нашего исследования стало определение свободного аргинина в организме беременных с физиологическим и отягощенным течением гестационного процесса, сравнение влияния разных методов комплексного лечения беременных с преэклампсией и оценка клинической эффективности тивортинотерапии.

Мы обследовали 80 беременных, которые были разделены на три группы. Первую клиническую группу (основную) составили 30 пациенток с преэклампсией легкой и средней степени тяжести, которые в составе комплексной терапии получали тивортин. Пациенткам второй группы (30 беременных с преэклампсией легкой и средней степени тяжести) проводили стандартную терапию. Контрольную группу составили 20 практически здоровых беременных в соответствующих сроках гестации.

Полученные результаты продемонстрировали, что при физиологическом течении беременности содержание свободного L-аргинина возрастает во II триместре беременности, а на момент родов снижается до уровня, который определяется у здоровых небеременных женщин. Степень снижения содержания свободного L-аргинина в крови беременных пропорциональна степени тяжести преэклампсии. В начале развития плацентарной дисфункции концентрация свободного L-аргинина остается на уровне показателей здоровых беременных с соответствующим сроком гестации. Сохранение при этом оптимального уровня синтеза оксида азота может нивелировать клинические проявления плацентарной дисфункции и предупреждать развитие синдрома задержки внутриутробного развития плода. Состояние плода и новорожденного находится в линейной зависимости от содержания L-аргинина в сыворотке крови, а дефицит оксида азота приводит к вазоконстрикции, нарушению плацентарно-плодового кровотока и снижению функциональных возможностей плаценты.

Таким образом, включение в состав комплексной терапии донатора оксида азота — лекарственного препарата тивортин — является действенным средством в лечении такого грозного осложнения, как преэклампсия.

Подготовила **Анастасия Лазаренко**

