

Сучасні підходи до терапії раннього гестозу

Б.Ф. Мазорчук, Д.Г. Коньков, Г.В. Чайка

Національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м.Вінниця

Ранній гестоз (РГ) вагітних залишається одним із частих ускладнень гестаційного процесу: спостерігається в 60–80% вагітних, а необхідність у госпіталізації і проведенні спеціального лікування виникає у 12–17,8% вагітних [3]. Існує велика кількість теорій, які пояснюють патогенез цього стану. Проте єдиної теорії, що пояснює причини виникнення гестозу, не існує, думки сходяться лише в одному: гестоз виникає у тих жінок, які мають захворювання травного тракту, печінки, щитоподібної залози, хто багато працює, палить, неправильно харчується, чия психіка зазнає перенапруження. Загально визнаною є нервово-рефлекторна теорія патогенезу розвитку РГ [4, 5]. Харчові рефлекси пов'язані з вегетативними центрами дієнцезфальної області. Аферентні сигнали, що поступають сюди з периферії, можуть мати спотворений характер (або за рахунок змін у рецепторах матки, або в провідних шляхах), можливі зміни і в самих центрах дієнцезфальної області, що може змінити характер у відповідь на еферентні імпульси. У разі порушеної чутливості системи швидко настає зміна рефлекторних реакцій, порушення харчових функцій: втрата апетиту, нудота, слинотеча (салівація), блювання. Величезну роль у виникненні РГ грають нейроендокрині і обмінні порушення, тому в разі прогресу захворювання поступово розвиваються зміни водно-сольового, вуглеводного і жирового, а потім і білкового метаболізму на тлі наростаючого виснаження і зниження маси тіла. Порушення гормонального стану може викликати патологічні рефлекторні реакції. Клінічні спостереження показують, що виникнення даної патології вагітності збігається з максимальною секрецією хоріонічного гонадотропіну, а припинення симптомів РГ відбувається на фоні зниження продукції цього гормону [8]. Припускають, що поява РГ пов'язана із забезпеченням ембріона тими необхідними речовинами, які життєво необхідні для його оптимального розвитку. Наприклад, із збільшенням запасу амінокислот, що йдуть на споруду дитячого організму, нудота, викликаючи огиду до їжі, забезпечує низький рівень інсуліну, не потрібного в даний момент плоду. У міру наростання інтоксикації, зневоднення настають дистрофічні зміни в печінці, нирках, головному мозку та інших органах, що може призвести до мимовільного викидня. За даними літератури, в організмі жінок, які страждають на РГ, відбувається специфічна імунологічна перебудова: збільшується титр антитіл до антигенів тканин плода і позазародкових утворень, а також до антигенів тканин материнського організму.

Отже, деякі аспекти патогенезу РГ мають потребу в більш глибокому вивченні, уточненні характеру метаболічних порушень у разі цього ускладнення вагітності, а розробка загальних принципів їх корекції є досить актуальною.

Проблема лікування РГ дотепер залишається актуальною через недостатню ефективність існуючих методів, необхідність їх тривалого застосування, високий відсоток рецидивів блювання після проведеного лікування, можливість тератогенного впливу ліків на ембріон (плід) та їх побічних дій на організм вагітної [1, 2].

Загальновідомі літературні дані вказують на те, що традиційна терапія не тільки не коректує метаболічні параметри, але і не в усіх випадках забезпечує потрібний клінічний ефект [7, 9]. Також в останні роки в літературі обговорюється питання про тератогенні властивості застосовуваних протинудотних і протиблювотних препаратів, відзначається деяке підвищення частоти вроджених вад плода у жінок, що застосовували зазначені препарати. Тяжкі наслідки гестозу для матері та плода ви-

магають включення в комплексну терапію нових високоефективних методів лікування, наприклад розчинів L-амінокислот. Лікувальна дія L-амінокислот при РГ реалізується за допомогою імунокоригуючого, дезінтоксикаційного, реокоригуючого і дифузного механізмів. Перспективним у цьому напрямку є застосування в терапії РГ препарату **Гепасол Нео** (L-валін 10,08 г/1000 мл, L-ізолейцин 10,4 г/1000 мл, L-лейцин 13,09 г/1000 мл, L-лізін 6,88 г/1000 мл, L-метіонін 1,1 г/1000 мл, L-треонін 4,4 г/1000 мл, L-фенілаланін 0,88 г/1000 мл, L-триптофан 0,7 г/1000 мл, L-аланін 4,64 г/1000 мл, L-аргінін 10,72 г/1000 мл, Гліцин 5,82 г/1000 мл, L-гістидин 2,8 г/1000 мл, L-пролін 5,73 г/1000 мл, L-серин 2,24 г/1000 мл, L-цистеїн 0,52 г/1000 мл), виробництва «Хемофарм А.Д.», Сербія, № UA/3514/01/01 от 21.07.2010 до 21.07.2015.

Мета дослідження – розроблення і оптимізація лікування розчинами L-амінокислот вагітних з РГ тяжкого ступеня для зниження гестаційних ускладнень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Була дана клінічна і лабораторна оцінка лікування 86 вагітних з РГ тяжкого ступеня (з блюванням понад 10 разів на добу, хворі не могли утримувати з'їдену їжу, спостерігалися слинотеча, помірне зневоднення організму, гіпотензія, сухість шкіри, порушення вуглеводного, жирового, водно-сольового і електролітного обміну, зниження діурезу, пульс частішав до 100–120 за 1 хв, температура тіла субфебрильна) на базі гінекологічного відділення МКПБ № 1 м. Вінниці, які були розподілені на дві групи. Вагітним I (основної) групи (n=54) додатково до інфузійної терапії призначалася запропонована нами схема медикаментозної корекції РГ тяжкого ступеня, яка включала Гепасол Нео 8% внутрішньовенно /в крапельно зі швидкістю 1–1,25 мл/кг маси тіла на годину (відповідно 0,08–0,1 г амінокислот на кг/год) 1 раз за 2 доби, курс лікування – 1 тиж.

Вагітним II групи (n=32) призначалося загальноприйняте лікування РГ (інфузійна терапія – 5% розчин глюкози, розчин Рінгера–Локка, реосорбілакт, ксилат, гепар-композитум, внутрішньом'язово, ін'єкції вітамінів – В1, В6, В12, С та коферментів – кокарбоксілаза, хофітол. Проте за час дослідження в 4 жінок II підгрупи відбувся викидень (3 вагітності завмерли, 1 випадок – неповний самовільний викидень). Ці жінки були виведені з дослідження.

Клініко-лабораторне обстеження вагітних проводилося за загально визнаними правилами. Проводилося дослідження стану внутрішньоутробного ембріона (плода) шляхом УЗ-сканування. Крім того, проводились біохімічні методи дослідження.

Для порівняння використовувались нормативні показники, отримані у жінок з фізіологічним перебігом вагітності в аналогічні строки (n=30) – III група.

Програма імунологічних досліджень включала вивчення цитокінового профілю у вагітних до лікування, на 4-ту та на 8-му добу після початку лікування. Концентрації цитокінів ІЛ-2, ІЛ-10, ФНО-α визначали методом імуноферментного аналізу наборами фірми «Протеїновий контур» (Санкт-Петербург).

Гестаційний вік, при якому жінки надходили до стаціонару і було розпочато лікування, коливався від 7 до 14 тиж і в середньому термін вагітності становив у I групі 10,5±0,7 тиж, у II групі – 10,7±0,8 тиж.

Ефективність лікування контролювали за допомогою аналізу клінічного перебігу вагітності з моменту входження

Динаміка клінічних симптомів і лабораторних тестів під впливом терапії у вагітних з РГ (n=86)

Клінічні і лабораторні критерії	I група (n=54)		II група (n=28)	
	4-та доба терапії	8-ма доба терапії	4-та доба терапії	8-ма доба терапії
Порушення апетиту, %	38,9	7,4	64,3	17,9
Нудота, %	25,9	5,6	42,8	21,4
Гіперсаливація, %	18,5	3,7	28,6	10,7
Блювання, %	22,2	0	53,6	10,7
Тахікардія, %	24,1	0	35,7	10,7
Неутримання їжі, %	18,5	0	42,8	3,6
Зниження маси тіла, %	44,4	3,7	60,7	10,7
Гіпотензія, %	29,6	9,2	46,4	14,3
Іктеричність шкіри, %	7,4	0	10,7	0
Сухість шкіри, %	7,4	0	17,9	0
Ацетонурія, %	27,8	0	64,3	17,9

пацієнок у дослідження, ацетонурії, біохімічного скринінгу та за рівнем про- і протизапальних цитокінів. Оцінку результатів проводили на 4-ту та 8-му добу після початку лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Уже на 4-ту добу лікування загальний стан вагітних (апетит, диспепсичні розлади, гіпотензія та ін.) у I та II групах покращився, хоча стабілізація основних клінічних симптомів РГ в I групі розпочалась на 3-тю добу терапії, а в II групі – з 5-ї доби (табл. 1).

На це вказувало зменшення кількості вагітних з блюванням, тахікардією, гіпотензією та ацетонурією. Проте більш суттєві позитивні зміни клінічних симптомів та лабораторних тестів спостерігалися у вагітних, які додатково до основної терапії застосовували розчин L-амінокислот Гепасол Нео 8%. Особливо це стосувалося диспепсичних розладів, порушення водно-сольового, жирового і білкового метаболізму на тлі наростаючого виснаження і зниження маси тіла та ацетонурії.

Після тижневої терапії спостерігалися суттєві поліпшення з боку загального стану вагітних як в I, так і в II клінічній групі. Так, кількість вагітних з порушенням апетиту зменшилась у 5,2 разу в I групі та в 3,6 разу в II групі. Аналогічно змінювались і інші клінічні ознаки. Проте хотілося б відзначити, що випадків блювання у вагітних, які додатково отримували розчин L-амінокислот Гепасол Нео 8%, не спостерігалось взагалі, тоді як у популяції вагітних, які отримували загальноприйнятту терапію, цей симптом виявлявся в 10,7% пролікованих. У разі визначення ацетону в сечі вагітних дослідних груп встановлено, що в 17,9% пацієнок II групи діагностувалась помірна ацетонурія (++) , проте в жінок I групи ацетонурія не діагностувалась.

Аналіз результатів дослідження біохімічного статусу показав, що вміст загального білка в сироватці крові вагітних з РГ нижче від його кількості в жінок з нормальним перебігом вагітності. Після проведеного лікування в обох клінічних групах спостерігалось достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівня загальної кількості білка, проте в I групі відбувалася більш значуща інтенсифікація протеїнового відновлення порівняно з II групою. У II клінічній групі вагітних після проведеного лікування відзначали підвищення рівня загального білка з $58,6 \pm 2,6$ до $66,4 \pm 2,4$ г/л, тоді як у I групі вагітних рівень білка підвищився з $59,2 \pm 2,8$ до $73,4 \pm 2,6$ г/л. У групі вагітних з неускладненим перебігом гестації рівень загального білка в плазмі крові становив $76,2 \pm 4,2$ г/л.

У ході дослідження в обох клінічних групах нами виявлено порушення електролітного балансу. Так, до початку лікування у вагітних досліджуваних груп з РГ рівні калію, натрію і хлору

становили відповідно $3,28 \pm 0,42$, $132,8 \pm 10,4$ і $92,6 \pm 6,7$ ммоль/л. Після проведеного патогенетичного лікування з додаванням розчину L-амінокислот Гепасол Нео 8% відзначалось підвищення рівнів електролітів у плазмі крові до $4,72 \pm 0,32$ (K⁺), $144,6 \pm 8,2$ (Na⁺) і $102,6 \pm 6,7$ (Cl⁻) ммоль/л проти $4,28 \pm 0,36$ (K⁺), $140,9 \pm 9,2$ (Na⁺) і $98,1 \pm 7,6$ (Cl⁻) ммоль/л у групі вагітних, які отримували саме загальноприйнятту терапію. У групі вагітних з неускладненим перебігом гестації рівень K⁺, Na⁺ і Cl⁻ становив $4,82 \pm 0,44$, $146,2 \pm 10,2$ і $104,6 \pm 8,2$ ммоль/л відповідно.

Комплексне лікування з використанням розчину L-амінокислот Гепасол Нео 8% пригнічувало надмірну продукцію прозапальних цитокінів, таких, як ІЛ-2 і ФНП- α . Причому ефект спостерігався вже після 4-ї доби від початку терапії (табл. 2).

За аналізом динаміки показників експресії ФНП- α у жінок I клінічної групи встановлено зменшення рівня в крові цього показника в 1,8 разу після 4 дб лікування та в 2,3 разу після тижня лікування порівняно з початковим рівнем цього цитокіну (табл. 2). У групі вагітних, які отримували лише базисну терапію, вищенаведений показник зменшувався в 1,3 разу та в 1,7 разу, хоча й залишився статистично достовірним як для групи порівняння, так і відносно I групи.

Також спостерігалось динамічне зменшення рівня ІЛ-2 в крові вагітних, які отримували додатково розчин L-амінокислот Гепасол Нео 8%, в 1,7 разу порівняно з початковим показником. Під час дослідження вмісту ІЛ-2 у пацієнок, які отримували лише загальноприйняте лікування РГ, динаміка зменшення була досить уповільнена – лише в 1,2 разу із збереженням статистично достовірної різниці щодо показників I групи. Через тиждень лікування зберігалася подібна динаміка: зменшення ІЛ-2 в 2,4 разу в I групі та в 1,8 – у II групі.

Рівень ІЛ-10 нормалізувався також до 8-ї доби терапії з використанням антигомотоксичних препаратів (збільшився в 1,6 разу від похідного рівня) і досяг концентрації як у жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Оскільки цей цитокін відомий як медіатор з вираженим імуносупресивним ефектом, виявляє здатність знижувати продукцію прозапальних цитокінів, нормалізацію рівня його активності, що корелює з нормалізацією функцій імунокомпетентних клітин, можна вважати позитивним фактором для фізіологічного перебігу вагітності. У вагітних з РГ після загальноприйнятої терапії була відзначена лише тенденція до поліпшення цих показників (збільшення лише в 1,3 разу порівняно з концентрацією до лікування).

Включення розчину L-амінокислот Гепасол Нео 8% в терапію вагітних з РГ нормалізує рівень показників білкового і електролітного метаболізму, дисбаланс цитокінового статусу, сприяє зменшенню автоінтоксикації, що проявляється покра-

Стан системи цитокінів у вагітних з РГ на фоні лікування (M±m, n=116)

Показник	Основна група (n=86)		Контрольна група (n=30)
	I група (n=54)	II група (n=32)	
До лікування			
ІЛ-2, пкг/мл	54,4±5,6*		22,6±2,6
ІЛ-10, пкг/мл	49,6±4,5*		77,2±6,4
ФНП-α, пкг/мл	27,6±2,8*		12,2±1,1
4 доби лікування			
ІЛ-2, пкг/мл	32,4±2,8*	44,6±3,7**	22,2±2,1
ІЛ-10, пкг/мл	65,2±4,4*	56,4±4,6*	78,4±6,7
ФНП-α, пкг/мл	15,4±1,3	21,2±1,8**	12,0±1,1
8 діб лікування			
ІЛ-2, пкг/мл	22,6±2,2	30,8±2,8**	21,8±1,9
ІЛ-10, пкг/мл	78,1±6,4	64,6±6,2**	78,8±6,6
ФНП-α, пкг/мл	12,2±1,1	16,4±1,2**	11,8±1,1

Примітки: * – I група/II група/група порівняння $p < 0,05$; ** – I група/II група $p < 0,05$.

щання основних клінічних симптомів раннього гестозу. У складі Гепасол Нео переважають незамінні амінокислоти в L-формі, що дозволяє забезпечити їх пряме включення в синтез білка. У зв'язку з цим препарат володіє високою біодоступністю, яка становить 99% для незамінних і 97% для замінних амінокислот. У препараті переважають амінокислоти з розгалуженим бічним ланцюгом, їх вміст становить 33,57 г/л, співвідношення амінокислот з розгалуженим ланцюгом до загальної кількості амінокислот становить 42%. Ароматичні амінокислоти включаються до складу препаратів у невеликих кількостях, тому що у випадку їх відсутності введення лише амінокислот з розгалуженим бічним ланцюгом призводить до розладу внутрішньоклітинного амінокислотного обміну. Гепасол Нео задовольняє пропонованим вимогам, оскільки є збалансованим препаратом, що включає 15 амінокислот: 8 незамінних, 2 умовнозамінні та 5 замінних. Важливо відзначити, що Гепасол-Нео містить достатню кількість лізину (6,88%) і треоніну (4,40%) – абсолютно незамінних амінокислот. L-аргінін – джерело утворення оксиду азоту (NO), який активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин, що в результаті призводить до розслаблення гладеньких м'язів судинної стінки.

Отже, запропонований комплексний метод лікування РГ протягом 8 діб сприяє зниженню токсичного навантаження на організм, підвищує ефективність і знижує об'єм консервативної терапії, є оптимальним з огляду корекції клінічних та лабораторних порушень, створює сприятливі умови для прогресування вагітності, дозволяє зберегти вагітність. Вищевикладені позитивні ефекти, а також відсутність у пролікованих вагітних ускладнень дозволяє нам рекомендувати препарат розчин L-амінокислот Гепасол Нео 8% до комплексного лікування вагітних з раннім гестозом.

Современные подходы к терапии раннего гестоза Б.Ф. Мазорчук, Д.Г. Коньков, Г.В. Чайка

Выявлено, что комплексное применение Гепасол Нео 8% приводит к позитивным изменениям как по клиническим признакам, так и по лабораторным (уменьшение тошноты и рвоты, исчезно-

вание ацетонурии, повышение уровня общего белка в плазме крови и K^+ , Na^+ и Cl^- , уменьшение содержания ИЛ-2, и ФНП-α и увеличение ИЛ-10) показателям у беременных с ранним гестозом.

Ключевые слова: ранний гестоз, Гепасол Нео 8%, цитокины.

Current approaches for treatment of early gestosis B.F. Mazorchuk, D.G. Konkov, G.V. Chaika

It is discovered that Hepasol(R) NEO 8% has brought to positive clinical and laboratory changes (decrease of nausea and vomiting, decrease of acetonuria, increase of total protein and K^+ , Na^+ and Cl^- , decrease of IL-2, TNF-α and increase of IL-10) of pregnant ladies of early gestosis.

Key words: hyperemesis gravidarum, Hepasol(R) NEO 8%, cytokines.

ЛІТЕРАТУРА

1. Грищенко В.И., Кудревич И.А., Беляевская С.Ю. Результаты коррекции иммунологических показателей у беременных с ранним гестозом на фоне проведенной терапии // Врачебная практика. – 2005. – № 5. – С. 48–52.
2. Кудревич И.А. Оценка цитокинового профиля при физиологически протекающей беременности и у беременных с ранним гестозом // Иммунология и аллергология. – 2005. – № 3. – С. 91.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin: nausea and vomiting of pregnancy // Obstet Gynecol. – 2004. – № 103. – P. 803–814.
4. Anans Lacasse, Evelyne Rey, Ema Ferreira. Epidemiology of nausea and vomiting of pregnancy: prevalence, severity, determinants, and the importance of race/ethnicity // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2009. – doi:10.1186/1471-2393-9-26.
5. Matthews A., Dowswell T., Haas D.M. et al. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 9. Art. No.: CD007575. DOI: 10.1002/14651858.CD007575.pub2.
6. Neda Ebrahimi, Caroline Maltepe, Adrienne Einarson. Optimal management of nausea and vomiting of pregnancy // International Journal of Women's Health. – 2010. – Vol. 2. – P. 241–248.
7. Pongrojpraw D., Somprasit C., Chanthasenanont A. A randomized comparison of ginger and dimenhydrinate in the treatment of nausea and vomiting in pregnancy // J Med Assoc Thai. – 2007. – № 90. – P. 1703–1709.
8. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00293644>.
9. Параскевова С.А. Комплексное лечение токсикоза беременных с применением медицинского озона: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.01.01. – М., 2011. – 17 с.