

О.В. Васьків*,
А.П. Григоренко,
О.Г. Горбатюк,
А.С. Шатковська,
А.М. Бінковська,
І.А. Приймак

СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ ВАГІТНИХ З GESTАЦІЙНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова
вул. Івана Пулюя, 6, Хмельницький, 29016, Україна
Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University
Ivan Puliy str., 6, Khmelnytskyi, 29016, Ukraine
*e-mail: oksanavas1984@gmail.com

Цитування: *Медичні перспективи*. 2023. Т. 28, № 1. С. 104-110

Cited: *Medicni perspektivi*. 2023;28(1):104-110

Ключові слова: фетоплацентарна дисфункція, гестаційна гіпертензія, лікування
Key words: *fetoplacental dysfunction, gestational hypertension, treatment*

Реферат. Сучасний підхід до інфузійної терапії вагітних з гестаційною гіпертензією. Васьків О.В., Григоренко А.П., Горбатюк О.Г., Шатковська А.С., Бінковська А.М., Приймак І.А. На сьогодні не існує ефективних методів лікування фетоплацентарної дисфункції у вагітних жінок з гестаційною гіпертензією. Тому метою нашого дослідження було: дослідити клінічну ефективність запропонованої нами методики інфузійної терапії вагітних з гестаційною гіпертензією, яка включала комплекс препаратів пентоксифіліну, аргініну гідрохлориду з левокарнітином та реосорбілакт. Під нашим спостереженням перебувало 73 вагітні жінки з одноплідною вагітністю, починаючи з терміну гестації 28 тижнів, яких спостерігали до та під час пологів, а також у післяпологовому періоді на момент виписки зі стаціонару. Всі жінки були розподілені на 3 групи. До першої групи увійшли 30 вагітних жінок з гестаційною гіпертензією, які разом з базисною терапією препаратом метилдопи отримували комплекс інфузійних розчинів: пентоксифіліну 0,05% – 100 мл; розчину, що містить аргініну гідрохлорид 4,2% та левокарнітин 2,0% – 100 мл; препарату реосорбілакт – 100 мл. Інфузія проводилася 1 раз на добу в зазначеній послідовності протягом 10 днів. Другу групу склали 20 пацієнток з гестаційною гіпертензією, які приймали лише базисну терапію препаратом метилдопи. До групи контролю увійшли 23 жінки з фізіологічним перебігом вагітності. Дані нашого дослідження показують, що в пацієнток, які отримували запропоновану інфузійну терапію, було відмічено достовірне зменшення розвитку плацентарної дисфункції на 38,3%, загрози передчасних пологів на 18,3%, дистресу плоду на 30,0%, передчасного розриву плодових оболонок на 30%, слабкості пологової діяльності на 28,3%, зниження ризику перинатального ураження центральної нервової системи на 33,3% та частоти кефалогематом на 30,0% порівняно з жінками, які отримували лише антигіпертензивну терапію.

Abstract. Modern approach to infusion therapy of pregnant women with gestational hypertension. Vaskiv O.V., Grigorenko A.P., Gorbatyuk O.G., Shatkovska A.S., Binkovska A.M., Priymak I.A. To date, there are no effective treatment for placental dysfunction in pregnant women with gestational hypertension. Therefore, the purpose of our study was to investigate the clinical efficacy of proposed method of infusion therapy for pregnant women with gestational hypertension, which included a complex of drugs: pentoxifylline, arginine hydrochloride with levocarnitine and reosorbilact. We observed 73 pregnant women with single fetation, starting from 28 weeks of gestation, who were observed before and during childbirth, and in the postpartum period by the time of discharge from the hospital. All examined women were divided into 3 groups. The first group included 30 pregnant women with gestational hypertension, who received (along with the basic therapy of methyldopa drugs) a complex of infusion solutions: pentoxifylline 0.05% – 100 ml; solution containing arginine hydrochloride 4.2% and levocarnitine 2.0% – 100 ml; reosorbilact preparation – 100 ml. The infusion was carried out once a day in the specified sequence for 10 days. The second group included 20 patients with gestational hypertension on basic therapy with methyldopa only. The control group included 23 women with physiological pregnancy. The data of our study show that in patients receiving the proposed infusion therapy there was a significant decrease in the development of placental dysfunction by 38.3%, the threat of premature birth – by 18.3% and fetal distress – by 30.0%, premature rupture of the membranes – by 35.0%, weakness of labor – by 28.3%, a decrease in the risk of perinatal central nervous system damage – by 33.3% and the frequency of cephalohematomas – by 30.0% compared with women who received only antihypertensive therapy.

Гестаційна гіпертензія (ГГ) призводить до передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, гіпоксії плода, затримки переривання вагітності, передчасних пологів,

внутришньоутробного розвитку плода, перинатальної загибелі плода та ін. [14, 15]. Вона сприяє уповільненню материнсько-плацентарно-плодового кровотоку, що веде до зниження кровопостачання плаценти, порушення газообміну й метаболізму у фетоплацентарному комплексі, що, у кінцевому результаті, призводить до затримки розвитку плода та зниження його витривалості до гіпоксії [7, 13].

Препарати, які використовують для лікування ГГ, ще більше поглиблюють уже існуючу фетоплацентарну дисфункцію за рахунок сповільнення мікроциркуляції крові в плаценті [7, 11]. Тому на фоні базисної антигіпертензивної терапії слід обов'язково застосовувати препарати для покращення реології крові та функціонального стану плаценти [7, 10, 11].

Саме тому метою нашого дослідження було: вивчити клінічну ефективність комплексу інфузійних препаратів пентоксифіліну, аргініну гідрохлориду з левокарнітином та реосорбілакту у вагітних з гестаційною гіпертензією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Під нашим спостереженням знаходилося 50 вагітних жінок з гестаційною гіпертензією та 23 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності, у терміні гестації з 28 по 36 тиждень з одноплідною вагітністю. Середній вік обстежуваних жінок становив $26,9 \pm 5,2$ року (від 18 до 36 років). Жінки з ГГ були розподілені на 2 групи залежно від призначеного лікування.

До першої групи (основна група) увійшло 30 вагітних жінок з ГГ, які разом з базисною терапією метилдопою отримували комплекс інфузійних розчинів: пентоксифіліну 0,05% – 100 мл; розчину, що містить аргініну гідрохлорид 4,2% та левокарнітин 2,0% – 100 мл; препарату реосорбілакт – 100 мл. Інфузія проводилась 1 раз на добу у вказаній послідовності протягом 10 днів. Другу групу (група порівняння) склали 20 пацієнток з ГГ, які приймали лише базисну терапію метилдопою. До групи контролю увійшли 23 жінки з фізіологічним перебігом вагітності.

Клінічну ефективність запропонованого нами лікування оцінювали за перебігом вагітності, розвитком перинатальної патології та результатами клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження через 10 днів після проведеного лікування.

Обстеження вагітних проводили з використанням стандартних клінічних (скарги, дані анамнезу *morbi* та *vitae*), лабораторних (визначення плацентарного лактогену та вільного естріолу за допомогою імуноферментного аналізу) [4] та

інструментальних (кардіотокографія, ультразвукове дослідження та доплерометрія) методів [5]. Доплерометрію проводили апаратом Voluson S8, виробництва General Electric (США), за допомогою конвексних датчиків C1-5-RS, які працюють у діапазоні 3,5 МГц у режимі кольорового та імпульсного Доплера.

Дистрес плода в пологах установлювали за наявності брадикардії та/чи пізніх децелерацій на кардіотокограмах.

Аналіз отриманих даних проводили за допомогою програми "STATISTICA 5.5" (належить ЦНІТ Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, ліцензія No. AXXR910A374605FA) [6].

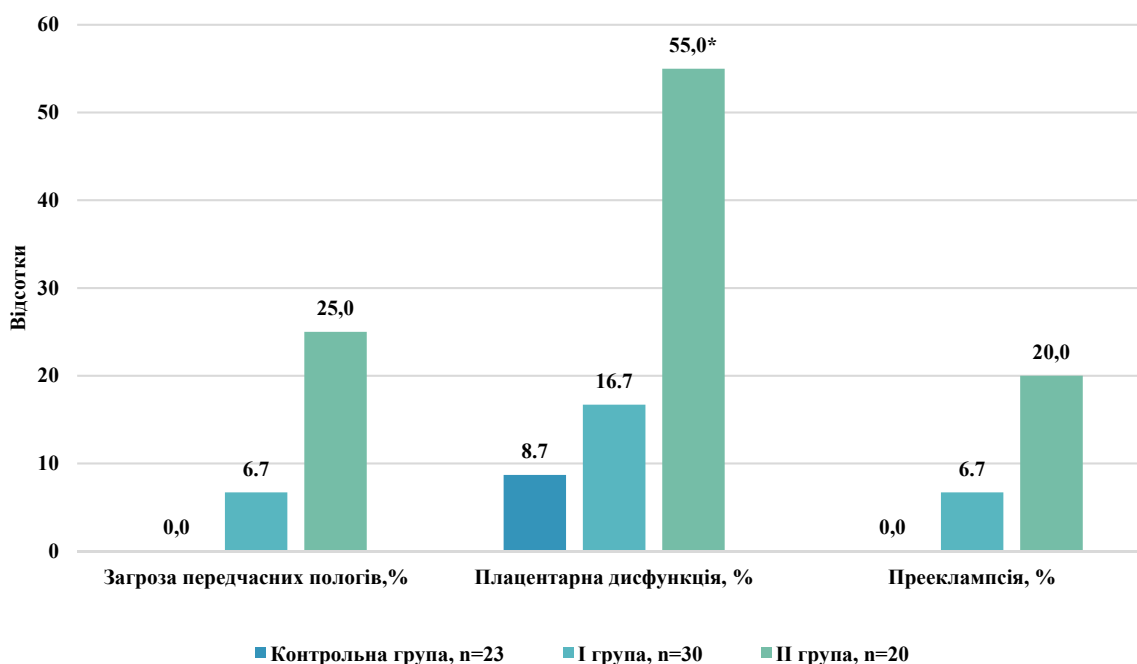
Дослідження проведено відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальної декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)». Підписано письмову угоду з жінками, які зголовились взяти участь у дослідженні. Роботу схвалено комітетом з питань біоетики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова: протокол № 6 від 24.06.2021.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз отриманих даних показав, що перебіг вагітності в жінок з ГГ, які приймали запропоновану нами терапію, характеризувався меншою кількістю ускладнень під час III триместру.

У пацієнток з ГГ спостерігали значне збільшення випадків плацентарної дисфункції – 32,0% порівняно з жінками, що мали фізіологічний перебіг вагітності – 8,7% ($p=0,034$). Однак при порівнянні між собою груп жінок з ГГ достовірно меншу кількість випадків плацентарної дисфункції (16,7%) виявляємо в пацієнток з ГГ, які додатково з 28 тижня вагітності отримували розроблений нами комплекс препаратів, порівняно з жінками, що отримували лише базисну терапію метилдопою (55,0%) – $p=0,009$ (рис. 1).

Слід зазначити, що в III триместрі рівень плацентарних гормонів у вагітних з ГГ основної групи достовірно не відрізнявся від аналогічних показників у жінок контрольної групи. Якщо ж порівнювати I та II групи, то у вагітних, які отримували запропоновану інфузійну терапію, показники плацентарних гормонів виявились статистично достовірно вищими ($p<0,05$), ніж у жінок, які лікувались лише антигіпертензивними препаратами (табл. 1), що свідчить про покращення мікроциркуляції в плаценті та відновлення її функції на тлі застосування розробленої нами схеми лікування.



* – $p < 0,05$, щодо вагітних основної групи.

Рис. 1. Структура ускладнень перебігу III триместру вагітності в жінок досліджуваних груп

Достовірно меншу ($p < 0,05$) кількість випадків порушення кровотоку в артеріях пуповини було виявлено у вагітних, які отримували запропоновану інфузійну терапію, порівняно з жінками, які не отримували цю терапію (табл. 2).

У вагітних жінок, які отримували розроблену нами інфузійну терапію, спостерігали тенденцію до зменшення кількості випадків загрози передчасних пологів та преєклампсії, проте вона не мала статистично вірогідної значущості.

У всіх жінок I та контрольної клінічних груп пологи відбулися в термін, у той час, як у II групі у 2 жінок (10,0%) мали місце передчасні пологи.

Усі вагітні контрольної групи були розроджені природним шляхом. У той же час у жінок I клінічної групи вагінальні пологи відбулись у 22 випадках (73,3%), а в II клінічній групі – у 9 випадках (45,0%), $p < 0,05$.

Оперативне розродження було проведено у 8 (26,7%) випадках в основній групі проти 11 (55,0%) у групі порівняння ($p < 0,05$).

Вагінальні оперативні пологи мали місце в 10,0% жінок I групи проти 20,0% випадків у II групі, а кесарів розтин у 16,7% випадках проти 35,0% відповідно ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика плацентарного лактогену та вільного естріолу у вагітних жінок досліджуваних клінічних груп (M±m)

	Контрольна група, n=23	I група, n=30	II група, n=20	p 1-2	p 1-3	p 2-3
	1	2	3			
Плацентарний лактоген, нг/мл	8,29±1,49	7,074±1,07	5,093±1,16	>0,05	<0,05	<0,05
Вільний естріол, нг/мл	12,86±1,98	12,34±1,80	8,48±1,88	>0,05	<0,05	<0,05

Примітки: p 1-2 >0,05; p 1-3 <0,05; p 2-3 <0,05.

Таблиця 2

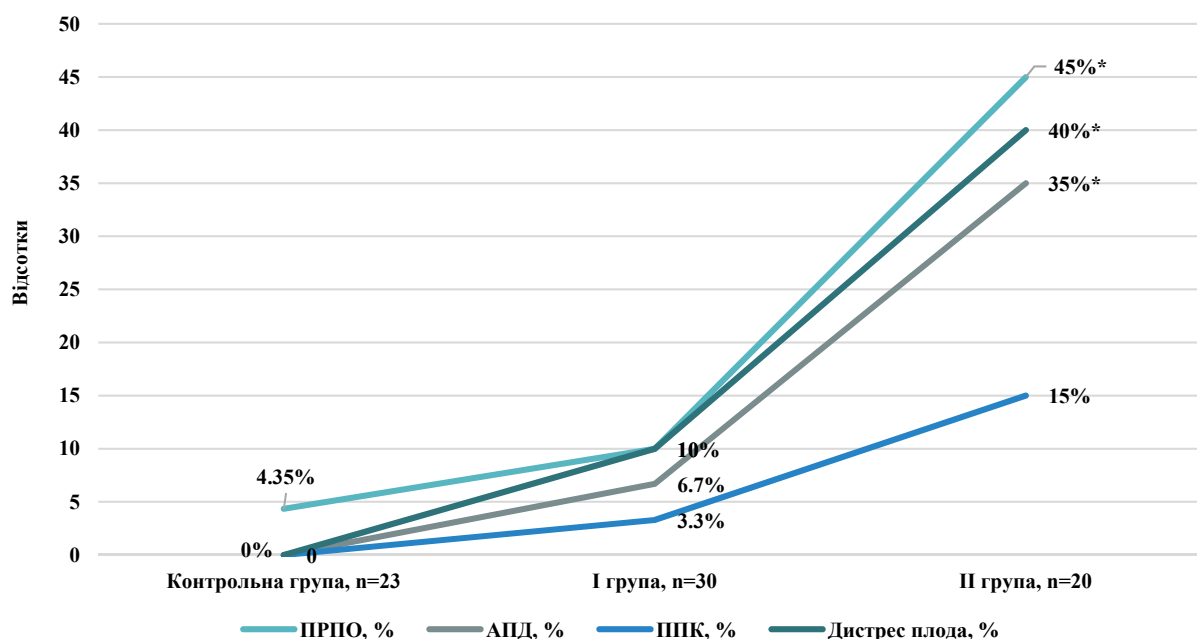
**Характеристика кровотоку в артеріях пуповини
у вагітних жінок досліджуваних клінічних груп (%)**

	Контрольна група, n=23 (%)	I група, n=30 (%)	II група, n=20 (%)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
	1	2	3			
Нульовий і/або реверсний кровотік в артеріях пуповини	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (5,0%)	>0,05	>0,05	>0,05
S/D >3	0 (0,0%)	2 (6,7%)	2 (10,0%)	>0,05	<0,05	>0,05
S/D >4	0 (0,0%)	1 (3,3%)	3 (15,0%)	>0,05	<0,05	>0,05
S/D >5	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (5,0%)	>0,05	>0,05	>0,05
Порушення кровотоку в артеріях пуповини	0(0,0%)	3(10,0%)	7(35,0%)	>0,05	<0,05	<0,05

Примітки: p₁₋₂ >0,05; p₁₋₃ <0,05; p₂₋₃ <0,05.

У досліджуваних жінок I клінічної групи встановлено достовірне зниження частоти випадків дистресу плода в пологах порівняно з пацієнтками II клінічної групи (3 (10,0%) проти 8

(40,0%) випадків відповідно), p=0,02 (рис. 2). Саме дистрес плода у 4 (20,0%) випадках став показанням до проведення вагінальних оперативних пологів у пацієнток II клінічної групи.

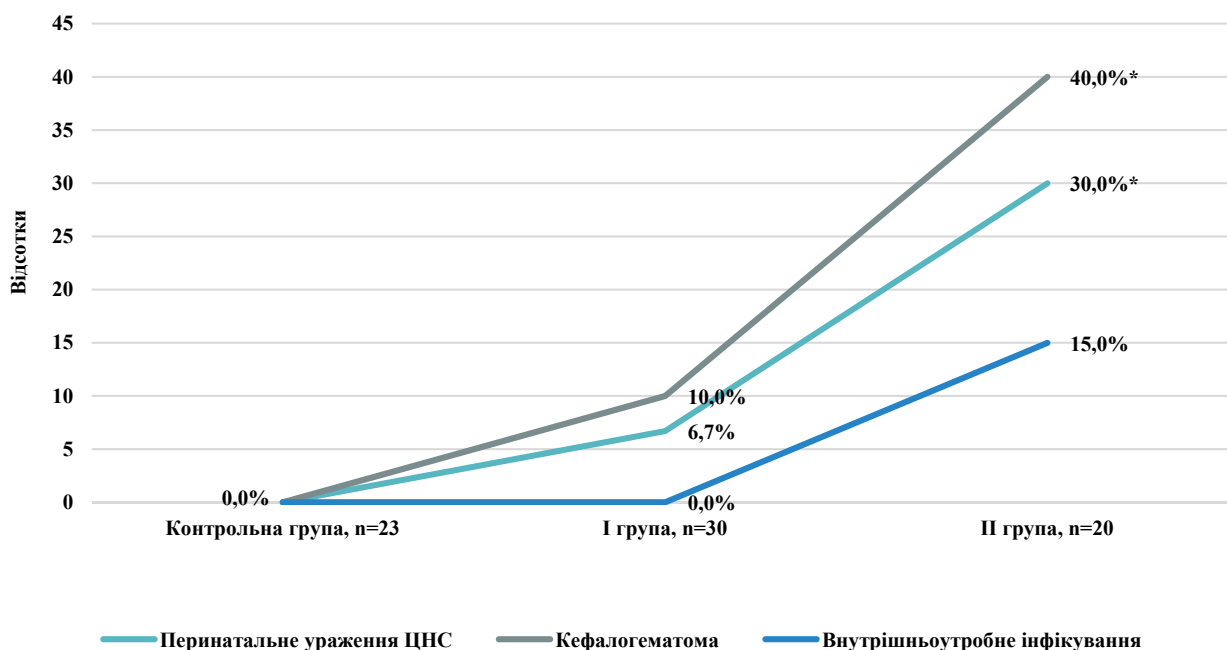


* – p<0,05 щодо вагітних основної групи та групи контролю; ПРПО – передчасний розрив плідних оболонок; АПД – аномалії пологової діяльності; ППК – післяпологова кровотеча.

Рис. 2. Структура ускладнень у пологах жінок клінічних груп

У пацієнток з ГГ II клінічної групи в 7 випадках (35,0%) було виявлено слабкість пологової діяльності, яка потребувала меди-

каментозної корекції, що було достовірно більше, ніж у породіль з ГГ I клінічної групи – 2 випадки (6,7%), p=0,03.



* – $p < 0,05$ щодо вагітних основної групи.

Рис. 3. Структура й частота неонатальних ускладнень у досліджуваних клінічних групах

Завдяки запропонованому лікуванню в жінок з гестаційною гіпертензією вдалось достовірно знизити частоту неонатальної патології в новонароджених (рис. 3).

Отримані нами результати підтверджують дані про порушення мікроциркуляції в зоні фетоплацентарного комплексу на тлі тривалого застосування антигіпертензивних препаратів, що в подальшому негативно впливає на стан плода [2, 6], та дозволяють зробити припущення, що запропонована інфузійна терапія, за рахунок покращення саме ендотеліальної функції, приводить до зменшення проявів ішемічного ураження плаценти, покращення фетоплацентарного кровообігу та, як наслідок, покращення результатів вагітності.

У сучасній науковій літературі є публікації про застосування пентоксифіліну та аргініну гідрохлориду в акушерській практиці для лікування невиношування вагітності та прееклампсії [3, 9, 10, 12]. Відповідно до цих даних, спостерігається позитивний вплив пентоксифіліну на перебіг вагітності за рахунок мембранопротекторних властивостей, які полягають у здатності нормалізувати синтез простагліцину та тромбоксану [3, 8], покращенні ендотеліальної функції, зменшенні проявів ішемічного ураження та покращенні фетоплацентарного кровообігу [9]. Донатор оксиду азоту L-аргінін корегує ендотеліальну дисфункцію

[2, 15]. Ми використали адитивний ефект при поєднанні цих препаратів з реосорбілактом.

Розроблена нами модель сприяє відновленню синтезу оксиду азоту в клітинах ендотелію та плаценти, покращує реологію та мікроциркуляцію крові, здійснює антигіпоксичний вплив на плід, вазодилатуючий вплив на судини фетоплацентарного комплексу, сприяє м'якій загальній дезінтоксикації організму жінки, тим самим відновлюючи фетоплацентарну дисфункцію та покращуючи перинатальні наслідки при гестаційній гіпертензії [7].

За даними науковців [2, 10, 12], при використанні L-аргініну при ГГ- порушеннях наслідки дистресу плода мають місце у 26-27% випадків, ПРПО – 13-15%, частота кесаревого розтину 26-28%, у той час, як при застосуванні запропонованого нами комплексу інфузійних препаратів наслідки дистресу проявились лише в 10,0% випадків, ПРПО – у 10,0%, частота кесаревого розтину – у 16,7%. Якщо за допомогою L-аргініну ми впливаємо лише на ендотеліальний чинник, то додаючи до нього пентоксифілін, ми покращуємо загальну оксигенацію периферичних тканин, у тому числі й плаценти, а за допомогою реосорбілакту нормалізуємо відразу декілька видів порушень гемостазу [1]. Саме це й пояснює кращі наслідки лікування.

При додаванні до левокарнітину пентоксифіліну та реосорбілакту ми скоротили курс лікування до 10 днів, досягли стабілізації реологічних властивостей крові та покращення мікроциркуляції у фетоплацентарній системі без шкідливого впливу на плід. Так, у пацієток з ГГ, які отримували запропоновану інфузійну терапію, було відзначено достовірне зменшення розвитку плацентарної дисфункції на 38,3%, ЗВУР плода на 26,7%, загрози передчасних пологів на 18,3%, гострого дистресу плода на 30,0%, ПРПО на 35,0%, слабкості пологової діяльності на 28,3% порівняно з вагітними, які отримували лише антигіпертензивну терапію.

На нашу думку, єдиним недоліком запропонованої терапії є інфузійний шлях введення препаратів, оскільки це вимагає перебування вагітних у стаціонарі протягом певного часу.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз отриманих даних показав, що в жінок з гестаційною гіпертензією, які приймали розроблену нами терапію пентоксифіліном, розчином, що містить аргініну гідрохлорид з левокарнітином, та реосорбілаком було виявлено достовірне зменшення розвитку плацентарної дисфункції на 38,3%, загрози передчасних пологів на 18,3%, гострого дистресу плода на 30,0%, передчасного розриву плідних оболонок на 35,0%, слабкості пологової діяльності на 28,3% порівняно з вагітними, які отримували лише антигіпертензивну терапію.

2. Завдяки запропонованому лікуванню в жінок з гестаційною гіпертензією вдалось знизити у 2,1 рази частоту оперативного розродження, досягти зниження частоти перинатального ураження центральної нервової системи на 33,3% та кефалогематом у новонароджених на 30,0%.

3. Незважаючи на те, що наші висновки базуються на невеликій вибірці, запропонований метод лікування гестаційної гіпертензії є досить ефективним, економічно вигідним та потребує подальших досліджень.

Внески авторів:

Васьків О.В. – методологія, програмне забезпечення, дослідження, написання – початковий етап, знаходження фінансової підтримки;

Григоренко А.П. – концептуалізація, адміністрування проєкту, ведення;

Горбатюк О.Г. – перевірка, написання – рецензування та редагування;

Шатковська А.С. – ресурси, візуалізація;

Біньковська А.М. – курація даних;

Приймак І.А. – формальний аналіз.

Фінансування. Дослідження проведено в рамках дисертаційної роботи О.В. Васьків «Прогнозування розвитку та оптимізація діагностики перинатальної патології у вагітних з гестаційною гіпертензією».

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Avakov VE, Sayipov RM, Davydov DV, Begmatov S, Bazarov A. [Detoxifying Properties of Reosorbilact and Its Effects on Hemostasis]. *Emergency medicine*. 2014;2(57):47-51. Russian. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.2.57.2014.83096>
2. Avramenko TV, Kolomiichenko TV, Yaniuta Saar M. [The use of Tivortin in the complex treatment of pregnant women with chronic arterial hypertension]. *Health of woman*. 2012;4(70):76-80. Ukrainian.
3. Ventskivskiyi BM, Bila VV, Strashko IV, Zahorodnia OS. [Clinical efficacy of pentoxifylline in the treatment of pregnant women with preterm premature rupture of membranes]. *Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2017;1:42-6. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2017.1.7356>
4. Lapovets LYe, et al. [Clinical laboratory diagnostics]. Kyiv: Medysyna; 2019. 472 p. Ukrainian.
5. Merts E. [Ultrasound diagnostics in obstetrics and gynecology. Vol. 1. Obstetrics]. *MEDpRess-inform*; 2016. 720 p. Russian.
6. Rebrova OYu. [Statistical analysis of medical data. Application of Statistica applications]. *MediaSfera*; 2018. 312 p. Russian.
7. Horbatiuk OH, Shatkovska AS, Hryhorenko AP, inventors; Vinnyts. nats. med. in-t im. M.I. Pyrohova, assignee. [The method of restoring the function of the placenta in pregnant women with fetoplacental dysfunction against the background of pre-eclampsia]. Ukraine patent u201809586. 2019 Feb 25. Ukrainian.
8. Acharya S, Yasmin E, Balen AH. The use of a combination of pentoxifylline and tocopherol in women with a thin endometrium undergoing assisted conception therapies – a report of 20 cases. *Hum Fertil (Camb)*. 2019;12:198-203. doi: <https://doi.org/10.3109/14647270903377178>
9. Azimi A, Ziaee SM, Farhadi P, Sagheb MM. Hypothesis: Pentoxifylline explores new horizons in treatment of preeclampsia. *Med Hypotheses*. 2015;85:468-74. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.06.031>
10. Dorniak-Wall T, Grivell RM, Dekker GA, et al. The role of L-arginine in the prevention and treatment of pre-eclampsia: a systematic review of randomised trials. *Journal of Human Hypertension*. 2014;28:230-5. doi: <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.100>
11. Griffin M, Heazell AE, Chappell LC, Zhao J, Lawlor DA. The ability of late pregnancy maternal tests to

predict adverse pregnancy outcomes associated with placental dysfunction (specifically fetal growth restriction and pre-eclampsia): a protocol for a systematic review and meta-analysis of prognostic accuracy studies. *Systematic Reviews*. 2020;9(1):78.

doi: <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01334-5>

12. Safarova S, Aliyeva E, Abbasova F, Mirzoyeva K. [The Experience of L-Arginine Using in Placental Insufficiency]. *Infusion & Chemotherapy*. 2020;3.1:67-8. Russian. doi: <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2020-3.1-56>

13. Schoots MH, Gordijn SJ, Scherjon SA, van Goor H, Hillebrands JL. Oxidative stress in placental pathology. *Placenta*. 2018;69:153-61.

doi: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.03.003>

14. Tomimatsu T, Mimura K, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Pathophysiology of preeclampsia: an angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction. *Hypertension Research*. 2017;40(4):305-10. doi: <https://doi.org/10.1038/hr.2016.152>

15. Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. *International Journal of Molecular Science*. 2019;20(17):42-6.

doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20174246>

Стаття надійшла до редакції
06.09.2021

