



В.С. Гимбут, Т.Л. Боташева, В.В. Авруцкая, Н.В. Палиева

ПОВЫШЕНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ ОКИСИ АЗОТА И АДАПТАЦИОННЫЕ РЕАКЦИИ СОСУДОВ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНО-ПЛОДОВОГО КОМПЛЕКСА ПРИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344013, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43. E-mail: lubalev@mail.ru*

Цель: выявление адаптационных реакций системы «мать-плацента-плод» с применением ингибитора фосфодиэстеразы-5 (цитрат силденафила) при плацентарной недостаточности.

Материалы и методы: обследовано 26 беременных в сроки 28-36 недель с плацентарной недостаточностью. Определяли показатели периферического сосудистого сопротивления до и после применения силденафила в маточных артериях, пуповине и срединной мозговой и аорте плода. Вычисляли церебро-аортальное (ЦАО) и церебро-плацентарное отношение (ЦПО), которые служили в качестве маркеров централизации плодового кровотока.

Результаты: статистически достоверных отличий показателей сосудистого сопротивления маточных артерий после приёма препарата не выявлено. Пульсационный индекс пуповины и аорты имел тенденцию к снижению. В срединной мозговой артерии показатели были достоверно выше после приёма препарата. ЦАО и ЦПО были достоверно выше после приёма препарата и стремились к значениям при неосложнённой беременности.

Выводы: силденафил может являться перспективным препаратом в лечении плацентарной недостаточности, однако его применение требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: доплерометрия, церебро-плацентарное отношение, доноры оксида азота, ВЗРП, состояние плода

V.S. Gimbut, T.L. Botasheva, V.V. Avrutskaya, N.V. Palieva

INCREASING THE NITRIC OXIDE BIOAVAILABILITY AND ADAPTATION OF MATERNAL-PLACENTAL-FETAL HEMODYNAMICS IN THE TREATMENT OF THE PLACENTAL INSUFFICIENCY

*Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: lubalev@mail.ru*

Purpose: To reveal changes in maternal, placental and fetal circulation after the inhibitor phosphodiesterase-5 (Sildenafil citrate) use in the treatment of placental insufficiency.

Materials and Methods: Based on a randomized double-blinded and placebo-controlled trial, 26 pregnant women with documented placental insufficiency and moderate intrauterine growth retardation at 28-36 weeks of gestation were evaluated for the effect of a single dose of Sildenafil citrate on utero-placental circulation determined by Doppler ultrasound study of the umbilical, fetal middle cerebral arteries and aorta. Cerebro-placental (CPR) and cerebro-aortal ratio (CAR) as the markers of fetal well-being were calculated also.

Results: There was no significant changes in the maternal circulation after Sildenafil use. Pulsatility index in the middle cerebral artery was increased ($p < 0,05$) and in the umbilical artery and fetal aorta it had a tendency to decreasing. There was established a significant increasing of the CPR and CAR values, both of them had a vector to values of an uncomplicated pregnancy.

Summary: We have safely conducted a clinical trial of a drug not routinely used during pregnancy. Sildenafil in the dose 20 mg was well tolerated, with no increase in maternal or fetal morbidity. It was revealed significant improvement in the fetal and placental blood circulation after single dose of Sildenafil use, so it may be a potential drug in the treatment of the placental insufficiency.

Keywords: fetal Doppler, cerebroplacental ratio, nitric oxide bioavailability, placental insufficiency, fetal well-being..



Введение

Синдром плацентарной недостаточности является одним из клинических проявлений наиболее опасных осложнений во время беременности: преэклампсии, внутриутробного замедления роста плода.

Характерным проявлением плацентарной недостаточности является феномен централизации плодового кровотока, т.н. "brain-sparing effect", впервые описанный E.Saling в 1966 г., который представляет собой физиологический механизм адаптации системы кровообращения плода, вектор которого направлен на приоритетное поддержание кислородом жизненно важных органов. Эти изменения включают в себя общее увеличение периферического сосудистого сопротивления с одновременным его снижением в магистральных сосудах органов, имеющих критическое значение для выживания организма: мозг, сердце и надпочечники [1].

Несмотря на вполне значимую ценность показателей периферического сосудистого сопротивления при диагностике плацентарной недостаточности, следует признать, что на ранних сроках беременности данные доплерометрии являются малоинформативными.

Исследования последнего десятилетия показали, что метаболические изменения, влекущие за собой отрицательные последствия для плодово-плацентарных взаимоотношений, закладываются ещё в I триместре беременности. Нарушение в соотношении факторов роста, эндотелина и интенсивности синтеза оксида азота, приводящие к нарушению процессов ангиогенеза и плацентации на раннем этапе развития беременности, имеют место не только при клинических признаках осложненной беременности, но и при их отсутствии, когда в более поздние сроки была верифицирована плацентарная недостаточность.

Эндогенная окись азота, называемая также эндотелий-зависимый релаксирующий фактор, представляет собой малоустойчивый медиатор, продуцируемый эндотелием сосудов, для обеспечения активности семейства ферментов NO-синтаз. Биологический предшественник окиси азота L-аргинин и промежуточный продукт L-цитруллин могут быть измерены в тканях в качестве маркеров активности NO-синтаз. Окись азота вызывает релаксацию гладких мышц путем активации внутриклеточного фермента гуанилатциклазы, стимулируя продукцию циклического гуанозин монофосфата (цГМФ) из гуанозин трифосфата и дефосфорилирование легких цепей миозина.

Окись азота продуцируется эндотелием с постоянной фоновой скоростью и высвобождается в ответ на действие ацетилхолина и брадикинина. При необходимости большие количества NO могут вырабатываться в течение короткого периода макрофагами, гладкомышечными клетками стенок сосудов и тканью трофобласта в ответ на действие цитокинов и факторов воспалительного процесса.

Роль окиси азота в поддержании сосудистого гомеостаза сводится к регуляции сосудистого тонуса, пролиферации и апоптоза, а также регуляции оксидантных процессов. Кроме того, NO присущи ангиопротекторные свойства. NO также участвует в противовоспалительных процессах, оказывая ингибирующее действие на экспрессию молекул клеточной адгезии ICAM-1 (intercellular adhesion molecules 1) — молекулы межклеточной адгезии 1-го типа, VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecules 1) — молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа

и тканевого фактора; ингибирование высвобождения хемокинов, таких как MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) — моноцитарный хемотаксический фактор-1. Также известен эффект улучшения микроциркуляции кровеносного русла под воздействием NO ввиду снижения агрегации тромбоцитов и его выраженном фибринолитическим действием [2].

За открытие роли окиси азота как сигнальной молекулы в регуляции сердечно-сосудистой системы в 1998 году американским ученым Robert Furchgott, Louis Ignarro и Ferid Murad была присуждена Нобелевская премия в области медицины и физиологии.

Образовавшись в сосудистом эндотелии, NO связывается с трехвалентным железом гема цитохром С-оксидазы в митохондриях, регулируя определенные транскрипционные факторы, например индуцируемый гипоксией фактор-1 HIF-1 (hypoxia-inducible factor-1), или диффундирует в кровь. В кровеносном русле окись азота поглощается эритроцитами, вступая в реакцию с двухвалентным железом гемовой части оксигемоглобина и последующим образованием метгемоглобина и NO₃⁻. Окись азота также диффундирует в клетки гладких мышц сосудов, прилегающие к эндотелию, где модулирует активность гемосодержащей гуанилатциклазы. Этот фермент дефосфорилирует гуанозинтрифосфат с образованием цГМФ, который в свою очередь активизирует K⁺-каналы и ингибирует вход ионов кальция в клетки гладких мышц путем непосредственного угнетения кальциевых каналов, а также активирует протеинкиназу, фосфорилирующую легкие цепи миозина и белки саркоплазматической сети, способствуя накоплению в ней ионов кальция. Результатом является расслабление гладкомышечной мускулатуры, регулирующее таким образом диаметр сосуда согласно тканевым нуждам - процесс эндотелий-зависимой вазодилатации. NO, высвобожденный от донаторов, действует таким же образом, как и эндогенно продуцируемый. Способность гладкомышечных сосудистых клеток утилизировать NO, полученный экзогенно, называется эндотелий-независимой вазодилатацией [3].

Выявление ключевой роли окиси азота в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы вполне закономерно повлекло за собой цикл работ, в которых изучалась клиническая эффективность терапии с применением доноров NO.

В исследовании 2008 года, проведенном в Ростовском НИИАП, женщинам с диагностированной плацентарной недостаточностью назначался донор оксида азота - нитроглицерин в форме трансдермальной терапевтической системы с площадью контактной поверхности 18 см², содержащей 34,7 мг нитроглицерина. На второй день проведения терапии в сыворотке крови пациенток отмечались тенденция к снижению уровня эндотелина-1 и рост содержания NO и NO-синтазы, что свидетельствовало о нормализации процесса, происходящего в эндотелиальном слое сосудов.

Также установлено, что в физиологических условиях NO является активным вазодилататором, в то время как при патологических процессах или избыточных концентрациях его вазопротекторные свойства могут меняться на токсические [4].

Ввиду того, что поддержание оксида азота на определенном уровне играет важную роль в физиологически протекающей беременности, была выдвинута гипотеза, что снижение биодоступности NO может играть важную



роль в патогенезе плацентарной недостаточности при преэклампсии. В экспериментальной модели подавление NO-синтазы с помощью L-NG-нитроаргинин метилового эфира (L-NAME) у беременных крыс привело к появлению симптомов преэклампсии: увеличение сосудистого сопротивления почечных артерий, протеинурия и внутриутробное замедление роста плода. В то же время в контрольной группе небеременных животных, которым также вводился L-NAME, эти симптомы не наблюдались. В группе наблюдения также отмечалась избыточная сосудистая реакция на фенилэфрин (мезатон) по сравнению с контрольной.

Принимая во внимание факт, что биодоступность окиси азота зависит от активности фосфодиэстеразы-5, было проведено исследование, в котором сравнивалась сократительная активность гладкомышечной мускулатуры сосудистого русла и клинические проявления в экспериментальной модели преэклампсии у крыс на фоне лечения ингибитором фосфодиэстеразы-5: силденафил цитратом. Установлено, что при преэклампсии повышается восприимчивость гладкомышечной мускулатуры сосудистого русла на вазоконстрикторные агенты с одновременным снижением ответа на вазодилататоры, связанное с эндотелиальной дисфункцией. Применение ингибитора фосфодиэстеразы-5 позволяет значительно приблизить параметры сократимости гладкомышечной ткани сосудов и результаты клинического исхода к данным контрольной группы при физиологически протекающей беременности [5].

Несмотря на первые многообещающие результаты применения ингибиторов фосфодиэстеразы-5 в клинической практике, в настоящий момент в мировой литературе практически отсутствуют данные о непосредственном влиянии препаратов этой группы на состояние плода. В качестве маркеров его благополучия мы решили выбрать показатели гемодинамической адаптации: церебро-плацентарное и церебро-аортальное отношение по данным доплерометрии [6].

Цель исследования - выявить характер адаптационных реакций системы «мать-плацента-плод» в условиях плацентарной недостаточности на фоне терапии ингибитором фосфодиэстеразы-5 (силденафил цитрата).

Материалы и методы

Обследовано 26 женщин, наблюдавшихся по программе «Акушерский мониторинг» в сроки 28-36 недель беременности с диагнозом плацентарной недостаточности и замедлением внутриутробного роста плода. С каждой пациенткой проводилось разъяснение о сути экспериментальной терапии, и было получено информированное согласие на её проведение. Исследование одобрено Этическим комитетом РНИИАП и полностью соответствовало этическим нормам Хельсинской декларации (2000).

В первый день поступления в стационар пациентке проводилось ультразвуковое и импульсно-волновое доплерометрическое исследование на ультразвуковых аппаратах Acuson Sequoia 512 и GE Voluson E8 Pro с конвексным датчиком 5 мГц, в ходе которого измерялись параметры биометрии плода, оценивалась толщина, степень зрелости плаценты и её структура. Также измерялось количество околоплодных вод. Допплерометрия включала в себя измерение систоло-диастолического отношения

(СДО), индекса резистентности (ИР) и пульсационного индекса (ПИ) в срединной мозговой артерии (СМА), аорте и пуповине плода, а также в маточных артериях. При выполнении доплерометрии вычислялись индексы перераспределения и централизации плодового кровотока: церебро-плацентарное отношение (ЦПО) и церебро-аортальное отношение (ЦАО), которое определялось как отношение показателей ПИ в среднемозговой артерии к ПИ пуповины и аорты соответственно.

В период 2-4 часа после приема плацебо (таблетка глюконата кальция 0,5 г) доплерометрические исследования проводились повторно. На следующие сутки пациентка однократно принимала 20 мг силденафил цитрата и спустя 2-4 часа после приёма проводилось доплерометрическое исследование.

Уровень оксида азота оценивали с помощью ЭПР-спектроскопии мононитрозольных комплексов NO с диэтилдитиокарбоматом и двухвалентным железом. Исследование уровня оксида азота проводилось при поступлении пациентки в стационар и спустя 2-4 часа после приёма силденафил цитрата.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием t-критерия Стьюдента и вычислением среднего значения при заданном доверительном интервале 95%. Ввиду малой выборки и идентичности сравниваемых групп проверка на нормальность распределения не проводилась, и именно при этих условиях на малых выборках доверительные интервалы распределения Стьюдента являются более надежными по сравнению с другими методами статистического анализа [7].

Результаты и обсуждение

Срок беременности обследованных пациенток с учётом данных аменореи и результатов фетометрии в период 11-14 недель составил в среднем $34,2 \pm 1,19$ недель. Паритет родов был равен $0,52 \pm 1,21$. Явления гипертензии отмечались у 7,7% пациенток, маловодие - у 15,4%, преждевременное созревание плаценты - у 38,5%, неоднородность её структуры с формированием «плацентарных озёр» - у 23,1%. Несоответствие толщины плаценты сроку беременности - увеличение или уменьшение её толщины - было отмечено у 30,8% пациенток. Эхогенные включения в околоплодных водах по данным УЗИ наблюдали у 19,2% пациенток, однако связь их наличия с явлениями плацентарной недостаточности многими исследователями ставится под сомнение [8]. Умеренно повышенная эхогенность кишечника плода отмечена в 11,5% наблюдений, что также может являться косвенным маркером его неблагоприятного состояния.

После приёма плацебо 2 пациентки отметили явления головной боли и у 3-х субъективно ощущалось повышение двигательной активности плода. Допплерометрическое исследование вполне ожидаемо не выявило статистически достоверных отличий до и после приема плацебо по всем исследуемым показателям.

На следующий день пациентки принимали 20 мг силденафила. Побочные эффекты в виде головной боли наблюдались у двух пациенток. На другие симптомы и неблагоприятные эффекты пациентки жалоб не предъявляли. Субъективное увеличение двигательной активности плода заметило 4 (15,4%) пациентки.



Таблица 1.

Показатели пульсационного индекса до и после проведения терапии ингибитором фосфодиэстеразы-5

	ПМА	ЛМА	СМА	а. пуповины	аорта
До лечения	0,73±0,19	0,68±0,08	1,55±0,11	1,06±0,09	4,19±0,81
После лечения	0,72±0,06	0,73±0,04	1,82±0,05	0,94±0,02	3,47±0,23

Показатели кровотока были измерены в течение 2-4 часов после приема препарата и представлены в таблице 1.

Статистически достоверных различий периферического сосудистого сопротивления в обеих маточных артериях обнаружено не было, отмечалось лишь снижение вариабельности этих показателей.

В артерии пуповины и аорты после приема препарата отмечалась тенденция к снижению, в среднем на 11,6% и 17,2% соответственно, которое было статистически недостоверным ($p>0,05$). В срединной мозговой артерии пульсационный индекс повысился в среднем на 17% и эти значения были достоверно выше, по сравнению с исходными измерениями ($p<0,05$) (Рис. 1).

Церебро-аортальное и церебро-плацентарное отношения, служащие в качестве показателей, отражающих степень централизации плодового кровотока, также продемонстрировали достоверное повышение после приема силденафила, что свидетельствовало о снижении централизации кровообращения у плода (Табл. 2).

Таблица 2.

Показатели перераспределения кровотока у плода до и после проведения терапии ингибитором фосфодиэстеразы-5

	ЦПО	ЦАО
До лечения	1,53±0,14	0,39±0,07
После лечения	1,98±0,06	0,60±0,05

Полученные результаты подтверждают данные аналогичных исследований о хорошей переносимости ингибитора фосфодиэстеразы-5 и отсутствии выраженных побочных эффектов при его применении. В немногочисленных зарубежных работах с применением силденафила при лечении ВЗРП также отмечалось значительное улучшение гемодинамики плода после приема препарата за счет увеличения индексов сосудистого сопротивления в срединной мозговой артерии и снижении в артерии пуповины [9].

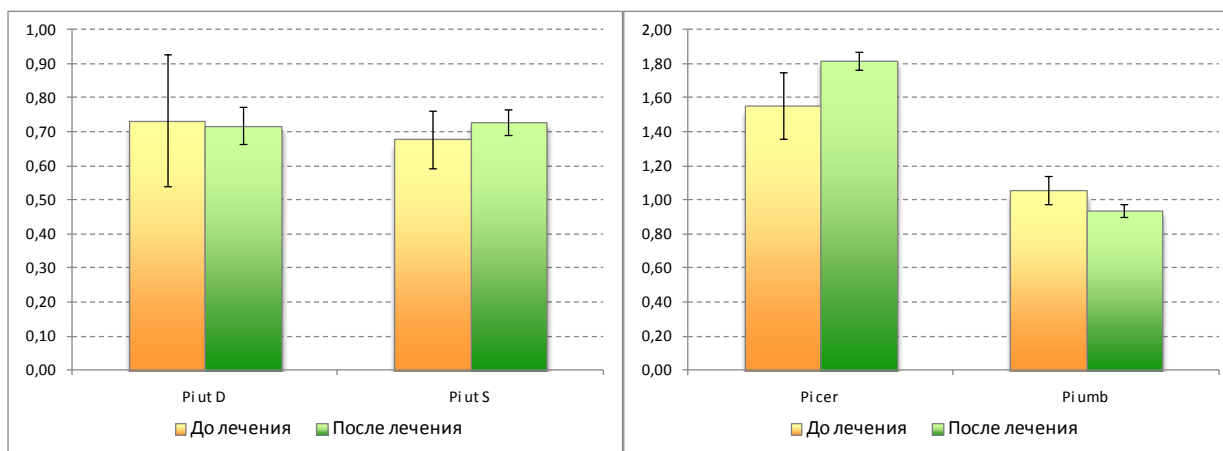


Рисунок 1. Пульсационные индексы маточного и плодового кровотока до и после лечения.
Обозначения: ut D, ut S – ПМА и ЛМА; cer – СМА; umb – а. пуповины

В другом исследовании эффективности силденафила при преэклампсии не отмечено существенной разницы в сроках родоразрешения по сравнению с контрольной группой. Несмотря на это, показатели сосудистого сопротивления а.umbilicalis и рН пуповинной крови при родоразрешении были существенно ниже в группе с применением силденафила [10].

Немного неожиданно данные настоящего исследования не выявили существенных отличий в параметрах сосудистого сопротивления маточных артерий после применения силденафила. Отчасти это можно объяс-

нить достаточно малым размером выборки, который не позволил реализовать алгоритм анализа с учетом морфо-функциональных особенностей системы «мать-плацента-плод» и латерализации плаценты, в частности. В пользу этого соображения выступает значительное снижение вариативности сосудистого сопротивления маточных артерий после назначения силденафила. Другим объяснением может являться предположение о малой степени дисфункции эндотелия микроциркуляторного русла матки при плацентарной недостаточности.



Принципиально новыми являются результаты о влиянии ингибитора фосфодиэстеразы-5 на степень централизации плодового кровотока, полученные в результате данного исследования. Силденафил относится к низкомолекулярным соединениям и поэтому может свободно проникать через плацентарный барьер, оказывая непосредственное влияние на плацентарный и плодовой кровотоки. Однако вместо ожидаемой вазодилатации всех сосудов у плода подобный эффект не наблюдался только в срединной мозговой артерии у плода, в которой индекс сосудистого сопротивления повысился, свидетельствуя о снижении степени централизации плодового кровотока и косвенным образом сигнализируя об общем улучшении состояния плода. Возможным объяснением данных из-

менений является преимущественное поражение эндотелиального компонента плацентарной системы кровообращения, при котором снижается биодоступность окиси азота.

Выводы

Несмотря на первоначальные многообещающие результаты, данные настоящего исследования в настоящий момент не могут служить рекомендацией к внедрению ингибитора фосфодиэстеразы-5 в клиническую практику для лечения плацентарной недостаточности, пока разносторонние результаты его применения не будут прояснены в ходе дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kassanos D, Siristatidis C, Vitoratos N, Salamalekis E, Creatsas G. The clinical significance of Doppler findings in fetal middle cerebral artery during labor // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003. Vol. 1. №109. P.45-50.
2. Chatterjee A., Catravas J.D. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation // Vascul. Pharmacol. 2008. Vol. 4-6. №49. P. 134-140.
3. Lubos E., Handy D.E., Loscalzo J. Role of oxidative stress and nitric oxide in atherothrombosis // Front. Biosci. 2009. №13. P. 5323-5344.
4. Крымшохалова З.С., Орлов В.И., Вишина А.В., Смолянинова В.В., Эльжорукаева Ж.А. К вопросу о курабельности синдрома задержки роста плода // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. - №3 – С. 59-61.
5. Turgut NH, Temiz TK, Bagcivan I, Turgut B, Gulturk S, Karadas B. The effect of sildenafil on the altered thoracic aorta smooth muscle responses in rat pre-eclampsia model // Eur J Pharmacol. 2008. Vol. 1-3. №589. P. 180-187.
6. Гимбут В.С., Глушко А.А. Особенности фетальной гемодинамики при угрожающих преждевременных родах // Материалы V Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии и качество» (Москва, 27-29 сент. 2010 г.). – Москва, 2010. – С. 14.
7. Fay M.P., Proschan M.A. Wilcoxon-Mann-Whitney or t-test? On assumptions for hypothesis tests and multiple interpretations of decision rules // Statistics Surveys 4. 2010. – P. 1-39.
8. Ram HS Shankar, Ram Sandhya Role of Echogenic Amniotic Fluid Particles and Optical Density in prediction of Respiratory Distress Syndrome and Labor // Internet Journal of Medical Update. 2010. Vol. 1. №5. P. 3-11.
9. Dastjerdi MV, Hosseini S, Bayani L. Sildenafil citrate and uteroplacental perfusion in fetal growth restriction // J Res Med Sci. 2012. Vol. 7. №17. P. 632-636.
10. Samangaya RA, Mires G, Shennan A, Skillern L, Howe D, McLeod A, Baker PN. A randomised, double-blinded, placebo-controlled study of the phosphodiesterase type 5 inhibitor sildenafil for the treatment of preeclampsia // Hypertens Pregnancy. 2009. Vol. 4. №28. P. 369-382.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 612.821.7+618.2/.3+616-08-035+618.2:618.36:618.29

Е.Б. Гудзь, Т.Л. Боташева, В.С. Гимбут, Н.В. Палиева, Ж.А. Эльжорукаева

**СОМНОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ЖЕНЩИН ПРИ
ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕРЕОФУНКЦИОНАЛЬНОЙ
ОРГАНИЗАЦИИ СИСТЕМЫ «МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД»**

*Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail:secretary@rniiar.ru*

Цель: изучение особенностей сомнологического статуса у беременных женщин с различными типами стереофункциональной организации системы «мать-плацента-плод».

Материалы и методы: 291 беременная женщина в возрасте от 17 до 36 лет, которые составили группу физиологического течения беременности (147 чел.) и группу с угрозой ее прерывания (144 чел.)