

УДК 616.12-008.318-085.844-037-08

Ю. И. Карпенко, А. В. Горячий

РОЛЬ КОМПЛЕКСНОЙ ФРАКЦИОНИРОВАННОЙ АКТИВНОСТИ В ПОДДЕРЖАНИИ ДЛИТЕЛЬНО ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

В исследовании приняло участие 60 пациентов с длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий длительностью более одного года и резистентной к медикаментозной терапии. Средний возраст всей группы составил $(61,0 \pm 9,2)$ года (28 женщин и 32 мужчины).

Зоны комплексной фракционированной активности (КФА) были зарегистрированы у всех пациентов: в области коллекторов левых легочных вен — у 82 %, правых легочных вен — у 79 %, коронарного синуса — у 96 %, ушка левого предсердия — 85 %.

Зоны КФА располагались в областях с высокоамплитудной активностью, медленным гетерогенным проведением и имели прямое отношение к преждевременной активации левого предсердия. Структурное изменение тканей не является единственным механизмом лежащим в основе генеза КФА, однако неомогенность проведения, создаваемая в высокоамплитудных областях, может также способствовать поддержке фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, комплексная фрагментированная активность, радиочастотная абляция.

UDC 616.12-008.318-085.844-037-08

Yu. I. Karpenko, A. V. Goriachy

ROLE OF INTEGRATED FRACTIONATED ACTIVITY IN SUPPORTING LONG-STANDING PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION

The study involved 60 patients with long standing persistent AF (LSPAF) for more than one year and resistant to medical therapy. The average age of the entire group was (61.0 ± 9.2) years (28 women and 32 men).

Complex fragmented activity (CFA) zones were recorded in all patients: in the collectors of left pulmonary veins — 82%, right pulmonary veins — 79%, coronary sinus — 96%, left atrial appendage — 85%.

The CFA zones located in areas with high-amplitude activity, slow heterogeneous conduct and were directly related to premature activation of the left atrium. Structural change of such tissues is not the only mechanism underlying the genesis of the CFA, but non-homogeneity created in high-amplitude areas may also contribute to the maintenance of atrial fibrillation.

Key words: atrial fibrillation, complex fragmented activity, radio-frequency ablation.

УДК 618.36-06:616.155.194]-056.7-07-08

І. А. Анчева, канд. мед. наук,

М. Ю. Голубенко, д-р мед. наук, доц.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ДИСФУНКЦІЇ ПЛАЦЕНТИ У ХВОРИХ НА ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНУ АНЕМІЮ

Одеський національний медичний університет

Одним із найбільш поширених ускладнень вагітності є дисфункція плаценти. За даними літератури, частота цього неспецифічного гестаційного ускладнення виявляється навіть у 3–4 % здорових жінок із неускладненим перебігом вагітності, а при невиношуванні вагітності реєструється у 47,6–77,3 % випадків [1; 2]. Досить часто дисфункція плаценти виникає на тлі анемічних станів різного генезу [1; 3]. Разом із тим дисфункція плаценти у 4–22 % випадків ініціює затримку внутрішньоутробного розвитку плода і в 20–60 % спостережень — одна з основних причин порушень фізичного та розумового розвитку дітей протягом перших років життя [1; 2; 4].

Патофізіологічною основою дисфункції плаценти є розлади гемодинаміки в системі «мати — плацента — плід» і порушення реологічних властивостей крові в матково-плацентарній зоні [1; 5; 6]. Установлено, що основні механізми патологічних зрушень при цьому зумовлені структурною перебудовою термінальних ворсин і клітинних мембран плаценти, надлишковим відкладенням фібрину в елементах котиледонів, змінами агрегаційних властивостей формених елементів крові й гіпоксичними станами, у тому числі спричиненими залізодефіцитною анемією (ЗДА) [1–6].

Сучасна концепція порушення матково-плацентарного кровотоку диктує необхідність

комплексного медикаментозного впливу на різні ланки патогенезу плацентарної недостатності [7; 8]. Однак значне розширення арсеналу медикаментозних засобів, що застосовуються для корекції порушень у системі гемостазу при ускладненому перебігу вагітності, особливості їх фармакокінетики та фармакодинаміки в системі «мати — плацента — плід» створюють реальну загрозу надмірного нагромадження ксенобіотиків та їх метаболітів у організмі плода, що може негативно позначитися на адаптації новонародженого в постнатальному періоді [2; 4; 7].

Додаткові складнощі при виборі оптимальної схеми терапії можуть бути пов'язані з на-

явністю анемічних станів і зумовленої ними гіпоксії. Деякі дослідники вважають оптимальним застосування лікарських засобів, що мають фармакологічні ефекти одночасного впливу на основні патогенетичні ланки недостатності функції плаценти, у тому числі на систему гемостазу материнського організму.

З цього погляду видаються цікавими дані про вплив актовегіну на гемодинаміку та гемостатичний потенціал крові при різних захворюваннях [9]. Основні фармакологічні ефекти препарату пов'язані з підвищенням обміну високоенергетичних фосфатів й активності ферментів окиснювального фосфорилування, збільшенням припливу іонів калію в клітину, прискоренням метаболізму продуктів анаеробного гліколізу [9].

Як свідчать результати досліджень, проведених іншими авторами, застосування актовегіну у складі комплексної терапії дисфункції плаценти у вагітних зі ЗДА є достатньо ефективним. Актовегін ("Nicomed Austria, GmbH", Австрія) — високоочищений гемодіалізат крові телят, який отримують методом ультрафільтрації, містить органічні низькомолекулярні сполуки (амінокислоти, олігопептиди, нуклеозиди), проміжні продукти вуглеводного і жирового метаболізму (олігосахариди і гліколіпіди), електроліти та мікроелементи [9]. В умовах внутрішньоклітинного дефіциту кисню, характерного для ЗДА, клітина підтримує власні енергетичні потреби за рахунок активації процесів анаеробного гліколізу [1; 9].

Вичерпання внутрішніх енергетичних ресурсів призводить до деструкції клітинних мембран, руйнування клітин і тканинного ацидозу. Актовегін чинить системний вплив на організм, збільшуючи кисневий енергообмін у клітинах, що перебувають у стані метаболічної недостатності [9]. Таким чином, є

доцільним вивчення клінічних ефектів актовегіну при комплексному лікуванні дисфункції плаценти у вагітних зі ЗДА.

Метою дослідження була оцінка клінічної ефективності застосування актовегіну при поєднанні ЗДА та дисфункції плаценти.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконане протягом 2012–2013 рр. на базі полового будинку № 2 (Одеса). Із 110 обстежених пацієнток 30 утворили групу з фізіологічним перебігом гестаційного процесу (контрольна група), а 80 жінок мали вагітність, ускладнену дисфункцією плаценти, що виникла на тлі ЗДА (основна група). Усі вагітні були обстежені у терміні 32–34 тиж. гестації відповідно до наказу МОЗ України № 782 від 29.12.2005 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».

Клінічний статус оцінювали за даними зовнішнього акушерського огляду, вагінального дослідження, зовнішньої гістерографії, кардіотокографії та ультразвукового сканування контрактильної активності матки [10] за допомогою апарата Toshiba Xaria SSA 660A (Японія). Верифікація дисфункції плаценти проводилася за допомогою ультразвукової фетометрії та доплерометрії кровотоку в матково-плацентарній і плодово-плацентарній зонах [10]. Аналіз кривих швидкостей кровотоку в маткових артеріях і артерії пуповини виконували за В. В. Мітковим (1996). При цьому ізольовані порушення матково-плацентарного кровообігу оцінювали як ІА ступінь дисфункції плаценти [11]. При зниженні тільки швидкості плодово-плацентарного кровотоку діагностували ІБ ступінь дисфункції плаценти, а при одночасному порушенні матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку зі збережен-

ням діастолічної частини кривої — ІІ ступінь. Реверсний діастолічний плодово-плацентарний кровотік зі збереженням матково-плацентарного кровообігу вважали дисфункцією плаценти ІІІ ступеня [11].

Визначення показників феритину та трансферину проводили імуноферментним методом з використанням комерційних тест-систем («Алкор-Біо», «Вектор-Бест», Росія). Рівень сироваткового заліза визначали колориметричним методом із бетафенантроліном із використанням реактивів фірми "Lachema" (Чехія).

Лікування пацієнток проводили відповідно до клінічних протоколів, затверджених наказами МОЗ України № 624 від 03.11.2008 р. та № 900 від 27.12.2006 р. [12; 13]. Основна група була рандомізовано розподілена на дві підгрупи чисельністю по 40 осіб кожна. У І підгрупі внутрішньовенне введення 200 мг актовегіну здійснювали в 400 мл 0,9 % фізіологічного розчину NaCl повільно краплинно протягом 1,5–2 год під контролем артеріального тиску і пульсу вагітної, а також кардіотокографії плода за загальноприйнятою методикою. У ІІ підгрупі актовегін не застосовували.

Корекція ферокінетики у вагітних зі ЗДА полягала у пероральному призначенні препаратів двовалентного заліза. Призначали сорбіфер або актиферин по 1 таблетці двічі на день за півгодини до їди. При виникненні побічних ефектів (нудота, неприємний присмак у роті) переходили на одноразовий прийом препарату. Лікування здійснювали під контролем рівня заліза в крові. При відновленні рівня заліза та рівня гемоглобіну продовжували лікування ще протягом 2 міс. для формування запасів заліза в депо.

Статистична обробка одержаних результатів проводилася за допомогою програмного забезпечення Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) [14].

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік обстежених вагітних становив (28,1±0,4) року, при цьому статистично значущі відмінності між основною та контрольною групами були відсутні ($p>0,05$). Аналіз акушерського анамнезу та результатів попередніх вагітностей показав, що у обстежених нами жінок зі ЗДА часто траплялися передчасні пологи (17,5 % — в основній групі та 3,3 % — у контрольній), мимовільні аборти (25,0 та 13,3 % відповідно). Найчастіше перебіг попередніх вагітностей у обстежених ускладнював гестоз, на ознаки якого вказували 40,0 % в основній групі та 6,7 % — у контрольній.

Досить часто (27,5 %) в анамнезі вагітних, зарахованих до основної групи, виявлялися такі ускладнення, як аномалії пологової діяльності. На нашу думку, це пояснюється виснаженням енергетичних ресурсів, різними порушеннями метаболізму в міометрії у вагітних з анемією. Багатоплідна вагітність, оперативне розродження, післяпологові кровотечі, відзначені в анамнезі в обстежених нами жінок, сприяли в подальшому розвитку ЗДА.

Слід зазначити, що у 22,5 % випадків диспансерне спостереження в основній групі було неякісним: це стосувалося пізньої діагностики анемії, неповного обсягу профілактичних заходів. В основній групі 32 (40,0 %) вагітні вказали на тривалий перебіг анемії, який відзначали поза і під час попередніх вагітностей та пологів. Більшість (57,5 %) жінок зі ЗДА та дисфункцією плаценти в анамнезі на прегравідарному етапі не перебували на диспансерному обліку і не отримували систематичного лікування.

Вміст заліза сироватки крові у вагітних у середньому ста-

новив (11,4±0,4) мкмоль/л. У вагітних жінок, у яких на тлі ЗДА розвинулися прояви дисфункції плаценти, середній вміст феритину дорівнював (13,3±0,7) нг/мл, а трансферину — (2,1±0,02) мкг/мл. Наведені показники відповідають ЗДА легкого ступеня.

Прогресуюча гемічна гіпоксія з подальшим розвитком вторинних метаболічних розладів була характерною для всіх пацієнток зі ЗДА. Слід зазначити, що у вагітних із різним ступенем ЗДА може спостерігатися також циркуляторна гіпоксія, зумовлена дистрофічними змінами в міокарді, порушенням його скорочувальної здатності, розвитком гіпокінетичного типу кровообігу.

Результати порівняльної оцінки кривих швидкостей кровотоку в маткових артеріях і артерії пуповини до і після лікування актовегіном відображені на рис. 1.

Згідно з представленими даними, до лікування достовірних відмінностей частоти розподілу ступеня порушення гемодинаміки в маткових артеріях і артерії пуповини в аналізованих групах нами не отримано. Після курсу внутрішньовенного введення актовегіну плацентарна недостатність ІА ступеня реєструвалася лише у 2 (5,0 %) обстежених. Натомість при за-

стосуванні інших засобів впливу на реологічні властивості крові кількість вагітних із дисфункцією плаценти ІБ ступеня становила 3 (7,5 %) особи, а з менш вираженою дисфункцією (ІА) — 7 (17,5 %). Зазначені відмінності є статистично значущими ($p<0,05$).

Описані зміни у регіональній гемодинаміці на тлі специфічної замісної терапії препаратами двовалентного заліза супроводжувалися нормалізацією показників вмісту феритину, трансферину та сироваткового заліза. Зокрема, концентрація феритину зросла з (12,2±1,2) до (16,1±1,1) нг/мл, що є порівнюваним зі значеннями, одержаними у контрольній групі — (15,9±1,4) нг/мл, а вміст трансферину — з (2,0±0,1) до (2,2±0,1) мкг/мл (у контролі — (2,4±0,2) мкг/мл). Вміст сироваткового заліза відповідно зріс із (11,3±0,0) до (15,2±0,4) мкг/мл (у контролі — (20,3±0,7) мкг/мл). Зазначені зміни були статистично значущими ($p<0,05$).

Після проведеного лікування показники життєвих функцій за шкалою Апгар становили на 1-й хвилині у групах порівняння відповідно (7,2±0,1) та (7,7±0,3) бала ($p>0,05$), а на 5-й хвилині — (7,7±0,2) та (8,0±0,3) бала ($p>0,05$), що свідчить про ефективність застосованого терапевтичного підходу.



Рис. 1. Виразеність дисфункції плаценти при застосуванні актовегіну та при альтернативних засобах лікування

Висновки

1. У вагітних із поєднанням дисфункції плаценти та ЗДА у 57,5 % випадків наявні дефекти диспансерного спостереження на прегравідарному етапі, а у 40,0 % випадків визначаються прояви анемії під час попередніх вагітностей і пологів.

2. Дисфункція плаценти виникає навіть на тлі ЗДА легкого ступеня (вміст заліза сироватки крові — $(11,4 \pm 0,4)$ мкмоль/л, феритину — $(13,3 \pm 0,7)$ нг/мл, трансферину — $(2,10 \pm 0,02)$ мкг/мл).

3. Після курсу внутрішньовенного введення актовегіну суттєво зменшується інтенсивність гемодинамічних змін у системі «мати — плацента — плід».

4. Після проведеного комплексного лікування концентрація феритину зросла з $(12,2 \pm 1,2)$ до $(16,1 \pm 1,1)$ нг/мл, вміст трансферину — із $(2,0 \pm 0,1)$ до $(2,2 \pm 0,1)$ мкг/мл, вміст сироваткового заліза — з $(11,3 \pm 0,0)$ до $(15,2 \pm 0,4)$ мкг/мл.

5. Після проведеного лікування покращуються перинатальні показники, що свідчить про ефективність застосування актовегіну у складі комплексної терапії дисфункції плаценти, що виникла на тлі ЗДА.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Современные возможности медикаментозной коррекции нарушений*

маточно-плацентарного кровотока / Н. С. Луценко, И. А. Евтерев, В. Ю. Потенба [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 2, ч. 1 (62). – С. 130–133.

2. *Липатов И. С.* Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации / И. С. Липатов, Ю. В. Тезиков // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 52–59.

3. *Kalaivani K.* Prevalence and consequences of anemia in pregnancy / K. Kalaivani // Indian J. Med. Res. – 2009. – Vol. 130. – P. 627–633.

4. *Барина И. В.* Сравнительные аспекты патогенеза фетоплацентарной недостаточности с антенатальной гибелью плода и с рождением живого новорожденного / И. В. Барина, Ю. Б. Котов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 4. – С. 22–26.

5. *Иванова О. Ю.* Механизмы формирования гемодинамической системы мать — плацента — плод при физиологическом и осложненном течении беременности : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.01.01 / О. Ю. Иванова. – М., 2011. – 45 с.

6. *Placental vascular dysfunction, fetal and childhood growth, and cardiovascular development: The generation R study* / R. Gaillard, E. A. Steegers, H. Tiemeier [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol. 128 (20). – P. 2202–2210.

7. *A praeclampsia korelettana a ktelepcsos modell tukreben* / B. Alasztics, Z. Kukor, Z. Pánczél, S. Valent // Orv. Hetil. – 2012. – Vol. 153 (30). – S. 1167–1176.

8. *Haemorrhologiai változások es azok klinikai jelentosege praeclampsiaiban* / A. Fodor, A. Gyorffy, L. Orosz, T. Major // Orv. Hetil. – 2011. – Vol. 152 (6). – S. 205–211.

9. *Пересада О. А.* Клинико-диагностические и лечебные аспекты фетоплацентарной недостаточности / О. А. Пересада, Г. С. Котова, Т. С. Лукьянова // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа: международный научно-практический журнал. – 2012. – № 3. – С. 17–24.

10. *Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги* : Наказ МОЗ України № 782 від 29.12.2005 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>

11. *Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний* / под ред. В. П. Куликова. – М. : ООО Фирма «СТОПМ», 2007. – 512 с.

12. *Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 р. № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги»*, наказу МОЗ від 31.12.2004 р. № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» : наказ МОЗ України № 624 від 03.11.2008 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>

13. *Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Дистрес плода при вагітності та під час пологів»* : наказ МОЗ України № 900 від 27.12.2006 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>

14. *Боровиков В. П.* Statistica. Искусство анализа данных на компьютере / В. П. Боровиков. – СПб. : Питер, 2003. – 688 с.

УДК 618.36-06:616.155.194]-056.7-07-08

I. А. Анчева, М. Ю. Голубенко

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ДИСФУНКЦІЇ ПЛАЦЕНТИ У ХВОРИХ НА ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНУ АНЕМІЮ

Метою дослідження була оцінка клінічної ефективності застосування актовегіну при поєднанні залізодефіцитної анемії та дисфункції плаценти. Показано, що при комплексній терапії із включенням засобів корекції ферокінези та метаболічного статусу фетоплацентарного комплексу відбуваються позитивні зміни у матково-плацентарній і плодово-плацентарній гемодинаміці. Розглядається доцільність включення внутрішньовенного введення актовегіну до комплексного лікування дисфункції плаценти у вагітних із залізодефіцитною анемією.

Ключові слова: дисфункція плаценти, залізодефіцитна анемія, вагітність, лікування.

UDC 618.36-06:616.155.194]-056.7-07-08

I. A. Ancheva, M. Yu. Golubenko

CURRENT APPROACHES TO THE TREATMENT OF PLACENTAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA

The aim of the study was to evaluate the clinical efficacy of actovegin in the syntropy of iron deficiency anemia and placental dysfunction. It is shown that in the treatment with the correction of ferrokinetic and metabolic status of the fetoplacental complex causes positive changes in the uteroplacental and fetal-placental hemodynamics. We consider the advisability of including intravenous actovegin to the comprehensive treatment of dysfunction of the placenta in pregnant women with iron deficiency anemia.

Key words: placental dysfunction, iron deficiency anemia, pregnancy, treatment.