

На правах рукописи

Родин Павел Владимирович



**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К КОРРЕКЦИИ У
СУК ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВЕРА-
ПАМИЛОМ И АКТОВЕГИНОМ**

**16.00.07. - ветеринарное акушерство и биотехника
репродукции животных**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Саратов 2006 г

Работа выполнена на кафедре акушерства и хирургии ФГОУ ВПО «Саратовский аграрный университет им. Н. И. Вавилова»

Научный руководитель: доктор ветеринарных наук, профессор
Авдеенко Владимир Семенович

Официальные оппоненты: доктор ветеринарных наук, профессор
Попов Леонид Кириллович
доктор ветеринарных наук, профессор
Нежданов Анатолий Григорьевич

Ведущая организация: ФГОУ ВПО «Воронежский
государственный аграрный
университет им. К.Д. Глинки»

Защита состоится «28» апреля 2006 г. в 12 часов на заседании диссертационного совета Д 220.061.01 при ФГОУ ВПО «Саратовский аграрный Университет им. Н. И. Вавилова» по адресу: 410005, РФ, г. Саратов, Театральная площадь, 1. Тел./факс: (8452) 69-25-32

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института ветеринарной медицины и биотехнологии ФГОУ ВПО «Саратовский ГАУ» им. Н.И. Вавилова

Автореферат разослан «24» апреля 2006 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Егунова А.В.

2006A

6634

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность темы.

Собаки имеют огромное значение в социально-экономической жизни страны (В. В. Аникин, 2005). Они выполняют служебно-розыскные, сторожевые, охотничьи, морально-этически-воспитательные функции в обществе.

Среди акушерских патологических состояний у сук удельный вес перинатальных потерь остается достаточно высоким (А. С. Рыхлов, 2005), которые тесно связаны с плацентарной недостаточностью (В. С. Авдеенко, 2003). Фетоплацентарная недостаточность является итогом глубоких сосудистых изменений, а также прогрессирующего снижения плацентарного кровотока вследствие недостаточно полного контакта спиральных артерий матки с элементами трофобласта (М. В. Шмелев, 2001).

Поэтому особенностям взаимодействия клеток матери и плодов в процессе формирования фетоплацентарной системы отводится роль одного из пусковых элементов в развитии задержки внутриутробного развития плодов (В. А. Бабушкин, 2005).

Важнейшими последствиями фетоплацентарной недостаточности являются нарушения адаптации новорожденных и дальнейшего развития щенят.

Недостаточность фетоплацентарной системы, как правило, проявляется снижением маточного или плодово-плацентарного кровообращения (Г. А. Громыко, 1995).

Совершенствование ультразвуковых методов исследования позволяет диагностировать ранние стадии нарушения кровообращения в плаценте, начинать адекватную терапию до развития клинических проявления фетоплацентарной недостаточности (McCormick et al., 1993).

Улучшение маточно-плацентарного кровообращения способствует нормализации функции плаценты и синтезу плацентарных гормонов, улучшению транспорта кислорода и питательных веществ к плодам (М. В. Федорова и др., 1986).

Однако отсутствие целостных представлений о регуляции кровообращения в плаценте при физиологической и осложненной беременности, методов лечения непосредственно на маточно-плацентарный кровоток и их недостаточная эффективность послужили поводом к поиску новых путей профилактики и лечения плацентарной недостаточности.

Блокаторы кальциевых каналов используются в медицинской акушерской практике как токолитические и гипотензивные средства (W. Veehner, 1993).

Вместе с тем их влияние на плацентарное кровообращение при осложненной беременности у сук не изучено (I. T. Repke, 1991). Кроме того, в кинологии большое внимание заслуживают препараты, улучшающие доставку кислорода в недостаточно кровоснабжаемые органы и нормализующие метаболические процессы в тканях, такие, как актовегин.

РОС. НАЦИОНАЛЬНАЯ
БИБЛИОТЕКА
С.Петербург
09 1006 2006

Цель и задачи исследования.

Изучение механизмов действия блокаторов кальциевых каналов верапамила, актовегина и их сочетаний на гемодинамику в единой функциональной системе «мать-плацента-плод» у сук высокого риска фетоплацентарной недостаточности при различных вариантах нарушений маточно-плацентарного кровообращения.

Для реализации этой цели были поставлены следующие задачи:

- исследовать взаимосвязь между характером нарушений плацентарного кровообращения и состоянием гемодинамики у сук при осложненном течении беременности;
- изучить динамику длительного перорального применения верапамила на центральную гемодинамику и маточно-плацентарное кровообращение у беременных сук с фетоплацентарной недостаточностью;
- оценить эффективность инфузий актовегина на показатели плодоплацентарного кровообращения и динамику роста щенят при их гипотрофии;
- определить терапевтическую эффективность инфузионной терапии сочетаний верапамила и актовегина у сук при осложненной беременности.

Объект и предмет исследования.

Объектом исследований являлись беременные суки.

Предметом исследования служили: фетоплацентарная система сук при осложненной и неосложненной беременности, а также гемодинамические, гематологические и статические показатели. Терапевтическая и экономическая эффективность препаратов верапамил и актовегин при фетоплацентарной недостаточности у сук.

Научная новизна работы.

В работе изучен механизм влияния верапамила и актовегина на гемодинамику в функциональной системе мать-плацента-плод при различных осложнениях беременности, сопровождающихся развитием плацентарной недостаточности.

Впервые показатели гемодинамики рассмотрены во взаимосвязи с различными вариантами нарушения плацентарного кровообращения.

Выявлена положительная корреляция между показателями гемодинамики матери и плодов: систоло-диастолическим отношением кривых скоростей кровотока в артерии пуповины, общим периферическим сосудистым сопротивлением и ударным объемом сердца матери. На основании проведенных исследований лечения фетоплацентарной недостаточности верапамилем и актовегином показана необходимость дифференцированного подхода к лечению этого осложнения беременности в зависимости от характера нарушений в маточно-плацентарном или плодово-плацентарном кровообращении.

Теоретическая и практическая значимость.

Практической ветеринарии предложен препарат верапамил пролонгированного действия для профилактики и лечения осложненной беременности у сук при гипертензивных состояниях. Разработан метод лечения фетоплацентарной недостаточности путем инфузий актовегина. Определены дозы препарата и продолжительность лечения.

Изучена клиническая эффективность инфузионной терапии верапамилом и актовегином при осложнении беременности сук.

Реализация результатов исследований.

Материалы исследований используются в учебном процессе ФГОУ ВПО «Саратовский ГАУ» факультетов ветеринарной медицины и биотехнологического при изучении курса «Ветеринарное акушерство, гинекология и биотехника размножения животных», а также в работе практикующих ветеринарных врачей «Саратовской областной ассоциацией практикующих ветеринарных врачей».

Апробация работы.

Основные материалы диссертации доложены, обсуждены и одобрены на ежегодных научно-практических конференциях профессорско-преподавательского состава, научных сотрудников и аспирантов ФГОУ ВПО «Саратовский ГАУ» (Саратов, 2002-2005 гг.), ветеринарной научно-практической конференции «Развитие народного хозяйства в Западной Казахстане: потенциал, проблемы и перспективы» (Уральск, 2005, Республика Казахстан), XI международной конференции «Новые медицинские технологии и квантовая медицина» - Сборник научных трудов конференции по квантовой ветеринарии, 2005 (Москва).

Публикации.

По материалам диссертации опубликовано 5 работ, в которых отражены основные научные положения. Общий объем публикаций составляет 1,5 печатных листа, из которых 1,0 печатный лист принадлежит лично соискателю.

Структура и объем работы.

Диссертация изложена на 74 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических предложений и списка литературы.

Работа иллюстрирована 13 таблицами, 7 рисунками, из которых 7 диаграмм. Список литературы включает в себя 115 источников, в том числе 30 зарубежных авторов.

Основные положения, выносимые на защиту:

- проявление фетоплацентарной недостаточности зависит от состояния кровообращения у беременных сук;
- нарушение маточно-плацентарного кровообращения отмечается при различных типах центральной гемодинамики у сук, в то время как нарушение плодово-плацентарного кровообращения происходит при гипокинетическом типе кровообращения;
- применение верапамила эффективно при гипертензивных осложнениях беременности и нарушении маточно-плацентарного кровообращения. Актовегин улучшает показатели плодово-плацентарного кровообращения.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.

Работа выполнена в Сервисно-консультационном центре ветеринарного обслуживания службы «Поиск» при ФГОУ ВПО «Саратовский ГАУ» и на кафедре акушерства и хирургии факультета ветеринарной медицины ФГОУ ВПО «Саратовский ГАУ» в период 2002-2006 гг. под наблюдением находилось 40 беременных сук, у которых была диагностирована фетоплацентарная недостаточность. У 26 % беременных было выявлено нарушение кровообращения в маточных артериях, у 61 % - в артерии пуповины. Беременность у большинства сук осложнялась гестозом, у 54 % - фетоплацентарной недостаточностью. Из экстрагенитальных заболеваний у сук отмечалась преимущественно патология сердечно-сосудистой системы. Гипертензивные осложнения отмечены у 64 % сук, вегето-сосудистая дистония по гипотоническому типу у 42 % сук. Из заболеваний почти ведущей патологией был хронический пиелонефрит. С целью профилактики фетоплацентарной недостаточности назначили верапамила перорально, для лечения гипертензивного синдрома использовали изоптин-ретард-240 (фирмы «Knoll», Германия). Препарат назначался в два приема в суточной дозе 240 мг, курс составлял от 4 до 16 дней.

42 % сукам, у которых было выявлено нарушение кровообращение в артерии пуповины и гипотрофия плода, проводили инфузии актовегина. Курс лечения составил 10 дней, курсовая доза – 1600 мг.

31 % сукам, у которых отмечалось нарушение кровотока, как в маточных, так и в плодово-плацентарных сосудах, инфузии верапамила и актовегина проводили в сочетании. В качестве инфузий применяли финоптин (Verapamyl hydrochlorid) фирмы «Orton», Финляндия в дозе 2,5 мг и актовегин в дозе 160 мг, которые вводили в сочетании в 100 мл 0,9 % физиологического раствора. Продолжительность инфузии составляла в среднем 30 минут. Курс лечения препаратом – 10 дней.

27 % сук получали традиционную терапию (10-тидневный курс инфузий 5 % глюкозы с аскорбиновой кислотной и магниальной терапией).

Комплексное обследование центральной гемодинамики и кровотока в маточных артериях и плодово-плацентарных сосудах проводили в динамике в случае перорального приема верапамила – до начала приема препарата, на 10-й день и перед родоразрешением.

При инфузии препаратов – до, во время и через 1 час после окончания инфузии при проведении 1-ой, 3-ей и 5-ой инфузии.

Для изучения центральной гемодинамики применяли метод тетраполярной трансторакальной реоплетизмографии по Кубичеку с помощью реографа ПА 9-01 с регистрацией кривой на электрокардиографе ЭК 6Т-02.

Рассчитывали следующие показатели: ударный и минутный объемы кровообращения, сердечный и ударный индексы, объемную скорость выброса, мощность левого желудочка сердца, общее и удельное периферическое сосудистое сопротивление, среднее гемодинамическое давление. Исследование кровотока в маточной артерии и пуповинной артерии проводили при помощи ультразвукового прибора Aloka-208 с доплеровским блоком пульси-

рующей волны. Рассчитывали систоло-диастолическое отношение кривых скоростей кровотока в исследуемых сосудах.

Полученные результаты обрабатывали статистически с применением методов корреляционного анализа на ПК Pentium с использованием прикладных программ пакета Microsoft Office.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

3.1. Влияние верапамила и актовегина на центральную гемодинамику и маточно-плацентарно-плодовое кровообращение.

Изучение однократных инфузий верапамила и актовегина на центральную гемодинамику и маточно-плацентарное кровообращение у сук с осложненной беременностью проводили на 15 животных.

При осложнении беременности гестозом и/или отставанием плода в развитии инфузии верапамила производили 12 беременным с гипертензивным осложнением и повышением сопротивления в маточных сосудах (I группа).

Инфузии актовегина осуществлялись беременным с исходно низким артериальным давлением, у которых было выявлено нарушение кровообращения в плодово-плацентарных сосудах (II группа).

При нарушении кровообращения в маточных и плодово-плацентарных сосудах – беременной суки с тяжелыми формами гестоза (III группа) верапамил и актовегин вводили в сочетании.

Исходно состояние кровообращения у 42% сук I и II группы было гипердинамическим, в то время как у 31% сук нормодинамическим, у всех сук III группы – гиподинамическим (Рис. 1, 2).

Данные о центральной динамике у сук исследуемых групп до проведения инфузий приведено в таблице 1.

Как следует из данных таблицы 1, наибольшие показатели общего периферического сосудистого сопротивления были у сук II и III групп, беременных с гиподинамическим состоянием кровообращения, в то время как ударный объем и минутный объем кровообращения, а также сердечный индекс были наибольшими у сук I группы, где у большинства беременных (64,7 %) состояние кровообращения было гипердинамическим. Значения среднего гемодинамического давления и частоты сердечных сокращений от состояния гемодинамики существенно не зависели.

Характер нарушения плацентарного кровообращения представлен в материалах таблицы 2, где отражены исходные показатели систоло-диастолического отношения кривых скоростей кровотока в маточных артериях и плодово-плацентарных сосудах. У сук при различном состоянии гемодинамики так же был различен характер нарушения плацентарного кровообращения (таблица 2).

У беременных сук I группы нарушение кровотока в маточной артерии наблюдалось при повышении среднего гемодинамического давления и общего периферического сосудистого сопротивления, но не сопровождалось отставанием плода в развитии и нарушением кровотока в пупочной артерии

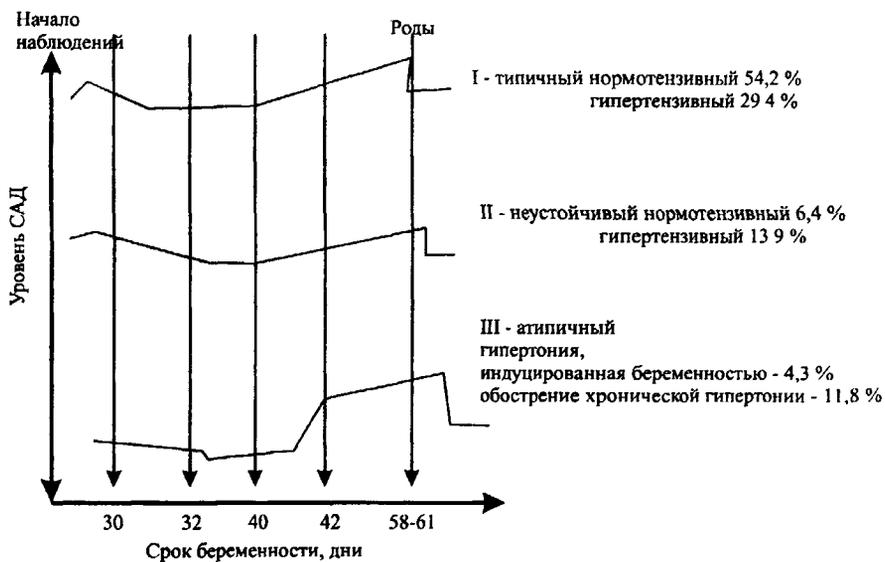


Рис. 1 Типы измерения среднего артериального давления (САД) у беременных сук

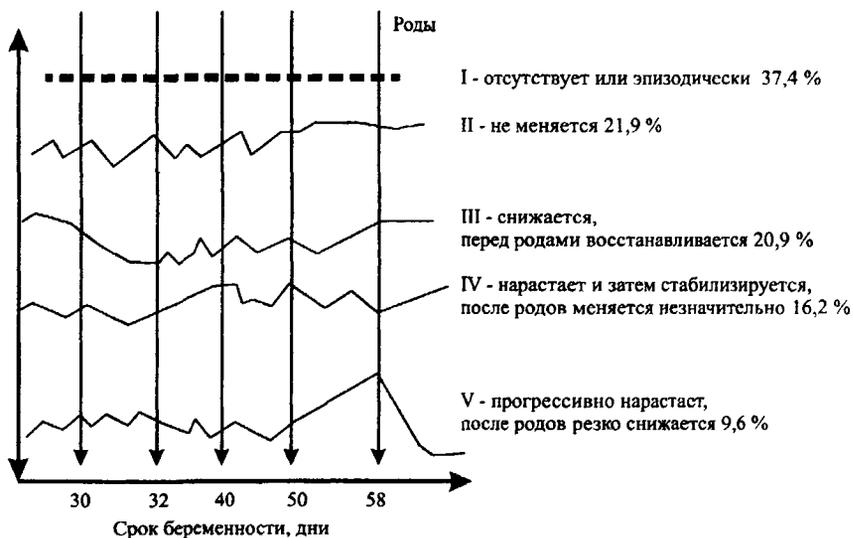


Рис. 2 Типы измерения протеинурии в суточной порции мочи.

Таблица 1

Показатели центральной гемодинамики у клинически здоровых сук и при фетоплацентарной недостаточности (n=23)

Показатели	Группы (M±m)	
	Клинически здоровые	Фетоплацентарная недостаточность
СГД, мм.рт.ст.	102,5±6,9	95,3±3,7*
ОПСС, дин. с. см ⁵	1572±104	1724±89**
ЧСС, уд/мин	86,4±3,2	86,7±3,1
Уо, мл	65,7±3,3	51,1±3,2*
МОК, мл/мин	6824±234	4022±98**
Си, л/мин, м ²	3,51±0,09	2,34±0,07*

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Нарушение плодово-плацентарного кровообращения у беременных II группы отмечалось при нормальных значениях среднего гемодинамического давления, повышенном общем периферическом сосудистом сопротивлении и сопровождалось гипотрофией у плодов.

Нарушение кровообращения в маточных и плодово-плацентарных сосудах у беременных III группы отмечалось при высоких значениях среднего гемодинамического давления и общего периферического сосудистого сопротивления.

Отставание плодов в развитии было более выраженным, чем во II группе. Беременность у большинства сук (58,8 %) III группы осложнилась тяжелым гестозом.

Инфузии верапамила беременным сукам I группы уже через час после их окончания вызывали быстрое и достоверное снижение общего периферического сосудистого сопротивления (на 28,7 %, $p < 0,01$) и среднего гемодинамического давления (на 14,8 %, $p < 0,05$).

Наблюдаемое на время инфузий повышение минутного объема кровообращения в 1,25 раза происходило за счет увеличения ударного объема, и было непродолжительным. Через 1 час после инфузии верапамила беременным сукам минутный объем кровообращения возвращался к исходным значениям сердечного индекса и частоты сердечных сокращений на время инфузии имели тенденцию к повышению, но значения этих показателей под влиянием инфузий верапамила были недостоверными.

Инфузии актовегина беременным II группы приводили к снижению общего периферического сосудистого сопротивления на 23,7 % ($p < 0,01$). Среднее гемодинамическое давление на 3,7 % ($p > 0,05$) и было статистически недостоверно. Ударный объем кровообращения возрос в 2 раза ($p < 0,01$) минутный объем кровообращения в 1,5 раза ($p > 0,05$), сердечный индекс с 1,6 раза ($p > 0,21$), частота сердечных сокращений при этом снизилась на 5,8 % ($p > 0,05$).

Под влиянием инфузий верапамила в сочетании с актовегином общее периферическое сосудистое сопротивление достоверно снижалось еще во время инфузии. Через 1 час после инфузии общее периферическое сосудистое сопротивление снизилось на 25,35 % ($p < 0,01$) по сравнению с исходными значениями. Среднее гемодинамическое давление снизилось на 13,8 % ($p > 0,05$). Минутный объем кровообращения к окончанию инфузии верапамила и актовегина возрастал в 1,27 раза ($p < 0,05$), сердечный индекс – в 1,25 раза ($p < 0,05$), повышение минутного объема кровообращения и окончанию инфузии верапамила в сочетании с актовегином у сук II и III группы сохранялся в течение 1 часа.

Инфузии верапамила приводили к достоверному снижению систоло-диастолического давления кривых скоростей кровообращения в маточной артерии. Через 1 час после внутривенной инфузии верапамила систоло-диастолическое давление кривых скоростей кровотока в маточной артерии снизилось на 13,7 % по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$).

При этом показатели сосудистой резистентности в плодово-плацентарных сосудах существенно не изменились.

Под влиянием инфузий актовегина систоло-диастолическое давление кривых скоростей кровотока в артерии пуповины шенят снижалось на 26,8 % ($p < 0,01$). Достоверных изменений кровотока в маточной артерии при проведении инфузий одного актовегина не наблюдалось.

После инфузии верапамила в сочетании с актовегином снижались систоло-диастолическое давление кривых скоростей кровотока, как в маточной артерии, так и в артерии пуповины, что приводило к достоверному улучшению маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока.

Систоло-диастолическое давление кривых скоростей кровотока в маточной артерии через 1 час после инфузии снижалось на 14,8 % по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$).

Систоло-диастолическое давление кривых скоростей кровотока в артериях пуповины снизилось на 28,6 % ($p < 0,01$).

Таблица 2

Систоло-диастолическое отношение кривых скоростей кровотока в маточных артериях и артерии пуповины у клинически здоровых сук и при фетоплацентарной недостаточности (n=23)

Сосуды	Клинически здоровые	Фетоплацентарная недостаточность
Маточные артерии	1,85±0,05	1,89±0,08*
Артерии пуповины	2,97±0,18	3,88±0,12**

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Анализ полученных данных показывает, что верапамил улучшает показатели центральной гемодинамики у беременных сук с гипертензивными осложнениями и нарушением кровотока в маточных артериях, не оказывая существенного влияния на плодово-плацентарный кровоток.

Под влиянием инфузий актовегина улучшаются гемодинамические показатели (ударный объем и минутный объем кровообращения, а также сердечный индекс) у беременных сук с гиподинамическим состоянием кровообращения. При этом значительно снижается общее периферическое сосудистое сопротивление и улучшается плодово-плацентарный кровоток.

Таким образом, анализ проведенных исследований позволяет сделать следующее заключение:

- нарушение маточно-плацентарного кровообращения у сук при осложненной беременности сочетается с различными типами гемодинамики, при этом установлена положительная корреляция между степенью его нарушения и величиной диастолического артериального давления;

- первично развивающееся нарушение плодово-плацентарного кровообращения, как следствие этого, гипотрофия плода, выявлены у сук, имеющих гипокINETический тип гемодинамики;

- отмечена прямая корреляционная зависимость между показателями гемодинамики матери и плода – систоло-диастолическим отношением кривых скоростей кровотока в артерии пуповины и маточной артерии, общим периферическим сосудистым сопротивлением и ударным объемом;

- верапамил оказывает прямое дилатирующее действие на стенку артерий и поэтому эффективен при гипертензивных осложнениях беременности и снижении маточно-плацентарного кровотока;

- актовегин улучшает доставку кислорода к плоду и эффективен при снижении плодово-плацентарного кровообращения;

- сочетание применения верапамила и актовегина может быть эффективно при осложнении беременности гипертензией и отставанием плодов в развитии.

3.2. Клиническая оценка верапамила пролонгированного действия, применяемого для профилактики и коррекции фетоплацентарной недостаточности у сук.

Разработанная нами функциональная проба с поворотом тела для беременных сук крупных пород, приводит к повышению диастолического артериального давления более чем на 10 мм. рт. ст., что является основанием для начала профилактической коррекции фетоплацентарной недостаточности у сук.

В данном эксперименте участвовали 15 сук, у которых при проведении функциональной пробы происходило повышение диастолического артериального давления. С целью профилактики развития фетоплацентарной недостаточности во второй половине беременности назначали изоптин-ретард-240 перорально в суточной дозе 120 мг. Продолжительность лечебных процедур связанных с приемом препарата составила в среднем 14 дней.

При анализе показателей центральной гемодинамики оказалось, что исходно у большинства сук состояние кровообращения было гипердинамическим. Снижение показателей работы сердца наблюдалось на 5-й день приема препарата. К моменту родоразрешения эти изменения становились

статически достоверными: ударный объем снижался, в среднем, на 15 %, минутный объем кровообращения на 16 %, частота сердечных сокращений на 18 %, сердечный индекс на 23 %. Среднее гемодинамическое давление и общее периферическое сосудистое сопротивление у большинства сук на фоне приема верапамила практически не изменились.

Таблица 3

Показатели центральной гемодинамики у сук при фетоплацентарной недостаточности до и после лечения (n=3)

Показатели	Группы (M±m)		
	1-я	2-я	3-я
СГД, мм.рт.ст.	102,5±6,9	95,3±3,7*	104,6±3,9
ОПСС, дин. с. см ³	1572±104	1724±89*	1932±101**
ЧСС, уд/мин	86,4±3,2	86,7±3,1	90,1±3,7*
Уо, мл	65,7±3,3	51,1±3,2**	53,4±3,4*
МОК, мл/мин	6824±234	4022±98*	3977±114**
Си, л/мин, м ²	3,51±0,09	2,34±0,07*	2,08±0,01**

Примечание: * - p < 0,05; ** - p < 0,01

Изменение ударного индекса, объемной скорости выброса происходили в том же направлении, что изменение ударного объема, но были менее выраженными. Показатель систоло-диастолического отношения кривых скоростей кровотока в маточных артериях у беременных до начала приема верапамила не превышало нормальных значений. Вместе с тем отмечено, что у тех сук, у которых (табл. 3) плацента располагалась на одной из боковых стенок матки в ряд, то систоло-диастолическое отношение кривых скоростей кровотока в маточной артерии на стороне плацентации было выше, чем на противоположной. На фоне приема верапамила снижение величины систоло-диастолического давления в маточных артериях происходило у всех сук по мере прогрессирования беременности.

Показатели сосудистой резистентности в маточной артерии к моменту родов превышали нормативные показатели только у сук, имевших аномалии развития матки или фетоплацентарную недостаточность.

Начальные симптомы гестоза к моменту родов отмечались у 40,0 % сук, в том числе у 13 % с повышенным давлением в маточной артерии развилась нефропатия и отеки, у остальных – фетоплацентарная недостаточность (87 %). У тех сук, у которых зафиксирована Фетоплацентарная недостаточность повышение диастолического артериального давления при проведении функциональной пробы с поворотом тела было наибольшим (18-21 мм. рт. ст., p > 0,05).

Проведенное исследование свидетельствует, что раннее выявление изменений реактивности сосудов у сук, предрасположенных к развитию гипертензии в период беременности, профилактический прием верапамила дает возможность предупредить развитие фетоплацентарной недостаточности.

При осложнении беременности фетоплацентарной недостаточностью назначение и прием верапамила к 5-7 дню улучшал показатели работы сердца. Состояние кардиогемодинамики снижались в среднем на 11,8 %. При этом в большей степени повышался сердечный индекс (33,8 %, $p < 0,01$). Остальные показатели повышались в среднем на 15, 8 % ($p < 0,05$).

Назначение верапамила пролонгированного действия беременным сукам при фетоплацентарной недостаточности приводило к достоверному снижению артериального давления и общего периферического сосудистого сопротивления. Среднее гемодинамическое давление к моменту родов снижалось на 12,25 % по сравнению с исходными значениями. Общее периферическое сосудистое сопротивление снижалось на 26,75 %, а частота сердечных сокращений и удельное периферическое сосудистое сопротивление на 12,7 % и 32,3 % ($p < 0,05$, $p < 0,01$).

При фетоплацентарной недостаточности у тех сук, у которых кровоток в маточных артериях исходно был нарушен, применения верапамила приводило к снижению систоло-диастолического давления к моменту родов у большинства сук (90,0 %) с фетоплацентарной недостаточностью показатели систоло-диастолического давления приближались к нормативным значениям.

В меньшей мере (10,0 %) снижалось систоло-диастолическое давление в маточной артерии.

Длительный программный прием верапамила не оказывает влияния на показатели плодово-плацентарного кровообращения.

Выраженность симптомов фетоплацентарной недостаточности у сук, принимающих верапамил, к моменту родовспоможения наблюдалась нормализация либо стабилизация артериального давления у всех подопытных сук. Выраженность протеинурии также уменьшалась, а выраженность отеков, тем не менее, несколько возрастала.

Длительный пероральный прием верапамила оказывал нормализующее влияние на гомеостаз организма беременных сук с фетоплацентарной недостаточностью. К моменту родовспоможения у всех сук отмечено восстановление числа эритроцитов до $6,88 \pm 0,36 \cdot 10^{12}/л$, лейкоцитов до $10,0 \pm 0,92 \cdot 10^9/л$, лейкоформулы – особенно лимфоцитов и моноцитов. Нормализовалась концентрация гемоглобина до $36,4 \pm 0,04$ % гемолиза, а электрофизиологическая подвижность эритроцитов до $1,16 \pm 0,06$ мкм · см · б⁻¹ · с⁻¹.

Улучшение клиники у сук, получавших верапамил, отмечено на 5-7 день от начала лечения у 67,7 % животных, на 13-14 день у 77,8 % сук, а восстановление гомеостаза к моменту родов у 87,5 % сук.

Таким образом, анализ материала, полученного в ходе длительного перорального назначения верапамила сукам с фетоплацентарной недостаточностью, позволяет сделать следующее заключение:

- пролонгированный изоптин-ретард-240 эффективен в малых дозах при приеме одно-, двукратно в сутки при длительной фармакокоррекции у беременных сук высокого риска по развитию фетоплацентарной недостаточности;

- прием верапамила оказывает нормализующее влияние на ударный и минутный объем кровообращения, сердечный и ударный индексы, объемную скорость выброса, а также артериальное и систоло-диастолическое давление и общее периферическое сосудистое сопротивление в центральной гемодинамике организма беременных сук;

- применение блокаторов кальциевых каналов пролонгированного действия показано для лечения гипертензивных осложнений в период беременности.

3.3. Лечебный эффект инфузий актовегина при осложненной беременности у сук.

Беременным животным (15 сук, 42 дня гистации), у которых была диагностирована фетоплацентарная недостаточность, лечение проводили путем инфузии актовегина, продолжительность лечения составило 10 дней. Сукам с исходно низким артериальным давлением осуществляли внутривенное введение актовегина в курсовой дозе 1600 мг.

В процессе лечения отмечена однотипность реакции центральной гемодинамики на инфузию препарата. Ударный и минутный объем кровообращения, сердечный и ударный индекс, а также объемная скорость выброса повышалась, а общее периферическое сосудистое сопротивление и удельное периферическое сосудистое сопротивление снижались. Артериальное давление и частота сердечных сокращений существенно не изменялись. Общее периферическое сосудистое сопротивление к моменту окончания лечения снизилось на $20,7 \pm 2,8$ ($p < 0,05$), повышение ударного объема составила $58,8 \pm 3,5$ % от исходного ($p < 0,01$) (рис 3, 4).

Исходно у всех сук, которым проводили инфузии, состояние кровообращения было гиподинамическим. В процессе лечения актовегином нормализация показателей кардиогемодинамики отмечено у всех сук и после пятой инфузии повышение изучаемых показателей происходило в пределах эукинетического типа кровообращения. Инфузии актовегина вызывали достоверное улучшение плодово-плацентарного кровообращения. Так, снижение систоло-диастолического отношения кривых скоростей кровотока в артерии пуповины после завершения курса лечения составили 19,8 % (Рис. 3) при лечении фетоплацентарной недостаточности традиционными методами (инфузии глюкозы и аскорбиновой кислоты) изменение показателей центральной гемодинамики и кровотока в плодово-плацентарных сосудах были незначительными (Рис. 4), динамики роста плодов на фоне проводимого лечения не наблюдалось.

Изменения систоло-диастолического давления в артерии пуповины у сук были более выражены в ответ на каждую из инфузий актовегина (Рис. 4).

К моменту окончания первой инфузии систоло-диастолическое отношение кривых скоростей кровотока в артерии пуповины снизилось в среднем на 22,8 % (с $3,32 \pm 0,02$ до $2,56 \pm 0,12$), а через 1 час после инфузии на 27,5 % (до $2,42 \pm 0,05$).

Анализ корреляционных связей между изменениями центральной гемодинамики у сук и показателей сосудистого сопротивления и плодово-плацентарных сосудов в группе сук, получавших лечение актовегином, выявили положительную связь между величиной систоло-диастолического давления в артерии пуповины и общим периферическим сосудистым сопротивлением матери до начала лечения ($r = + 0,702, p < 0,01$).

Таблица 4

Систолю-диастолическое отношение кривых скоростей кровотока в маточных артериях и артерии пуповины до и после лечения (n=3)

Сосуды	I	II	III
Маточные артерии	1,85±0,05	1,89±0,08	1,72±0,07*
Артерии пуповины	2,97±0,18	3,88±0,12**	3,75±0,13**

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Взаимосвязь между этими показателями на 10 день курса лечения не выявлялась ($r = 0,281$). Исходно отмечалась положительная корреляция между систоло-диастолическим давлением и ударным объемом ($r = 0,523, p < 0,05$) к моменту окончания курса лечения взаимосвязь между систоло-диастолическим давлением в артерии пуповины и ударным объемом отсутствовала ($r = - 0,087$).

Под влиянием инфузий актовегина существенно улучшались показатели гемодинамики сук, имевших до начала лечения гипокинетический тип кровообращения. При этом происходило значительное снижение общего периферического сосудистого сопротивления ($c 1735,5 \pm 92,7$ до $1352,7 \pm 123,5$ дин · с · см⁵) и улучшение плодово-плацентарного кровотока. Снижение общего периферического сосудистого сопротивления и улучшение кровотока в артерии пуповины происходило не за счет прямого дилатирующего действия актовегина на периферические сосуды, а путем активации аэробного энергообмена в недостаточно кровоснабжаемых тканях плода.

Под влиянием актовегина происходит нормализация структурной вязкости крови до $28,4 \pm 0,4$ СП и предела текучести – $0,57 \pm 0,09$ дин/см, против $20,1 \pm 0,42$ СП ($p < 0,01$) и $0,23 \pm 0,08$ дин/см ($p < 0,001$).

Восстанавливается агрегация эритроцитов до $30,0 \pm 1,4$ дин/см, против $55,1 \pm 1,3$ дин/см ($p < 0,001$).

Продолжительность лечения инфузией актовегина в среднем составила $14,5 \pm 2,05$ дня, при этом улучшение клиники фетоплацентарной недостаточности на 5-7 день курса лечения отмечено у 72,3 % сук, на 13-14 день у 82,3 % сук, с восстановлением гомеостаза к моменту родов у 89,9 % сук.

Таким образом, анализ проведенных исследований позволяет сделать следующее заключение:

- инфузии актовегина эффективны сукам с фетоплацентарной недостаточностью, выражением которой служат нарушения плодово-плацентарного кровообращения и гипотрофия плодов;

- после завершения курса лечения у сук данной категории больных достигнута обратная корреляционная зависимость между систоло-

диастолическим отношением кривых скоростей кровотока в артерии пуповины и ударным объемом сердца матери;

- курс инфузионной терапии актовегином восстанавливает гемореологические свойства крови, и корригирует беременность, к моменту родов гомеостаз восстанавливается, и исчезают симптомы фетоплацентарной недостаточности у 89,9 % беременных сук.

3.4. Сравнительная эффективность коррекции осложненной беременности у сук сочетанным применением верапамила и актовегина.

Сукам, у которых фетоплацентарная недостаточность развилась на фоне гипертензии и протеинурии, лечение проводили сочетанными инфузиями верапамила и актовегина. Эффективность проводимого лечения на клиническое течение, динамику внутреннего роста плодов и показателей кровотока в сосудах плаценты сравнивали с эффектом лечения традиционным методом.

Курс инфузий верапамила и актовегина оказывал нормализующее влияние на показатели кардиогемодинамики у сук, приводил к снижению показателей сосудистого сопротивления и артериального давления. Влияние инфузий на показатели центральной гемодинамики беременных и на клиническое течение фетоплацентарной недостаточности, в общем, было сопоставимо с тем, которое оказывал верапамил. В то же время повышение показателей гемодинамики и регрессия симптомов фетоплацентарной недостаточности при приведении инфузий были получены за более короткий срок (разница составила 13,7 дня, $p < 0,05$).

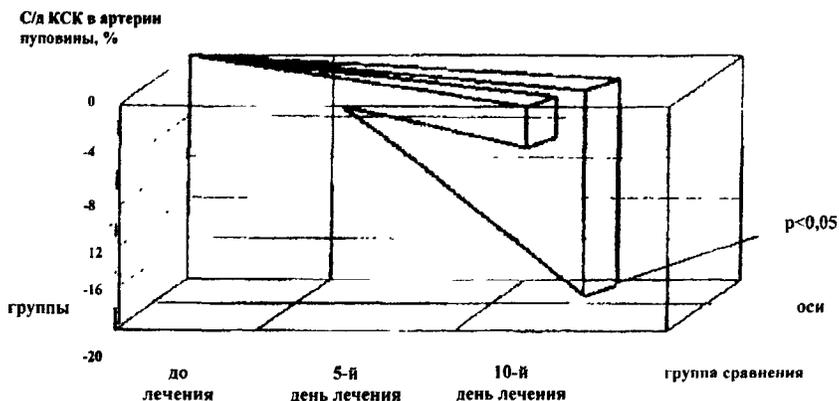


Рис.3 Изменение систоло-диастолического отношения кривых скоростей кровотока в артерии пуповины при лечении актовегином у беременных основной группы и традиционными методами у беременных групп сравнения

Инфузии верапамила и актовегина улучшали кровоток в маточной артерии и артерии пуповины при повышении величины систоло-

диастолического отношения кривых скоростей кровотока в сосудах на 19,5 %, 20,2 % соответственно ($p < 0,05$; $p < 0,01$).

При лечении традиционными методами снижение артериального давления и общего периферического сосудистого сопротивления и повышение показателей кардиогемодинамики были существенно менее выраженными, чем после 10-дневного курса инфузий верапамила и актовегина.

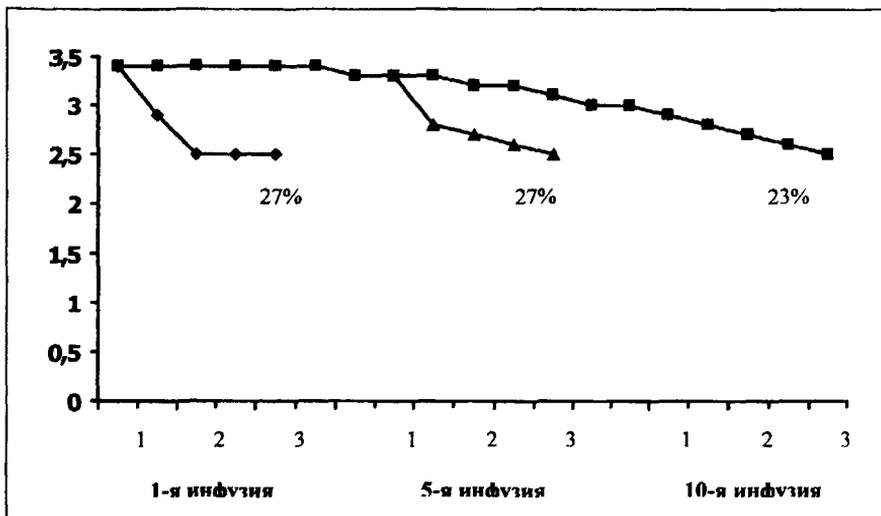


Рис. 4 Изменение систоло-диастолического отношения кривых скоростей кровотока в артерии пуповины на 1-ю, 5-ю и 10-ю инфузии актовегина.

Таблица 5

Сравнительные данные клинической эффективности лечения фетоплацентарной недостаточности сочетанного применения верапамила и актовегина

Способы лечения	Количество больных сук	Продолжительность лечения в днях	Эффективность лечения беременных сук, %		
			Улучшение клини-ки		Восстановление гомеостаза на 15 день
			На 4-5 день	На 11-12 день	
Сочетанная терапия (верапамил + актовегин)	30	12,7±2,37**	80,00	90,00	98,95
Традиционная терапия	12	23,2±2,12	33,33	41,66	66,66

Примечание: ** - $p < 0,01$

В результате проведенных исследований установлено нормализующее действие на гомеостаз беременных сук инфузий верапамила и актовегина. Так, параметры метаболических изменений у сук с осложненной беременностью свидетельствуют о восстановлении малонового диальдегида до $2,17 \pm 0,29$ нмоль/мл, щелочной фосфатазы до $42,3 \pm 0,67$ ед/л, лактагдегидрогеназы до 446 ± 171 ммоль/мл и альдолазы до $5,7 \pm 0,41$ ммоль/мл. После лечения активность фагоцитозы возросла до $30,0 \pm 1,2$ %, Т-хелперов до $16,8 \pm 0,75$ %, а Т-супрессоров до $19,0 \pm 2,55$ %. Особенно существенные изменения отмечены в динамике иммуноглобулинов G ($18,5 \pm 0,8$ г против $12,4 \pm 0,01$), M ($2,55 \pm 0,86$ против $1,59 \pm 0,12$), A ($0,19 \pm 0,06$ против $0,03 \pm 0,01$) и циркулирующих иммунных комплексов с $1,27 \pm 0,27$ до $2,09 \pm 0,72$. На данном фоне продолжительность лечения при сочетанном применении верапамила и актовегина составила в среднем $12,7 \pm 2,37$ дня. Улучшение клиники на 5-7 день наблюдали у 80,9 % сук, а на 13-14 день у 90,49 % сук. Восстановление гомеостаза к моменту родовспоможения отмечено у 98,95 % сук

Таким образом, результаты проведенных нами исследований по сочетанному применению верапамила и актовегина при фетоплацентарной недостаточности у сук позволяют сделать следующие обобщения:

- отмечена однотипность реакций центральной гемодинамики матери и показателей маточно-плацентарного и плодово-плацентарных сосудов на инфузии препаратов;

- показатели кардиогемодинамики на фоне проводимой терапии повышались, а характеризующие артериальное давление и сосудистое сопротивление – снижались;

- курс инфузионной сочетанной терапии осложненной беременности у сук препаратами верапамил и актовегин оказывал положительное влияние на клиническое течение и восстановление гемостаза организма беременных сук

4. ВЫВОДЫ.

1. Системный подход к изучению гемодинамики в единой функциональной системе мать-плацента-плод при осложненном течении беременности выявили взаимосвязь между типом кровообращения у сук и состоянием маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения у плодов-щенят. Нарушение маточно-плацентарного кровообращения сочеталось с различными типами гемодинамики у сук, положительная корреляция между показателями гемодинамики матери и плодов; систоло-диастолическим отношением кривых скоростей кровотока в артерии пуповины, общим периферическим сосудистым сопротивлением и ударным объемом сердца суки.

2. Однократные инфузии верапамила оказывают прямое дилатирующее действие на стенку артерий, поэтому эффективен при гипертензивных осложнениях беременных сук. Инфузии верапамила беременным сукам через 1 час после их окончания вызывают быстрое и достоверное снижение общего периферического сосудистого сопротивления (на 28,7 % $p < 0,01$) и среднего гемодинамического давления (на 14,8 % $p < 0,05$).

3. Актовегин улучшает доставку кислорода к плоду и эффективен при снижении плодово-плацентарного кровообращения. Инфузии актовегина снижают общее периферическое сосудистое сопротивление на 23,7 % ($p < 0,01$), среднее гемодинамическое давление изменяется на 3,7 % ($p < 0,05$). Ударный объем возрастал в 2 раза ($p < 0,01$), минутный объем кровообращения – в 1,5 раза ($p < 0,05$), сердечный индекс – в 1,6 раза ($p < 0,01$).

4. Сочетанное применение верапамила и актовегина эффективно при осложнении беременности фетоплацентарной недостаточностью.

Инфузии препаратов снижают общее периферическое сосудистое сопротивление на 29,35 % ($p < 0,001$), среднее гемодинамическое давление на 13,8 % ($p < 0,05$), а минутный объем кровообращения возрастал в 1,27 раза ($p < 0,05$), сердечный индекс – в 1,25 раза ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями. Систоло-диастолическое отношение кривых скоростей кровотока в маточной артерии снижается на 14,8 % ($p < 0,05$), а в артерии пуповины на 28,6 % ($p < 0,01$).

5. Назначение верапамила пролонгированного действия беременным сукам при фетоплацентарной недостаточности снижает среднее гемодинамическое давление на 12,25 %. Происходит восстановление числа эритроцитов ($6,88 \pm 0,36 \cdot 10^{12/l}$), лейкоцитов ($10,0 \pm 0,92 \cdot 10^9/l$) нормализуется концентрация гемоглобина ($111,5 \pm 3,44$ г/л), снижается содержание гематокрита ($36,4 \pm 0,26$ мл%). Улучшение клиники у сук на 5-7 день от начала лечения отмечено у 67,7 % животных, на 13-14 день – у 77,8 % сук, а восстановление гомеостаза к моменту родов происходит у 87,5 % сук.

6. Инфузия актовегина приводит к снижению систоло-диастолического отношения кривых скоростей кровотока в среднем на 28,8 % ($с\ 32,2 \pm 0,02$ до $2,56 \pm 0,12$), а через 1 час после инфузии на 27,5 % (до $2,42 \pm 0,05$). Под влиянием актовегина происходит нормализация структурной вязкости крови до $28,4 \pm 0,4$ СП и предела текучести – $0,57 \pm 0,09$ дин/см ($p < 0,05$; $p < 0,01$). Восстанавливается агрегация эритроцитов до $30,0 \pm 1,4$ дин/см, против $55,1 \pm 1,3$ дин/см ($p < 0,001$). Продолжительность курса лечения в среднем составила $14,8 \pm 2,05$ дня, при этом улучшение клиники отмечено на 13-14 день у 82,3 % сук, с восстановлением гомеостаза к моменту родов у 89,9 % сук.

7. Сочетанные инфузии верапамила и актовегина эффективны при фетоплацентарной недостаточности. При этом улучшается кровоток в маточной артерии и артерии пуповины на 19,5 % и 20,2 % ($p < 0,05$; $p < 0,01$). Происходит восстановление малонового диальдегида до $2,17 \pm 0,29$ нмоль/мл, щелочной фосфатазы до $42,3 \pm 0,67$ ед/л, лактатдегидрогеназы до 446 ± 171 ммоль/мл и альдолазы до $5,7 \pm 0,41$ ммоль/мл. После лечения возрастает активность фагоцитов до $30,0 \pm 1,2$ %, Т-хелперов до $16,8 \pm 0,75$ %, а Т-супрессоров до $19,0 \pm 2,55$ %.

Продолжительность лечения составляет в среднем $12,7 \pm 2,37$ дня. Улучшение клиники на 13-14 день у 89,49 % сук, а восстановление гомеостаза к моменту родов у 98,95 % сук.

5. ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ.

1. Применение верапамила пролонгированного действия (изоптилретард-240) в дозе 240 мг в сутки эффективно для лечения осложненной беременности. Назначение блокаторов кальциевых каналов и антиагрегантов показано для профилактики фетоплацентарной недостаточности.

2. Инфузии актовегина (80 мг на 200 мл физиологического раствора) улучшают плодово-плацентарное кровообращение и показано при фетоплацентарной недостаточности на почве гипотрофии плода.

3. Инфузионная терапия верапамила и актовегина (2,5 мг верапамила и 80 мг актовегина в одном инфузионном растворе) эффективна при лечении осложненной беременности у сук на почве гипертензии и гипотрофии плода.

4. Результаты следований, изложенные в диссертации, рекомендуются для использования в учебном процессе по фармакологии, акушерству и гинекологии, а также на курсах по повышению квалификации практикующих ветеринарных врачей.

6. СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.

1. Родин П. В. Терапевтический эффект актовегина при плацентарной недостаточности у собак / В. С. Авдеенко, П. В. Родин // Развитие народного хозяйства в Западном Казахстане / Тезисы докладов международной научно-практической конференции / – Уральск, РК, 2003. – С. 284-285.

2. Родин П. В. Лечебно-профилактическая эффективность антагонистов кальциевых каналов при фетоплацентарной недостаточности у собак / В. С. Авдеенко, П. В. Родин // Развитие народного хозяйства в Западном Казахстане / Тезисы докладов международной научно-практической конференции / – Уральск, РК, 2003. – С. 285-286.

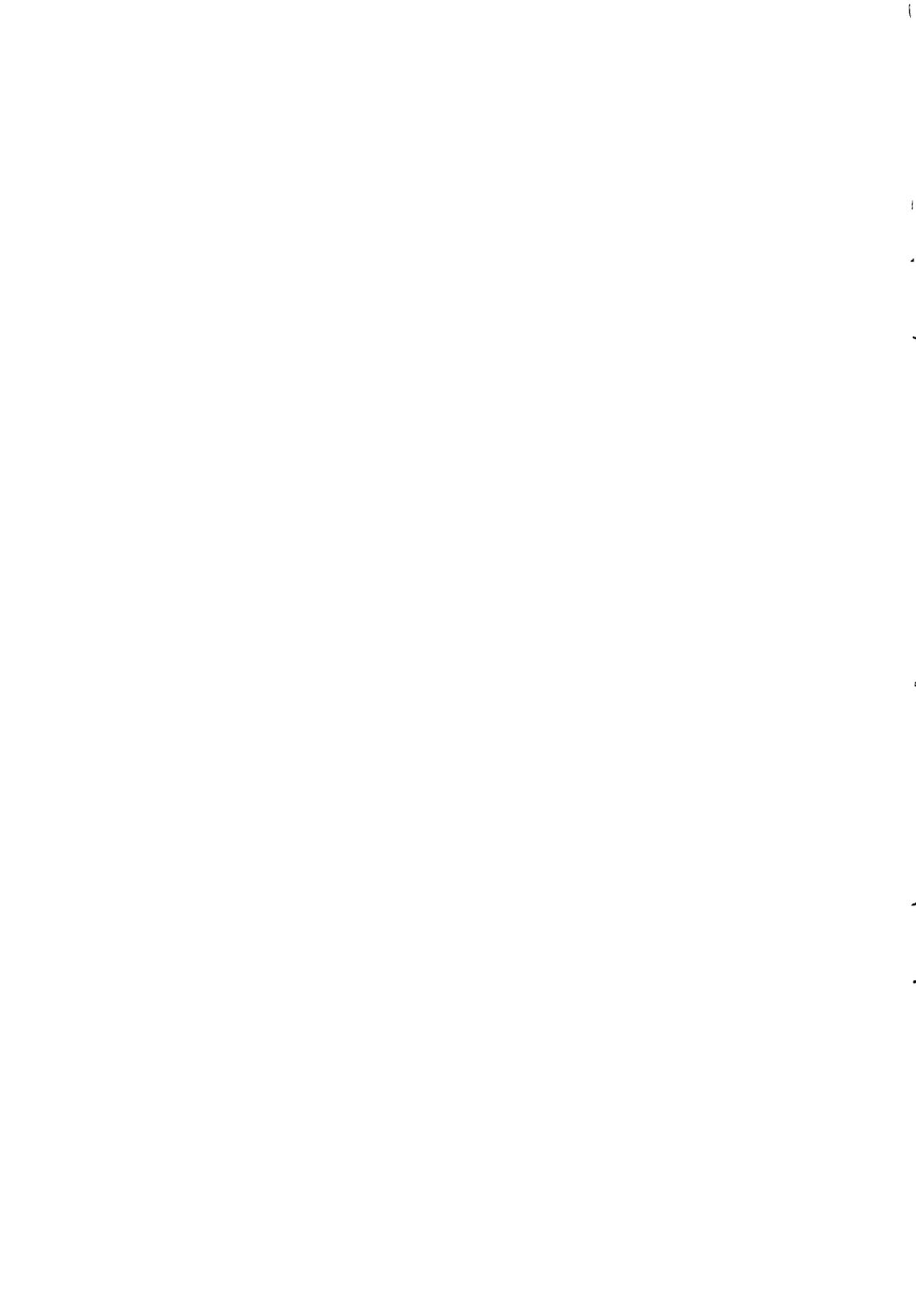
3. Авдеенко В.С. Лечебный эффект магнитно-инфракрасно-лазерного излучения, инфузий верапамила, актовегина и их сочетаний при ОПГ-гестозе и отставании плода в развитии у беременных сук / В.С. Авдеенко, П. В. Родин // Новые медицинские технологии и квантовая медицина: Материалы XI международной конференции: сб. трудов конференции по квантовой ветеринарии / – М., 2005. – С. 30-33.

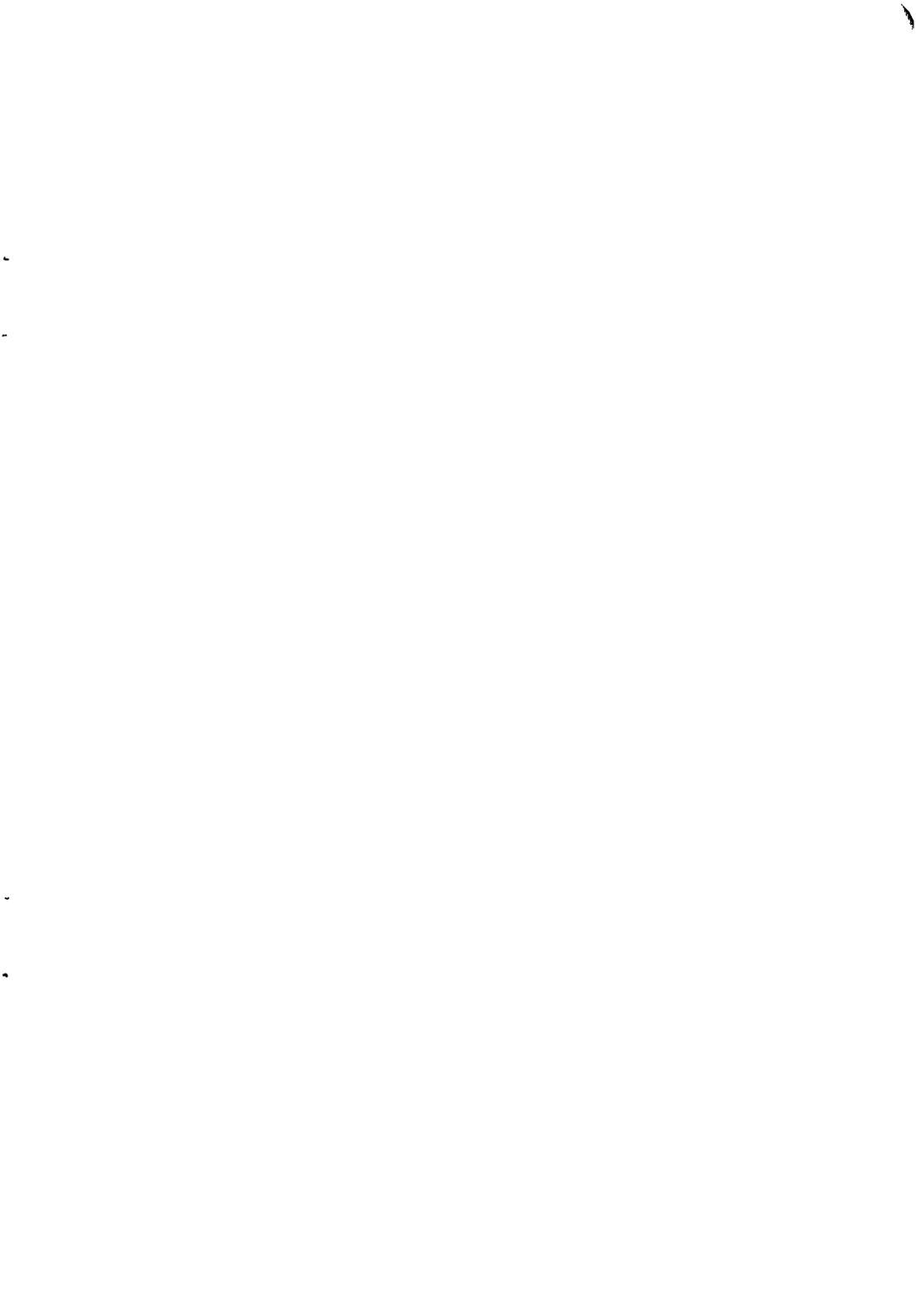
4. Авдеенко В.С. Коррекция фетоплацентарной недостаточности у животных верапамиллом и актовегином / В.С. Авдеенко, П. В. Родин // Сохранение окружающей среды – важнейшая проблема современности: Материалы Международной научно-практической конференции / – Уральск, РК, 2005. – С. 297-299.

5. Авдеенко В.С. Сочетанная терапия ОПГ-гестоза у беременных сук / В.С. Авдеенко, П. В. Родин // Материалы V Всероссийской научно-практической конференции «Ветеринарная медицина. Современные проблемы и перспективы развития»/ – Саратов, 2005. – С. 8-11.

Подписано в печать 24.03.2006. Печать трафаретная. Бумага офсетная.
Усл.печ.л. 1,0. Формат 60x84 /16. Заказ 23. Тираж 100 экз.

Типография «Саратовский источник»
г. Саратов, ул. Челюскинцев, 67.
Лиц. ПД № 7-0014 от 29 мая 2000 г.
Т. 52-05-93





2006A

6634

R-6634