

В.Е. РАДЗИНСКИЙ,
Т.В. ГАЛИНА,
Е.В. КАРПОВА,
Е.В. РАДЗИНСКАЯ,
И.П. КНЯЗЕВА,
И.А. ЧАКЧУРИНА
РУДН, Москва

Использование Актовегина в комплексной терапии гестоза и плацентарной недостаточности

Несмотря на снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, структура основных причин материнской смертности в РФ остается неизменной в течение многих лет. В тройку «лидеров» печальной статистики входит гестоз. Высокие показатели перинатальной заболеваемости и смертности связаны с гестозом, его осложнениями и плацентарной недостаточностью (ПН), формирующейся на фоне гестоза. Частота ПН у пациенток с гестозами составляет, по данным различных авторов, до 66,3%. С позиций современной перинатологии плацентарная недостаточность является наиболее частой причиной нарушений состояния плода во время беременности (2).

И хотя до настоящего времени остается открытым вопрос о том, что первично – гестоз или ПН, хорошо известна взаимосвязь данных процессов. При гестозах возрастают ОПСС и показатели периферической резистентности церебрального, почечного, маточно-плацентарного, плодового и внутриплацентарного

кровотока, что в свою очередь формирует неблагоприятный фон для развития ПН (9).

Доказано, что риск перинатальных потерь существенно возрастает при среднетяжелом и тяжелом гестозе при суб- и декомпенсированной ПН (9). В дальнейшем дети от матерей с гестозом и ПН составляют группу риска по формированию неврологической и соматической патологии.

ПАТОГЕНЕЗ

Общность патогенеза гестоза и ПН, обусловленная нарушениями формирования на ранних этапах фетоплацентарной системы, приводит к значимым нарушениям компенсации состояния матери и плода (9).

Многочисленные исследования свидетельствуют о необходимости рассматривать основные патогенетические звенья гестоза и ПН с позиций эндотелиальной дисфункции (эндотелиоза) (1, 3, 4). Механизм нарушений плацентарного кровообращения совпадает со сроком формирования плаценты, когда под действием различных неблагоприятных факторов (генетических, аутоиммунных, гемостатических, инфекционных, эндокринных и др.)

последовательно нарушается эндovasкулярная миграция трофобласта, имеет место недостаточность инвазии вневорсинчатого хориона, нарушается дифференцировка ворсин плаценты (1). Одним из основных пусковых механизмов развития гестоза, ПН и задержки развития плода (ЗРП) считается диффузионно-перфузионная недостаточность маточно-плацентарного, внутриплацентарного и плодового кровообращения. Развивающиеся в плацентарной ткани морфологические изменения приводят к гипоксии, что активизирует факторы, нарушающие структуру и функцию эндотелия. В условиях гипоксии индуцируются процессы перекисного окисления липидов. Свободные радикалы кислорода (супероксидный радикал, пероксид водорода, гидроксильный радикал и синглетный кислород), высвобождаемые при агрегации нейтрофилов, инактивируют действие эндотелиальных факторов релаксации на плацентарный кровоток (2). При нормальном течении беременности тонус плацентарных сосудов зависит от адекватности внутриклеточных систем, регулирующих концентрацию ионов Са в гладкомышечных клетках (цАМФ, цГМФ, система фосфоинозитидов). Активация этих систем вазоактивными медиаторами (серотонин, ангиотензин-II, АДФ), циркулирующими в плацентарном кровотоке, приводит к высвобождению эндотелиальных факторов релаксации (простациклина и оксида азота) и констрикции (эндотелина).

Формированию эндотелиальной дисфункции способствуют: акти-

В терапии гипоксических состояний плода эффективным является сочетание Актовегина с Инстеноном, который является стимулятором обмена и утилизации глюкозы в нейронах головного мозга плода. Эффекты Актовегина в лечении ПН и хронической гипоксии плода позволяют увеличить показатели массы тела плодов, имеющих проявления гипотрофии, а также улучшить переносимость плодом родового акта.

вация перекисного окисления липидов, повышение активности фосфолипаз, циркулирующих нейромедиаторов (эндотелин, ацетилхолин, катехоламины), тромбксана, снижение активности ингибитора протеаз $\alpha 2$ -макроглобулина, наличие врожденных дефектов гемостаза, гипергомоцистеинемия и др (1). Установлена прямая связь между повышением уровней маркеров активации эндотелия (VCAM) и уровнями нейроспецифических белков: нейроспецифической енолазы (NSE) и глиофибрилярного кислого протеина (GFAP) в сыворотке крови матери при гестозе, что свидетельствует о наличии прямых причинно-следственных связей иммунного повреждения эндотелиоцитов матери в период интенсивного развития ЦНС плода (вторая половина гестации).

Предполагается, что, помимо незавершенного ремоделирования спиральных артерий, в развитии гестоза и ПН играет роль неадекватный иммунный ответ организма матери с усилением цитотоксических, аутоиммунных и гуморальных реакций, гиперактивацией лимфоцитов, дисбалансом синтеза про- и противовоспалительных цитокинов (3).

По многочисленным данным зарубежных и отечественных исследователей, важную роль в развитии и гестоза и ПН играют тромбофилические состояния, как врожденные, так и приобретенные (8, 1, 3). Тромбофилия выявляется у 77,38% беременных с тяжелыми и среднетяжелыми гестозами. При тяжелых гестозах, суб- и декомпенсированной ПН отмечается высокая частота мультигенных форм тромбофилии (два и более дефекта) (70,24%), а в группе беременных с неосложненным течением гестации – только 3,3% (9).

Аутоантитела к фосфолипидам поверхности сосудов (кардиолипину, фосфатидилсерину и др.), выявляемые у женщин с тяжелыми формами гестоза, стимулируют выработку антител, непосредственно вызывающих тромбообразование (антитела к протромбину, протеину С, тромбомодулину) (5).

В развитии гестоза и ПН значимую роль играют генетически обуслов-

ленные и приобретенные нарушения гемостаза, мутации и полиморфизм генов, предрасполагающих к тромбофилии. Несомненно и состояние иммунонекомпетентности при гестозе и ПН (15, 7, 8, 6). Таким образом, по современным представлениям гестоз и ПН являются мультифакториальными и полиэтиологичными процессами с генерализованным повреждением эндотелия.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

В настоящее время предложено множество схем лечения гестоза и ПН, которые пока не дают желаемых результатов, хотя позволяют пролонгировать беременность, увеличить гестационный возраст плода и осуществить профилактику респираторного дистресс-синдрома плода при недоношенной беременности.

Базисным лечением гестоза является осмоонкотерапия, которая включает в себя внутривенное введение сульфата магния, гидроксипропилированного крахмала и белковых растворов (альбумин, свежемороженая плазма). Сульфат магния, помимо легкого наркотического действия, вызывает мочегонный, гипотензивный, противосудорожный, спазмолитический эффект и снижает внутричерепное давление. Предпочтительно внутривенное капельное введение сульфата магния, что приводит к более быстрому наступлению эффектов магнезиальной терапии и отсутствию осложнений, связанных с его внутримышечным применением. Доза сернокислого магния определяется исходным уровнем артериального давления и массой тела беременной.

В практическом отношении можно придерживаться следующих доз введения сульфата магния в сутки (сухого вещества в граммах):

- при гестозе I степени – до 12 г;
- при гестозе II степени – до 18 г;

- при гестозе III степени и преэклампсии – 25 г;
- при эклампсии – 50 г.

Дополняют терапию гипотензивными препаратами (спазмолитики центрального и периферического действия, ганглиоблокаторы и др.). Проводится терапия, направленная на устранение сосудистых расстройств, гиповолемии, хронического ДВС-синдрома, нормализацию водно-электролитного, белкового, углеводного баланса, кислотно-основного состояния крови, маточно-плацентарного кровотока и т.д.

В комплексной терапии угрозы прерывания беременности, а также для профилактики ПН у женщин, страдающих гипертонической болезнью, рекомендовано сочетание Актовегина с клофелином. Клофелин значительно снижает внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов, уменьшает выраженность сосудистых расстройств, оказывает стимулирующее влияние на маточно-плацентарный кровоток. В ряде случаев при необходимости улучшения венозного оттока от маточно-плацентарного сосудистого русла (гестоз, артериальная гипотония, ряд экстрагенитальных заболеваний, сопровождающихся гиповолемией и гипоперфузией матки, синдром нижней полой вены и др.) предлагается сочетание Актовегина с троксевазином.

При сочетании гестоза и ЗРП ряд авторов рекомендуют к лечению добавлять растворы аминокислот – инфезол, левамин, альвезин, внутривенно капельно на курс 5-7 введений (13).

Лечение гестоза должно быть проведено с учетом его сочетания с ПН и направлено на улучшение маточно-плацентарного кровотока и микроциркуляции, нормализацию газообмена в системе мать-плод, улучшение метаболической функции плаценты, восстановление нарушенной функции клеточных мембран (12).

Одним из патогенетически обоснованных препаратов для лечения эндотелиоза, а также связанной с гестозом ПН, является Актовегин. Фармакологическое действие Актовегина основано на его влиянии на

внутриклеточные обменные процессы. Под действием Актовегина в клетке повышается обмен высокоэнергетических фосфатов (АТФ), активируются ферменты окислительного фосфорилирования (пируват- и сукцинатдегидрогеназы, цитохром С-оксидазы), повышается активность кислой фосфатазы и лизосомальная активность клетки, повышается активность щелочной фосфатазы, ускоряется синтез углеводов и белков, увеличивается приток ионов калия в клетку, происходит активация калий-зависимых ферментов (каталаза, сахароз, глюкозидаз), ускоряется распад продуктов анаэробного гликолиза (2).

С позиций доказательной медицины целесообразно использование Актовегина с β -адреномиметиками (Гинипрал) (1). Сочетанное применение Гинипрала и Актовегина оказывает положительное влияние на тонус миометрия и кровотока в плаценте, что позволяет профилактировать гипоксические повреждения плода при угрозе прерывания беременности (2).

В комплексной терапии угрозы прерывания беременности, а также для профилактики ПН у женщин, страдающих гипертонической болезнью, рекомендовано сочетание Актовегина с клофелином. Клофелин значительно снижает внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов, уменьшает выраженность сосудистых расстройств, оказывает стимулирующее влияние на маточно-плацентарный кровоток.

В ряде случаев при необходимости улучшения венозного оттока от маточно-плацентарного сосудистого русла (гестоз, артериальная гипотония, ряд экстрагенитальных заболеваний, сопровождающихся гиповолемией и гипоперфузией матки, синдром нижней полой вены и др.) предлагается сочетание Актовегина с троксевазином (10, 11).

Имеющийся клинический опыт в терапии ПН при гестозе показывает эффективное сочетание Актовегина с Верапамилом (11). Терапия Верапамилом, в отличие от других гипотензивных средств, может предотвращать острое нарушение маточно-плацентарного кровообращения, вызванное отводом крови от периферии вследствие снижения АД. Работами В.В. Абрамченко (1992) и М.А. Belfort (1994) было показано, что в поздние сроки беременности Верапамил вызывает расслабление миометрия и расширение сосудов матки и плаценты.

В терапии гипоксических состояний плода эффективным является сочетание Актовегина с Инстеноном, который является стимулятором обмена и утилизации глюкозы в нейронах головного мозга плода (10). Эффекты Актовегина в лечении ПН и хронической гипоксии плода позволяют увеличить показатели массы тела плодов, имеющих проявления гипотрофии, а также улучшить переносимость плодом родового акта (2).

В литературе описан опыт применения Актовегина в терапии хронической гипоксии плода в интрана-

тальном периоде с положительным эффектом (14).

Многие специалисты предлагают применять антиагреганты и препараты, улучшающие тканевую метаболизм (10, 11, 12). По данным авторов исследования, проведенного среди 124 беременных группы высокого риска по развитию гестоза в сроках 16-40 недель, применение Актовегина у пациенток с нарушениями маточно-плацентарно-плодового кровотока позволило в 85% наблюдений улучшить гемодинамические показатели.

Актовегин назначают по 200-400 мг (5-10 мл) на 200 мл физиологического раствора внутривенно капельно, ежедневно до родоразрешения (сроки определяются акушерской тактикой). У женщин с отягощающим акушерским анамнезом (гипертензивными состояниями, репродуктивными потерями в анамнезе, перенесенными хроническими эндометритами, табакокурением) целесообразно профилактическое назначение Актовегина по 200 мг на 100 мл физиологического раствора курсами по 10 дней в конце II и III триместра беременности.

Основные точки приложения фармакологического действия Актовегина достаточно хорошо известны. Полученные результаты свидетельствуют о клинической эффективности и целесообразности дальнейшего изучения влияния Актовегина у беременных с гестозом и ПН. 

Литература

1. Акушерство: национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР — Медиа, 2007. Серия «Национальные руководства».
2. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г., Громыко Г.Л., Ковалева Т.Г. Диагностика и лечение плацентарной недостаточности / Под ред. Э.К. Айламазяна. Санкт-Петербург, 2004.
3. Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России (доклады Баева О.Р., Мусаева З.М., Мурашко Л.Е., Пасмана Н.М., Кустова С.М.).
4. Радзинский В.Е., Галина Т.В. Проблемы гестоза и подходы к их решению // Казанский медицинский журнал. 2007; Т. 88, № 2: 114-117.
5. Радзинский В.Е., Галина Т.В., Гагаев Ч.Г., Хахва Н.Т., Морозов С.Г. Определение
6. Радзинский В.Е., Галина Т.В., Виноградская Ю.Б., Шмельков А.В. Прогностические критерии развития гестоза в ранние сроки беременности. «Медицина в Кузбассе», Новокузнецк, 27.03.08, спецвыпуск № 1, 2008, с. 42 — 43.
7. Радзинский В.Е., Галина Т.В., Хахва Н.Т. Прогнозирование гестоза в ранние сроки беременности. Мат. V Российского форума «Мать и дитя». Москва, 6-10 октября 2003 г., с. 80.
8. Радзинский В.Е., Златовратская Т.В., Галина Т.В., Гагаев Ч.Г., Хахва Н.Т., Голикова Т.П. и др. Иммунологические и генетические предикторы развития гестоза и ЗРП. 36 ежегодный Международный конгресс международного общества по изучению патофизиологии беременности и акушерской тактики. Москва, 24-28 мая 2004 г., с. 187-188.
9. Рыбин М.В. Автореф. дис. «Плацентарная недостаточность при гестозе: патогенез, диагностика, оценка степени тяжести и акушерская тактика». М., 2007.
10. Серов В.Н. Диагностика и терапия плацентарной недостаточности — 2002, Т. 10, № 7, с. 340-344.
11. Серов В.Н. Синдром задержки развития плода // Русский Медицинский Журнал. 2005, Т. 13, № 1: 31-34.
12. Серов В.Н. Плацентарная недостаточность // Трудный пациент, № 2, 2005.
13. Шаповаленко С.А. Комплексная диагностика и лечение плацентарной недостаточности у беременных на разных стадиях гестации. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов, 2001, № 2, с. 43-7.
14. Эдокова А.Б., Сидорова И.С., Макаров И.О., Стригалева З.М., Мартынова И.В., Данилова О.С. Использование Актовегина в терапии хронической гипоксии плода в интранатальном периоде. Кафедра акушерства и гинекологии ФППО Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова.
15. Startseva N.M., Galina T.V., Gagaev Ch.G., Prozorov V.V., Esmurzueva Z.I. Gestosis and IUGR: immune and genetic factors. The 9th World Congress on contro-versies in obstetrics gynecology and infertility, Barcelona, Spain, March 22-25, 2007— Abstracts — P. A-97.