

И.С. СИДОРОВА,
И.О. МАКАРОВ

ММА им. И.М. Сеченова

Применение Актовегина у беременных с гестозом

Одним из наиболее распространенных и тяжелых осложнений беременности является гестоз, который развивается у 18-22% беременных. В специализированных стационарах высокого риска частота гестоза достигает 28-30% и не имеет тенденции к снижению (5). Гестоз по-прежнему остается одной из ведущих причин материнской смертности, которая составляет от 17 до 28%. Несмотря на успехи в профилактике, диагностике и лечении гестоза, перинатальная смертность при данной патологии в 3-4 раза превышает популяционную и составляет 18-30% (1, 3).

Известно, что на 16-18-й неделе беременности начинается вторая волна инвазии цитотрофобласта за счет миграции клеток внутрисосудистого цитотрофобласта в глубь стенок миометральных сегментов спиральных артерий, что сопровождается разрушением эластомышечных компонентов сосудов и замещением их фибриноидом. Происходящие изменения приводят к дилатации сосудов, увеличению в них скорости кровотока и

объема циркулирующей крови, что обеспечивает дальнейший прирост маточно-плацентарного кровотока (7, 8).

При недостаточности второй волны инвазии цитотрофобласта спиральные артерии сохраняют эндотелий, среднюю оболочку и эластические мембраны. В спиральных артериях развивается атероматоз, фибриноидный некроз стенок, геморрагический эндovasкулит, разволокнение и отек стенок, тромбоз. Узкий просвет спиральных артерий, их чувствительность к сосудодвигательным субстанциям формирует высокорезистентный кровоток. Диаметр спиральных артерий составляет только 30-40% величины, необходимой для физиологического течения беременности. Сужение просвета аркуатных артерий и проксимальных отделов спиральных артерий приводит к снижению перфузии межворсинчатого пространства и развитию циркуляторной гипоксии. При этом формируются условия для нарушения маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока, уменьшается кровоснабжение плаценты и развивается ишемия ворсин. Патология спиральных артерий может привести как к преждев-

ременной отслойке плаценты, так и к ее острому геморрагическому инфаркту. Однако нарушение процессов инвазии цитотрофобласта не является единственным патогенетическим фактором развития гестоза.

Согласно современным представлениям, в основе развития проявлений гестоза лежит нарушение функций эндотелия, изменение проницаемости сосудистой стенки, гемодинамические расстройства и тканевая гипоксия (2, 4, 9).

Согласно результатам проведенных нами ранее исследований, развитие гестоза связано с влиянием нейроспецифических белков (НСБ) мозга плода, которые обладают сильной иммуногенной активностью и появляются у плода после 22 недель гестации, когда формируются структуры новой коры большого мозга плода (неокортекс) (5, 6).

При развитии гестоза в патологический процесс вовлекается как гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), так и плацентарный барьер, имеющие сходное гистологическое строение.

Недостаточность инвазии цитотрофобласта с развитием ишемии плаценты, нарушение маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока, гипоксия плода, инфекции, различные метаболические нарушения, как у матери, так и у плода, экзо- и эндогенные интоксикации, аутоиммунные нарушения и другие патологические состояния, на фоне которых чаще всего развивается гестоз, с одной стороны, способствуют повышению проницаемости плацентарного барьера,

Применение Актовегина при беременности способствует снижению выраженности отеков и меньшей задержке жидкости в организме, уменьшению частоты кесарева сечения по экстренным показаниям, связанным с нарастанием тяжести гестоза и гипоксии плода, препятствует дальнейшему усугублению нарушений кровотока.

с другой – приводят к нарушению резистентности ГЭБ и гипоксии плода, очаговым дистрофическим и деструктивным изменениям нейронов и глиальных клеток в головном мозге плода. Совокупность перечисленных патологических изменений при гестозе приводит к усилению апоптоза, гибели части нейронов и высвобождению потенциально антигенных структур наружных мембран нейронов и внутринейрональных антигенов во внеклеточное пространство.

Нарушение проницаемости ГЭБ в результате действия перечисленных повреждающих факторов обуславливает возможность выхода НСБ, обладающих высокой иммуногенностью, в кровотоки плода, а затем через плацентарный барьер, и в кровотоки матери, что вызывает образование специфических антител и иммунных комплексов (ИК), которые взаимодействуют с системой комплементарных белков.

ИК, содержащиеся в качестве антигена НСБ развивающегося мозга плода, фиксируются и накапливаются на эндотелиоцитах и в субэндотелиальном слое, вызывая повреждение эндотелиоцитов по типу острого (подострого) иммунного воспаления (эндотелиоз).

При морфологическом исследовании плацент при гестозе отмечается утолщение стенок плодовых сосудов, фибрирование стромы, разрушение синцитиотрофобласта во многих ворсинах с участками кровоизлияний и отложением фибриноида. Происходит «случивание» рецепторов сосудисто-эндотелиального и плацентарного факторов роста, что ограничивает образование новых сосудов и дальнейшего роста плаценты. Следствием уменьшения плаценты и снижения ее васкуляризации является задержка роста плода и гипоксия, что свидетельствует о плацентарной недостаточности.

Иммунокомплексный эндотелиоз при гестозе отличается рядом особенностей. Так, чаще всего поражаются сосуды системы микроциркуляции, а ИК фиксируются в местах ответвления микрососудов, где находятся специализированные эндотелиоциты и имеют место

турбулентные потоки. Эндотелиоциты способны к процессам «набухания», когда клетки поглощают воду и увеличиваются в размерах. Сужается просвет микрососудов, нарушается кровоток, уменьшается перфузия органов и тканей, возникает тканевая гипоксия. Гиповолемия достигает иногда снижения ОЦК на 1,0-1,5 л.

Гестоз имеет только прогрессирующее течение, его остановить нельзя, так как прорыв ГЭБ и плацентарного барьера приводит к неуклонному поступлению НСБ развивающегося мозга в материнский кровоток. ИК не полностью разрушаются в печени, накапливаются в сосудах микроциркуляции, вызывая все более выраженный иммунокомплексный эндотелиоз. Процесс чаще всего не быстрый, но со скачкообразным ухудшением. Постепенно происходит утолщение стенок капилляров, артериол и венул, сужение их просвета, процесс набухания эндотелиоцитов отмечается реже.

Состояние пациентки ухудшается. Соответственно, раннее начало и длительное течение являются основными критериями в оценке степени тяжести гестоза.

Следствием иммунного эндотелиоза являются:

- утолщение стенок капилляров и сужение их просвета вплоть до полного закрытия самых узких капилляров;
- замедление кровотока и снижение микроциркуляции;
- увеличение периферического сосудистого сопротивления;
- повышение проницаемости микрососудов;
- снижение ОЦК и ОЦП;
- гиперагрегация тромбоцитов;
- нарушение секреторной функции эндотелия;
- снижение текучести крови, ее реологических свойств.

Клинически это проявляется появ-

лением отеков, сосудистой лабильностью и артериальной гипертензией, снижением перфузии почек и протеинурией, которые и являются основными симптомами гестоза.

Усугублению тяжести гестоза способствует целый ряд нарушений в организме беременной:

- замедление разрушения и выведения ИК вследствие патологии печени;
- образование ИК в большом количестве из-за массивного поступления через прорыв плацентарного барьера;

В рамках основных направлений лечения гестоза важное место занимает коррекция нарушений маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока, улучшение микроциркуляции и сосудистого тонуса, оптимизация газообмена и метаболических процессов в системе мать – плацента – плод. В этой связи важное место в лечении и профилактике ФПН занимают препараты антигипоксического и антиоксидантного действия, к которым, в частности, относится Актовегин, представляющий собой высокоочищенный депротеинизированный гемодериват из телячьей крови, содержащий низкомолекулярные пептиды и дериваты нуклеиновых кислот. Препарат не содержит компонентов, обладающих антигенными или пирогенными свойствами.

- накопление ИК в циркулирующей крови и в тканях;
- фиксация ИК на эндотелиальных клетках сосудов, капиллярах почек, печени и других органах, а также на мембране эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов и других форменных элементах крови;
- длительное поступление антигенов плода в кровотоки матери через плацентарные мембраны при прогрессировании беременности;
- недостаточное образование защитных антител в материнском организме, в том числе на поверхности плаценты, способных нейтрализовать чужеродные антигены;
- повышение проницаемости сосудов маточно-плацентарного барьера по мере увеличения срока беременности, а также при наличии сосудистой патологии у беременной. ➡

Непрерывное поступление плодовых антигенов, накопление в крови матери циркулирующих ИК приводит к неуклонному прогрессированию гестоза.

Таким образом, гестоз – это иммунокомплексная патология, обусловленная формированием острого генерализованного эндотелиоза сосудов, в основном капилляров, который возникает во второй половине беременности. Начальным звеном в каскаде происходящих патологических изменений при гестозе является нарушение проницаемости ГЭБ плода и плацентарного барьера.

В рамках основных направлений лечения гестоза важное место занимает коррекция нарушений маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока, улучшение микроциркуляции и сосудистого тонуса, оптимизация газообмена и метаболических процессов в системе мать – плацента – плод.

В этой связи важное место в лечении и профилактике ФПН занимают препараты антигипоксического и антиоксидантного действия, к которым, в частности, относится Актовегин (NYCOMED AUSTRIA GmbH), представляющий собой высокоочищенный депротенинизированный гемодериват из телячьей крови, содержащий низкомолекулярные пептиды и дериваты нуклеиновых кислот. Препарат не содержит компонентов, обладающих антигенными или пирогенными свойствами.

Лечебное воздействие Актовегина реализуется на клеточном уровне в виде:

- увеличения доставки кислорода и глюкозы в ткани с накоплением их в клетках и стимуляции внутриклеточного аэробного метаболизма;
- возрастания энергетических ресурсов клеток;

- повышения толерантности клеток к гипоксии;
- уменьшения ишемического повреждения клеток.

Опосредованно на тканевом и органном уровне происходит улучшение кровообращения в зоне ишемии за счет повышения аэробного энергообмена и вазодилатации; снижение общего периферического сосудистого сопротивления; оптимизация гемодинамики в системе мать–плацента–плод.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности применения Актовегина при комплексном лечении беременных с гестозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами обследовано 102 беременных с гестозом легкой и средней степени тяжести в сроки от 32 до 40 недель беременности. Все обследованные пациентки были разделены на две группы.

В первую группу вошли 53 беременных, среди которых гестоз легкой степени отмечен у 36 (67,9%), а гестоз средней степени – у 17 (32,1%). Всем беременным I группы наряду с общепринятым комплексным лечением гестоза (5) назначали Актовегин. Беременным с легкой степенью гестоза препарат назначали по 200 мг 3 раза в день курсами по 14 дней. Беременным со средней степенью тяжести гестоза, наряду с назначением препарата внутрь, Актовегин вводили внутривенно капельно по 200 мг в 400 мл изотонического раствора хлорида натрия.

Вторую группу составили 49 беременных, среди которых гестоз легкой степени имел место у 34 (69,4%) пациенток, а гестоз средней степени – у 15 (30,6). Беременные II группы в рамках общепринятой

комплексной терапии гестоза Актовегин не получали.

Возраст обследованных беременных был в пределах от 18 до 38 лет и составил в среднем $27,9 \pm 4,2$ в I группе и $28,4 \pm 5,1$ – во II группе. В обеих группах преобладали первородящие женщины (соответственно 64 и 63,3% в I и II группах).

В процессе исследования проведен клинический анализ течения беременности и исхода родов у обследованных пациенток.

Для оценки состояния фетоплацентарного комплекса всем беременным проводили эхографическое исследование с помощью ультразвукового прибора «Dornier AI 5200». Исследование выполняли в начале наблюдения и через 2-3 недели. Допплерометрическое исследование включало оценку кровотока в артериях пуповины и в маточных артериях с последующим расчетом индекса резистентности (ИР).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При сравнительной оценке характера течения гестоза и степени выраженности его клинических проявлений на фоне проводимого лечения у беременных обеих групп выявлено следующее.

Среди беременных I группы умеренные отеки были у 75,5%, выраженные – у 17%, у 7,5% отеков не было.

Во II группе у 34,7% отеки были умеренными; у 59,2% – выраженными; у 6,1% отеков не было ($p < 0,05$).

Следовательно, применение Актовегина способствует снижению выраженности отеков и меньшей задержке жидкости в организме.

В связи с развитием гестоза, повышение величины систолического артериального давления по сравнению с исходным уровнем в I группе составило 16,3%, а диастолического – 14,8%. Во II группе аналогичные показатели были в пределах 24,4% и 27,2% соответственно ($p < 0,05$).

Повышение диастолического артериального давления, которое было выражено в меньшей степени у беременных I группы, свидетельствует о менее значительном увеличении периферического со-

Гестоз имеет только прогрессирующее течение, его остановить нельзя. Процесс чаще всего не быстрый, но со скачкообразным ухудшением. Соответственно раннее начало и длительное течение являются основными критериями в оценке степени тяжести гестоза.

судистого сопротивления при использовании Актовегина.

При изучении уровня протеинурии среди беременных обеих групп были выявлены следующие различия. Так, у женщин I группы на фоне применения Актовегина следовая протеинурия отмечена у 43,4% (по сравнению с 24,5% во II группе); протеинурия до 1 г/л у 37,7% беременных I группы (у 59,2% во II группе); свыше 1 г/л – у 5,7% (у 12,2 во II группе); у 13,2% женщин из I группы белка в моче не было (у 4,1% во II группе).

Преобладающее число женщин в I группе с более низким содержанием белка в моче свидетельствует о благоприятном воздействии Актовегина на фильтрационную функцию почек.

Согласно результатам эхографического исследования, статистически значимых различий в частоте встречаемости маловодия, истончения плаценты, опережения степени зрелости плаценты не выявлено.

Следовательно, применение Актовегина не оказывает влияния на уже имеющиеся патологические нарушения со стороны плаценты и плодных оболочек.

По данным ультразвукового исследования выявлено также, что задержка роста плода имела место в 5,7% наблюдений в I группе и 8,2% – во II группе ($p < 0,05$). При этом отмечено, что при использовании Актовегина, несмотря на сохраняющуюся диспропорцию размеров плода и их отставание от нормативных показателей, во всех случаях имела место оптимизация темпов роста плода.

По данным доплерометрии, исходно, в начале наблюдения, частота

нарушений маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока среди женщин I группы была 18,7%, а во II группе – 16,3%. Однако, несмотря на проводимое лечение, во II группе отмечено увеличение количества беременных с нарушением маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока до 20,4%. При этом имело место также и усугубление тяжести гемодинамических нарушений. В I группе число пациенток с нарушениями кровотока и степень их выраженности не увеличились. Следовательно, применение Актовегина препятствует дальнейшему усугублению нарушений кровотока и способствует стабилизации и оптимизации гемодинамики.

Частота преждевременных родов в I группе составила 9,4%, а во II группе – 16,3%.

Путем кесарева сечения в I группе родоразрешены 14 (26,4%) пациенток, из них в плановом порядке – 9 (17%). Во II группе кесарево сечение выполнено у 32,7% пациенток, из них в плановом порядке – у 8 (16,3%).

Основными показаниями к абдоминальному родоразрешению были: отсутствие биологической готовности организма к родам при доношенной беременности – 5,7% в I группе и 6,1% – во II; нарастание тяжести гестоза и гипоксии плода при отсутствии эффекта от проводимого лечения в сочетании с «незрелой» шейкой матки – 7,5% в I группе и 12,2% – во II; анатомически узкий таз у 3,8% в I группе; миопия высокой степени с изменениями на глазном дне у 3,8% в I группе; преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты у 4,1% во II группе; нарастание гипоксии

плода во время родов у 5,7% в I группе и у 9,4% – во II группе.

Следовательно, применение Актовегина во время беременности способствует уменьшению частоты кесарева сечения по экстренным показаниям, связанным с нарастанием тяжести гестоза и гипоксии плода.

В 2 (4,1%) наблюдениях II группы в раннем послеродовом периоде имело место гипотоническое кровотечение.

У обследованных женщин родилось 102 живых ребенка. При этом с признаками гипотрофии родилось 3 (5,7%) ребенка в I группе и 4 (8,2%) – во II группе. Частота рождения недоношенных детей в I группе составила 9,4%, а во II группе – 16,3%.

Частота гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы отмечена у 20,8% новорожденных у женщин из I группы и у 32,7% – из II группы.

У 3,8% новорожденных у женщин из I группы и у 8,2% из II группы отмечен синдром дыхательных расстройств.

Таким образом, Актовегин является важным и эффективным компонентом комплексного лечения беременных с гестозом. Применение Актовегина при гестозе позволяет уменьшить выраженность основных клинических проявлений данного осложнения; пролонгировать беременность до оптимального срока родоразрешения; приостановить дальнейшее прогрессирование задержки роста плода; улучшить микроциркуляцию и оптимизировать гемодинамику в фетоплацентарном комплексе; повысить переносимость плодом родового стресса и снизить риск развития острой гипоксии плода; улучшить характер перинатальных исходов.



Литература

1. Зайратянц О.В., Милованов А.П., Добряков А.В. Показатели летальности в акушерстве и гинекологии по данным патологоанатомической службы в г. Москве за 10 лет (1994-2003) // II Научно-практическая конференция «Безопасность больного в анестезиологии-реаниматологии», М.: ПК ГЕОС, 2004; 16-7.
2. Крыжановская Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В., Сепиашвили Р.И. Нейроиммунопатология. М.: НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003.
3. Милованов А.П. Патологоанатомический анализ причин материнских смертей. Архив патологии. Приложение. М., Медицина, 2003.
4. Петришев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб., 2003.
5. Сидорова И.С. Гестоз. М., Медицина, 2003.
6. Сидорова И.С., Габитов А.Г., Никитина Н.А., Бардачова А.В. Роль антител к нейроспецифическим белкам плода в генезе и оценке степени тяжести гестоза // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007. Т. 6, № 1: 41-46.
7. Mayhew T.M. Fetoplacental angiogenesis during gestation is biphasic, longitudinal and occurs by proliferation and remodeling of vascular endothelial cells // Placenta. 2002. Vol. 23: 742-750.
8. Red-Horse K., Zhou Y. Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface // J of Clinical Investigation. 2004. Vol. 114, № 6: 744-754.
9. Sibai B.M. Diagnosis, Prevention and Management of Eclampsia // Obstet Gynecol. 2005; 105: 402-10.