

**Н.И. Киселева, С.Н. Занько**

УО «Витебский  
государственный  
медицинский университет»

## Применение хофитола в комплексной терапии беременных с гестозом

*Несмотря на определенные успехи в области профилактики и лечения гестоза, частота его, удельный вес в структуре осложнений беременности и родов, причин материнской и перинатальной смертности остаются высокими [1,6]. Развивающаяся более чем в 50% случаев при этой патологии фетоплацентарная недостаточность способствует гипоксии плода, задержке его внутриутробного развития, нарушению мозгового кровообращения и респираторному дистресс-синдрому у новорожденных, отставанию в физическом и психоэмоциональном развитии [3]. У женщин, перенесших гестоз, впоследствии формируются хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, эндокринные нарушения [3].*

В патогенезе гестоза важную роль играет нарушение структурно-функциональных свойств клеточных мембран [9]. Основными факторами, способствующими нарушению целостности клеточных мембран, являются активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижение антиоксидантной активности (АОА) крови и концентрации полиненасыщенных жирных кислот, сывороточных протеаз, активация фосфолипаз [6]. Активация ПОЛ на фоне снижения АОА сыворотки крови приводит к избыточному образованию свободных радикалов, повреждающих клеточную мембрану, и, как следствие, к угнетению тканевого дыхания, увеличению сосудистой проницаемости и внутрисосудистым расстройствам [6, 9]. Изменения циркуляторного гомеостаза и системы гемостаза, сосудистой реактивности и микроциркуляции, сердечной деятельности и легочного газообмена в сочетании с тканевой и клеточной гипоксией вызывают функциональные и морфологические изменения в органах и системах жизнеобеспечения (мозге, печени, почках, плаценте).

Все вышеизложенное обуславливает необходимость поиска новых патогенетически обоснованных методов терапии данного осложнения беременности, направленных на нормализацию структурных и функциональных свойств клеточных мембран.

Перспективным представляется применение в комплексной терапии гестозов для коррекции нарушений структурно-функциональных свойств мембран клеток препаратов растительного происхождения, которые являются абсолютно безопасными для матери и плода. Одним из

растительных препаратов, предложенных к применению в акушерстве, является хофитол, который разработан французской лабораторией Rosa-Phytopharma. Хофитол – это экстракт из сока свежих листьев артишока полевого (*Cynara scolymus*). По химическому составу он представляет собой смесь кафеоловой и хинной кислот, флавоноидов, секвiterпенлактона, инулина, цинарина, а также аскорбиновой кислоты, витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub>, каротина. Установлено, что препарат повышает синтез белка за счет нормализации состояния тиолдисульфидной системы и увеличения содержания сульфидильных групп, предотвращает внутрипеченочный холестаз вследствие холеретического усиления элиминации и снижения синтеза холестерина в печени, защищает гепатоциты, стабилизируя их мембранны, стимулирует антитоксическую функцию печени, уменьшая токсико-метаболическое влияние на головной мозг, улучшает углеводный и жировой обмен, способствует выведению из организма мочевины, токсинов. Указанные эффекты хофитола (диуретический, гепатопротекторный, холерический, антиоксидантный) послужили основанием для исследования эффективности его применения в комплексной терапии гестоза.

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности использования хофитола в качестве дополнительного компонента комплексной терапии гестозов.

### Материал и методы

Нами обследовано 78 беременных с гестозом в сроки беременности 32-38 недель. Оценку степени тяжести гестоза проводили по шкале Goek в модификации Г.М. Савельевой [1].

Первую (контрольную) группу составили 24 беременных с гестозом (21 – легкой, 3 – средней степени тяжести), которые получали традиционную терапию (седативные, гипотензивные, витаминные препараты, дезагреганты, инфузии растворов).

Во вторую (основную) группу вошли 54 беременных с гестозом (49 – легкой, 5 – средней степени тяжести), в комплексном лечении которых применяли хофитол внутривенно капельно по 10 мл в 200,0 мл изотонического раствора хлорида натрия (курс лечения – 10 дней). Пациентки хорошо переносили препарат, случаев необходимости прерывания курса лечения в связи с аллергическими и другими побочными реакциями не наблюдалось.

Беременные основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту, социальной характеристике, наличию сопутствующей соматической и гинекологической патологии, акушерскому анамнезу, времени возникновения,

длительности течения, степени тяжести гестоза на момент обследования.

Всем пациенткам осуществлялось общеклиническое обследование. Для определения эффективности терапии гестоза оценивали купирование клинических симптомов патологии, исследовали состояние плода (КТГ, УЗИ, допплерометрия), изучали показатели метаболических процессов (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), мочевина, креатинин), процессов ПОЛ (диеновые коньюгаты (ДК) и малоновый диальдегид (МДА)) и антиоксидантной защиты (суммарная АОА плазмы крови).

Обследование проводили до начала терапии (на момент поступления в стационар) и через 10 дней от начала лечения. ДК в плазме крови определяли по методу Гаврилова В.Б. и соавт. [2] после экстракции липидов смесью гептана в изопропиловом спирте, МДА - по методу Стального И.Д., Гаришвили Т.Г. [8] в модификации Андреевой Л.И. и соавт. [4] при помощи 0,6% тиобарбитуровой кислоты, суммарную АОА плазмы крови – по методу Клебанова Г.И. и соавт. [5]. Ультразвуковое исследование (фето- и плацентометрию), допплерометрию проводили с помощью ультразвукового сканера «Fukuda» с функцией цветного допплеровского картирования и датчиком 3,5 мГц. Кровоток в артерии пуповины изучали в средней ее части на достаточном удалении от мест вхождения в плаценту и выхода из брюшной полости плода. Определяли углонезависимые показатели: индекс резистентности (ИР) и систолодиастолическое отношение (СДО).

Для оценки степени выраженности нарушений в системе мать – плацента – плод определяли итоговый индекс фетоплацентарной недостаточности (ФПН) по методике, предложенной И.С. Сидоровой и И.О. Макаровым [7].

При проведении кардиотокографии оценивали в баллах от 0 до 2 по шкале W. Fischer и соавт. (1973) базальную частоту сердцебиений плода, ее вариабельность, число акCELERаций и децелераций за 30 минут. Полученные баллы суммировали, при оценке 8-10 баллов состояние плода расценивалось как удовлетворительное, 6-7 баллов – компенсированное, 5 и менее баллов –

декомпенсированное.

Статистическая и аналитическая обработка полученного в ходе исследования материала проводилась с помощью пакета STATISTICA 6.0. В случае соответствия нормальному распределению результаты представляли в виде  $M \pm s$ , где  $M$  – среднее значение,  $s$  – среднеквадратическое отклонение. При проверке нулевой гипотезы о равенстве средних значений в сравниваемых группах и при равенстве генеральных дисперсий ( $F$ -тест) использовали  $t$  – критерий Стьюдента для зависимых выборок. В случае распределения, отличного от нормального, результаты исследования представляли в виде  $Me$  (25%; 75%), где  $Me$  – медиана, (25%; 75%) – верхняя и нижняя квартили и при сравнении связанных совокупностей использовали парный критерий Вилкоксона. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости при принимали равным 0,05.

## Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали статистически значимую более высокую эффективность комплексной терапии гестоза с использованием хофитола по сравнению с общепринятой терапией (таблица 1).

Так, в основной группе пациенток положительный эффект (исчезновение клинических признаков заболевания) отмечался в 1,9 раза чаще, чем при назначении общепринятого лечения: 87,0% и 45,8%,  $p=0,001$ .

У каждой третьей пациентки с гестозом (33,3%) при использовании стандартной терапии отмечался частичный эффект: на фоне применения лекарственных препаратов наблюдалось снижение артериального давления, уменьшение и исчезновение отеков, протеинурии, при их отмене вновь прогрессировали клинические симптомы патологии. У беременных основной группы частичный эффект от терапии (9,3%) наблюдался в 3,5 раза реже, чем у беременных с общепринятой терапией гестоза ( $p=0,01$ ).

Таблица 1

**Сравнительная оценка терапевтического эффекта использованных вариантов лечебных мероприятий**

Группы обследованных пациенток	Терапевтический эффект					
	положительный		частичный положительный		отсутствие эффекта	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I группа (n=24)	11	45,8	8	33,3	5	20,9
II группа (n=54)	47 p=0,001	87,0	5 p=0,01	9,3	2 p=0,01	3,7

Примечание – Р – вероятность справедливости нулевой гипотезы при сравнении числа пациенток из групп с соответствующим номером (классический критерий Хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ) или двусторонний точный критерий Фишера).

Отсутствие эффекта от терапии у пациенток контрольной группы регистрировалось в 5,6 раза чаще, чем у пациенток с включением в комплекс лечебных мероприятий хофитола (20,9% и 3,7% соответственно, p=0,01).

Применение в комплексной терапии гестоза хофитола в основной группе оказало благоприятное

влияние на некоторые биохимические показатели крови (таблица 2). Произошло статистически значимое снижение среднего значения уровня креатинина крови на 11,8 % (p<0,001), среднего значения уровня билирубина на 9,15% (p=0,001), что свидетельствует об улучшении детоксикационной функции печени и почек.

Таблица 2

**Динамика биохимических показателей крови на фоне терапии хофитолом (M±s)**

Биохимические показатели	I группа (n=24)		II группа (n=54)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Креатинин, мкмоль/л	64,5±4,8	62,6±3,7	66,2±6,6	58,4±6,9 p<0,001
Билирубин, мкмоль/л	17,1±2,8	16,9±2,6	16,3±2,29	14,8±2,5 p=0,001
Мочевина, ммоль/л	5,4±1,2	5,6±1,7	5,2±1,3	5,1±1,1
Общий белок, г/л	63,5±5,3	63,9±5,7	65,3±6,8	65,8±6,3
АСТ, ед/л	39,5±4,1	40,1±4,9	38,2±4,8	34,6±4,5 p<0,001
АЛТ, ед/л	41,8±6,2	40,9±5,8	44,2±8,2	39,3±5,1 p<0,001

Примечание – Р – вероятность справедливости нулевой гипотезы при сравнении с величиной соответствующего показателя в каждой группе до лечения (t – критерий Стьюдента).

Положительным фактом можно считать снижение уровня ферментемии, который изначально находился на верхней границе физиологической нормы. Так, средняя величина АСТ снизилась на 9,1% (p<0,001), АЛТ – на 11,1% (p<0,001). Снижение среднего уровня аминотрансфераз при лечении хофитолом может свидетельствовать о гепатопротекторном эффекте препарата.

Уровень общего белка плазмы крови до и после лечения в двух группах находился на нижней границе нормы. На фоне проводимой терапии не произошло существенных изменений в содержании мочевины в крови в группах обследованных пациенток.

Нами изучено влияние комплексной терапии гестоза на процессы ПОЛ и суммарную АОА плазмы крови в контрольной и основной группах пациенток (таблица 3). У беременных с традиционной терапией гестоза снижения показателей ПОЛ и повышения суммарной АОА плазмы крови не отмечено.

В основной группе беременных установлено статистически значимое по сравнению с исходным уровнем снижение содержания продуктов ПОЛ (ДК со 107,4 (95,5; 122,4) нмоль/г липидов до 83,5 (67,2; 97,3) нмоль/г липидов, p<0,001, МДА со 101,6 (79,4; 126,7) нмоль/г белка до 80,1 (68,1; 91,6) нмоль/г белка, p<0,001) и увеличение суммарной антиоксидантной активности плазмы крови (с 39,4 (25,4; 45,5)% до 46,1 (42,6; 55,2)%, p<0,001).

Таким образом, применение в комплексной терапии гестоза хофитола, обладающего гепатопротекторным, антиоксидантным действием, способствует улучшению метаболических процессов, снижает активность процессов

свободнорадикального окисления, приближая ее к таковой у женщин с нормально протекающей беременностью, повышает антиоксидантный потенциал плазмы крови и тем самым улучшает функциональное состояние клеточных мембран.

Таблица 3

**Содержание ДК, МДА и суммарная АОА плазмы крови у обследованных пациенток до и на фоне лечения (Ме (25%; 75%))**

Показатели		Группы обследованных пациенток	
		I группа (n=24)	II группа (n=54)
ДК, нмоль/г липидов	до лечения	99,4 (74,5; 131,0)	107,4 (95,5; 122,4)
	на фоне лечения	93,7 (60,0; 146,4) p=0,91	83,5 (67,2; 97,3) p<0,001
МДА, нмоль/г белка	до лечения	115,9 (98,8; 155,3)	101,6 (79,4; 126,7)
	на фоне лечения	155,4 (112,4; 73,3) p=0,10	80,1 (68,1; 91,6) p<0,001
АОА, %	до лечения	39,6 (31,3; 56,8)	39,4 (25,4; 45,5)
	на фоне лечения	43,9 (31,3; 56,8) p=0,36	46,1 (42,6; 55,2) p<0,001

*Примечание – Р – вероятность справедливости нулевой гипотезы при сравнении с величиной соответствующего показателя в каждой группе до лечения (критерий Вилкоксона).*

На фоне улучшения биохимических показателей крови происходила нормализация внутриутробного состояния плода в основной группе женщин по данным функциональных исследований.

Признаки ФПН при гестозе по данным ультразвукового исследования (изменение толщины плаценты и несоответствие ее степени зрелости гестационному возрасту, задержка внутриутробного развития плода, нарушение формы и укорочение эпизодов дыхательных движений) диагностированы до лечения у 54,2% пациенток контрольной группы и у 59,3 % пациенток основной группы. После проведенной терапии вышеупомянутые признаки определялись у 50,2% беременных с традиционной терапией гестоза и у 38,9% беременных, в комплексном лечении гестоза у которых использовали хофитол. Следовательно, в основной группе беременных на фоне проводимой терапии в 1,5 раза уменьшились патологические изменения, характерные для ФПН при ультразвуковом исследовании ( $p=0,04$ ), в то время как в контрольной группе статистически значимых изменений не произошло ( $p=0,78$ ).

Исходные данные итогового индекса ФПН в обеих группах обследованных пациенток не имели статистически значимых различий. Так, отсутствие

признаков ФПН (5 баллов) отмечалось у 45,8% беременных контрольной группы и у 40,7% беременных основной группы ( $p=0,68$ ), признаки компенсированной ФПН (4 балла) - у 12,5% и у 18,6% беременных соответственно ( $p=0,51$ ), признаки субкомпенсированной ФПН (3 балла) – у 41,7% и у 40,7% беременных соответственно ( $p=0,93$ ).

При использовании в комплексной терапии гестоза хофитола у 13 пациенток отмечался переход субкомпенсированной формы ФПН (3 балла) в компенсированную (4 балла) ( $p<0,01$ ), в то время как при традиционной терапии – у 2 ( $p=0,44$ ).

Исходная кардиомониторная оценка состояния плодов по шкале Фишера не имела достоверных различий в обследуемых группах пациенток ( $p>0,05$ ). Однако после проведенной терапии гестоза состояние плода, оцениваемое 6-7 баллов, статистически значимо чаще ( $p=0,04$ ) выявлялось у беременных контрольной группы (62,5%) по сравнению с беременными основной группы (37,0%).

Установлено, что до лечения у всех беременных с гестозом имели место нарушения кровотока в артерии пуповины, что проявлялось увеличением численных значений углопозависимых индексов и свидетельствовало о повышенной резистентности

периферических сосудов. На фоне проводимой терапии СДО в артерии пуповины в основной группе беременных уменьшилось на 12,6 % (с  $3,54 \pm 0,09$  до  $3,1 \pm 0,3$ ,  $p < 0,001$ ), а индекс резистентности – на 9,9% (с  $0,76 \pm 0,04$  до  $0,68 \pm 0,06$ ,  $p < 0,001$ ), в контрольной группе беременных статистически значимых изменений данных показателей не произошло: СДО до лечения –  $3,60 \pm 0,25$ , после лечения –  $3,53 \pm 0,21$  ( $p=0,09$ ), ИР –  $0,71 \pm 0,04$  и  $0,69 \pm 0,05$  соответственно ( $p=0,26$ ).

Таким образом, проведенные исследования доказывают целесообразность использования хофитола в комплексном лечении гестоза, поскольку при его применении повышается эффективность лечения, улучшаются процессы свободнорадикального окисления, антиоксидантной защиты и состояние внутриутробного плода.

## Выводы

- Включение хофитола в комплексную терапию гестозов оказывает положительное влияние на клиническое течение гестоза, уменьшая частоту случаев резистентного течения патологии.
- Назначение пациенткам с гестозом хофитола является патогенетически обоснованным, так как приводит к улучшению функционального состояния клеточных мембран: на фоне терапии статистически значимо снижается активность процессов перекисного окисления липидов, повышается антиоксидантный потенциал плазмы крови.
- Использование хофитола в комплексной терапии гестоза эффективно влияет на показатели кровотока в артерии пуповины, способствует развитию в плаценте компенсаторно-приспособительных процессов и купированию фетоплацентарной недостаточности.

## Литература

1. Диагностика, профилактика и лечение гестозов: методические рекомендации / О.Н. Харкевич [и др.]; М-во здравоохран. Республики Беларусь, НИИ ОМД. – Минск,

2001. – 32 с.

2. Изменение диеновых конъюгатов в плазме по ультрафиолетовому поглощению гептановых и изопропильных экстрактов / В.Б. Гаврилов [и др.] // Лабораторное дело. – 1988. – № 2. – С. 60-64.
3. Кулаков, В.И. Перинатальная медицина и репродуктивное здоровье женщин / В.И. Кулаков // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 5. – С. 19-22.
4. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева [и др.] // Лабораторное дело. – 1988. – № 11. – С. 41-43.
5. Оценка антиоксидантной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов / Г.И. Клебанов [и др.] // Лабораторное дело. – 1998. – № 5. – С. 12-16.
6. Савельева, Г.М. Современные проблемы этиологии, патогенеза, терапии и профилактики гестозов / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 5. – С. 6-9.
7. Сидорова, И.С. Фетоплацентарная недостаточность (клинико-диагностические аспекты) / И.С. Сидорова, И.О. Макаров. – М: «Знание-М», 2000. – 126 с.
8. Стальной, Д.М. Метод определения малонового альдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / Д.М. Стальной, Т.Г. Гаршивили // Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.
9. Шалина, Р.И. Мембранные нарушения в патогенезе ОПГ-гестозов / Р.И. Шалина // Вестн. Рос. ассоц. акушеров - гинекологов. – 1997. – № 1. – С. 36-42.