

С.В. Новикова,
В.А. Туманова,
А.В. Микаелян, А.Н. Аксенов

Московский областной НИИ
акушерства и гинекологии,
МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского.

Возможности и перспективы фармакотерапии фетоплацентарной недостаточности

Высокие цифры смертности, снижение рождаемости, значительное ухудшение здоровья населения страны – параметры, определяющие демографическую ситуацию в России. Основным источником перинатальной заболеваемости и смертности – беременность и роды высокого риска (3, 5). Наиболее значимым фактором перинатального риска при этом является фетоплацентарная недостаточность (ФПН).

Среди всех проявлений ФПН наиболее тягостные последствия для будущего ребенка связаны с внутриутробной гипоксией. В основе клинических проявлений хронической гипоксии плода лежат очень сложные патохимические нарушения тканевого обмена. Сегодня повышение устойчивости головного мозга и тканей плода к гипоксии наиболее часто достигается путем назначения антигипоксантов. Среди этих препаратов следует отметить Актовегин.

При лечении ФПН Актовегин активизирует клеточный метаболизм путем увеличения транспорта, накопления и усиления внутриклеточной утилизации глюкозы и кислорода. Эти процессы приводят к ускорению метаболизма АТФ и повышению энергетических ресурсов клетки. Вторичным эффектом является усиление кровоснабжения. Основой противоишемического действия Актовегина также является антиоксидантное действие. Доказан нейропротективный эффект Актовегина в отношении головного мозга плода, находящегося в условиях гипоксии.

При лечении внутриутробной гипоксии плода с целью снижения интенсивности липидной перекисидации, стабилизации структурно-функциональных свойств клеточных мембран, улучшения трофики плода обязательно применяют стабилизаторы клеточных мембран. Улучшение доставки кислорода к плоду может быть достигнуто путем

использования сосудорасширяющих средств и спазмолитических препаратов, нормализующих процессы микроциркуляции в плаценте и матке.

В настоящее время ФПН стала важнейшей проблемой в перинатальной медицине. По данным научных исследований, частота ФПН колеблется от 3 до 45% (2). За последние 10 лет в акушерских стационарах Московской области отмечен рост тяжелых форм ФПН на 22-26%, что согласуется с динамикой общей заболеваемости новорожденных по данным официальной статистики (1993 г. – 264 на 1000 новорожденных; 2003 г. – 547 на 1000 новорожденных).

Так, частота диагноза «замедление роста и недостаточность питания» (МКБ-Х, P05) у новорожденных возросла с 3,4 до 9,7%, «внутриутробная гипоксия, асфиксия при родах» (МКБ-Х, P20, P21) с 9,3 до 16,9%. По данным опроса врачей акушеров гинекологов Подмоскovie, рейтинг их интереса к проблеме ФПН оценивается в 7,2 балла, превосходя интерес к таким традиционными темам как гестоз (7,1), акушерские кровотечения (4,7), заболевания шейки матки (5,6), экстрагенитальные заболевания и беременность (4,2).

Сегодня мы можем определить условия, влияющие на уровень перинатальных потерь, и должны констатировать, что в развитых странах и отдельных медицинских учреждениях нашей страны снижения перинатальной заболеваемости и смертности удалось добиться благодаря широкому внедрению в акушерскую практику современных технологий. Основные вопросы, возникающие в связи с проблемой ФПН, связаны с выработкой клинических критериев этой патологии, диагностикой ее на ранних стадиях развития, прогнозированием течения патологии и характером ее влияния на плод, установлением критериев эффективности проводимой терапии и определением оптимальных сроков лечения.

Проблема фармакологической защиты организма при ФПН имеет два четко разграниченных аспекта: профилактический и лечебный. Профилактический аспект – это соблюдение условий, способствующих предупреждению фетального дистресса: прегравидарная подготовка, современные

диагностические возможности, прогнозирование перинатальных осложнений, адекватная тактика ведения (6). Учитывая определенную стадийность в развитии ФПН, мы можем говорить о лечебно-профилактическом аспекте. Современная фармакотерапия ФПН базируется на 4 основных направлениях:

- коррекция метаболических и гемодинамических нарушений, связанных с заболеванием матери;
- воздействие на патологические изменения маточно-плацентарного кровообращения;
- улучшение снабжения плода кислородом и энергетическими веществами, что определяет повышение адаптационных возможностей в системе мать-плод, и устойчивости плода к гипоксии;
- поддержание метаболического и биохимического равновесия в плодной системе, благоприятствующих течению обменных процессов.

Следуя этим направлениям, прежде всего, нужно добиться компенсации основного заболевания матери.

Непременным условием фармакотерапии является воздействие на кислородтранспортную функцию плаценты:

путем расширения сосудов маточного- и плодово-плацентарного отделов плаценты (спазмолитики);

расслабления мускулатуры матки (адrenomиметики, спазмолитики);

воздействия на сосудистую стенку, микроциркуляцию и реологические свойства крови (антиагреганты, ангиопротекторы, антикоагулянты, венотоники).

Важным моментом является активация метаболизма миометрия и плаценты, что включает препараты, корригирующие обменные процессы (смеси аминокислот) и способствующие стабилизации структурно-функциональных свойств клеточных мембран (Эссенциале, Хофитол).

Среди всех проявлений ФПН наиболее тягостные последствия для будущего ребенка связаны с внутриутробной гипоксией (1). В основе клинических проявлений хронической гипоксии плода лежат очень сложные патохимические нарушения тканевого обмена, которые возникают как вследствие недостатка кислорода, так и при его избыточном содержании в тканях.

Улучшение доставки кислорода к плоду может быть достигнуто путем использования сосудорасширяющих средств и спазмолитических препаратов, нормализующих процессы микроциркуляции в плаценте и матке (Но-шпа, Папаверин, Галидор и др.). Для улучшения

маточноплацентарного кровообращения используют также Эуфиллин, Теофиллин и Компламин. Инфузия этих препаратов приводит к тому, что в пуповинной крови повышается рН и напряжение кислорода (pO_2), а также снижается напряжение углекислого газа (pCO_2).

Роль мембранной патологии и свободно-радикальных механизмов в развитии пренатальной и постнатальной патологии гипоксического генеза считается доказанной (1). В условиях формирующейся ФПН в плаценте уменьшается содержание липидов и усиливается их перекисное окисление (ПОЛ).

Накопление в клетках токсических продуктов ПОЛ приводит к изменению структурно-функциональных свойств мембран вплоть до деградации структур. При лечении внутриутробной гипоксии плода с целью снижения интенсивности липидной перекисидации, стабилизации структурно-функциональных свойств клеточных мембран, улучшения трофики плода обязательно применяют стабилизаторы клеточных мембран (Эссенциале, Липостабил, витамин Е).

Кроме того, при ФПН повреждаются белки клеточных мембран, вследствие чего развивается ферментативная и гормональная недостаточность плаценты. Нарушения липидного и белкового обмена существенно изменяют иммунные реакции, синтез гормонов и простагландинов. Для предотвращения токсичности кислорода и активируемых им свободно-радикальных реакций и ПОЛ назначают антигипоксанты – вещества, способные взаимодействовать с активными свободными радикалами с образованием сравнительно мало реакционноспособных интермедиатов.

Антиоксидантная система контролирует и ограничивает процессы перекисного окисления в организме. По современным представлениям она состоит из неферментативного и ферментативного звеньев, включающих оксидоредуктазные (глутатионредуктаза) и антиперикисные ферменты (глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза, каталаза и др.). Необходимым компонентом в обеих этих системах являются фосфолипиды, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты, а также кислород, ионы железа и восстановители ионов железа.

Многие вопросы фармакотерапии внутриутробной гипоксии плода до настоящего времени остаются открытыми. Продолжается поиск средств с фармакологической активностью, воздействующей на базальные клеточные механизмы и увеличивающей общие адаптационные возможности организма.

Сегодня повышение устойчивости головного мозга и тканей плода к гипоксии наиболее часто достигается путем назначения антигипоксантов. Среди этих препаратов следует отметить Актовегин

(1, 4).

В настоящее время Актвегин («Никомед Австрия ГмбХ», Австрия) является незаменимым препаратом в комплексе метаболической терапии ФПН как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Он представляет собой высокоочищенный гемодериват из телячьей сыворотки с низкомолекулярными пептидами и дериватами нуклеиновых кислот. Основой фармакологического действия препарата является его влияние на процессы внутриклеточного метаболизма, улучшение транспорта глюкозы и поглощения кислорода в тканях. При лечении ФПН Актвегин активирует клеточный метаболизм путем увеличения транспорта, накопления и усиления внутриклеточной утилизации глюкозы и кислорода. Эти процессы приводят к ускорению метаболизма АТФ и повышению энергетических ресурсов клетки. Вторичным эффектом является усиление кровоснабжения. Основой противоишемического действия Актвегина также является антиоксидантное действие (активация фермента супероксиддисмутазы). Доказан нейропротективный эффект Актвегина в отношении головного мозга плода, находящегося в условиях гипоксии.

Целью настоящей работы явилась оптимизация фармакотерапии фетоплацентарной недостаточности накануне родоразрешения.

Под нашим наблюдением находилось 195 женщин, госпитализированных в акушерскую клинику при сроках беременности 36-38 недель для лечения внутриутробной гипоксии плода. Среди наблюдаемого контингента было 125 первородящих и 70 повторнородящих.

Возраст обследованных находился в пределах 20-37 лет.

Всем беременным проведено обследование и лечение, основанное на применении комплекса диагностических мероприятий и отработанных схем медикаментозной коррекции, в состав которых входил Актвегин.

Актвегин вводился внутривенно капельно по 400 мг в 200 мл 5-процентного раствора глюкозы ежедневно в течение 10 дней. После окончания инфузионной терапии продолжался прием препарата внутрь по 200 мг 2 раза в день до родоразрешения.

Эффективность терапии оценивали на основании комплексного обследования: эхография, импульсная доплерометрия, 3Д-динамическая энергетическая доплерометрия, кардиотахография. Исследовались также показатели липидного обмена в плазме крови и мембране эритроцитов. Оценку интенсивности процессов липидной перекисидации проводили с учетом содержания в крови гидроперекисей (ГП) и малонового диальдегида (МДА). Кроме того, в сыворотке крови определяли уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) и суммарную антиокислительную активность (АОА).

Обследование проводилось до и после лечения. До проведения терапии выраженные метаболические нарушения были выявлены у 57 беременных (29,2%). По окончании лечения они сохранялись у 14 (7,2%) беременных. Это проявлялось интенсификацией процессов ПОЛ и указывало на наличие выраженных структурно-функциональных изменений клеточных мембран.

Уровень МДА при этом превышал контрольные значения в 1,5-2 раза, а ГП – в 2 раза.

По данным гормональных и ультразвуковых методов диагностики на фоне проводимого лечения в 167 наблюдениях была отмечена положительная динамика. У 14 беременных в ходе обследования установлен диагноз прогрессирующей ФПН, у 14 динамики от проведенного лечения не отмечено, у плода попрежнему, сохранялись признаки хронической гипоксии. Из 195 беременных 53 были родоразрешены абдоминальным путем в плановом порядке. Показанием явилось: прогрессирующая плацентарная недостаточность – 14, тазовое предлежание, хроническая гипоксия плода – 8, несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения – 6, миомэктомия во время данной беременности – 3, миопия высокой степени с изменениями на глазном дне – 3, совокупность показаний – 19.

Родилось 53 ребенка. Оценка со стояния по шкале Апгар составила:

у 35 – 8-9 баллов;

у 15 – 7-8 баллов;

у 3 – 6-7 баллов.

У 45 новорожденных осложнений в течение раннего неонатального периода не было.

Восемь детей переведены на этапное лечение.

У 142 беременных планировалось родоразрешение через естественные родовые пути. При проведении кардиомониторного наблюдения в родах у 20 из них выявлены признаки дистресса плода. Было предпринято оперативное родоразрешение. Родилось 20 детей. Оценка состояния по шкале Апгар составила: у 5 – 8-9 баллов, у 11 – 7-8 баллов, у 4 – 6-8 баллов. Осложнения в течение раннего неонатального периода отмечены у 4 детей, которые были переведены для лечения на второй этап.

У 122 рожениц показатели мониторингового наблюдения в течение родов были в пределах нормативных. Все они были родоразрешены через естественные родовые пути.

95 детей родились в удовлетворительном состоянии, оценка по шкале Апгар составила 8-9 баллов.

У 27 детей при рождении диагно стирован гипоксический синдром, и оценка состояния по

шкале Апгар составила 7-8 баллов. Осложнений в течение раннего неонатального периода не отмечено.

Таким образом, следует подчеркнуть, что фармакотерапия ФПН, основанная на применении Актовегина, на компенсированной и субкомпенсированной стадиях процесса дает достаточный терапевтический эффект. Прогрессирующая ФПН требует скорейшего родоразрешения (2). При этом предпочтение следует отдавать кесареву сечению.

Литература

1. *Компенсаторные механизмы развития плода в условиях плацентарной недостаточности. Под ред. В.И. Краснопольского. М.: Медкнига, 2008.*
2. *Краснопольский В.И., Логотова Л.С., Гридчик А.Л. и др. Фетоплацентарная недостаточность: Методические рекомендации МЗ МО. М., 2005.*
3. *Мурашко Л.Е. Актуальные вопросы ведения родов, плода и новорожденного: Пособие для врачей. М., 2003. С. 38-45.*
4. *Сидельникова В.М., Слепцова С.И., Сидельников С.В. и др. Оценка эффективности актовегина в лечении плацентарной недостаточности // Сб. научно-практических статей: Актовегин в акушерстве. М., 2002. С. 15-19.*
5. *Туманова В.А. Медико-социальные аспекты профилактики антенатальных потерь: Автореф. дис...д-ра мед. наук. М., 2005.*
6. *Формирование и патология плаценты. Под ред. В.И. Краснопольского. М.: Медицина, 2007.*