

Застосування актовегіну в комплексній терапії хронічної плацентарної недостатності

Г.І. Резніченко¹, Ю.Г. Резніченко¹, В.Ю. Потебня², Ю.М. Бесарабов²

¹Запорізька медична академія післядипломної освіти

²Запорізький державний медичний університет

Вивчені зміни гомеостазу, перебіг пологів та раннього неонатального періоду у 86 жінок з ускладненим хронічною плацентарною недостатністю перебігом вагітності. Встановлено, що за хронічної плацентарної недостатності відзначаються зниження активності сукцинатдегідрогенази лімфоцитів, активація перекисного окиснення ліпідів, зменшення проникності мембран еритроцитів, збільшення проявів ендотоксикозу та порушення функціонування імунної системи. Застосування актовегіну в комплексній терапії хронічної плацентарної недостатності дозволяє покращити гомеостаз вагітної та зменшити частоту ускладнень під час пологів та в перинатальний період.

Ключові слова: хронічна плацентарна недостатність, актовегін.

Проблема хронічної плацентарної недостатності (ХПН), в основі якої лежать порушення компенсаторно-приспосувальних механізмів, до цього часу є актуальною, що пов'язано з негативним її впливом на плід та чисельними ускладненнями під час пологів, високою перинатальною смертністю, а також наявністю нервово-психічних порушень у дітей [1, 4]. Киснева недостатність плода є одним з головних патогенетичних механізмів розвитку ХПН [5, 6]. У попередніх роботах нами наводилися дані про негативний вплив ХПН на стан здоров'я вагітної та плода; зміни в системі ПОЛ–АОС, функціонуванні клітинних мембран, імунної системи за наявності ХПН [2, 3, 7]. Вищенаведене вказує на необхідність пошуку шляхів для покращення стану вагітної та плода в разі розвитку ХПН.

Метою роботи було обґрунтування доцільності призначення актовегіну задля лікування хронічної плацентарної недостатності, зменшення перинатальних ускладнень та нормалізації стану вагітної та оцінка його клінічної ефективності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під наглядом було 32 жінки з ускладненим ХПН перебігом вагітності, яким до комплексної стандартної терапії було включено актовегін. Препарат призначали за такою схемою: по 5 мл у 250 мл ізотонічного розчину натрію хлориду протягом 3 днів з наступним застосуванням актовегіну внутрішньо по 1 драже тричі на день протягом 14 днів. Актовегін представляє собою високоочищений гемодіалізат, який отримують методом ультрафільтрації з крові телят. Препарат містить органічні низькомолекулярні сполуки: амінокислоти, олігопептиди, нуклеотиди, проміжні продукти вуглеводного та жирового обміну (олігосахариди та гліколіпіди), а також електроліти, мікроелементи, що мають високу біологічну активність.

Для порівняння обстежили аналогічну за клінічними проявами групу вагітних (54 жінки), які отримували стандартну терапію. Враховуючи встановлені в пацієнток з ускладненим ХПН перебігом вагітності зміни рівня гормонів, системи ПОЛ–АОС, функціонування клітинних мембран, імунної та симпатико-адреналової систем, ендотоксикозу, визначили показники, що характеризують ці системи гомеостазу до та після лікування.

Жінки обох груп не відрізнялися за анамнестичними даними, віком і масо-ростовими показниками. У жінок з ускладненим ХПН перебігом вагітності частіше, ніж у контрольній групі, спостерігалися загроза переривання вагітності (30% проти 16%), гестоз другої половини вагітності (21% проти 2%), анемія вагітності (54% проти 16%), ГРЗ (9% проти 5%).

Стан фетоплацентарного комплексу вивчали на підставі даних клінічних та лабораторних досліджень, визначення рівня естріолу, плацентарного лактогену, пролактину. Діагноз ХПН установлювали в разі зниження рівня естріолу менше 200 нг/мл, плацентарного лактогену – нижче 240 нмоль/л, пролактину – нижче 6000 мМО/л. Крім того, вивчали кровотік у судинах пуповини за допомогою доплерографії на апараті Aloka-2000.

Отримані результати порівнювали з даними обстеження здорових вагітних (безвідбіркова група 944 вагітних із фізіологічним перебігом вагітності). Для наочності на малюнках отримані результати представлено не в абсолютних значеннях, а в сигмальних відхиленнях від значень, отриманих у здорових вагітних.

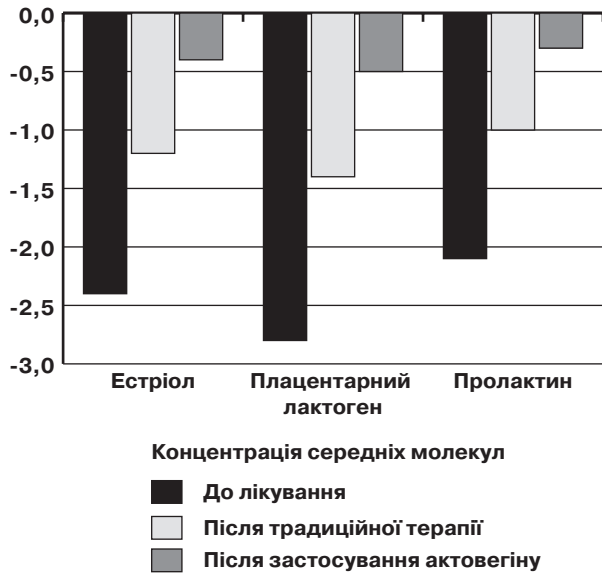
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати вивчення рівня плацентарних гормонів представлено на мал. 1, з якого видно, що в жінок з ускладненим ХПН перебігом вагітності знижені рівні естріолу, плацентарного лактогену, пролактину. Через 3 тиж від початку лікування в них зростала концентрація плацентарних гормонів. Причому в групі жінок, яким додатково було призначено актовегін, рівень гормонів наближався до значень, отриманих у жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Після порівняння концентрацій гормонів у жінок, які отримували актовегін, та в жінок із групи порівняння доведено наявність статистично достовірної різниці ($p < 0,05$). Вірогідно, покращення обміну речовин у фетоплацентарному комплексі за рахунок дії актовегіну призвело до поліпшення його гормональної функції.

Було встановлено, що в жінок з ускладненим ХПН перебігом вагітності в порівнянні з пацієнтками з фізіологічним перебігом знижена активність сукцинатдегідрогенази лімфоцитів – ($22 \pm 1,1$) од. проти ($26,9 \pm 1$ од.); ($p < 0,05$), що свідчить про клітинну гіпоксію. Побічно можна стверджувати і про наявність гіпоксії в інших органах та системах вагітної, а також у фетоплацентарному комплексі. Через 3 тиж від початку лікування активність сукцинатдегідрогенази підвищувалась і досягала в групі, яка отримувала базову терапію, ($23,5 \pm 1$) од., а в групі, яка додатково отримувала актовегін, – ($26 \pm 0,9$) од. Це свідчить про те, що застосування актовегіну дозволяє зменшити гіпоксичні прояви у вагітних з ускладненим ХПН перебігом вагітності.

Гіпоксія призводить до активації ПОЛ. Результати досліджень системи ПОЛ–АОС наведені на мал. 2, з якого видно, що в жінок з ускладненим ХПН перебігом вагітності збільшено рівень тіобарбітурової кислоти активних продуктів (ТБК-активних продуктів). Це свідчить про підвищену активацію перекисного окиснення ліпідів. Активність ан-

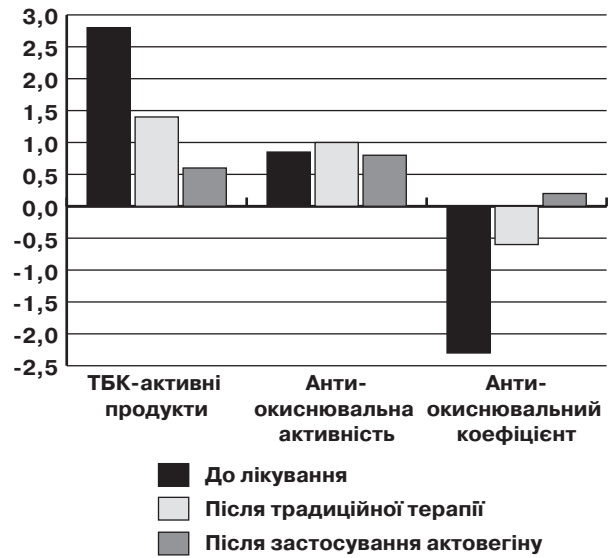
АКУШЕРСТВО



За 0 прийняті середні дані умовно здорових вагітних

Мал. 1. Сигмальні відхилення гормонів у вагітних, яким до курсу лікування включено актовегін

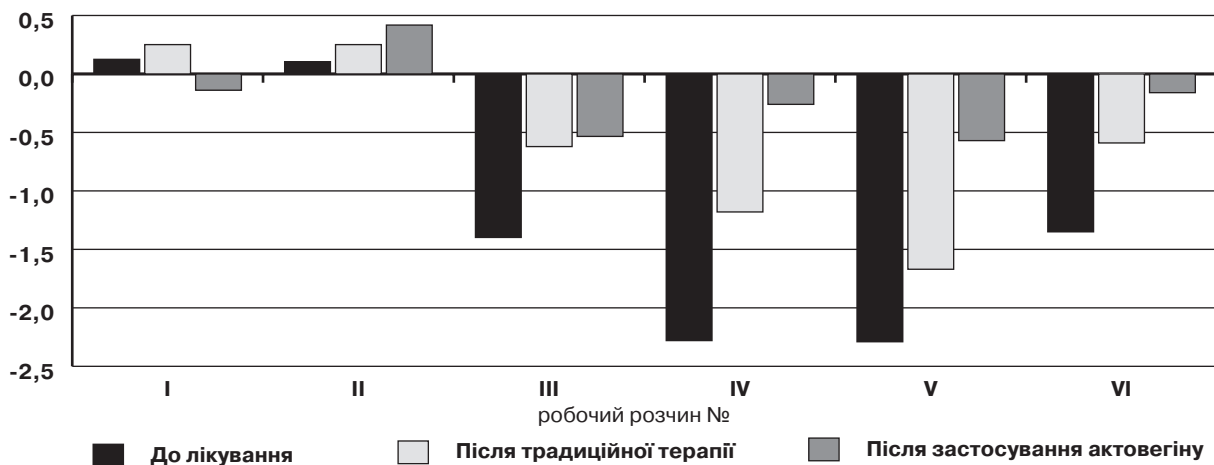
тиокиснювальної системи також підвищується, проте недостатньо, про що свідчить зменшений коефіцієнт антиокиснювального захисту. Імовірно, відбувається виснаження антиокиснювальної системи, що не дозволяє нейтралізувати вплив підвищеної активності системи перекисного окиснення ліпідів і як наслідок – зміни функціонування клітинних мембран. Під час лікування зменшується кількість ТБК-активних продуктів, антиокиснювальна активність залишається сталою, що призводить до певної нормалізації взаємовідносин у системі ПОЛ–АОС. Слід зазначити, що в жінок, які отримували традиційне лікування, антиокиснювальний коефіцієнт залишався меншим, ніж у групі здорових вагітних. У групі жінок, які отримували актовегін, його значення навіть дещо перевищило результати, отримані в групі здорових вагітних. Вищенаведене свідчить про позитивний вплив актовегіну на нормалізацію активації перекисного окиснення ліпідів.



За 0 прийняті середні дані умовно здорових вагітних

Мал. 2. Сигмальні відхилення показників системи ПОЛ–АОС у вагітних, яким до курсу лікування включено актовегін

Було також проаналізовано функціонування клітинних мембран у моделі проникності мембран еритроцитів у різних розчинах сечовини. Як видно з мал. 3, у вагітних з ускладненим ХПН перебігом вагітності відзначається зменшення проникності, а відповідно і збільшення щільності мембран еритроцитів. Причому результати, отримані в 4–6 пробах, мали статистично достовірну різницю ($p < 0,05$) у порівнянні з групою здорових вагітних. Наведений матеріал дозволяє стверджувати, що однією з причин цього є неадекватність функціонування системи ПОЛ–АОС та збільшена активність перекисного окиснення ліпідів, які є основою клітинної мембрани. Результати, отримані після лікування, свідчать про певне покращення проникності мембран еритроцитів. Причому за значеннями 4–6 проб було отримано статистично достовірну різницю між групою, в якій призначали актовегін, і групою порівняння. Це свідчить про позитивний вплив актовегіну



За 0 прийняті середні дані умовно здорових вагітних

Мал. 3. Сигмальні відхилення проникності мембран еритроцитів у вагітних, яким до курсу лікування включено актовегін



За 0 прийняті середні дані умовно здорових вагітних

Мал. 4. Сигмальні відхилення показників ендотоксикозу у вагітних, яким до курсу лікування включено актовегін

на нормалізацію функціонування клітинних мембран організму вагітної. Побічно можна стверджувати і про вірогідний позитивний вплив на фетоплацентарний комплекс.

Порушення функціонування клітин може призводити до збільшення проявів ендотоксикозу, який визначали за рівнем середніх молекул у плазмі крові та за сорбційною спроможністю еритроцитів. Як видно з мал. 4, у жінок з ускладненим ХПН перебігом вагітності були збільшені рівень середніх молекул та сорбційна спроможність еритроцитів у порівнянні з пацієнтками з фізіологічним перебігом вагітності, причому різниця була статистично достовірна ($p < 0,05$). Під час лікування відбувалися позитивні зміни в загальному стані вагітних, обміні речовин, які, безперечно, призводили і до зменшення проявів ендотоксикозу, про що свідчать результати досліджень, представлені на мал. 4. Разом з тим у жінок, які отримували традиційне лікування, прояви ендотоксикозу

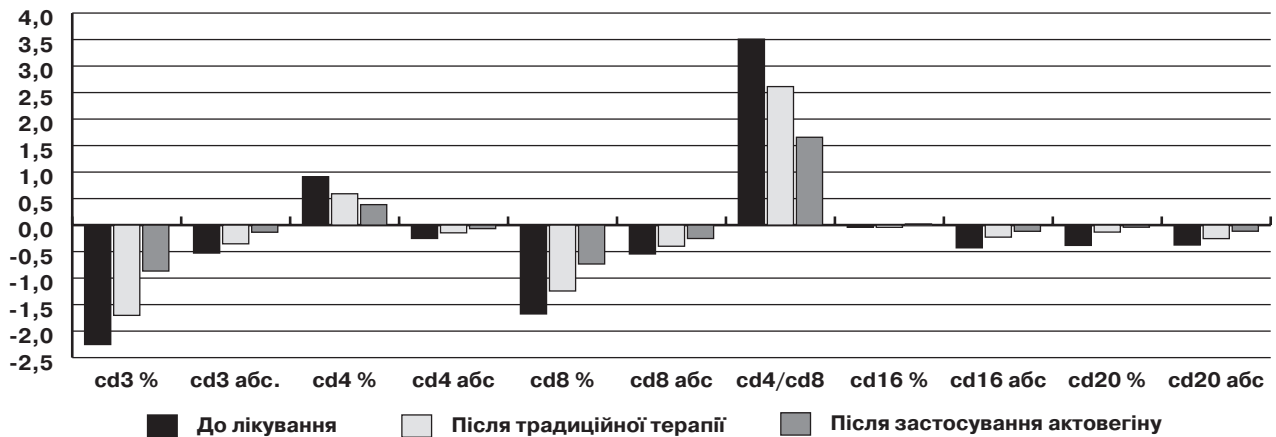
суттєво не зменшилися. Таким чином, застосування в комплексній терапії актовегіну дозволяло суттєво зменшити прояви ендотоксикозу, що, безперечно, дає можливість зменшити негативний вплив на фетоплацентарний комплекс.

Під час дослідження стану імунної системи нами було встановлено, що найсуттєвіші зміни серед показників, які характеризують імунну систему у вагітних з ХПН, мали субпопуляції лімфоцитів CD3+, CD4+, CD8+ та їхнє співвідношення. Ці порушення певною мірою призводять до активації імунної відповіді, наслідком чого є порушення функціонування фетоплацентарного комплексу. Як видно з мал. 5, протягом лікування ці порушення дещо зменшувалися. Порівнюючи результати, отримані в жінок обох груп після лікування, слід звернути увагу на те, що вони були кращими в разі застосування актовегіну. Таким чином, застосування актовегіну призвело до збільшення кількості Т-лімфоцитів та позитивно вплинуло на співвідношення субпопуляцій лімфоцитів. Важко однозначно оцінити механізм впливу актовегіну на імунну систему. Вірогідно, ми маємо справу не лише з його прямою дією на імунну систему. Актовегін позитивно впливає на порушений стан нервової та інших систем організму, що призводить і до нормалізації функціонування імунної системи.

Таким чином, на підставі викладеного можна зробити висновок, що протягом 3-тижневого курсу лікування вагітних з ХПН відбуваються позитивні зміни в ендокринній та імунній системах, нормалізується обмін речовин, покращується функціонування системи ПОЛ-АОС, клітинних мембран.

Для оцінки ефективності застосування актовегіну в жінок з ускладненим ХПН перебігом вагітності було проаналізовано перебіг пологів в обох групах жінок та раннього неонатального періоду в їх дітей. У групі жінок, які отримували додатково актовегін, була нижчою частота ускладнень у пологах (мал. 6). Відсоток дітей, що мали захворювання, особливо ураження нервової системи, матері яких під час вагітності отримували актовегін, був нижчим, ніж у групі порівняння.

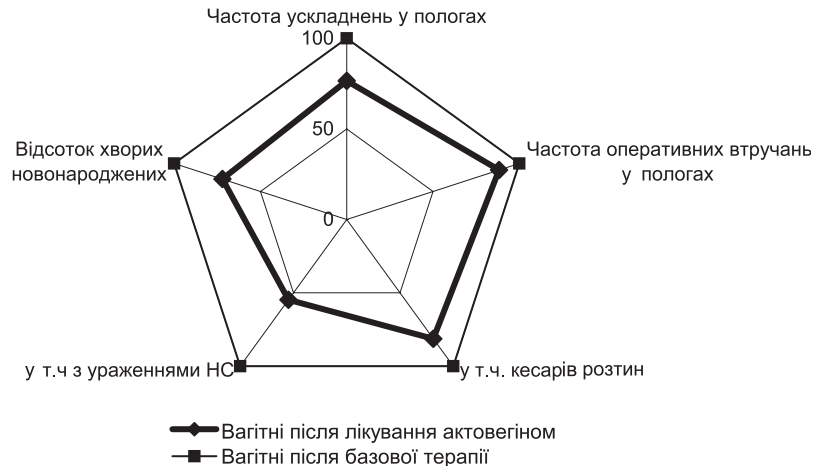
Особливе значення для оцінки ефективності застосування препаратів для лікування ХПН має визначення стану новонароджених. Як видно з таблиці, у разі застосування лише традиційної терапії ХПН діти народжувалися з меншою масою тіла. Аналізуючи стан дітей, матері яких отримували актовегін, нами встановлені в них достовірно більша маса тіла та антропометричні дані, ніж у новонарод-



За 0 прийняті середні дані умовно здорових вагітних

Мал. 5. Сигмальні відхилення показників імунної системи у вагітних, яким до курсу лікування включено актовегін

АКУШЕРСТВО



Мал. 6. Перебіг пологів у жінок після лікування із застосуванням актовегіну та раннього неонатального періоду в їх дітей

жених, матері яких отримували базову терапію ХПН. Вірогідно актовегін сприяв покращенню обміну речовин у фетоплацентарному комплексі, що давало можливість для фізіологічного розвитку плода і народження дітей з масою тіла, близькою до популяційної. Застосування актовегіну для лікування вагітних із ХПН дозволило покращити стан внутрішньоутробного плода. Діти цієї групи жінок мали достовірно вищу оцінку за шкалою Апгар, ніж діти в жінок, які отримували традиційну терапію. Застосування актовегіну позитивно впливало і на зниження частоти патології нервової системи. Вірогідно цьому сприяв церебропротекторний ефект актовегіну та його антигіпоксичні властивості. При цьому препарат впливав як безпосередньо на плід, так і опосередковано на організм вагітної, що призвело до покращення функціонування фетоплацентарного комплексу.

Це дозволяє стверджувати, що застосування актовегіну в комплексній терапії ХПН позитивно впливає на обмін речовин вагітної та сприяє зменшенню ускладнень в пологах і ранній неонатальний період, що, безперечно, буде сприяти зменшенню патології в постнеонатальний період. Особливе значення має церебропротекторний вплив актовегіну на стан

плода та новонародженого, що сприяє зниженню частоти неврологічної патології в неонатальний період. Усе це дозволяє рекомендувати препарат до широкого застосування в комплексній терапії ХПН.

Использование актовегина в комплексной терапии хронической плацентарной недостаточности

Г.И. Резниченко, Ю.Г. Резниченко, В.Ю. Потєбня, Ю.М. Бесарабов

Изучены изменения гомеостаза, течение родов и раннего неонатального периода у 86 женщин с осложненным хронической плацентарной недостаточностью течением беременности. Установлено, что при хронической плацентарной недостаточности определяются снижение активности сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов, активация перекисного окисления липидов, уменьшение проницаемости мембран эритроцитов, усиление проявлений эндотоксикоза и нарушение функционирования иммунной системы. Использование актовегина в комплексной терапии хронической плацентарной недостаточности позволяет улучшить гомеостаз беременной и уменьшить частоту осложнений во время родов и в перинатальный период.

Ключевые слова: хроническая плацентарная недостаточность, актовегин.

Стан новонароджених, матері яких у комплексній терапії ХПН отримували актовегін

Показники	Групи новонароджених	
	Матері застосовували актовегін	Матері не застосовували актовегін
Маса тіла, г	3475±76,8*	3207±43,2
Зріст, см	52,1±0,37	51,3±0,36
Масо-ростовий показник, г/см	67,3±1,16*	63,3±0,83
Обвід голови, см	35,6±0,27	34,7±0,19
Обвід грудної клітини, см	34,5±0,29	34,1±0,26
Оцінка за Апгар		
на 1-й хвилині	7,6±0,12*	7,1±0,13
на 5-й хвилині	8,3±0,16	7,9±0,11

Примітка: * – достовірна різниця ($p < 0,05$) між відповідними показниками двох груп.

ЛІТЕРАТУРА

1. Экосистема великого промислового міста України та діти першого року життя / О.М. Лук'янова, Ю.Г. Резниченко, Ю.Г. Антипкін, Г.І. Резниченко, З.А. Шкіряк-Нижник. – Запоріжжя, 2005. – 222 с.
2. Перинатальні проблеми великого промислового міста України / О.М. Лук'янова, Ю.Г. Резниченко, Ю.Г. Антипкін, Г.І. Резниченко, З.А. Шкіряк-Нижник. – Запоріжжя, 2007. – 356 с.
3. Резниченко Г.І. Бесарабов Ю.М., Резниченко Ю.Г., Павлюченко Н.П. Пошук нових патогенетичних підходів до лікування хронічної плацентарної недостаточності // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К., 2001. – С. 546–549.
4. Резниченко Ю.Г. Перинатальні ураження нервової системи. Погляд педіатра. – Х., 2004. – 96 с.
5. Резниченко Ю.Г., Резниченко Г.І. Хронічна плацентарна недостаточність. – Запоріжжя: ВПК «Запоріжжя», 2000. – 144 с.
6. Резниченко Ю.Г., Резниченко Г.І., Павлюченко Н.П. Аліментарна анемія у вагітних і дітей. – К., 2004. – 136 с.
7. Резниченко Г.І., Бесарабов Ю.М. Патогенетичні та клінічні аспекти хронічної плацентарної недостаточності, профілактика і лікування // Запоріжський мед. журн. – 2000. – № 3. – С. 30–34.