

## Новые возможности лечения хронической фетоплацентарной недостаточности

*Можейко Л.Ф., Коршикова Р.Л., Савицкая В.М., Пацеев С.В., Бартош Т.С.; г. Минск*

Современная фармакотерапия хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН) носит комплексный характер и патогенетическую направленность. В статье представлены результаты применения комбинированного препарата Кокарнит с метаболическим действием в комплексной терапии ХФПН. Назначение Кокарнита в комбинации с другими лекарственными средствами для лечения ХФПН обеспечивает положительный терапевтический эффект, не повышая риска побочных проявлений. Результаты проведенного клинического исследования обосновывают целесообразность использования препарата Кокарнит в лечении ХФПН.

Фетоплацентарная недостаточность (ФПН) существенно влияет на уровень перинатальной заболеваемости и смертности. Ранняя ХФПН, возникающая при нарушениях процесса плацентации, является одной из причин привычного невынашивания беременности [3, 6]. Основными проявлениями фетоплацентарной недостаточности являются внутриутробная гипоксия и задержка роста плода [2].

На фоне гипоксии в организме плода развиваются явления дистрофии, наблюдается отставание в росте и развитии плода, возникают серьезные расстройства кровообращения плода, в т.ч. и мозгового, приводящие к стойким нарушениям энергетического метаболизма нервной ткани, оксидантному стрессу, апоптозу и гибели нейронов. В дальнейшем в раннем неонатальном периоде у детей отмечается снижение адаптации, а в последующем - нарушения психомоторного и интеллектуального развития, симптомы вегетососудистой дистонии с дыхательными расстройствами и другие патологические состояния [1, 2, 7, 8]. Этим осложнениям принадлежит главная роль в структуре перинатальной заболеваемости и смертности.

В основе синдрома ХФПН лежат нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов фетоплацентарного комплекса (2.10.)

А. П. Милованов и соавт. {1995} определили следующие основные механизмы патогенеза ХФПН [5]:

- недостаточность инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта в спиральные артерии плацентарного ложа;
- реологические нарушения;
- патологическая незрелость ворсин;
- нарушение перфузии ворсин;
- патология плацентарного барьера;
- эндокринная недостаточность.

Несмотря на все достижения современной медицины, количество женщин с беременностью, осложненной ХФПН, не уменьшается. Это обстоятельство, вероятно, связано с урбанизацией общества в целом, ухудшением экологии, повышением психоэмоциональных нагрузок, ростом генитальной и экстрагенитальной патологии беременных женщин, обусловленной изменениями морально-этических устоев общества, с одной стороны, и повышением возраста первородящих, с другой стороны [1, 3, 6].

Одним из основных методов диагностики ХФПН является ультразвуковое исследование с доплерометрией, при котором определяют параметры кровотока в маточных артериях, артерии пуповины, аорте плода и средней мозговой артерии [5,10]. Показателями неблагополучия в системе «мать-плацента-плод» также являются: уменьшение размеров головки, живота, конечностей плода по данным ультразвуковой фетометрии - задержка развития плода (ЗРП), несоответствие толщины и степени зрелости плаценты сроку гестации, снижение уровня эстри-ола, продуцируемого плацентой и надпочечниками плода, нарушения в системе гемостаза, признаки внутриутробного страдания плода по данным кардиотокографии [4, 6, 9,1].

В современном акушерстве для коррекции ФПН во время беременности используется широкий спектр лекарственных средств. К сожалению, все они не могут избавить беременную от ФПН, но способствуют стабилизации имеющегося патологического процесса и поддержанию компенсаторно-приспособительных механизмов на уровне, позволяющем обеспечить пролонгирование беременности до возможного оптимального срока родоразрешения. Лечение ХФПН направлено на устранение гипоксии плода, улучшение маточно-плацентарного кровотока, нормализацию газообмена между организмом матери и плода, оптимизацию метаболических и обменных процессов плаценты и улучшение развития плода.

Современная фармакотерапия ХФПН носит комплексный характер и включает в себя следующие группы препаратов:

- препараты, способствующие расслаблению мускулатуры матки (β-адреномиметики, спазмолитики);
- препараты, улучшающие микроциркуляцию и реологические свойства крови (антиагреганты, ангиопротекторы, антикоагулянты);
- препараты, корригирующие обменные нарушения (смеси аминокислот, белки);
- препараты, снижающие чувствительность тканей головного мозга и других органов плода к гипоксии (антигипоксанты, нейропротекторы).

Несмотря на существование разнообразных схем лечения ХФПН в различные сроки беременности, продолжается поиск более эффективных методов лечения и профилактики этой патологии. Важной частью терапии ФПН является применение метаболических препаратов, в качестве которых используют антиоксиданты, ангиопротекторы, белковые лекарственные средства, а также витамины и их производные.

В связи с вышесказанным несомненный интерес в лечении ФПН представляет препарат Кокарнит (World Medicine, Великобритания), состоящий из комплекса рационально подобранных метаболических веществ и витаминов, благодаря которому препарат работает как целостная система.

Цель исследования: Изучение эффективности Кокарнита в комплексном лечении ХФПН

### **Материал и методы исследования**

Под нашим наблюдением находились 59 женщин с ХФПН, проходивших лечение в отделении патологии УЗ «1 ГКБ» г. Минска. Методом случайной выборки они были разделены на две идентичные группы. Группы были сопоставимы по возрасту, генитальной, экстра генитальной патологии, тяжести течения основного заболевания.

1-ю группу (основную) составили 32 беременные, которым комплексное лечение был включен Кокарнит. 2-ю группу (контрольную) составили 27 беременных, получавшие аналогичное комплексное лечение ХФПН, но без Кокарнита.

1 ампула Кокарнита содержит никотинамид - 20 мг, кокарбок-силазу- 50 мг, цианокобаламин - 0,5 мг, динатрия аденозинтрифосфата тригидрат- 10 мг.

Никотинамид - важный компонент ферментов НАДН и НАДФН, которые являются переносчиками ионов водорода, что обеспечивает участие препарата в окислительно-восстановительных процессах в клетке. Никотинамид регулирует тканевое дыхание, улучшает углеводный и азотистый обмен, участвует в обмене липидов, является жизненно важным для синтеза половых гормонов (эстрогенов, прогестерона, те-

костерона), а также гормонов, вырабатываемых корой надпочечников (кортизон), щитовидной железой (тироксин), и инсулина.

Кокарбоксилаза - кофермент тиамин, входит в состав ключевого фермента, регулирующего реакции цикла Кребса, декарбоксилазы, катализирующей процессы карбоксилирования и декарбоксилирования  $\alpha$ -кетокислот. Кокарбоксилаза способствует образованию ацетил-кофермент А, что обеспечивает регуляцию углеводного обмена.

Цианкобаламин в организме превращается в коэнзимную форму - аденозилкобаламин (кобамамид), который входит в состав многих ферментов, в том числе в состав редуктазы, восстанавливающей фолиевую кислоту до активной формы - тетрагидрофолиевой кислоты, активирующей деление клеток. Цианкобаламин является регулятором реакций образования карнитина из метионина, предотвращает накопление недоокисленных жирных кислот, обеспечивая, таким образом, уменьшение удельного веса процессов р-окисления жирных кислот в условиях гипоксии.

Кроме того, цианкобаламин активизирует процессы нормо-бластного кроветворения в костном мозге, повышает способность тканей к регенерации, предупреждает гемолиз эритроцитов, активизирует свертывающую систему крови, обладает нейропротекторными свойствами, нормализует обмен веществ.

Динатрия аденозинтрифосфата тригидрат (АТФ) стимулирует метаболические процессы, оказывает вазодилатирующее действие в ишемизированных участках ткани, представляет собой универсальный источник энергии, необходимый для осуществления процессов жизнедеятельности клетки и организма в целом, а также является непосредственным предшественником синтеза циклоаденозинмонофосфата - вторичного посредника передачи в клетку гормонального сигнала. АТФ препятствует преждевременному окислению входящих в состав Кокарнитина ферментов, обеспечивая стабильность препарата.

В качестве вспомогательного вещества в состав Кокарнитина входит глицин, который способен связывать низкомолекулярные токсические продукты, возникающие при гипоксии, снижает концентрацию свободных радикалов, образующихся в результате оксидантного стресса в зоне ишемии.

Препарат зарегистрирован в Республике Беларусь в качестве кардионейропротектора. Не противопоказан беременным.

Нами назначался Кокарнит всем беременным 1-й (основной) группы с целью улучшения обменных процессов в системе «мать-плацента-плод», улучшения маточно-плацентарного кровотока и уменьшения гипоксии тканей в комплексном лечении ХФПН. Кокарнит назначали внутримышечно по 1-2 ампулы 1 раз в сутки, по 10 введений на курс в комплексе с базисной терапией.

Базисная терапия включала седативные средства, дезагреганты, спазмолитики, магниезальную терапию беременных с гестозом. Для уменьшения тонуса миометрия - при угрозе преждевременных родов и с целью улучшения маточно-плацентарного кровотока - применяли гинипрал. Известно, что периодическое или длительное повышение тонуса миометрия способствует нарушению кровообращения в межворсинчатом пространстве вследствие снижения венозного оттока [5, 10].

В связи с этим в комплексную терапию ХФПН у пациенток с повышенной сократительной активностью матки следует включать  $\beta$ -адреномиметики, которые обладают токолитическим действием и в малых дозах улучшают маточно-плацентарный кровоток за счет снижения сосудистого сопротивления на уровне артериол.

Препарат вводили внутривенно капельно в дозе 5 мл на 200 мл физиологического раствора в течение 1-2 дней, затем пациентки принимали препарат в таблетированной форме. Для нивелирования возможных

побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы за 20 мин. до приема гйнипрапа назначали внутрь изоптин (верапамил) по 120 мг.

Во избежание неблагоприятного воздействия Ь-адреномиметиков на сердечно-сосудистую систему предпочтительно сочетать их прием с кардиотоническими средствами.

В настоящее время доказано, что при плацентарной недостаточности имеет место хроническая форма синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, протекающего с преимущественной активацией тромбоцитарного звена или с одновременной активацией тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза [3,5]. Поэтому длительная антиагрегантная и антитромботическая терапия приводит к улучшению показателей фетоплацентарной системы. В качестве антиагрегантной терапии все пациентки получали инфузионную терапию курантилом, пентоксифиллином или тренталом по 5 мл (100 мг) на 200 мл физиологического раствора по 3-5 инфузий на курс. Помимо основной терапии, 15 пациенток с выраженной гиперкоагуляцией получали фраксипарин по 0,3 мл подкожно 1 раз в день.

11 беременным с кольпитом проведена санация влагалища. Пациенткам с пиелонефритом проводился курс антибактериальной терапии.

Эффективность лечения оценивали на основании результатов клинко-лабораторного и инструментального обследования, включающего систему гемостаза: уровень тромбоцитов и их агрегацию, коагулограмму; развернутый анализ крови; биохимический анализ крови; показатели КОС. Основными методами оценки состояния плода явились показатели ультразвуковой биометрии плода, доплерометрии, КТГ.

11 беременным с кольпитом проведена санация влагалища. Пациенткам с пиелонефритом проводился курс антибактериальной терапии.

### **Полученные результаты**

Средний возраст женщин составил 27±4 года. 70% из них были первородящими (41 женщина). У всех пациенток ХФПН была диагностирована на основании ультразвуковой биометрии плода, доплерометрии, биохимических и гормональных исследований в различные сроки беременности: до 32 нед. - у 19 (32%) пациенток, в 32-36 нед. - у 29 (49%), после 36 нед. - у 11 (19%).

При изучении анамнестических данных обследованных женщин отмечен отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез. В структуре гинекологических заболеваний наиболее часто встречались воспалительные заболевания гениталий, которыми страдали 79,6% пациенток (47 женщин). Из них хронический сальпинго-офорит - 19% случаев, кандидозный кольпит - 25,7%, эрозия шейки матки - 27%.

Отягощенный акушерский анамнез отмечен у 58% беременных. При этом у 22% предыдущая беременность закончилась самопроизвольным выкидышем.

Экстрагенитальная патология выявлена нами у 92% всех обследованных пациенток. Среди экстрагенитальных заболеваний преобладала патология сердечно-сосудистой системы: в 34,2% наблюдений первой группы и в 31,2% второй группы. Заболевания органов желудочно-кишечного тракта - у 28,5% и 24,3% пациенток соответственно.

Нейроэндокринные нарушения имели место у 22,2% и у 22,7% пациенток соответственно первой и второй групп. Хронический пиелонефрит - у 8 женщин первой группы и у 6 - второй группы. Осложненное течение настоящей беременности отмечено у 53 пациенток - 89,8%. У 32% женщин течение настоящей беременности осложнилось анемией беременных, у 39% - отмечен рецидивирующий кольпит во время беременности.

Показаниями к госпитализации в 62,1% случаев явились симптомы угрожающих преждевременных родов (37 пациенток) в сочетании с ХФПН. В связи с наличием позднего гестоза, осложненного ХФПН, госпитализировано 25 пациенток или 41% всех обследованных. Из них у 28% (7 беременных) - гестоз средней степени тяжести по балльной системе Соеске в модификации Г.М. Савельевой (1989).

При обследовании у 25,4% беременных {15 женщин} выявлены нарушения в системе гемостаза в виде гиперагрегации тромбоцитов и/или гиперкоагуляции.

При проведении ультразвуковой доплерометрии у всех обследованных до начала лечения выявлены нарушения в системе кровообращения «мать-плацента-плод». У 41 (69,5%) пациентки отмечалось снижение фетоплацентарного кровотока: у 21 (65,6%) - первой (основной) группы и у 20 (74%) - второй (контрольной) группы. У 12 (19%) женщин также был снижен маточно-плацентарный кровоток: из них у 7 (21,8%) - в первой группе и у 5 (18,5%) - во второй. У 6 (11%) беременных наблюдалось транзиторное снижение кровотока в средней мозговой артерии плода: у 4 (12,5%) - в первой группе и у 2 (7,4%) - во второй.

ЗРП по данным ультразвуковой фетометрии диагностирована у 40 беременных (67,8%): у 22 пациенток (68,7%) 1 группы (I степени - у 16 и II степени - у 6) и у 18 (66,7%) пациенток 2 группы (14 и 4 соответственно). При кардиотокографии признаки внутриутробного страдания плода были выявлены у 7 (11,9%) обследованных женщин (у 4 беременных 1 группы и у 3 беременных 2 группы).

В процессе лечения отмечена хорошая переносимость всех препаратов.

При контрольной доплерометрии (выполненной в среднем через 10-14 дней) фетоплацентарный, маточно-плацентарный кровотоки и кровоток в средней мозговой артерии плода у 48 пациенток (81,4%) восстановились до нормальных значений; снижение фетоплацентарного кровотока отмечалось у 11 пациенток. При повторной ультразвуковой фетометрии размеры плода соответствовали календарному сроку беременности у 34 (85%) пациенток, у 6 оставались признаки ЗРП I степени. Нормализация показателей свертывания крови отмечалась у 13 из 15 женщин.

Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 14±6 дней с последующим переводом на амбулаторное лечение.

При анализе историй родов выявлено, что большинство пациенток обеих групп родо раз решились на 38-39 нед. беременности, преждевременные роды (в срок 35-37 нед.) были у 6 (22%) пациенток основной группы и у 7 (32%) - контрольной. Роды закончились через естественные родовые пути у 21 пациентки (77,8%) основной группы и 15 (68,2%) контрольной группы.

Случаев перинатальной смертности не было в обеих группах. Оценку по шкале Апгар 6/7 баллов получили 5 детей (15,6%) из основной группы и 6 (22,7%) детей из контрольной, 7/8 баллов - 10 (31,3%) и 9 (33,4%) детей, 8/9 баллов - 17 (53,1%) и 12 (44,4%) детей соответственно. Внутриутробная гипотрофия при рождении отмечалась у 5 (8,5%) новорожденных.

Из них у 2 (6,3%) рожденных от матерей основной группы и у 3 (11,1%) от матерей контрольной группы. Неврологические нарушения гипоксического генеза наблюдались у 5 детей. Они были переведены на 2-й этап. Все остальные дети (92%) были выписаны вместе с матерями в среднем на 5 сутки - при самопроизвольных родах через естественные родовые пути (41 родильница) и на 8-9 сутки - после кесарева сечения (18 родильниц).

Таким образом, адекватное и своевременное лечение ХФПН способствует повышению вероятности благоприятного исхода беременности и в 78% случаев приводит к отсутствию прогрессирования нарушений в системе «мать-плацента-плод». Применение комплексной терапии ХФПН, включающей использование Кокарнита, улучшает исходы беременности для матери и плода. Кокарнит улучшает плацентарный кровоток и трофическую функцию плаценты, что делает целесообразным его применение для лечения ХФПН.

#### *Литература:*

1. Афанасьева Н.В., Стрижаков А.Н. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. - 2004. - Т. 3. - № 2. - С. 7-13.
2. Бычкова А.Б., Радзинский В.Е. Интранатальное состояние плода с задержкой внутриутробного развития / *Трудный пациент* / Архив. - 2006. - № 2. - С. 18-23.
3. Возовик, А.В. Коррекция фетоплацентарной недостаточности у беременных с нетоксическим узловым зобом // *Материалы V Российского Форума «Мать и Дитя»*. - Москва. - 2003. - С. 44-45.
4. Сидорова И.С., Унанян АЛ. Роль магния в комплексной профилактике гестоза и фетоплацентарной недостаточности у беременных женщин / *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. - 2010. - Т. 9. - № 2. - С. 3-5.
5. Сидорова И.С. Макаров И.О. Фетоплацентарная недостаточность. Клинико-диагностические аспекты. - М.: Знание-М. - 2000; 126.
6. Радзинский В.Е., Ордянец И.М. Плацентарная недостаточность при гестозе // *Акушерство и гинекология*. - 2004. - № 1. - С. 11-6.
7. Фальянц А.Г., Захаров И.В. Коррекция плацентарной недостаточности у беременных с миомой матки // *Материалы V Российского Форума «Мать и Дитя»*. - Москва. - 2003. С. 244-246.
8. Шаповаленко, С.А. Комплексная диагностика и лечение плацентарной недостаточности у беременных на разных стадиях гестации // *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов*. - 2006. - № 2. - С. 43-7.
9. Salafia, C.M. Placental pathology of fetal growth restriction // *Clin. Obstet. Gynecol*, 2007; 40: 740-9.
10. Oyelese, K. et al. A novel approach to the management of pregnancies complicated by uteroplacental insufficiency and previous stillbirth. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006; Nov:38:4:391-395.