

Применение антагонистов кальция для дородовой подготовки беременных с риском развития дискоординированной или чрезмерно сильной родовой деятельности

UDC 618.5:615.832

O.A. KUZMINA

Calcium Antagonist Application in Antenatal Preparation of Pregnant Women with the Risk of Dyscoordinated or Excessively Strong Labor Activity Development

Для дородовой подготовки беременных с риском развития чрезмерно сильной и дискоординированной родовой деятельности разработан терапевтический комплекс, направленный на активизацию метаболических процессов в системе мать–плацента–плод, а также нормализующих продукцию стероидных гормонов, плацентарных белков и концентрацию ионов кальция в крови. Антагонисты кальция и препарат Актовегин целесообразно применять с целью дородовой подготовки беременных.

Ключевые слова: дородовая подготовка, антагонисты кальция, терапевтический комплекс.

Для дородової підготовки вагітних з ризиком розвитку надмірно сильної та дискоординованої пологової діяльності розроблено терапевтичний комплекс, спрямований на активізацію метаболічних процесів у системі мати–плацента–плід, а також нормалізацію продукції стероїдних гормонів, плацентарних білків і концентрації іонів кальцію в крові. Антагоністи кальцію й препарат Актовегін доцільно використовувати з метою дородової підготовки вагітних.

Ключові слова: дородова підготовка, антагоністи кальцію, терапевтичний комплекс.

For the antenatal preparation of pregnant women with the risk of development of excessively strong and dyscoordinated labor activity there was elaborated a therapeutic complex, oriented to the metabolic process activation in the mother–placenta–fetus system, as well as normalizing the production of steroid hormones, placental proteins and calcium ion concentration in blood. This is expedient to apply the calcium antagonists and Actovegin preparation for pregnant women antenatal preparation.

Key-words: antenatal preparations, calcium antagonists, therapeutic complex.

Характер и течение родов определяются совокупностью многих факторов: биологической готовностью организма накануне родов, гормональным гомеостазом, состоянием плода, концентрацией эндогенных простагландинов (ПГ) и утеротоников, чувствительностью миометрия к ним [5]. Готовность организма к родам формируется длительное время за счет процессов, которые происходят в материнском организме с момента оплодотворения и развития плодного яйца до наступления родов [13]. Родовой акт является логическим завершением многозвеньевых процессов в организме беременной и плода [1]. С ростом и развитием плода возникают сложные гормональные, гуморальные, нейрогенные взаимоотношения, которые обеспечивают течение родового акта [11]. Роды – это единая функциональная система, объединяющая между собой церебральные структуры, гипофизарную зону гипоталамуса, переднюю долю гипофиза, яичники, матку, плод и плаценту [3]. Нарушения на отдельных уровнях этой системы как со стороны

матери, так и плода приводят к отклонению от нормального течения родов, что, в первую очередь, проявляется в нарушении сократительной деятельности матки [8].

Ионы кальция играют главную роль в передаче сигнала с плазматической мембраны на сократительный аппарат гладкомышечных клеток [10]. Для мышечного сокращения необходимо поступление ионов кальция из внеклеточных и внутриклеточных запасов [6]. Повышение концентрации внутриклеточного кальция способствует его связыванию с кальцимодулином, вследствие чего повышается тонус гладкой мускулатуры матки. При уменьшении концентрации свободного внутриклеточного кальция с инактивацией комплекса “кальций – кальцимодулин – легкая цепь миозина”, дефосфорилировании легкой цепи миозина под воздействием фосфатаз происходит расслабление мышцы [2].

Для чрезмерно сильной родовой деятельности (ЧСРД) характерны чрезвычайно сильные и час-

Харьковский национальный медицинский университет

Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

*Адрес для корреспонденции: пр. Ленина, 4, г. Харьков, Украина 61022; тел.:+38 (057) 705-02-38

* Address for correspondence: 4, Lenin ave., Kharkov, Ukraine 61022; tel.:+380 57 7050238

тые схватки на фоне повышенного тонуса матки. При дискоординированной родовой деятельности (ДРД) отсутствуют координированные сокращения различных отделов матки, иногда развивается спастическая дистония тела и шейки матки, приводящая к спазму мускулатуры всех отделов матки [7]. С обменом кальция тесно связан обмен цитоминифосфатазы (цАМФ) в мышцах. При слабости родовой деятельности (СРД) обнаружено повышение синтеза цАМФ, а при ЧСРД и ДРД – резкое снижение, что связано с активацией окислительного цикла трикарбоновых кислот и снижением содержания в миоцитах лактата и пирувата [12].

В патогенезе развития ЧСРД и ДРД играет роль ослабление функции адренергического механизма миометрия, который связан с эстрогенным балансом. Увеличение образования и “плотности” специфических α - и β - адренорецепторов делает миометрий высокочувствительным к утеротоническим веществам [7]. Важная роль в индукции и течении родов принадлежит плоду. Генетическая завершенность развития, иммунные взаимоотношения плода и матери влияют на родовую деятельность. Сигналы, поступающие из организма зрелого плода, обеспечивают информирование материнских компетентных систем, способствуют подавлению синтеза иммуносупрессорных факторов – пролактина, а также ХГЧ [6]. Меняется реакция организма матери на плод как на аллотрансплантат. В фетоплацентарном комплексе меняется стероидный баланс в сторону накопления эстрогенов, увеличивающих чувствительность адренорецепторов к норадреналину и окситоцину [11]. Паракринный механизм взаимодействия плодных оболочек, децидуальной ткани, миометрия обеспечивает каскадный синтез ПГ- E_2 и ПГ- F_{2a} . Суммирование этих сигналов формирует тот или иной характер родовой деятельности [4].

При аномалиях родовой деятельности наблюдается дезорганизация структуры миоцитов, приводящая к нарушению активности ферментов и изменению содержания нуклеотидов, что указывает на снижение окислительных процессов, угнетение тканевого дыхания, понижение биосинтеза плацентарных белков, развитие гипоксии и метаболического ацидоза [4].

Наиболее чувствительными маркерами белоксинтезирующей функции плаценты являются белки “зоны беременности”: трофобластический β 1-глобулин (ТБГ), плацентарный α 1-микроглобулин (ПАМГ) и α 2-микроглобулин фертильности (АМГФ) [4]. Плацента как биологический барьер между матерью и плодом выполняет роль одного из источников блокирующих факторов, обеспечивающих специфическую и неспецифическую супрессию. Белоксинтезирующая функция пла-

центы тесно связана с концентрацией свободного внутриклеточного кальция в организме беременной перед родами [9]. В связи с этим была изучена динамика изменения концентрации плацентарных белков (ПБ) перед родами у беременных с риском развития ЧСРД и ДРД и разработаны оптимальные методы профилактики развития этих аномалий родовой деятельности (АРД).

Материалы и методы

Для исследования нами отобраны группы беременных с риском развития ЧСРД и ДРД по следующим критериям: первородящие старше 30 и моложе 18 лет; “незрелая” шейка матки накануне родов; отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (нарушение менструального цикла, бесплодие, невынашивание, осложнённое течение и неблагоприятный исход предыдущих родов, аборт, рубец на матке); патология половой системы (хронические воспалительные заболевания, миома, пороки развития); соматические заболевания, эндокринная патология, ожирение, психоневрологические заболевания, нейроциркуляторная дистония; осложнённое течение настоящей беременности (гестоз, анемия, хроническая плацентарная недостаточность, многоводие, многоплодие, крупный плод, тазовое предлежание плода); узкий таз.

Все женщины в сроках 38–40 недель беременности и с риском развития АРД в родах (186 человек) были обследованы на содержание в плазме ионов Ca^{2+} . У беременных с нарушенным электролитным балансом ионов Ca^{2+} (94 женщины) дополнительно исследовали кровь на содержание ПБ: ТБГ, ПАМГ и АМГФ. Группу сравнения составили 20 здоровых беременных без риска развития ЧСРД и ДРД.

Результаты и обсуждение

Сравнительная оценка показателей концентрации ионов Ca^{2+} в крови беременных накануне родов свидетельствует о том, что 55,4% женщин группы риска развития АРД имели значительное повышение концентрации кальция в плазме ($5,6 \pm 0,4$ ммоль/л) по сравнению с группой здоровых беременных ($4,1 \pm 0,3$ ммоль/л), $p < 0,05$ (табл. 1). Исследование ТБГ, который является маркером плодовой части плаценты, показало, что у женщин контрольной группы его содержание в 38–40 недель составляет $112,5 \pm 15,2$ мкг/мл, однако в группе беременных с риском развития АРД в виде ЧСРД и ДРД наблюдается значительный рост продукции ТБГ ($286,8 \pm 13,7$, $p < 0,01$).

Было отмечено достоверное увеличение концентрации в плазме ПБ (ПАМГ и АМГФ) в группе беременных с риском развития ЧСРД и ДРД (табл. 1).

Таблица 1. Содержание в плазме ТБГ, ПАМГ и АМГФ (мкг/мл) и ионов Ca^{2+} (ммоль/л) у здоровых беременных и с риском развития ЧСРД и ДРД ($M \pm m$)

Исследуемые показатели	Физиологическая беременность (контроль), n = 20	Группа беременных с риском развития ЧСРД и ДРД, n = 94
ТБГ	112,5±15,2	286,8±13,7 ²
ПАМГ	15,5±2,1	48,1±4,2 ³
АМГФ	84,3±22,6	131,9±19,4 ¹
Ca^{2+}	4,1±0,3	5,6±0,4 ¹

Примечание: статистически значимые различия между показателями в группах с физиологически протекающей беременностью и хронической гипоксией плода: ¹ – $p < 0,05$; ² – $p < 0,01$; ³ – $p < 0,001$.

Оценка показателей уровня ПАМГ и АМГФ, являющихся маркерами материнской части плаценты, в группе беременных с риском развития ЧСРД и ДРД показала, что повышение содержания ПАМГ и АМГФ по сравнению с контрольной группой здоровых беременных свидетельствует о нарушении естественного биологического барьера между кровью матери и плода. Возможно, этот фактор является определяющим в механизме развития ЧСРД и ДРД.

У беременных с риском развития АРД накануне родов наблюдается нарушение электролитного обмена, приводящее к накоплению ионов кальция, играющих основную роль в сократительной деятельности матки. Одновременно изменяются гормональные, гуморальные и нейрогенные отношения, которые обеспечивают течение родового акта и стимуляцию выработки плацентарных

Таблица 2. Содержание в плазме ТБГ, ПАМГ и АМГФ (мкг/мл) и ионов Ca^{2+} (ммоль/л) у здоровых беременных и с риском развития ЧСРД и ДРД после проведения дородовой подготовки ($M \pm m$)

Исследуемые показатели	Физиологическая беременность (контроль), n = 20	Группа беременных с риском развития ЧСРД и ДРД, n = 94
ТБГ	112,5±15,2	118,3±11,8
ПАМГ	15,5±2,1	15,4±1,2
АМГФ	84,3±22,6	93,6±8,2*
Ca^{2+}	4,1±0,3	4,2±0,1

Примечание: статистически значимые различия между показателями в группах с физиологически протекающей беременностью и хронической гипоксией плода: * – $p < 0,05$.

белков, возможно, с целью повышения компенсаторных реакций организма беременной. Повышенная концентрация кальция в плазме приводит к усилению тонуса гладкой мускулатуры матки, нарушению взаимоотношений в системе мать-плацента-плод. Изменения на отдельных уровнях этой системы как со стороны матери, так плода и плаценты приводят к отклонению от нормального течения родов, что, в первую очередь, проявляется в нарушении сократительной деятельности матки в виде ЧСРД и ДРД.

Для дородовой подготовки (ДП) беременных с риском развития аномалий родовой деятельности мы разработали терапевтический комплекс, направленный на активизацию метаболических процессов в системе мать-плацента-плод, нормализующих продукцию стероидных гормонов, ПБ и концентрацию ионов кальция в крови. Комплекс ДП беременных с риском развития АРД предусматривал назначение в течение недели до родов АК по следующей схеме: Нифедипин в таблетках по 30 мг/сут (капсулы по 10 мг 3 раза) или Верапамил по 1 таблетке (120 мг) 2 раза в сутки, Актовегин по 20 мл путем внутривенного капельного введения на 250 мл физиологического раствора со скоростью 2–3 мл в минуту 1 раз в сутки ежедневно в течение недели. В результате проведенного лечения нормализовались параметры ПБ и содержание ионов кальция (табл. 2).

После лечения беременные отмечали значительное улучшение общего самочувствия, повышение жизненного тонуса, улучшение сна и аппетита. Нормализовались показатели лабораторных данных, клинические и биохимические анализы крови и мочи.

Как видно из приведенных данных, после проведенной дородовой подготовки АК и Актовегином показатели концентрации в плазме ионов кальция и ПБ практически не отличались от параметров контрольной группы здоровых беременных. У 86,7% беременных (91 женщина) роды протекали через естественные родовые пути без осложнений. Состояние всех новорожденных соответствовало 7–9 баллам по шкале Апгар. У 3-х беременных роды были закончены операцией кесарево сечение по следующим причинам: узкий таз (1), тазовое предлежание плода (1) и респираторный дистресс плода в родах на фоне экстрагенитальной патологии матери (1).

Выводы

На основании вышеизложенного можно предположить, что при риске развития нарушений СДМ в плаценте формируется особая макрофагальная система, которая стимулирует выработку ПБ и повышает концентрацию ионов кальция в плазме

крови. Применение антагонистов кальция и препарата Актовегин с целью дородовой подготовки беременных с риском развития ЧСРД и ДРД обеспечивает оптимизацию взаимоотношений в системе мать-плацента-плод путем нормализации нарушенного синтеза ПБ и электролитного баланса крови.

Литература

1. Адамчук В.С., Маляр В.А., Поличко Д.М., Маляр В.В. Перебіг вагітності та пологів при аномаліях родової діяльності // Наук.вісник Ужгородського університету. Серія "Медицина".– 2000.– Вип. 11.– С. 249–250.
2. Жердин Д.П., Торпи Д.Д., Голд Ф.В. Клиническое значение взаимосвязи гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и репродуктивной систем у женщин // Международ. журнал мед. практики.– 1999.– №12.– С. 23–35.
3. Запорожан В.М., Бажора Ю.І., Годзієва І.М. Ендогенна імунорегуляція вагітності // Інтегративна антропология.– 2003.– №2.– С. 20–28.
4. Ковалев М.А. Дискоординированная родовая деятельность как проявление "стресса-ожидания" // Вест. Рос. ассоц. акушеров-гинекол.– 2001.– №6.– С. 38–51.
5. Миронов Н.В., Хрипунова Г.И. Особенности сократительной функции матки в прелиминарном периоде и методы их регуляции // Акушерство и гинекология.– 1983.– №3.– С. 35–37.
6. Петербурзька В.Ф. Підсумки і перспективи наукових досліджень з питань регуляції родової діяльності // Педіатрія, акушерство та гінекологія.– 1988.– №1.– С. 35–38.
7. Подпоренко А.Д. Прогнозирование слабости родовой деятельности и ее профилактика в подготовительном периоде к родам: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.– Ташкент, 2006.– 16 с.
8. Юровский Е.А. Клинико-экспериментальное обоснование применения актовегина в комплексной терапии нарушений родовой деятельности при гестозах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.– М., 2003.– 20 с.
9. Bansal R.K., Goldsmith P.C., He Y. et al. A decline in myometrial nitric oxide synthase expression is associated with labor and delivery // J. Clin. Invest.–1997.– Vol. 99, N10.– P. 2502–2508.
10. Chan K.K., Robinson G., Pipkin F.B. Differential sensitivity of human nonpregnant and pregnant myometrium to calcitonin gene-related peptide // J. Soc. Gynecol. Investig.– 1997.– Vol. 4, N 1.– P. 15–21.
11. Coleman F.H., Rayburn W.F., Burks L.S. Patterns of uterine activity. Using calcium inhibition for correction uterus contraction// J. Reprod. Med.– 2003.– Vol. 42, N1.– P. 44–48.
12. Echeverria E., Rocha M. Randomized comparative study of induced labor with oxytocin and misoprostol in prolonged pregnancies // Rev. Chil. Obstet. Ginecol.– 1995.– Vol. 60, N2.– P. 108–111.
13. Fraser W., Vendittelli F., Krauss I., Breart G. Effects of early augmentation of labour with amniotomy and oxytocin in nulliparous women: a meta-analysis // Br. J. Obstet. Gynaecol.– 2001.– Vol. 105, N2.– P. 189–194.

Поступила 28.08.2008