

# Опыт использования Актовегина при фетоплацентарной недостаточности у беременных группы высокого риска внутриутробного инфицирования плода

И.В. Игнатко, Е.А. Октябрьская

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Вопр. гин., акуш. и перинат. – 2004. – Т 3, № 1. – 20–25

## Актуальность проблемы

Внутриутробная инфекционная патология плода и новорожденного является одной из наиболее актуальных и сложных проблем современной перинатологии. В России подтвержденная частота перинатальной смертности в результате инфекционно-воспалительных процессов составляет около 10,1%, уступая только внутриутробной асфиксии, респираторным расстройствам и врожденным аномалиям. В настоящее время частота генитальных инфекций у беременных достигает 65–68% и они являются одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости [1, 2, 7, 9]. Среди них наиболее часто встречаются бактериальный вагиноз, генитальный кандидоз, специфические инфекционные заболевания нижнего отдела полового тракта: хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз, цитомегаловирусная, герпесвирусная инфекции [3, 4]. Инфекционные заболевания и нарушения микроциркуляции родовых путей приводят к увеличению частоты самопроизвольных выкидышей в 13 раз, преждевременных родов – в 6, несвоевременного излития околоплодных вод – в 7–9, хориоамнионита – в 3, эндометрита – в 4–5 раз, а также являются причиной восходящего инфицирования плода, ведут к формированию фетоплацентарной недостаточности, рождению детей с низкой массой тела, возрастанию частоты перинатальной заболеваемости и смертности [1, 6, 7, 11, 9]. В патогенезе фетоплацентарной недостаточности при наличии внутриутробного инфицирования плода играют ведущую роль следующие механизмы:

- поражение плацентарной ткани с развитием плацентита (мембранит, амнионит хориальной пластины, периваскулит пуповины);
- при воздействии инфекционного агента в ранние сроки – формирование пороков развития плода, в более поздние сроки – поражение паренхиматозных органов, ЦНС с нарушением их функции;
- нарушение внутриплацентарного кровотока;
- раннее появление признаков хронической внутриутробной гипоксии плода.

В связи с вышеизложенным профилактике и лечению осложнений беременности, в том числе фетоплацентарной недостаточности на фоне генитальных инфекций, уделяется пристальное внимание современных исследователей.

## Пациенты и методы

С целью оценки эффективности применения Актовегина для профилактики и лечения фетоплацентарной недостаточности (ФПН) и синдрома задержки роста плода у беременных группы высокого риска внутриутробного инфицирования нами проведено обследование 108 беременных в возрасте от 17 до 39 лет в сроки 14–41 нед (основ-

ная группа). В группу высокого риска были включены женщины, у которых были выявлены возбудители заболеваний, передающихся половым путем. В комплекс обследования входили клиническое, бактериоскопическое, бактериологическое исследование, а также бактериоскопия и ПЦР-исследование содержимого влагалища и шейки матки, мазков из носоглотки и конъюнктивы новорожденных, а также динамическое ультразвуковое и доплерометрическое исследование. Контрольную группу составили 26 пациенток с неосложненным акушерско-гинекологическим анамнезом, благоприятным течением беременности и исходом родов.

При ультразвуковом исследовании особое внимание обращали на выявление признаков фетоплацентарной недостаточности (синдром задержки роста плода) и маркеров внутриутробной инфекции как у плода (вентрикуломегалия, пиелоэктазия, неиммунная водянка плода, асцит, гидроторакс, кальцификаты внутренних органов, гиперэхогенный кишечник, пневматоз кишечника, повышение эхогенности легких, гепатоспленомегалия), так и в околоплодной среде (многоводие или маловодие, гиперэхогенная взвесь в водах, амниотические тяжи, изменения структуры плаценты). Обязательным являлось определение толщины плаценты, ее структурности, степени зрелости. Для оценки количества околоплодных вод использовали подсчет амниотического индекса. При доплерометрическом исследовании, начиная с 14 нед беременности, проводили оценку маточно-плацентарного кровотока (маточные (МА) и спиральные артерии (СПА)), с 16 нед – плодово-плацентарного (артерия пуповины (АП)) и плодового (аорта (АО), средняя мозговая артерия (СМА), венозный проток (ВП) и нижняя полая вена (НПВ)) кровотока. В спектре артериальных сосудов определяли общепринятые углозависимые показатели сосудистой резистентности: пульсационный индекс (ПИ), индекс резистентности (ИР) и систоло-диастолическое отношение (СДО). Для оценки кровотока в венозном протоке определяли отношение S/A и пульсационный индекс вены (ПИВ). В спектре кровотока вены измеряли максимальную систолическую скорость (S), раннюю диастолическую скорость (D), позднюю диастолическую скорость (A), среднюю скорость прямого потока (F) и ретроградного. Определяли индекс преднагрузки (ИПН), пульсационный индекс вены (ПИВ) и процент реверсного кровотока (%R) [5]. Исследования проводили при помощи ультразвуковых диагностических приборов фирмы Aloka SSD-2000 (Япония) и Acuson 128/XP10.

При выявлении *Chlamydia trachomatis* в конце I – начале II триместра беременности проводили комплексное лечение, включающее назначение вильпрофена (джозамицин) в течение 10 дней в дозе по 500 мг 3 раза в сутки. При

выявлении *Mycoplasma hominis* или микст-инфекции лечение проводили кларитромицином (кларитромицин) по 250 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней. Антибактериальные препараты начинали применять после 18-й недели беременности. Всем женщинам проводили коррекцию нарушений микроциркуляции в плаценте и иммунокорректирующая терапия препаратами виферон-1 с 28-й по 34-ю неделю гестации и виферон-2 после 35-й недели гестации.

При нарушениях гемодинамики плода при сроке 16–19 нед беременности (повышение индексов сосудистой резистентности в артерии пуповины и ее терминальных ветвях), а также сочетании нарушений кровотока в терминальных ветвях артерии пуповины и спиральных артериях назначали Актовегин (Nycomed, Austria, рег. номер П-8-242 N008859 12.02.99) в виде драже по 200 мг 3 раза в сутки в течение 3 нед в сроки 16–19, 24–27 и 32–35 нед беременности.

Пациенткам с клиническими проявлениями плацентарной недостаточности в конце II, в III триместре беременности (начальные признаки хронической внутриутробной гипоксии плода и синдром задержки роста плода I–II степени) Актовегин назначали внутривенно капельно в виде 10% раствора с хлоридом натрия (250 мл) (на курс 7–10 процедур) с последующим курсовым пероральным приемом.

Актовегин – препарат, активизирующий обмен веществ в плаценте плода, улучшающий микроциркуляторные процессы в плацентарной ткани. Активное вещество представляет собой депротенинизированный гемодериват из телячьей крови с низкомолекулярными пептидами и дериwатами нуклеиновых кислот. Актовегин стимулирует клеточный метаболизм путем увеличения транспорта и накопления глюкозы и кислорода, усиления внутриклеточной утилизации. Эти процессы приводят к ускорению метаболизма АТФ и повышению энергетических ресурсов клетки. Вторичным эффектом являются улучшение микроциркуляции и улучшение кровоснабжения ишемизированных тканей.

Контроль за эффективностью проведения терапии оценивали 1 раз в 4 нед при назначении Актовегина в качестве средства профилактики и каждые 10 дней при назначении Актовегина для лечения ФПН.

**Результаты исследования и их обсуждение**

Наличие у беременных урогенитальной инфекции и обнаружение возбудителей заболеваний, передающихся половым путем, в настоящее время многими авторами рассматриваются как существенный фактор риска развития фетоплацентарной недостаточности. Однако наиболее часто основное внимание клиницистов концентрируется на лечении инфекции антибактериальными препаратами с последующим контролем эффективности и выявлении

ультразвуковых маркеров внутриутробного инфицирования плода. Диагностика фетоплацентарной недостаточности, таким образом, достаточно часто запаздывает, а подчас признаки прогрессирующей гипоксии плода выявляются только в течение родов, значительно ухудшая прогноз для плода. Следует помнить о том, что развивающиеся при внутриутробном инфицировании изменения в плаценте, такие, как тромбозы межворсинчатого пространства, нарушение созревания ворсин и развития их сосудистого русла, возникновение очагов хориоамнионита и базального децидуита, способствуют развитию комплекса изменений в фетоплацентарной системе, приводящих к развитию хронической гипоксии плода и синдрома задержки его роста [1, 2, 9].

Беременные основной группы в зависимости от вида выявленного возбудителя были разделены на три подгруппы: в первую вошли женщины с обнаруженной *Chlamydia trachomatis* (41 (37,96%)), во вторую – с *Mycoplasma hominis* (43 (39,81%)), в третью – с одновременным выявлением обоих возбудителей (микст-инфекция) – 24 (22,22%).

Группы обследованных беременных достоверно не отличались по возрасту, характеру менструальной функции, паритету и спектру соматической патологии. Следует отметить, что пациентки с системными нарушениями регуляции артериального давления и сосудистого тонуса, заболеваниями почек и сахарным диабетом не были включены в данное исследование. При анализе акушерско-гинекологического анамнеза по подгруппам были выявлены следующие данные, представленные в табл. 1.

Как видно из табл. 2, у женщин всех подгрупп в анамнезе с высокой частотой выявляются инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза, высокая частота самопроизвольного прерывания беременности, преждевременных родов, рождения детей с признаками внутриутробной инфекции. Необходимо отметить, что у беременных с микст-инфекцией указанные осложнения встречаются чаще, чем при моноинфекции в 1,8; 1,2; 1,3; 1,2 раза соответственно.

При проведении ультразвукового исследования до применения специфического лечения урогенитальной инфекции частота выявления маркеров внутриутробного инфицирования была такой, как представлено на рис. 1.

Признаки угрозы прерывания беременности (локальное повышение тонуса миометрия) при проведении ультразвукового исследования в 14 нед беременности были выявлены у 9 (21,95%), 8 (18,6%) и 6 (25,0%) женщин соответственно. После проведения спазмолитической терапии тонус миометрия был не повышен, а при проведении фетометрии во всех трех группах у беременных размеры плода соответствовали сроку беременности и достоверно не отличались от таковых при неосложненной беременно-

Таблица 1

**Частота факторов риска внутриутробного инфицирования у беременных с урогенитальной инфекцией**

Данные анамнеза	Беременные с, n (%)		
	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	Микст-инфекцией
Высокий инфекционный индекс	21 (51,2)	18 (41,86)	15 (62,5)
Инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза	13 (31,7)	14 (32,56)	14 (58,33)
Самопроизвольные выкидыши	7 (17,07)	6 (13,95)	5 (20,83)
Преждевременные роды	4 (9,76)	4 (9,30)	3 (12,5)
Послеродовые гнойно-септические заболевания	2 (4,88)	2 (4,65)	2 (8,33)
Рождение детей с признаками внутриутробной инфекции	5 (12,2)	6 (13,95)	4 (16,67)

Таблица 2

Частота выявления нарушений кровотока в системе мать–плацента–плод в 16–19 нед у беременных основной группы

Характер нарушений	Беременные с, п (%)		
	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	Микст-инфекцией
Только спиральные артерии	3 (18,75)	3 (18,75)	1 (10,0)
Маточные и спиральные артерии	4 (25,0)	3 (18,75)	1 (10,0)
Только нарушения в терминальных ветвях артерии пуповины	1 (6,25)	2 (12,5)	1 (10,0)
Изменения в артерии пуповины и ее терминальных ветвях	3 (18,75)	2 (12,5)	2 (20,0)
Нарушения в спиральных артериях и терминальных ветвях артерии пуповины	3 (18,75)	3 (18,75)	2 (20,0)
Нарушения во всех звеньях	3 (18,75)	3 (18,75)	3 (30,0)
Всего	16 (39,02)*	16 (37,21)*	10 (41,67)*

\* – Процент рассчитан от числа обследованных беременных в группе.

Таблица 3

Исходы родов у женщин с высоким риском внутриутробной инфекции

Исход беременности	Беременные с, п (%)		
	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	Микст-инфекцией
Преждевременные роды	1 (2,44)	1 (2,33)	1 (4,17)
Своевременные роды	40 (97,56)	42 (96,67)	23 (95,83)
Роды через естественные родовые пути	36 (87,80)	38 (88,37)	20 (83,33)
Рождение детей с признаками внутриутробной инфекции	-	-	1 (4,17)
Оценка по шкале Апгар менее 7 баллов	-	-	-
Интенсивная терапия после рождения	-	-	1 (4,17)
Перевод на второй этап выхаживания	-	-	1 (4,17)

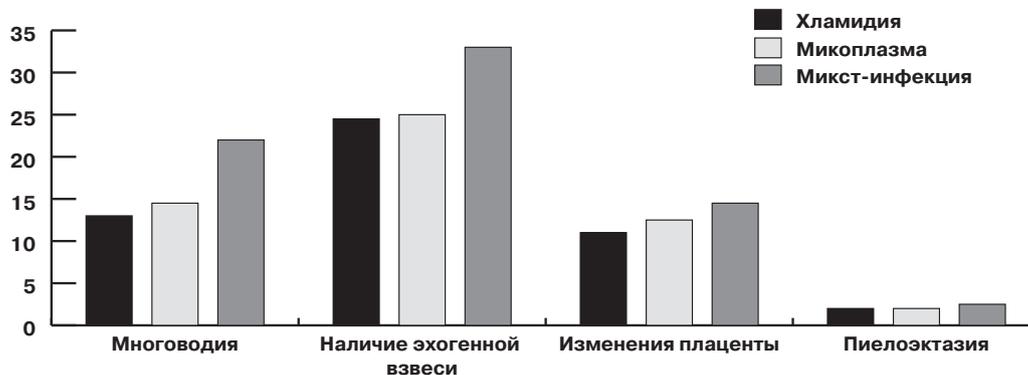


Рис. 1. Частота выявления маркеров внутриутробной инфекции до проведения специфической терапии

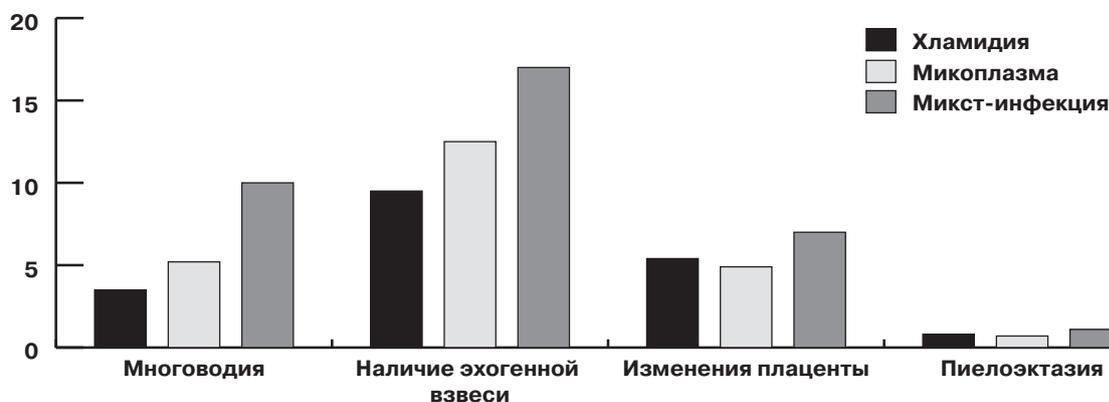
сти. Допплерометрическое исследование кровотока в маточных и спиральных артериях показало, что среди обследованных беременных нарушения были выявлены у 10 (24,39%), 10 (23,26%) и 8 (33,3%) пациенток соответственно. Во время последующего доплерометрического исследования в 16–19 нед беременности были проведены оценки не только маточно-плацентарного, но и плодово-плацентарного кровообращения. При этом гемодинамические нарушения по степени тяжести распределились следующим образом (табл. 2).

Как видно из табл. 2, общая частота нарушений кровотока в системе мать–плацента–плод наиболее высока при микст-инфекции, и в этой же группе беременных преобладают сочетанные нарушения внутриплацентарного кровотока и кровотока в артерии пуповины и маточных артериях. Беременным с нарушениями кровотока в терминаль-

ных ветвях артерии пуповины, основном стволе артерии пуповины, сочетании нарушений кровотока в плодово-плацентарном и маточно-плацентарном звеньях с целью медикаментозной коррекции и для профилактики фето-плацентарной недостаточности наряду со специфическим антибактериальным лечением был назначен Акттовегин. Всего пролечено по данной схеме 28 (25,93%) беременных. По характеру возбудителя все пациентки были распределены следующим образом: беременные с *Chlamydia trachomatis* – 10 (24,39%), с *Mycoplasma hominis* – 10 (23,26%), с микст-инфекцией – 8 (33,33%) женщин.

После проведенного курса лечения частота выявления маркеров внутриутробной инфекции снизилась и распределилась, так как показано на рис. 2. Как видно из рис. 2, наиболее часто сохраняются экзогенная взвесь в околоплодных водах и изменения в плаценте, хотя степень вы-

## АКУШЕРСТВО



**Рис. 2.** Частота выявления маркеров внутриутробной инфекции после проведения специфической терапии и лечения Актовегином

раженности этих изменений значительно снижается. У беременных эффективность антибактериальной терапии составила: с *Chlamydia trachomatis* – 90,24, с *Mycoplasma hominis* – 88,37, с микст-инфекцией – 75,0%.

При исследовании гемодинамики в системе мать–плацента–плод после первого курса проведенного лечения нарушения кровотока сохранялись лишь у 3 (7,31%) беременных с *Chlamydia trachomatis*, у 4 (9,3%) – *Mycoplasma hominis* и у 3 (12,5%) – с микст-инфекцией. У женщин с сохранившимися нарушениями гемодинамики преобладали изолированные нарушения кровотока в терминальных ветвях артерии пуповины и ее основном стволе, что потребовало назначения повторного курса терапии Актовегином. Следует отметить, что чаще выявлялись нарушения у беременных с микст-инфекцией. Кроме того, интересным является тот факт, что у женщин с нарушениями внутриплацентарно-плодового кровотока отмечались и ультразвуковые изменения в плаценте в виде мелких очагов инфарктов, расширений межворсинчатого пространства и в последующем – преждевременного созревания плаценты.

При проведении фетометрии отставание биометрических показателей от гестационного срока отмечалось только в сроки более 34–35 нед у беременных с торпидной к антибактериальному лечению микст-инфекцией. Однако преобладала I степень синдрома задержки роста плода (всего 5 беременных (4,63%)). У этих же беременных отмечались признаки преждевременного созревания плаценты, но при проведении КТГ-исследования не были выявлены признаки хронической внутриутробной гипоксии. У женщин с синдромом задержки роста плода курс терапии Актовегином проводили в условиях стационара в виде внутривенных инфузий. При этом к доношенному сроку признаки синдрома задержки роста плода I степени были выявлены только у двух беременных (2,31%). При тщательном исследовании артериального и венозного кровообращения плодов с синдромом задержки роста плода полученные показатели не отличались от таковых при неосложненной беременности, то есть ни в одном наблюдении не были выявлены признаки централизации плодового кровотока и выраженные нарушения венозной плодовой гемодинамики.

Результаты, полученные при проведении анализа исходов родов, представлены в табл. 3. Из приведенных данных очевидно, что частота преждевременных родов у беременных даже при наличии микст-инфекции не превышает 4,17%. При этом роды произошли на сроке 36–37 нед у беременных с торпидной к специфической терапии генитальной инфекцией и отягощенным недонашиванием беременности и инфекционно-воспалительными заболе-

ваниями внутренних половых органов акушерско-гинекологическим анамнезом. Средний срок родоразрешения составил  $38,9 \pm 0,3$  нед, путем операции кесарево сечение были родоразрешены беременные по показаниям, не связанным с фетоплацентарной недостаточностью (рубец на матке, тазовое предлежание крупного плода, первые роды после 35 лет, бесплодие в анамнезе, упорная слабость родовой деятельности в родах). Средняя масса новорожденных –  $3458,2 \pm 127$  г, средняя длина тела –  $51,4 \pm 0,5$  см, средняя оценка по шкале Апгар на первой минуте составила  $7,8 \pm 0,4$  балла.

Только у одного ребенка, рожденного с признаками синдрома задержки роста плода I степени от беременной с микст-инфекцией, на первые сутки жизни была заподозрена внутриутробная инфекция, в связи с чем после проведения интенсивной терапии в родильном доме он был переведен на второй этап выхаживания для дообследования и лечения. Как видно из данных табл. 3, ни в одном наблюдении среди обследованных и пролеченных беременных основной группы не было отмечено рождения детей в состоянии гипоксии.

### ВЫВОДЫ

Обнаружение у беременных возбудителей заболеваний, передающихся половым путем, является фактором риска самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, фетоплацентарной недостаточности, рождения детей с признаками внутриутробной инфекции. Уже в 14 нед беременности у женщин с урогенитальной инфекцией выявляются нарушения становления маточно-плацентарного кровообращения, наиболее выраженные в группе с микст-инфекцией (33,3%). При доплерометрии в 16–19 нед выявляются нарушения во всех звеньях системы мать–плацента–плод, причем наиболее часто при наличии микст-инфекции (30,0%). Для профилактики фетоплацентарной недостаточности, наряду со специфическим лечением урогенитальной инфекции необходимо применять препараты, нормализующие параметры кровотока и обменные процессы в фетоплацентарном комплексе, одним из которых является Актовегин. Применение Актовегина, особенно повторных курсов, нормализует состояние фетоплацентарной системы (в том числе и снижение частоты выявления эхографических маркеров внутриутробной инфекции), позволяет существенно снизить частоту фетоплацентарной недостаточности (до 2,3%), рождения детей в состоянии гипоксии и с признаками гипотрофии, что в свою очередь способствует снижению перинатальной заболеваемости и смертности.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Буданов П.В. Система обследования и лечения беременных с нарушением микроциркуляции родовых путей и внутриутробным инфицированием плода. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук, М., 2001.
2. Буданов П.В., Баев О.Р. Диагностика и варианты комплексного лечения нарушений микроциркуляции влагалища // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2002; 1 (2); 73–7.
3. Кира Е.Ф. Инфекции и репродуктивное здоровье. Современные методы диагностики, терапии и профилактики ИППП и других урогенитальных инфекций. Сборник материалов рабочих совещаний дерматовенерологов и акушеров-гинекологов. – 2000; 22–5.
4. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. – М.: Филюн, 1997; 515.
5. Медведев М.В., Курьяк Д., Юдина Е.В. Допплерография в акушерстве. – М.: Реальное время, 1999; 65.
6. Осипова Е.Н., Стрижаков А.Н. Внутриутробные инфекции. В кн.: Клинические лекции по акушерству и гинекологии. Под ред. А.Н. Стрижакова, А.И. Давыдова, Л.Д. Белоцерковцевой. – М.: Медицина, 2000; 122–39.
7. Сидорова И.С., Черниченко И.Н. Внутриутробные инфекции: хламидиоз, микоплазмоз, герпес, цитомегалия // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1998; 3: 7–13.
8. Стрижаков А.Н., Баев О.Р., Буданов П.В. Генитальные инфекции у беременных. Частота, структура, осложнения и современные подходы к лечению // Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и педиатрии. Под ред. А.Н. Стрижакова, А.И. Давыдова, Л.Д. Белоцерковцевой. – М.: Сургут, 2001; 274–86.
9. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Баев О.Р., Буданов П.В. Генитальные инфекции. – М.: Династия, 2003; 122–9.
10. Федорова М.В., Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Тареева Т.Г. Внутриутробные инфекции // Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов, – 1997; 2: 89–110.
11. Черниченко И.Н. Особенности течения и ведения беременности при внутриутробном инфицировании плода: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1999.
12. Guerina N. Management strategies for infectious diseases in pregnancy. Semin Perinat 1994; 18: 305–20.