

Чёрная О.А.

## КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АКТОВЕГИНА ПРИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

О.А. Chernaya

## ACTOVEGIN EFFECT ON PLACENTA HORMONAL FUNCTION OF WOMEN WITH FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY

Клинико-патогенетический сравнительный анализ лечения пациенток с ФПН актовегином в дозе 240мг показал отсутствие положительного влияния на гормоно – продуцирующую функцию плаценты и сердечный ритм плода.

Инфузия актовегина в дозе 800 мг может быть рекомендована как средство, оказывающее положительное влияние на ФПС путем стимуляции гормональной функции плаценты, и улучшающее функциональное состояние внутриутробного плода. Применение актовегина свыше 5 суток для лечения ФПН является необоснованным, что подтверждается снижением уровня плацентарных гормонов, увеличением тахограмм с монотонным ритмом, ареактивным нестрессовым тестом. Вышеуказанные изменения являются подтверждением декомпенсации, истощения метаболических резервов в системе мать-плацента-плод и требуют urgentного родоразрешения. Доказано кратковременное положительное влияние актовегина в дозе 800 мг в/в для лечения ФПН.

Положительная динамика показателей гормонопродуцирующей функции плаценты при коррекции ФПН IAB сопровождалась увеличением концентрации ПЛ и Ез без значимых изменений уровня ПЛ, что свидетельствовало о возможности коррекции гормональной функции фетоплацентарного комплекса. У беременных женщин с ФПН тяжёлого течения (ФПН II) под влиянием актовегина возросло содержание ПЛ и Ез на 19% и 49,5% соответственно, уровень прогестерона оставался неизменным (показатели до лечения  $322,95 \pm 29,8$ ,  $71,16 \pm 0,409$  и  $23,39 \pm 3,38$  соответственно). Статистическая значимость различий этих показателей с контрольной группой свидетельствует о глубоких необратимых изменениях ФПС.

*Absence of accumulated dynamics of progesterone, pathological type of cardiocography (CTG) women against the background of placebo therapy testifies the progressing placenta insufficiency.*

*Indices improvement of hormone producing function of placenta at correction of FPI IAB were accompanied by increase of progesterone (PG) and Eз concentration without significant changes of PL level, that testifies the possibility to correct the hormone function of fetoplacental complex. The pregnant women with FPI of severe clinical course (FPI II) under effect of Actovegin the concentration of placental lactogene (PL) and Eз increased, progesterone level was steady. Differences statistical significance of these indices in comparison with the control group testifies the deep irreversible changes of FPS and absence of stable therapeutical effect.*

**Key words:** Fetoplacental insufficiency, estriol or theelol, progesterone, placental lactogene, Actovegin, placebo.

**Фетоплацентарная недостаточность (ФПН)** составляет в структуре причин перинатальной смертности более 20 %. Многолетние наблюдения многих авторов за развитием детей, рожденных матерями с диагностированной ФПН, позволили

прийти к выводу, что указанная патология обуславливает не только резкое увеличение перинатальной смертности, но и многочисленные изменения в организме ребенка, которые на протяжении первых лет жизни являются причиной нарушений в его физическом и умственном развитии, а также повышенной соматической и инфекционной заболеваемости (1,4,12,14). Иногда ФПН впервые выявляется только при дополнительных методах исследования, таких как кардиотокограмма, доплерометрия маточно-плодового кровотока, иногда жалобы женщины на «бурное» шевеление или «вялое» шевеление заставляют врача предпринимать более широкий спектр обследования для определения состояния внутриутробного плода (2,3,13,15,17). Хотя развитие медицинской науки так стремительно, ежедневно появляются сотни различных медикаментов и методов лечения, до сих пор не предложено ни одного эффективного метода лечения ФПН (13,14,15,16). Разработаны целые схемы медикаментозных и физических воздействий, но до сих пор не доказана их эффективность (5,6,7,8,9,10,11).

В наших исследованиях проводился клинико-патогенетический анализ использования актовегина в оптимальных дозировках для лечения ФПН.

**Материалы и методы**

Для реализации цели исследования обследовано 164 женщины, в том числе 128 женщин с ФПН в сроках 32-38 недель беременности и 36 женщин с физиологическим течением беременности (контрольная группа без ФПН). Возраст наблюдаемых колебался от 18 до 46 лет. В среднем составлял  $28,3 \pm 6,2$  лет. Декомпенсированные формы ФПН были исключены из исследования, поскольку женщины с такой патологией были родоразрешены в экстренном порядке. Почти каждая четвертая пациентка была в позднем репродуктивном возрасте. При изучении репродуктивного анамнеза было установлено, что большинство женщин с ФПН были первородящими. У 60% беременных беременность протекала на неблагоприятном соматическом фоне. В целом, по статистическим данным, на каждую беременную женщину с ФПН приходилось по три заболевания. Среди них наиболее часто встречались: заболевания почек и гипертоническая болезнь. У каждой пятой женщины имелось нарушение липидного обмена (ожирение), у 34/40% беременных выявлена анемия различной степени тяжести, у 22/25,6% пациенток данной группы диагностированы инфекционно-воспалительные заболевания женской половой сферы.

Все беременные подвергнуты клинко-лабораторным и функциональным методам исследования.

Клинко-функциональные методы включали анамнестические исследования (наличие экстрагениальной патологии, паритет беременности, родов, течение предыдущих и настоящей беременности). Лабораторно-биохимические общепринятые исследования включали общий анализ мочи, общий анализ крови с оценкой уровня гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитарной формулы.

Верификация диагноза ФПН осуществлялась путём комплексного диагностического подхода. Согласно рекомендациям многочисленных руководств и ран-домизированных клинических испытаний, опубликованных в базе данных Кохрановской библиотеки, первоначально использовался «золотой стандарт» (доплерометрия маточно-плацентарно-плодового кровотока).

Для ранжирования прогностической значимости диагностических методов в перинатальных исходах у женщин с ФПН, верифицированной «золотым стандартом», и динамического анализа влияния различных методов коррекции состояние фетоплацентарной системы оценивалось биохимическими методами по уровню прогестерона (ПГ), эстриола (Е<sub>3</sub>) и плацентарного лактогена (ПЛ). Исследования проводились стандартными методами: прогестерон иммунофлюоресцентным методом в системе Delphi (США) с помощью стандартных КИТ-наборов фирмы Amerlite; уровень Е<sub>3</sub> и ПЛ - методом радиоиммунного анализа со стандартными наборами фирмы «ИБОХАН» (Минск).

Функциональные методы исследования ФПС включали ультразвуковое исследование (УЗИ), кардиотокографию (КТГ) с оценкой биофизического профиля плода (БФПП).

Динамическое ультразвуковое исследование проводилось с помощью аппарата Aloka-200, при этом особое внимание уделялось выявлению гипотрофии плода, измерению толщины плаценты и оценке степени её зрелости по Грану, определению количества околоплодных вод.

Информация о различиях в группах получена на основе статистических данных, полученных с использованием программы «STATISTIKA».

О состоянии плода судили путем оценки его биофизического профиля (БФПП). При этом учитывали 6 биофизических параметров: данные нестрессового теста (НТ) при кардиомониторном исследовании и 5 показателей, определяемых при ультразвуковом сканировании: двигательная активность (ДА); тонус плода (Т); объем околоплодных вод (ООВ); степень зрелости плаценты. Определение гормонального фона - прогестерона (П), эстриола (Е<sub>3</sub>), плацентарного лактогена (ПЛ) осуществляли радиоизотопным методом при помощи стандартных наборов.

### Обсуждение

По мере усугубления течения ФПН прогрессирует истощение гормонопродуцирующей функции плаценты, уменьшая резервные возможности внутриутробного плода. Так, у беременных с

тяжелой ФПН, уровень плацентарного лактогена был в 2 раза ниже показателей контрольной группы (на 55%), уровень эстриола - в 3,3 раза (на 70%), прогестерона - в 2 раза. Нарушение взаимоотношений в системе мать-плацента-плод у рассматриваемой категории больных проявлялась в угнетении гормонопродуцирующей функции, которая, вероятней всего, носит необратимый характер.

При проведении плацебо терапии женщинам с легкой формой ФПН существенных изменений в уровне гормонов не произошло - не изменилось содержание прогестерона и эстриола, лишь незначительно возросла концентрация плацентарного лактогена ( $108,36 \pm 7,79$ ). Возрастание концентрации плацентарного лактогена ( $144,28 \pm 8,51$ ), эстриола ( $68,9 \pm 5,54$ ) и прогестерона ( $733,0 \pm 56,1$ ) в процессе применения актовегина и потеря статистической значимости различий с контрольной группой свидетельствуют о возможности коррекции гормональной функции фетоплацентарного комплекса при лёгкой форме ФПН. Положительная динамика показателей гормонопродуцирующей функции плаценты при коррекции ФПН IAB сопровождалось увеличением концентрации ПГ и Е<sub>3</sub> без значимых изменений уровня ПЛ.

У беременных женщин ФПН *тяжёлого течения* (ФПН II) под влиянием актовегина возросло содержание ПЛ и Е<sub>3</sub> на 19% и 49,5% соответственно, уровень прогестерона оставался неизменным (показатели до лечения  $322,95 \pm 29,8$ ,  $71,16 \pm 0,409$  и  $23,39 \pm 3,38$  соответственно). Статистическая значимость различий этих показателей с контрольной группой свидетельствует о глубоких необратимых изменениях ФПС. В этой группе беременных, несмотря на проведенное лечение, наблюдалось незначительное улучшение функционального состояния плода.

При проведении медикаментозной терапии женщинам с ФПН II степени возрастало количество тахограмм, соответствующих «хорошему» состоянию плода с 32,8% до 67,2%. Увеличение оценок данных параметров, констатированное на 5-7 сутки лечения, и неизменность некоторых из них свидетельствует о резко ограниченных компенсаторных возможностях плода при рассматриваемом типе ФПН.

В этой группе беременных наблюдается существенное улучшение функционального состояния плода. Так, по данным КТГ, в процессе лечения женщин с тяжелой формой ФПН отмечено сохранение лабильности базального ритма (БР), улучшение показателей амплитуды осцилляций (АО), их частоты (ЧО), появление акцелераций и урежение децелераций (Д), нормализовалась и двигательная активность плода ( $2,25 \pm 0,26$  против  $1,4 \pm 0,02$  исходных) и амплитуда акцелераций в ответ на шевеление ( $9,2 \pm 0,4$  против  $10,36 \pm 0,14$ ), что нашло свое отражение в статистически достоверном возрастании суммарной оценки по Fisher -  $8,08 \pm 0,3$  против  $7,1 \pm 0,2$ , а при поступлении -  $6,3 \pm 0,04$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ .

Отсутствие динамики нарастания прогестерона, патологический тип КТГ у женщин на фоне плацебо терапии свидетельствуют о прогрессирующей плацентарной недостаточности.

Таким образом, в результате проведенных исследований доказано кратковременное положительное влияние актовегина в дозе 800 мг в/в для лечения ФПН. Доказано отсутствие влияния актовегина в дозе 240мг и плацебо терапии на показатели маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики, сердечный ритм плода и гормонопродуцирующую функцию плаценты. Доказано, что при использовании актовегина в дозе 240мг и 800мг в терапии ФПН не выявлено ухудшения состояния здоровья, в раннем неонатальном периоде:

1. Не отмечено уменьшения удельного веса преждевременно родившихся младенцев, что не позволяет рассматривать терапию актовегином как:

- ❖ способ пролонгирования беременности до оптимального гестационного возраста;
- ❖ как фактор, снижающий уровень мертворождаемости при ФПН.

2. При терапии актовегином в дозе 800мг выявлено улучшение показателей физического развития: средние величины массы тела плодов, роста, массового коэффициента.

#### Литература:

1. Аржанова О. Н., Кошелева Н. Г., Ковалева Т. Г. и др. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение.– СПб, 2002.
2. Баскаков П. Н., Регушевский С. Е. Профилактика перинатальной патологии у женщин с патологическим прелиминарным периодом на фоне фетоплацентарной недостаточности.//Репродуктивное здоровье женщины. – 2003.– № 4.– С. 17–18.
3. Баскаков П.Н., Шлапак И. М.Коррекция фетоплацентарной недостаточности при высоком риске внутриутробного инфицирования // Репродуктивное здоровье женщины.– 2003.– № 4.– С. 23–24.
4. Грищенко О. В., Ляхно И. В., Зеленин Ю.В. Проблемы современной фармакотерапии фетоплацентарной недостаточности // Провизор.– 2001.– № 16.– С. 34–35.
5. Дашкевич В.С., Янюта С.М., Коломійченко Т.В., Дзуліт М. П.Плацентарна недостатність: сучасні аспекти патогенезу, діагностики, профілактики та лікування // Мистецтво лікування.– 2004.– № 4.– С. 22–25.
6. Деримедведь Л.В., Перцев И.М., Шуванова Е.В. и др. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии.– Харьков: Мегаполис, 2002.
7. Лубяная С.С., Чибисова И.В. Фетоплацентарная недостаточность.– Луганск, 2001.
8. Майоров М.В. Беременность и лактация: проблемы и особенности фармакотерапии // Провизор.– 2001.– № 11.– С. 19–22.
9. Павлова Н.Г., Кривцова Е.И., Константинова Н.Н. Применение препарата милдронат в акушерстве // Журнал акушерства и женских болезней.–2001.–Вып. 4, том L.– С. 29–32.
10. Степанковская Г.К., Венцовский Б. М. (ред.) Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии.– Киев, 2000.
11. Тютюнник В.Л., Зайдиева З.С., Бубнова Н. И. Роль генитальной герпетической инфекции в развитии плацентарной недостаточности // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України.– 2003.–№ 1.– С. 34–38.
12. Черненко Т. С., Скрипченко Н. Я., Лисакова И. В., Жайворонок С. О. Фетоплацентарная недостаточность у беременных с лейомиомой и ее коррекция с применением Хофитола // Репродуктивное здоровье женщины.– 2003.–№ 3.– с. 19–22.
13. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very low birth weight infants with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2000; 182:198.
14. Clarke M Oxman AD, editors. Cochrane Reviewers' Handbook 4.1 [updated June 2000]. In: Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 4.1 Oxford, England: The Cochrane Collaboration, 2000. .
15. Lin C, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction: Part1.Causes, classification, and path physiology. Obstetrics and Gynecology 1998; 92(6):1044-55.
16. ResnikR. Intrauterine growth restriction. Obstetrics and Gynecology 2002; 99(3):490-6.
17. Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Hormones for suspected impaired fetal growth (Cochrane Review) In: The Cochrane Library, 2, 2002. Oxford: Update Software. CD000109.