

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БЕРЕМЕННЫХ С ДИСФУНКЦИЕЙ ПЛАЦЕНТЫ

В.В. ОВЧАРУК, А.В. БОЙЧУК, О.И. ХЛИБОВСКАЯ

Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского, Украина, г. Тернополь

ПЛАЦЕНТА ДИСФУНКЦИЯСИ БЎЛГАН ҲОМИЛАДОР АЁЛЛАРДА КОМПЛЕКС ТЕРАПИЯ АФЗАЛЛИГИНИ ТАҲЛИЛ ЭТИШ

В.В. ОВЧАРУК, А.В. БОЙЧУК, О.И. ХЛИБОВСКАЯ

И.Я. Горбачевский номидаги Тернополь Давлат медицина университети, Украина, Тернополь

ANALYSIS OF EFFICIENCY OF INTEGRATED THERAPY OF PREGNANCY WITH DYSFUNCTION PLACENTS

V.V. OVCHARUK, A.V. BOYCHUK, O.I. KHLIBOVSKAYA

Ternopil State Medical University named after I.Ya. Gorbachevsky, Ukraine, Ternopil

Плацентар дисфункцияси бўлган 65 нафар ҳомиладор аёл комплекс терапия натижалари таҳлил этилди. Ҳомиладорлик физиологик кечаётган 30 нафар аёл назорат гуруҳини ташкил этди. Гестация даврнинг 32-36 ҳафтасидаги 65 нафар ҳомиладор аёл асосий гуруҳни ташкил этди. Уларда ультратовуш скрининги натижасида плацентар дисфункция аниқланди. Плацентар дисфункцияда даволашга левокарнитин ва L-аргинин жорий этилиши натижасида ҳомила функционал ҳолати яхшиланди ва ҳомиладорлик давомийлиги узайтирилди.

Калим сўзлар: ҳомиладорлик, плацентар дисфункцияси, ҳомила, плацентометрия, ультратовуш текшириши, Левокарнитин, L-аргинин.

The results of complex therapy in 65 pregnant women with placental dysfunction are analyzed. The control group consisted of 30 women with a physiological pregnancy. The main group consisted of 65 pregnant women in the gestation period of 32-36 weeks, in whom placental dysfunction was diagnosed as a result of ultrasonic screening. The inclusion of levocarnitine and L-arginine in therapy with placental dysfunction can effectively stabilize the functional state of the fetus and prolong the prolongation of pregnancy.

Key words: pregnancy, placental dysfunction, placentometriya ultrasound, fetus, Levokarnitin, L-arginine.

Введение. Среди основных критериев, отражающих состояние социально-экономического благополучия населения страны, уровень детской заболеваемости и смертности имеет первостепенное значение. Плацентарная дисфункция (ПД) играет огромную роль в структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности [1, 2, 3, 5]. За данными литературы, нарушение роста и функционального состояния плода в антенатальном периоде, является причиной снижения адаптации новорожденного в неонатальном периоде, высокой заболеваемости, нарушение нервно-психического развития ребенка. В дальнейшем многочисленные научные исследования убедительно показали риск сердечно-сосудистых заболеваний, нарушение толерантности к глюкозе и развитие сахарного диабета [2, 3, 4].

Патогенез ПД сложный и связан с основными этапами развития беременности: имплантация, инвазия цитотрофобласта, гестационной перестройкой спиральных артерий, становлением маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения, функционированием плаценты [2, 3, 4]. Плацентарная дисфункция (ПД) и развитие задержки роста плода (ЗРП), одна из главных причин перинатальной заболеваемости и смертности в современном акушерстве [1, 3]. Диагно-

стика плацентарной дисфункции требует не только наблюдения но и воздействия на плаценту. Многочисленные публикации отечественных и зарубежных исследователей посвящены эффективности медикаментозных и немедикаментозных методов лечения ПД. Системное патологическое состояние эндотелия рассматривается, как особо значимое и ключевое в генезе плацент-ассоциированных сосудистых осложнений гестации [6, 5, 9], границы сосудистой катастрофы затрагивают не только маточно-плацентарный комплекс, их дисбаланс приводит к нарушению фетоплацентарного роста [3,4,5]. Эндотелий - орган внутренней секреции, регулирующий тонус сосудов, защищает их от негативного воздействия циркулирующих клеток и субстанций, контролирует транспортировку растворимых веществ в клетки сосудистой стенки, осуществляет контроль иммунных, воспалительных и репаративных процессов, поддерживает баланс местных процессов гемостаза [6, 7]. Указанные функции эндотелия реализует путем синтеза и выделения биологически активных соединений [6, 5, 9]. Эндотелиальная дисфункция сопровождается осложнениями беременности, родов, так или иначе связанные с плацентарным фактором и нарушениями сосудистой адаптации при беременности [4]. По данным мно-

гочисленных исследований изучена роль NO в поддержке базального тонуса сосудов, стабилизации реологических свойств крови, уменьшение проницаемости сосудистой стенки. Известно, что в человеческом организме NO синтезируется из аминокислоты L-аргинина под влиянием NO-синтетазы, подавляет синтез эндотелина-1, который способствует вазоконстрикции и стимулирует пролиферацию и миграцию гладких миозитов сосудистой стенки, является морфологическим субстратом нарушения фето-плацентарного кровотока при плацентарной дисфункции [3, 4, 5]. За литературными данными, основные звенья патогенеза ПД при дефиците NO это вазоконстрикция и снижение маточно-плацентарного кровотока, нарушение гемодинамики и образования активных форм NO, которые, повреждая эндотелий, снижают функциональные возможности плаценты [3,4,5]. Изучается влияние биорегуляторных системы L-аргинин- NO на маточно-плацентарный кровоток развитие внутриутробного плода. L-аргинин способствует внутриутробному росту плода за счет повышения уровня NO и улучшения кровообращения в артериях пуповины. Левокарнитин в условиях нормального кислородного обеспечения переводит метаболизм клеток на окисление жирных кислот как наиболее энергоемкого субстрата, а в условиях гипоксии L-карнитин выводит токсические метаболиты жирных кислот из митохондрий, переводя метаболизм клетки на окисление глюкозы, осуществляя таким образом антигипоксическое действие. Учитывая роль эндотелиальных нарушений в патогенезе развития ПД, патогенетически оправдано использовать препараты донаторов оксида азота (аргинина гидрохлорида) в комплексе с левокарнитином («Тиворель», Юрия-фарм) для улучшения метаболизма плацентарной ткани, что позволит улучшить внутриутробное состояние плода в утробе матери. Левокарнитин - патогенетически обоснованный препарат для применения у беременных с дисфункцией плаценты, учитывая анаболическое действие препарата, его адаптивное воздействие на ткани в условиях гипоксии.

Цель работы: разработать комплексный метод терапии плацентарной дисфункции и оценить его эффективность для снижения перинатальных потерь.

Материалы и методы. Для решения поставленных задач нами проведено исследование 52 беременных (основная группа), у которых в сроке беременности 32-36 недель при ультразвуковом исследовании выявлено плацентарная дисфункция. Контрольную группу составили 30 беременных с физиологическим течением беременности, родивших живых доношенных детей с массо-ростовыми характеристиками соответственно гестационному возрасту. Анамнестиче-

ские данные были получены путем личного собеседования с пациентками, а также выписки необходимых сведений из стационарных и диспансерных карт беременных, историй родов, историй развития новорожденных.

В комплексную терапию включали комбинированный препарат «Тиворель» (1 мл 42 мг аргинина гидрохлорида и 20 мг левокарнитину) в форме раствора для инфузий по 100 мл один раз в сутки курсом 7 дней внутривенно и в дальнейшем применяли сироп пероральный - аргинина гидрохлорида («Тивортин») в дозе 5 мл 3-4 раза в сутки и раствор левокарнитина («Алмиба») 10 мл (100 мг/мл левокарнитина) перорально два раза в день курсом 14 дней. Состояние внутриутробного плода и эффективность комплексной терапии оценивали за данными ультразвукового исследования, кардиотокографии. УЗИ проводили на аппарате Voluson-730 с оценкой биометрических показателей плода, определение биофизического профиля плода, до лечения и через 2 недели после лечения. Определяли антропометрические показатели: бипариетальный размер (БПР), лобно-затылочный размер, окружность живота (ОЖ), длину бедра, соотношений БПР к ОЖ. При плацетогграфии оценивали локализацию плаценты, толщину ее и степень зрелости за Grannum. Для записи кардиотокограм использовали мониторинг наблюдения за состоянием матери и ребенка Cadence Basic и фетальный монитор Qiston BT-350 LCD. Запись проводили в течение 30 минут. Для анализа кардиотокограм использовали шкалу W. Fisher и соавт., 1976. Оценка в 8-10 баллов отвечала нормальной КТГ, 5-7 баллов указывают на начальные страдания состояния плода, 4 балла и меньше указывали на выраженные нарушения плода [7]. Исследования уровней гормонов (хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), эстриола (ЕЗ), плацентарного лактогена (ПЛ)) позволило оценить состояние фетоплацентарного комплекса (ФПК) у беременных. Изучение гормональной функции ФПК беременных проводили на 32 неделе гестации. ХГЧ, ПЛ и ЕЗ определяли радиоиммунологическим методом в сыворотке крови беременных. Исследование уровня гормонов осуществляли с помощью стандартных наборов реактивов "РИА-ХГ-4" (Словения), "РИО-ПЛ - 125. Для оценки эндотелиальной функции определяли содержание в крови женщин NO₂ по методу Грисса (F.Lyall и соавт., 1995). Для определения достоверности разности средних величин использовался критерий Стьюдента (t) для выборок разного объема (n).

Результаты и их обсуждение. Возраст беременных составил ($26,2 \pm 0,2$) в основной группе и в контроле ($26,9 \pm 0,1$) лет. Анализ течения предыдущих беременностей обследованных групп выявил, что количество родов превышало

количество беременностей, закончившихся искусственным прерыванием беременности: в основной группе в 2,9 раза и в контрольной - в 2,1 раза. При изучении репродуктивного анамнеза было установлено, что данная беременность была первой в 19 женщин (63,3 %) контрольной группы и у 45 (86,5 %) основной. Необходимо отметить, что беременные основной группы принадлежали к группе высокого риска (10 и более баллов) за течением беременности, а в контрольной - к низкой. Течение беременности у женщин основной группы чаще осложнялась угрозой прерывания в ранних сроках, кровянистыми выделениями из половых путей, ранними гестозами.

При сравнительном анализе гормонального профиля беременных, с задержкой роста плода, в III триместре было установлено, что в основной группе уровень плацентарных гормонов оказался достоверно ниже, чем в контрольной ($p < 0,05$). В частности, уровень ХГ был в 1,34 раза ниже показателей контрольной группы.

Аналогичная тенденция наблюдалась и при исследовании уровня ПЛ, в первой группе был ниже в 1,6 раза по сравнению с контролем. Установлена достоверная разница в показателях уровня прогестерона: в первой группе он был в среднем в 1,2 раза ниже показателей контрольной

группы ($p < 0,05$). Обращало на себя внимание снижение уровня фетальных гормонов, так содержание эстриола у беременных I группы было достоверно ниже показателей контрольной группы ($p < 0,05$). Таким образом, изменения в гормональном статусе у беременных I группы характеризовались снижением уровня как фетальных, так и плацентарных гормонов, что свидетельствовало о наличии существенных изменений в синцитиотрофобласта и развитии плацентарной дисфункции. У пациенток, получавших комплексное лечение с применением L-аргинина и левокарнитина, показатели гормонального статуса практически не отличались от показателей беременных контрольной группы. Полученные данные позволяют утверждать, что уровень гормонопродуцирующей функции плаценты может служить диагностическим критерием для объективной оценки состояния беременной и плода, а также прогнозировать развитие осложнений.

Нами было изучено влияние проведенной нами комплексной терапии на функциональное состояние плода в обследуемых клинических группах. Критерием эффективности лечения была положительная динамика фетометрических параметров плода и его функциональное состояние по данным УЗИ, БПП и кардиотокографии.

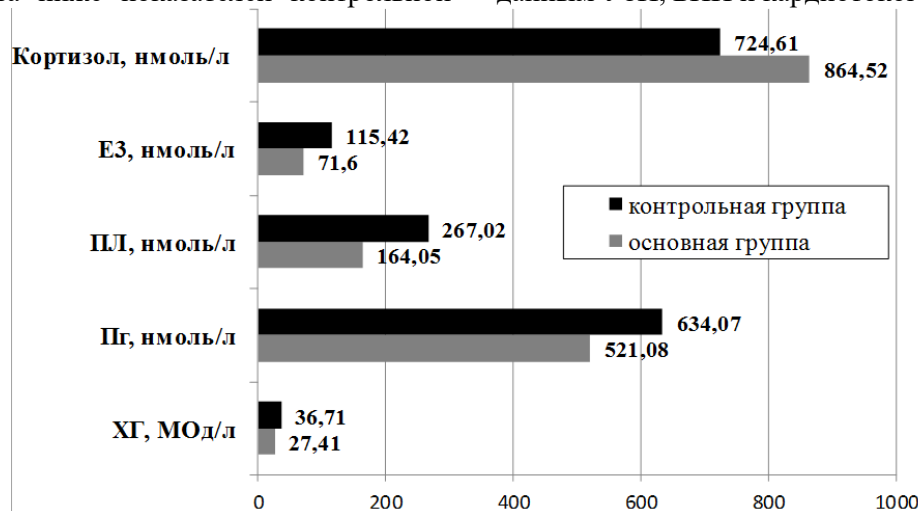


Рис. 1. Сравнительный анализ функционального состояния фетоплацентарного комплекса беременных обследуемых групп в сроке гестации 32-34 недели

В процессе исследования выявлена достоверная разница в данных исследований между основной и контрольной группой беременных. При ультразвуковой плацентографии степени зрелости плаценты по Grannum диагностированы маркеры функциональной недостаточности плаценты. Ускорение темпов созревания плаценты имело место в 35 % основной группы и в 12 % контрольной, утолщение плаценты в 36 % и 2 % соответственно. В основной группе диагностированы изменения в экзогенности базальной мембраны, также сочетались с расширением межворсинчатого пространства, которые эхографически определялись как по плодовой так и материнской

поверхности. Для комплексного исследования состояния плода нами в процессе лечения проводилось динамическое КТГ беременных основной и контрольной групп с 32 недель беременности. Данные представлены в таблице 1. При поступлении в стационар при изучении КТГ было отмечено снижение БЧСС: в основной группе до $(128,2 \pm 0,44)$ уд/мин, в контроле $(142,5 \pm 2,45)$ уд/мин, ($p < 0,05$), что свидетельствует о напряжении компенсаторных возможностей, направленных на оптимизацию оксигенации тканей (табл.1). КТГ беременных с ПД характеризуются достоверным уменьшением базальной частоты сердечных сокращений плода, сниженной амплитудой, умень-

шением количества акцелераций, наличием децелераций.

В зависимости от степени нарушений в ФПК за 30 минут наблюдения уменьшалось количество акцелераций, составляя в основной группе - $(1,12 \pm 0,03)$, тогда как в контрольной группе показатель составил $(5,91 \pm 0,11)$. Монотонный ритм наблюдали у 11 (21,2 %) беременных основной группы. После проведенной комплексной терапии БЧСС: в основной группе составила $(138,2 \pm 2,11)$ уд/мин, в контроле $(142,5 \pm 2,45)$ уд/мин, ($p < 0,05$). Состояние плода после ком-

плексной терапии улучшилось, чем свидетельствует средняя оценка БПП $(8,9 \pm 0,1)$ (до лечения - $(6,9 \pm 0,3)$) (табл. 2).

Основным результатом лечения ПФ следует считать не только показатели фетометрии или других инструментальных методов оценки состояния плода, но и перинатальные исходы. Известно, что новорожденные с ПФ составляют группу риска по перинатальной заболеваемости и смертности, а также имеют позже многочисленные проблемы психофизического развития.

Таблица 1.

Оценка КТГ у беременных с плацентарной дисфункцией (F. Fisher (1976))

Показатель	Контрольная группа	основная группа	основная группа
		До лечения	После лечения
Базальный ритм частоты сердечных сокращений, уд / мин	$142,5 \pm 2,45$	$128,2 \pm 0,44^*$	$138,2 \pm 2,11$
Вариабельность частоты	$6,34 \pm 0,18$	$3,21 \pm 0,15^*$	$5,31 \pm 0,12$
Амплитуда осцилляций	$18,9 \pm 0,16$	$6,16 \pm 0,22^*$	$13,4 \pm 0,11$
Количество акцелераций за 30 мин	$5,91 \pm 0,11$	$1,12 \pm 0,03^*$	$4,91 \pm 0,09$
Децелерации	отсутствуют	Спонтанные, ранние	отсутствуют

Примечание. * - разница достоверна по сравнению с контролем, $p < 0,05$

Таблица 2.

Оценка внутриутробного состояния плода по данным БПП

Состояние плода	Контрольная группа (n = 30)		Основная группа (до лечения) (n = 52)		Основная группа после лечения (n = 50)	
	Абс.	%	Абс.	%	абс	%
Удовлетворительное (7-10 баллов)	30	100,0	33	63,5	44	88,0
сомнительный (5-6 баллов)	-	-	18	34,6	6	12,0
Угрожающий (4 и менее баллов)	-	-	1	1,9		
Средняя оценка БПП (баллы)	$9,5 \pm 0,4$		$6,9 \pm 0,3^*$		$8,9 \pm 0,1$	

Примечание. * - разница достоверна по сравнению с контролем, $p < 0,05$

Роды являются кульминацией гестационного процесса, что в конечном итоге отражает адекватность компенсаторно-приспособительных механизмов в функциональной системе «мать-плацента-плод». Сравнительная характеристика течения родов у обследуемых групп выявила, что применение комплексной терапии позволило увеличить количество нормальных родов за счет снижения удельного веса патологических. Отсутствует достоверная разница в количестве нормальных родов между основной группой и контролем. В качестве осложнений течения родов отмечено преждевременный разрыв плодного пузыря, первичной и вторичной слабостью родовой деятельности. Оперативная помощь в родах применялась в основной группе у 11 (21,2 %) случаев в контроле в -2 (6,7 %). Общая кровопотеря в родах составила в основной - $(302,0 \pm 21,0)$ мл, в контрольной группе - $(230,1 \pm 16,0)$ мл. Патологическое течение послеродового периода не наблюдалось. Изучение состояния новорожденных оценивалось по показателям массы тела и соответствия срока гестации, по шкале Апгар до конца первой и 5 минут после рождения, необходимости

респираторной поддержки и неонатальным осложнениям на основе метода родоразрешения и особенностей течения родов. Роды в группах сравнения состоялись в 36 - 40 недель беременности и средний срок гестации достоверно не отличался. Частота родоразрешения путем операции кесарева сечения статистически не отличалась в группах сравнения, позволило корректно проводить сравнительную оценку перинатального результата. Нами были обследованы 50 новорожденных от матерей основной группы, а также 30 новорожденных контрольной группы. В контрольной группе беременных роды были срочными и завершились рождением живых доношенных детей со средней массой (3453 ± 50) г, из них 29 (90,0 %) детей родились без признаков асфиксии с оценкой по Апгар 8-10 баллов, 1 (10,0 %) детей - в асфиксии легкой степени с оценкой по Апгар 6-7 баллов. В основной группе у 100 % женщин беременность закончилась срочными родами с рождением живых доношенных детей с массой тела (3100 ± 35) г и оценкой за Апгар 8-10 баллов. В среднем на 1 минуте оценка по шкале Апгар в контрольной группе составила $(8,72 \pm 0,12)$ балла,

в основной группе ($8,46 \pm 0,08$) балла ($p < 0,05$). На 5 минуте: контрольная группа - ($9,01 \pm 0,12$), основная группа ($8,73 \pm 0,08$) ($p < 0,05$).

Проведенный анализ течения беременности и родов у обследуемой группы беременных по сравнению с контролем показывает, что применение у беременных с ПД комплексной терапии: Тиворель 100 мл внутривенно, с переходом на пероральный - аргинина гидрохлорида в дозе 5 мл 3-4 раза в сутки и раствор левокарнитина («Ал-миба») 10 мл (100 мг/мл левокарнитина) позволяет улучшить внутриутробное состояние плода, предупредить развития задержки развития плода, создает возможности пролонгировать беременность. Эффективность предложенного лечебно-профилактического комплекса, позволяет тормозить переход стадии компенсаторных возможностей ФПК в клиническую фетоплацентарную дисфункцию со срывом компенсаторных возможностей и задержкой развития плода.

Выводы. 1. Таким образом, проведенные нами исследования позволяют сделать следующие выводы: плацентарная дисфункция сопровождается значительными гемодинамическими изменениями в фето-плацентарном комплексе. 2. Кардиотограммы у беременных плацентарной дисфункцией характеризуются достоверным уменьшением базальной частоты сердечных сокращений плода, сниженной амплитудой, уменьшением количества акцелераций, наличием децелераций. 3. Эффективность предложенного лечебно-профилактического комплекса, позволяет тормозить переход стадии компенсаторных возможностей ФПК в клиническую фетоплацентарную дисфункцию со срывом компенсаторных возможностей и задержкой развития плода. 4. Применение аргинина гидрохлорида и левокарнитина в терапии плацентарной дисфункции позволяет эффективно стабилизировать функциональное состояние плода и пролонгировать беременность на 2-4 недели.

Литература:

1. Gardosi, J. Preventing stillbirths through improved antenatal recognition of pregnancies at risk due to fetal growth restriction / J. Gardosi [et al.] // Public Health. – 2014. – Vol. 128, № 8. – P. 698-702.
2. Barker, D. J. Placental programming of chronic diseases, cancer and lifespan: a review // Placenta. – 2013. – Vol. 34, № 10. – P. 841-845.
3. Ritz, E. Prenatal programming-effects on blood pressure and renal function / E. Ritz [et al.] // Nat. Rev. Nephrol. – 2011. – Vol. 7, № 3. – P. 137-144.
4. Sebire, N. J. Correlation of placental pathology with prenatal ultrasound findings / N. J. Sebire, W. Sepulveda // J. Clin. Pathol. – 2008. – Vol. 61, № 12. – P. 1276-1284.
4. Mierzynski R1 Intra-uterine Growth Retardation as a Risk Factor of Postnatal Metabolic

Disorders/Mierzynski R1[et al.] // Curr Pharm Biotechnol. – 2016. – Vol. 17, № 7. – P. 587-596.

5. Ульянина Е.В. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в прогнозе сосудистых нарушений у беременных с синдромом задержки развития плода / Е.В. Ульянина, И.Ф. Фаткуллин // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 2. – С. 220-223.

6. Тимохина Е.В. Патогенетические механизмы развития синдрома задержки роста плода и проблемы лечения / Е.В. Тимохина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 17-20.

7. Стрижаков, А.Н. Критическое состояние плода: определение, диагностические критерии, акушерская тактика, перинатальные исходы / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, М.А. Карданова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 5-14.

8. Стрижаков, А.Н. Плацентарная недостаточность: Патогенез.

Прогнозирование. Диагностика. Профилактика. Акушерская тактика: монография / А.Н. Стрижаков, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков. – Самара: ООО «Офорт», 2014. – 239 с.

9. И.С. Липатов Прогнозирование плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков // Саратовский научно-медицинский журн. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 52-59.

10. Маркін Л.Б. Діагностично-профілактичні заходи при затримці функціонального диференціювання плаценти // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 5. – С. 63–67.

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БЕРЕМЕННЫХ С ДИСФУНКЦИЕЙ ПЛАЦЕНТЫ

В.В.ОВЧАРУК, А.В. БОЙЧУК,
О.И. ХЛИБОВСКАЯ

Проанализированы результаты комплексной терапии у 65 беременных женщин с плацентарной дисфункцией. Контрольную группу составило 30 женщин с физиологическим течением беременности. Основную группу составили 65 беременных в сроке гестации 32-36 недели, у которых за результатами ультразвукового скрининга диагностирована плацентарная дисфункция. Включение в терапию левокарнитина и L-аргинина при плацентарной дисфункции позволяет эффективно стабилизировать функциональное состояние плода и продолжить пролонгирование беременности.

Ключевые слова: беременность, дисфункция плаценты, плод, плацентометрии, ультразвуковое обследование, Левокарнитин, L-аргинин.