

УДК: 618.146–007.17–085+616.98:578.827.1]–085

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ С АВО-ИММУНИЗАЦИЕЙ

Чориева Гулчехра Зулфикаровна

Кафедра акушерства и гинекологии №2,
Ташкентской медицинской академии, Узбекистан
e-mail: gulchehra1505@mail.ru

Садикова Дилфуза Равшанбековна,

Кафедра акушерства и гинекологии №2,
Ташкентской медицинской академии, Узбекистан

Садуллаева Умида Азимовна

Кафедра акушерства и гинекологии №2,
Ташкентской медицинской академии, Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Под наблюдением были 32 беременными с диагнозом плацентарная дисфункция у беременных с АВО-иммунизацией, получавшие во время беременности лечение с L-аргинином и низкомолекулярным гепарином. Во время беременности об эффективности проведенных лечебно-профилактических мероприятий судили по результатам БФПП, его итоговой оценке, состояния детей при рождении, течению раннего неонатального периода. Перинатальная смертность в группе с плацентарной дисфункцией при АВО иммунизации, получавших лечение снизилась в 21 %, из них антенатальная смертность - в 2,3 раза, постнатальная – в 1,6 раза.

Ключевые слова: ABO-иммунизация, биофизический профиль плода, плацентарная дисфункция, L-аргинин, низкомолекулярный гепарин.

ABO-IMMUNIZATSIYASI BO‘LGAN HOMILADORLARDA PLATSENTA DISFUNKTSIYANING METABOLIK DAVOSI

Chorieva G.Z., Sadikova D.R., Sadullaeva U.A.

Toshkent tibbiyot akademiyasi,
Oilaviy tibbiyotda akusherlik va ginekologiya kafedrası

REZYUME

Homiladorlik paytida L-arginin va past molekulyar og‘irlikdagi geparin bilan davolangan ABO-immunizatsiya bo‘lgan homilador ayollarda platsenta disfunktsiyasi tashxisi qo‘yilgan 32 homilador ayol kuzatildi. Homiladorlik paytida terapevtik va profilaktika choralarining samaradorligi BFP natijalari, uning yakuniy bahosi, tug‘ilish paytida bolalarning holati va erta neonatal davr kursi bo‘yicha baholandi. Davolash qilingan ABO immunizatsiyasi bilan platsenta disfunktsiyasi bo‘lgan guruhda perinatal o‘lim 21 foizga kamaydi, shundan antenatal o‘lim 2,3 baravar, tug‘ruqdan keyingi o‘lim 1,6 baravar kamaydi.

***Kalit so‘zlar:** ABO- immunizatsiya, homila biofizik profili, platsenta disfunktsiyasi, L-arginin, past molekulyar geparin.*

METABOLIC THERAPY FOR PLACENTAL DYSFUNCTION IN PREGNANT WOMEN WITH ABO-IMMUNIZATION

Chorieva G.Z., Sadikova D.R., Sadullaeva U.A.

Department of Obstetrics and Gynecology in Family Medicine, Tashkent Medical
Academy, Tashkent

SUMMARY

32 pregnant women with a diagnosis of placental dysfunction in pregnant women with ABO-immunization who received treatment with L-arginine and low molecular weight heparin during pregnancy were monitored. During pregnancy, the effectiveness of the therapeutic and preventive measures carried out was judged by the results of the BFPP, its final assessment, the condition of children at birth, and the course of the early neonatal period. Perinatal mortality in the group with placental dysfunction with ABO immunization, who received treatment, decreased by 21%, of which antenatal mortality - by 2.3 times, postnatal mortality – by 1.6 times.

Key words: *ABO immunization, fetal biophysical profile, placental dysfunction, L-arginine, low molecular weight heparin.*

Актуальность.

ГБ плода и новорожденного, обусловленная изосерологической несовместимостью между матерью и плодом по различным эритроцитарным антигенам, остается актуальной проблемой современной перинатологии (12,13,15). Несвоевременная диагностика ГБ и ее неадекватная терапия приводит к инвалидизации ребенка, обусловленной изменениями иммунологической реактивности, вследствие чего возможна антенатальная гибель плода (3,4,16).

За последние годы в мире произошло снижение перинатальной смертности от ГБ: с 50 до 25% – за счет обменных трансфузий, с 16 до 13% – с внедрением амниоцентеза, с 25 до 16% – при раннем родоразрешении, до 3% и менее – после начала применения инвазивных методов диагностики и лечения (внутриматочные трансфузии, кордоцентез). Однако полностью предупредить заболеваемость и смертность новорожденных при данной патологии не удастся (6). Развивающиеся хронические гипоксические состояния фетоплацентарного комплекса, обусловленные иммунологической несовместимостью, приводят к стойкому синдрому вторичной плацентарной дисфункции (5,13). При

плацентарной дисфункции беременность практически протекает с осложнениями. По данным литературы, частота ПД при привычном невынашивании колеблется от 50 до 77%, при соматической патологии 24-45%, при гестозах она составляет 30,6% (4,14). Основу патогенеза при плацентарной дисфункции составляют нарушения маточно-плацентарного кровотока, а непосредственно клинические проявления обусловлены гипоксией и/или задержкой роста плода. Последняя занимает четвертое место в структуре перинатальной заболеваемости и смертности, и признаки ее выявляются у 10% детей, родившихся живыми (1,10,12). При несовместимости крови матери и плода по АВО системе чаще нарушается созревание плаценты. Плацента играет динамичную роль в процессах взаимодействия организмов – матери и плода. Повышенный темп развития плаценты, потребности плода сопровождаются особыми требованиями к метаболическим процессам, лежащим в основе функциональной деятельности плаценты. Исследование метаболических процессов в плаценте при физиологической беременности дает представление о путях их координации в системе мать-плацента-плод (8,10). Постоянно растут научные работы, посвященные роли протеолиза в формировании метаболических и детоксицирующих функций плаценты (7,11). Изучение нарушений метаболизма в плаценте при АВО иммунизации беременных может служить моделью для изучения основных механизмов, представляющих собой срыв адаптационно-гомеостатических реакций поддержания обмена между организмами матери и плода.

Под влиянием ЭИ в системе мать-плацента-плод формируется «патологическая система регуляции», которая способствует развитию плацентарной дисфункции, осложнениям течения беременности, родов, рождению маловесных детей и определяет высокую частоту развития ГБН у новорожденных (2,9).

Применяемые лекарственные препараты способствуют только стабилизации патологического процесса и поддержанию компенсаторно-приспособительных механизмов на уровне, позволяющем обеспечить пролонгирование беременности до возможного оптимального срока родоразрешения, но полностью избавить беременную от плацентарной дисфункции не представляется возможным [1,8].

Поиск новых методов коррекции эндогенной интоксикации у беременных способствовал включению в терапию эфферентных методов, которые способствуют удалению токсических веществ из организма беременной и могут значительно улучшить состояние органов и систем естественной детоксикации, пролонгировать беременность и получить более жизнеспособное потомство.

Материалы и методы.

Третью группу исследуемых составили 32 беременных с АВО иммунизацией в возрасте от 19 до 37 лет. Результаты исследований требуют проведения оценки состояния плода и новорожденного, а также контроля эффективности мер профилактики и лечения патологических изменений в организме матери.

В виду того, что в 6 случаях беременность у этой группы прервалась в сроки раньше 28 недель, оценка фетометрии проводилась из 32 только 26 беременным до и после лечения при дородовой подготовке в 36-37 недель. 32 беременные с АВО иммунизацией получали L-аргинин (тивортин, аминар) 100,0 мл 1 раз в сутки 10 дней, затем по 5 мл 4 раза в сутки 20 дней; низкомолекулярный гепарин (эноксапарин, надропарин кальция) 1 раз в сутки в зависимости от массы тела 7 дней. Терапия проводилась трижды в сроки

беременности: 16-18; 24-26; 36-37 недель, со срока установления диагноза АВО-иммунизации.

Нормальные показатели наблюдались в 1,3 раза чаще у беременных после лечения (см. Рис.1.). Кардиотохограмма в 2/3 случаях показала патологические изменения, которые проявлялись эпизодами с частотой сердечных сокращений от 151 до 170 ударов в минуту. Это наблюдалось более чем в половине случаев (52,5%) патологических кардиотохограмм, более выраженная тахикардия наблюдалась в 12,5%, а нестабильный, трудно интерпретируемый ритм - в 11,9% случаев. Патологические параметры КТГ были снижены в 1,1 раза, но в 10 раз превышали таковые в группе контроля, нормальные показатели увеличились после лечения в 1,5 раза.

Нормальная частота дыхательных движений плода в данной группе встречалась в 2,5 раза чаще (11,5%), чем в группе беременных до лечения. Наиболее часто - в 68% исследований наблюдались укороченные до 30-59 сек. эпизоды дыхательных движений, из них 22% с элементами тахипноэ (более 60 в минуту), икотообразные дыхательные движения были в 5%, брадипноэ отмечалось у 5% плодов.

Наиболее выраженные отклонения в 88,5% наблюдались со стороны двигательной активности плода, которые на 7,7% были ниже, чем до лечения.

Со стороны тонуса плода наиболее часто (65,4%) имело место неполное возвращение в исходное положение сгибания, а нормальный тонус плода регистрировался в 34,6% случаев. Структурное состояние плаценты улучшилось в 1,2 раза, наиболее часто выявлялось опережение степени зрелости плаценты (ее старение) с патологическими включениями в структуре – 14,2%. Истончение наблюдалось в 10,2%, отек – в 16,7% случаев. У 12,8% беременных отмечалось отставание степени зрелости плаценты.

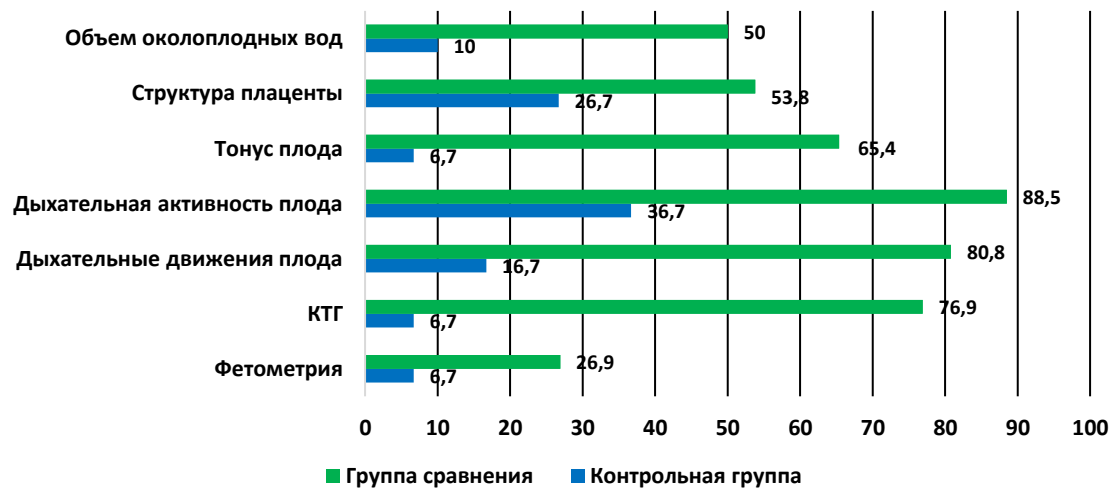


Рисунок 1. Оценка БФП у беременных с АВО-иммунизацией получавших лечение

Патологический объем околоплодных вод в равных количествах отмечался в виде умеренного многоводия и маловодия, в 1,2 раза реже.

Проведенные исследования кардиотохограмм у беременных с АВО-иммунизацией свидетельствуют о развитии у плода при данной патологии хронической гипоксии, что является результатом нарушения маточно-плацентарного кровообращения и снижения компенсаторных возможностей самого плода к концу беременности.

Допплерометрическое исследование фетоплацентарного кровотока проведено также 26 беременным в третьем триместре беременности.

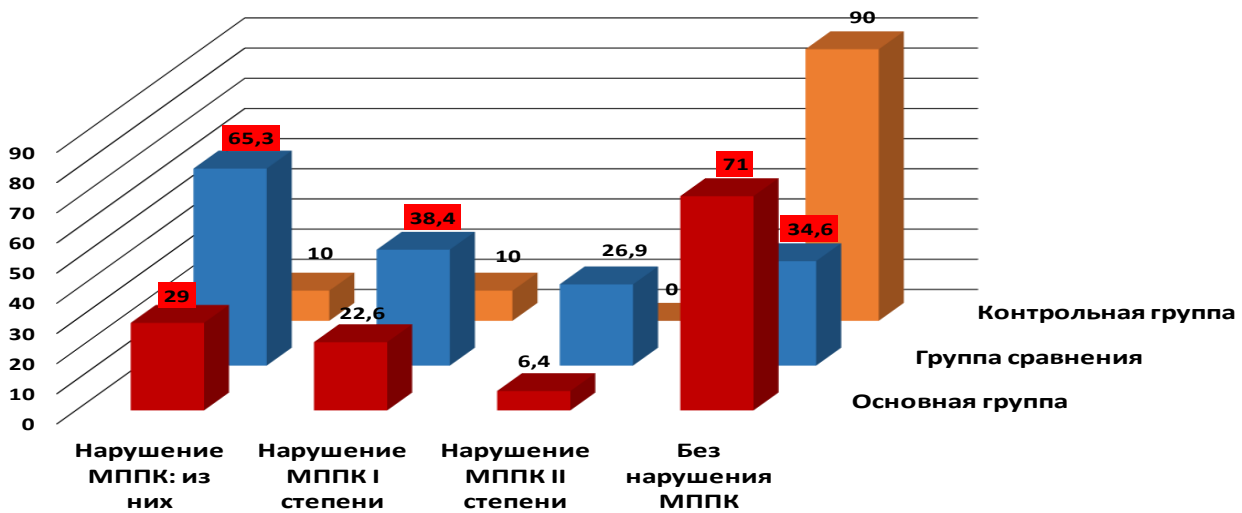


Рисунок 2. Допплерометрическое исследование фетоплацентарного кровотока, (%)

У 17 (65,4%) из 26 беременных с АВО иммунизацией, получивших лечение (рис.2) выявили нарушения кровотока в системе мать-плацента-плод, 7 новорожденных (26,9%) родились с низкой оценкой по шкале Апгара на 5 минуте, у 10 новорожденных (38,4%) оценка по шкале Апгара на 5 минуте была выше 7 баллов.

В группе без нарушения кровотока в фетоплацентарной системе в 2 (7,7%) случаях новорожденные родились с оценкой по шкале Апгара ниже 7 баллов на 5 минуте и в 7 (26,9%) случаях – выше 7 баллов на 5 минуте. Из 10 беременных с нарушениями фетоплацентарного кровотока I степени рождение детей с оценкой по шкале Апгара на 5 минуте ниже и выше 7 баллов были в равном количестве (см. табл.1).

В группе с нарушением маточно-плацентарного кровотока II степени из 7 (26,9%) случаев в 2 (7,7%) наблюдалось рождение детей с оценкой по шкале Апгара ниже 7 баллов на 5 минуте, в 5 (19,2%) случаях - выше 7 баллов.

Из доплерометрических данных выявлено, что после терапии нарушения МППК снизилось в 1,2 раза, из них нарушение МППК I степени увеличилось в

1,1 раза за счет уменьшения нарушений МППК II степени в 1,7 раза чем в группе до лечения.

Нарушения МППК исчезло у 7,7 % беременных в группе получивших лечение.

Полученные данные оценки ФПК в соотношении с оценкой по шкале Апгар свидетельствуют о том, что проведенная трижды терапия беременным с АВО иммунизацией позволяет улучшить состояние фетоплацентарного комплекса.

Снижение ростовесовых показателей новорожденных коррелировало со состоянием тяжести гемолитической болезни.

Так масса тела новорожденных с легкой формой ГБ в среднем составила $3250,4 \pm 103,3$ г. Средний рост – $51,5 \pm 0,59$ см. Новорожденные со средней тяжестью заболевания имели вес $3135,6 \pm 65,27$ г, рост – $51,65 \pm 0,25$ см, а с тяжелой формой ГБН масса тела составила $2990,32 \pm 97,65$ г и средний рост – $50,88 \pm 0,40$ см.

Средняя оценка по шкале Апгара составила 7,7 баллов (табл. 1). После проведенной терапии в 6 раз больше новорожденных родились доношенными с оценкой по шкале Апгар на 1-5-й минуте 8-10 баллов, доношенные новорожденные, но с оценкой 6-7 баллов во группе сравнения были в 5,7 раза больше чем в контрольной группе.

По шкале Апгара на 8-10 баллов родились 46,2% новорожденных. Из них в асфиксии легкой степени родились 38,5%, в равных количествах родились со среднетяжелой степени и без признаков жизни по 7,7% новорожденных. Оценка состояния новорожденных по шкале Апгара показала определенную зависимость между степенью тяжести ГБ и асфиксией новорожденных.

Таблица 1.

Оценка новорожденных по шкале Апгар при АВО-иммунизации после лечения

Баллы	Контрольная группа, (n=30)		Группа сравнения, (n=26)	
	абс.	%	абс.	%
0	0	0	2	7,7±5,3
1-3	0	0	0	0
4-5	0	0	2	7,7±5,3
6-7	2	6,7±4,6	10	38,5±9,7*
8-10	28	93,3±4,6	12	46,2±10,0***
Всего	30	100,0	26	100,0
Средний балл	9,8±0,44		7,7±0,26***	
Примечание:	*-различия относительно данных контрольной группы значимы (*-P<0,05, ***-P<0,001)			

Так, при легкой форме ГБ чаще наблюдалась асфиксия 1 степени и полученная терапия для улучшения состояния новорожденных, поддержания компенсаторных механизмов и рождения здоровых детей оказалась недостаточно эффективной.

В первые сутки после рождения к груди были приложены 58,3% новорожденных.

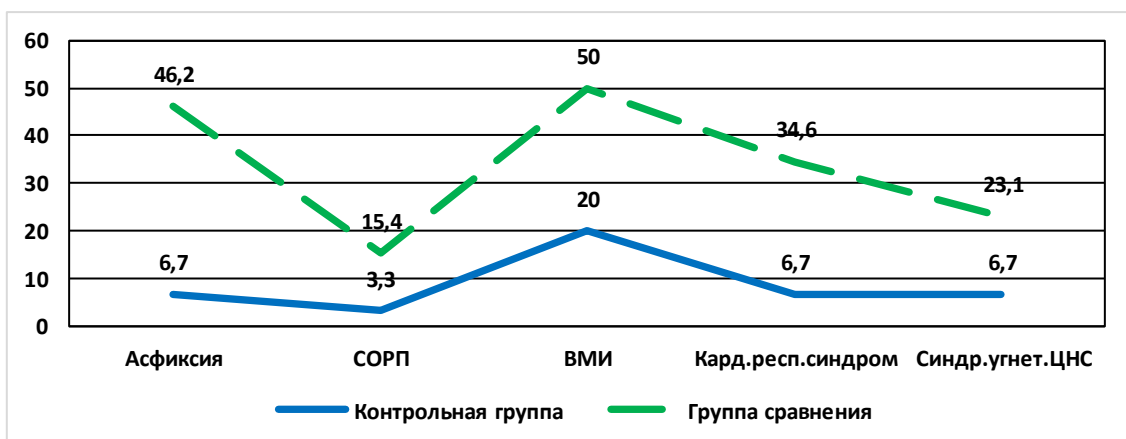


Рисунок 3. Состояние новорожденных у родильниц после терапии

Во II группе из 26 новорожденных 24 родились с ГБН, легкое течение гемолитической болезни отмечалась (Рис.3) – у 58,4% новорожденных, среднетяжелое и тяжелое в равных количествах – 20,8%. Наиболее часто встречалась желтушная форма гемолитической болезни новорожденных – у 18 (75,0%), затем анемическая форма – 5 (20,8%) и отечная форма – 1 (4,2%) заболевания.

Консервативное лечение ГБ проводилось 66,7% новорожденным с ГБН (см. табл.2). Заменное переливание крови произведено 33,3% новорожденным группы сравнения: однократное – 25,0%, дважды и три раза – 4,15%.

Таблица 2.

Анализ течения раннего неонатального периода в группе родильниц, получавших лечение

Показатель	Группа сравнения (n=26)	
	абс.	%
Здоровые новорожденные	2	7,7±5,3
ГБН, из них:	24	92,3±5,3
Желтушная форма	18	69,2±9,2
Анемическая форма	5	19,2±7,9
Отечная форма	1	3,8±3,8
Легкое течение	14	53,8±10,0
Среднетяжелое течение	5	19,2±7,9
Тяжелое течение	5	19,2±7,9
Операция ЗПК, в том числе:	8	30,8±9,2
Однократно	6	23,1±8,4
Двукратно	1	3,8±3,8
Трехкратно	1	3,8±3,8
Четырехкратно	0	0
Консервативное лечение	16	61,5±9,7
Приложен к груди, (сутки)	2,19±0,09	
Выписан из роддома, (сутки)	7,38±0,31	
Перевод на 2 этап выхаживания	1	3,8±3,8

В данной группе изучение биохимических показателей крови беременных показало, что отмечается улучшение конъюгационной способности печени, которое проявляется в снижении общего и фракции билирубина по отношению исходного уровня в среднем 1,2 раза.

В зависимости от тяжести ГБН уровень биохимических показателей таких как, билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ имели однонаправленную динамику повышения. При тяжелой форме заболевания отмечалось снижение показателя гемоглобина в 1,3 раза

Таким образом, у новорожденных второй группы, после антенатальной традиционной терапии, отмечалось улучшение конъюгационной, функциональной способности печени, в основном при легкой и среднетяжелой формах ГБН.

Анализ течения раннего неонатального периода произведен по 26 новорожденным, так как из 32 беременных – 6 имели самопроизвольный выкидыш до 28 недель.

Выздоровление имело место у 79,2% новорожденных. Улучшение состояния новорожденных с ГБН позволило во II группе на 1-2 сутки приложить к груди. Из них 83,3% новорожденных были выписаны домой в удовлетворительном состоянии, средний койко-день составил 7,38 дня, а 3,8% в связи с недоношенностью, переведены на второй этап выхаживания.

Летальный исход от ГБ наблюдался у 19,2% новорожденных. После терапии антенатальная смертность составила 7,7%, а постнатальная – 11,5%, а интранатальная смертность в группе получавших лечение не наблюдалась.

Заключение.

Из приведенных данных, можно заключить, что терапия с L-аргинином и низкомолекулярным гепарином дает определенный положительный эффект: повышает итоговую оценку БФПП, снижает частоту рождения детей с ГБ в асфиксии и перинатальную смертность, способствует более раннему прикладыванию к груди, позволяет уменьшить частоту досрочного

родоразрешения при гемолитической болезни и неблагоприятных перинатальных исходов и оказывает выраженный терапевтический эффект на состояние плода с ГБ, развивающегося в условиях плацентарной недостаточности, приводит к увеличению легких форм заболевания и исключению тяжелых форм, что свидетельствует об эффективности рекомендуемого нами метода лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович А.С., Пальцева А.И., Алексинский В.С. Особенности морфологии плаценты У беременных с фетоплацентарной недостаточностью // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины. Гродненский государственный медицинский университет (Гродно) №9. 2019. С.3-15.
2. Анташян Г. Г. Энтеросорбенты в лечении и профилактике гемолитической болезни плода и новорожденного // Медицинская наука и образование Урала. - № 4. – 2009. – С. 4-7.
3. Аряев М.Л., Васильченко Л.В., Мерикова Н.Л., Шевченко И.М. Клинико-биохимическое обоснование использования энтеросорбции у новорожденных с гемолитической болезнью // Перинатология и педиатрия 2(62)/2015. С. 86-89.
4. Барановская Ю.П. Клинико-иммунологические факторы формирования плацентарной недостаточности. 14.01.01-Акушерство и гинекология: Автореф. дис. канд. мед. наук - М., 2013. –23 с.
5. Гужвина Е.Н., Мамиев О.Б., Ильенко Л.И. Новые подходы к диагностике и коррекции плацентарной недостаточности // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - №6. 2012 - С. 11-16.
6. Керимова Э.А. и др. Динамика показателей врожденного и адаптивного иммунитета у плодов с гемолитической болезнью, обусловленной резус-конфликтом, перенесших однократное внутриутробное внутрисосудистое переливание крови // Российский вестник акушера-гинеколога 1, 2018. 15-18с.
7. Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Том 7, № 1. С. 52-59.

8. Неровня А.М., Киселев А.И. Морфогистологические особенности плацент при беременности, осложненной гестозом, и состояние здоровья новорожденных // Охрана материнства и детства.– 2012. №2 20.
9. Хардигов А.В., Петров С.В., Клишкин А.С., Лядвин А.Ю. Влияние эндогенной интоксикации при различных вариантах неосложненного пиелонефрита беременных на состояние маточно-плацентарно-плодового кровотока. // Акушерство и гинекология. – 2016.- №10.- С. 48-51.
10. Чориева Г.З., Камилджанова Д.К., Сагдуллаева У.А. Оценка и коррекция нарушений фетоплацентарного комплекса при АВО иммунизации // Новости дерматологии и репродуктивного здоровья. Ташкент. №3.2013-А.111-114с
11. Чермных С.В. и др. Синдром эндогенной интоксикации в акушерстве. Механизмы повреждающего действия бактериального эндотоксина // Медико-социальные проблемы семьи. Том 22, №2, 2017. 133-141с.
12. Bennardello F., Coluzzi S., Curciarello G., Todros T., Villa S.; Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) and Italian Society of Gynaecology and Obstetrics (SIGO) working group. Recommendations for the prevention and treatment of haemolytic disease of the foetus and newborn. Blood Transfus. 2015. 13(1):109-34. doi: 10.2450/2014.0119-14.
13. Chorjeva G., Sadikova D., Yuldasheva D., Sadullaeva U. A Retrospective Analysis of the Course of Pregnancy, Childbirth, the Postpartum Period and the Condition of Newborns in pregnant Women with ABO Immunization // Global journal of Medical Research: E –Gynecology and Obstetrics. Volume 20 Issue 2 Version 1.0 Year 2020 P.41-49
14. Daniela G. ABO blood group incompatibility and infertility: still an open debate// American Society for Reproductive Medicine. Vol. 107 no. 3. 2017
15. Qureshi H. BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn// Transfusion Medicine. 2014. British Blood Transfusion Society. P. 8-20.