

УДК 616.36-002-053.2:612.015.6

А.Х. Каримов, А.Г. Иванисова, Д.М. Давлетова

Современные взгляды на диагностику и лечение плацентарной дисфункции

Ташкентская медицинская академия, Узбекистан

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.2(74):13-18; doi 10.15574/PP.2018.74.13

Цель — изучить состояние фетоплацентарной системы у женщин во II и III триместрах беременности с хроническими заболеваниями (анемия + пиелонефрит), осложненными плацентарной дисфункцией; оценить эффективность проведенной терапии дисфункции плаценты.

Пациенты и методы. Исследование проведено на базе II клиники Ташкентской медицинской академии. В основную группу включены 60 женщин во II и III триместрах беременности с хроническими заболеваниями, осложненными плацентарной дисфункцией (проспективный анализ), в контрольную — 20 женщин с физиологически протекающей беременностью во II и III триместрах. Методы исследования: общеклинические, лабораторные исследования, которые входят в стандарты обследования беременных женщин в стационаре.

Результаты и выводы. Установлено, что своевременное введение в стандартную терапию препаратов L-аргинина позволяет предотвратить преждевременное созревание плаценты на 2,1%; при этом очаги некроза в плацентарной ткани образуются в 2 раза реже; признаки гипоксии — в 10 раз реже; очаги фиброза и дистрофические изменения — соответственно в 3,7 и 2,5 раза реже. Применение препарата положительно отразилось на перинатальных исходах в основной группе по сравнению с группой, не получавшей L-аргинин.

Ключевые слова: плацентарная дисфункция, хроническая анемия, хронический пиелонефрит, лечение, L-аргинин.

Modern views on the diagnosis and treatment of placental dysfunction

A.Kh. Karymov, A.H. Ivanisova, D.M. Davletova

Tashkent Medical Academy, Uzbekistan

Objective: to investigate fetoplacental system in women in II and III trimesters of pregnancy with chronic diseases (anaemia + pyelonephritis) complicated by placental dysfunction; to evaluate the efficiency of ongoing therapy for placental dysfunction.

Material and methods. The study was conducted on the basis of the 2nd clinic of the Tashkent Medical Academy. The main group included 60 women in the II and III trimesters of pregnancy with chronic diseases complicated by placental dysfunction (prospective analysis), in the control group 20 women in the II and III trimesters of pregnancy with a physiological course were enrolled. Methods of research: general clinical, laboratory tests, which are part of the examination standards of pregnant women in the medical settings.

Results and conclusions. It was established that the timely addition of L-arginine preparations to the routine treatment can prevent premature placental maturation by 2.1%; in such case the foci of necrosis in the placental tissue formed twice less commonly; the signs of hypoxia were observed 10-fold less often; and the centres of a fibrosis and dystrophic changes — in 3.7 and 2.5 times less often, respectively. The use of the drug positively affected the perinatal outcomes in the main group as compared to the group that was not administered L-arginine.

Key words: placental dysfunction, chronic anaemia, chronic pyelonephritis, treatment, L-arginine.

Сучасні погляди на діагностику та лікування плацентарної дисфункції

А.Х. Каримов, А.Г. Иванисова, Д.М. Давлетова

Ташкентська медична академія, Узбекистан

Мета — вивчити стан фетоплацентарної системи в жінок у II і III триместрах вагітності з хронічними захворюваннями (анемія + піелонефрит), ускладненими плацентарною дисфункцією; оцінити ефективність проведеної терапії дисфункції плаценти.

Пацієнти та методи. Дослідження виконано на базі II клініки Ташкентської медичної академії. До основної групи включено 60 жінок у II і III триместрах вагітності з хронічними хворобами, ускладненими плацентарною дисфункцією (проспективний аналіз), до контрольної — 20 жінок у II і III триместрах вагітності із фізіологічним перебігом. Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні дослідження, які входять до стандартів обстеження вагітних жінок у стаціонарі.

Результати та висновки. Встановлено, що своєчасне введення до стандартної терапії препаратів L-аргініну дає змогу попередити передчасне дозрівання плаценти на 2,1%; при цьому вогнища некрозу в плацентарній тканині утворюються удвічі рідше; ознаки гіпоксії — у 10 разів рідше; вогнища фіброзу та дистрофічні зміни — відповідно у 3,7 і 2,5 рази рідше. Застосування препарату позитивно позначилося на перинатальних наслідках в основній групі порівняно з групою, яка не отримувала L-аргінін.

Ключові слова: плацентарна дисфункція, хронічна анемія, хронічний піелонефрит, лікування, L-аргінін.

Актуальность

Клинические проявления плацентарной дисфункции предопределены двумя обстоятельствами: 1) недостаточная инвазия трофобласта в спиральной артерии матки — нарушение плацентарного кровотока — нарушение питания плода — синдром задержки развития плода; 2) снижение биосинтеза оксида азота и простаглицлина в маточном и плодово-

во-плацентарном кровообращении — спазм сосудов — разграничение материнского кровотока и фетального. В физиологических условиях синтез NO происходит из L-аргинина (полунезаменимой аминокислоты) с помощью ферментов NO-синтаз (NO-synthase — NOS). При дисфункции эндотелий приобретает атерогенные свойства со склонностью к сосудосуживающим реакциям, тромбофилии,

в кровотоке устремляются молекулы адгезии, ростовые факторы, повышается воспалительная и оксидативная активность сыворотки крови [1, 2, 3]. Несмотря на интенсивное применение новейших методов диагностики и лечения, плацентарная недостаточность является ведущей причиной высокого уровня заболеваемости и смертности среди детей не только в перинатальном периоде, но и на этапах последующего развития. Поэтому проблема плацентарной недостаточности и задержки внутриутробного развития плода приобретает не только клиническую, но и социальную значимость [4, 5].

Так, сохранить желанную беременность, осложненную плацентарной дисфункцией при наличии у женщины хронической анемии и пиелонефрита, удается практически в 90% случаев. Тем не менее, своевременная профилактика и лечение L-аргинином такого осложнения хронических заболеваний, как плацентарная дисфункция, позволяют повысить эффективность профилактики синдром задержки развития плода, а также увеличит шанс рождения здорового малыша.

Цель исследования — изучить состояние фетоплацентарной системы у беременных во II и III триместрах с хроническими заболеваниями (анемия + пиелонефрит), осложненными плацентарной дисфункцией; оценить эффективность проведенной терапии дисфункции плаценты.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе II клиники Ташкентской медицинской академии в период с сентября 2016 г. по декабрь 2017 г. В основную группу включены 60 женщин во II и III триместрах беременности с хроническими заболеваниями (анемия + пиелонефрит), осложненными плацентарной дисфункцией (проспективный анализ); в контрольную — 20 беременных женщин с физиологически протекающей беременностью во II и III триместрах (без нарушений маточно—плодово—плацентарного кровотока).

Методы исследования: общеклинические, лабораторные исследования, которые входят в стандарты обследования беременных женщин в стационаре.

Инструментальное исследование: ультразвуковое исследование (УЗИ), цветное доплеровское картирование с доплерометрией сосудов маточно—плацентарно—плодовой системы во II–III триместрах беременности. Патомор-

фологическое исследование плаценты в послеродовом периоде.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом всех участвующих учреждений. На проведение исследований получено информированное согласие женщин.

Результаты исследования и их обсуждение

В проспективном исследовании все беременные женщины были разделены на три группы. Основную группу (32 женщины) и группу сравнения (28 женщин) составили беременные с плацентарной дисфункцией, развившейся на фоне сочетания хронических заболеваний (анемия + пиелонефрит). Отличием основной группы от группы сравнения было введение L-аргинина (Тивортин) в стандартную терапию.

Тивортин (L-аргинин) компании «Юрия-Фарм» (Украина) назначали в объеме 100 мл внутривенно 1 раз в сутки в течение 7 дней, в дальнейшем при амбулаторном ведении продолжали Тивортин аспартат по 20 мл в сутки *per os* 20 дней.

Контрольную группу составили 20 здоровых беременных женщин без нарушений маточно—плодово—плацентарного кровотока.

Средний возраст в основной группе составил $25,3 \pm 5,2$ года, в группе сравнения $26,9 \pm 3,84$ года, в контрольной группе — $26,45 \pm 5,76$ года. Большинство беременных в каждой группе были в возрасте 21–29 лет.

Количество первобеременных в основной группе и группе сравнения было практически одинаковым — соответственно 31,8% и 33,3%, тогда как в контрольной группе — всего 20%. Наибольшее число повторобеременных женщин с репродуктивными потерями в анамнезе отмечалось в группе сравнения, в основной группе было на 16,7% меньше таких беременных, а в контрольной группе — в 9,5 раза меньше, чем в основной, и в 14,3 раза меньше, чем в группе сравнения.

Следовательно, соотношение перво- и повторобеременных женщин в исследуемых группах было практически одинаковым. При этом в основной группе количество повторобеременных с репродуктивными потерями в анамнезе было в 1,5 раза меньше, чем в группе сравнения, а в контрольной группе — соответственно в 14,3 раза.

Из анамнеза перенесенных заболеваний видно, что беременные основной группы в 1,8

и 1,7 раза чаще болели детскими инфекциями, чем в контрольной группе и группе сравнения соответственно. Вирусный гепатит перенесла почти треть беременных в каждой группе.

Анализ акушерского анамнеза засвидетельствовал следующее: у беременных основной группы перинатальный анамнез отягощен в 2,7 раза чаще, чем в контрольной. Наиболее частой причиной репродуктивных потерь в основной группе был самопроизвольный выкидыш. Так, самопроизвольные выкидыши до 12 недель наблюдались в 13,6% случаев, после 12 недель — у 9,1% пациенток, а в контрольной группе — у 20% исследуемых женщин. Случаи дородового разрыва плодных оболочек, преждевременные роды, антенатальная гибель плода встречались только в основной группе.

Таким образом, беременные основной группы с плацентарной дисфункцией имели наиболее отягощенный акушерский и перинатальный анамнез.

Изучение гинекологического анамнеза беременных женщин показало, что частота встречаемости гинекологических заболеваний в исследуемых группах крайне низкая, и указанные патологии практически не влияют на течение данной беременности. При этом течение данной беременности имеет огромное значение для роста и развития плода, также влияет на качество жизни беременной женщины.

Из выше приведенных данных видно, что у всех беременных с плацентарной дисфункцией после 22 недель гестации возникала угроза преждевременных родов, тогда как в контрольной группе зафиксировано всего 5% случаев.

Фетометрия имеет большое значение для оценки роста плода, уточнения срока беременности и выявления многих пороков развития. Гестационный срок по данным фетометрии во II триместре установлен с точностью 3–5 дней, в III триместре 5–7 дней.

Фетометрические параметры мы определяли у беременных с плацентарной дисфункцией, развившейся на фоне сочетания хронического пиелонефрита и анемии, в схему терапии которых входил L-аргинин.

Анализ полученных данных показал, что в начале исследования в основной группе не выявлено достоверное отставание бипариетального размера (БПР) головки и окружности живота (ОЖ) плода, тогда как в сроке 25–27 недель длина кости бедра (ДБ) плода составила $47,33 \pm 2,08$ мм, что по сравнению с

ДБ плода в контрольной группе ($52 \pm 3,08$ мм) на 9,04% меньше ($p < 0,05$). В доношенном сроке после терапии L-аргинином достоверная разница не установлена. В то же время у женщин, получавших Тивортин в сроке 30–31 неделя, в доношенном сроке беременности отмечалось достоверное ($p < 0,05$) отставание БПР и ОЖ плода на 4,7% и 6,8% соответственно.

Следовательно, своевременное начало терапии нарушений маточно-плодово-плацентарного кровотока во II триместре эффективнее, чем в III триместре.

Данные биометрии плода у беременных группы сравнения засвидетельствовали, что в начале исследования не выявлены достоверные отклонения в обязательных параметрах биометрии (БПР, ДБ, ОЖ), тогда как в конце исследования при доношенном сроке гестации у женщин с плацентарной дисфункцией, получавших исключительно стандартную терапию, отмечено достоверное отставание ОЖ плодов, по сравнению с физиологически протекающей беременностью, независимо от срока начала стандартной терапии анемии и пиелонефрита. Так, в сроке 25–27 недель гестации ОЖ в группе сравнения составила $327,63 \pm 12,84$ мм, в 28–29 недель — $322 \pm 4,97$ мм, в 30–31 неделе — $338 \pm 17,35$ мм, тогда как в контрольной группе в 25–27 недель — $357,55 \pm 13,7$ мм, что на 8,4% больше ($p < 0,001$), в 28–29 недель $339 \pm 12,57$ мм, что на 5% больше ($p < 0,05$), в 30–31 неделе — $363,25 \pm 13,7$ мм, что на 6,9% больше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения.

Сравнение биометрических параметров плода беременных женщин в группе сравнения, получавших стандартную терапию в сроке 25–27 недель и 28–29 недель беременности, с параметрами фетометрии беременных женщин в основной группе, в стандартную терапию которых был введен Тивортин, показало достоверное уменьшение ОЖ плода в группе сравнения при доношенном сроке гестации на 5,9% ($p < 0,05$ после лечения в 25–27 недель) и на 5,3% ($p < 0,01$ после лечения в 28–29 недель).

По результатам данного исследования можно сделать заключение, что женщинам с нарушениями маточно-плодово-плацентарного кровотока, независимо от того наличия/отсутствия во II–III триместрах гестации достоверных данных об отставании роста плода, в стандартную терапию необходимо вводить L-аргинин с целью профилактики ограничения роста плода.

Также диагностически важным является оценка объема амниотической жидкости. Изменение объема околоплодных вод (полигидрамнион или же олигогидрамнион) сочетается с увеличением частоты встречаемости нарушений развития плода, которые зачастую связаны с наличием хронических заболеваний у матери, развитием заболеваний плода, наличием у него разнообразных врожденных пороков и хромосомных аномалий.

В начале исследования наличие гиперэхогенной взвеси в амниотической жидкости, помутнение околоплодных вод (ОПВ) в группе сравнения не выявлено. В основной же группе помутнение ОПВ наблюдалось у 22,7% беременных жен-

щин, тогда как в доношенном сроке гестации помутнение ОПВ в группе сравнения (61,1%) встречалось на 2,01% чаще, чем в основной (59,09%). В основной группе в начале исследования многоводие встречалось в 18%, маловодие — в 5%, а в доношенном сроке гестации маловодие отмечалось в 27,3% случаев. Что касается группы сравнения, то к концу исследования у 66,7% беременных женщин (в 2,5 раза чаще, чем в основной группе) наблюдалось маловодие.

Плацента приобретает свою эхографическую картину в начале II триместра беременности. В течение II и III триместра беременности толщина плаценты составляет 2–3,6 см. Уменьшение менее 2 см расценивается как

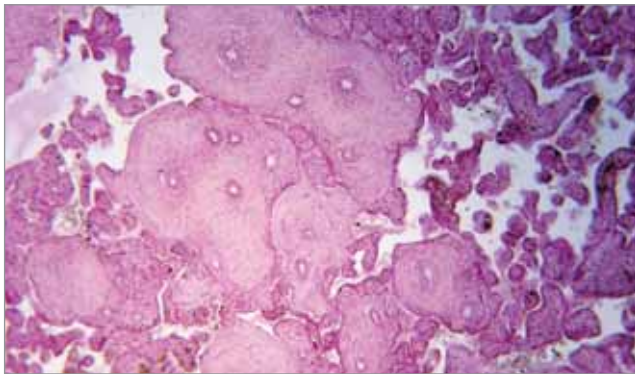


Рис. 1. Склероз створовых и промежуточных ворсин. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 10x20 (Р. №218)

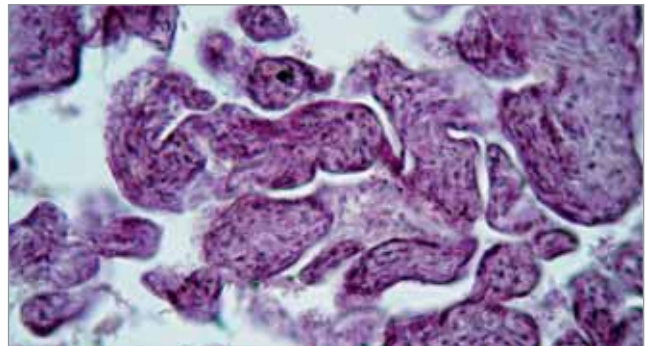


Рис. 2. Терминальные ворсинки хориона бессосудистые, склерозированы, в отдельных — отек стромы. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 40x20 (Р. №218)

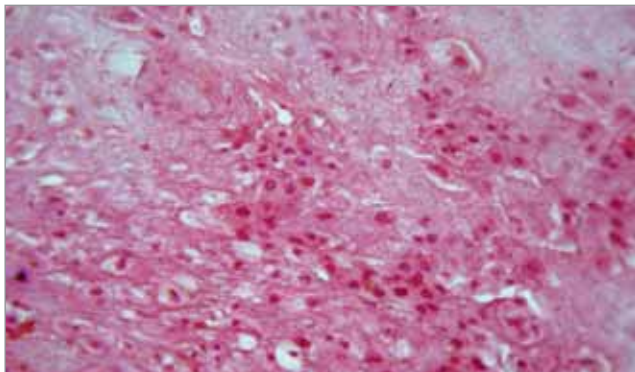


Рис. 3. Вакуольная дистрофия децидуальных клеток с некрозами. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 40x20 (С. № 990)

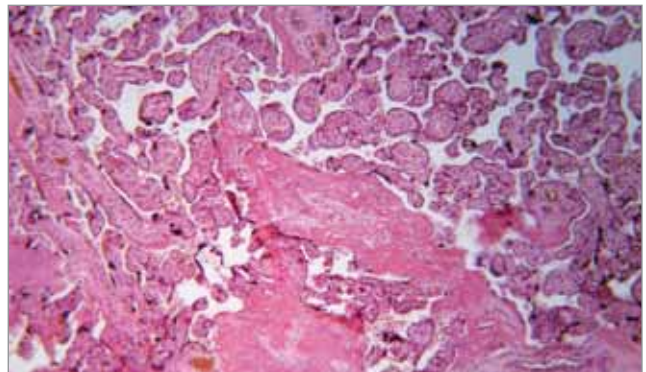


Рис. 4. Очаги фибриноидного некроза в хорионе. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 20x20 (С. № 396)

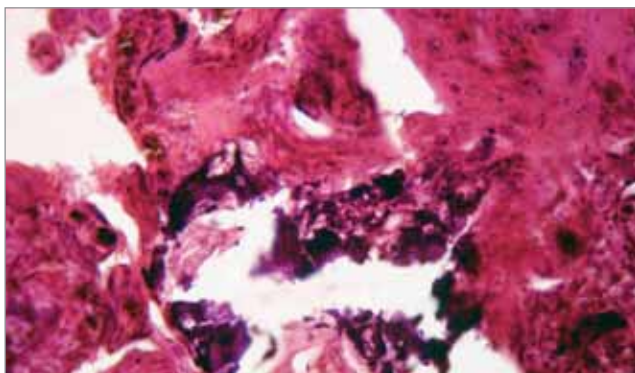


Рис. 5. Склероз ворсин, очаг петрификации. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 40x20 (Ш. №891)

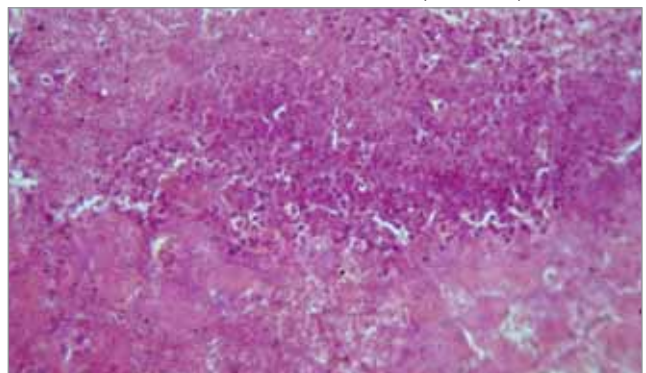


Рис. 6. Некроз децидуальной ткани с воспалительной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 40x20 (М. 1844)

гипоплазия, увеличение более 4 см — как гиперплазия.

По результатам плацентометрии, в основной группе преждевременное старение плаценты наблюдалось в 77,3%, также в 4,5% отмечались кисты плацентарной ткани. В группе сравнения преждевременное созревание плаценты встречалось в 38,9%, что в 2 раза реже по сравнению с основной группой. В доношенном сроке гестации гиперплазия плацентарной ткани и ее отечность в основной группе определялась в 5,46 раза чаще (27,3%), чем в контрольной (5%), и в 3,3 раза реже, чем в группе сравнения (88,9%), тогда как в начале исследования увеличение толщины плаценты более чем на 4 см отмечалось только в основной группе и составляло 36,4%.

По вышеприведенным данным, при отсутствии коррекции плацентарной дисфункции препаратами L-аргинина состояние чистоты и количества ОПВ, а также состояние плацентарной ткани имеет тенденцию к ухудшению, что, в свою очередь, может негативно отразиться на состоянии плода и свидетельствует о прогрессировании нарушения маточно—плодово—плацентарного кровотока. Своевременная терапия уменьшает отек плацентарной ткани и тем самым нормализует клиренс амниотической жидкости.

Для более достоверного изучения доплерометрических показателей все беременные женщины были разделены на подгруппы в зависимости от срока гестации при первичном исследовании: «а»-подгруппа — 25–29 недель; «б»-подгруппа — 30–34 недели.

Перед родоразрешением повторно проводилось доплерометрическое исследование, позволяющее оценить эффективность проведенной терапии в основной группе и группе сравнения, а также оценить изменения в динамике в контрольной группе.

Динамические доплерометрические исследования, проведенные в 25–29, 30–34, 37–40 недель нормально протекающей беременности, свидетельствуют о том, что происходит постепенное снижение резистентности маточных артерий к доношенному сроку гестации. Изучение индекса резистентности в артерии пуповины показывает, что к доношенному сроку происходит его достоверное ($p < 0,05$) снижение, тогда как индекс резистентности среднемозговой артерии достоверно ($p < 0,05$) увеличивается к 37–40 неделям.

Таким образом, при физиологическом течении беременности к концу III триместра происхо-

дит повышение кровотока в маточных артериях и артерии пуповины по сравнению со II триместром гестации, а усиленное кровообращение в средней мозговой артерии во II триместре снижается к доношенному сроку гестации.

Результаты доплерометрии основной группы у беременных с хроническими заболеваниями (анемия + пиелонефрит), получавших Тивортин дополнительно к стандартной терапии, показали: в «а»-подгруппе, получавшей L-аргинин в 25–29 недель беременности, происходило достоверное снижение индекса резистентности в 25–29 недель в артерии пуповины ($p < 0,01$) с $0,68 \pm 0,09$ до $0,58 \pm 0,05$ в доношенном сроке гестации, снижение индекса резистентности маточной артерии ($p < 0,05$) с $0,58 \pm 0,16$ до $0,43 \pm 0,08$. Также наблюдалось достоверное снижение кровотока в средней мозговой артерии ($p < 0,05$), индекс резистентности в 25–29 недель гестации равнялся $1,05 \pm 0,23$, в 37–40 недель — $1,27 \pm 0,19$. В «б»-подгруппе, получавшей L-аргинин в 30–34 недели беременности, отмечалось достоверное снижение индекса резистентности маточной артерии с $0,55 \pm 0,16$ в 30–34 недели до $0,39 \pm 0,1$ перед родоразрешением ($p < 0,01$) и достоверное ($p < 0,05$) увеличение индекса резистентности средней мозговой артерии с $0,88 \pm 0,29$ в 30–34 недели до $1,13 \pm 0,25$ в 37–40 недель.

Анализ результатов доплерометрии в основной группе беременных с хроническими заболеваниями (анемия + пиелонефрит), получавших Тивортин дополнительно к стандартной терапии, не выявил достоверных отличий от результатов исследования в контрольной группе при физиологическом течении беременности.

Результаты оценки маточно—плодово—плацентарного кровотока в динамике у беременных с хроническими заболеваниями (анемия + пиелонефрит), получавших исключительно стандартную терапию, показали достоверно ($p < 0,05$) резкое повышение индекса резистентности маточных артерий в 2 и более раза с $0,26 \pm 0,21$ и $0,23 \pm 0,02$ в 30–34 недели до $0,65 \pm 0,22$ и $0,6 \pm 0,24$ соответственно в доношенном сроке, и, как следствие, происходило снижение кровотока в маточных сосудах, что негативно отражалось на внутриутробном развитии плода.

Для верификации полученных результатов мы провели гистоморфологические исследования в изучаемых родильниц.

Гистологически и морфометрически в плацентарной ткани родильниц с сочетанием хро-

нических заболеваний (анемия + пиелонефрит) выявлены характерные нарушения созревания плаценты и воспалительные изменения. В плаценте обнаружены очаги ишемии и кровоизлияний, отложения фибриноида, а в строме терминальных ворсин — фиброз, очаговые отложения солей извести, локальные сужения артериальных сосудов вплоть до их облитерации. Также выявлены множественные дистрофические изменения, очаговые некрозы децидуальных клеток, чередующиеся с воспалительной инфильтрацией ткани. В терминальных ворсинах хориона, наряду с лейкоцитарной инфильтрацией и отеком стромы, отмечены дистрофия и десквамация хориального эпителия, некроз части ворсин. Подобные изменения в материнской и плодовой частях плаценты обуславливают нарушения ее функции, а степень влияния их на состояние плода зависит от сохранности и характера компенсаторно-приспособительных реакций. Так, при наличии необратимых изменений в плацентарной ткани

во II и III триместре беременности необходимо правильно подобрать терапию, направленную на поддержание компенсаторно-приспособительных механизмов, от которых напрямую зависит состояние плода (рис. 1–6).

Выводы

По итогам проведенного нами анализа и сопоставления клинических и морфологических изменений установлено, что своевременное добавление к стандартной терапии препаратов L-аргинина предотвращает преждевременное созревание плаценты на 2,1%; при этом очаги некроза в плацентарной ткани образуются в 2 раза реже; признаки гипоксии — в 10 раз реже; очаги фиброза и дистрофические изменения — соответственно в 3,7 и 2,5 раза реже. Применение препарата положительно отразилось на перинатальных исходах в основной группе по сравнению с группой, не получавшей L-аргинин.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бербец АН. (2013, 7–8 мая). Дисфункция плаценты у женщин с невынашиванием. Проблемы и перспективы развития современной медицины. Гомель. 5; 3: 57–59.
2. Коноводова ЕН, Якунина НА. (2010). Железодефицитные состояния и беременность. РМЖ. Мать и дитя. 18; 19: 1174.
3. Кузьмин ВН. (2011). Фетоплацентарная недостаточность: проблема современного акушерства. Лечащий врач. 3: 50–54.
4. Кулаков ВИ, Гуртовой БЛ, Емельянова АИ. (2005). Некоторые научно-практические итоги по диагностике и лечению пиелонефрита беременных и родильниц. Акушерство и гинекология. 6.
5. Лазарева ГА, Хурасева АБ, Клычева ОИ. (2014). Современный взгляд на проблему фетоплацентарной недостаточности. Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 18 (189); 27: 5–9.

Сведения об авторах:

Каримов А.Х. — каф. акушерства и гинекологии №2 Ташкентской медицинской академии, Узбекистан.
Иванисова А.Г. — каф. акушерства и гинекологии №2 Ташкентской медицинской академии, Узбекистан.
Давлетова Д.М. — каф. акушерства и гинекологии №2 Ташкентской медицинской академии, Узбекистан.

Статья поступила в редакцию 12.12.2017 г.