



Н. Г. Грищенко,
В. В. Лазуренко,
О. В. Мерцалова, Т. Л. Весич,
М. И. Антонян

*Харьковский национальный
медицинский университет*

© Коллектив авторов

ПРОФИЛАКТИКА ПЛАЦЕНТАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Резюме. Обследованы 88 беременных после экстракорпорально-го оплодотворения с плацентарной дисфункцией и 30 клинически здоровых беременных, которые составили контрольную группу. Выявлены изменения в содержании плацентарных белков, состоянии внутриутробного плода, клеточном и гуморальном звеньях иммунитета, цитокиновом статусе. Комплексная терапия плацентарной дисфункции с использованием полиоксидония имеет иммунокорректирующий эффект, который способствует нормализации функции плаценты и благополучному завершению беременности.

Ключевые слова: *экстракорпоральное оплодотворение, плацентарная дисфункция, полиоксидоний.*

Вступление

На протяжении последних лет значительно увеличилась частота бесплодных браков, в связи с чем возросла необходимость в применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Поэтому важной задачей для акушеров-гинекологов на современном этапе является наблюдение за течением беременности после использования ВРТ, в частности, экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Наиболее частым осложнением после невынашивания беременности, полученной в результате использования ВРТ, является плацентарная дисфункция (ПД). Частота ПД составляет 15—35%, а перинатальная заболеваемость и смертность при данной патологии достигают 40% [1, 2, 7]. В настоящее время доказана полиэтиологичность ПД, приводящая к нарушениям гормональной и белковосинтезирующей функций плаценты, которые, в свою очередь, вызывают нарушение физиологического течения беременности, родов и послеродового периода, антенатального развития плода и постнатальной адаптации новорожденного [6]. Однако в доступной нам литературе недостаточно представлены результаты изучения иммунологических особенностей течения беременности, осложненной ПД, особенно после применения ВРТ с учетом использования значительного числа гормональных препаратов, направленных на сохранение беременности.

Целью данной работы явилась разработка нового подхода к профилактике плацентарной дисфункции у беременных после экстракорпорального оплодотворения, направленного на нормализацию иммунологического статуса организма беременной.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели на базе специализированного клинического родильного дома № 5 г. Харькова были обследованы 118 беременных, которые были разделены на основную

и контрольную группы. Основную группу составили 88 беременных после ЭКО, 30 женщин с физиологическим течением беременности вошли в контрольную группу.

У всех беременных определяли фотометрические показатели на ультразвуковом аппарате Aloka 1100 Flexus (Япония), доплерометрию выполняли на аппарате Medison (Южная Корея) в соответствии со скрининговыми программами.

Содержание плацентарных белков — трофобластического бета-хориального гонадотропина (ТБГ), плацентарного альфа-1-микроглобулина (ПАМГ-1) и альфа-2-микроглобулина фертильности (АМГФ-2) определяли иммуноферментным способом. Исследование иммунного статуса включало изучение общего количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров, популяцию В-лимфоцитов и естественных киллеров (ЕК), которые определяли с помощью реакции непрямой поверхностной иммунофлюоресценции (Сорбент-ЛТД, Россия). Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) определяли как соотношение Т-хелперов/Т-супрессоров, уровень ЦИК устанавливали спектрофотометрическим методом, уровни иммуноглобулинов основных классов G, A, M в сыворотке крови — методом простой радиальной иммунодиффузии по Mancini. Концентрацию провоспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли (ФНО) определяли с помощью тест-системы Biotect Inc. (США). Статистическую обработку полученных результатов проводили по критерию Стьюдента—Фишера.

В зависимости от метода лечения ПД беременных основной группы разделили на три клинические подгруппы. В первую вошли 30 беременных с ПД, лечение которых проводилось традиционными методами. Вторая подгруппа из 28 беременных с ПД получала лечение препаратом «Полиоксидоний». Третью клиническую подгруппу составили 30 беременных, комплексное лечение которых включало традиционную терапию



и иммунокорректор. В настоящее время доказано, что полиоксидоний, кроме иммуностимулирующего действия, обладает дезинтоксикационными и антиоксидантными свойствами. Полиоксидоний положительно влияет на все звенья защиты организма от чужеродных агентов, нормализуя показатели иммунитета [3, 4, 5]. Препарат назначали в виде ректальных свечей (по 1 свече на ночь в течение 10—14 дней).

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного обследования было выявлено, что на фоне плацентарной дисфункции имела место задержка роста плода (ЗРП). Причем, симметричная форма ЗРП наблюдалась у 46 (52,3%) беременных, асимметричная — у 42 (47,7%). При этом 1 степень тяжести отмечалась у 41 (46,6%) беременной, 2 — у 28 (31,8%), 3 — у 19 (21,6%). Симметричная форма чаще выявлялась во втором триместре беременности, асимметричная — в третьем. Исследование места прикрепления плаценты в матке у беременных основной группы показало, что у 51 (57,9%) женщины она располагалась в области передней стенки матки, у 37 (42,1%) — задней. У 54 (61,4%) беременных толщина плаценты была ниже контрольных показателей для данного срока беременности, а у 17 (19,3%) — толщина плаценты была более 40 мм.

Результаты определения биофизического профиля и кардиотокографии указывали на изменение состояния плода у 86 (97,7%) беременных с ПД. По данным кардиотокографии выявлено увеличение базальной частоты сердечных сокращений плода по сравнению с контрольными показателями ($p < 0,05$), что можно расценивать как компенсаторную реакцию плода в ответ на хроническую гипоксию. Причем, тяжесть состояния плода была пропорциональна степени тяжести ПД. Такая же зависимость отмечалась между степенью тяжести ПД и доплерометрическими показателями, характеризующими нарушения маточно-плацентарного кровообращения.

При изучении содержания плацентарных белков у беременных с ПД было выявлено снижение ТБГ на 29,5%, АМГФ-2 — на 23,2%, повышение ПАМГ-1 — в 1,8 раза по сравнению с контрольными показателями.

Иммунологические показатели у беременных с ПД демонстрировали угнетение Т-клеточного звена иммунитета, что подтверждалось снижением числа Т-лимфоцитов ($55,1 \pm 1,8\%$), Т-хелперов ($34,6 \pm 1,5\%$), повышением ИРИ ($2,84 \pm 0,02$) по сравнению с контрольной группой ($2,01 \pm 0,03$). Содержание В-лимфоцитов было также уменьшено ($18,7 \pm 0,03\%$). Обращало на себя внимание снижение IgA ($1,61 \pm 0,1$ г/л), IgM ($1,39 \pm 0,11$ г/л) и IgG ($10,4 \pm 0,5$ г/л). Содержание ЦИК было увеличено и составило $3,43 \pm 0,06$ г/л при контрольных показателях $1,9 \pm 0,03$ г/л. Отмечалось также досто-

верное увеличение ФНО и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6) у беременных с ПД. Указанные нарушения коррелировали с клинической симптоматикой и выраженностью ПД. Следовательно, наличие ПД требует проведения лечебных мероприятий, важным направлением которых должна быть коррекция выявленных иммунологических нарушений у данного контингента беременных. Через две недели после проведенного лечения контрольное ультразвуковое исследование выявило наиболее выраженное улучшение состояния плода в подгруппе беременных женщин, получавших комплексную терапию, по сравнению с другими клиническими подгруппами. В данной группе отмечено и достоверное увеличение частоты дыхательных движений и активности плода при определении его биофизического профиля ($p < 0,05$).

Исследования показали, что у беременных женщин с ПД, которым проводилась комплексная терапия, наблюдалось своевременное созревание плаценты, тогда как у беременных, получавших традиционную терапию, — преждевременное. Допплерометрическое исследование также указывало на эффективность комплексного лечения с использованием иммунокорректора «Полиоксидония», в то время как при традиционном лечении эффект был кратковременным и состояние плода вновь ухудшалось.

Содержание белков фетоплацентарного комплекса приближалось к показателям контрольной группы только после комплексной терапии.

При изучении иммунологических показателей через две недели после комплексного лечения выявлено статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение общей популяции Т-лимфоцитов ($CD3^+$) до $65,8 \pm 1,6\%$, Т-хелперов ($CD4^+$) — до $42,9 \pm 1,4\%$ и Т-супрессоров ($CD8^+$) — до $22,9 \pm 0,3\%$. Показатель ИРИ составил $1,9 \pm 0,02$. Наряду с изменениями показателей клеточного иммунитета отмечалась положительная динамика показателей гуморального иммунитета (IgA — $1,85 \pm 0,2$ г/л; IgM — $1,14 \pm 0,02$ г/л и IgG — $13,3 \pm 0,3$ г/л), снижение ЦИК до $2,1 \pm 0,02$ г/л, нормализация цитокинового профиля и уровня ФНО ($p < 0,05$).

При анализе исхода беременности было выявлено, что в подгруппе беременных с ПД, получавших традиционное лечение, у 16 (53,2%) сохранялись явления плацентарной недостаточности, при лечении полиоксидонием — у 7 (25%), при комплексной терапии — у 5 (16,6%). Все беременные основной группы родоразрешены путем операции кесарева сечения, что предусмотрено клиническими протоколами, относительно способа родоразрешения у женщин после ЭКО. В состоянии 5—7 баллов по шкале Апгар родились 23 (76,6%) ребенка, матери которых получали традиционное лечение, 15 (53,6%) — лечение полиоксидонием и 5 (16,7%) — комплексную терапию. Соответственно, в удовлетворительном со-

стоянии (8—10 баллов по шкале Апгар) родились 7 (23,4%) детей первой клинической подгруппы, 13 (46,4%) — второй и 25 (83,3%) — третьей.

Масса новорожденных в первой клинической подгруппе составила $2750 \pm 65,0$ г, во второй — $2950 \pm 95,0$ г, в третьей — 3050 ± 50 г, что указывает на высокую эффективность комплексной терапии ПД. Необходимо отметить, что наибольшая потеря в весе после рождения, дыхательные расстройства, нарушения адаптации наблюдались у новорожденных, матери которых получали традиционное лечение ПД.

Таким образом, развитие ПД приводит к формированию вторичного иммунодефицита, который развивается на фоне несостоятельности первого звена защиты — неспецифического иммунитета. В последующем выраженность клинических проявлений ПД обусловлена преобладанием аутоиммунных изменений, которые определяют патогенетические механизмы его формирования, что и становится основанием к проведению иммунокоррекции. Изучение влияния различных способов иммунокоррекции показало, что наиболее эффективный метод лечения ПД — введение

полиоксидония как самостоятельного метода, так и в составе комплексной терапии. Данный метод лечения позволил достичь позитивных изменений в иммунологическом статусе пациенток, что непосредственно повлияло на состояние плода. Это дает основание использовать полиоксидоний у беременных с ПД как патогенетически обоснованный метод лечения.

Выводы

1. В патогенезе плацентарной дисфункции у беременных после ЭКО важную роль играет нарушение иммунологического статуса, обусловленное несостоятельностью неспецифического иммунитета, дисбалансом цитокинового профиля.

2. Для профилактики плацентарной дисфункции беременным после ЭКО в комплекс лечения рекомендуется включать иммунокорректор «Полиоксидоний», позволяющий быстро и эффективно добиться нормализации иммунного статуса, восстановить уровень плацентарных белков, улучшить доплерометрические показатели в системе «мать-плацента-плод».

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойчук А.В. Діагностика і корекція порушень у фетоплацентарному комплексі вагітних після лікування неплідності / А.В.Бойчук // Вісник наукових досліджень. — 2005. — №2. — С. 74—76.
2. Говоруха И.Т. Течение и исход беременности у женщин с излеченным бесплодием, современные аспекты ведения беременности и родов / И.Т. Говоруха // 36. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. — К.: Інтермед, 2011. — С. 171—176.
3. Кузнецова Л.В. Полиоксидоний — иммуномодулирующий препарат нового поколения (обзор литературы) / Л.В. Кузнецова, В.М. Фролов, Е.В. Высочин // Український медичний альманах. — 2007. — Т. 10, №2. — С. 195—202.
4. Пинегин Б.В. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения / Б.В. Пинегин, А.В. Некрасов, Р.М. Хаитов // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, №3. — С. 41—47.
5. Сімрок В.В. Стан гуморальних факторів природної антиінфекційної резистентності у жінок з рецидивуючим генітальним герпесом та його корекція поліоксидонієм / В.В. Сімрок, В.С. Черкасова // 36. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. — К.: Інтермед, 2008. — С. 53—56.
6. Чуб В.В. Фетоплацентарная дисфункция: основы патогенеза, проблемы диагностики, тактика лечения: метод. рекомендации / В.В. Чуб, И.В. Чибисова, В.А. Климов. — Луганск, 2003. — 36 с.
7. High pregnancy risk and poorer perinatal outcome after IVF / A. Beck, J. Herrero, T. Stalf [et al.] // Human Reproduction. — 2007. — Vol. 16, №6, Suppl. 1. — P. 140—142.

ПРОФІЛАКТИКА ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ВАГІТНИХ ПІСЛЯ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ

М.Г. Грищенко,
В.В. Лазуренко,
О.В. Мерцалова, Т.Л. Весіч,
М.І. Антонян

Резюме. Обстежено 88 вагітних після екстракорпорального запліднення з плацентарною дисфункцією та 30 клінічно здорових вагітних, які склали контрольну групу. Визначені зміни у вмісті плацентарних білків, стану плода, клітинному та гуморальному ланках імунітету, цитокиновому статусі. Комплексна терапія плацентарної дисфункції з використанням поліоксидонію має імунотропний ефект, який сприяє нормалізації функції плаценти та позитивному закінченню вагітності.

Ключові слова: екстракорпоральне запліднення, плацентарна дисфункція, поліоксидоній.



PREVENTION OF
PLACENTAL DYSFUNCTION
IN PREGNANT AFTER
EXTRACORPORAL
FERTILIZATION

*N. G. Grishchenko,
V. V. Lazurenko,
O. V. Mertsalova, T. L. Vesich,
M. I. Antonyan*

Summary. 88 pregnant women with dysfunction of placenta were inspected and 30 clinically healthy pregnant women have formed control group. The changes in proteins of placenta, fetal status, cellular and humoral immunity links, cytokin's status have been established. Polyoxidonium has imunocorection effect in therapy of placenta dysfunction and good end of pregnancy.

Key words: *IVF, dysfunction of placenta, polyoxidonium.*