

Ю.Д. Годованець
С.С. Косілова

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ПЛАЦЕНТАРНА НЕДОСТАТНІСТЬ: ДОСВІД ЛІКУВАННЯ, ОСОБЛИВОСТІ АДАПТАЦІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Ключові слова: плацентарна недостатність, антиоксидантна система, адаптація новонароджених.

Резюме. Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження жінок у різні терміни гестації за наявності плацентарної недостатності (ПН) та новонароджених у ранньому неонатальному періоді. Виявлено, що у вагітних з ПН значно збільшується вміст продуктів перексидного окиснення ліпідів (ПОЛ) при недостатній активності антиоксидантної системи захисту (АОСЗ). Виснаження компонентів АОСЗ крові у вагітних, роль яких полягає в захисті біосубстратів організму від патогенної дії продуктів ПОЛ, призводить до гіпоксичного ураження організму плода, погіршує можливості адаптації новонародженого до умов пологового "оксидативного стресу". Призначення у комплексі лікування ПН антиоксидантного препарату Фітомакс-β сприяє активації АОСЗ, зменшуючи токсичний вплив гіпоксії на плід. Це підтверджується результатами клініко-параклінічного обстеження новонароджених на першому тижні життя.

Вступ

У клінічних та експериментальних роботах ПН розглядається як стан, при якому функція плаценти є неадекватною щодо фізіологічної потреби плода [1,2]. Вона є найпоширенішою патологією вагітності, яка виявляється у 31% вагітних [3,4] і займає одне з провідних місць серед причин перинатальної смертності та захворюваності новонароджених. Внутрішньоутробна гіпоксія спричинює порушення внутрішньоутробного розвитку плода, ускладнює адаптацію організму новонародженого до умов зовнішнього середовища, здатна викликати стійкі неврологічні розлади та обумовити інвалідність з дитинства.

Наслідком є порушення всмоктування та засвоєння поживних речовин через плаценту, дефіцит транспорту кисню та вуглеводів. У плода це проявляється ознаками хронічної гіпоксії та затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР). Помірна внутрішньоутробна гіпоксія компенсується включенням механізмів, направлених на підтримку достатньої оксигенації організму плода, у тому числі, підвищенням рівня глюкокортикостероїдів, кількості циркулюючих еритроцитів та збільшенням об'єму циркулюючої крові. Тривала гіпоксія викликає активацію анаеробного гліколізу, перерозподіл кровообігу з кровозабезпеченням життєво важливих органів (головний мозок, серце, наднирники) та відповідно зниженням оксигенації печінки, кишківника, нирок та шкіри. Спостерігається посилення тканинного метаболічного ацидозу. Тяжка тривала гіпоксія призводить до зриву механізмів

компенсації, що супроводжується виснаженням симпатико-адреналової системи та кори наднирників, артеріальною гіпотензією, брадикардією, колапсом, збільшенням проникливості судинної стінки та клітинних мембран, гемоконцентрацією та сладж-синдромом, утворенням внутрішньосудинних тромбів, виходом рідкої частини крові в інтерстицій, гіповолемією та дизелектремією [8,9].

У патогенезі стресорних гіпоксичних пошкоджень важливе значення має активація системи перексидного окиснення ліпідів та білків з пошкодженням клітинних мембран і порушенням функціонального стану різних систем органів, що є однією з ланок патогенезу розвитку ЗВУР та нозологічних форм захворювань у новонароджених в ранньому неонатальному періоді.

Включення препаратів антиоксидантної дії в комплекс лікування ПН у вагітних у випадках тяжкої гіпоксії дозволить зменшити руйнівний гіпоксичний вплив на організм плода та відповідно дасть додаткові резерви для адаптації новонародженого за умов патологічного "оксидативного стресу" (ОС) у пологах.

Мета дослідження

Дослідити ефективність застосування препарату антиоксидантної дії Фітомакс-β у комплексі лікування ПН шляхом вивчення динаміки показників системи ПОЛ-АОСЗ у вагітних та особливостей адаптації новонароджених з ознаками ЗВУР.

Матеріали і методи

Враховуючи, що у патогенезі ПН важливе значення мають прояви антиоксидантної недостатності організму, в комплекс лікувально-профілактичних заходів був включений природній антиоксидант Фітомакс-β.

Ефективність комплексної терапії вивчали в 52 вагітних із ПН. Залежно від лікувально-профілактичних заходів, що проводилися, всі жінки були розподілені на дві групи. I групу (26ч.) склали вагітні, які отримували загальноприйнятну схему корекції. У тому числі, препарати, що покращують мікроциркуляцію та обмін речовин; проводилась профілактика та лікування гіпоксії плода. У II групу (26ч.) були включені вагітні, які отримували аналогічне лікування та натуральний антиоксидант Фітомакс-β. При розподілі жінок на групи дотримувался принцип рандомізації. За віком, терміном гестації та ступенем тяжкості проявів ПН групи спостереження були однорідні.

Фітомакс-β являє собою екстракт із вичавки ягід червоних сортів винограду. Його антиоксидантна активність у декілька разів перевищує активність вітаміну E₁ і в 3000 разів збільшує активність плазми крові, відповідно зменшуючи шкідливий вплив продуктів ПОЛ на організм вагітної. Фітомакс-β призначали жінкам із різними формами ПН на 22-24-му тижнях та 32-34-му тижнях гестації по схемі: 1 таблетка 3 рази на день за 15-20 хв до їжі впродовж 2 тижнів. Після десятиденної перерви прийом препарату поновлювали.

Для вивчення особливостей функціонування системи ПОЛ-АОСЗ у жінок під час вагітності та впливу вказаного препарату на ланки патогенезу гіпоксичного ураження організму вивчали показники ПОЛ та АОСЗ на 10-12-му тижні та незадовго до пологів - на 38-39 тижнях гестації.

Активізація антиоксидантної системи захисту відіграє неабияку роль у процесі адаптації організму дитини до пологового стресу. Перехід новонародженого до самостійного дихання проходить за умов ОС з утворенням активних форм кисню. Спостерігається підвищення пероксидного окиснення ліпідів та біополімерів при зниженні активності механізмів антиоксидантного захисту. Враховуючи функціональну і морфологічну незрілість цього віку, в організмі спостерігається окиснювальна модифікація білку, відбувається його денатурація, руйнування ферментних систем і лізис клітин. Ці процеси спонукають підвищення проникності клітинних мембран, інактивізацію ферментів та інгібування мітозу клітин. У ході НДР проведено обстеження новонароджених дітей відповідно до груп спостереження вагітних за умов включення до комплексу лікування антиоксидант-

ного препарату Фітомакс-β. За гестаційним віком, статтю, фізичними параметрами при народженні групи новонароджених були зіставленими.

Дослідження показників ПОЛ та АОСЗ проводилися за загальноприйнятими методиками (Травина О.В., 1955; Андреева І.М., 1988; Корольок М.А., 1988; Мешишен І.Ф., 1988, 2002).

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакету прикладних програм "Statgraphics" [2001]. Вірогідність розбіжностей вивчалася з використанням t-критерію Стьюдента. Статистично значущою вважалася 95% вірогідність розбіжностей ($p < 0,05$).

Обговорення результатів дослідження

Аналіз особливостей перебігу вагітності в жінок груп спостереження показав, що переважно прояви ФПН супроводжувалися соматичною патологією. Відповідно в I та II групах спостереження в 30,8% і 26,9% був діагностований дифузний зоб; в 11,5% і 30,8% випадків - нейроциркуляторна дистонія, в 65,4% і 38,5% випадків - анемія; у 26,9% та 11,5% випадків - хронічний пієлонефрит і в 19,2% та 26,9% випадків - хронічний холецистит. Значний відсоток жінок мали загрозу внутрішньоутробного інфікування плода, пов'язану з токсоплазмозом (11,5% і 19,2%) та носійством стафілококу (11,5% і 23,1%) відповідно в I та II групах спостереження. Загроза переривання вагітності відмічалася в 42,9% та 46,4%, ранні і пізні гестози - в 17,8% та 14,3%, передчасний розрив плідних оболонок - у 17,8% та 19,2% випадків відповідно у групах спостереження. Фізіологічний перебіг пологів мали серед жінок II групи 42,3%, серед жінок I групи - 53,8%. Тривалість 1-го періоду пологів у жінок II групи в середньому становила 7,6 годин, 2-го періоду - 25,9 хвилин; безводний проміжок - 3,51 години. Тривалість 1-го періоду в жінок I групи була 7,5 годин, 2-го періоду - 25,9 хвилин; безводний проміжок складав 9,5 годин. У жінок I групи, порівняно з II групою, частіше відмічалися ускладнення та акушерські втручання в пологах. Так, у 73,1% випадків спостерігалася обвиття пуповиною навколо шиї плода, в 15,4% випадках була відмічена слабкість пологової діяльності, в 11,5% випадків була відмічена прогресуюча гіпоксія плода. Епізіотомія та амніотомія в пологах проведена в 4 жінок II групи; акушерські клещата були використані у 2 випадках у I групі; ручне відділення посліду здійснено у 2 жінок I групи спостереження. У 18 випадках пологів у II групі відмічені чисті навколоплідні води, в 10 випадках - води з домішками меконію; відповідно в жінок I групи - відповідно в 16 та 12 випадках.

Аналіз даних додаткових досліджень свідчить, що навіть за умов фізіологічного перебігу наприкінці вагітності в жінок проходить активація процесів ПОЛ. Це підтверджується підвищенням вмісту гідроперекисів ліпідів в еритроцитах і кінцевого продукту окиснення - малонового альдегіду (МА). Так, у терміні 10-12 тижнів гестації вміст гідроперекисів ліпідів становив $1,29 \pm 0,02$ мкмоль/мл ер., у 38-39 тижнів - $1,32 \pm 0,02$ мкмоль/мл ер. ($p < 0,05$). Паралельно збільшувалася кількість МА. У терміні 10-12-ти тижнів вагітності його вміст становив $110,3 \pm 3,4$ мкмоль/мл ер., а в 38-39 тижнів - $118,5 \pm 4,6$ мкмоль/мл ер. ($p < 0,05$). Як відповідь на підвищення вмісту продуктів ПОЛ у здорових вагітних проходить активація системи антиоксидантного захисту. Про це свідчить підвищення вмісту відновленого глутатіону (ГлSH) та активності ферменту глутатіон-пероксидази в жінок наприкінці вагітності. Так, рівень ГлSH у 10-12 тижнів вагітності дорівнював $30,6 \pm 1,2$ мкмоль/мл ер., а у 38-39 тижнів $32,9 \pm 1,0$ мкмоль/мл ер. ($p < 0,05$). Активність глутатіон-пероксидази в терміні 10-12 тижнів гестації становив відповідно $23,4 \pm 1,1$ мкмоль/мл ер. та в 38-39 тижнів - $24,8 \pm 1,0$ мкмоль/мл ер. ($p < 0,05$). Результати проведених досліджень свідчать, що в жінок I групи вже у 26-27-ти тижнів гестації значно підвищувався рівень гідроперекисів ліпідів ($1,45 \pm 0,01$ мкмоль/мл ер.) та малонового альдегіду ($127,5 \pm 3,5$ мкмоль/мл ер.) в еритроцитах крові, в обстежених II групи їх вміст вірогідно не змінювався порівняно з фізіологічним перебігом вагітності. Суттєве підвищення вмісту продуктів ПОЛ у вагітних I групи вказує на прояви антиоксидантної недостатності та необхідність проведення заходів по ліквідації надмірної реакції вільнорадикального окиснення ліпідів при лікуванні ПН. Разом із тим, у відповідь на активацію процесів в ПОЛ рівень відновленого глутатіону в еритроцитах у жінок I групи на 27-28-му тижні не зростав ($32,9 \pm 1,0$ мкмоль/мл ер.), а в II групі - підвищувався ($34,8 \pm 1,1$ мкмоль/мл ер.). Це вказує на активацію АОСЗ крові в обстежених II групи та більш високий рівень адаптації материнського організму в умовах ПН.

Ще більша інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення ліпідів мала місце в жінок I групи напередодні пологів (у 37-38 тижнів гестації). У той же час вміст відновленого глутатіону та активність глутатіон-пероксидази знижувалися ($30,6 \pm 1,2$ мкмоль/мл ер. та $23,4 \pm 1,1$ мкмоль/мл ер.). Це вказує на виснаження антиоксидантної системи захисту крові при ПН у жінок, які отримували загальноприйнятий курс лікування.

В обстежених II групи на 37-38-му тижні гестації спостерігалася підвищення рівня відновленого

глутатіону ($37,67 \pm 1,1$ мкмоль/мл ер.) та активності глутатіон-пероксидази в еритроцитах крові ($26,2 \pm 1,0$ мкмоль/мл ер.). Це свідчить про більш високий рівень активації АОСЗ у жінок, які в комплексі лікування отримували препарат Фітомакс-β.

Нормалізація показників системи антиоксидантного захисту в жінок, які в комплексі терапії отримували препарат Фітомакс-β, покращувало перебіг пологів та стан внутрішньоутробного плоду. Під впливом комплексної терапії з використанням антиоксиданту Фітомакс-β значно рідше спостерігалися ускладнення в пологах, такі як несвочасний вилив навколоплідних вод (30,8% і 19,2% у I та II групах, $p < 0,05$), слабкість пологової діяльності (15,4% і 7,7%) та кровотечі (11,5% і 3,8%, $p < 0,05$) відповідно в групах спостереження. Усе це зумовило зменшення частоти оперативних втручань у пологах у двічі в жінок II групи спостереження. Захисна дія антиоксиданту Фітомакс-β на міокард плода дозволила створити оптимальні умови для його життєздатності в пологах при значному зниженні матково-плацентарного кровообігу. Перебіг післяпологового періоду в обстежених жінок II групи був більш сприятливий. Частота післяпологових ускладнень була вірогідно меншою.

Слід відмітити, що відсоток дітей, народжених "малими до терміну гестації", був вищим в I групі спостереження, порівняно з II групою (відповідно 26,9% та 57,7%, $p < 0,05$). Оцінка за шкалою Апгар у новонароджених I групи на 1-й хвилині життя становила у середньому - 4,8 бала, на 5-й хвилині - 5,7 бала; у дітей II групи - відповідно на 1-й хвилині - 5,3 бала, на 5-й хвилині - 7,9 бала. Загальний стан при народженні був розцінений як тяжкий у 57,7% дітей I групи та у 38,5% дітей II групи; середнього ступеня тяжкості - відповідно в 30,8% та 42,3% дітей; задовільний - в 11,5% та 19,3% дітей. Найбільш тяжкі випадки порушень адаптації новонароджених були пов'язані з асфіксією, гемолітичною хворобою новонароджених, гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи.

Відразу після народження в дітей, які внутрішньоутробно розвивалися за умов ПН, у випадках коли вагітним проводилася недостатня антиоксидантна терапія, були вірогідно змінені показники системи "ОМБ-АОСЗ". Отримані результати в новонароджених груп спостереження представлені у таблиці.

Дані таблиці показують, що у новонароджених I групи виявлено різке підвищення рівня ОМБ, що призводить до зниження активності ферментів, гормонів та біогенних амінів. При цьому страждає каталітична, транспортна функція білків, знижується онкотичний тиск плазми, відмічається зни-

Показники ОМБ-АОСЗ у дітей, народжених "малими до терміну гестації", на 1 добу життя

Показники	Контрольна група		I група		II група	
	n	M±m	n	M±m	n	M±m
ОМБ (Е/г білка)	30	73,4±2,86	26	82,6±2,18*	26	77,5±0,43
Каталаза (Е/хв.1г білка)	30	1,5±0,17	26	4,4±0,04*	26	2,7±0,02
Церулоплазмін (Е/1г білка)	30	43,6±3,64	26	35,3±0,06*	26	40,3±0,44
НС групи плазми (мкмоль/1г білка)	30	1,9±0,13	26	1,3±0,03*	26	1,8±0,01

Примітка: *-вірогідна відмінність порівняно з контролем, $p < 0,05$.

ження процесів інактивації ендотоксинів. Рівень НС-груп плазми крові в дітей, які народжені "малими до терміну гестації", за нашими даними, значно знижшений порівняно з показниками в групі здорових доношених новонароджених дітей. НС-групи входять до складу багатьох біологічно активних сполук (білки, пептиди, відновлений глутатіон, цистеїн, ліпоева кислота, гомоцистеїн тощо) [9]. Вони є важливими для каталітичної та рецепторної функції білків, стабільності мембранних структур, взаємодії з внутрішньоклітинним середовищем, різних видів активного транспорту, діяльності цитоскелету та поділу клітин. У ході проведених досліджень виявлено зниження рівня церулоплазміну та вірогідне підвищення активності каталази плазми крові. Зміни цих показників порівняно з дітьми контрольної групи спостереження, свідчить про недостатність функції цих ланок АОСЗ у випадках функціональної і морфологічної незрілості новонародженого. Низький рівень ЦП у плазмі крові дітей зумовлює підвищену чутливість мембран еритроцитів до пероксидного впливу [33, 35]. Результати проведеного дослідження свідчать, що порівняно з дітьми I групи спостереження, в новонароджених дітей II групи, при використанні матерями під час вагітності антиоксидантного препарату Фітомакс-β, рівень показників системи "ОМБ-АОСЗ" більш наближений до показників групи здорових доношених новонароджених дітей.

Таким чином, використання натурального антиоксиданту Фітомакс-β у комплексі терапії жінок з ПН сприяє зниженню вмісту продуктів ПОЛ у крові та активації АОСЗ, що відповідно покращує рівень адаптації системи антиоксидантного захисту в дітей, народжених на фоні реалізації перинатальних факторів ризику з ознаками морфофункціональної незрілості.

Висновки

1. Ускладнення вагітності ПН призводить до патологічної активації системи "ПОЛ-АОСЗ" у жінок впродовж всього періоду гестації.

2. За наявності дисбалансу показників про- та антиоксидантної системи у матерів під час вагітності відмічається значний відсоток новонароджених з ознаками морфофункціональної незрілості та клінічними провами реалізації перинатальних факторів ризику.

3. Порушення адаптації в дітей, які внутрішньоутробно розвивалися за умов ПН та народжені "малими відповідно до терміну гестації", супроводжуються суттєвим дисбалансом ланок прооксидантної та антиоксидантної систем, що призводить до зниження резервів адаптації організму після народження.

4. Включення до схеми лікувальної корекції ПН антиоксидантного препарату Фітомакс-β покращує показники системи антиоксидантного захисту вагітної та новонародженого, що сприяє збільшенню можливостей пристосування дитини до умов зовнішнього середовища.

Перспективи подальших досліджень

Подальші пошуки передбачають вивчення можливостей впливу вказаного препарату на інші ланки патогенезу ПН, у тому числі на показники системи імунітету.

Література. 1. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г. и др. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение. - С.Пб., 2000. - С.6-9. 2. Голота В.Я., Бенюк В.О. Оцінка функції фетоплацентарного комплексу в діагностиці пізнього гестозу // ПАГ. - 2003. - №5. - С.62-64. 3. Зарубина Е.Н., Бермешиева О.А. и др. Современные подходы к лечению хронической плацентарной недостаточности // Проблемы репродукции. - 2000. - №5. - С.61-63. 4. Ермошенко Б.Г., Сторожук А.П. и др. Состояние антиоксидантной системы крови у рожениц с нормально протекающей беременностью и беременностью осложненной гестозами, при естественных родах и кесаревом сечении // Рос. вестн. акушера-гинеколога. - 2003. - №5. - С.9-12. 5. Сидорова И.С., Борсель В.А. и др. Выраженность процессов перекисного окисления липидов и состояния механизмов антиоксидантной защиты у новорожденных при различных способах интранатальной коррекции хронической плацентарной недостаточности // Пробл. репродукции. - 2001. - №5. - С.35-38. 6. Сидорова И.С., Макаров И.О. Фетоплацентарная недостаточность. Клинико-диагностические аспекты. - М. - 2000. - С.17-25. 7. Тусканова Д.И., Саркисова Л.В. и др. Опыт применения антиоксиданта - рыбьего жира - в комплексном лечении фетоплацентарной недостаточности у беременных с гестозами // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2003. - №4. - С. 40-42.

**ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ОПЫТ
ЛЕЧЕНИЯ, ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ
НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**

Годованец Ю.Д., Косилова С.Е.

Резюме. Проведено комплексное клинико-параклиническое обследование женщин в разные сроки гестации при наличии плацентарной недостаточности у новорождённых в раннем неонатальном периоде. Выявлено, что у беременных с плацентарной недостаточностью значительно повышается содержание продуктов перекисного окисления липидов при недостаточной активности системы антиоксидантной защиты. Истощение компонентов системы антиоксидантной защиты крови у беременных, которые выполняют роль защиты биосубстратов организма от патогенного влияния продуктов перекисаации приводит к гипоксическому поражению организма плода, ухудшает возможности адаптации новорождённого в условиях родового "оксидативного стресса". Использование в комплексе лечения плацентарной недостаточности антиоксидантного препарата Фитомакс способствует активации системы антиоксидантной защиты, уменьшая токсическое влияние гипоксии на плод. Это подтверждается результатами клинико-параклинического обследования новорождённых на первой неделе жизни.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, антиоксидантная система, адаптация новорождённых

**PLACENTAL INSUFFICIENCY: TREATMENT
EXPERIENCE, SPECIFIC CHARACTERISTICS OF
NEWBORN INFANTS' ADAPTATION**

Yu.D. Hodovanets', S.Ye. Kosilova

Abstract. The authors have carried out a complex clinico-paraclinical observation of women during various terms of gestation in the presence of placental insufficiency and neonates at an early stage of the neonatal period. It has been disclosed that the blood content of lipid peroxidation products considerably increases in gravidas with placental insufficiency in case of insufficient activity of the antioxidant system of proinsufficient activity of the antioxidant system of protection. The exhaustion of the components of blood antioxidant system of protection in gravidas whose role consists in the protection of the body's bio-substrates from the pathogenic action of peroxidation products results in hypoxic damage of the fetal organism, worsens the possibilities of adaptation of a neonatal up to the state of labor "oxidative stress". The administration of the Fitomax- agent in a course of multimodality therapy of placental insufficiency facilitates the activation of antioxidant system of protection decreasing the toxic effect of hypoxia on the fetus. This is corroborated by the results of a clinico-paraclinical observation of neonates during the first week of life.

Key words: placental insufficiency, antioxidant system, neonates' adaptation.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2006. - Vol.5, №4. - P.21-25.

Надійшла до редакції 17.10.2006