

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА У БЕРЕМЕННЫХ

К.З.Шарашидзе, В.В.Лазуренко, О.В.Мерцалова
*5 специализированный городской клинический родильный
дом (Харьков)*
Харьковский национальный медицинский университет

Введение

Одной из серьезных проблем современного акушерства является увеличение количества новорожденных с задержкой роста плода (ЗРП). ЗРП - осложнение беременности, которое развивается вследствие плацентарной недостаточности и приводит к рождению ребенка с массо-ростовыми параметрами ниже 10-й перцентили для данного срока гестации. Частота данного синдрома составляет от 12 до 36%, его диагностируют у плодов, имеющих недостаточную массу тела по отношению к гестационному возрасту (отставание на 2 недели и более). Различают симметричную (гипотрофический вариант) и ассиметричную (гипопластический и диспластический варианты) формы ЗРП, которые встречаются в соотношении 1:4. [1,5,6]. ЗРП возникает в результате влияния различных повреждающих факторов (социально-биологических, генетических, материнских, плодовых), однако независимо от этиологии непосредственной причиной считается плацентарная недостаточность, при которой происходит нарушение транспорта питательных веществ, газообмена плода, что в результате приводит к отставанию роста и развития плода [2,7,8].

ЗРП является одной из наиболее частых причин дистресса плода, высокой перинатальной заболеваемости и смертности. Доказано, что дети родившиеся с синдромом ЗРП, чаще болеют инфекционными заболеваниями, имеют задержку темпов психомоторного развития, неврологические расстройства. В дальнейшем у них нередко развиваются гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и др [5,8,11].

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

Таким образом, своевременная диагностика, лечение и профилактика ЗРП является актуальной задачей современного акушерства, имеющей огромное социально-экономическое значение.

На современном этапе для диагностики и лечения ЗРП руководствуются приказом МЗ Украины №782 от 29.12.2005 г., в котором основное внимание уделяется использованию ультразвуковой диагностики (УЗД), доплерометрическому исследованию (ДИ) и уточнению биофизического профиля плода (БФП). Однако в литературе имеются данные о нарушении иммунологического гомеостаза при нарушениях состояния внутриутробного плода, которые к сожалению противоречивы или недостаточно изучены [9].

В настоящее время основным методом лечения ЗРП считается медикаментозный - назначение препаратов, улучшающих фетоплацентарное кровообращение. Однако, применение лекарственных препаратов, витаминов требует продолжительного времени, может приводить к возникновению побочных реакций [6,8]. Учитывая вышеизложенное, поиск новых способов лечения данной патологии является актуальным.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в рамках плановой комплексной государственной программы "Розробка методів діагностики, лікування і профілактики в перинатальній охороні плода і при порушеннях у репродуктивній системі" (номер держреєстрації 0198002629), согласно плана научных исследований кафедры акушерства и гинекологии № 1 Харьковского Национального медицинского университета.

Целью данной работы явилось уточнение иммунного статуса беременной при ЗРП и разработка нового эффективного метода лечения с использованием иммунокорректирующих препаратов.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 90 женщин в сроке беременности 24-32 недели с ЗРП, которые были разделены в зависимости от способа лечения ЗРП на три клинические группы. В первую клиническую группу вошли 30 беременных, которым была проведена традиционная медикаментозная терапия. Вторую клиническую группу составили 30 женщин, которые помимо общепринятого лечения получили однократную трансфузию

Екологічна і клінічна імунологія та імунореабілітація

криоконсервированных гемопоэтических клеток кордовой (пуповинной) крови в виде препарата "Гемокорд", разработанного в Харьковском Институте проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины под руководством академика В.И. Грищенко, обладающим выраженным иммунокорегулирующим действием [3,4,10]. Препарат вводили в начале проведения медикаментозной терапии. Третью клиническую группу составили 30 беременных с ЗРП, которые получали только препарат Гемокорд. Контрольную группу составили 30 беременных с физиологическим течением беременности и нормальным развитием плода.

Все наблюдаемые беременные подвергались общеклиническим методам исследования; кроме того, им проводилось ультразвуковое сканирование, определение биофизического профиля плода, доплерометрическое исследование, иммунологическое и биохимическое изучение периферической крови. При исследовании иммунной системы определяли количество лимфоцитов периферической крови, исследовали содержание Т- и В-лимфоцитов, субпопуляции Т-хелперов и Т-супрессоров в иммунофлюоресцентном тесте с помощью моноклональных антител (МКАТ). Использовали МКАТ Ortho Diagnostic Systems Inc (USA) для идентификации лимфоцитов с фенотипом CD3+ (тотальная популяция Т-клеток); CD4+ (Т-хелперы); CD8+ (Т-супрессоры); CD22+ (В-лимфоциты); вычисляли иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+), который трактовали как соотношение лимфоцитов с хелперной и супрессорной активностью (Th/Ts). Для оценки состояния системного гуморального иммунитета определяли содержание иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии (G. Mancini et al., 1965). Уровень ЦИК в крови определяли методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля с ММ 6000 дальтон по Digeon et al. в модификации В.М. Фролова (1986). Молекулярный состав ЦИК с выделением фракций много- (>19S), средне- (11S-19S) и низкомолекулярных (<11S) комплексов определяли путем дифференцированной преципитации в 2%, 3,5% и 6% растворах ПЭГ.

Статистическую обработку полученных результатов проводили по критерию Стьюдента-Фишера, результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение

Средний возраст беременных с ЗРП колебался от 21 до 30 лет и составил $26,8 \pm 4,5$ лет, в контрольной группе - $24,6 \pm 3,8$. 77 женщин основной группы (85,6%) были жительницами города, что может косвенно указывать на неблагоприятное влияние урбанизации на состояние беременных. При проведении сравнительного анализа анамнестических данных было выявлено, что у беременных с ЗРП чаще встречались воспалительные заболевания женских половых органов (42,2%), эрозии шейки матки (17,8%), кольпиты (15,6%). Данная беременность осложнилась ранним гестозом у 38,9% женщин основной группы.

Признаки ЗРП обнаружены в сроке $23,5 \pm 2,3$ недели беременности, в связи с чем все женщины были госпитализированы для стационарного лечения. При трансабдоминальном УЗИ у всех женщин была установлена одноплодная беременность, пороков развития плода не выявлено. Ультразвуковая фетометрия показала, что в среднем бипариетальный размер головки плода (БПР) составил $6,5 \pm 0,2$ см, диаметр живота $21,9 \pm 0,5$ см, длина бедра плода - $4,6 \pm 0,2$ см, толщина плаценты - $38,3 \pm 2,3$ мм, что свидетельствует об отставании фетометрических показателей в среднем на 2 недели. Симметричная форма ЗРП выявлена у 22 (24,4%) беременных, ассиметричная - у 68 (75,6%). Также у беременных основной группы обнаружены деструктивные изменения в плаценте (повышение эхоплотности) - у 79 (87,8%), расширение межворсинчатых пространств - у 41 (45,6%), инфильтрация между плацентой и стенкой матки - у 19 (21,1%). У 62 (68,8%) беременных обнаружена 2-я степень зрелости плаценты, у 28 (31,2%) - 1-я степень.

Проведение кардиотахографического исследования выявило во всех случаях ЗРП снижение реактивности сердечной деятельности плода. Допплерометрическое исследование обнаружило повышение сосудистого сопротивления в артериях пуповины у 76,7% беременных с ЗРП (С\Д - $3,11 \pm 0,07$; ПИ - $1,09 \pm 0,05$; ИР - $0,77 \pm 0,03$). У 29 (32,2%) женщин диагностирован патологический БФП плода (4 балла и ниже). Мониторинг состояния плода выявил фетальный дистресс в 64,4% случаев.

При изучении иммунологических показателей у беременных с ЗРП обращало на себя внимание статистически достоверное

($p < 0,05$) снижение относительного количества лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-хелперов в сравнении с контрольной группой, что может указывать на угнетение Т-клеточного звена иммунитета. В то же время отмечалось повышение коэффициента Th/Ts в 2.9 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Обращало на себя внимание снижение IgA - у 82 (91,1%), IgM - у 73 (81,1%) и IgG - у 78 (86,7%) беременных с ЗРП ($p < 0,05$). Содержание ЦИК было повышено в 1.8 раза по сравнению с контролем в основном за счет увеличения среднемoleкулярной фракции (11S-19S), которая увеличивалась до $46,5 \pm 1,9\%$ (в контрольной группе - $31,3 \pm 1,2\%$) ($p < 0,05$). Через 2 недели от начала традиционного лечения статистически достоверного изменения иммунологических показателей у пациенток данной группы выявлено не было. При этом относительное количество лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-хелперов у беременных этой группы практически не изменилось и достоверно отличались от соответствующих показателей здоровых беременных ($p < 0,05$).

После комплексного лечения ЗРП с использованием препарата "Гемокорд" было отмечено значительное улучшение доплерометрических показателей, повышение БФП плода, уменьшение деструктивных изменений в плаценте, что указывало на улучшение маточно-плацентарного кровообращения. Кроме того, отмечена четкая тенденция к снижению выраженности Т-лимфопении и дисбаланса основных регуляторных субпопуляций. При этом через 2 недели после комплексного лечения выявлено статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение общей популяции Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+) и Т-супрессоров (CD8+). Наряду с изменениями показателей клеточного иммунитета отмечалась положительная динамика показателей гуморального иммунитета (ЦИК, IgA, M и G) ($p < 0,05$).

Таким образом, развитие ЗРП сопровождается формированием вторичного иммунодефицита, который развивается на фоне несостоятельности неспецифического иммунитета. В последующем выраженность клинических проявлений ЗРП обусловлена преобладанием аутоиммунных изменений, которые определяют патогенетические механизмы его формирования, что является показанием к иммунокоррекции.

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

Очевидно, благодаря многокомпонентному механизму действия препарата Гемокорд, появилась возможность рекомендовать его для применения в акушерской практике при ЗРП, поскольку он может корректировать иммунологические сдвиги в организме беременной.

Выводы

1. ЗРП у беременных приводит не только к ухудшению клинических, фетальных и плацентарных показателей, но и к выраженным изменениям клеточного и гуморального звеньев иммунитета, что требует своевременной и адекватной иммунокоррекции.

2. Препарат "Гемокорд" обладает выраженным иммунокорригирующим действием, не имеет побочных эффектов и может широко применяться в акушерской практике для оптимизации лечения ЗРП у беременных.

3. Перспективы дальнейших исследований: изучить катамнез детей, родившихся от матерей, у которых наблюдался синдром ЗРП, в зависимости от метода лечения, применявшегося во время беременности.

Литература

1. Абрамченко В.В. Клиническая перинатология / В.В.Абрамченко.-СПб.: ИАГ РАМН им.Д.О.Отта, 1994. - 240 с.
2. Беляев В.А. Сравнительная характеристика фетометрических показателей, применяемых для ранней диагностики задержки развития плода / В.А.Беляев, А.Д.Мерзликин //Ультразвуковая диагностика. - 1999. - № 4. - С.8-11.
3. Грищенко В.І. Клітинна і тканинна терапія: сучасне і майбутнє / В.І.Грищенко // Трансплантологія. - 2000. - Т.1, № 1. - С.15-17.
4. Конько Д.И. Влияние кордовой крови на состояние иммунитета у женщин с воспалительными заболеваниями придатков матки / Д.И.Конько // Медицина сегодня и завтра. - 2004. - № 2. - С.160-163.
5. Лихачева Н.В. Синдром задержки внутриутробного развития у новорожденных / Н.В.Лихачева // Медицина сегодня и завтра. - 2000. - № 1. - С.76-78.
6. Макаров О.В. Синдром задержки развития плода, современные подходы к фармакотерапии / О.В.Макаров, П.В.Козлов, Д.П.На-

Екологічна і клінічна імунологія та імунореабілітація

сырова // Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов. - 2004. - № 6. - С. 18-23.

7. Маркін Л.Б. Моніторинг стану плоду в разі затримки його росту / Л.Б.Маркін, З.З.Филипів // Здоровье женщины. - 2009. - № 10 (46). - С. 121-123.

8. Паращук Ю.С. Ведение беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности / Ю.С.Паращук, О.В.Грищенко. - Харьков: Торнадо, 2001. - 116 с.

9. Фролов В.М. Некоторые механизмы иммунных нарушений в патогенезе невынашивания беременности / В.М.Фролов, В.Т.Германов, Н.А.Пересадин // Иммунология. - 1992. - № 5. - С. 54-56.

10. Godfrey W.R. Cord blood CD4-CD25 derived T regulatory cell lines express FoxP3 protein and manifest potent suppressor function / W.R. Godfrey, D.J.Spoden, Y.G Ge // Blood. - 2005. - Vol. 105. - P. 750-758.

11. Lip G. Effect of atenolol on birth weight / G.Lip, M.Beevers, D.Churchill // Am.J. Cardiol. - 2001. - № 79. - P. 1436-1438.

Резюме

Шарашидзе К.З., Лазуренко В.В., Мерцалова О.В. Клинико-иммунологические особенности задержки роста плода у беременных.

Изучены клинико-иммунологические особенности задержки роста плода у 90 беременных. Контрольную группу составили 30 клинически здоровых женщин. Установлены изменения в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета. Результаты исследований диктуют необходимость проведения иммунодиагностических и иммунокорректирующих мероприятий у беременных с задержкой роста плода.

Ключевые слова: задержка роста плода, иммунный статус, иммунокоррекция.

Резюме

Шарашидзе К.З., Лазуренко В.В., Мерцалова О.В. Клініко-імунологічні особливості затримки росту плода у вагітних.

Вивчені клініко-імунологічні особливості затримки росту плода у 90 вагітних. Контрольну групу склали 30 клінічно здорових жінок. Встановлені зміни в клітинній і гуморальній ланках імунітету. Результати дослідження диктують необхідність проведення імунодіагностичних та імунокоригуючих заходів у вагітних із затримкою росту плода.

Ключові слова: затримка росту плода, імунний статус, імунокорекція.

Summary

Sharabhidze K.Z., Lazurenko V.V., Mertsalova O.V. Clinical and immunological features of fetal growth retardation.

Clinicoimmunological peculiarities of fetal growth retardation have been studied in 90 pregnancy. 30 clinically healthy women have formed control group. The changes in cellular and humoral immunity links have been established. The results of these studies are indicative of the necessity of immunodiagnostic and immunocorrective measures in the pregnancy with fetal growth retardation.

Key words: fetal growth retardation, immune state, immunocorrection.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.В.Сімрок

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ЕКОЛОГІЧНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ БІОХІМІЇ