

ЛЕЧЕНИЕ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПУТЕМ РЕГУЛЯЦИИ СОДЕРЖАНИЯ ЭНДОГЕННОГО УГЛЕКИСЛОГО ГАЗА

Тезиков Ю.В.

ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», Самара,
e-mail: ura.75@inbox.ru

Целью исследования явилась разработка нового метода лечения плацентарной недостаточности, основанного на регуляции содержания углекислого газа. Кратковременная гиперкапния достигалась путем применения регулярных дыхательных тренировок с помощью тренировочного индивидуального дыхательного тренажера ТДИ-01. Контроль результативности лечения осуществляли клиническими, ультразвуковыми, иммунологическими, биохимическими, морфологическими методами исследования. При применении лечебной карбогенотерапии отмечены достоверное улучшение плодово-плацентарного кровотока, нормализация процессов запрограммированной клеточной гибели, клеточной пролиферации, энергообеспечения и компенсаторных реакций в плаценте, что способствует рождению детей с лучшими морфофункциональными характеристиками.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, лечение, карбогенотерапия

От уровня эндогенного (метаболического) углекислого газа прямо зависят такие важнейшие для сохранения гомеостазиса параметры, как тонус сосудов, бронхов, степень деоксигенации оксигемоглобина, а следовательно, и усвоение клетками тканей кислорода, степень соответствия процессов обмена веществ и энергии нормам, емкость буферной системы крови. Экспериментальными работами доказано влияние углекислого газа на ангиогенез в плаценте и биологическую активность тканей плаценты, иммунокомпетентных клеток, синтез таких биоактивных веществ, как факторы роста, гормоны, ферменты, макроэргические соединения. Недостаточная концентрация углекислого газа в организме приводит к многократному упадку энергетических возможностей клеток, резкому ухудшению обмена веществ и жизнедеятельности клеток, что проявляется в виде симптомов ряда заболеваний [1, 8].

В настоящее время исследованиями установлено, что дыхательный центр может постепенно переадаптироваться на более высокий «эталон» концентрации углекис-

лого газа и затем достаточно долго его поддерживать за счет меньшей вентиляции легких. Для этого необходимо периодически искусственно на определенное время создавать повышенную концентрацию углекислого газа в крови (или в легких), то есть для перестройки дыхательного центра на повышение эталона концентрации углекислого газа ему нужна периодическая тренировка гиперкапнией [4].

Основное звено коррекции при формировании хронической плацентарной недостаточности (ПН) – улучшение маточно-плацентарного кровообращения, которого добиваются путем расширения сосудов и расслабления мускулатуры матки. Наиболее существенные физиологические изменения регуляции газотранспортной системы возникают при гиперкапнических воздействиях на организм, характер которых зависит от применяемого метода гиперкапнического воздействия, его интенсивности и длительности. До настоящего времени в лечении ПН используется регуляция газового состава крови кислородом, который усугубляет сосудистый спазм, а в повы-

шенном количестве может оказывать токсическое воздействие [2]. Карбогенотерапия широкое распространение получила в терапевтической практике для первичной и вторичной профилактики соматических заболеваний и их осложнений – расстройств сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной и других систем [1, 8]. Для профилактики ПН ранее такое направление не реализовывалось.

Цель исследования: оценить эффективность применения лечебной карбогенотерапии у беременных женщин с плацентарной недостаточностью.

Материал и методы исследования

В нашем исследовании использована методика удержания углекислого газа в организме с помощью тренажера ТДИ-01. Устройство представляет собой оригинальный прибор для формирования гиперкапнической газовой смеси. Прибор благодаря принципу «возвратного дыхания» позволяет удерживать собственный углекислый газ. Достаточно 1 раз в сутки на 30 минут поднимать уровень углекислого газа до оптимального, чтобы дыхательный центр начал перестраивать дыхание до постепенного восстановления газообмена [1, 4].

Методика превентивной карбогенотерапии осуществлялась следующим образом. Беременная женщина в положении сидя дышит через аппарат в течение 30 минут 2 раза в сутки (первый сеанс проводится после пробуждения, натощак; второй сеанс – в интервале с 18 до 20 час. до еды, либо через 2–3 часа после еды). Дыхание только через рот. Режим дыхания: вдох неглубокий (легкие заполняются не более чем на 70–80%), спокойный; небольшая задержка (не более 5 секунд); выдох равномерный, медленный (не более 70–80% объема легких). Следует учитывать противопоказания к применению метода: онкозаболевания, хронический обструктивный бронхит легких, дыхательная недостаточность, связанная с патологией легких, тяжелая акушерская патология, в том числе и декомпенсированная ПН.

В исследование были включены 126 пациенток с ПН, диагностированной в сроки 28–34 недели гестации: I группу составили 66 пациенток с ПН, которые в дополнение к базисной терапии применяли по разработанному методу лечебную карбогенотерапию в течение 1 месяца; II группу составили 60 беременных с ПН, которые получали современную базисную терапию: актовегин, курантил, гинипрал, поливитамины. Контрольную группу составили 30 здоровых беременных женщин с аналогичным сроком гестации. Всем беременным с ПН проводилось лечение экстрагенитальной и акушерской патологии.

Контроль результативности лечения осуществлялся после его начала на 30-й день и через 2 недели после окончания курса терапии. Критериями служили ультразвуковая оценочная шкала диагностики ПН (в баллах) [3]; уровень в крови МА, клеточной пролиферации, плацентарной щелочной фосфатазы (маркеры апоптоза (МА) – лимфоциты (Л) с фенотипом CD95+ (FasR (CD95) – мембранный рецептор инициации апоптоза системы FasR – FasL), фактор некроза опухоли альфа (ФНО α – «лиганд смерти» и провоспалительный цитокин семейства фактора некроза опухолей); маркер клеточной пролиферации – фактор роста плаценты (ФРП – разновидность сосудисто-эндотелиального фактора роста); маркер клеточного энергообеспечения по принципу «фосфорилирование-дефосфорилирование» – плацентарная щелочная фосфатаза (ПЩФ)) [5, 7]; индексы сопротивления в артерии пуповины (С/Д, ИР) [3]; КТГ с балльной оценкой полученных данных; проводилось определение концентрации углекислого газа в крови беременных женщин до начала лечения и через 2 недели после его окончания [3]; морфологическая оценка компенсаторных процессов в плаценте, сосудистый индекс в створовых (СИст) и терминальных (СИт) ворсинах [6]; исходы беременности.

Каждый параметр ультразвуковой шкалы оценивали значением балла (max – 5 б,

min – 0 б) в соответствии с выявленными доминирующими признаками. Показатель ПН является среднеарифметическим значением суммы баллов по каждому параметру. На основании полученных данных судили о наличии степени ПН: 5 – отсутствие признаков ПН, 4 – компенсированная форма ПН (КПН), 3 – субкомпенсированная форма ПН (СПН), 2 – декомпенсированная форма ПН (ДПН), 1 – прогрессирующая форма ПН, 0 – критическая форма ПН [3]. Определение концентрации углекислого газа в крови проводилось с использованием газового анализатора AVL OMNI (Roche) [2].

Гистологические срезы плацент изучали светооптически и телеметрически с помощью видеокамеры ССД КО-

СОМ КСС-310РД и светового микроскопа NikonALPHAPHOT-2 YS2 – Н (Japan). В работе применяли методы описательной статистики, критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05. Для расчета необходимого количества измерений (случаев) и получения достоверных результатов применялся метод математического планирования. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6,0.

Полученные результаты и их обсуждение

Основные характеристики групп сравнения до начала лечения представлены в табл. 1.

Таблица 1

Основные характеристики групп сравнения ($M \pm \delta$, %)

Параметры	I группа ($n = 66$)	II группа ($n = 60$)
Возраст	$26,8 \pm 3,2$	$27,1 \pm 3,3$
Первобеременные	$36,4 \pm 2,7$	$35,0 \pm 2,5$
Аборты в анамнезе	$53,0 \pm 4,2$	$51,7 \pm 3,9$
Повторнородящие	$63,6 \pm 4,5$	$65,0 \pm 4,6$
ЭГП	$60,6 \pm 5,1$	$58,3 \pm 4,9$
Варикозное расширение вен нижних конечностей	$42,4 \pm 3,1$	$41,7 \pm 2,7$
Геморрой	$33,3 \pm 3,1$	$36,7 \pm 3,1$
Хронические урогенитальные инфекции	$39,4 \pm 3,6$	$41,7 \pm 4,3$
Гестоз легкой степени	$40,9 \pm 4,3$	$43,3 \pm 4,4$
Угроза прерывания беременности	$37,9 \pm 3,2$	$38,3 \pm 3,0$
Повышенные индексы сопротивления плодово-плацентарного кровотока	$44,8 \pm 7,8$	$43,3 \pm 8,6$
ВЗРП	$53,0 \pm 4,5$	$50,0 \pm 4,9$

Группы сравнения были сопоставимы по возрасту, социальному статусу, паритету, сопутствующей патологии. В обеих группах с одинаковой частотой встречались женщины, страдающие варикозным расширением вен нижних конечностей, геморроем, гестозом легкой степени, угрозой прерывания беременности, хронической урогенитальной инфекцией. Сопоставимыми были такие критерии как индексы сопро-

тивления плодово-плацентарного кровотока, частота ВЗРП.

В I группе у 95% женщин с повышенными индексами кровотока через 2 недели после проведенного курса лечебной карбогенотерапии плодово-плацентарный кровоток нормализовался, а у 85% – показатели приблизились к нормативным к концу месячного курса лечения. Во II группе сравнения подобные изменения наблюдались в 87 и 32%

случаев соответственно. Следовательно, уже через 30 дней от начала лечения у пациенток, получавших комплексное лечение с включением карбогенотерапии нормализация кровотока отмечена в 1,5 раза чаще.

Результаты оценки степени тяжести ПН с применением балльной шкалы, маркеров апоптоза, клеточной пролиферации и энергообеспечения в динамике лечения представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Результаты оценки реализации плацентарной недостаточности у беременных, получавших лечебную карбогенотерапию ($M \pm \delta$)

Показатель	I группа (n = 66)			Контроль (n = 30)
	до лечения	на 30-й день	через 2 нед.	
Шкала (балл)	3,3 ± 0,07*	3,7 ± 0,06*	4,2 ± 0,04*. **	5,0 ± 0,06
Л CD 95+ (%)	48,5 ± 3,5*	35,2 ± 3,8*. **	30,8 ± 2,9*. **	21,9 ± 2,1
ФНОα (пкг/мл)	441 ± 49*	102 ± 18**	101 ± 13	92 ± 11
ФРП (пкг/мл)	205 ± 19*	298 ± 21*. **	359 ± 22**	353 ± 18
ПЩФ (Ед/л)	196 ± 13*	149 ± 13**	145 ± 16**	143 ± 12
Степень тяжести ПН (% и абс. ч.):				
– КПН	78,8 (52)	90,9 (60)	100 (66)	0 (0)
– СПН	21,2 (14)	9,1 (6)	0 (0)	0 (0)

* – результаты достоверны по сравнению с контролем ($P < 0,05$);

** – результаты достоверны по сравнению со II группой ($P < 0,05$)

Таблица 3

Результаты оценки реализации плацентарной недостаточности у беременных, получавших базисную терапию ($M \pm \delta$)

Показатель	II группа (n = 60)			Контроль (n = 30)
	до лечения	на 30-й день	через 2 нед.	
Шкала (балл)	3,5 ± 0,08*	3,5 ± 0,06*	3,9 ± 0,04*	5,0 ± 0,06
Л CD 95+ (%)	45,9 ± 3,6*	43,7 ± 3,9*	38,6 ± 3,1*	21,9 ± 2,1
ФНОα (пкг/мл)	384 ± 32*	256 ± 29*	112 ± 15	92 ± 11
ФРП (пкг/мл)	229 ± 14*	232 ± 17*	268 ± 19*	353 ± 18
ПЩФ (Ед/л)	198 ± 12*	190 ± 13*	184 ± 9*	143 ± 12
Степень тяжести ПН (% и абс. ч.):				
– КПН	83,3 (50)	86,7 (52)	95 (55)	0 (0)
– СПН	16,7 (10)	13,3 (8)	5 (3)	0 (0)

* – результаты достоверны по сравнению с контролем ($P < 0,05$)

Проводимое комплексное лечение с применением контролируемых дыхательных тренировок в I клинической группе способствовало улучшению показателей, полученных с помощью оценочной диагностической шкалы ПН. Так, по оконча-

нии курса терапии общая балльная оценка в I группе составила $4,3 \pm 0,08$ балла, во II группе сравнения – $3,7 \pm 0,09$ балла. При этом в I группе отмечено в равной степени улучшение как ультразвуковых параметров ФПК, так и нормализации маркеров апоптоза, клеточной пролиферации и клеточно-энергообеспечения. К 30 дню от начала лечения в I группе отмечалось нормальное содержание в сыворотке крови беременных ФНО α и ПЩФ, при положительных сдвигах в содержании ФРП и лимфоцитов с фенотипом CD95+. В I группе через 2 недели после окончания лечения данные показатели (ФРП и лимфоциты с фенотипом CD95+) не отличались достоверно от значений контрольной группы (см. табл. 2 и 3).

Во II клинической группе тенденция к нормализации ультразвуковых и лабораторных показателей отмечена только через 2 недели после окончания курса терапии, за исключением ФНО α , снижение которого в 1,5 раза наблюдалось к 30 суткам лечения. Через 2 недели после окончания лечения уровни маркеров апоптоза, клеточной пролиферации и энергообеспечения соответствовали пограничным значениям, характерным для КРН, за исключением концентрации ФНО α , которая достоверно не отличалась от нормативных значений.

Через 2 недели после проведенного комплексного лечения в I клинической группе все случаи субкомпенсированной ПН (14 случаев) в соответствии с оценочной шкалой соответствовали компенсированной ПН; во II группе сравнения данная степень тяжести ПН сохранялась у 30% женщин (3 случая из 10 – табл. 2, 3).

В целом, в I группе, где дополнительно к базисному лечению применяли карбогенотерапию, отмечено явное более раннее начало нормализации и в большей степени по окончании курса лечения ПН лабораторных критериев контроля ПН, по сравнению со II группой только с базисной терапией. Данный эффект в I группе при использовании карбогенотерапии мы связываем с нормализацией тонуса гладкой мускулатуры

матки и сосудов фетоплацентарного комплекса, улучшением маточно-плацентарно-плодового кровообращения, увеличением степени деоксигенации оксигемоглобина, то есть снижения степени гипоксии, поддержанием нормальных значений буферной системы крови и гомеостаза в целом.

Концентрация углекислого газа в крови беременных женщин I группы до начала лечения методом карбогенотерапии соответствовала $5,3 \pm 0,06\%$, через 2 недели после его окончания – $6,3 \pm 0,04\%$, что свидетельствует о соответствии содержания метаболического углекислого газа уровню нормальных значений по контрольной группе ($6,2 \pm 0,03\%$ – $P > 0,05$).

Оценка реакции сердечно-сосудистой системы плода (РСССП) по пятибалльной шкале в динамике карбогенотерапии по лечебной методике показала отсутствие негативного влияния лечебной гиперкапнии на состояние плода (до начала курса лечебной карбогенотерапии РСССП соответствовала $3,8 \pm 0,07$ балла, по окончании лечения карбогенотерапией РСССП соответствовала $4,2 \pm 0,04$ балла, $P < 0,05$). Констатирован положительный лечебный эффект. Во II группе беременных, получавших базисную терапию, РСССП в динамике соответствовала – $3,8 \pm 0,08$ балла и $3,9 \pm 0,05$ балла ($P > 0,05$).

Проводимое лечение с использованием лечебной карбогенотерапии способствовало более быстрому увеличению веса плодов по сравнению с базисной традиционной терапией. Так, в 60% случаев в I группе дети с диагностированной ранее задержкой внутриутробного роста родились с нормальной массой тела, тогда как во II группе сравнения таких случаев было достоверно меньше – 33% ($P < 0,05$).

При морфологическом и морфометрическом исследовании плацент оказалось, что компенсаторно-приспособительные реакции, являющиеся показателями степени адаптации плода и плаценты к неблагоприятным условиям, присутствовали достоверно чаще в I группе $91,9 \pm 3,7\%$ против

71,7 ± 4,2% во II группе ($P < 0,05$). Нами было обнаружено, что сосудистый индекс терминальных ворсинок достоверно выше у женщин, применявших карбогенотерапию ($0,46 \pm 0,02$) против данного показателя по II группе сравнения ($0,35 \pm 0,017$, $P < 0,05$), при сопоставимых значениях сосудистого индекса стволых ворсин в группах сравнения ($0,32 \pm 0,03$ и $0,30 \pm 0,02$, $P > 0,05$). Данные по морфологическому исследованию плацент подтвердили стимулирующее действие регулируемых дыхательных тренировок на развитие компенсаторно-приспособительных реакций в плацентах.

При анализе исходов беременностей оказалось, что у женщин, получавших лечебную карбогенотерапию, ниже частота оперативного родоразрешения по показаниям со стороны плода ($18,2 \pm 1,8\%$ против $31,7 \pm 2,2\%$ во II группе $P < 0,05$), асфиксии новорожденных ($25,8 \pm 2,4\%$ против $38,3 \pm 3,1\%$, $P < 0,05$), ВЗРП ($21,2 \pm 3,1\%$ против $33,3 \pm 3,4\%$, $P < 0,05$), перевода детей на второй этап выхаживания ($7,6 \pm 0,9\%$ против $15,0 \pm 1,3\%$, $P < 0,05$), осложненного течения раннего неонатального ($30,3 \pm 2,9\%$ против $43,3 \pm 3,4\%$, $P < 0,05$) и послеродового периодов (частота гипогалактии в I группе составила $27,3 \pm 2,4\%$ против $40,0 \pm 2,9\%$, $P < 0,05$). Средняя кровопотеря в родах в I группе составила 152 ± 29 мл, что достоверно ниже показателя во II группе сравнения – 230 ± 32 мл ($P < 0,05$). Следует отметить, что при применении карбогенотерапии значительно уменьшались проявления отечного синдрома у беременных с гестозом. В I группе отеки исчезли у 87,5% женщин против 53,8% во II группе сравнения. Кроме того, пациентки, получавшие карбогенотерапию, отмечали исчезновение тяжести в ногах, онемения, чувства покалывания, спазма икроножных мышц.

Заключение

Таким образом, результаты лечения беременных женщин с ПН показали, что в комплексную терапию ПН целесообразно включать карбогенотерапию по разработанной

методике, так как у беременных, получавших данный вид лечения, отмечено достоверное улучшение плодово-плацентарного кровотока, нормализация процессов запрограммированной клеточной гибели, клеточной пролиферации, энергообеспечения и компенсаторных реакций в плаценте, что способствует рождению детей с лучшими морфофункциональными характеристиками. Полученные эффекты являются следствием синергического действия карбогенотерапии, других вазопротекторов и препаратов метаболического действия. В заключении следует отметить, что изучение фундаментальных общебиологических закономерностей регуляции жизнедеятельности фетоплацентарного комплекса и организма беременной в целом позволяет разрабатывать новые патогенетически обоснованные методы лечения плацентарной недостаточности, что служит залогом успешной профилактики тяжелых осложнений гестации и здоровья будущих поколений.

Список литературы

1. Дворянский С.А., Спиридонов Д.А., Циркин В.И. Функция внешнего дыхания матери при беременности и ее коррекция в комплексе лечения фетоплацентарной недостаточности // Вятский медицинский вестник. – 2004. – № 2–4. – С. 15–18.
2. Кольцун С.С. Методы определения остаточного объема легких // Функциональная диагностика. – 2003. – № 1. – С. 65–76.
3. Кузнецов М.И., Ордынский В.Ф., Васильев А.Р. Анализ результатов 3-летнего применения шкалы определения плацентарной недостаточности и шкалы оценки реактивности сердечно-сосудистой системы плода // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 2000. – № 2. – С. 113–122.
4. Кустов Е.Ф., Кустов Д.Е. Дыхательные тренировки с тренажером ТДИ – 01. – М.: Светоч, 1999. – 121 с.
5. Липатов И.С., Мельников В.А., Тезиков Ю.В. Оценка степени тяжести плацентарной недостаточности у беременных // Росвестнакуш-гин. – 2008. – № 8. – С. 38–43.
6. Милованов А.П. Патология системы «мать-плацента-плод». – М.: Медицина, 1999. – С. 55–107.

7. Aschkenazi S., Straszewski S., Verwer K.M. Differential regulation and function of the Fas/Fas ligand system in human trophoblast cells // *Biol. Reprod.* – 2002. – Vol. 66, №6. – P. 1853—1861.

8. Burrow G.N., Ferris T.F. *Medical Complicationis During Pregnancy.* – Philadelphia: Saunders, 2001. – P. 250–256.

Рецензенты:

Линева Ольга Игоревна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ИПО ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава»;

Филиппова Татьяна Юрьевна, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ИПО ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава».

TREATMENT OF PLACENTARY INSUFFICIENCY BY REGULATION OF MAINTENANCE ENDOGENICAL CARBONIC GAS

Tezиков Y.V.

*The SEI HVT of Samara State Medical University, Samara,
e-mail: yra.75@inbox.ru*

Research objective was working out of a new method of treatment of the placentary insufficiency based on regulation of the maintenance of carbonic gas. Short-term hyperkapnicity it was reached by application of regular respiratory trainings by means of training individual respiratory training apparatus TDI-01. The control of productivity of treatment carried out clinical, ultrasonic, immunological/biochemical, morphological methods of research. At application medical carbogentherapy it is noted authentic improvement of a fruit-placentary blood-groove, normalisation of processes of the programmed cellular destruction, cellular proliferation, power supply and компенсаторных reactions in a placenta that promotes a birth of children with the best morphofunctional characteristics.

Keywords: placentary insufficiency, treatment, carbogentherapy