

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**РОЛЬ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В СИСТЕМЕ  
МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД ПРИ АВО-ИММУНИЗАЦИИ  
И МЕТОДЫ ЕЁ КОРРЕКЦИИ**

**Методические рекомендации**

**Ташкент – 2012**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

«СОГЛАСОВАНО»

Зам.начальника Отдела по координации  
Научно-исследовательской деятельности  
МЗ РУз \_\_\_\_\_ Гулямов Т.Д.  
« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2012г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Начальник Главного Управления  
науки и учебных заведений МЗ РУз  
\_\_\_\_\_ Атаханов Ш.Э.  
« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2012г.

**РОЛЬ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В СИСТЕМЕ МАТЬ-  
ПЛАЦЕНТА-ПЛОД ПРИ АВО-ИММУНИЗАЦИИ  
И МЕТОДЫ ЕЁ КОРРЕКЦИИ  
(Методические рекомендации)**

Ташкент - 2012

Организация разработки: Ташкентская медицинская академия

Составители:

**Д.К. Нажмутдинова** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии по подготовке ВОП ТМА.

**А.А. Саруханова** – канд. мед. наук, доцент, кафедры акушерства и гинекологии по подготовке ВОП ТМА.

**Н.М.Магзумова** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии по подготовке ВОП ТМА.

**Г.З. Чориева** – ассистент кафедры акушерства и гинекологии по подготовке ВОП ТМА.

**Рецензенты:**

**Султанов С.Н.** – директор НИИАиГ МЗ РУз, доктор медицинских наук, профессор.

**Бабаджанова Г.С.** – доктор медицинских наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии для лечебного и медико-профилактического факультета ТМА

Методическая рекомендация:

Рассмотрена Проблемной комиссией по «Охране материнства и детства»

Протокол № от 2012г.

Утверждена Ученым Советом Ташкентской медицинской академии

Протокол № от 2012г.

Ученый секретарь ТМА,  
Доцент

Ф.И. Саломова

Методические рекомендации составлены на основании обобщения данных литературы результатов собственных научных исследований и предназначены для врачей акушер-гинекологов, врачей ВОП, студентов и резидентов медицинских ВУЗов.

## ВВЕДЕНИЕ

Во время беременности между организмами матери и плода устанавливаются сложные иммунобиологические взаимосвязи, которые оказывают определенное влияние на развитие зародыша, на течение беременности и постнатальное развитие новорожденного.

Иммунологические взаимоотношения матери и плода формируются в рамках единой функциональной системы, где системообразующим фактором является оптимальное развитие зародыша (Абдрахманова Л. Р.2003, Перцева Г. М.,2004).

При определенных условиях эти иммунологические взаимоотношения выходят за рамки физиологических и перерастают в иммуноконфликтные, приводящие к развитию патологии беременности и плода (Анташян Г. Г.2008).

В настоящее время иммунологические взаимоотношения матери и плода являются предметом изучения физиологов, иммунологов, перинатологов, акушеров-гинекологов. В связи с этим одной из актуальных проблем иммунизации матери к антигенам системы резус и АВО плода является гемолитическая болезнь плода (ГБП) и новорожденного (ГБН).

Доля ГБ в перинатальной смертности составляет от 2% до 6-7%. В 20-25 % всех случаев беременности имеет место несовместимость матери и плода по системе АВО (60% всех случаев ГБН).

Несвоевременная диагностика и неадекватная терапия приводит к инвалидизации ребенка, обусловленной неврологическими нарушениями, соматическими расстройствами, изменениями иммунологической реактивности, возможна внутриутробная гибель плода (Розенфельд Б. Е.1995, Оерkes D.2006).

Исследованиями последних лет доказано, что в крови иммунизированных беременных женщин происходит увеличение содержания ксантиноксидазы, величины соотношения мочевая кислота/алантоин, свободной арахидоновой кислоты и продуктов ее окислительного метаболизма. Активизация данных процессов способствует накоплению в крови биологически активных веществ (токсических метаболитов), нарушению функционирования органов биотрансформации и, как следствие, развитию синдрома эндогенной интоксикации на всех уровнях системы мать-плацента-плод. Токсические метаболиты, в свою очередь, являются одним из активаторов иммунной системы, и предшествуют биосинтезу антител.

Все эндотоксины принято разделять на две большие группы – олигопептиды (ОП), образующиеся при протеолизе белков, и непептидные вещества с низкой и средней молекулярной массой (ВНСММ). Оба показателя эндотоксемии при сильной степени интоксикации возрастают в несколько раз (Анташян Г. Г.2008, Аксенова В. М.,1998). В настоящее время большинством авторов вещества низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) рассматриваются как универсальные маркеры эндогенной интоксикации. Определение концентрации ВНСММ в биологических средах организма является одним из наиболее информативных и доступных способов оценки выраженности ЭИ и является объективной оценкой состояния системы мать-плацента-плод, критерием риска развития плацентарной недостаточности. Накапливающиеся МСМ, хорошо проникающие через плацентарный барьер, способны оказывать непосредственное токсическое влияние на плод, вызывая полиорганные нарушения разного характера.

К сигнальным модуляторам рецепторных систем относят олигопептиды (ОП), образующиеся при протеолизе белков, в состав которых входят тирозин- и триптофансодержащие пептиды (ТЗП и ТПП) (Аксенова В. М.,1998, Смиренина И. В.,2000).

Профилактическое лечение позволит снизить уровень эндогенной интоксикации организма беременной, удалить токсические вещества из организма беременной, но и значительно улучшить состояние органов и систем естественной детоксикации, улучшить кровообращение в системе мать-плацента-плод, то есть предотвратить прогрессирование плацентарной недостаточности, пролонгировать беременность и получить более жизнеспособное потомство.

Создание новых лекарственных препаратов относится к закономерным процессам, обусловленным поиском наиболее эффективных средств для лечения заболеваний. В состав новых лекарственных препаратов включают как вновь синтезированные активные вещества, так и комбинации хорошо известных фармакологических средств. Комбинированные препараты нашли свою «нишу» при тяжелом течении заболеваний, полиморбидности, а также низкой приверженности пациентов к медикаментозному лечению.

Вышеизложенное, определяет практическую значимость дальнейшего усовершенствования существующих методов эфферентной терапии.

### **Результаты собственных исследований.**

Диагноз АВО-конфликт устанавливался на основании: акушерского анамнеза,

клинических проявлений, биохимических и иммуногематологических показателей, данных УЗИ, КТГ и доплерометрии.

Для выполнения поставленных задач исследования под нашим наблюдением находилось 65 беременных с АВО конфликтом в сроке беременности от 16 до 38 недель:

1 группа – 32 беременные и 26 новорожденных с АВО конфликтом получившие традиционную неспецифическую десенсибилизирующую терапию: глюкоза 40% - 20,0 мл с аскорбиновой кислотой 5% 6,0 мл, натрий бикарбонат 4% - 100,0 в/в капельно №3, глюкоза 5 % - 400,0 №3, витамины В<sub>1</sub> 6% -2,0 в/м, аевит 0,1 капсулы 3 раза в сутки, метионин 0,5 г 3 раза в сутки, рутин 0,02 г 3 раза в сутки, диазолин 1,0 г 3 раза в сутки, курантил 0,025 г 3 раза в сутки. Традиционная терапия проводилась со срока установления диагноза АВО конфликта трижды в сроки беременности: 16-18; 24-26; 36-37 недель в течении 10 дней.

2 группа - 33 беременные с АВО конфликтом и 31 новорожденных получившие комплексную традиционную терапию с включением препарата кокарнит. Препарат кокарнит применялся начиная с 16 недель гестации – по 2,0 мл ежедневно внутримышечно 10 дней трижды за период наблюдения.

Нами был проведен ретроспективный анализ 27 историй родов с АВО конфликтом не получавших лечение во время беременности по поводу уже имеющейся иммунизации по АВО системе.

Рвота беременных при АВО конфликте осложняла течение беременности в 1,8 раз чаще, чем в группе контроля.

Гипертензивные нарушения во время беременности в группе с АВО конфликтом выявлялись в 2,6 раза чаще и в основном как ГИБ.

Все эти осложнения течения данной беременности были при клинически и инструментально диагностированной ФПН у 77,8%, причем у 63,0%, ФПН была на фоне ВМИ, чаще сочетанной этиологией. Эти показатели превышали таковые группы контроля в 1,9 (ВМИ) и 3,3 раза (ФПН).

Изосенсибилизация к групповым факторам небезразлична для беременной и, как правило, играет пусковую роль в развитии ряда осложнений. В то же время эти осложнения, усиливая проницаемость плацентарного барьера, усугубляют тяжесть проявления иммуноконflikта.

У беременных с АВО конфликтом отмечается высокая частота преждевременного разрыва плодного пузыря – 44,4%, что чаще в 2,2 раза сравнительно с группой контроля. ПОНРП, как наиболее тяжелое акушерское осложнение, при АВО конфликте отмечалось

почти у половины рожениц (48,1%), возможно связанное с высокой частотой ФПН (77,8%). Слабость родовой деятельности была только в группе с АВО конфликтом (14,8%). РОПМ по поводу дефекта плаценты, возможно связанного с высоким процентом ВМИ, имелось более чем в 2 раза чаще группы контроля. Гипотоническое кровотечение в послеродовом и раннем послеродовом.

Перинатальная смертность в группе с АВО конфликтом, не получавших лечения встречалась в 10 раз чаще, чем в группе без иммунизации (3,3 и 33,3% соответственно). В одинаковом проценте случаев (14,8%) имела место антенатальная и постнатальная смертность, а интранатальная составила 3,7%.

Таким образом, обобщая в целом проведенный ретроспективный анализ течения беременности, родов, послеродового периода и состояния новорожденных у беременных с АВО конфликтом не получавших лечения во время беременности, показал осложненное течение гестации, родов, и высокий процент перинатальных потерь.

Течение и исход беременности, родов и послеродового периода у 32 беременных с АВО конфликтом 2 группы, получавших традиционную терапию показали, что по всем развившимся осложнениям имелись лучшие показатели, но они все равно значительно превышали показатели группы контроля, т.е. у беременных не имевших АВО конфликта. Это проявлялось снижением частоты осложнений беременности и родов у женщин 2 группы. В 2 раза реже у данного контингента беременных наступало ПРПП, очевидно связано со снижением ВМИ в 1,8 раза и уменьшением частоты встречаемости ФПН в 1,9 раза. Вероятно, в связи с улучшением функции плаценты на фоне лечения почти в 2 раза снижались гипертензивные нарушения во время беременности.

Проведенные исследования показали, что и у женщин с АВО конфликтом после традиционной терапии наблюдалась отчетливая динамика снижения всех исследуемых показателей протеолиза.

Так, в сыворотке крови матери с АВО конфликтом после традиционного лечения содержание ТЗП по сравнению с контролем было снижено – на 19,9% ( $P < 0,05$ ), ТПП – на 11,3% ( $P < 0,05$ ), МСМ<sub>254</sub> и МСМ<sub>280</sub> – на 16,0 и 10,4% ( $P < 0,05$  и  $P < 0,05$ ), а содержание цитохрома С – на 11,8% ( $P < 0,05$ ).

При изучении процессов протеолиза и цитохрома С в пуповинной крови новорожденных, уровень ТЗП, ТПП снизились по сравнению с данными до лечения – на 15,6 и 12,9% ( $P < 0,05$  и  $P < 0,05$ ), МСМ<sub>254</sub> и МСМ<sub>280</sub> – на 13,0 и 9,9% ( $P < 0,05$  и  $P < 0,05$ ), содержание цитохрома С снизилось – на 12,1% ( $P < 0,05$ ).

Содержание ТЗП было снижено, в пуповинной крови новорожденных от женщин с АВО конфликтом по сравнению с исходом – на 14,2% ( $P < 0,05$ ), ТПП – на 10,9% ( $P < 0,05$ ), МСМ<sub>254</sub> и МСМ<sub>280</sub> – на 15,3% и 11,1% ( $P < 0,05$  и  $P < 0,05$ ).

Следует отметить, что традиционная терапия не полностью восстановил до контрольных значений исследуемых показателей протеолиза и содержание цитохрома С в исследуемых образцах, полученных от матери с АВО конфликтом.

Из выше представленных данных следует, что изменения уровня показателей протеолиза и мембранолиза у беременных с АВО конфликтом определяют развитие ФПН и недонашивания, опережают клинко-биофизическую диагностику ФПН, выражающуюся гипоксией и гипотрофией плодов в следующие сроки беременности, что позволяет предложить использование показателей протеолиза и мембранолиза в качестве доклинических критериев оценки состояния фетоплацентарного комплекса и прогнозирования недонашивания.

Учитывая осложненное течение периода гестации, родов и послеродового периода, а также определенный процент сенсбилизации и связанную с ним перинатальную заболеваемость и смертность, сопровождающиеся значительными изменениями биохимических показателей у женщин с АВО конфликтом, нам представилось целесообразным и необходимым проведение курсов лечебно-профилактических мероприятий с включением препарата, обладающего антигипоксическим и ангиопротекторным свойствами кокарнит. Кокарнит назначали на фоне традиционной терапии по следующей схеме: начиная с 16 недель гестации – по 2,0 мл ежедневно внутримышечно 10 дней трижды за период наблюдения.

Кокарнит содержит аденозин трифосфат (10 мг), кокарбоксилазу (50 мг), цианкоболамин (500 мкг) и никотинамид (20 мг), что позволяет оказывать позитивное действие на нарушенные метаболические процессы в тканях организма.

Кокарбоксилаза является коферментом тиамин, взаимодействуя с протеином и ионами магния, входит в состав фермента карбоксилазы, катализирующей карбоксилирование и декарбоксилирование  $\alpha$ -кетокислот.

Цианкоболамин обладает высокой биологической активностью и участвует в углеводном, белковом, липидном обменах. В организме цианкоболамин превращается в кофактор-кобамид, участвующий в синтезе многих ферментов. Цианкоболамин предотвращает накопление недоокисленных жирных кислот в матриксе митохондрий, обеспечивая уменьшение удельного веса процессов  $\beta$ -окисления жирных кислот в условиях ишемии.

Никотинамид, как и никотиновая кислота, относится к простетическим компонентам (коферменты) фермента кодегидразы I и кодегидразы II, являющихся переносчиками водорода и участвующих в окислительно-восстановительных процессах.

Динатрия аденозинтрифосфата тригидрат (АТФ) относится к веществам, напоминающим по биологическому действию витамины и ферменты. Поскольку кокарнит является буферной системой, АТФ по принципу обратной связи препятствует преждевременному окислению ферментов препарата, и тем самым обеспечивает стабильность лекарственного средства.

Комбинация в одном препарате хорошо известных лекарственных средств, применение которых насчитывает десятилетия, обусловлена влиянием компонентов Кокарнита на метаболические процессы.

При условиях, ограничивающих нормальные функции энергетического метаболизма (гипоксия, недостаток субстрата и при повышенном потреблении энергии (заживление, регенерация) Кокарнит стимулирует энергетические процессы функционального метаболизма и анаболизма. Вторичным эффектом является усиление кровоснабжения. Применение Кокарнита значительно улучшает показатели артериального и венозного кровотока в системе мать-плацента-плод, что позволяет уменьшить частоту досрочного родоразрешения при плацентарной недостаточности и неблагоприятных перинатальных исходов. Терапия Кокарнитом оказывает выраженный терапевтический эффект на состояние плода, развивающегося в условиях плацентарной недостаточности, что выражается достоверным улучшением кровотока в плодово-плацентарных сосудах и внутриматочного роста кровотока в динамике. Кроме того, лечение Кокарнитом способствует лучшей переносимости плодом родового акта (Трисветова Е. Л., 2008).

Угроза прерывания беременности, характерное осложнение для АВО конфликта, после проведенной комплексной терапии отмечалась на 37% реже. Чаще симптомы угрозы были в ранние сроки гестации, нежели в поздние (12,9% и 3,2% соответственно). Положительная эффективная терапия с включением кокарнита имелась по самопроизвольному прерыванию беременности, так беременность прерывалась на 12,3% реже у беременных данной группы. ФПН диагностирована в 3 группе на 30,9% меньше, чем во 2 группе беременных.

Применение комплексной терапии с включением кокарнита у беременных с АВО конфликтом имело выраженную положительную динамику в течении и исходе родов: в 2,7 раза снизилась частота ранних токсикозов, в 3,3 раза – угрозы прерывания беременности, в 2,0 раза – развитие гипертензивных нарушений по сравнению с 2

группой. В этой группе не наблюдали поздние выкидыши, преждевременные роды, слабость родовой деятельности, осложнений послеродового периода, отмечалась снижение частоты преждевременных разрывов плодного пузыря в 3,0 раза, ручное обследование полости матки в 1,5 раза по сравнению с 2 группой.

Об эффективности проведенных лечебно-профилактических мероприятий во время беременности судили по результатам БФПП его итоговой оценке, состояния детей при рождении, течению их раннего неонатального периода.

Включение кокарнита в комплексную терапию беременных с АВО конфликтом 3 группы, показало существенное улучшение БФПП.

Фетометрические показатели у 87,1% плодов соответствовали норме, что в 2,3 раза было выше, чем в группе до лечения. КТГ, свидетельствующая о гипоксии плода, наблюдалась в 12,9%, что в 5,2 раз меньше чем в группе до лечения. Показатель удовлетворительной двигательной активности отмечался в 71,0%, что даже превышает показатели контроля в 1,2 раз, а показатель группы до лечения в 2 раза.

Нормальная структура плаценты отмечалась у 51,6% женщин 3 группы после лечения, что также превышало показатели группы до лечения в 1,3 раз. Нормальное количество околоплодных вод отмечалось в 77,4% случаев, что превышало показатели группы до лечения на 35,5% случаев.

Из доплерометрических данных выявлено, что после проведенного курса комплексного лечения с кокарнитом нарушение МППК снизилось на 32,3%, из них нарушение МППК I степени снизилось в 1,4 раза, II степени в 4,5 раз сравнительно с группой до лечения. Не имели нарушений МППК в 3 группе после лечения на 32,3 % чаще, чем в группе до лечения.

Включение в комплексную терапию препарата кокарнит позволило предотвратить и провести лечение возникшей гипоксии плода, улучшить состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с АВО конфликтом, что проявлялось повышением оценки по шкале Апгар, отсутствием тяжелых гипоксических поражений плода.

Средняя оценка по шкале Апгар составила 9,0 баллов.

При оценке состояния новорожденных по шкале Апгар установлено, что в данной группе показатель среднего балла в 1,2 раза выше, чем во 2 группе, частота асфиксии новорожденных снизилась в 2,8 раза, внутриматочное инфицирование плода в 2,6 раза.

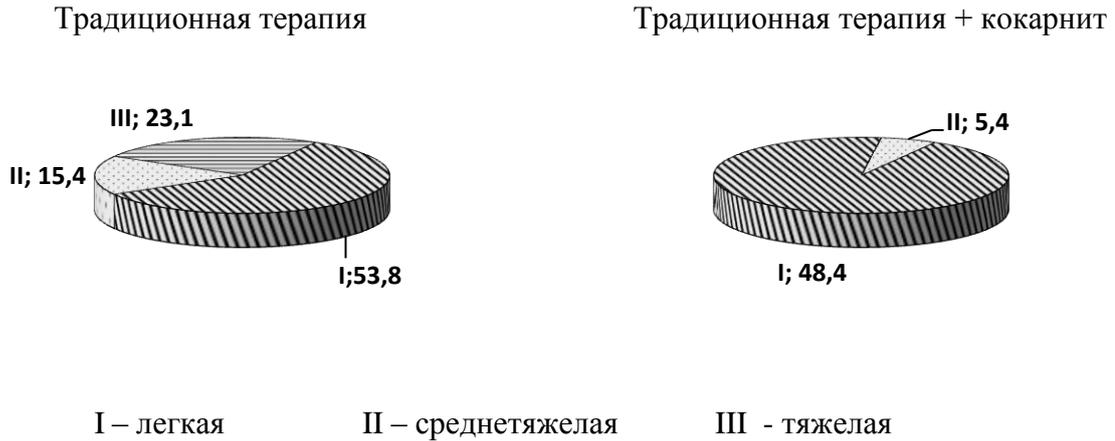


Рис.1. Степень тяжести ГБН в зависимости от проведенного лечения.

Так, число детей с легким течением ГБ (рис.1), родившихся от женщин, получавших кокарнит в комплексном лечении, по сравнению с 2 группой уменьшились в 1,1 раз, тогда как со среднетяжелым течением этот показатель уменьшился в 6 раз, а тяжелой формы заболевания вообще не наблюдалось.

В 3 группе (табл.1) родились 15 (48,4%) здоровых и 16 (51,6%) больных детей с ГБН, из них с желтушной формой заболевания родились 11 (35,5%) детей, это почти в 2 раза меньше чем во 2 группе, анемичная форма заболевания встречалась в равном количестве, а с отечной формой заболевания рождение детей в 3 группе не наблюдалась.

Таблица 1.

Некоторые показатели раннего неонатального периода

Показатель	1 группа (n=22)		2 группа, (n=26)		3 группа, (n=31)	
	абс.	%M±m	абс.	%M±m	абс.	%M±m
Здоровые новорожденные	-	-	2	7,7	15	48,4
ГБН	22	100	24	92,3	16	51,6
Желтушная форма	15	68,2	18	69,3	11	35,5
Анемичная	5	22,7	5	19,2	5	16,1
Отечная	2	9,1	1	3,8	-	-
Легкое течение	11	50,0	14	53,8	15	48,4
Средней тяжести	6	27,3	5	19,2	1	3,2
Тяжелое	5	22,7	5	19,2	0	0
Консервативное лечение	11	50,0	16	61,5	15	48,4
Операция ЗПК, в том числе:	11	50,0	6	23,1	1	3,2

Однократно	1	4,5	4	15,4	1	3,2
Двукратно	3	13,6	1	3,8	-	-
Трехкратно	4	18,2	1	3,8	-	-
Четырехкратно	3	13,6	-	-	-	-
Приложен к груди, (сутки)	3,9		2,2		1,1	
Выписан из роддома, (сутки)	8,5		7,4		5,4	
Перевод на 2 этап выхаживания	4	14,8	1	3,1	-	-

Консервативное лечение ГБН проведено в 15 (48,4%) случаях, а ЗПК однократно в 1 (3,2%) случае.

В группе женщин, получавших в комплексе традиционного лечения кокарнит летальность новорожденных от гемолитической болезни не наблюдалась, но от других причин, среди которых доминирует внутриутробное инфицирование, были 2 (6,1%) случая самопроизвольного выкидыша.

Таким образом, результаты проведенных исследований показывает, что в группе беременных получавших в комплексной терапии кокарнит, наблюдалось снижение частоты асфиксии новорожденных, в частности, тяжелых форм, не развивалась тяжелая форма ГБ, чаще обуславливающая постнатальную смертность.

При исследовании биохимических показателей пуповинной крови у новорожденных от беременных, получавших в комплексной терапии кокарнит, установлено снижение содержания общего билирубина и его фракций в группе новорожденных с легкой степенью в 1,0 раз и со средней тяжестью ГБ в 1,9 раза. Тяжелой формы ГБ не отмечалось, что свидетельствует о повышении конъюгационной способности печени новорожденных, матери которых получили кокарнит.

АСТ и АЛТ в пуповинной крови новорожденных снижается только при легкой форме ГБ в 1,4 и 1,1 раза соответственно.

Таким образом, у новорожденных исследуемой группы отмечалось улучшение конъюгационной и функциональной способности печени, даже при среднетяжелой форме ГБ, что научно обосновывает возможность и необходимость применения кокарнита во время беременности при АВО конфликте.

После комплекса лечебно-профилактических мероприятий с кокарнитом титр иммунных антител наблюдался в вариации от 1:2-1:4 до 1:32-1:64, из них в пределах 1:2-1:4 – у 51,5%, 1:8-1:16 – у 27,3 %, 1:32-1:64 – у 15,1%, а антитела в титре 1:128 в крови

беременных не наблюдались, а естественные антитела снизились в 2 раз, тогда как до лечения антитела в титре 1:128 были 6,1% и естественные антитела – 12,1%.

Наибольший процент рождения детей с данной патологией отмечался при титре 1:2-1:4– 10 (30,05%) с легкой степенью ГБН. Однако по мере нарастания титра антител риск рождения детей с АВО-гемолитической болезнью возрастает: при титре 1:8-1:16 у 7 женщин (21,2%) родилось 3 (9,1%) больных – 2 (6,1%) с легкой степенью и 1 (3,0) с среднетяжелой степенью ГБН, 3 (9,1%) здоровых детей и 1 (3,0%) самопроизвольный выкидыш. При титре 1:32-1:64 из 4 (12,1%) женщин – у 1 (3,0%) ребенок родился с легкой степенью ГБН, у 2 (6,1%) здоровые дети и у 1 (3,0%) самопроизвольный выкидыш. При титре 1:128 родились 2 (6,1%) детей с легкой степенью ГБН. У женщин 3 группы после лечения титр естественных антител обнаружен у 2 (6,1%) родивших здоровых детей.

Таким образом, включение в комплекс антенатальной десенсибилизирующей терапии беременных, с АВО конфликтом, антигипоксанта Кокарнит приводит к улучшению состояния фетоплацентарного комплекса проявляющееся положительной динамикой БФПП и доплерометрических параметров. Данные изменения подтверждаются уменьшением частоты асфиксии новорожденных, выявления ГБН, отсутствием тяжелых форм.

Анализ полученных результатов исследований показал, что содержание ТЗП в сыворотке крови матери по сравнению с данными традиционного лечения после трехкурсового назначения препарата кокарнит снижался на 13,8% ( $P<0,05$ ), ТПП – на 3,4% ( $P<0,05$ ), МСМ<sub>254</sub> и МСМ<sub>280</sub> – на 17,2 и 7,3% ( $P<0,05$  и  $P<0,05$ ), цитохром С – на 8,9% ( $P<0,05$ ).

Позитивные метаболические изменения в организме матери и плода после назначения в комплекс лечебных мероприятий препарата кокарнит отражаются на процессах снижения в моче токсических продуктов протеолиза и снижения цитохрома С.

В моче матерей с АВО конфликтом после назначения препарата кокарнит уровень ТЗП был снижен по сравнению с группой женщин, которых лечили традиционным методом – на 2,9% ( $P<0,5$ ), ТПП – на 3,4%, МСМ<sub>254</sub> – на 18,9% ( $P<0,05$ ), МСМ<sub>280</sub> – на 4,5%.

Кокарнит позитивно влиял на снижения процессов протеолиза и мекранолиза в организме новорожденных от матерей с АВО конфликтом. По сравнению с традиционным лечением уровень в сыворотке пуповинной крови новорожденных от матерей с АВО конфликтом был ниже при изучении содержания ТЗП – на 17,2% ( $P<0,05$ ), ТПП – на

12,5% ( $P < 0,05$ ),  $MCM_{254}$  - на 19,0%,  $MCM_{280}$  - на 2,3% ( $P < 0,5$ ), концентрация цитохрома С - на 15,8% ( $P < 0,05$ ).

Следует отметить, что от общего числа новорожденных леченных традиционным методом на 6-10 сутки ( $8,5 \pm 0,76$ ) показатели протеолиза и содержание цитохрома С в пуповинной крови приблизились к уровню контроля - 4,7 (21,9%), а в группах матерей, которым в курс традиционного лечения назначали кокарнит этот показатель был существенно выше - у 15 (45,5%), т.е. эффективность по данным результатов позитивного действия кокарнита, повысилась на 34,9% ( $P < 0,05$ ).

Кокарнит при включении его в курс лечения беременным с АВО конфликтом повышает эффект традиционной терапии направленный на снижение ЭИ на пути мать-плод.

Обобщая все выше сказанное проведенные исследования при АВО иммунизации выявили ведущую роль ЭИ в системе мать-плацента-плод, как возможный патогенетический механизм развития иммунизации и ГБН. Включение антенатально в десенсибилизирующую терапию, трижды за беременность, мощного антигипоксанта кокарнита приводит у уменьшению частоты осложнений беременности, улучшению исхода родов, состояния новорожденных, снижению частоты тяжелых форм ГБН и исключает перинатальные потери.

### **Практические рекомендации**

1. Антенатальная диагностика ГБ предусматривает применение неинвазивных методов: определение групповой принадлежности матери и отца, скрининговое определение антител и их титра каждые 2-4 недели до 30-й недели беременности, каждые 1-2 недели после 30 недель, ультразвуковое исследование, доплерографию с определением нарушения МППК каждые 1-3 недели по показаниям. Беременных с АВО конфликтом необходимо выделять в группу риска на перинатальную заболеваемость и смертность.

2. Для доклинического прогнозирования плацентарной недостаточности у беременных с АВО конфликтом необходимо включить в скрининговое обследование определение содержания молекул средней массы, в сыворотке крови, в повседневной практике первичного звена и родильных стационаров, начиная с первых недель беременности в динамике.

3. Беременным с АВО конфликтом целесообразно и необходимо проведение курсов лечебно-профилактических мероприятий с включением препарата, обладающего антигипоксическим и ангиопротекторным свойствами кокарнит. Кокарнит назначают на

фоне традиционной терапии по следующей схеме:– по 2,0 мл ежедневно, внутримышечно по 10 дней, трижды за период беременности. Лечение проводят курсами в сроки: 16-18; 24-26; 36-37 недель. Препарат кокарнит рекомендуется применять с 16 недель гестации.

4. Доклиническое прогнозирование плацентарной недостаточности у беременных с АВО конфликтом, определением уровня эндогенной интоксикации и включение в комплекс терапии кокарнита трижды за беременность снижает процент развития гемолитической болезни новорожденных со среднетяжелой формой и исключает развитие тяжелых форм заболевания. Сочетание десенсибилизации, селективности, отсутствие агрессивности методики и социальной доступности является альтернативным и эффективным методом профилактики и лечения гемолитической болезни плода и новорожденного при АВО конфликте.

#### Литература:

1. Абдрахманова Л. Р. Практическое применение определения резус-принадлежности и групп крови (ABO) молекулярно-генетическим методом при иммуноконфликтной беременности // Казанский медицинский журнал. - 2003. - Том 84, № 2. - С. 137-138.
2. Аксенова В. М., Старкова А. В. Диагностическая ценность определения уровня веществ средней молекулярной массы в плазме новорожденных детей, перенесших внутриутробную гипоксию // Перм. Мед. Журнал. - 1998. -Том 15, - № 1. - С. 25-28.
3. Анташян Г. Г. Энтеросорбенты в лечении и профилактике гемолитической болезни плода и новорожденного // Медицинская наука и образование Урала. - № 4. – 2008. – С. 4-7.
4. Перцева Г. М., Борщёва А. А., Мирошникова Э. М. Влияние проницаемости плаценты на исход беременности при Rh-конфликте // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. 2004. - Том 1, Выпуск 1.
5. Розенфельд Б. Е. Роль доплерометрии в оценке состояния плода во время беременности // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 1995. - №3. - С. 21-26.

6. Смиренина И. В., Пестрикова Т. Ю. Способ доклинического прогнозирования плацентарной недостаточности. 2000., Патент изобретения. 99100806/14. Дальневосточный государственный медицинский университет.
7. Трисветова Е. Л., Лихачева А. Е. Кокарнит – новый комплекс метаболитических веществ // Журнал «Медицинские новости». – 2008. - №10.
8. Oepkes D. et al. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia / D. Oepkes, P. G. Seaward, B. C. Frank // N. Engl. J. Med. - 2006. - Vol. 355. - P. 156-164.

#### Список сокращений

- ГБП – гемолитическая болезнь плода
- ГБН - гемолитическая болезнь новорожденного
- ГБ - гемолитическая болезнь
- ОП – олигопептиды
- ВНСММ - вещества с низкой и средней молекулярной массой
- ЭИ – эндогенная интоксикация
- ТЗП - тирозинсодержащие пептиды
- ТРП - триптофансодержащие пептиды
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- КТГ - кардиотахограмма
- ГИБ – гипертензия индуцированная беременностью
- ФПН – фетоплацентарная недостаточность
- ВМИ – внутриматочная инфекция
- РОПМ – ручное обследование полости матки
- ПРПП – преждевременный разрыв плодного пузыря
- БФПП – биофизическая профиль плода
- МППК – маточно-плацентрано-плодовое кровообращение
- ЗПК – заменное переливание крови