

На правах рукописи

МОИСЕЕВА ИРИНА ВАЛЕРЬЕВНА

**ОЦЕНКА ВАЗОМОТОРНОЙ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЙ ЭНДОТЕЛИЯ
В ПРОГНОЗЕ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ И
КОРРЕКЦИИ ВЫЯВЛЕННЫХ НАРУШЕНИЙ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Самара 2016

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении
высшего профессионального образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Мельников Владимир Александрович

Официальные оппоненты:

Давидян Лиана Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ульяновский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, кафедра последипломного образования и семейной медицины, профессор кафедры.

Ермолова Наталья Викторовна, доктор медицинских наук, заместитель директора по научно-исследовательской работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа

Защита диссертации состоится «__» _____ 2016 г. в 10-00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.04 при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/science/referats/>) государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Жирнов Виталий Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. До настоящего времени сосудистые нарушения остаются одной из главных причин гестационных осложнений, в том числе материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [Сидорова И.С. и соавт., 2015, Jim, B., 2010 и др.].

Патогенез гестационных осложнений связан с нарушением структуры и функции эндотелия, поскольку при воздействии агрессивных факторов изменяется продукция, действие, разрушение эндотелиальных вазоактивных агентов с одновременной аномальной сосудистой реактивностью, изменениями в структуре и росте сосудов [Макацария А.Д. и соавт., 2006, Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., 2008, Karthikeyan V. J., Lip G.Y., 2011 и др.]. Основной особенностью активированного эндотелия является нарушение баланса между сосудорасширяющими, такими как простациклин и оксид азота, и сосудосуживающими агентами, представителями которых являются эндотелин, тромбоксан [Целкович Л.С. и соавт., 2011, Lamarca B., 2010 и др.].

Степень разработанности темы исследования. Одной из главных причин повреждения эндотелия является «оксидативный стресс», возникающий вследствие истощения антиоксидантной системы организма на фоне ишемии тканей [Ходжаева З.С. и соавт., 2013, Sharma J.B., Bahadur A. et al., 2006 и др.]. Системная эндотелиальная дисфункция приводит к генерализованному нарушению микроциркуляции. Многоочаговая тканевая гипоксия, развивающаяся вследствие нарушения микроциркуляции, еще более усугубляет степень повреждения микрососудов. Морфологические изменения в тканях и органах, обусловленные ишемией, приводят к полиорганной дисфункции и определяют клинику гестационных осложнений [Мельников В.А., 2002, Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2013, Shamshirsaz, Paidas M., Krikun G., 2012 и др.].

Несмотря на имеющиеся разработки в плане диагностики и прогноза гестационных осложнений, связанных с эндотелиальной дисфункцией, вопросы раннего распознавания дезадаптации и запуска патологических механизмов, вызывающих дестабилизацию сосудистого тонуса, продолжают широко обсуждаться в литературе. В отдельных работах имеются сведения об изменениях концентрации эндотелина-1 в плазме крови у беременных с гестационным сахарным диабетом [Капустин Р.В., и соавт. 2013], однако эти работы направлены больше на подтверждение эндотелиальной дисфункции как проявления метаболических нарушений. Ряд исследований посвящен прогнозу развития преэклампсии в ранние сроки беременности [Курочка М.П. и соавт., 2011, Давидян Л.Ю. и соавт., 2015, Mutter W.P. и соавт., 2008 и др.], однако в этих работах акцентируется внимание на цитокиновой составляющей эндотелиоза, а также изменениях

кровотока маточно-плацентарного комплекса.

Ранняя диагностика дисфункции эндотелия в период беременности, а также мониторинг коррекции проводимых терапевтических мероприятий является значимой и определяет цель настоящего исследования.

Цель исследования: оптимизация ранней диагностики и прогнозирования степени тяжести преэклампсии, основанная на показателях вазомоторной функции эндотелия.

Задачи исследования:

1. Выделить группы женщин с преэклампсией различной степени тяжести, определив у них функциональное состояние эндотелия и сопоставить полученные показатели с данными женщин с физиологической беременностью и здоровыми небеременными женщинами аналогичной возрастной группы.

2. Выявить изменения функции эндотелия путем проведения пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии в сопоставлении с содержанием эндотелина -1 в крови у женщин с преэклампсией.

3. Оценить характер течения беременности и родов у женщин с преэклампсией в зависимости от типа ремоделирования сосудов и содержания эндотелина -1 в сыворотке крови.

4. Проанализировать исходы беременности у женщин выделенных групп в зависимости от типа ремоделирования сосудов.

5. Определить влияние современных методов терапии на состояние эндотелия у женщин с преэклампсией.

Научная новизна работы. В работе впервые проведена диагностика функции эндотелия у женщин с физиологическим и осложненным преэклампсией течением беременности в сочетании с определением содержания эндотелина -1 в сыворотке крови. Выявлены нормы сосудистого ремоделирования после проведения пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии при физиологической беременности.

Выделены типы патологического ремоделирования сосудов, определяющие тактику ведения беременности и времени родоразрешения женщин с преэклампсией различной степени тяжести. Определена диагностическая ценность пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии, позволяющая на ранних сроках беременности выделить группу женщин с высоким риском развития преэклампсии и, соответственно, начать профилактику осложнений.

Доказано, что при относительной нормализации вазомоторной функции эндотелия при посиндромном лечении преэклампсии до родоразрешения, истинное состояние эндотелия сосудов

и возможность прогрессирования преэклампсии определяется уровнем эндотелина-1 в крови, высокие показатели которого определяют тяжесть течения преэклампсии.

Научно-практическая значимость. Предложенный метод - ишемическая проба плечевой артерии позволил получить объективную информацию о функциональном состоянии эндотелия на различных сроках беременности. Определение эндотелина -1 в совокупности с проведением ишемической пробы плечевой артерии позволило прогнозировать развитие преэклампсии, а также контролировать эффект от проводимого лечения с выбором срока родоразрешения, что в свою очередь снижает неблагоприятные исходы как для женщины, так и для плода.

Методология и методы исследования. Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении литературных данных по оценке вазомоторной и физиологической функций эндотелия в прогнозе развития преэклампсии и коррекции выявленных нарушений, степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов работы; выбраны объекты исследования и подобран комплекс современных методов исследования. Объектами исследования стали пациенты с преэклампсией различной степени тяжести. В процессе исследования использованы следующие методы: медико-социологические - для выделения сравниваемых групп женщин, общеклинические, ультразвуковые (предусматривающие пренатальную эхографию, доплерографию), импедансометрия плечевой артерии, определение эндотелина -1 в сыворотке крови. Математическая обработка данных проводилась с использованием современных компьютерных технологий.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. При высоком риске сосудистых осложнений, связанных с беременностью, дисфункция эндотелия выявляется с помощью ишемической пробы в сочетании с определением эндотелина-1 в начале беременности.
2. Степень вазомоторной дисфункции эндотелия определяет тяжесть течения преэклампсии независимо от проводимых мер профилактики.
3. Улучшение ремоделирования сосудов на фоне проводимой терапии не является критерием излеченности преэклампсии, но в сочетании с показателями эндотелина-1 в сыворотке крови, может определять возможность пролонгирования беременности до сроков жизнеспособного плода.

Внедрение результатов исследования. Материалы исследования и вытекающие из них рекомендации по вопросам диагностики и терапии преэклампсии у женщин внедрены в

лечебно – диагностическую работу в Перинатальном центре Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина», Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Самарский областной центр планирования семьи и репродукции», родильном доме Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская клиническая больница №2 имени Н.А.Семашко».

Разработана и апробирована методика проведения и трактовки результатов ишемической пробы плечевой артерии у женщин с преэклампсией, позволяющая на ранних сроках беременности выявить дисфункцию эндотелия и в сочетании с определением содержания эндотелина-1 в сыворотке крови определить тактику ведения беременных в зависимости от типа реакции ремоделирования сосудов.

Ряд теоретических положений, сформулированных в диссертации, используется в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии № 1 и № 2 ГОУ ВПО СамГМУ. Более подробно материалы исследований излагаются при проведении семинарских занятий с интернами, ординаторами, врачами базовых учреждений, аспирантами.

Личный вклад автора заключается в проведении проспективного обследования 478 женщин, из которых 304 беременных женщины в дальнейшем не вошли в группы сравнения в связи с наличием хронической экстрагенитальной патологии, искажающей результаты исследования. В настоящее исследование вошли 132 беременных женщины, из которых у 69 беременность осложнилась преэклампсией различной степени тяжести (основная группа), а у 63 протекала физиологически (группа сравнения). В качестве контрольной группы были обследованы 42 здоровые небеременные женщины аналогичного возраста для определения показателей сосудистого ремоделирования и сравнения их с сосудистыми изменениями, сопровождающими физиологическую беременность. Таким образом, дальнейшее обследование проводилось у 174 женщин репродуктивного возраста. Методика клинического обследования женщин помимо сбора анамнеза и объективного исследования, проводимого согласно стандартам МЗ РФ, включала проведение ишемической пробы плечевой артерии и определение эндотелина-1 в сыворотке крови. У всех женщин собраны медико-социологические данные по специально разработанной анкете.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Достоверность полученных в ходе исследования научных результатов определяется использованием достаточного объема современных методов исследований с применением

критериев доказательной медицины. Комиссия по проверке первичной документации пришла к выводу, что все материалы диссертационной работы достоверны и получены лично автором, который принимал непосредственное участие на всех этапах проведенного исследования. Текст диссертации также написан лично автором.

Связь исследования с проблемным планом по акушерству и гинекологии. Диссертационная работа выполнена в соответствии с инициативным планом НИР ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, комплексной темой кафедры акушерства и гинекологии №1: «Клинические аспекты и медико-организационные технологии сохранения репродуктивного здоровья семьи» (регистрационный номер 01201053583).

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки). Результаты диссертации соответствуют области исследования специальности, конкретно пункту 1 (Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины) паспорта специальности.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на кафедральном совещании кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», Ученом Совете лечебного факультета ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», заседаниях Комиссии по родовспоможению при Министерстве здравоохранения Самарской области, на Днях специалиста Министерства здравоохранения Самарской области, конференциях, посвященных актуальным вопросам акушерства, гинекологии, репродукции, ультразвуковой и функциональной диагностики, Поволжском региональном научном форуме по вопросам охраны здоровья семьи «Мы и наши дети», на образовательных мероприятиях Министерства здравоохранения Самарской области, на междисциплинарных конференциях Самарской области, Ульяновской области, Республики Мордовии, на заседаниях и семинарах Самарского отделения Российской Ассоциации акушеров гинекологов. Диссертационная работа апробирована на межкафедральном заседании кафедр акушерства и гинекологии №1, 2, ИПО ГБОУ ВПО «Самарский государственный университет 02.09.2015г.

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ в материалах всероссийских, областных и региональных научно – практических конференций, из них 5 в журналах ВАК, 7 в центральных и местных журналах. Получены патент РФ на полезную модель № 115195 от 27.04.2012г., патент РФ на изобретение № 2521359 бюллетень 18 от 27.06.2014, рационализаторское предложение № 539 от 24 января 2007 г.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, основной части, заключения, указателя литературы, списка сокращений, приложений.

Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста, иллюстрирована 25 таблицами и 12 рисунками. Библиографический указатель содержит 263 источника из них 89 отечественных и 174 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Для выполнения поставленных задач в период с января 2006г по декабрь 2014г было проведено проспективное обследование 478 женщин, из которых 304 беременных женщины в дальнейшем не вошли в группы сравнения в связи с наличием хронической экстрагенитальной патологии, искажающей результаты исследования. В настоящее исследование вошли 132 беременных женщины, из которых у 69 беременность осложнилась преэклампсией различной степени тяжести (основная группа), а у 63 протекала физиологически (группа сравнения). В качестве контрольной группы были обследованы 42 здоровые небеременные женщины аналогичного возраста для определения показателей сосудистого ремоделирования и сравнения их с сосудистыми изменениями, сопровождающими физиологическую беременность. Таким образом, дальнейшее обследование проводилось у 174 женщин репродуктивного возраста. Отбор женщин для исследования проводился на базе консультативной поликлиники и отделения патологии беременных Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина. Роды и наблюдение за новорожденными также проводились в ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина.

Возраст всех женщин выделенных групп колебался от 18 до 35 лет. В сравниваемых группах был проведен комплексный анализ результатов клинико-статистических, лабораторных и ультразвуковых исследований, проведены функциональные тесты. Сопоставимость групп проверялась по критериям однородности таких признаков, как возраст женщины, место проживания, социальные условия, характер трудовой деятельности, паритет, акушерский и гинекологический анамнез, соматическое и репродуктивное здоровье.

Критериями включения в группы являлись: возраст от 18 до 35 лет, отсутствие хронических соматических заболеваний, ассоциированных с повышением артериального давления.

Критериями исключения из группы являлось: возраст старше 35 и моложе 18 лет, наличие гипертонической болезни, метаболический синдром, сахарный диабет.

На втором этапе исследования, женщины основной группы со средней степенью тяжести

преэклампсии также были разделены нами на 2 подгруппы в зависимости от типа ремоделирования сосудов после проведения ишемической пробы. В подгруппу I тип (13 человек) нами были выделены женщины с измененной импедансной пробой и приближенными к нормальным показателями уровня эндотелина -1 в сыворотке крови. В подгруппу II тип (11 человек) были включены женщины с измененной импедансной пробой и измененными показателями эндотелина -1 в сыворотке крови. Во всех исследуемых подгруппах была проведена оценка характера течения беременности, родов и перинатальных исходов (рис.1).

Общеклиническое обследование проводилось в соответствии с действующими приказами: Приказ МЗ РФ от 12 ноября 2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», также (поскольку исследование начиналось в 2010 году) в соответствии с утратившим силу, но действующим на тот момент времени приказом МЗ РФ от 02.10.2009 N 808н «Об утверждении Порядка оказания акушерско-гинекологической помощи». Следует отметить, что порядок и объем обследования беременных женщин в перечисленных приказах практически не отличались друг от друга.

Классификация тяжести преэклампсии проводилась нами в соответствии с рекомендациями ВОЗ, требованиями МКБ 10-го пересмотра (1998) и Федеральными клиническими рекомендациями, утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации (2013).

Состояние новорожденных от женщин выделенных групп оценивалось совместно с неонатологами: в первые 5 минут после рождения производилась оценка по шкале Апгар (недоношенные дети оценивались по шкале Сильвермана), производились антропометрические измерения, взвешивание, определялись аномалии развития. Окончательное заключение о состоянии здоровья новорожденных детей формулировалось после полного обследования ребенка неонатологом.

Для определения функционального состояния эндотелия всем женщинам в динамике беременности проводилась ультразвуковая импедансометрия плечевой артерии (ишемическая проба плечевой артерии). За норму нами была принята дилатация плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии более 10% от исходного диаметра, меньшее ее значение или вазоконстрикцию мы считали патологической. Кроме того, проводилось количественное определение человеческого эндотелина-1 методом иммуноферментного анализа с диапазоном измерения 0,02-10 фмоль/мл. Чувствительность составляла 0,02 фмоль/мл.

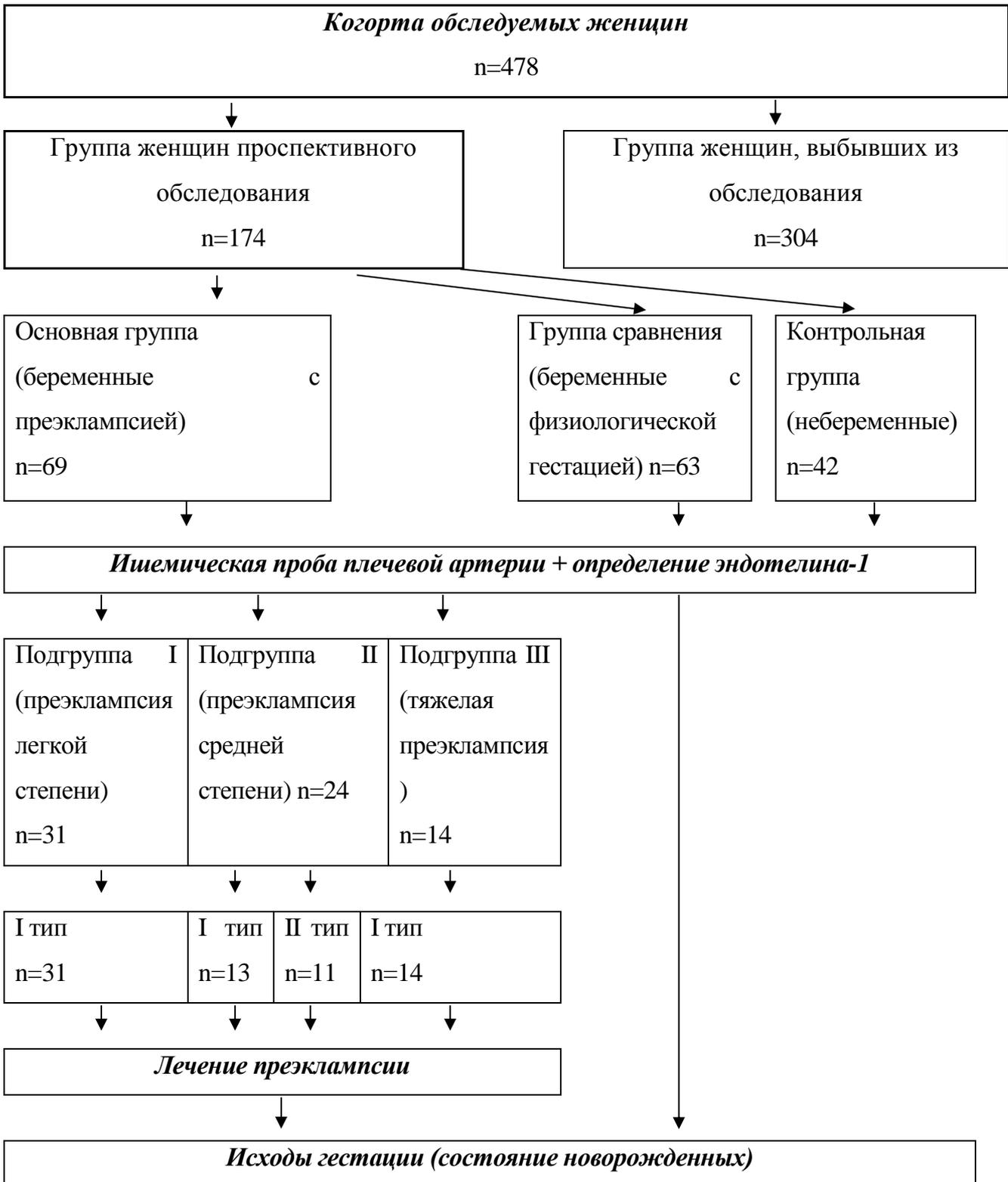


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Все полученные результаты статистически обрабатывались с применением стандартного статистического программного пакет Statistica версии 6.0 (Реброва О.Ю., 2002).

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный медико-статистический анализ женщин выделенных групп до наступления настоящей беременности свидетельствовал о том, что по таким показателям, как возраст, социальное положение, характер трудовой деятельности и место проживания, достоверных различий выявлено не было, что позволило считать выделенные группы сопоставимыми, а полученные результаты - репрезентативными.

Исследования анамнеза указывали на то, что у женщин с преэклампсией до наступления настоящей беременности имелись изменения менструальной функции (гиперменорея - 20(28,9±5,5%) в основной группе и только 2 (3,2±2,2%) в группе сравнения ($p<0,001$), анемии - 11(15,9±4,3%) и 2(3,2±2,2%) и заболевания почек и мочевыводящих путей - 8(11,6±3,9%) в основной группе и 1(1,6±1,6%) в группе сравнения, соответственно ($p<0,05$). У женщин основной группы достоверно чаще беременности заканчивались самопроизвольными абортами - 29(36,0±5,4%), достоверно выше было число оперативных родов - 10(12,5±3,7%), в группе сравнения таких женщин было 3(5,4±3,1%) и 2(3,6±2,5%), соответственно ($p<0,05$). Также достоверно ниже была масса детей, родившихся у матерей с эндотелиальной дисфункцией. Средний вес детей в основной группе составил 2823,9±150,0г, в группе сравнения он был достоверно выше и составил 3311,7±142,0г ($p<0,05$).

Далее, согласно программе исследования, нами были проанализированы результаты ишемической пробы плечевой артерии.

Было установлено, что практически у всех женщин обследуемых групп систолическое артериальное давление находилось в пределах 90-115 мм рт. ст., а диастолическое артериальное давление – 60-70 мм рт. ст. Пульс в контрольной группе составил 69,5±1,3 в 1 мин, в группе сравнения 70,2±1,8 в мин. ($p>0,05$). Отметим, что на протяжении беременности у всех женщин группы сравнения артериальное давление было стабильным и не имело достоверных отличий от показателей, с которыми женщина была взята на учет. Колебания составляли не более 10мм рт. ст. и не были связаны с определенным сроком беременности, что мы расценивали как норму.

В первом триместре у женщин с физиологической беременностью тенденции сосудистого ремоделирования практически не отличались от таковых вне беременности. При этом показатели сосудистого диаметра были максимально приближены друг к другу.

Проведение пробы в сроке 18-21 недели беременности показало, что на 1 и 3 минуте после проведения пробы у женщин с физиологической беременностью диаметр сосудов превышал

исходные показатели, затем диаметр плечевой артерии возвращался к исходной величине к 5 минуте после проведения ишемической пробы. При этом диаметр сосуда менялся не менее, чем на 10% от исходного уровня в обеих группах женщин.

В сроке 30-34 недели беременности дилатация плечевой артерии была более выражена, чем в ранние сроки гестации, а также больше, чем у пациенток контрольной группы, ремоделирование сосудов завершалось в среднем к 8 минуте и далее не имело существенных различий с контрольной группой. Последнее проведение ишемической пробы проводилось нами в сроках 36-37 недель. После проведения ишемической пробы с 1 по 3 минуту отмечалась дилатация плечевой артерии, затем сосудистый тонус восстанавливался до исходного и на протяжении дальнейшего наблюдения не менялся.

Наряду с изменениями сосудистого просвета на фоне проведения ишемической пробы нами было проведено определение эндотелина-1 в сыворотке крови женщин с физиологической беременностью для того, чтобы оценить его физиологические колебания в различные сроки гестации.

Небольшое увеличение уровней эндотелина-1 отмечались в сроках 18-21 недели гестации - $0,45 \pm 0,03$ фмоль/л, в группе контроля этот уровень оставался практически неизменным за все время измерений и составил $0,42 \pm 0,01$ фмоль/л. Далее уровень эндотелина-1 снижался до исходного ($0,43 \pm 0,02$ фмоль/л) и практически не отличался от показателей контрольной группы.

Поскольку исследования эндотелийзависимой вазодилатации, проведенной в сравнительном аспекте между небеременными женщинами и женщинами с физиологической беременностью, показали отсутствие значимых различий, далее все сравнения проводились нами между беременными основной (женщины с преэклампсией) и сравниваемой групп (женщины с физиологическим течением беременности).

Проведенная нами ишемическая проба плечевой артерии показала различную реакцию ремоделирования сосудов у женщин в зависимости от степени тяжести преэклампсии. У женщин с преэклампсией средней и тяжелой степени тяжести уже с 18-21 недели гестации отмечалась патологическая сосудистая реакция в виде сосудистого спазма на 1-3 минуте проведения ишемической пробы. К 5 минуте реполяризация сосудов завершалась, и дальнейшие измерения соответствовали таковым при физиологической беременности.

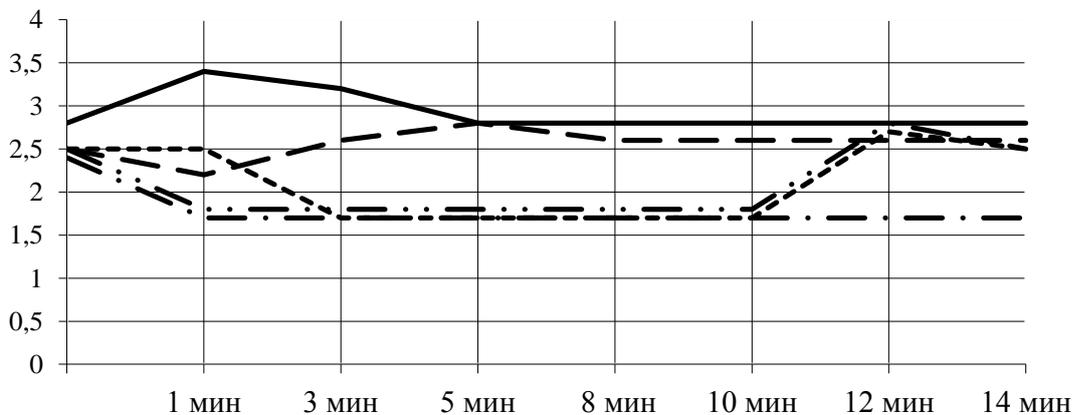
Проведение пробы с реактивной гиперемией в сроке 30-34 недели позволили выделить нам несколько вариантов ремоделирования сосудов у женщин с преэклампсией.

Было установлено, что у беременных с преэклампсией легкой степени отмечался вазоспазм (уменьшение диаметра плечевой артерии) через 1 минуту после декомпрессии, на 3 минуте происходило увеличение диаметра сосуда до исходной величины с дальнейшей вазодилатацией до 5 минуты и возвращение к исходному диаметру артерии на 8-10 минуте.

У беременных с преэклампсией средней степени тяжести проба с реактивной гиперемией плечевой артерии происходила по двум вариантам. Первый вариант пробы характеризовался вазоспазмом через 1 минуту после декомпрессии, который сохранялся до 5-8 минуты. На 10-12 минуте регистрировалось увеличение диаметра плечевой артерии до цифр, превышающих исходный диаметр, с возвращением к исходной величине на 14-15 минуте.

При втором варианте пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии через 1 минуту после декомпрессии диаметр артерии оставался прежним, вазоспазм регистрировался через 3-5 минут. Вазодилатация происходила на 10-12 минуте, возвращение к исходному диаметру сосуда на 14-15 минуте.

У беременных с преэклампсией тяжелой степени отмечалось уменьшение диаметра плечевой артерии (вазоспазм) через 1 минуту после декомпрессии, сохранявшееся до 12-14 минуты (рис.2).



- — Преэклампсия лёгкой степени
- · Преэклампсия средней степени 1 вариант
- - - Преэклампсия средней степени 2 вариант
- · Преэклампсия тяжёлой степени
- Группа сравнения

Рисунок 2 - Динамика изменения диаметра плечевой артерии после проведения пробы с реактивной гиперемией женщин сравниваемых групп в сроке 30-34 недели беременности

Исследования содержания эндотелина-1 в сыворотке крови показали, что у женщин 3-й подгруппы с тяжелой преэклампсией, начиная с 18 недель гестации его уровень стабильно повышался с $0,49 \pm 0,02$ фмоль/л до $0,56 \pm 0,05$ фмоль/л. Отметим, что, несмотря на небольшую

выбору в группе (14 человек), отклонение средних значений колебалось в пределах 0,02-0,03.

В тоже время, в подгруппе женщин с преэклампсией средней степени тяжести, несмотря на умеренное повышение средних значений эндотелина -1, отклонения были более выражены и составили от 0,01 в начале беременности до 0,06-0,07 в её поздние сроки.

Распределение женщин по характеру сосудистого ремоделирования сосудов показали, что у женщин с преэклампсией средней степени тяжести, у которых сосудистая реакция на гипертермическую пробу была первого типа (вазоспазм через 1 минуту после декомпрессии, сохранявшийся до 5-8 минуты с последующей на 10-12 минуте дилатацией до цифр, превышающих исходный диаметр с возвращением к исходной величине на 14-15 минуте), содержание эндотелина -1 было достоверно ниже, чем у пациенток со вторым типом реакции (диаметр плечевой артерии через 1 минуту после декомпрессии оставался прежним, вазоспазм регистрировался через 3-5 минут, вазодилатация происходила на 10-12 минуте, возвращение к исходному диаметру сосуда на 14-15 минуте).

Учитывая тот факт, что повышение эндотелина-1 в сыворотке крови регистрировалось нами задолго до появления изменений сосудистой реакции (с 18-21 недели гестации), женщины с такими показателями могут быть выделены в группу высокого риска по развитию преэклампсии, а последующая оценка гипертермической пробы может служить прогнозом степени тяжести преэклампсии и одним из дополнительных методов обоснования тактики ведения таких женщин.

Анализ гестационного процесса у женщин выделенных групп показал, что ранних и поздних (до 22 нед.) самопроизвольных аборт у женщин, вошедших в группы, не было. Многоплодных беременностей не было. У 9 женщин (13,0±4,0%) с преэклампсией средней и тяжелой степени беременность закончилась досрочно, причем у 7 (10,1±3,7%) из них по медицинским показаниям. Отметим, что у 4 (5,8±2,8%) из этих женщин беременность была прервана в сроке 33-34 недели, а у 3(4,3±2,5%) – в 36 недель. Анализируя имеющиеся данные по функции эндотелия, отметим, что по медицинским показаниям беременность прерывалась у женщин со вторым типом реакции на ишемическую пробу плечевой артерии с преэклампсией средней степени тяжести и у женщин с тяжелой преэклампсией.

Отметим, что у всех женщин основной группы регистрировалось более двух осложнений – к преэклампсии присоединялись такие патологические состояния, как анемия различной степени выраженности - 51 (73,9±5,3%), синдром задержки развития плода на фоне недостаточности фетоплацентарного комплекса - 44 (63,7±5,8%), варикозное расширение вен - 12(17,4±4,6%). В группе

сравнения беременность у всех женщин протекала физиологически, у 5 ($7,9\pm 3,4\%$) женщин в начале беременности отмечалась тошнота и однократная рвота по утрам, которая не отразилась на состоянии здоровья, и у 18 ($28,6\pm 5,7\%$) была анемия легкой степени, которую мы идентифицировали, как физиологическую для конкретного срока беременности.

Особенностью развития преэклампсии в основной группе женщин являлось их достаточно раннее начало: у 16 ($23,1\pm 5,1\%$) женщин она развилась в сроки от 24 до 28 недель, у 27 ($39,1\pm 6,0\%$) пациенток от 29 до 32 недель и у остальных 26 ($37,7\pm 5,9\%$) позже 32 недель гестации. Средний срок развития преэклампсии составил $32,4\pm 1,2$ недели беременности.

Что касается анемии, она была выявлена у всех женщин с преэклампсией средней и тяжелой степени. У женщин с преэклампсией легкой степени анемия отмечалась в 13 ($18,8\pm 4,7\%$) случаев. Анемия средней и тяжелой степени диагностировалась только у женщин с преэклампсией средней и тяжелой степени тяжести и составила 10 ($14,5\pm 4,3\%$) случаев.

Обращает на себя внимание высокая частота осложнений состояния плодов, связанная с преэклампсией.

Хроническая недостаточность фето-плацентарного комплекса в период беременности была выявлена нами у 52 ($75,3\pm 5,2\%$) пациенток основной группы. В послеродовом периоде диагноз подтверждался данными гистологического исследования плаценты.

Через естественные родовые пути родоразрешение было проведено только у 25 ($36,2\pm 5,8\%$) женщин основной группы и у 57 ($90,5\pm 3,7\%$) группы сравнения ($p<0,001$). Остальные женщины были родоразрешены операцией кесарево сечение по совокупности показаний. Показаниями к кесареву сечению женщин основной группы послужили: несостоятельность рубца на матке после перенесенного предыдущего кесарева сечения - 4 ($5,8\pm 2,8\%$) и многократное обвитие пуповины вокруг шеи плода - 2 ($2,9\pm 2,0\%$). Отметим, что в группе сравнения операция была проведена всем женщинам в плановом порядке. В основной группе - 5 ($7,2\pm 3,1\%$) женщинам с преэклампсией легкой степени операция была проведена после начала родовой деятельности по совокупности показаний, остальным 38 ($55,0\pm 6,0\%$) кесарево сечение было проведено в плановом порядке после соответствующей подготовки и медикаментозной коррекции состояния матери и плода.

Средняя кровопотеря у женщин основной группы, у которых роды велись через естественные родовые пути, составила $370,5\pm 25,6$ мл, а в группе сравнения $220,4\pm 19,5$ ($p<0,001$).

В основную группу вошли женщины с преэклампсией различной степени тяжести, соответственно с гиповолемией, объем кровопотери для них был достаточно критичен. В связи с этим, в послеродовом периоде у 25 ($36,2 \pm 5,8\%$) была выявлена анемия средней степени тяжести и у 11 ($15,9 \pm 4,4\%$) женщин – тяжелая анемия. В группе сравнения анемия средней степени тяжести регистрировалась у 2 ($3,1 \pm 2,2\%$) женщин ($p < 0,05$).

Комплексная терапия преэклампсии проводилась согласно стандартам и клиническим рекомендациям ведения беременных с указанным осложнением и предусматривала: 1) снижение периферического сопротивления, 2) восстановление плацентарной перфузии, 3) увеличение объема циркулирующей жидкости в сосудах. Проводилась антигипертензивная терапия под контролем состояния плода препаратами групп альфа2-адреномиметиков, блокаторов кальциевых каналов, β -адреноблокаторов. С целью профилактики судорожного синдрома при тяжелой преэклампсии применялся магния сульфат.

Мониторинг динамики ремоделирования плечевой артерии свидетельствовал о том, что у пациенток с легкой степенью преэклампсии показатели ишемической пробы на фоне поведенной терапии приблизились к таковым в группе сравнения. После 5-7 дней лечения у пациентов I подгруппы с преэклампсией легкой степени тяжести (31 человек) динамика изменения диаметра плечевой артерии осталась прежней, но процент спазма составил $7,9 \pm 0,4\%$, в то время как до лечения процент спазма составлял $15,4 \pm 0,7\%$ от исходного значения, т.е. достоверно уменьшился ($p < 0,001$).

У беременных II подгруппы с преэклампсией средней степени тяжести, 1 вариант (13 человек), на фоне лечения в течение 3-5 дней изменились не только численные значения, но и характер реакции плечевой артерии на ишемию. Вазоспазм через 1 мин (на $14,4\%$ - $16,4\%$) сменился вазодилатацией на 5-ой мин. и возвращением диаметра плечевой артерии к исходной величине к 10-12 мин, т.е. изменение реакции сосудов стало как при преэклампсии легкой степени, что могло свидетельствовать о положительной динамике лечения и возможности пролонгирования беременности.

У 5 беременных с отсроченным спазмом плечевой артерии после проведения пробы с реактивной гиперемией (второй вариант преэклампсии средней степени тяжести) на фоне комплексного лечения реакция сосудов оказалась следующей: вазоспазм с 1 мин до 8-10 мин с последующей вазодилатацией (реакция сосудов в большинстве регистрируемых случаев при преэклампсии средней и тяжелой степени). И у шести беременных из 11 человек с преэклампсией

средней степени тяжести тип реакции плечевой артерии на ишемию на фоне терапии остался прежним, что позволило нам предположить отсутствие эффекта от лечения (рис.3).

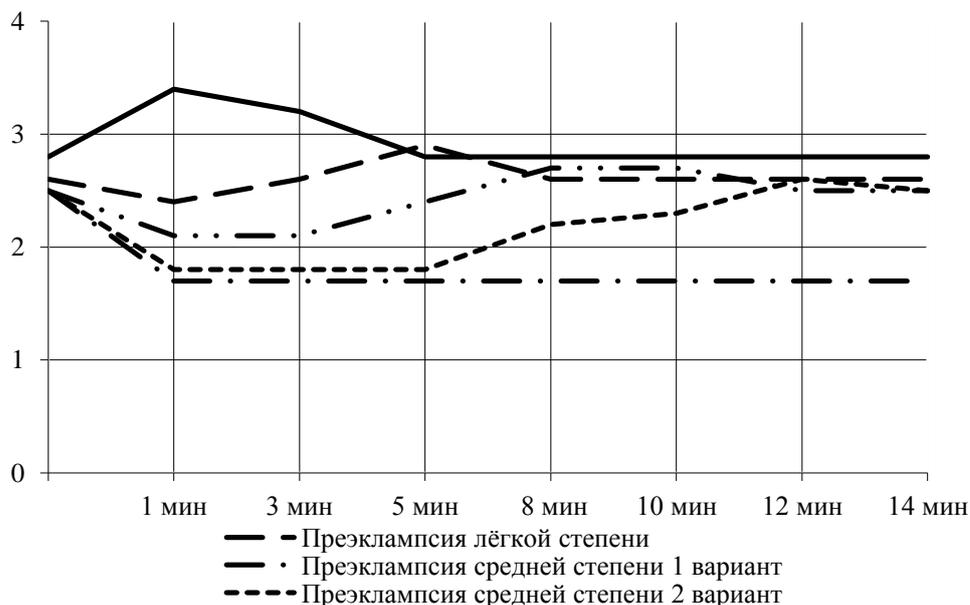


Рисунок 3 - Динамика изменения диаметра плечевой артерии после проведения пробы с реактивной гиперемией на фоне лечения

Результаты исследования эндотелина -1 в сыворотке крови женщин на 30-34 и 36-37 неделе беременности свидетельствовали о том, что, несмотря на проведенное лечение, которое начиналось с первых клинических проявлений данного осложнения беременности, у женщин с преэклампсией средней и тяжелой степени тяжести значения эндотелина-1 оставались достоверно выше, чем в группе сравнения и у пациенток с преэклампсией легкой степени.

Результатом беременности у женщин выделенных нами групп явилось рождение 132 детей, из которых от женщин основной группы родилось 60 (87,0 ±4,1%) доношенных и 9 (13,0±4.1%) недоношенных новорожденных, в группе сравнения 63 (100%) доношенных ребенка. Отметим, что случаев перинатальной смерти, несмотря на тяжесть клинических проявлений преэклампсии у матерей и высокий удельный вес недоношенных детей, зарегистрировано не было.

В основной группе средняя масса доношенных новорожденных детей составила 2790,5±80,6, в группе сравнения 3350,6±150,4г (p<0,01). Средний вес недоношенных детей составил 1650,4±130,5г. При этом средние показатели роста доношенных новорожденных в группах не имели достоверных различий и составили 50,3±1,5 см в основной группе и 51,4±1,7 см в группе сравнения.

Наиболее распространенной формой патологии в основной группе являлись хроническая гипоксия - 41(59,4±6,0%) и гипотрофия - 43(62,3±5,9%) новорожденных.

В основной группе эти показатели были тесно связаны со степенью тяжести преэклампсии: чем тяжелее преэклампсия, тем выраженнее проявления недостаточности фето-плацентарного комплекса.

В период беременности у 44 (63,7±5,8%) беременных в процессе проведения ультразвукового исследования регистрировались признаки задержки внутриутробного развития плода, которые после рождения проявились в формировании гипотрофии новорожденных. Отметим, что частота встречаемости этого состояния также зависела от степени тяжести преэклампсии: у 11(15,9±4,4%) этих детей отмечались нарушения мозгового кровообращения, а также проявления родовой травмы. Последняя имела место преимущественно у недоношенных детей.

Таким образом, проведенное исследование показало, что использование таких методов, как ишемическая проба плечевой артерии и определение эндотелина -1 в крови беременных, а также мониторинг этих показателей в процессе беременности позволяет выделить женщин группы повышенного риска по развитию преэклампсии и контролировать эффективность проводимой терапии. Это позволяет пролонгировать беременность до состояния жизнеспособного плода и, несмотря на высокий удельный вес перинатальных осложнений, снизить показатели смертности среди новорожденных.

ВЫВОДЫ

1. При физиологически протекающей беременности, как и у небеременных женщин, сосудистый спазм при проведении ишемической пробы отсутствует. Отмечается увеличение диаметра плечевой артерии на 1 минуте ее проведения. К 3-5 минуте сосудистый тонус полностью восстанавливается до исходных величин. С преэклампсией средней и тяжелой степени тяжести с 18-21 недели гестации выявляется сосудистый спазм на 1-3 минуте проведения ишемической пробы. К 5 минуте реполяризация сосудов завершается, и дальнейшие измерения соответствуют таковым при физиологической беременности и у здоровых женщин аналогичного возраста.
2. В сроке 30-34 недели у беременных с преэклампсией средней степени тяжести регистрируется 2 варианта ремоделирования сосудов. Первый вариант: вазоспазм,

регистрирующийся через 1 минуту после декомпрессии, сохраняется до 5-8 минуты. На 10-12 минуте регистрируется увеличение диаметра плечевой артерии до цифр, превышающих исходный диаметр с возвращением к исходной величине на 14-15 минуте. Второй вариант: через 1 минуту после декомпрессии диаметр артерии оставался прежним, вазоспазм регистрировался через 3-5 минут. Вазодилатация происходила на 10-12 минуте, возвращение к исходному диаметру сосуда на 14-15 минуте.

3. У беременных с преэклампсией тяжелой степени в 30-34 недели гестации отмечается уменьшение диаметра плечевой артерии (вазоспазм) через 1 минуту после декомпрессии, которое сохраняется до 12-14 минуты.
4. У женщин с преэклампсией средней степени тяжести с первым типом ремоделирования сосудов содержание эндотелина -1 достоверно ниже, чем у пациенток со вторым типом реакции - $0,45 \pm 0,01$ фмоль/л и $0,51 \pm 0,03$ фмоль/л, соответственно ($p < 0,05$). У женщин с тяжелой преэклампсией, начиная с 18 недель гестации, уровень эндотелина -1 в сыворотке крови стабильно повышается с $0,49 \pm 0,02$ фмоль/л до $0,56 \pm 0,05$ фмоль/л и достоверно выше, чем у женщин с физиологической беременностью - $0,43 \pm 0,01$ фмоль/л ($p < 0,01$).
5. По характеру течения беременности и родов у женщин с преэклампсией было установлено, что наиболее неблагоприятный прогноз выявляется у женщин с отсроченным ремоделированием сосудов в сочетании с высокими показателями эндотелина -1, что может негативно отразиться на исходах как для женщины, так и для плода.
6. На фоне проведения терапии у женщин с преэклампсией средней и тяжелой степени значения эндотелина-1 оставались достоверно выше, чем в группе сравнения. Это указывает на то, что проводимая на сегодняшний день терапия может улучшить клинику течения преэклампсии, однако восстановить физиологические показатели эндотелия не представляется возможным. Сочетание данных факторов может являться показанием для выбора срока родоразрешения как в интересах жизни женщины, так и ее ребенка.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплекс обследования беременных женщин в сроки проведения плановых ультразвуковых исследований (18-21, 30-34, 36-37 недель беременности) необходимо включить проведение ишемической пробы плечевой артерии, по результату которой можно выделить группу беременных высокого риска по развитию преэклампсии и беременных с

преэклампсией до развития у них выраженной клинической симптоматики.

2. При выявлении ультразвуковыми методами нарушений реполяризации сосудов плечевой артерии у беременных женщин необходимо определение содержания у них эндотелина-1 в сыворотке крови. Этот показатель позволит оценить степень выраженности эндотелиальной дисфункции и прогнозировать дальнейшее прогрессирование преэклампсии.
3. На фоне проведения терапии преэклампсии при улучшении функциональных сосудистых показателей и сохраняющихся высоких цифрах содержания эндотелина-1 необходимо проведение профилактики СДР плода, поскольку возможно дальнейшее прогрессирование клиники преэклампсии и досрочное прерывание беременности.
4. Объем терапии, сроки и методы родоразрешения женщин с преэклампсией средней степени тяжести, у которых сосудистое ремоделирование проходит по второму типу, должны соответствовать тактике ведения женщин с тяжелой преэклампсией, а тактика ведения таких пациенток должна предусматривать их досрочное оперативное родоразрешение.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ

Проведенное исследование не исчерпывает всей глубины проблемы диагностики дисфункции эндотелия, являющейся одной из причин развития преэклампсии у беременных. В связи с чем возможно дальнейшее продолжение работы по выделению дополнительных критериев диагностики преэклампсии.

В перспективе возможно исследование новых подходов к тактике терапии беременных с преэклампсией и мер по предупреждению её развития с учетом показателей сосудистого ремоделирования сосудов при скрининговом проведении ишемической пробы у женщин в различные периоды гестации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Моисеева, И.В. Состояние эндотелия как критерий тяжести и эффективности лечения ОПГ-гестоза/ И.В. Моисеева, В.А. Мельников, Е.В. Козловская, Н.А. Краснова [Текст] // Материалы XXV межрег. съезда врачей «Управление качеством здравоохранения через новации». – Самара–Тольятти, 2005. – С. 84-87.
2. Моисеева, И.В. Дисфункция эндотелия как фактор риска миомы матки/ И.В. Моисеева,

В.А. Мельников, Н.А. Краснова, М.В. Нечаева [Текст] // Материалы VII Рос. Форума «Мать и дитя». – М., 2005. – С. 411.

3. Моисеева, И.В. Функция сосудистого эндотелия у женщин, использующих влагалищный метод контрацепции [Текст] / И.В. Моисеева, О.Б. Калинкина, В.А. Мельников, Е.В. Козловская, Т.А. Тезикова, Д.П. Клейман// Материалы XXV межрег. съезда врачей «Управление качеством здравоохранения через новации». – Самара–Тольятти, 2005. – С. 76-83.

4. Моисеева, И.В. Сосудистые нарушения в генезе развития миомы матки [Текст] / И.В. Моисеева, В.А. Мельников, Е.В. Козловская// Материалы XXV межрег. съезда врачей «Управление качеством здравоохранения через новации». – Самара–Тольятти, 2005. – С. 92-94.

5. Моисеева, И.В. Дисфункция эндотелия при бесплодии эндокринного генеза [Текст] / И.В. Моисеева, О.Б. Калинкина, В.А. Мельников, Е.В. Козловская// Материалы XXV межрег. съезда врачей «Управление качеством здравоохранения через новации». – Самара–Тольятти, 2005. – С. 392-393.

6. **Моисеева, И.В. Ультразвуковой способ исследования функции эндотелия в диагностике позднего гестоза [Текст] / И.В. Моисеева, Н.А. Краснова//Вестник СамГМУ. – 2006. - № 6/2 (46). – С. 65-71.**

7. **Моисеева, И.В. Эффективность комплексной догестационной подготовки в снижении частоты осложнений беременности у женщин с тяжелой формой гестоза [Текст] / И.В. Моисеева, О.Б. Калинкина, И.В. Игнатьев// Вестник СамГМУ. – 2006. - № 6/2 (46). – С. 72-75.**

8. **Моисеева, И.В. Корреляционные связи между периферической микроциркуляцией и показателями газов крови при гестозе [Текст] / И.В. Моисеева, Л.С. Панфилова, О.В. Кондратенко// Фундаментальные исследования. – 2012. - №1. - С. 73-75.**

9. Моисеева, И.В. Сонографические особенности фетоплацентарного комплекса беременных, перенесших органосохраняющие операции на яичниках [Текст] / И.В. Моисеева, В.О. Катюшина, А.Р. Ибрагимова, О.В. Тюмина, Е.Т. Мыцак, Л.И. Машкова, И.А. Козлова// Сб. науч. тр., посвящ. 40-летию образования каф. акушерства и гинекологии № 2 Самарского гос. мед. ун-та «Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии: междисциплинарное взаимодействие в сохранении репродуктивного здоровья». – Самара, 2014. – С. 35-36.

10. Моисеева, И.В. Дисфункция эндотелия при различных степенях выраженности гестоза [Текст] / И.В. Моисеева, В.А. Мельников, Е.В. Козловская, Н.А. Краснова, О.Б. Калинкина// Сб. науч. тр., посвящ. 40-летию образования каф. акушерства и гинекологии № 2 Самарского гос. мед. ун-та «Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии: междисциплинарное

взаимодействие в сохранении репродуктивного здоровья». - Самара, 2014. - С. 62-64.

11. **Моисеева, И.В.** Исследование вазомоторной функции эндотелия у женщин с преэклампсией различной степени тяжести [Текст] / И.В. Моисеева// **Аспирантский вестник Поволжья.** – 2015. - № 5-6. – С. 28-32.

12. **Моисеева, И.В.** Функциональные показатели эндотелия в динамике физиологической беременности у женщин (по данным реактивной пробы плечевой артерии) [Текст] / И.В. Моисеева, С.Х. Мансур Хассан // **Аспирантский вестник Поволжья.** -2015. - № 5-6. –С. 33-37.

РАЦИОНАЛИЗАТОРСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ:

1. Удостоверение на рационализаторское предложение «Применение ишемической пробы для диагностики степени тяжести дисфункции эндотелия у женщин в период планирования беременности и во время беременности» № 539 от 24 января 2007 г.

ПАТЕНТЫ РФ:

1. Пат. 115195 Российской Федерации. Устройство для взятия» венозной крови для исследования в газовом анализаторе [Текст]/ В.А. Мельников, С.В. Стулова, О.Б. Калинкина, И.В. Моисеева [и др.]. – № 2011146150; заявл. 15.11.11, опубл. 27.04.12.

2. Пат. 2521359 Способ определения степени тяжести гестоза у беременных [Текст] / В.А. Мельников, С.В. Стулова, О.Б. Калинкина, И.В. Моисеева [и др.]. – № 2012126368; заявл. 25.06.12, опубл. 30.04.14, Бюл. 18.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А- ангиотензин	УЗИ- ультразвуковое исследование
АГ- артериальная гипертензия	ЭГФ-эндотелиальный фактор гиперполяризации
АД- артериальное давление	ЭРФ- эндотелиальный релаксирующий фактор
АДФ- аденозиндифосфат	ЭФР- эндотелиальный фактор роста
АПФ-ангиотензин-превращающий фермент	ЕСЕ-эндотелин-превращающий фермент
ГКГС(МНС)-главный комплекс гистосовместимости	ЕТ- активный эндотелин
ДАД-диастолическое артериальное давление	GM-CSF(ГМ-КСФ)- гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ДНК- дезоксирибонуклеиновая кислота	HLA-человеческие лейкоцитарные антигены
ЖКТ- желудочно-кишечный тракт	IFN- интерферон
ИР- индекс резистентности	IL- интерлейкин
ЛПНП-липопротеины низкой плотности	NO- оксид азота
ЛПС- липополисахарид	TGF-трансформирующий фактор роста
МВП- мочевыводящие пути	TNF- фактор некроза опухолей
МКБ10-международная классификация болезней 10 пересмотр	Tx-тромбоксан
НЭОС-нейроэндокринообменный синдром	V ЛИН МАХ- максимальная линейная скорость кровотока
РААС-ренин-ангиотензин-альдостероновая система	
САД-систолическое артериальное давление	
СЖК(РРА)- свободные жирные кислоты	

Моисеева Ирина Валерьевна

**Оценка вазомоторной и физиологической функций эндотелия
в прогнозе развития преэклампсии и коррекции выявленных нарушений**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук