

На правах рукописи

ДОБРОВОЛЬСКАЯ
Инеcса Викторовна

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ
СОСТОЯНИЯ МАТЕРИ И ПЛОДА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ**

14.01.01 - Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

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

Москва 2011

Работа выполнена в ГОУ ВПО
Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

доктор медицинских наук, профессор

Ирина Владимировна Игнатко

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

доктор медицинских наук, профессор

Наталья Михайловна Подзолкова

доктор медицинских наук, профессор

Раиса Ивановна Шалина

ВЕДУЩЕЕ УЧРЕЖДЕНИЕ:

ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2011 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.03 при Первом МГМУ имени И.М. Сеченова (119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в ГЦНМБ Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (117998, Москва, Нахимовский проспект, д. 49).

Автореферат разослан « ____ » _____ 2011 г

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Александр Михайлович Шулутко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В настоящее время приоритетными задачами акушерства является не только безопасное материнство, то есть профилактика осложнений беременности и прогрессирования соматической патологии у беременной, но и обеспечение «здорового старта жизни» будущих поколений. ГБ - один из наиболее распространенных видов патологии ССС, и во всем мире носит масштабы пандемии. (Чазов Е.И., 2005; Оганов Р.Г., 2006). Распространенность этой патологии среди женщин России достигает 40% (Шальнова С. А., 2006). Важным аспектом этой проблемы является АГ при беременности, которая встречается от 7 до 29%, и на протяжении последних лет отмечается тенденция к увеличению ее частоты (Шехтман М.М., 2005; Бартош Л.Ф., 2007). Такое осложнение беременности как гестоз, у женщин, страдающих этой патологией, развивается от 36% до 86% (Демченко Е. Ю., 1996; Тимохина Т.Ф., 2003; Шехтман М.М., 2005). Частота развития ПН на фоне АГ составляет 65%. Перинатальная заболеваемость и смертность при беременности, протекающей на фоне ГБ, значительно превышают соответствующие показатели при физиологически протекающей беременности (Шалина Р.И., 1995; Серов В.Н., 1997; Подзолкова Н.М., 2003; Афанасьева Н.В., 2004; Стрижаков А.Н., 2009; Сидорова И.С., 2009; Гайсин И.Р., 2009; Mattar F., 2000; Campbell S., 2004). В многокомпонентной системе метаболического обеспечения клеточной регуляции важная роль принадлежит ростовым факторам. В последние годы также доказано, что в формировании полноценной гемодинамической системы при беременности значительную роль играют ФР (Стрижаков А.Н. и соавт., 2009; Hill D.J., 1998; Ghosh D., 2000). Так как ГБ является фоновым заболеванием для возникновения целого ряда осложнений беременности, необходимо комплексное обследование женщин с данной патологией, с первых недель гестации для своевременной коррекции нарушений. Решение таких вопросов является актуальным в акушерской практике и имеет важное социальное значение для рождения будущих здоровых поколений.

Цель исследования: Разработать систему ведения беременных с АГ для профилактики, ранней диагностики и лечения гестоза и ПН на основании комплексного исследования параметров центральной гемодинамики и регионарного кровотока матери и плода, уровня ангиогенных ФР.

Задачи исследования:

1. изучить особенности течения беременности и исходы родов у беременных с АГ по данным ретроспективного исследования;
2. выявить особенности центральной гемодинамики и регионарного (почечного) кровотока у беременных с АГ с ранних сроков гестации;
3. изучить этапы формирования гемодинамической системы МПП, особенности кровообращения и роста плода при АГ с ранних сроков беременности;
4. оценить становление плодовой гемодинамики и состояние кровообращения в системе МПП у беременных с АГ в зависимости от параметров ЦМГ и продукции ангиогенных ФР;
5. изучить уровень VEGFR-1, PlGF, IGF-1 у женщин с АГ при неосложненной беременности, гестозе и ПН различной степени тяжести, определить роль их в патогенезе этих осложнений и оценке степени тяжести;
6. установить взаимосвязь данных эхокардиографического исследования и продукции VEGFR-1 с развитием осложнений беременности;
7. определить эффективность этиопатогенетической терапии гестоза и ПН у женщин с ГБ на основании определения уровня ангиогенных ФР;
8. оценить эффективность дифференцированной гипотензивной терапии и профилактики гестоза и ПН на основании комплексной оценки состояния матери и плода, при АГ в прогнозировании перинатальных исходов.

Научная новизна

Впервые разработана система комплексного обследования беременных с АГ с I триместра беременности на основании оценки состояния матери и плода с использованием данных: СМАД, изучения параметров почечного кровотока и

центральной гемодинамики матери и плода, фетометрии с доплеровским исследованием артериального кровотока плода, определения ангиогенных ФР в сыворотке крови беременной. Определена динамика продукции ФР и их рецептора у беременных с ГБ при неосложненном течении беременности, а также при гестозе и ПН различной степени тяжести. Впервые показана четкая взаимосвязь между особенностями центральной и периферической гемодинамики беременных с АГ и продукцией ФР в начале второго триместра гестации и частотой осложнений беременности – гестоза и ПН. Доказано, что наиболее неблагоприятным типом ЦМГ является гипокинетический с высокими значениями ОПСС, создающий крайне неблагоприятные гемодинамические условия для развития системы МПП. Уточнены особенности патогенеза гестоза и ПН у беременных с ГБ. На основании полученных результатов разработана система ведения беременных с ГБ, дифференцированный подход к профилактике, ранней диагностике и лечению гестоза и ПН на фоне данной патологии для снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Практическая значимость

Разработанная оценка показателей ангиогенных ФР, проводимая комплексно с эхокардиографическим, ультразвуковым и доплерометрическим исследованиями позволяет осуществлять мониторинг состояния фетоплацентарной системы у беременных с АГ начиная с 16 недель беременности. Предложенные критерии прогнозирования гестоза и ПН на основании определения показателей ангиогенных ФР позволяют своевременно проводить профилактику этих осложнений, а при развитии клинической картины – адекватно провести оценку степени тяжести, осуществлять контроль эффективности терапии и выбором рациональной акушерской тактики. Адекватная, своевременная дифференцированная патогенетическая терапия ГБ наряду с разработанным подходом к профилактике гестоза и ПН позволяет прервать патологическую цепочку и снизить частоту данных осложнений, особенно тяжелых их форм, досрочного родоразрешения, и позволяет улучшить перинатальные исходы.

Основные положения, выносимые на защиту

- Беременные с АГ представляют группы высокого риска развития гестоза и ПН, что требует своевременного начала гипотензивной терапии с учетом параметров гемодинамики беременной, а также раннего выявления и лечения гестоза, ПН и СЗРП.
- Тактика ведения беременных с ГБ должна основываться на данных эхокардиографического исследования, проводимого не позднее 10 недель гестации, с определением типа гемодинамики и ОПСС; динамики АД по результатам суточного мониторинга, изучения становления кровообращения в системе МПП и особенностей гемодинамики плода, а также продукции ФР.
- Определение показателей уровня ФР в комплексе с эхокардиографией, ультразвуковой фетометрией, доплеровским исследованием кровотоков матери и плода, кардиотокографией позволяет прогнозировать развитие и оценивать степень тяжести гестоза и ПН, а также проводить оценку эффективности терапии, что позволяет своевременно решить вопросы акушерской тактики.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования и основные рекомендации, вытекающие из них, используются в практической работе родильного дома при ГКБ №7 г. Москвы. Материалы и результаты исследования широко используются в учебном процессе в виде лекций и практических занятий для студентов, интернов и клинических ординаторов Первого МГМУ имени И.М. Сеченова.

Апробация материалов диссертации

Материалы диссертации доложены на V Ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии и качество» (Москва, 2010), на итоговой Всероссийской научной конференции

молодых исследователей с международным участием «Татьянин день» ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, 2011).

Апробация диссертации состоялась на конференции сотрудников кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета Первого МГМУ имени И.М. Сеченова 30.03.2011г. (протокол № 10).

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и указателя использованной литературы. Материалы диссертации изложены на 156 страницах машинописного текста, иллюстрированы 33 таблицами и 47 рисунками. Библиография включает 144 публикации: 84 отечественных и 60 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика и методы обследования беременных.

С целью изучения клинического течения беременности и исходов родов у женщин с ГБ было проведено **ретроспективное исследование** по архивным материалам **140** историй беременности и родов, женщин с ГБ родильного дома при многопрофильной ГКБ №7 г. Москвы за период с 2004-2007гг.

Проведено комплексное динамическое **проспективное обследование - 110** женщин с I триместра беременности. Из них - **30** женщин с неотягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом, а также с неосложненным течением данной беременности и родов составили **контрольную (I) группу**. В **основную группу (II)** включены **35** беременных с ГБ I и II стадии по данным первичной документации. В этой группе с ранних сроков гестации проводилась дифференцированная медикаментозная коррекция нарушений центральной и регионарной гемодинамики, изменений гемостаза, с учетом полученных данных обследования амбулаторно и в условиях стационара. **Группу сравнения (III)** составили **45** беременных с такой же патологией, получавшие терапию назначенную врачами женской консультации без учета типа ЦМГ, а в большинстве (75%) случаев только при развитии осложнений беременности

(гестоза и ПН). Женщины этой группы, отказывались от предложенной нами терапии. Все беременности были одноплодными. Средний возраст беременных **контрольной группы** составил $25,8 \pm 4,25$ лет. Настоящая беременность у данных пациенток протекала без осложнений на всем ее протяжении по данным клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования и закончилась своевременными родами. Роды протекали через естественные родовые пути без осложнений и закончились рождением живых доношенных детей в головном предлежании, с оценкой состояния по шкале Апгар более 7 баллов. Средний возраст обследуемых **основной группы** составил $30 \pm 4,5$ лет. Основная масса обследованных женщин этой группы была в возрасте 26-35 лет (77,1%). 16 (45,7%) беременных были первородящие старше 30 лет. ОГА выявлен - у 25 (71,4%) пациенток основной группы. Структура гинекологических заболеваний была следующей: ИППП у 14 (56%), эктопия шейки матки у 17 (68%), ДМК у 8 (32%), миома матки выявлена у 11 (44%) женщин. У 15 (60%) обследованных отмечалось сочетание нескольких нозологических форм. Акушерский анамнез был отягощен наличием самопроизвольных выкидышей в 2 (8,3%) наблюдениях, искусственных абортов в 11(45,9%), неразвивающейся беременностью с последующим выскабливанием стенок полости матки в 3(12,5%), внематочной беременностью в 1 (4,2%) случае. У 5 (29,4%) из 17 повторнородящих женщин основной группы предыдущая беременность осложнилась тяжелым гестозом. В 4 наблюдениях (23,53%) показанием к операции кесарева сечения являлись преэклампсия и неэффективность интенсивной терапии гестоза. Средняя длительность ГБ составила $5,5 \pm 1,7$ лет. Регулярную гипотензивную терапию различными препаратами получали 16 (45,7%) женщин. При анализе соматического анамнеза выявлена следующая экстрагенитальная патология: заболевания органов дыхания - у 27 (77,1%), заболевания желудочно-кишечного тракта и гепато-биллиарной системы - у 9 (25,7%), заболевания почек и мочевыводящих путей - у 5 (14,3%), варикозное расширение вен нижних конечностей - у 16 (45,7%), миопия различной степени - у 13 (37,1%), нарушения

жирового обмена I-III степени отмечались у 26 (74,3%) женщин. Отягощенный семейный наследственный анамнез (АГ у одного или двух родителей) имели 29 (82,9%) обследованных. Течение настоящей беременности в I триместре у 28 (80%) женщин основной группы осложнилось угрозой прерывания беременности. Токсикоз первой половины беременности был отмечен у 10 (28,6%) беременных. Повышение АД более 130/80 мм рт. ст. наблюдалось у 31 (88,6%) пациентки. Нарушение гемостаза в том или ином звене выявлено у 22 (62,9%) беременных. При обследовании на генитальные инфекции (уреаплазменная, микоплазменная, кандидозная) в I триместре гестации выявлено их наличие у 11 (31,4%) женщин. Обследование беременных осуществлялось с использованием общеклинических и специальных методов обследования. Все женщины основной группы этиопатогенетическую терапию получали амбулаторно и в условиях стационара с учетом полученных данных (гестагены, спазмолитики, антиагреганты, антикоагулянты, антигипоксанты, антиоксиданты, гипотензивные и седативные препараты), в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ и Федерального агентства по здравоохранению, стандартами оказания медицинской помощи. В последующем (II и III триместр), в основной группе тяжелых форм гестоза и ПН не выявлено, в 6 (17,1%) наблюдениях развился гестоз легкой степени в доношенном сроке, в 1 (2,9%) компенсированная ПН на фоне гестоза средней степени тяжести. Беременность у всех женщин **основной группы** закончилась своевременными родами и рождением живых доношенных детей с оценкой состояния по шкале Апгар выше 7 баллов, перинатальных потерь не было. Средняя масса новорожденных составила 3677 ± 420 г, средняя длина - $52,1 \pm 2,34$ см. Ранний неонатальный период протекал без осложнений. Роды через естественные родовые пути произошли у 22 (62,8%) женщин. Операция кесарева сечения была произведена у 13 (37,2%) беременных II группы. Показаниями к оперативному родоразрешению являлись: рубец на матке после кесарева сечения - 5 (38,4%); тазовое предлежание плода мужского пола - 2 (15,4%); миопия высокой степени с дистрофическими изменениями на глазном дне - 2 (15,4%);

возраст первородящей более 35 лет, крупный плод - 4 (30,8%). Все операции, прошли без технических сложностей. Послеоперационных осложнений у обследованных пациенток не было. Средний возраст женщин **группы сравнения** был 30 ± 5 лет, основная масса обследованных была в возрасте 26-35 лет (77,8%), первородящих старше 30 лет – 23 (51,1%), как и в основной группе. Структура и частота гинекологических заболеваний, особенности акушерского анамнеза (первобеременных - 6 (13,3%), повторнобеременных - 39 (86,7%) женщин) и исходы предыдущей беременности в группе сравнения достоверно не отличались от аналогичных данных, в процентном соотношении, полученных в основной группе. Течение и длительность АГ у беременных II и III групп - были сопоставимы. До беременности регулярную гипотензивную терапию различными препаратами получали 8 (17,8%) женщин, остальные принимали гипотензивную терапию только при повышении АД. При изучении соматического статуса выявлено наличие экстрагенитальной патологии у 41 (91,1%) пациентки. По структуре и частоте встречаемости экстрагенитальных заболеваний достоверных отличий между II и III группами не выявлено. Течение данной беременности в I триместре у женщин группы сравнения было сопоставимо с основной группой. В последующем (II и III триместр) у 37 (82%) женщин группы сравнения развился гестоз, ПН диагностирована у 28 (62%) пациенток. Беременность закончилась своевременными родами у 34 (75,6%), через естественные родовые пути у 20 (58,8%) женщин. Операция кесарева сечения была произведена 14 (41,2%) пациенткам, из них 11 (78,6%) в плановом порядке и 3 (21,4%) в экстренном (в связи с клинически узким тазом; дискоординацией родовой деятельности не поддающейся медикаментозной коррекции; преждевременной отслойкой плаценты и острой гипоксией плода). Преждевременные роды произошли у 11 (24,4%) женщин из них - у 2 пациенток антенатальная гибель плода на сроке гестации 24 и 27 недель. Показаниями к досрочному родоразрешению на сроке 35-37 недель беременности путем операции кесарева сечения явились: тяжелый гестоз у 7 (63,6%) беременных, преждевременная отслойка плаценты и

декомпенсированная ПН - по 1 наблюдению. Послеродовой период осложнился полным плотным прикреплением плаценты в 1 (2,22%) наблюдении, гематометрой - 3 (6,67%), эндометритом - 1 (2,22%), преэклампсией послеродового периода - 1 (2,22%). Все операции, произведенные пациенткам группы сравнения, прошли без технических сложностей. Послеоперационных осложнений у обследованных пациенток не было. В группе сравнения родилось 43 живых ребенка, из них - 9 (20,9%) детей родились недоношенными. Новорожденные в удовлетворительном состоянии - 35 (81,5%), с асфиксией легкой степени - 6 (13,9)%, с асфиксией средней степени, с асфиксией тяжелой степени - 1 (2,3%). При анализе перинатальных исходов в группе сравнения установлено: аспирационный синдром был у 1 (2,3%), респираторные нарушения - у 3 (6,9%), гипоксически-ишемические поражения ЦНС - у 2 (4,6%) новорожденных. Реанимационные мероприятия в первые минуты после рождения проводились 2 (4,6%) новорожденным. В раннем неонатальном периоде 7 (16,3%) детей были переведены в отделение для недоношенных. На второй этап выхаживания переведены 3 (6,9%) ребенка. Средняя масса новорожденных группы сравнения составила 2907 ± 624 г, средняя длина - $48,9 \pm 3,08$ см. Неонатологами были расценены 17 (39,5%) детей как гипотрофичные.

Клиническая часть обследования включала детальное изучение анамнеза, включая семейный, объективное исследование, оценку клинико-лабораторных анализов, результатов специальных методов исследования, определение ангиогенных ФР (VEGFR-1, PlGF, IGF-1) в материнской крови при физиологической беременности, АГ и при развитии осложнений беременности. Сроки гестации, в которые проводился контроль за состоянием женщин и плода I, II и III группы были следующие: до 10 недель, 11-14, 15-20, 21-24, 25-28, 29-32, 33-36, 37-41 недель. Всех женщин консультировали терапевт и окулист, по показаниям - кардиолог, уролог, эндокринолог. Диагноз ГБ устанавливали на основании документальных сведений о ранее произведенных обследованиях, лечении и их результатах, подтверждающих диагноз; данных клинических

исследований, СМАД, ЭКГ и эхокардиографии. Исследование АД проводилось с помощью монитора VPLab-3400 (Россия). Эхографическое исследование осуществляли с помощью аппарата «Logiq-400» фирмы «GE» снабженный функцией цветного доплеровского картирования и конвексным электронным датчиком с частотой 3,5 МГц. С целью оценки состояния центральной гемодинамики использовали динамическое эхокардиографическое исследование. Типы кровообращения определяли на основании значений УИ и СИ. Оценку почечной гемодинамики проводили с помощью доплерометрии кровотока в ПА и их внутриорганных ветвях с вычислением СДО. Функциональное состояние системы МПП оценивали по данным ультразвуковой фетометрии, плацентографии, оценки количества и качества околоплодных вод; доплерометрического исследование маточно-плацентарного, плодово-плацентарного и артериального кровотока плода. Исследования проводили по общепринятым методикам. Нарушения гемодинамики в системе МПП оценивали согласно классификациям, разработанным в лаборатории ультразвуковой диагностики кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М.Сеченова (Стрижаков А.Н., 1990, 1996, Игнатко И.В., 2005). Кардиотокографическое исследование осуществлялась с использованием фетального монитора OXFORD Sonicaid Team (Великобритания). Для распределения беременных по степени тяжести ПН мы пользовались классификацией, предложенной А.Н.Стрижаковым и соавт. (2004), которая выделяет компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную ПН. Степень тяжести гестоза оценивалась по классификации предложенной Г.М. Савельевой и соавт. (2000), которая выделяет гестоз легкой, средней и тяжелой степени тяжести. Помимо общепринятых методов исследования, мы также дополнительно определяли уровень ангиогенных ФР (VIGFR-1, PlGF, IGF-1) в сыворотке крови всех обследуемых женщин в 16-22, 23-29, 30-36, 37-41 недель беременности. Определение проводили в лаборатории клинической биохимии НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина с помощью

стандартных наборов для прямого иммуноферментного анализа: Human VEGF (Biosource, США), Human PlGF (Quantikine, R&D Systems, США), Human VEGF-R1 (Quantikine, R&D Systems, США), Non-Extraction IGF-I ELISA (DSL, Великобритания). В случае выявления гестоза и ПН проводилась медикаментозная коррекция основанная на современных принципах лечения этих осложнений. Терапия была направлена на создание лечебно-охранительного режима, нормализацию функций ЦНС, нормализацию АД, улучшение реологических свойств крови, микроциркуляции, активации клеточного метаболизма и ликвидацию сосудистого спазма. Контроль эффективности проводимой терапии осуществлялся на основании оценки эхокардиографического исследования, СМАД, прироста фетометрических показателей, доплерометрии и значений ангиогенных ФР в динамике. Статистическая обработка материалов проводилась на персональной ЭВМ PC Intel 2 Core Duo 2470 в системе Window's 2000, с использованием пакета программ MsOffice™2007 и надстроек для статистического и математического анализа данных MsExcel™2007, прикладных статистических пакетов «Statistica 5.5».

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные нами результаты при **ретроспективном исследовании** позволили выявить высокую частоту различных осложнений беременности у женщин с АГ. Гестоз при данной патологии диагностирован в 83%, ПН на фоне гестоза выявлена в 85%. При этом обращает на себя внимание тот факт, что гестоз средней и тяжелой степени тяжести наблюдался в 45% случаев. Необходимо также отметить, что более чем у половины беременных (54%) - клинические признаки гестоза развивались со II триместра. Выявлено большое количество преждевременных - 37,1% и оперативных родов - 70,7%, при этом увеличивается частота родоразрешений в экстренном порядке - 55,7%, основными показаниями явилось наличие гестоза средней и тяжелой степени, критическое состояние плода, острая гипоксия плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и аномалии родовой деятельности. При анализе

перинатальных исходов у беременных с АГ обращает на себя внимание рождение детей с признаками хронической гипоксии и низкой оценкой по шкале Апгар (7 баллов и менее 48%), причем 24% новорожденных требовали длительного наблюдения и лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Необходимо отметить, что среди живорожденных у 46% детей отмечался широкий спектр неонатальной патологии. При этом общие перинатальные потери достигали 3,6%. В результате динамического **проспективного исследования** состояния ЦМГ установлено, что в 7-10 недель беременности у всех женщин с АГ значения ОПСС были достоверно выше (на 52%), чем при неосложненной беременности, преобладал гиперкинетический тип и составил 47%, эукинетический тип наблюдался у 34% женщин, гипокинетический тип был выявлен в 19% наблюдений (рис.1,2). В результате проведенной дифференцированной гипотензивной терапии к доношенному сроку беременности, распределение женщин по частоте выявления типов ЦМГ выглядело следующим образом: эукинетический тип выявлен в 80%, в 17 % - гиперкинетический тип и гипокинетический тип зафиксирован в 3% наблюдений (рис.3). В группе сравнения в 3 триместре беременности преобладал гиперкинетический тип ЦМГ как и в I триместре, гипокинетический тип встречался в 10 раз чаще, чем в основной группе, эукинетический выявлен в 18% (рис.4).

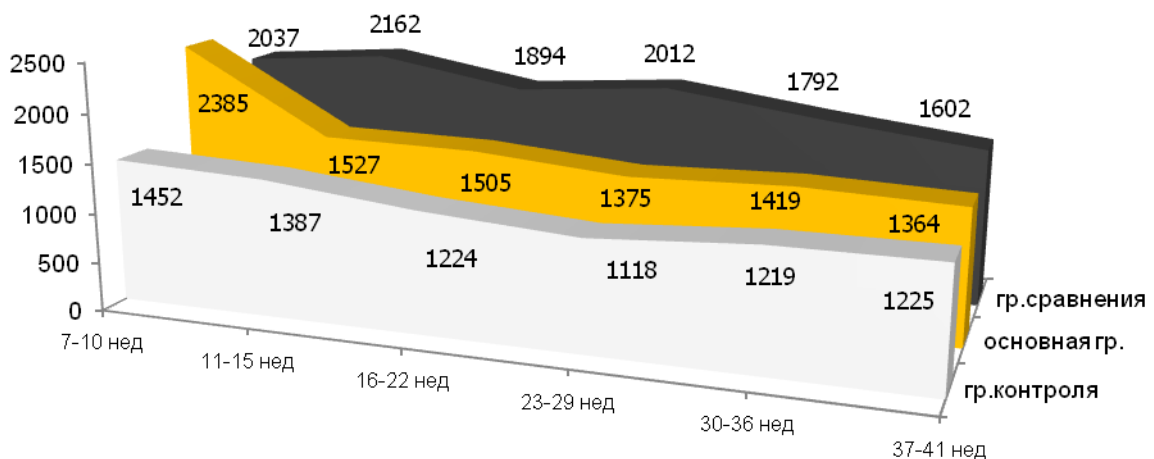


Рис. 1. Динамика ОПСС (дин·с·см⁻⁵) у беременных с АГ в зависимости от тактики ведения беременности.

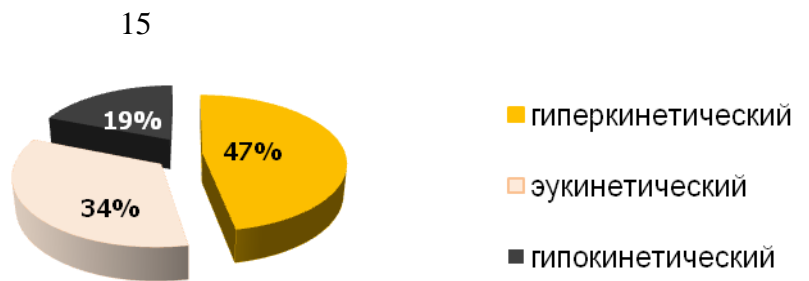


Рис. 2. Частота различных типов ЦМГ у беременных с АГ в 7-10 недель.

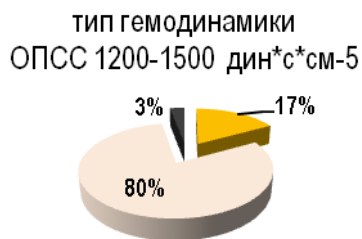


Рис. 3. Основная группа (III триместр)

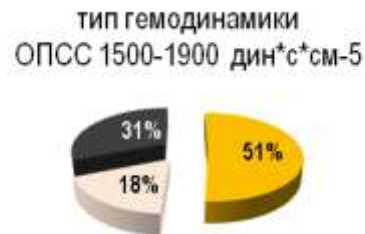


Рис.4. Группа сравнения (III триместр)

Другим важным параметром центральной гемодинамики является Ср.АД, которое отражает ОПСС. На ранних сроках беременности у женщин с АГ Ср.АД на 35% выше, чем при неосложненной беременности в эти же сроки. В доношенном сроке Ср.АД в группе сравнения выше на 27%, чем в группе контроля и на 22% выше основной группы. При нарушении центральной гемодинамики происходит изменения формирования функции эндотелия, и развиваются нарушения органного кровообращения. Проведенные исследования почечного и маточно-плацентарного кровотока позволили установить, что у беременных с АГ происходит возрастание сосудистого сопротивления, что выразилось в повышении СДО. В сроке 7-10 недель его средние значения в ПА и ее внутриорганных ветвях, МА были выше на 18%, СА на 20%, по сравнению с неосложненной беременностью. При проведении дифференцированного лечения в основной группе была отмечена нормализация кровообращения в указанных сосудах. У женщин группы сравнения достаточного снижения СДО не зафиксировано. К доношенному сроку у женщин данной группы сохранялось повышение сосудистого сопротивления: в среднем на 12% в ПА, в МА на 22%, в СА на 16%. У 40 % беременных с АГ уже в начале II триместра выявляются те или иные нарушения кровотока в системе МПП. При нарушениях гемодинамики в

этой системе наблюдалось увеличение объемных эхокардиографических показателей плода в среднем на 28,2%. Следует отметить, такие параметры гемодинамики плода соответствовали беременным с высоким ($\geq 1500 \text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$) ОПСС, и разными типами ЦМГ. У женщин с тяжелым гестозом на фоне АГ, доминирующим вариантом центральной гемодинамики плода, явился гипокинетический тип в 100% (снижение всех объемных показателей на 30%), что согласуется с преобладающим типом центральной гемодинамики матери при развитии гестоза тяжелой степени тяжести (таблица 1).

Таблица 1.

Частота развития осложнений беременности при различных типах ЦМГ и значениях ОПСС.

Осложнения беременности (количество случаев, % от всех женщин (n=80) с АГ)	Тип гемодинамики				
	Гиперкинетический ОПСС (дин · с · см ⁻⁵)		Эукинетический ОПСС (дин · с · см ⁻⁵)		Гипокинетический ОПСС (дин · с · см ⁻⁵)
	≤1500	≥1500	≤1500	≥1500	
Гестоз (44) 55%	2(4,54%)	16(36,4%)	1(2,3%)	16(36,4%)	9(20,5%)
Гестоз легкой степени (27) 34%	1(3,7%)	14(51,9%)	1(3,7%)	11(40,7%)	-
Гестоз средней степени (10) 13%	1(10%)	2(20%)	-	5(50%)	2(20%)
Тяжелый гестоз (7) 8%	-	-	-	-	7(100%)
ПН (30) 37,5%	-	9(30%)	-	13(43,3%)	8(26,7%)
Компенсированная (20) 25%	-	8(40%)	-	11(55%)	1(5%)
Субкомпенсированная (9) 1,25%	-	1(11,1%)	-	2(22,2%)	6(66,6%)
Декомпенсированная (1) 1,25%	-	-	-	-	1(100%)

Проведенные нами исследования динамики уровня ФР в крови женщин при неосложненной беременности показали, что с увеличением гестационного срока возрастает продукция всех исследуемых факторов, но к доношенному сроку отмечается плавное снижение их значений. У беременных с АГ, получавшие гипотензивную терапию в зависимости от типа ЦМГ с ранних сроков гестации в 80% наблюдений, значения всех исследуемых факторов (IGF-1, VEGFR-1, PIGF) в первой половине беременности были на 32,2%, 45%, 10% соответственно, ниже аналогичных показателей в группе контроля. Однако, уже с 23-25 недели и до конца гестационного срока при неосложненном течении беременности, их уровень достоверно не отличался от аналогичных показателей у женщин с

физиологической беременностью. Только уровень PIGF к доношенному сроку снизился на 39%, а VEGFR-1 повысился на 19% по сравнению с группой контроля. Таким образом, компенсаторные резервы маточно-плацентарной системы даже при неосложненном течении беременности у женщин с АГ снижены. У женщин с АГ беременность которых осложнилась гестозом и ПН отмечается снижение уровня IGF-1 на протяжении всего изученного периода гестации. Уже с 16 недель, при последующем развитии гестоза легкой, средней степени тяжести и тяжелого гестоза, средние значения были ниже, чем при неосложненной беременности от 42 до 57%. С 23-й недели его уровень при гестозе легкой степени - повышается, и до конца гестационного срока достоверно не отличается от нормативных показателей, полученных при исследовании контрольной группы. При гестозе средней степени и тяжелом гестозе в 23-29 недель уровень IGF-1 ниже нормы в 1,9 и в 2,3 раза соответственно. При последующем развитии компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной ПН средний уровень данного фактора в 16-22 недели ниже, чем при неосложненной беременности от 41 до 54%. При определении уровня PIGF его показатели снижаются по мере прогрессирования гипоксии, а при критическом состоянии плодово-плацентарного кровотока и СЗРП 3 степени зарегистрированы минимальные его значения. При развитии гестоза средней степени тяжести и тяжелого гестоза PIGF на сроке 16-22 недели достоверно ниже, чем при неосложненной беременности в 1,9 и 2,1 раза соответственно. К концу второго триместра был ниже нормативных показателей в 2,5 и 3,5 раз. При последующем развитии компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной ПН уровень PIGF достоверно не отличался от показателей этого фактора при развитии гестоза легкой средней степени тяжести и тяжелого гестоза. При исследовании динамики VEGFR-1 - отмечено достоверное повышение его концентрации на протяжении всего гестационного периода в крови беременных с последующим развитием гестоза и ПН. Его показатели повышаются по мере прогрессирования этих осложнений. С увеличением срока

гестации отмечено повышение кривой его нарастания и максимального пика в конце беременности. После проведения комплексной патогенетической терапии гестоза и ПН, уровни ФР приближались к физиологическим показателям. Показатели IGF-1 через 2-3 недели после начала терапии повысились на 16-21%, уровень VEGFR-1 снизился на 56-65% от исходных значений. Эффект терапии зависит от гестационного срока, на котором начато лечение (рис.5). В группе беременных, где лечение было неэффективно и отмечено прогрессирование гестоза и ПН, установлено отсутствие нормализации показателей всех изученных ФР. Все беременные данной подгруппы были родоразрешены досрочно путем операции кесарева сечения в связи с развитием критического состояния плода.

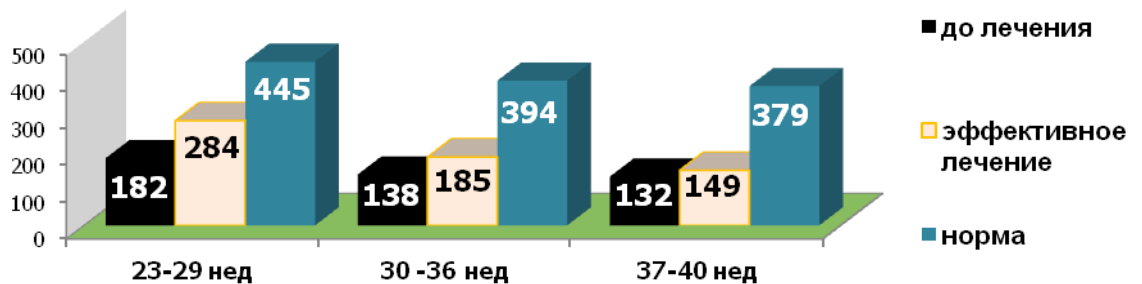


Рис.5. Концентрация PIGF (пг/мл) в разные сроки гестации на фоне комплексного лечения гестоза и ПН у беременных с АГ.

Наиболее благоприятное течение беременности было в основной группе, тяжелых форм гестоза и ПН не выявлено (таблица 2).

Таблица 2.

Частота осложнений беременности у женщин с АГ

Осложнения беременности	Основная группа (n=35) %	Группа сравнения (n=45) %
Нарушения гемостаза	11,43% (4)	53,3% (24)
Гестоз легкой степени тяжести	17,1% (6)	46,7% (21)
Гестоз средней степени тяжести	2,9% (1)	20% (9)
Тяжелый гестоз	-	15,5% (7)
ПН компенсированная	5,7% (2)	40% (18)
ПН субкомпенсированная	-	20% (9)
ПН декомпенсированная	-	2,2% (1)
СЗРП	5,7% (2)	62,2% (28)
Хроническая в/у гипоксия плода	14,3% (5)	68,9% (31)

ВЫВОДЫ:

1. Комплексное исследование параметров центральной гемодинамики и регионарного кровотока матери и плода, коагуляционных свойств крови, уровня ангиогенных ФР позволяет разработать дифференцированный подход к терапии АГ для профилактики, ранней диагностики и лечения гестоза и ПН и снижения перинатальной заболеваемости и смертности.
2. По данным ретроспективного анализа течения беременности и исходов родов у женщин с АГ выявлена высокая частота различных осложнений. У беременных с данной патологией гестоз был выявлен в 82,9%, ПН на фоне гестоза - в 85%. При этом обращает на себя внимание большая частота преждевременных (37,1%) и оперативных родов (70,7%). Среди живорожденных у 45,7% детей отмечался широкий спектр неонатальной патологии, общие перинатальные потери достигали 3,6%. Все вышесказанное позволяет отнести беременных с АГ к группе крайне высокого риска.
3. В 7-10 недель беременности у женщин с АГ определяется тип гемодинамики, на фоне которого формируется система МПП. Преобладает при этом гиперкинетический тип (47%), эукинетический наблюдается у 34% и гипокинетический - у 19% женщин. У всех женщин с АГ регистрировались высокие значения ОПСС ($>1500 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$). Нарушения кровотока в ПА ($\text{СДО} > 2,4$) и их внутриорганных ветвях выявляются у 80% беременных. Данные изменения центральной и регионарной гемодинамики свидетельствуют об исходной системной дисфункции эндотелия.
4. У 41,25% беременных с АГ уже во II триместре выявляются те или иные нарушения кровотока в системе МПП, преобладают изолированные формы маточного и плодового звена (35%). При нарушениях гемодинамики в этой системе наблюдалось увеличение объемных эхокардиографических показателей плода в среднем на 28,2% по сравнению с физиологической беременностью (гиперкинетический тип), что соответствовало высоким

значениям ($>1500 \text{дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$) ОПСС, Ср.АД более 100 мм рт ст и разным типам ЦМГ. В 78% при нарушениях гемодинамики в системе МПП отмечалось понижение уровня IGF-1 на 53% от нормативного.

5. Прогностическое значение в развитии тяжелого гестоза и декомпенсированной ПН у женщин с АГ имеет определение уровня ФР в крови на сроке 16-22 недели. В 96% наблюдений при значениях $\text{IGF-1} \leq 120 \text{ нг/мл}$, $\text{VEGFR-1} \geq 7000 \text{ пг/мл}$ и $\text{PIGF} \leq 125 \text{ пг/мл}$ формируются данные осложнения. При неосложненном течении беременности у женщин с АГ, значения всех исследуемых факторов в первой половине беременности ниже нормативных показателей. Таким образом, компенсаторные резервы маточно-плацентарной системы даже при неосложненном течении беременности у женщин с АГ снижены.
6. При гипокинетическом типе гемодинамики с высокими значениями ОПСС, и уровне $\text{VEGFR-1} \geq 10200 \text{ пг/мл}$ - тяжелые формы гестоза с декомпенсированной ПН развивались в 100%. При эукинетическом типе с высокими значениями ОПСС, и уровне $\text{VEGFR-1} \geq 9000 \text{ пг/мл}$ - гестоз средней степени тяжести и субкомпенсированной ПН имели место в 80% и 60% соответственно. При гиперкинетическом типе с значениями $\text{ОПСС} \geq 1500 \text{ дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$ и уровне $\text{VEGFR-1} \geq 6000 \text{ пг/мл}$ отмечалось развитие гестоза легкой степени тяжести в 60% и компенсированной ПН в 40% наблюдений.
7. После проведения комплексной патогенетической терапии АГ и коррекции выявленных нарушений гемодинамики матери и плода и гемостаза, уровни ФР приближались к физиологическим показателям. Так, показатели IGF-1 через 2-3 недели после начала терапии повысились на 16-21%, уровень VEGFR-1 снизился на 56-65% от исходных значений. Эффект терапии зависит от гестационного срока, на котором начато лечение: на сроке 23-29 недель произошло увеличение уровня PIGF на 56%, на сроке 30-36 недель – на 35%, а на доношенном сроке – лишь на 13%.

8. При раннем и адекватном подборе гипотензивной терапии и активном динамическом ведении беременности, развития тяжелых форм гестоза и ПН не отмечалось, частота легкого и среднетяжелого гестоза снизилась в 4 раза, плацентарной недостаточности – в 11 раз, неблагоприятных исходов для плода не было. При отсутствии комплексного подхода и дифференцированной терапии досрочное родоразрешение потребовалось в 24,4%; 4,6% новорожденных нуждались в проведении реанимационных мероприятий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Беременным с АГ, как составляющим группу высокого риска по развитию гестоза и ПН с 7-10 недель необходимо проводить комплексное эхокардиографическое исследование и доплерометрию кровотока в почечных сосудах и МА, оценивать параметры гемостаза. В 16-20 нед. - определять уровни ангиогенных ФР в сыворотке крови с последующим контролем в конце 2 триместра.
2. Гипотензивная терапия должна основываться на параметрах ЦМГ и уровне Ср.АД:

тип гемодинамики	ОПСС (дин · с · см ⁻⁵)	
	≤1500	≥1500
зукинетический	метилдофа (допегит) 250 мг/сут	метилдофа (допегит) 500-1000 мг/сут
гиперкинетический	бетаксолол (локрен) 20-40 мг/сут атенолол 50-100 мг/сут	бетаксолол (локрен) 40 - 60 мг/сут биспролола гемифумарат (конкор) 5-10 мг/сут
гипокинетический	метилдофа (допегит) 500-750 мг/сут	метилдофа (допегит) 750-1500 мг/сут

3. В прогнозе возникновения тяжелых форм гестоза и ПН у беременных с АГ наиболее неблагоприятным является гипокинетический тип ЦМГ (УИ < 24,7 мл/м², СИ < 2,4 л/мин/м²) с значениями ОПСС >1500 дин×с×см⁻⁵.
4. Информативным, в прогнозировании тяжелых форм гестоза и ПН у беременных с АГ является оценка уровня ФР в 16-22 недели: значения IGF-1 ≤120 нг/мл; VEGFR-1 ≥7000 пг/мл; PlGF ≤125 пг/мл указывают на высокую вероятность развития данных осложнений.

5. Динамическое исследование уровня ФР в комплексе с другими современными методами обследования позволяет контролировать эффективность лечения. Показатели следует определять через 3-4 недели после начала комплексной патогенетической терапии.
6. При выявлении изолированных или сочетанных нарушений кровотока в МА и/или АП на сроке 20 - 23 недели показана госпитализация для дообследования и подбора соответствующей терапии.
7. Повторное обследование, включая оценку ЦМГ, доплерографии МА, СА, АП, ПА, результаты СМАД, и значения ангиогенных ФР необходимо провести не позднее 32 недель – для выявления осложнений, оценки степени их тяжести, решения вопроса о необходимости госпитализации и продолжения терапии в условиях стационара.
8. При положительном эффекте терапии, стабильно нормальном АД, соответствующих данному сроку гестации показателях ФР, эу- или гиперкинетическом типе ЦМГ с ОПСС <math>< 1500 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}</math>), СДО в МА, СА, АП и ПА не превышающее нормативных значений – госпитализация для решения вопроса о родоразрешении не позднее 38 недель.
9. При отсутствии показаний для оперативного родоразрешения – возможно ведение родов через естественные родовые пути (62,8%) под контролем АД матери и кардиотокографии плода, тщательным поэтапным обезболиванием, профилактикой гипоксии плода - с благоприятным исходом для матери и плода.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРИАЦИИ:

1. Добровольская И.В., Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Предиктор плацентарной недостаточности у беременных с гипертонической болезнью// V Ежегодный конгресс специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии и качество», Москва, 2010, «Вопросы практической педиатрии», № 5(1), с.19-20.
2. Добровольская И.В., Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Растворимый плазменный рецептор сосудисто-эндотелиального фактора роста как ранний маркер гестоза у беременных с артериальной гипертензией// V Ежегодный

- конгресс специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии и качество», Москва, 2010, «Вопросы практической педиатрии», №5 (1), с. 20.
3. Игнатко И.В., Добровольская И.В. Прогнозирование плацентарной недостаточности у беременных с артериальной гипертензией//IV Международный конгресс по репродуктивной медицине, Москва, 2010, «Проблемы репродукции», специальный выпуск, с.73-74.
 4. Добровольская И.В., Игнатко И.В. Прогнозирование плацентарной недостаточности и гестоза у беременных с гипертонической болезнью// Всероссийский конгресс «Амбулаторно поликлиническая практика – новые горизонты», Москва, 2010, с. 99-100.
 5. Добровольская И.В., Игнатко И.В. Особенности течения беременности и перинатальные исходы у женщин с гипертонической болезнью //XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», Москва, 2010, с. 94-95.
 6. Игнатко И.В., Добровольская И.В. Влияние этиопатогенетической терапии гипертонической болезни у беременных на перинатальные исходы// XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», Москва, 2010, с.120-121.
 7. Добровольская И.В., Игнатко И.В. Прогнозирование гестоза и плацентарной недостаточности у беременных с артериальной гипертензией на основании исследования СЭФР-Р1// IV Региональный научный форум «Мать и дитя», Екатеринбург, 2010, с.102-103.
 8. Стрижаков А.Н., Добровольская И.В., Игнатко И.В. Клиническое значение продукции фактора роста плаценты у беременных с артериальной гипертензией в прогнозировании плацентарной недостаточности// IV Региональный научный форум«Мать и дитя»,Екатеринбург, 2010,с. 274-275.
 9. Стрижаков А.Н., Добровольская И.В. Игнатко И.В. Этиопатогенетические особенности гестоза и плацентарной недостаточности у беременных с артериальной гипертензией// «Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии», 2011, №10(1), с.56-66.
 - 10.Добровольская И.В. Клиническое значение исследования продукции инсулиноподобного фактора роста у женщин с гипертонической болезнью в прогнозировании перинатальных исходов// Итоговая Всероссийская научная конференция молодых исследователей с международным участием «Татьянин день», Москва, 2011, с. 45-46.
 - 11.Стрижаков А.Н., Добровольская И.В., Игнатко И.В. Клиническое значение исследования факторов роста и их рецепторов в прогнозировании

осложнений беременности у женщин с гипертонической болезнью//
«Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии»,2011,№ 10(2),с.5-12.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- IGF-1** - инсулиноподобный фактор роста
PIGF - фактор роста плаценты
VEGFR-1 - рецептор сосудисто-эндотелиального ФР первого типа
АГ - артериальная гипертензия
АД - артериальное давление
АП - артерия пуповины
АПП - артерия паренхимы почек
ГБ - гипертоническая болезнь
ДМК - дисфункциональное маточное кровотечение
ИППП - инфекции передающиеся половым путем
МА - маточная артерия
МПК - маточно-плацентарный кровоток
МПП - мать-плацента-плод
ОГА - отягощенный гинекологический анамнез
ОПСС - общее периферическое сосудистое сопротивление
ПА - почечная артерия
ПН - плацентарная недостаточность
СА - спиральные артерии
СДО - систоло-диастолическое отношение
СИ - сердечный индекс
СЗРП - синдром задержки роста плода
СМАД - суточное мониторирование артериального давления
Ср.АД - среднее артериальное давление
ССС - сердечно-сосудистая система
УИ - ударный индекс
ФР - фактор роста
ЦМГ - центральная материнская гемодинамика
ЦНС - центральная нервная система