

На правах рукописи

ГАДЖИЕВА
Патимат Халиловна

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА И
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
ПРИ ТАБАКОКУРЕНИИ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Волгоград – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Дикарева Людмила Васильевна**

Официальные оппоненты:

Петрухин Василий Алексеевич - доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, директор

Тетелютина Фаина Константиновна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, заведующая кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» 2018 г. в __. 00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.10 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте организации (www.volgmed.ru) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.008.10,
доктор медицинских наук, профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. На сегодняшний день плацентарная недостаточность (ПН) остается ведущей причиной высокого уровня заболеваемости и перинатальной смертности (ПС). Несмотря на проводимые многочисленные исследования, частота распространённости ПН не имеет тенденции к снижению и колеблется от 3–4 до 45 % случаев (Е.В. Проданова, 2011, А.А. Оразмурадов, 2013; М.В. Макаренко, 2014; Т.В. Семенова, 2015; В.А. Петрухин, 2014; R.J. Vonnice, 2016).

ПН является не только акушерской, но и медико-социальной проблемой, решать которую необходимо с привлечением фундаментальных медико-биологических исследований. В современной научной литературе отмечено, что ПН сопровождает практически все осложнения беременности, развивается на молекулярном, клеточном, тканевом и органном уровнях, реализуясь в компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной формах (В.И. Краснопольский, 2008; А.Г. Тришкин, 2009; О.Д. Саргсян, 2014). ПН представляет собой основную причину внутриутробной гипоксии и синдрома задержки развития плода (СЗРП), что обуславливает высокую заболеваемость новорожденных. Немаловажное значение имеет исследование состояния микроциркуляции фетоплацентарного комплекса (ФПК) на фоне табакокурения.

Сегодня признано, что табакокурение во время беременности является одним из важнейших предотвратимых факторов риска неудачного исхода беременности как для матери, так и для плода. Однако в последнее время отмечается рост распространенности табакокурения, в том числе и среди беременных женщин (Н.К. Никифоровский, 2009; И.В. Тихоненко, 2014; Т.С. Marufu, 2015). Многообразные патологические изменения, возникающие при табакокурении, приводят к хронической гипоксии плода и нарушению нормального развития его органов и тканей (О.С. Филиппов, 2009). При табакокурении формируются «благоприятные» условия для развития эндотелиальной дис-

функции, что приводит к метаболическим нарушениям в системе «мать – плацента – плод» и СЗРП.

В связи с этим у курящих беременных актуальным является исследование состояния микроциркуляции эндотелия сосудов ФПК. Активация и/или повреждение эндотелия имеет фундаментальное значение в развитии ПН. Мониторинг за состоянием маточно-плацентарного кровотока позволит предупредить развитие её осложнений (З.С. Крымшохалова, 2009; Ф.К. Тетелютина, 2015).

Цель: разработать новый комплексный подход к ранней диагностике и прогнозированию плацентарной недостаточности на основе оценки показателей лазерной доплеровской флоуметрии, структурных и биохимических особенностей биологических жидкостей при табакокурении.

Задачи исследования.

1. Изучить и сопоставить клинические особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у курящих и некурящих беременных по данным областного перинатального центра ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» за период с 2009 по 2013 гг.

2. Определить методом лазерной доплеровской флоуметрии состояние базального кровотока, особенности амплитудно-частотного спектра микроциркуляции фетоплацентарного комплекса у обследуемых беременных.

3. Изучить с помощью технологии «Литос-система» микроскопические особенности процессов дегидратационной-самоорганизации периферической крови у табакокурящих беременных (рожениц) и пуповинной крови их новорожденных, определить возможность ее использования для ранней диагностики нарушений микроциркуляции фетоплацентарного комплекса.

4. Оценить состояние фетоплацентарного комплекса на основании определения гипоксия-индуцируемого фактора 2α и сопоставить результаты с клиническими особенностями течения

беременности, показателями кардиотокографии, доплерометрии у курящих и некурящих рожениц.

5. Разработать математическую модель прогнозирования риска развития осложнений у курящих пациенток на основе показателей лазерной доплеровской флоуметрии.

Научная новизна. Впервые показана возможность применения метода лазерной доплеровской флоуметрии для оценки состояния микроциркуляции фетоплацентарного комплекса у беременных с табакокурением.

Впервые на основе анализа показателей базального кровотока кожной микроциркуляции разработана математическая модель прогнозирования риска развития осложнений беременности у пациенток с табакокурением (Способ прогнозирования развития синдрома задержки развития плода на фоне табакокурения. Пат. № 2626316; опубл. 25.07.2017. Бюл. № 21).

Впервые на основе изучения сформированной в условиях клиновидной дегидратации структурной картины сыворотки крови и определения с помощью лазерной доплеровской флоуметрии основных показателей кровотока фетоплацентарного комплекса разработан метод прогнозирования спастического гемодинамического типа нарушения его микроциркуляции при табакокурении (Способ прогнозирования спастического гемодинамического типа нарушения микроциркуляции фетоплацентарного комплекса у беременных на фоне табакокурения. Пат. № 2620543; опубл. 26.05.2017. Бюл. № 15).

Впервые с помощью диагностической технологии «Литос – система» определены структурные особенности сыворотки периферической крови курящих беременных (рожениц) и пуповинной крови новорожденных, позволяющие оценить характер и степень тяжести нарушений в фетоплацентарном комплексе.

Впервые проведено исследование гипоксия-индуцируемого фактора 2α в периферической и пуповинной крови у курящих и некурящих беременных.

Впервые показана возможность определения в пуповинной крови гипоксия-индуцируемого фактора 2α как маркера ги-

поксического поражения центральной нервной системы у новорожденных детей от матерей с табакокурением (Способ диагностики гипоксического поражения центральной нервной системы у детей, рожденных от матерей с табакокурением. Пат. № 2618439; опубли. 03.05.2017. Бюл. № 13).

Практическая значимость работы. Представленный в работе комплексный подход позволяет одновременно применять неинвазивную оценку микроциркуляции, биохимический метод и структурный анализ биологических жидкостей.

Методом ЛДФ получены данные о гемодинамических нарушениях микроциркуляции, что дает возможность использовать их в качестве скрининговых для оценки микроциркуляторного русла фетоплацентарного комплекса.

ЛДФ – атравматичный метод исследования, обладающий высокой чувствительностью, позволяющий выявлять микроциркуляторные нарушения, начиная с ранних сроков беременности, а также открывающий широкую возможность для проведения многократных измерений, что необходимо для динамической оценки микроциркуляторного русла фетоплацентарного комплекса.

Получен ряд объективных критериев, позволяющих уточнить особенности локальных изменений в плаценте. Представлены результаты исследования уровня гипоксия-индуцируемого фактора 2а в изучаемых биологических жидкостях. Дана оценка структурным особенностям фаций периферической и пуповинной крови, свидетельствующих о выраженных изменениях как системного гомеостаза, так и разнообразных изменениях в плаценте.

Особенностью предлагаемого комплексного подхода является его неинвазивность и атравматичность, возможность многократного выполнения в условиях женских консультаций и родовспомогательных учреждений.

Внедрение результатов исследования. Полученные результаты исследования и предлагаемый комплексный подход к обследованию пациенток с ПН на фоне табакокурения введены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии педиат-

рического факультета с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России, в работу Областного перинатального центра г. Астрахани ГБУЗ АО «АМОКБ», ГБУЗ АО «ГП № 8 им. Н.И. Пирогова. Женская консультация».

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 14 печатных работ, в том числе 4 статьи – в рецензируемых научных журналах и изданиях ВАК РФ, получено 3 патента на изобретения: патент № 2620543, опубл. 26.05.2017, бюл. № 15; патент № 2626316, опубл. 25.07.2017, бюл. № 21; патент № 2618439, опубл. 03.05.2017, бюл. № 13.

Апробация диссертации. Результаты исследования доложены на VII Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2014); на 1 Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству–2014» (Санкт-Петербург, 2014); на VIII Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2015); на научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной онкологии» (Астрахань, 2015), посвященной 70-летию онкологической службы Астраханской области; на научно-практической конференции акушеров, гинекологов и неонатологов «Пути сохранения здоровья матери и ребенка» (Волгоград, 2015); на 18 Поволжской научно-практической конференции с международным участием «Сохранение здоровья матери и ребенка – приоритетные направления» (Волгоград, 2016); на IX Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2016); на Международной конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2016); на научно-практической конференции «Актуальные вопросы охраны здоровья матери и ребенка» (Астрахань, 2017); на X Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2017); на

II международной научно-практической конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2017).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 188 страницах и включает в себя введение, обзор литературы, описание клинической характеристики и методик исследования пациентов, главы с изложением и обсуждением результатов, полученных при клиническом исследовании, заключение, выводы, практические рекомендации, библиографический список и список принятых сокращений. Библиография содержит 99 отечественных и 45 зарубежных источников. В иллюстративный материал работы вошли 30 таблиц и 47 рисунков.

Личный вклад автора. Автором выполнены как подготовительный, так и основной этапы работы. Проанализированы современные отечественные и зарубежные литературные источники. Диссертантом лично осуществлен сбор материала, статистическая обработка полученных данных, проведены анализ и обобщение результатов клинических и лабораторных исследований, подготовлены публикации.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Лазерная доплеровская флоуметрия позволяет своевременно прогнозировать развитие спастического гемодинамического типа нарушений микроциркуляции фетоплацентарного комплекса у беременных с табакокурением.

2. Исследование гипоксия-индуцируемого фактора 2 α в пуповинной крови – маркер эндотелиальной дисфункции сосудов фетоплацентарного комплекса и гипоксического поражения центральной нервной системы детей, рожденных от матерей с табакокурением.

3. Структурный анализ фаций периферической и пуповинной крови у пациенток с табакокурением позволяет определить комплекс структур, отображающих характер и степень тяжести локальных нарушений в плаценте, обусловленных плацентарной недостаточностью на фоне табакокурения.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. На I этапе работы с целью изучения распространенности табакокурения и его влияния на течение беременности, родов и процессы неонатальной адаптации новорожденных был проведен ретроспективный анализ 1370 историй родов (уч. форма № 096/у) и историй развития новорожденных (уч. форма № 097/у), находившихся на родоразрешении в ОПЦ ГБУЗ АО АМОКБ в период с 2009 по 2013 гг. включительно.

На II этапе работы выполнено комплексное обследование 105 беременных и их новорождённых ОПЦ ГБУЗ АО АМОКБ за период 2014–2015 гг. Для этого обследованные пациентки были разделены на 3 группы. Контрольную группу составили 35 практически здоровых беременных с физиологически протекающей беременностью, не имевших акушерско-гинекологической патологии и добровольно согласившихся на участие в исследованиях. В основную группу вошли 35 беременных с табакокурением, которые поступили в ОПЦ ГБУЗ АО АМОКБ. Группу сравнения составили 35 беременных с гестационной артериальной гипертензией (АГ).

На III этапе была разработана математическая модель прогнозирования риска развития осложнений беременности на фоне табакокурения.

Критерии включения: возраст беременных (16–40 лет), срок гестации 11 недель и более, подтвержденный данными ультразвукового исследования, стаж курения свыше 3 лет (для основной группы), информированное согласие женщин на участие в исследовании, наличие у беременной в анамнезе гестационной артериальной гипертензией (для группы сравнения).

Критерии исключения: наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии, ожирение, беременные с преэклампсией, кровотечение любой этиологии, стаж курения менее 3 лет (для основной группы), возраст беременной (после 40 лет), отказ женщин от участия в исследовании, наличие ВИЧ-инфекции,

хронические вирусные гепатиты, туберкулез, сочетание беременности и злокачественных опухолей гениталий.

Всем пациенткам проспективной группы проводилось комплексное обследование: сбор анамнеза, учет особенностей течения беременности, клинико-лабораторные методы диагностики, гистологическое исследование плацент, ультразвуковое исследование плода, доплерометрия, кардиотография, спирография и пульсоксиметрия. Кроме того, учитывались особенности течения родов, и ранней неонатальной адаптации новорожденных. Специальные методы исследования включали проведение лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), оценку уровня биохимического показателя и проведение структурного анализа методами краевой и клиновидной дегидратаций.

Исследование микроциркуляции ФПК проводилось с помощью аппарата – лазерного анализатора микроциркуляции крови «ЛАКК-02» в одноканальной модификации (ТУ 9442-002-13232373-2003, лазерное изделие класса 1, заводской номер 345), изготавливаемого научно-производственным предприятием «Лазма» (Россия). ЛДФ проводили пациенткам проспективной группы в каждом триместре беременности, а именно с 11 недели, электрод располагался на передней брюшной стенке (проекция дна матки в зависимости от срока беременности). Длительность записи – 10 минут.

Применен биохимический метод исследования: определение уровня гипоксия-индуцируемого фактора 2 α методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов реагентов (фирма «Cloud-Clone Corporation», Россия) – для количественного определения указанного маркера в сыворотке периферической (СПК) и пуповинной (ПК) крови с использованием автоматического планшетного анализатора для ИФА («Human GmbH», Германия).

Структурный анализ биологических жидкостей (БЖ) проводили с использованием методов краевой и клиновидной дегидратации, разработанных сотрудниками лаборатории ФГУ «Российский НИИ геронтологии Федерального агентства по

здоровоохранению и социальному развитию» В.Н. Шабалиным, С.Н. Шатохиной (2010, 2013). Объектом исследования являлись фации - сухие капли БЖ и структуры локальной организации (В.Н. Шабалин, С.Н. Шатохина, 2009; С.А. Краевой, Н.А. Колтовой, 2014). Структурный анализ БЖ проводился в каждом триместре беременности и в процессе родов.

Периферическую кровь (5 мл) получали путем пункции кубитальной вены, а пуповинную (2 мл) – посредством пункции пуповины непосредственно после родов. Исследуемые БЖ центрифугировали в течение 5 мин со скоростью 3 000 оборотов в минуту. Изучение фаций проводили при увеличениях от `10 до `80 с помощью бинокулярного микроскопа Leica ICC 50 («Leica Microsystems GmbH», Германия) и цветной цифровой камеры Pixera 120es («Pixera Corporation», Япония). В ходе исследования оценивали структуропостроение фации в целом (системная организация) и морфологию отдельных локальных структур.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Критический уровень значимых различий (p) принимали менее 0,05 и 0,01 (О.Ю. Реброва, 2002).

Результаты исследования и их обсуждение. Для определения удельного веса ПН на фоне табакокурения и его влияния на течение беременности, родов и периода неонатальной адаптации новорожденных был проведен ретроспективный анализ статистических карт пациенток (учетная форма 096/у), родоразрешенных в ОПЦ ГБУЗ АО АМОКБ за период 2009–2013 гг., и их новорожденных (учетная форма 097/у).

Показатель распространенности ПН на фоне табакокурения по ОПЦ ГБУЗ АО АМОКБ, рассчитанный на 1000 женщин, имел отчетливую тенденцию к росту: 2009 г. – 42,3 ‰; 2010 г. – 46,0 ‰; 2011 г. – 49,2 ‰; 2012 г. – 50,0 ‰; 2013 – 52,5 ‰.

Кроме того, за исследуемый период отмечалась тенденция к «омоложению» возраста табакокурящих беременных. Возраст пациенток с табакокурением находился в интервале от 15 до 40 лет, составив в среднем $25,8 \pm 5,5$ лет.

Среднее количество выкуриваемых сигарет беременными в день составило $8,89 \pm 3,68$ штук, стаж курения – $5,06 \pm 1,7$ лет.

По данным проспективного анализа в основной группе также отмечалась четкая тенденция к увеличению распространенности табакокурения среди неработающей категории пациенток и проживающих в сельской местности ($p < 0,01$).

При анализе структуры осложнений у пациенток с табакокурением было отмечено достоверно значимое увеличение таких осложнений течения беременности, как угрожающий аборт и угрожающие преждевременные роды – 28 (80,0 %) наблюдений ($p < 0,01$). Преждевременные роды произошли у пациенток с табакокурением у 6 (17,1 %) беременных женщин, с гестационной АГ – у 1 (2,3 %) пациентки, а в группе контроля все роды были срочными ($p < 0,01$). Признаки внутриутробной гипоксии плода в основной группе наблюдались в 10 (28,6 %) случаях, при этом в группе контроля данного осложнения не выявлено ($p < 0,01$). Кроме того, у курящих пациенток беременность чаще осложнялась патологией околоплодных вод – 23 (65,7 %) эпизода ($p < 0,01$) и инфекциями половых путей – 10 (28,6 %) наблюдений, по сравнению с группой контроля и пациенток с гестационной АГ ($p < 0,05$). Настораживал факт подверженности пациенток с табакокурением заболеванию гриппом – 13 (37,1 %) беременных, что в 4 раза чаще, чем у беременных с физиологически протекающей беременностью и с гестационной АГ ($p < 0,01$).

Среди осложнений в родах необходимо указать на признаки внутриутробной гипоксии плода, потребовавшие предоставления медицинской помощи. В основной группе он оказался равным 11,4 %, в группе сравнения 5,7 %, а в контрольной группе указанное осложнение отсутствовало ($p > 0,05$). В основной группе кесарево сечение встречалось в 7,5 раза чаще по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$).

При анализе гистологических заключений плацент родильниц проспективной группы было установлено, что сочетанные патологические изменения в плаценте у родильниц основной

группы были выявлены в 30 (85,7 %) эпизодах, в группах контроля и сравнения соответственно в 5 (14,3 %) случаях и в 15 (42,9 %) наблюдениях ($p < 0,01$, $p < 0,05$).

Период неонатальной адаптации в основной группе был патологическим у 35 (100 %) новорождённых ($\chi^2 27,857$, $p < 0,01$). Так, у детей от табакокурящих матерей чаще отмечалось гипоксическое поражение ЦНС – 23 (65,7 %) наблюдения, СЗРП – 13 (37,1 %) случаев и врожденные пороки развития плода – 6 (17,1 %) эпизодов ($p < 0,01$).

В ходе работы была исследована микроциркуляция ФПК (показатель микроциркуляции, среднее квадратическое отклонение, коэффициент вариации, индекс флаксмоции). В результате проведенного исследования оказалось, что у беременных с физиологически протекающей беременностью по мере увеличения срока гестации отмечается рост показателей микроциркуляции ФПК. У беременных с гестационной АГ также с увеличением срока беременности отмечалось увеличение всех показателей микроциркуляции, но средние значения, интерквартильные и интерпроцентильные размахи оказались ниже, чем в группе контроля. У беременных на фоне табакокурения по мере увеличения гестационного срока отмечались признаки негативного угнетающего воздействия курения не только на состояние базального кровотока микроциркуляции ФПК, но и на активные и пассивные факторы контроля микроциркуляции (рисунок 1, 2, 3).

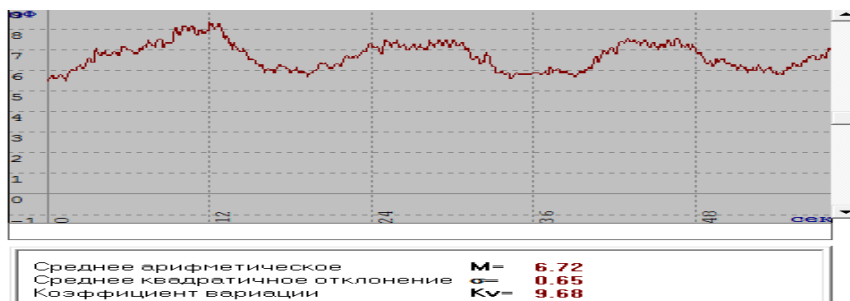


Рисунок 1 – ЛДФ-грамма пациентки Б., I триместр беременности

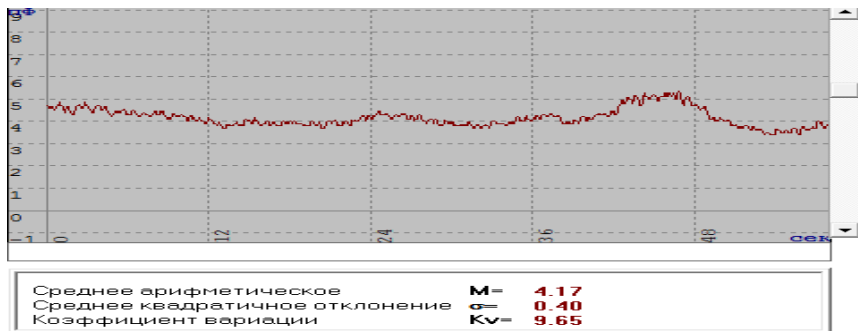


Рисунок 2 – ЛДФ-грамма пациентки Б., II триместр беременности

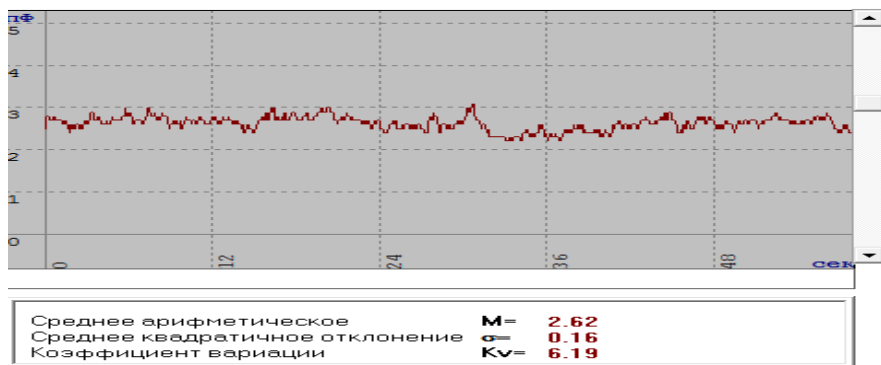


Рисунок 3 – ЛДФ-грамма пациентки Б., III триместр беременности

Полученные результаты позволяют выявлять гемодинамические нарушения микроциркуляции еще на этапе доклинических проявлений, определить дальнейшую акушерскую тактику.

В работе также проводилось изучение особенностей строения твердой фазы БЖ. Удельный вес патологических типов фазий (иррадиальный, циркулярный) в СПК у беременных с табакокурением составлял 51,4 % – в I, 62,8 % – во II и 42,8 % – в III триместрах беременности. При оценке локальных структур у пациенток с табакокурением со значительным преобладанием выявлен спектр аномальных включений (токсические бляшки, сер-

повидные включения, жгутовые блоки, гребешковые структуры и др., $p < 0,05$). Оценка фаций СПК содержит информацию о системном гомеостазе, а исследование БЖ, секретируемых патологически измененным органом, позволяет получить информацию локального уровня. При этом исключается риск влияния внешних воздействий, экстрагенитальных заболеваний на структуропостроение. В связи с этим оценивались и фации ПК детей от пациентов проспективных групп. Патологические типы фаций в ПК новорожденных основной группы отмечены у 13 (37,1 %) обследованных, в группах контроля и сравнения – у 4 (11,4 %) и 13 (37,1 %) младенцев соответственно. Соотношение типов фаций в СПК и ПК представлены на диаграмме (рисунок 4).

При оценке распространенности аномальных структур в СПК рожениц и ПК новорожденных от матерей с табакокурением по сравнению с группами контроля и сравнения было выявлено значимое различие в отношении маркеров воспаления, интоксикации, гипоксии (рисунок 5, 6), ангиоспазма и нарушения микроциркуляции, напряженности адаптационных механизмов гомеостаза, застойных явлений, повышенного катаболизма, а также маркеров, свидетельствующих о глубоких метаболических нарушениях в организме.

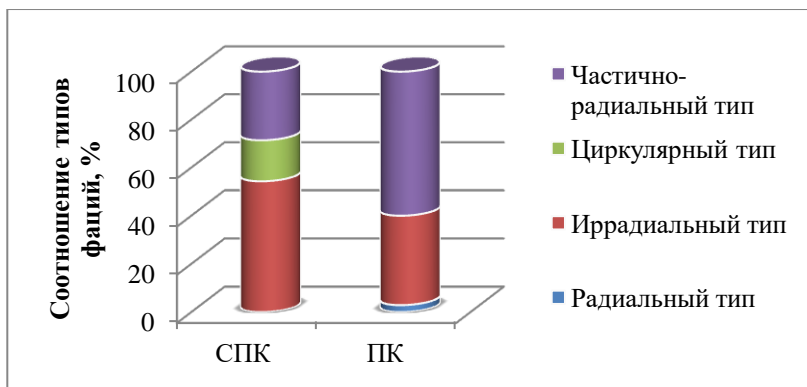


Рисунок 4 – Типы фаций сыворотки периферической и пуповинной крови рожениц с табакокурением

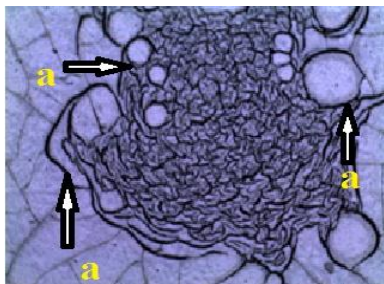


Рисунок 5 – Фрагмент фации сыворотки периферической крови пациентки с табакокурением: а – структуры типа жгута, x 40

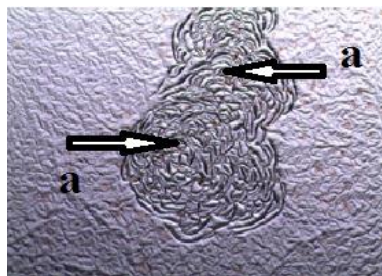


Рисунок 6 – Фрагмент фации сыворотки пуповинной крови младенца от табакокурящей пациентки: а – структуры типа жгута, x 40

Изучение оптических ячеек СПК табакокурящих рожениц и ПК их новорожденных выявило наличие всех видов текстур, но в ПК новорожденных было зафиксировано увеличение удельного веса всех видов патологических структур по сравнению с их содержанием в ячейках СПК. По результатам осуществленной работы был предложен способ прогнозирования спастического гемодинамического типа нарушения микроциркуляции ФПК у беременных на фоне табакокурения (пат. № 2620543; опубл. 26.05.2017. Бюл. № 15).

В качестве биохимического маркера был исследован гипоксия – индуцированный фактор (HIF - 2 α), который при нарушениях микроциркуляции, свидетельствует об эндотелиальной дисфункции. Проведенный метод ИФА позволил получить данные об уровнях содержания HIF-2 α в БЖ (СПК и ПК) у рожениц проспективной группы.

В ПК новорожденных от матерей с табакокурением HIF - 2 α находился в диапазоне от 0,02 до 0,06 нг/мл, в группе контроля – от 0,01 до 0,02 нг/мл, тогда как в группе сравнения уровень маркера гипоксии находился в диапазоне от 0,01 до 0,03 нг/мл. При проведении сравнительного анализа всех трех групп

было выявлено достоверно значимое отличие ($\chi^2 = 83,9714$, $p < 0,05$).

Таким образом, в ПК детей, рожденных от матерей с табакокурением, по сравнению с группами контроля и сравнения отмечается увеличение значения ННФ-2 α , что подтверждает факт перенесенного ребенком гипоксического поражения ЦНС, а также прогнозирует осложнённое течение раннего неонатального периода.

На основании проведенного исследования был предложен способ диагностики гипоксического поражения центральной нервной системы у детей, рожденных от матерей с табакокурением (пат. № 2618439; заявл. 26.04.2016; опубл. 03.05.2017. Бюл. № 13).

Статистический анализ позволил методом бинарной логистической регрессии на основании полученных данных создать математическую модель прогнозирования осложнений беременности (СЗРП) с расчётом коэффициента вероятности развития события, где

$$R = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где R – коэффициент прогноза развития осложнений беременности (СЗРП);

e – константа, основание натурального логарифма, равная 2,72;

z – степень обратного логарифма, которую рассчитывают по формуле:

$$z = b_1 \cdot x_1 + a,$$

b_1 – коэффициент регрессии, расчет которого является задачей бинарной логистической регрессии, который при СЗРП равен 5,121;

x_1 – значение независимой переменной, а именно – СКО;

a – константа, которая при СЗРП равна -4,477.

При обнаружении значения $R > 0,5$ риск развития события считают повышенным (более 50 %).

Значимость разработанной модели была оценена при помощи Omnibus Test. Статистическая значимость модели для СЗРП ($\chi^2 = 4,629$; $df = 3$; $p = 0,031$), (Пат. № 2626316; заявл. 28.04.2016; опублик. 25.07.2017. Бюл. № 21).

ВЫВОДЫ

1. По данным ретроспективного анализа отмечается увеличение удельного веса курящих беременных и рожениц, родоразрешенных в областном перинатальном центре ГБУЗ АО АМОКБ с 4,2 до 5,2 % ($p < 0,05$), при этом выявлена тенденция к росту курения у пациенток моложе 20 лет, повторнородящих, не работающих и проживающих в сельской местности ($p < 0,05$).

2. Беременность на фоне курения осложнялась перманентной угрозой прерывания и в 6 раз чаще завершалась преждевременными родами ($r = 0,66$; $\chi^2 = 9,490$; $p < 0,01$); по данным КТГ и ДППМ в 5 раз чаще регистрировались признаки гипоксического состояния плода ($\chi^2 = 15,806$; $p < 0,01$); у детей, рожденных от матерей с табакокурением, гипоксическое поражение ЦНС ($\chi^2 = 20,559$; $p < 0,01$), синдром задержки развития плода ($\chi^2 = 11,983$; $p < 0,01$) и врожденные пороки развития ($\chi^2 = 12,727$; $p < 0,01$) регистрировались в 4,6–6,5–6 раз чаще по сравнению с группой контроля.

3. Лазерная доплеровская флоуметрия позволила диагностировать спастический гемодинамический тип нарушения микроциркуляции плацентарного комплекса, что проявлялось в снижении основных показателей микроциркуляции (М, СКО, Кв, ИФМ), ($p < 0,05$). Вейвлет-анализом амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм установлено снижение активных (вазоконстрикторных) и пассивных (респираторно-пульсовых) механизмов модуляции кровотока в системе микроциркуляции.

4. У беременных с табакокурением во всех триместрах беременности преобладают патологические типы фаций сыворотки крови (иррадиальный, циркулярный), маркеры некробиоза (45,7 %), гипоксических и ишемических процессов (85,7 %), ангиоспазма (42,9 %), снижения эластичности сосудов (54,3 %),

застойных явлений (57,1 %) и воспаления (62,9 %). В аналитической ячейке выявлены маркёры пролиферации (54,3 %), деструкции (60 %) и гипоксии (71,4 %) ($p < 0,05$).

5. Фации сыворотки пуповинной крови детей, рожденных от матерей с табакокурением представлены иррадиальным типом и маркерами воспаления (80,0 %), ангиоспазма (48,6 %), снижения эластичности сосудов (80,0 %), глубоких метаболических нарушений микроциркуляции (94,3 %), гипоксических и ишемических процессов (80,0 %) в маточно – плацентарном кровотоке. В аналитической ячейке пуповинной крови новорожденных отмечалось преобладание маркеров пролиферации (65,7 %), деструкции (60 %) и гипоксии (91,4 %).

6. Показатель гипоксия-индуцированный фактор HIF-2 α в сыворотке пуповинной крови детей, рожденных от матерей с табакокурением, свидетельствует о поражении эндотелия сосудов плацентарного комплекса, гипоксии, перенесенной новорожденным, и фактором поражения его ЦНС. Показатель корреляции между HIF-2 α и данными ДПМ составил: $r = 0,77$; $p < 0,01$.

7. На основе интегральной оценки показателей микроциркуляции для беременных с табакокурением разработана математическая модель прогнозирования синдрома задержки развития плода. Эта модель обладает высокой чувствительностью и эффективностью ($\chi^2 = 4,629$; $df = 3$; $p < 0,05$). Диагностическая чувствительность составила 95 %, эффективность теста – 79,0 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В образовательных, лечебно – профилактических учреждениях, необходимо проведение мероприятий по гигиеническому просвещению о вреде курения, особенно во время беременности (стенды, памятки, лекции, адреса центров, оказывающих помощь при отказе о курения).

2. Курящие беременные составляют группу высокого риска по развитию плацентарной недостаточности и перина-

тальной патологии и должны быть взяты на учёт в ранние сроки беременности для углубленного диспансерного обследования.

3. Контроль за состоянием фетоплацентарной системы у беременных с табакокурением помимо ультразвукового исследования, доплерометрии, кардиотокографии должен включать лазерную доплеровскую флоуметрию и оценку структурных особенностей фаций, аналитических ячеек сыворотки периферической крови методами клиновидной и краевой дегидратации.

4. Лазерную доплеровскую флоуметрию и определение основных показателей микроциркуляции проводят в каждом триместре беременности в скрининговые сроки: 11-14, 18-22, 30-34 недели беременности, что позволит выявить спастический гемодинамический тип нарушения фетоплацентарного комплекса.

5. Лазерную доплеровскую флоуметрию проводят в условиях физиологического покоя, лежа на спине, электроды располагают на передней брюшной стенке (проекция дна матки с учётом срока беременности). Длительность исследования кровотока 10 мин. На втором этапе проводится компьютерная обработка ЛДФ – граммы для определения основных показателей микроциркуляции и анализа амплитудно – частотного спектра колебаний перфузий.

6. При диспансерном наблюдении беременных с табакокурением на основании показателей базального кровотока возможно прогнозирование синдрома задержки развития плода по разработанной математической модели:

$$R = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где R– коэффициент прогноза синдрома задержки развития плода;

e – константа, основание натурального логарифма, равная 2,72;

z – степень обратного логарифма рассчитывают по формуле:

$$z = b_1 \cdot x_1 + a,$$

b_1 – коэффициент регрессии, расчёт которого является задачей бинарной логистической регрессии, который при синдроме задержки развития плода равен 5,121;

x_1 – значение независимой переменной, а именно параметра, характеризующего временную изменчивость перфузии;

a – константа, которая при синдроме задержки развития плода равна -4,477;

При обнаружении значения $R > 0,5$ риск развития события считают повышенным (более 50 %).

7. У детей, рождённых от матерей с табакокурением, целесообразно проведение комплексного обследования: определение уровня гипоксия - индуцируемого фактора 2α (HIF- 2α) в пуповинной крови и оценку фаций сыворотки пуповинной крови.

8. Забор пуповинной крови осуществляют после родов в количестве 2 мл для иммуноферментного и структурного анализов. Показатель HIF- 2α 0,04 нг/мл и более, а также иррадиальный тип фаций, аномальные включения (языковые структуры, жгутовые и штриховые трещины, дихотомии), выявленные методом клиновидной дегидратации, указывают на перенесённую ребёнком гипоксию и высокую вероятность осложнённого течения раннего неонатального периода.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Содержание диссертации отражено в следующих публикациях:

Статьи в научных журналах, включенных в перечень изданий, утвержденных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертационных исследований

1. Гаджиева, П.Х. Диагностические аспекты акушерской и гинекологической патологии по морфологии твердой фазы биологических жидкостей [Текст]: обзор / Ю.Ю. Уханова, Л.В. Дикарева, А.К. Аюпова, Е.Г. Шварев, А.Р. Зоева, П.Х. Гаджиева // Естественные науки. – 2014. – № 3. – С. 40–48.

2. Гаджиева, П.Х. Табакокурение как фактор риска возникновения плацентарной недостаточности [Текст] / П.Х. Гаджиева, Л.В. Дикарева, О.С. Полунина, И.З. Давыдова // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10. – С. 56–58.

3. Гаджиева, П.Х. Применение метода лазерной доплеровской флоуметрии для оценки состояния микроциркуляции фетоплацентарного комплекса на фоне табакокурения [Текст] / П.Х. Гаджиева, Л.В. Дикарева, О.С. Полунина, Л.П. Воронина, И.З. Давыдова // Астраханский государственный медицинский университет. – № 1. – Т.11. – 2016. – С. 81–89.

4. Гаджиева, П.Х. Применение метода лазерной доплеровской флоуметрии для оценки состояния микроциркуляции у беременных на фоне табакокурения [Текст] / П.Х. Гаджиева, Л.В. Дикарева, Л.П. Воронина, О.С. Полунина, И.З. Давыдова, О.М. Денисова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 2 (157). – С. 44–47.

Патенты

5. Гаджиева, П.Х. Пат. № 2620543 Российская Федерация, МПК G01N33/48. Способ прогнозирования развития спастического гемодинамического типа нарушения микроциркуляции фетоплацентарного комплекса у беременных на фоне табакокурения. Оpubл. 26.05.2017. Бюл. № 15.

6. Гаджиева, П.Х. Пат. №2626316 Российская Федерация, МПК G01N33/53. Способ прогнозирования развития синдрома задержки развития плода на фоне табакокурения. Оpubл. 25.07.2017. Бюл. № 21.

7. Гаджиева, П.Х. Пат. № 2618439 Российская Федерация, МПК G01N33/53. Способ диагностики гипоксического поражения центральной нервной системы у детей, рожденных от матерей с табакокурением. Оpubл. 03.05.2017. Бюл. № 13.

Статьи и тезисы в научных журналах по результатам диссертационного исследования

8. Гаджиева, П.Х. Ранняя диагностика плацентарной недостаточности на фоне никотиновой интоксикации [Текст] / П.Х. Гаджиева, Л.В. Дикарева // Сборник тезисов VII Общерос-

сийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии». М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. – С. 15.

9. Гаджиева П.Х. Плацентарная недостаточность и табакокурение [Текст] / П.Х. Гаджиева, Л.В. Дикарева, И.З. Давыдова // I Общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству - 2014». М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. – С. 58–59.

10. Гаджиева П.Х. Морфология биологических жидкостей в диагностике плацентарной недостаточности [Текст] / П.Х. Гаджиева, Л.В. Дикарева, И.З. Давыдова // I Общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству - 2014». М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. – С. 59–60.

11. Гаджиева, П.Х. Осложнения беременности, родов и периода новорожденности у пациенток с табакокурением. Влияние курения на организм плода [Текст] / П.Х. Гаджиева, Л.В. Дикарева, И.Д. Петраева, С.Н. Волобаева // Научно-практическая конференция «Современные проблемы онкологии». Сентябрь, 2015. – С. 160–165.

12. Гаджиева, П.Х. Особенности беременности, родов и состояний новорожденных при табакокурении [Текст] / П.Х. Гаджиева, Л.В. Дикарева, И.З. Давыдова // Тезисы VIII Общероссийский научно-практический семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии», 5 - 8 сентября 2015 года, г. Сочи. – С.29.

13. Гаджиева, П.Х. Оценка состояния микроциркуляции у беременных на фоне табакокурения методом лазерной доплеровской флоуметрии [Текст] / П.Х. Гаджиева, Л.В. Дикарева // Научно-практическая конференция. Актуальные вопросы современной медицины. Материалы международной конференции Прикаспийских государств, г. Астрахань, 6 – 7 октября 2016 г. – С. 67–69.

14. Гаджиева, П.Х. Лазерная доплеровская флоуметрия для диагностики расстройств микроциркуляции у беременных с табакокурением [Текст] / П.Х. Гаджиева, Л.В. Дикарева // Ре-продуктивный потенциал России: версии и контрарверсии: тезисы IX Общероссийского научно-практического семинара (г. Сочи, 10–13 сентября 2016 г.). – М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2016. – С. 19–20.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

БЖ – биологическая жидкость

ГБУЗ АО АМОКБ – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области «Александро-Мариинская областная клиническая больница»

ИФА – иммуноферментный анализ

ИФМ – индекс флаксмоции микроциркуляции

Kv – коэффициент вариации

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

M – показатель микроциркуляции

ОПЦ – областной перинатальный центр

ПК – пуповинная кровь

ПН – плацентарная недостаточность

ПС – перинатальная смертность

СЗРП – синдром задержки развития плода

СКО – среднее квадратическое отклонение

СПК – сыворотка периферической крови

ФПК – фетоплацентарный комплекс

НIF-2 α – гипоксия-индуцированный фактор

χ^2 – распределение хи-квадрат (греч.) – независимые стандартные случайные величины