

На правах рукописи

СЕРГЕЕВА ОЛЬГА НИКОЛАЕВНА

**ЗНАЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ
В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ
И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ**

14.01.01 Акушерство и гинекология

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

Волгоград-2018

Работа выполнена в Федеральном бюджетном государственном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель

Глухова Татьяна Николаевна – доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Аксененко Виктор Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедра акушерства и гинекологии: заведующий;

Долгушина Валентина Федоровна – доктор медицинских наук, профессор; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно–Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедра акушерства и гинекологии №2: заведующая;

Ведущая организация: Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2018 года в __ часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.10 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Волгоградского государственного медицинского университета www.volgmed.ru, www.vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан _____ 2018 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Преэклампсия (ПЭ) и в XXI веке остается одной из нерешенных акушерских проблем в связи с широким распространением и недостаточной эффективностью комплексной терапии (Репина М.А., 2014; Савельева Г.М., 2015; Karthikeyan V.J., Lip G.Y., 2015).

В популяции беременных женщин частота ПЭ составляет 5–10%, а эклампсии – 0,05% (Сидорова И.С. и соавторы, 2015). На долю ПЭ приходится до 25 % случаев материнской смертности, частота преждевременных родов достигает 20–30%, перинатальная заболеваемость – 560‰, а перинатальная смертность в 3–4 раза превышает популяционную (Айламазян Э.К., Мозговая Е.В., 2008).

В настоящее время существуют четкие рекомендации по тактике ведения и лечения беременных с ПЭ (Сидорова И.С., 2013; Репина М.А., 2014; Савельева И.В., Красникова Е.П., 2015; Davison J.M., Nomuth V., Jeyabalan A., 2017). Однако, несмотря на строгое выполнение существующих стандартов и протоколов, в ряде случаев мы наблюдаем прогрессирование симптомов ПЭ и фетоплацентарной недостаточности, что диктует необходимость досрочного завершения беременности и указывает на необходимость совершенствования принципов патогенетической терапии данной патологии гестации.

По мнению ряда исследователей, в основе инициирующих механизмов развития гипертензии, нарушений реологии и гемостатического потенциала крови при ПЭ лежит эндотелиальная дисфункция (Мурашко Л.Е., 2013; Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2015; Дубовой А.А., 2016; Chembess J.C., Furi L., 2015; George E.M., Granger J.P., 2016).

В связи с этим очевидна значимость изучения выраженности эндотелиальной дисфункции и ее влияния на тонус сосудов, состояние гемодинамики в системе «мать–плацента–плод», состояние системы гемостаза при ПЭ различной степени тяжести, а также эффективности эндотелиопротекторов в лечении беременных с ПЭ.

Цель работы – повысить эффективность лечения преэклампсии на основе выявленных патогенетических особенностей эндотелиальной дисфункции при данной патологии и способа ее коррекции.

Задачи исследования:

1. Изучить функциональное состояние эндотелия сосудов у беременных с умеренной и тяжелой преэклампсией по содержанию в крови маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелина-1, метаболитов оксида азота, молекул межклеточной адгезии, тромбоспондина, тромбомодулина).
2. Выявить ультразвуковые признаки дисфункции эндотелия при использовании пробы на эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии при умеренной и тяжелой преэклампсией.

3. Установить взаимосвязь содержания в крови маркеров эндотелиальной дисфункции и изменений кровотока в маточно-плацентарном комплексе при умеренной и тяжелой преэклампсией.
4. Установить роль эндотелиальной дисфункции в нарушениях коагуляционного потенциала крови при преэклампсии различной степени тяжести.
5. Провести сравнительную оценку эффективности традиционной терапии беременных с умеренной преэклампсией и комплексной терапии с включением препарата небиволола по показателям соматического статуса беременных, состоянию кровотока в маточно-плацентарном комплексе, состоянию системы гемостаза, а также исходу беременности для матери и плода.
6. Разработать и внедрить в практику клинические рекомендации по использованию ультразвуковой манжеточной пробы на эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии и определению уровня маркеров эндотелиальной дисфункции в крови для оценки тяжести преэклампсии, а также рекомендации по применению небиволола в комплексной терапии беременных с умеренной преэклампсией.

Научная новизна

Впервые комплексно изучено функциональное состояние эндотелия сосудов у беременных с умеренной ПЭ по содержанию в крови маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелина-1, метаболитов оксида азота, молекул межклеточной адгезии, тромбоспондина, тромбомодулина). Показано, что выраженность эндотелиальной дисфункции возрастает у беременных с тяжелой ПЭ, уровень маркеров дисфункции эндотелия в крови может быть использован как критерий перехода умеренной ПЭ в тяжелую ПЭ.

Впервые проведена сравнительная оценка степени эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии при умеренной и тяжелой ПЭ, показана диагностическая ценность проведения манжеточной пробы для выявления перехода умеренной ПЭ в тяжелую ПЭ.

Впервые выявлена патогенетическая взаимосвязь между выраженностью дисфункции эндотелия и степенью нарушения кровотока в маточно-плацентарном комплексе, выраженностью гиперкоагуляционных сдвигов в системе гемостаза при ПЭ различной степени тяжести.

Впервые установлено, что при использовании в комплексной терапии беременных с умеренной ПЭ небиволола – препарата, восстанавливающего эндотелиальную функцию за счет освобождения оксида азота эндотелиоцитами – отмечено уменьшение проявлений эндотелиальной дисфункции, гиперкоагуляционных сдвигов в системе гемостаза, улучшение кровотока в маточно-плацентарном комплексе, повышение эффективности лечения беременных с умеренной ПЭ.

Практическая значимость

Уточнение существующих представлений о роли дисфункции эндотелия в патогенезе ПЭ, прогрессировании эндотелиальной дисфункции по мере нарастания тяжести ПЭ позволило рекомендовать для внедрения в практическую медицину ряд дополнительных информативных критериев тяжести течения ПЭ и оценки эффек-

тивности ее комплексной терапии – определение уровня в крови маркеров эндотелиальной дисфункции, а также неинвазивный метод исследования – ультразвуковую манжеточную пробу на эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии.

Доказано, что использование в комплексной терапии беременных с умеренной ПЭ небиволола способствует повышению эффективности лечения беременных с умеренной ПЭ, что проявляется уменьшением частоты преждевременных родов на 18,1%, снижением частоты выраженной гипоксии плода, явившейся показанием для родоразрешения, на 10,6%, снижением частоты манифестации ПЭ на 7,6%, а также уменьшением неонатальной заболеваемости на 22,4%, в том числе церебральной ишемией у новорожденных на 13,2%.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Развитие умеренной ПЭ сопровождается дисфункцией эндотелия в виде снижения уровня метаболитов оксида азота в крови, усиления продукции эндотелина-1, тромбоспондина и молекул межклеточной адгезии, указанные изменения прогрессируют при тяжелой ПЭ. У беременных с умеренной ПЭ при проведении манжеточной пробы отмечено уменьшение степени эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии, прогрессирующее при тяжелой ПЭ.
2. Развитие эндотелиальной дисфункции у беременных с ПЭ сопровождается нарушением кровотока в маточно-плацентарном комплексе и гиперкоагуляционными сдвигами в системе гемостаза.
3. Использование в комплексной терапии беременных с умеренной ПЭ небиволола способствует уменьшению гиперкоагуляционных сдвигов в системе гемостаза, улучшению гемодинамики в системе «мать–плацента–плод». Применение небиволола повышает эффективность лечения беременных с умеренной ПЭ, что проявляется уменьшением частоты преждевременных родов на 18,1%, снижением частоты выраженной гипоксии плода, явившейся показанием для родоразрешения, на 10,6%, снижением частоты манифестации ПЭ на 7,6%, а также уменьшением неонатальной заболеваемости на 22,4%, в том числе церебральной ишемией у новорожденных на 13,2%.

Апробация работы

Материалы работы представлены на Международной конференции «Современные наукоемкие технологии» (Израиль, 2014); III Всероссийской научно-практической конференции «Интегративные исследования в медицине» (Саратов, 2014); XV Всероссийском форуме «Мать и дитя» (Москва, 2014); VIII региональном научном форуме (Сочи, 2015); Российской научно-практической конференции с международным участием «Реализация программы «Качество жизни (здоровье)» в акушерстве, гинекологии и перинатологии» (Саратов, 2015).

Работа доложена и обсуждена на заседании проблемной комиссии по охране материнства и детства ФБГОУ ВО «Саратовский государственный медицинский

университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2018 г.

Предложенный в работе метод оценки тяжести ПЭ на основании мониторинга содержания в крови маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелина-1, метаболитов оксида азота, молекул межклеточной адгезии, тромбоспондина, тромбомодулина), проведения манжеточной пробы на эндотелийзависимую вазодилатацию, а также принципы комплексной терапии беременных с умеренной ПЭ с включением небиволола апробированы в отделении патологии беременности ГУЗ КПЦСО и ГАУЗ «Энгельсский перинатальный центр» (г. Энгельс).

Результаты исследований используются в процессе обучения ординаторов на кафедре акушерства и гинекологии Института дополнительного профессионального образования, студентов и ординаторов на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФБГОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения России.

Получено удостоверение на рацпредложение «Способ оценки тяжести течения преэклампсии по содержанию в крови маркеров эндотелиальной дисфункции–молекул межклеточной адгезии, тромбоспондина, тромбомодулина и рацпредложение «Способ лечения умеренной преэклампсии с использованием небиволола».

Публикации

Основные результаты работы изложены в 17 публикациях, в том числе в 4 работах в журналах, рекомендованных ВАК РФ, в главах монографии «Цитокины, биологическая роль в развитии реакций адаптации и повреждения в условиях нормы и патологии различного генеза» (Саратов, 2016) и монографии «Типовые патологические процессы как основа патогенеза болезней различной этиологии» (Саратов, 2017).

Объем и структура работы

Работа изложена на 128 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследований, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, состоящего из 128 отечественных и 76 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 22 таблицами и 20 рисунками.

Содержание диссертационного исследования

Характеристика обследованного контингента беременных и использованных методов исследований

Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 120 женщин со сроками беременности 32–36 недель и проявлениями умеренной и тяжелой ПЭ, находившихся на лечении в отделении патологии беременности ГУЗ КПЦСО с 2014 по 2017 г.

Для разделения наблюдаемых нами пациенток на группы была использована международная классификация болезней (10-я редакция, 1996 год).

Оценка степени тяжести ПЭ проводилась на основе клинических рекомендаций «Гипертензивные расстройства при беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2016 г.).

1-ю группу наблюдения составили 88 беременных с умеренной ПЭ (рис.1).

В 1-й группе пациенток были выделены 2 подгруппы.

В основной подгруппе из 42 беременных при использовании общепринятой терапии умеренной ПЭ для коррекции артериальной гипертензии применялся небиволол внутрь однократно в дозе 2,5–5 мг в сутки.

В подгруппе сравнения из 46 пациенток при использовании общепринятой терапии умеренной ПЭ с гипотензивной целью назначался допегит в дозе 750–2000 мг в сутки.

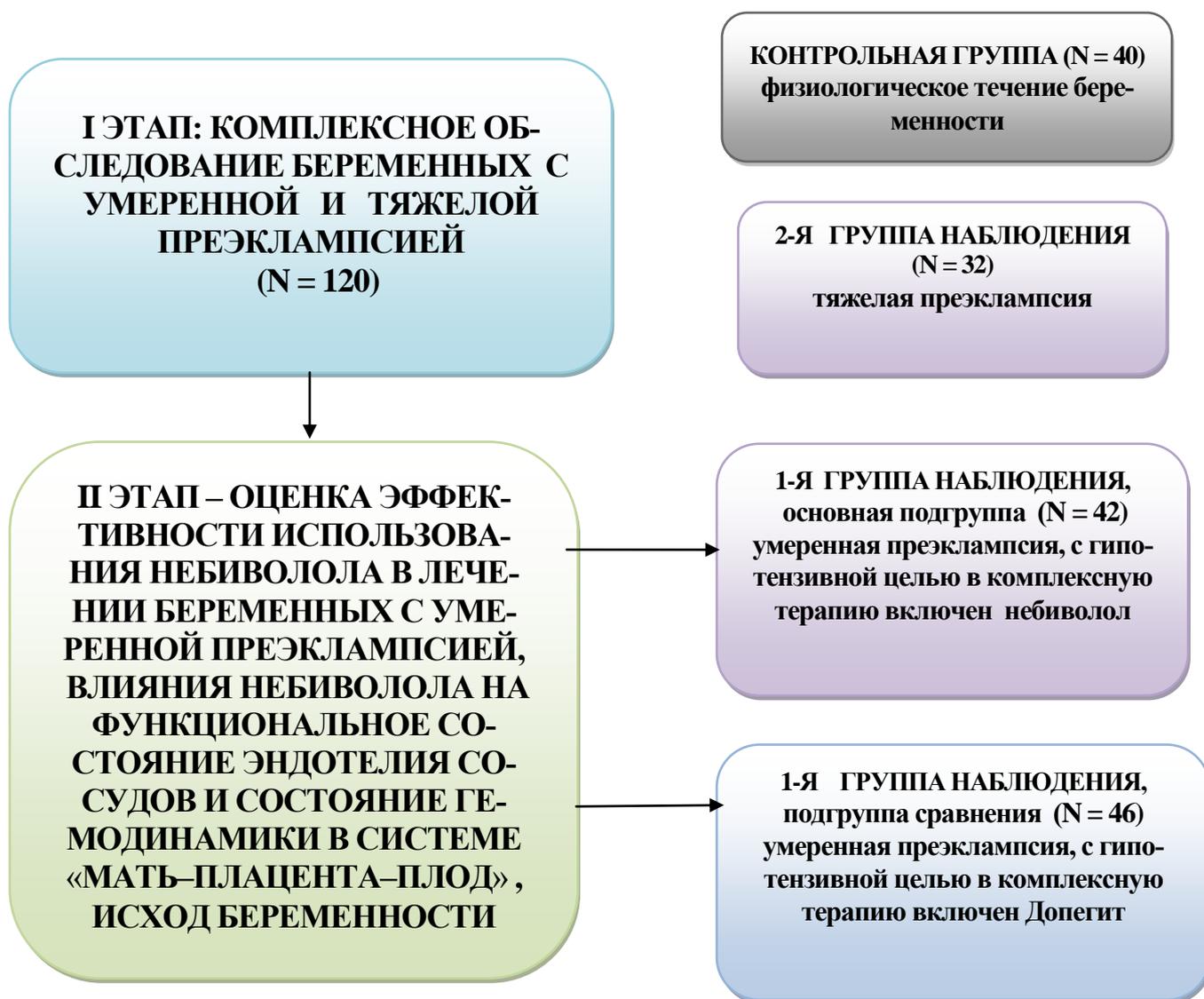


Рис. 1. Дизайн исследования.

Во 2-ю группу наблюдения вошли 32 беременных с тяжелой ПЭ.

Группу контроля составили 40 женщин с физиологическим течением беременности и сроками гестации 32–36 недель, не имеющие соматической патологии.

Критерии включения в исследование – наличие клинических и лабораторных проявлений умеренной или тяжелой ПЭ, срок гестации 32–36 недель; одноплодная беременность; информированное согласие пациентки на включение в исследование.

Критерии исключения – системные заболевания и коллагенозы, хроническая артериальная гипертензия, пороки сердца, хронический гломерулонефрит, сахарный диабет, варикозное расширение вен, гипергомоцистеинемия, антифосфолипидный синдром, тромбофилии.

Основная подгруппа и подгруппа сравнения были рандомизированы по среднему возрасту беременных, сроку беременности, характеру сопутствующей патологии, особенностям течения беременности, что дало возможность проведения проспективного исследования.

Распределение беременных по срокам гестации представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение пациенток групп наблюдения по сроку беременности

Срок гестации, неделя	1-я группа наблюдения		2-я группа наблюдения, n = 32	Группа контроля, n = 40
	Основная подгруппа, n = 42	подгруппа сравнения, n = 46		
32–33	9 (21,4%)	10 (21,7%)	7 (21,8%)	9 (22,5%)
34–35	18 (42,9%)	20 (43,5%)	19 (59,4%)	17 (42,5%)
36	15 (35,7%)	16 (34,8%)	6 (18,8%)	14 (35%)

Обследование беременных с ПЭ проведено в соответствии с положениями приказа Министерства здравоохранения РФ № 572н.

У беременных с ПЭ различной степени тяжести проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) плода и доплерометрическое исследование маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока с использованием аппарата Voluson e8 Expert (Великобритания, 2013) с определением индекса резистентности (ИР) в маточных артериях и артериях пуповины плода. Для оценки состояния плода проводили кардиотокографию (КТГ) аппаратом Sonicaid Team Care фирмы Oxford Medical (Великобритания, 2011) с интерпретацией полученных данных по шкале Фишера.

Оценка состояния коагуляционного гемостаза (определение протромбинового времени, активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), содержания фибриногена проводилась с помощью клоттингового метода на автоматическом коагулометре CoaLAB 1000 (LABiТес, Германия).

Уровень маркеров эндотелиальной дисфункции в крови (эндотелина-1, метаболитов оксида азота, молекул межклеточной адгезии, тромбоспондина, тромбомодулина) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе MD-6000 с использованием тест-систем производства Biomedica (Австрия), Siemens Healthare Diagnostics (Германия), RnD Systems (Англия), Bender MedSystems (Австрия).

Одновременно функциональное состояние эндотелия сосудистой стенки у беременных с ПЭ оценивалось неинвазивным методом – проводилась манжеточ-

ная проба на эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии, основанная на создании кратковременной (3 мин) локальной ишемии, вызванной наложением манжеты сфигмоманометра на плечо испытуемого и созданием в ней давления, превышающего систолический показатель на 50 мм рт. ст., что ведет к освобождению из эндотелия сосудов в кровь простациклина, антитромбина - III, тканевого активатора плазминогена.

Затем рассчитывалась эндотелийзависимая дилатация плечевой артерии, равная отношению изменения диаметра плечевой артерии в течение реактивной гиперемии к диаметру плечевой артерии в исходном состоянии, выраженному в процентах.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием общепринятого метода вариационной статистики: вычислялись средние арифметические величины M , ошибки средних арифметических m , стандартные отклонения в программе Statistica (версия 5.5 A, StatSoft Inc., США, 1999). С учетом нормальности распределения исследуемых величин достоверность различия средних оценивали, используя критерий Стьюдента для выборок разного объема n . Различия величин считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

При определении содержания маркеров эндотелиальной дисфункции установлено, что уровень в крови метаболитов оксида азота у беременных 1-й группы снижался в 2,1 раза, при этом выявлено повышение содержания в крови эндотелина-1 в 1,8 раза, тромбоспондина – в 1,75 раза, молекул межклеточной адгезии – в 1,71 раза по сравнению с показателями группы контроля (табл.2) .

Таблица 2

Уровень маркеров эндотелиальной дисфункции в крови обследованных беременных

Исследуемые показатели	1 – я группа (n = 88)		2 – я группа (n = 32)	Группа контроля (n = 40)
	Основная подгруппа (n = 42)	Подгруппа сравнения (n = 46)		
Метаболиты оксида азота (мкМ/л)	19,5 ± 1,94*	19,8 ± 1,82*	14,4 ± 0,46*#	42,2 ± 3,6
Тромбомодулин (пг/мл)	80,5 ± 7,0	79,4 ± 6,9	52,6 ± 4,5*#	89,5 ± 6,5
Эндотелин-1 (ммоль/мл)	0,9 ± 0,10*	0,86 ± 0,10*	1,3 ± 0,17*#	0,5 ± 0,04
Молекулы межклеточной адгезии (пг/мл)	352 ± 30,5*	346 ± 29,9*	585 ± 34,1*#	202 ± 15,9
Тромбоспондин (нг/мл)	2,8 ± 0,25*	2,7 ± 0,29*	3,8 ± 0,39*#	1,6 ± 0,10

Примечания: * - $P < 0,001$ по отношению к контрольной группе; # - $P < 0,02$ по отношению к 1-й группе наблюдения.

У пациенток с тяжелой ПЭ (2-я группа) имелось нарастание уровня в крови эндотелина-1 в 1,44 раза, тромбоспондина – в 1,35 раза, молекул межклеточной адгезии – в 1,67 раза, снижение уровня в крови метаболитов оксида азота в 1,36 раза

и тромбомодулина в 1,52 раза относительно показателей пациенток 1-й группы (табл. 2).

Результаты исследований свидетельствуют о нарастании эндотелиальной дисфункции при тяжелой ПЭ, проявлениями дисфункции эндотелия является усиление синтеза эндотелием вазоконстрикторных, тромбогенных субстанций (эндотелина-1, тромбоспондина) и адгезивных молекул при одновременном снижении уровня оксида азота, обладающего антитромбогенным и вазодилатирующим действием.

При изучении сосудодвигательной функции эндотелия у беременных с ПЭ с помощью ультразвуковой манжеточной пробы установлено, что у женщин группы контроля имелась нормальная реакция плечевой артерии в пробе с ЭЗВД, вазодилатация составила $21 \pm 2,3\%$ (табл. 3).

У пациенток 1-й группы отмечено снижение степени ЭЗВД плечевой артерии после пробы в 2,2 раза по сравнению с показателями группы контроля (табл. 3, рис. 2).

Таблица 3

**Показатели сосудодвигательной функции эндотелия
у обследованных беременных**

Исследуемые показатели	1-я группа (n = 88)		2-я группа (n = 32)	Группа контроля (n = 40)
	Основная подгруппа (n = 42)	Подгруппа сравнения (n = 46)		
Диаметр плечевой артерии, мм	$4,6 \pm 0,2$	$4,5 \pm 0,2$	$4,4 \pm 0,2$	$4,4 \pm 0,3$
Прирост диаметра плечевой артерии, %	$9,4 \pm 0,90^*$	$9,2 \pm 0,82^*$	$6,4 \pm 0,4^{*}\#$	$21,0 \pm 2,3$
Скорость кровотока в плечевой артерии, см/сек	$64 \pm 0,5$	$63 \pm 0,6$	$64 \pm 0,5$	$62 \pm 0,5$
Максимальная скорость кровотока в плечевой артерии, см/сек	$135 \pm 8,8^{**}$	$132 \pm 7,9^{**}$	$165 \pm 9,8^{*}\#\#$	$108,0 \pm 5,8$

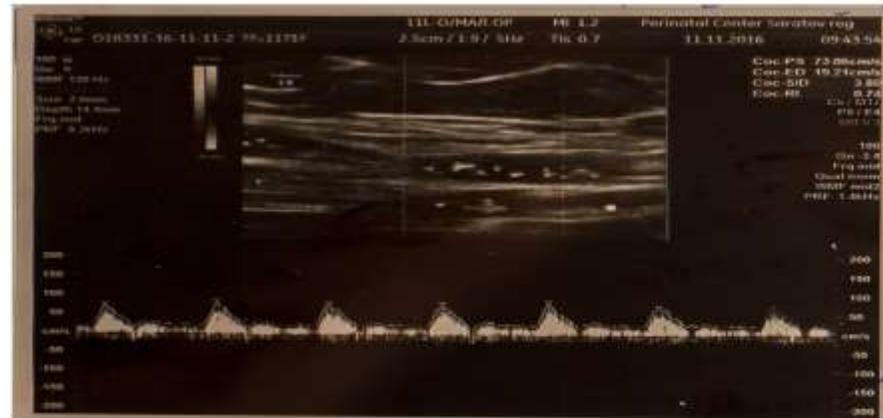
Примечания: * - $P < 0,001$ по отношению к контрольной группе; ** - $P < 0,05$ по отношению к контрольной группе; #- $P < 0,001$ по отношению к 1 группе; ## - $P < 0,05$ по отношению к 1-й группе.

У беременных 2-й группы отмечено еще более выраженное снижение ЭЗВД плечевой артерии, этот показатель был в 3,3 раза меньше по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля и в 1,47 раза меньше по сравнению с показателем пациенток 1-й группы (табл. 3).

Дополнительным показателем состояния сосудодвигательной функции эндотелия при проведении манжеточной пробы является скорость кровотока в плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии.



Диаметр плечевой артерии до пробы - 0.29sm

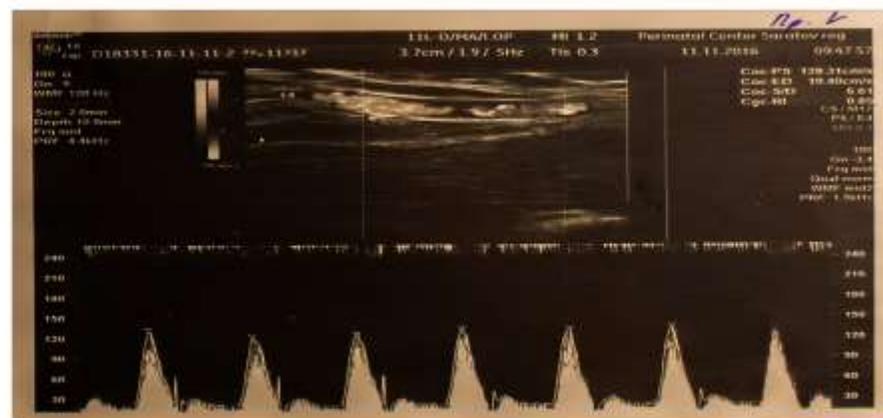


Скорость кровотока до пробы - 0.74 m/s

Изменение V_{max} поПА при пробе реактивной гиперемией



Диаметр плечевой артерии 0.28sm



Скорость кровотока 1.28m/s

Рис. 2. Манжеточная проба у беременной с умеренной преэклампсией.

В фазу реактивной гиперемии у беременных 1-й группы скорость кровотока в плечевой артерии была в 1,25 раза выше скорости кровотока в группе контроля (табл. 3, рис. 2). Максимальное нарастание скорости кровотока в плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии наблюдалось у пациенток с тяжелой ПЭ – этот показатель в 1,53 раза превышал данный показатель в группе контроля и в 1,22 раза превышал аналогичный показатель пациенток 1-й группы (табл. 3).

Таким образом, у беременных с ПЭ при использовании ультразвуковой манжеточной пробы выявлены выраженные нарушения сосудодвигательной функции эндотелия, что позволяет рекомендовать проведение манжеточной пробы в качестве дополнительного диагностического критерия степени тяжести ПЭ перехода умеренной ПЭ в тяжелую ПЭ.

Одной из задач исследования было установление взаимосвязи содержания в крови маркеров эндотелиальной дисфункции и характера изменений регионарного кровотока в системе «мать–плацента–плод» при умеренной и тяжелой ПЭ.

Как показали проведенные исследования, у беременных 1-й группы значительное возрастание в крови содержания эндотелина-1, молекул межклеточной адгезии, тромбоспондина и снижение уровня метаболитов оксида азота, способствующего вазодилатации, сочеталось с повышением ИР в маточной артерии в 1,32 раза, ИР в артерии пуповины – в 1,2 раза по сравнению с показателями группы контроля (табл. 4).

Таблица 4

**Индексы резистентности в маточной артерии и артерии пуповины
у обследованных беременных**

Исследуемые показатели	1-я группа (n = 88)		2-я группа (n = 32)	Контрольная группа (n = 40)
	Основная подгруппа (n = 42)	Подгруппа сравнения (n = 46)		
Индекс резистентности в маточной артерии (усл.ед)	0,58 ± 0,03 p < 0,02	0,59 ± 0,03 p < 0,02	0,69 ± 0,03 p < 0,001 p ₁ < 0,05	0,44 ± 0,04
Индекс резистентности в артерии пуповины (усл.ед)	0,73 ± 0,03 p < 0,02	0,72 ± 0,043 p < 0,02	0,82 ± 0,03 p < 0,001 p ₁ < 0,05	0,60 ± 0,04

Примечание: p рассчитано по отношению к показателям группы контроля; p₁ – по отношению к показателям беременных 1-й группы.

У беременных 2-й группы отмечено дальнейшее нарастание уровня в крови эндотелина-1, молекул межклеточной адгезии, тромбоспондина и снижение содержания метаболитов NO, тромбомодулина относительно показателей 1 группы беременных, что сопровождалось возрастанием ИР в маточной артерии в 1,2 раза, ИР в артерии пуповины в 1,14 раза по сравнению с аналогичными показателями беременных 1-й группы (табл. 4).

Таким образом, установлена тесная взаимосвязь между величиной ИР в маточной артерии и артерии пуповины и уровнем маркеров эндотелиальной дисфункции в крови.

С целью установления взаимосвязи функционального состояния эндотелия и состояния системы гемостаза при умеренной и тяжелой ПЭ было проведено сопоставление уровня маркеров дисфункции эндотелия и показателей коагуляционного гемостаза и фибринолиза у пациенток с указанной патологией гестации.

Как оказалось, у беременных 1-й группы повышение уровня молекул межклеточной адгезии, способствующих развитию гиперкоагуляции, увеличение выработки тромбоспондина, относящегося к прокоагулянтам, снижение уровня оксида азота, обладающего свойствами антиагреганта и вазодилататора, сопровождалось снижением времени свертывания крови ($p < 0,05$), АПТВ ($p < 0,001$), повышением уровня фибриногена в крови ($p < 0,02$), увеличением времени фибринолиза ($p < 0,05$), т.е. гиперкоагуляционными сдвигами и подавлением фибринолитической активности крови.

Выявленное у беременных 2-й группы дальнейшее нарастание содержания в крови молекул межклеточной адгезии, тромбоспондина, недостаточное образование тромбомодулина и оксида азота сопровождалось прогрессирующими гиперкоагуляционными сдвигами. На это указывало уменьшение АПТВ ($p_1 < 0,05$), увеличение уровня фибриногена в крови ($p_1 < 0,05$) и снижение фибринолитической активности крови ($p_1 < 0,05$) у беременных 2-й группы относительно аналогичных показателей беременных 1-й группы.

Следовательно, обнаружена патогенетическая взаимосвязь между формированием гиперкоагуляционных сдвигов, подавлением фибринолитической активности крови и возрастанием уровня тромбогенных, дефицитом вазодилатирующих субстанций у беременных с умеренной и тяжелой ПЭ.

Важнейшей задачей нашей работы было проведение сравнительной оценки эффективности традиционной терапии беременных с умеренной ПЭ и комплексной терапии с включением препарата небиволол по общепринятым показателям общесоматического статуса беременных, состоянию гемодинамики в системе «мать–плацента–плод», показателям системы гемостаза и функционального состояния эндотелия сосудов, а также исходу беременности для матери и плода.

Выбор небиволола для использования в терапии беременных с ПЭ был основан на том, что данный препарат обладает наряду с гипотензивным действием свойствами эндотелиопротектора. Небиволол отличается высокой тропностью к эндотелию, восстанавливает эндотелиальную функцию при артериальной гипертензии. Он не является донатором оксида азота, однако способствует увеличению продукции NO путем стимуляции эндотелиальной NO-синтазы, а также за счет уменьшения окислительной интактивации оксида азота (Буланова Е.Л., Драпикина О.М., 2014; Tzemos N., Lim P.O., MacDonald T.M., 2011).

Небиволол относится к бета-блокаторам III поколения, особенностью его действия является его способность при приеме один раз в сутки эффективно и равномерно снижать артериальное давление (АД) на протяжении 24 часов. Согласно инструкции к препарату, небиволол не дает тератогенного и эмбриотоксического эффекта и разрешен для использования в период беременности, если ожидаемый эффект терапии

превышает потенциальный риск для плода (Барабашкина А.В., 2006; Макаров О.В., Волкова Е.В., Минокурова И.Н., 2011).

Применение небиволола у беременных проводилось с обоснованием выбора препарата и после одобрения врачебной комиссией.

Беременным с умеренной ПЭ проводилась следующая терапия.

В первые сутки пребывания в стационаре до уточнения степени тяжести ПЭ проводилось лечение сульфатом магния внутривенно в начальной дозе 4 г сухого вещества (16 мл 25% раствора) в течение 10–15 минут, затем по 1 г/час (4 мл 25% раствора) Инфузоматом. В дальнейшем лечение внутривенным введением сульфата магния в дозе 1 г/час продолжалось на протяжении 4–7 дней, суточная доза сульфата магния составляла 10–12 г сухого вещества, что определялось выраженностью гипертензии и отечного синдрома.

У беременных основной подгруппы для коррекции артериальной гипертензии с первого дня пребывания в стационаре применялся небиволол внутрь в дозе 2,5–5 мг в сутки однократно. В подгруппе сравнения с гипотензивной целью с первого дня пребывания в стационаре назначался Допегит в дозе 750–2000 мг в сутки.

При сроке беременности менее 34 недель пациенткам обеих подгрупп проводилась профилактика респираторный дистресс-синдром (РДС) новорожденного вводили три дозы дексаметазона по 8 мг в/м с интервалом 8 часов.

Проводился мониторинг клинических и лабораторных показателей, ухудшение состояния беременной и /или плода было основанием для родоразрешения.

После родоразрешения беременные обеих подгрупп при необходимости продолжения гипотензивной терапии получали Допегит в дозе 750–2000 мг в сутки.

Комплексное обследование беременных основной подгруппы и подгруппы сравнения проводилось в динамике: в момент поступления в стационар и на 8–10 день терапии.

Как показали результаты наблюдений, снижение систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) наблюдалось в обеих подгруппах, существенных различий величины САД и ДАД на фоне терапии в основной подгруппе и подгруппе сравнения не выявлено. Следует отметить отрицательное хронотропное действие небиволола у пациенток основной подгруппы, что выразилось в достоверном урежении пульса относительно беременных подгруппы сравнения ($p < 0,05$).

При изучении уровня маркеров дисфункции эндотелия в крови пациенток основной подгруппы через 8–10 дней от начала комплексного лечения с использованием небиволола было выявлено выраженное положительное влияние данной терапии на показатели функционального состояния эндотелия. Так, отмечено повышение содержания метаболитов оксида азота в крови беременных основной подгруппы на фоне терапии в 1,64 раза по сравнению с указанным показателем до начала лечения, у беременных подгруппы сравнения существенного увеличения данного показателя на фоне терапии не выявлено (табл. 5).

**Уровень маркеров эндотелиальной дисфункции в крови
беременных основной подгруппы и подгруппы сравнения на фоне терапии**

Исучаемый показатель		Основная под- группа (n = 42)	Подгруппа срав- нения (n = 46)	Контрольная груп- па (n = 40)
Метаболиты окси- да азота (мкМ/л)	До лечения	19,5 ± 1,94*	19,8 ± 1,82*	42,2 ± 3,6
	На 8-10-й день терапии	31,9 ± 3,9#"	22,1 ± 1,66*	
Тромбомодулин (пг/мл)	До лечения	80,5 ± 7,0	79,4 ± 6,9	89,5 ± 6,5
	На 8-10-й день день терапии	85,4 ± 5,78	80,4 ± 5,9	
Эндотелин-1 (ммоль/мл)	До лечения	0,9 ± 0,10*	0,86 ± 0,10*	0,5 ± 0,04
	На 8-10-й день терапии	0,63 ± 0,05#"	0,85 ± 0,08*	
Молекулы меж- клеточной адгезии sICAM-1(пг/мл)	До лечения	352 ± 30,5*	346 ± 29,9*	202 ± 15,9
	На 8-10-й день терапии	275 ± 23,2**	290 ± 21**	
Тромбоспондин (нг/мл)	До лечения	3,4 ± 0,27*	3,5 ± 0,31*	1,6 ± 0,10
	На 8-10-й день терапии	2,1 ± 0,22#"	3,3 ± 0,34*	

Примечания: * – различия показателей в сравнении с контрольной группой достоверны, $P < 0,001$; ** – различия показателей в сравнении с контрольной группой достоверны, $P < 0,02$; # – различия показателей до и на фоне лечения достоверны, $P < 0,05$; " – различия показателей в основной подгруппе и подгруппе сравнения, $P < 0,05$.

Содержание в крови эндотелина-1 у пациенток основной подгруппы через 8–10 дней от начала комплексного лечения снижалось в 1,43 раза относительно исходного показателя, уровень эндотелина-1 в крови пациенток подгруппы сравнения на фоне лечения практически не изменялся (табл. 5).

Уровень тромбоспондина в крови пациенток основной подгруппы на фоне терапии снизился в 1,62 раза, при этом у пациенток подгруппы сравнения существенного изменения указанного показателя на фоне терапии не отмечено (табл. 5).

Следует отметить, что уровень молекул межклеточной адгезии и тромбомодулина в крови беременных обеих подгрупп при поступлении в стационар и на фоне лечения существенно не различался (табл. 5).

При проведении манжеточной пробы у пациенток основной подгруппы на 8–10 день лечения установлено возрастание показателя ЭЗВД плечевой артерии в 1,85 раза по сравнению с исходным, при этом показатель ЭЗВД плечевой артерии в подгруппе сравнения на фоне терапии существенно не изменился, что указывало на сохраняющиеся нарушения сосудодвигательной функции эндотелия сосудов (табл. 6).

**Показатели манжеточной пробы у беременных
основной подгруппы и подгруппы сравнения на фоне терапии**

Исследуемый показатель		Основная под- группа (n = 42)	Подгруппа срав- нения (n = 46)	Контрольная группа (n = 40)
Прирост диаметра плечевой артерии, %	До лечения	9,4 ± 0,90*	9,2 ± 0,82*	21 ± 2,3
	На 8-10-й день те- рапии	17,4 ± 1,3#"	10,4 ± 1,6	
Максимальная ско- рость кровотока в плечевой артерии, см/сек	До лечения	135 ± 8,8**	132 ± 7,9**	108 ± 5,8
	На 8–10 день тера- пии	112 ± 4,2#"	129 ± 6,1	

Примечания: ** – различия показателей в сравнении с контрольной группой достоверны, $P < 0,05$; * – различия показателей в сравнении с контрольной группой достоверны, $P < 0,001$; # – различия показателей до и на фоне лечения достоверны, $P < 0,05$; " – различия показателей в основной подгруппе и подгруппе сравнения, $P < 0,05$

Максимальная скорость кровотока в плечевой артерии после проведения манжеточной пробы в основной подгруппе на 8-10 день терапии снижалась в 1,2 раза по сравнению с исходным ее значением, данный показатель у пациенток подгруппы сравнения существенно не изменялся (табл. 6).

Таким образом, использование небиволола в составе комплексной терапии беременных с умеренной ПЭ через 8–10 дней приводило к улучшению функционального состояния эндотелия сосудов, повышению содержания метаболитов оксида азота, снижению содержания тромбоспондина и эндотелина-1 в крови, возрастанию показателя ЭЗВД плечевой артерии и снижению скорости кровотока в ней у пациенток основной подгруппы. У пациенток подгруппы сравнения на фоне терапии не отмечено улучшения функционального состояния эндотелия сосудов, маркеры эндотелиальной дисфункции в крови и показатель ЭЗВД плечевой артерии у пациенток подгруппы сравнения оставались на исходном уровне.

Одной из задач работы была оценка влияния небиволола, используемого в составе комплексной терапии беременных с умеренной ПЭ, на состояние системы гемостаза у указанных.

В соответствии с данными литературы небиволол обладает высокой тропностью к эндотелию, способен уменьшать агрегацию и адгезивную способность тромбоцитов, улучшает реологические свойства крови (Лупанов В.П., 2012).

Выяснено что, у пациенток подгруппы сравнения на 8–10 день лечения сохранялись показатели уменьшения времени свертываемости крови (ВСК), укорочение АПТВ и увеличение времени фибринолиза по сравнению с аналогичными показателями женщин контрольной группы, что указывало на сохраняющуюся недостаточ-

ность фибринолитического потенциала крови и наличие гиперкоагуляционных сдвигов.

У пациенток основной подгруппы на фоне терапии отмечено возрастание времени свертывания крови ($p < 0,05$) и АПТВ ($p < 0,05$) относительно исходных показателей до начала терапии, при этом время фибринолиза уменьшилось ($p < 0,05$).

Таким образом, использование небиволола в комплексном лечении беременных с умеренной ПЭ приводило к повышению фибринолитической активности крови и уменьшению коагуляционного потенциала крови, что в свою очередь способствовало улучшению процессов микроциркуляции и трофики тканей, в том числе маточно-плацентарного комплекса.

При изучении кровотока в системе «мать–плацента–плод» на 8–10 день терапии у пациенток сравниваемых подгрупп установлено, что включение в комплексное лечение беременных основной подгруппы небиволола приводило к снижению ИР как в маточной артерии ($p < 0,05$), так и в артерии пуповины ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичными показателями беременных подгруппы сравнения, что указывает на улучшение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока у пациенток основной подгруппы.

Исходы беременности у пациенток основной подгруппы и подгруппы сравнения. Беременность удалось пролонгировать в среднем на $11,2 \pm 2,1$ дня в основной подгруппе и на $8,4 \pm 0,9$ суток в подгруппе сравнения ($p < 0,05$).

Срок родоразрешения в среднем составил $36,4 \pm 1,3$ недели в основной подгруппе и $35,3 \pm 1,2$ недели в подгруппе сравнения.

При анализе исхода родов установлено, что частота досрочного родоразрешения в подгруппе сравнения была на 18,1% выше, чем в основной подгруппе (табл. 7).

Манифестация ПЭ была показанием к досрочному родоразрешению путем операции «кесарево сечение» в подгруппе сравнения на 7,6% чаще, чем в основной подгруппе (табл. 7).

Обращает на себя внимание тот факт, что развитие декомпенсированного или субкомпенсированного состояния плода, потребовавшего досрочного родоразрешения путем операции «кесарево сечение», в подгруппе сравнения отмечено на 10,6% чаще, чем в основной подгруппе (табл. 7). Этот факт может быть связан с выявленным нами снижением величины ИР в маточной артерии и в артерии пуповины на фоне использования небиволола в составе комплексной терапии и, соответственно, улучшением маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока у пациенток основной подгруппы.

Исход родов у пациенток основной подгруппы и подгруппы сравнения

Исход родов \ Группы наблюдения	Основная подгруппа n = 42		Подгруппа сравнения n = 46		
	n	%	n	%	P
Преждевременные роды	28	66,67 ± 5,24	39	84,78 ± 7,14	< 0,05
Роды в срок	14	33,33 ± 7,79	7	15,22 ± 4,14	< 0,05
Кесарево сечение в связи с манифестацией ПЭ	16	38,10 ± 5,24	21	45,65 ± 3,11	< 0,05
Кесарево сечение» в связи с дистрессом плода	12	28,57 ± 3,12	18	39,10 ± 4,04	< 0,05
Другие показания к операции «кесарево сечение»	5	11,90 ± 2,52	3	6,52 ± 0,68	< 0,05
Роды через естественные родовые пути	9	21,42 ± 5,86	4	8,69 ± 2,14	< 0,05

Примечание: р рассчитано по отношению к показателям беременных подгруппы сравнения.

Частота родоразрешения путем операции «кесарево сечение» в подгруппе сравнения оказалась на 12,7% выше, чем в основной подгруппе.

У 9 пациенток основной подгруппы и 4 пациенток подгруппы сравнения роды были проведены через естественные родовые пути при сроке гестации 37–38 недель в условиях длительной эпидуральной аналгезии; ухудшения состояния роженицы и плода в процессе родов не отмечено.

У женщин основной подгруппы родились 42 ребенка, у пациенток подгруппы сравнения – 46 детей. Перинатальной смертности в основной подгруппе и подгруппе сравнения не было.

Масса детей при рождении в основной подгруппе составила $2560 \pm 232,5$ г в основной подгруппе и $2320 \pm 210,5$ в подгруппе сравнения.

В основной подгруппе родилось 15 (35,7%) детей, малых к сроку гестации; в подгруппе сравнения – 17 (37,0%) детей, малых к сроку гестации.

В литературе приводятся данные о возможности развития брадикардии, артериальной гипотензии, гипогликемии у новорожденных при использовании небиволола при беременности, однако указанных осложнений у новорожденных наблюдаемых нами пациенток отмечено не было.

Оценка по шкале Апгар у новорожденных в основной подгруппе составляла на 1-й минуте $7,5 \pm 0,18$ балла, у новорожденных в подгруппе сравнения – $6,9 \pm 0,19$ балла ($p < 0,05$).

Оценка по шкале Апгар у новорожденных в основной подгруппе составляла на 5-й минуте $8,2 \pm 0,22$ балла, у новорожденных в подгруппе сравнения – $7,6 \pm 0,17$ балла ($p < 0,05$).

Таблица 8

Неонатальная заболеваемость в сравниваемых подгруппах

Группы наблюдения	Основная подгруппа n = 42		Подгруппа сравнения n = 46		
	n	%	n	%	P
Виды патологии					
Церебральная ишемия I– II степени	10	$23,8 \pm 3,8$	17	$37,0 \pm 5,2$	$< 0,05$
Транзиторное тахипноэ	2	$4,8 \pm 0,8$	3	$6,5 \pm 0,4$	$< 0,05$
Внутриутробная пневмония	2	$4,8 \pm 0,6$	2	$4,4 \pm 0,4$	$> 0,5$
Синдром дыхательных расстройств новорожденного	3	$7,1 \pm 1,7$	6	$13,0 \pm 2,3$	$< 0,05$
Внутрижелудочковые кровоизлияния I степени	1	$2,4 \pm 0,5$	2	$4,4 \pm 0,8$	$< 0,05$
Неонатальная заболеваемость (всего)	18	$42,9 \pm 6,3$	30	$65,3 \pm 8,8$	$< 0,05$

Примечание: p рассчитано по отношению к показателям подгруппы сравнения.

У новорожденных в подгруппе сравнения церебральная ишемия I–II степени выявлялась на 13,2% чаще, чем у новорожденных основной подгруппы (табл. 8, рис. 3). Этот факт может быть связан с тем, что развитие декомпенсированного или субкомпенсированного состояния плода, потребовавшего досрочного родоразрешения путем операции «кесарево сечение», в подгруппе сравнения отмечено на 10,6% чаще, чем в основной подгруппе.

Синдром дыхательных расстройств новорожденного в подгруппе сравнения диагностирован на 5,9% чаще, чем в основной подгруппе (табл. 8, рис. 3), что может быть связано с большей частотой преждевременных родов в подгруппе сравнения (84,78%) относительно основной подгруппы (66,67%).

Неонатальная заболеваемость в подгруппе сравнения была на 22,4% выше, чем в основной подгруппе (табл. 8, рис. 3).

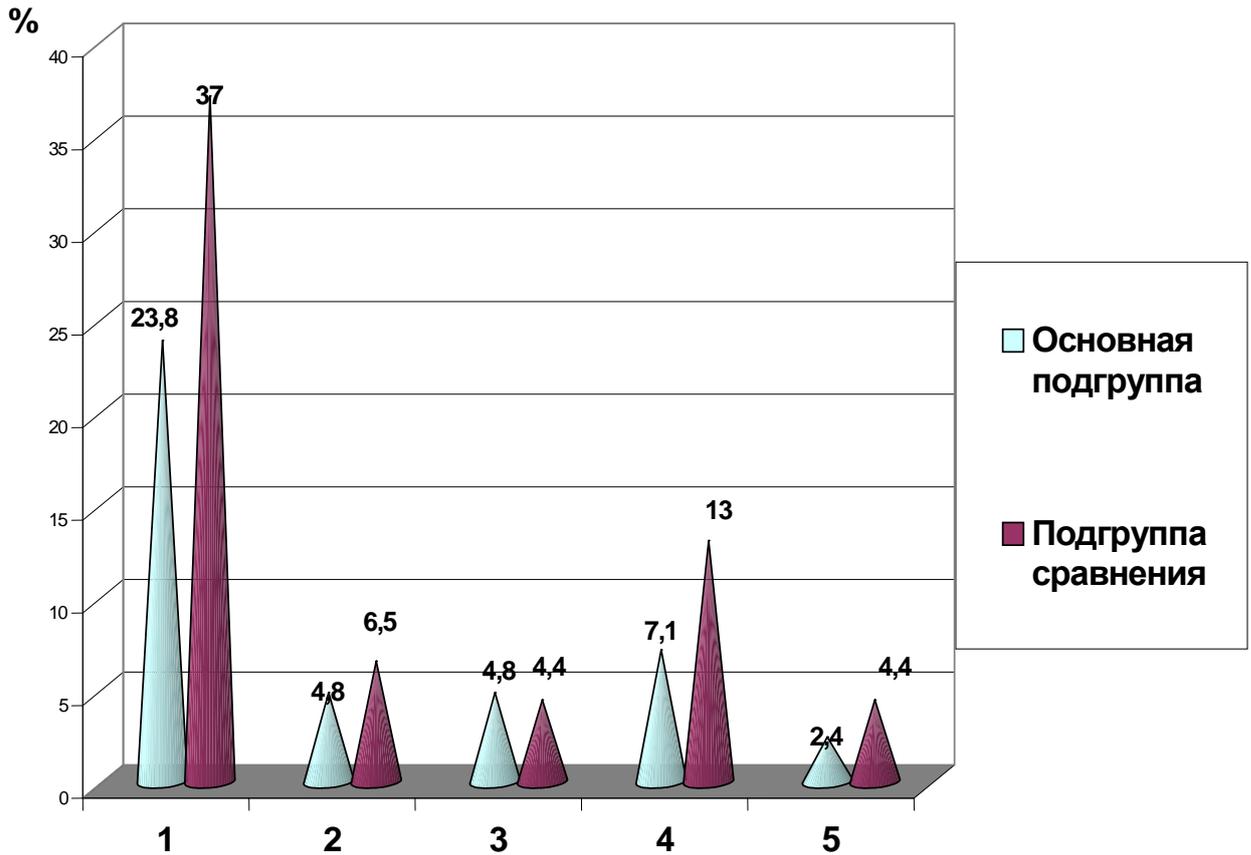


Рис. 3. Структура неонатальной заболеваемости в основной подгруппе и подгруппе сравнения:

- 1 – церебральная ишемия - I и II степени;
- 2 – транзиторное тахипноэ;
- 3 – внутриутробная пневмония;
- 4 – синдром дыхательных расстройств новорожденного;
- 5 – внутрижелудочковое кровоизлияние I степени

Дети пациенток основной подгруппы нуждались в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) на 9,3% реже, чем дети пациенток подгруппы сравнения – 7 (16,7%) новорожденных в основной подгруппе и 12 детей (26%) в подгруппе сравнения.

Необходимость в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у детей пациенток основной подгруппы возникала на 5,9% реже, чем в подгруппе сравнения. Неинвазивная респираторная терапия методом (пСРАР) потребовалась новорожденным в основной подгруппе на 6,3% реже, чем в подгруппе сравнения.

Анализ состояния новорожденных у пациенток, получавших небиволол в составе комплексной терапии, показал безопасность его применения в средних терапевтических дозах (2,5–5 мг в сутки), нами не было выявлено брадикардии, артериальной гипотензии, гипогликемии у новорожденных при использовании данного препарата во время беременности.

ВЫВОДЫ

1. Дисфункция эндотелия в виде снижения содержания в крови метаболитов оксида азота до $19,5 \pm 1,94$ мкМ/л ($p < 0,001$), возрастания концентрации эндотелина-1 до $0,9 \pm 0,10$ мМ/мл ($p < 0,001$), тромбоспондина до $2,8 \pm 0,25$ нг/мл ($p < 0,001$) и молекул межклеточной адгезии до $352 \pm 30,5$ пг/мл ($p < 0,001$) развивается уже при умеренной преэклампсии. У пациенток с тяжелой преэклампсией имеет место нарастание проявлений дисфункции эндотелия, обусловленное усилением синтеза эндотелием эндотелина-1 до $1,3 \pm 0,17$ мМ/мл ($p < 0,001$), тромбоспондина до $3,8 \pm 0,39$ нг/мл ($p < 0,001$) и адгезивных молекул до $585 \pm 34,1$ пг/мл ($p < 0,001$) при одновременном снижении уровня метаболитов оксида азота до $14,4 \pm 0,46$ мкМ/л ($p < 0,001$) и тромбомодулина до $52,6 \pm 4,5$ пг/мл ($p < 0,001$). Уровень маркеров дисфункции эндотелия в крови может быть использован как критерий перехода умеренной преэклампсии в тяжелую преэклампсию.

2. При использовании манжеточной пробы у беременных с умеренной преэклампсией выявлено снижение степени эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии до $9,2 \pm 0,82\%$ ($p < 0,001$) с повышением скорости кровотока в плечевой артерии до

$132 \pm 7,9$ см/сек ($p < 0,05$). При тяжелой преэклампсии существует низкая степень эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии – $6,4 \pm 0,4\%$ ($p < 0,001$) с максимальным нарастанием скорости кровотока в плечевой артерии до $165 \pm 9,8$ см/сек ($p < 0,05$), что может быть использовано как критерий перехода умеренной преэклампсии в тяжелую преэклампсию.

3. Развитие эндотелиальной дисфункции у беременных с умеренной преэклампсии сочеталось с повышением индекса резистентности в маточной артерии в 1,32 раза, в артерии пуповины в 1,2 раза по сравнению с показателями группы контроля; прогрессирование дисфункции эндотелия при тяжелой преэклампсии сопровождалось возрастанием индекса резистентности в маточной артерии в 1,2 раза, в артерии пуповины – в 1,14 раза по сравнению с аналогичными показателями беременных с умеренной преэклампсией, что указывает на тесную взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и нарушений кровотока в маточно-плацентарном комплексе.

4. Наличие эндотелиальной дисфункции у беременных с умеренной преэклампсией сопровождалось снижением активированного парциального тромбопластинового времени в 1,3 раза, увеличением уровня фибриногена в крови в 1,2 раза, времени фибринолиза в 1,3 раза. Нарастание проявлений эндотелиальной дисфункции у беременных с тяжелой преэклампсией сочеталось с прогрессирующими гиперкоагуляционными сдвигами, что свидетельствует о важной роли дисфункции эндотелия в нарушениях коагуляционного потенциала крови.

5. При включении небиволола в комплексную терапию беременных с умеренной преэклампсией отмечалось снижение индекса резистентности в маточных артериях до $0,48 \pm 0,03$ ($p < 0,05$) и артериях пуповины до $0,62 \pm 0,03$ ($p < 0,05$), увеличение активированного парциального тромбопластинового времени до $30,2 \pm 2,52$ сек. (p

< 0,05), уменьшение времени фибринолиза до $7,2 \pm 0,34$ мин ($p < 0,05$). Одновременно выявлено повышение уровня в крови метаболитов оксида азота до $31,9 \pm 3,9$ мкМ/л ($p < 0,05$), снижение уровня эндотелина-1 до $0,63 \pm 0,05$ нМ/мл ($p < 0,05$), тромбоспондина до $2,1 \pm 0,22$ нг/мл ($p < 0,05$), повышение показателя эндотелийзависимой вазодилатации до $17,4 \pm 1,3\%$ ($p < 0,05$).

6. Использование небиволола в сочетании с общепринятой терапией у беременных с умеренной преэклампсией способствует повышению эффективности лечения и проявляется снижением частоты развития выраженной гипоксии плода, потребовавшей досрочного родоразрешения, на 10,6%; снижением частоты преждевременных родов на 18,1%; уменьшением неонатальной заболеваемости детей пациенток с умеренной преэклампсией на 22,4%, частоты развития церебральной ишемии I–II степени у новорожденных на 13,2%, синдрома дыхательных расстройств новорожденного на 5,9%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У беременных, относящихся к группе риска развития преэклампсии, целесообразно определение в крови уровня маркеров эндотелиальной дисфункции (метаболитов оксида азота, эндотелина - 1, тромбоспондина, тромбомодулина и молекул межклеточной адгезии) методом иммуноферментного анализа для своевременного установления диагноза умеренной преэклампсии и в качестве критерия перехода умеренной преэклампсии в тяжелую преэклампсию.

2. Для ранней диагностики умеренной преэклампсии и перехода умеренной преэклампсию в тяжелую ПЭ рекомендовано применение ультразвуковой манжеточной пробы. Снижение эндотелийзависимой вазодилатации до $9,2 \pm 0,82\%$ нужно рассматривать как признак умеренной преэклампсии; снижение эндотелийзависимой вазодилатации до $6,4 \pm 0,4\%$ - как индикатор тяжелой преэклампсии.

Методика проведения манжеточной пробы. Плечевая артерия визуализируется на аппарате Voluson e8 Expert (Великобритания, 2013) с помощью линейного датчика (частота 5–10 МГц). В исходном состоянии измеряется диаметр плечевой артерии и максимальная линейная скорость кровотока в ней. Затем путем наложения манжеты тонометра создается давление, превышающее исходное на 50 мм. рт. ст., в течение трех минут. После снятия манжеты и восстановления кровотока в течение первых 10–15 секунд измеряется максимальная линейная скорость кровотока в плечевой артерии, через 60 секунд – ее диаметр. Затем рассчитывается эндотелийзависимая дилатация плечевой артерии. Этот показатель равен отношению прироста диаметра плечевой артерии после пробы к ее диаметру до пробы, выражается в процентах.

3. Беременным с умеренной преэклампсией рекомендуется использовать в составе комплексной терапии вместо Допегита небиволол в дозе 2,5–5 мг в сутки однократно.

Основанием для включения в терапию небиволола является клиническая картина умеренной преэклампсии в сочетании со снижением содержания метаболитов оксида азота в крови до $19,5 \pm 1,94$ мкМ/л, возрастанием концентрации эндотелина-1 до

$0,9 \pm 0,10$ мМ/мл, тромбоспондина до $2,8 \pm 0,25$ нг/мл и молекул межклеточной адгезии до $352 \pm 30,5$ пг/мл, снижение степени эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии до $9,2 \pm 0,82\%$ и повышение скорости кровотока в плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии при проведении манжеточной пробы до $132 \pm 7,9$ см/сек.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. О состоянии коагуляционного звена системы гемостаза при гестозе / О.Н. Сергеева, Т.Н. Глухова, Е.В. Понукалина // **Фундаментальные исследования.** – 2013. – № 12, ч. 2. – С. 327–330.
2. Особенности клеточного состава периферической крови у беременных с гестозом / О.Н. Сергеева, Т.Н. Глухова, Е.В. Понукалина // **Современные проблемы науки и образования.** – 2013. – № 6.
Http:// www.science-education.ru/113-11337 (дата обращения: 27.05.2014).
3. Патоморфологические изменения плаценты при гестозе / О.Н. Сергеева, Т.Н. Глухова, Е.В. Понукалина // **Международный журнал экспериментального образования.** – 2014. – №5, ч.2. – С. 46–47.
4. Значение нарушений гуморальной регуляции сосудистого тонуса при гестозе / О.Н. Сергеева, Т.Н. Глухова, Е.В. Понукалина // **Международный журнал экспериментального образования.** – 2014. – №5, ч. 2.– С. 47.
5. О состоянии регионарного кровотока при гестозе различной степени тяжести / О.Н. Сергеева, Т.Н. Глухова, Е.В. Понукалина // **Международный журнал экспериментального образования.** – 2014. – №5, ч.2. – С.47–48.
6. Значение определения ряда биохимических параметров в оценке тяжести течения гестоза / О.Н. Сергеева, Т.Н. Глухова, Е.В. Понукалина // **Международный журнал экспериментального образования.** – 2014. – №5, ч. 2. – С.45–46.
7. Совместные научные исследования акушеров-гинекологов и патофизиологов Саратова в решении проблем этиологии, патогенеза, диагностики и лечения гестоза / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, Т.Н. Глухова, О.Н. Сергеева // **Интегративные исследования в медицине: мат. III Всероссийской науч.-практ. конференции.** – Саратов.- 2014. - С. 13-15.
8. О взаимосвязи изменений показателей периферической крови и тяжести течения гестоза / О.Н. Сергеева, И.Е. Рогожина, Т.Н. Глухова, Е.В. Понукалина // **Мать и дитя: мат. XV Всерос. форума.** – М., 2014. – С.167–168 .
9. Возможности использования показателей коагуляционного гемостаза для оценки тяжести течения гестоза / О.Н. Сергеева, И.Е. Рогожина, Т.Н. Глухова, Е.В. Понукалина // **Мать и дитя: мат-лы XV Всерос. форума.**– М., 2014. – С.168–169.
10. О значении эндотелиальной дисфункции в патогенезе гестоза / О.Н. Сергеева, Т.Н. Глухова, Е.В. Понукалина // **Мать и дитя: мат. XV Всерос. форума.** – М., 2014. – С.45.
11. О взаимосвязи тяжести клинических проявлений преэклампсии и характера количественных и качественных показателей периферической крови / О.Н. Сергеева, Н.П. Чеснокова, Т.Н. Глухова, Е.В. Понукалина // **Мать и дитя: мат. VIII регионального науч. форума.** – Сочи, 2015.– С. 57–58.
12. Дисфункция эндотелия при гестозе, методы ее диагностики / Т.Н. Глухова, Е.В. Понукалина, О.Н. Сергеева // **Реализация программы «Качество жизни (здоровье)» в акушерстве, гинекологии и перинатологии: сб. материалов**

Российской науч.-практ. конф. с междунар. участием – Саратов, 2015. 1 эл. опт. диск (CD-ROM).

13. **Патогенетическая взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и нарушений коагуляционного потенциала крови при беременности, осложненной развитием преэклампсии / О.Н. Сергеева, Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, И.Е. Рогожина, Т.Н. Глухова // Вестник РАМН. –2015. –Т. 70, №5. – С. 599–603.**

14. Современные представления о патогенезе гестоза как совокупности типовых патологических процессов и патологических состояний, осложняющих течение беременности / Т.Н. Глухова, Н.П. Чеснокова, И.Е. Рогожина, О.Н. Сергеева // Научное обозрение. –№2. –2016.–С.12–32.

15. **Функциональное состояние сосудистой стенки у беременных с преэклампсией на фоне терапии с включением небиволола / О.Н. Сергеева, Т.Н. Глухова, И.Е. Рогожина // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – №2. – С.199– 205.**

16. Патогенетическая значимость нарушений иммунного и цитокинового статусов в развитии осложнений гестационного периода / О.Н. Сергеева, Т.Н. Глухова, Н.П. Чеснокова // Цитокины, биологическая роль в развитии реакций адаптации и повреждения в условиях нормы и патологии различного генеза // под общ. ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой.– Саратов: Изд-во Сарат. гос.мед. ун-та, 2016.– 448 с.

17. О роли нарушений иммунологического статуса беременных в развитии преэклампсии / О.Н. Сергеева, Т.Н. Глухова, Н.П. Чеснокова // Типовые патологические процессы как основа патогенеза болезней различной этиологии / под общ. ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой. – Саратов: Изд-во Сарат. гос. мед. ун-та, 2017. – 536 с.

Список принятых сокращений

АПТВ - активированное парциальное тромбопластиновое время

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

ГУЗ КПЦСО - ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области»

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИФА- иммуноферментный анализ

КТГ- кардиотокография

ИВЛ –искусственная вентиляция легких

ИР- индекс резистентности

ОРИТ –отделение реанимации и интенсивной терапии

САД – систолическое артериальное давление

ПТИ- протромбиновый индекс

ПЭ – преэклампсия

РДС - респираторный дистресс-синдром

ЭЗВД –эндотелийзависимая вазодилатация

nCPAP –метод неинвазивной респираторной поддержки

ЭТ – эндотелин

АД – артериальное давление

ВСК – время свертываемости крови

Научное издание

Сергеева Ольга Николаевна

***ЗНАЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ
В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ
И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ
КОРРЕКЦИИ***

Автореферат

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

Подписано в печать 25.05.2018
Формат 60x84 1/16 Гарнитура Таймс
Тираж 100 экз. Объем 1 усл.-п.л.
Заказ №