

*На правах рукописи*

**БЛОЩИНСКАЯ  
Ирина Анатольевна**

**Функциональное состояние сосудистого эндотелия и  
нарушения микроциркуляции при беременности,  
осложненной гестозом и влияние на них  
нормобарической гипокситерапии**

14.00.01 – акушерство и гинекология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой  
степени доктора медицинских наук

Томск - 2003

Работа выполнена в Дальневосточном государственном медицинском университете МЗ РФ (г. Хабаровск)

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук,  
профессор Пестрикова Татьяна Юрьевна

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук,  
профессор Пасман Наталья Михайловна

доктор медицинских наук,  
профессор Удут Владимир Васильевич

доктор медицинских наук,  
Михеенко Галина Александровна

**Ведущая организация**

Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН  
(г. Москва)

Защита состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2003 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при Сибирском государственном медицинском университете по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского медицинского университета (634050, г. Томск, пр. Ленина, 107).

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2003 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Герасимов А.В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Гестоз второй половины беременности до настоящего времени является одной из самых актуальных проблем современного акушерства. Несмотря на многочисленные исследования по проблеме гестоза и внимание, которое уделяется этому, одному из самых грозных осложнений беременности на Российских и Международных симпозиумах и съездах акушеров-гинекологов, частота его неуклонно растет, не имея тенденции к уменьшению, и составляет от 17 до 25% (Токова З.З., Фролова О.Г., 1998; Савельева Г.М. с соавт., 1999; Репина М.А., 2000; Кулаков В.И. с соавт., 2001, 2002; Серов В.Н. с соавт., 2001; Савельева Г.М., 2003; Bonnar J., 1994; Brennecke S.P., 1994; Fournier A. et al., 1995; Barden A.E., 1999; Dufour P. et al., 2000).

Подчеркивая значимость проблемы гестоза необходимо отметить, что данное осложнение беременности занимает 2–3-е место в структуре материнской смертности (Серов В.Н. с соавт., 2001) Перинатальная заболеваемость детей, родившихся от матерей, перенесших поздний гестоз составляет от 463,0 до 780,0‰, а смертность у них колеблется от 10,0 до 30,0‰ (Савельева Г.М., 1998) Доказано, что перенесенный гестоз способствует формированию хронической патологии почек и гипертонической болезни у матери и оказывает отрицательное влияние на показатели умственного и физического развития ребенка (Кулаков В.И., Мурашко Л.Е., 1998; Савельева Г.М., Шалина Р.И., 1998; Стрижаков А.М. с соавт., 1997, 2001; Brennecke S.P., 1994; Margulies M., Voto L., 1997; Orbak Z et al., 1998; Dufour P. et al., 2000).

Возможности предотвращения позднего гестоза связаны, прежде всего, с выявлением факторов, способствующих формированию данной патологии беременности, изучением механизмов заболевания и доклинической диагностикой на ранних этапах с целью осуществления профилактических и лечебных мероприятий (Быстрицкая Т.С., 1995; Савельева Г.М. с соавт., 1998; Савельева Г.М. с соавт., 1999; Сапрыкин В.Б., 2000; Степанова Р.Н., 2001; Rippman E.T., 1997; Vekay M. et al., 1998).

Согласно современным представлениям, поздний гестоз рассматривается как «болезнь адаптации» со всеми стадиями, присущими общему адаптационному синдрому. Индикаторами развивающегося неблагополучия при воздействии на организм беременной стрессирующих факторов являются состояние иммунной, лимфатической, нейрогуморальной и других систем, ответственных за регуляцию сосудистого тонуса и состояние микроциркуляции (Шалина Р.И., 1997; Серов В.Н. с соавт., 1998; Стрижаков А.Н. с соавт., 1998; Мурашко Л.Е., 1999; Barden A.E. et al., 1999; Bartha J.L. et al., 1999).

Ведущая роль в патогенезе гестоза отводится острому повреждению периферической сосудистой системы. Возникающая гипоперфузия тканей

вследствие вазоконстрикции, гиповолемии, нарушений реологических свойств крови и гиперкоагуляции с развитием ДВС-синдрома, неизбежно приводит к ишемическим повреждениям в тканях различных органов с формированием полиорганной недостаточности (Дюгеев А.Н., 1998; Стрижаков А.Н. с соавт., 1998; Сухих Г.Т. с соавт., 1998; Медвинский И.Д. с соавт., 2000; Макацария А.Д., 2002; Bonnar J., 1994; Margulies M., 1997).

Важное место в этом процессе принадлежит функциональному состоянию эндотелия сосудов, который является одним из главных факторов регуляции сосудистого тонуса, иммунных реакций организма, состояния микроциркуляции и всех ее составляющих (Затейщикова А.А. с соавт., 1998; Ваизова О.Е. с соавт., 2000; Бова А.А., 2001).

На сегодняшний день в патогенезе гестоза остается еще много спорных вопросов. Однако всё большее значение отводится эндотелию сосудов, как фактору, способному объединить основные механизмы, обеспечивающие гомеостаз на уровне микроциркуляции (Кулаков В.И. с соавт., 1995; Зайнулина М.С. с соавт., 1997; Кулаков В.И. с соавт., 1998; Серов В.Н. с соавт., 1998; Репина М.А., 2000). Кроме того, эндотелий, являясь уникальным монослоем клеток, присутствует в основных органах – мишенях (печени, почках, ЦНС, матке, плаценте), изменения в которых при гестозе определяют исход для матери и плода (Милованов А.П., 1999; Сидорова И.С. с соавт., 2000; Милованов А.П. с соавт., 2001; Шмаков Р.Г. с соавт., 2001; Gryglewski R.J., 1993; Friedman S.A. et al., 1995; Conrad K.P. et al., 1999).

Среди многочисленных факторов эндотелиального происхождения безусловными маркерами эндотелиальной дисфункции являются оксид азота, ангиотензин-превращающий фермент, тромбомодулин и фактор фон Виллебранда (Насонов Е.Л. с соавт., 1998; Гомазков О.А., 2000). В последние годы большое значение в развитии эндотелиальной дисфункции отводится эндотелинам, способным как непосредственно, так, и опосредовано, через генерацию оксида азота и образование ангиотензина-II влиять на изменение сосудистого тонуса (Гомазков О.А., 2001). Исследования, ведущиеся в этом направлении при гестозе весьма немногочисленны и крайне противоречивы (Супряга О.М., 1995; Зайнулина М.С. с соавт., 1997; Зозуля О.В. с соавт., 1997; Макацария А.Д. с соавт., 1997; Friedman S.A. et al., 1995; Furuhashi N. et al., 1995; Paarlberg K.M., 1998; Gerova M., 2000).

Связующим звеном между центральными механизмами общего адаптационного синдрома при стрессе и внутриклеточной эндогенной защитой клетки является уникальная система белков теплового шока – HSP70 (Ивашкин В.Т. с соавт., 2001). Система белков HSP70 также служит своеобразным маркером эндотелиальной дисфункции, поскольку, с одной стороны, ее активация находится под влиянием оксида азота, а с другой - она ограничивает гиперпродукцию NO (Малышев И.Ю. с соавт., 1998; Манухина Е.Б. с соавт., 2000; Sharp F.R. et al., 1999; Stuhlmeier K.M., 2000; Samali A., 2001; Zylicz M., 2001). В связи с этим определение белков HSP70 при гестозе на современном этапе является весьма актуальным.

Прижизненное изучение функционального состояния сосудистого

эндотелия при физиологической беременности и гестозе крайне затруднено. Поэтому, использованный нами комплексный подход на основе оценки механочувствительности эндотелия сосудов, определения основных вазоактивных факторов эндотелиального происхождения, исследования факторов регуляции гемокоагуляционного потенциала крови эндотелиального происхождения и особенностей микроциркуляции, открывает новые возможности в понимании патогенетических механизмов гестоза, особенно на его ранней, доклинической стадии.

Использование на доклинической стадии в качестве метода лечения нормобарической оксигенотерапии, позволит осуществить профилактические и лечебные мероприятия этого грозного осложнения беременности.

### **Цель исследования**

Изучить функциональные свойства сосудистого эндотелия и состояние микроциркуляции при неосложненной беременности, в доклинической стадии гестоза и при гестозе, и провести оценку коррекции выявленных нарушений с помощью нормобарической гипокситерапии.

### **Задачи исследования**

1. Оценить эндотелийзависимую вазодилатацию, состояние эндотелиальных факторов регуляции тонуса сосудов и белков теплового шока HSP70 при физиологической беременности.
2. Исследовать в динамике атромбогенные свойства сосудистого эндотелия и микроциркуляцию при неосложненном течение беременности.
3. Выявить изменения эндотелийзависимой вазодилатации, содержания основных факторов регуляции сосудистого тонуса и белков теплового шока HSP70 при беременности, осложненной гестозом.
4. Изучить в динамике показатели различных звеньев системы гемостаза, атромбогенные свойства сосудистого эндотелия и микроциркуляцию у женщин при беременности с гестозом.
5. Определить критерии, характеризующие нарушения атромбогенных, вазорегулирующих свойств сосудистого эндотелия, а также белков теплового шока HSP70 и микроциркуляции на доклинической стадии развития гестоза.
6. Проанализировать влияние периодической адаптации к гипоксии (нормобарической гипокситерапии) на клиническую эффективность, состояние атромбогенных, вазоактивных свойств сосудистого эндотелия, содержание белков теплового шока и микроциркуляцию у беременных на доклинической стадии развития гестоза.

## **Научная новизна**

Впервые проведена комплексная оценка атромбогенных, вазорегулирующих свойств сосудистого эндотелия и состояния микроциркуляции у здоровых беременных и при беременности, осложнённой гестозом.

Впервые дана математическая оценка состояния МКЦ в сосудах бульбарной конъюнктивы и предложен способ прогнозирования развития позднего гестоза на основе расчета прогностического индекса  $Z$ .<sup>1</sup>

Впервые получены сведения о состоянии эндотелийзависимой вазодилатации при физиологической беременности и различных клинических вариантах гестоза.

На основании комплексного изучения основных маркеров эндотелиальной дисфункции (оксида азота, эндотелина-1,2, ангиотензин-превращающий фермента, индексов атромбогенности, эндотелийзависимой вазодилатации) показано, что формирование дисфункции эндотелия происходит уже на доклинической стадии гестоза

Впервые изучена роль белков HSP70 при адаптации организма к физиологической беременности и при гестозе.

Впервые дана оценка влияния периодической адаптации к гипоксии (нормобарической гипокситерапии) на формирующуюся на доклинической стадии гестоза эндотелиальную дисфункцию.

## **Практическая значимость**

На основе математического анализа данных биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы разработан способ доклинической диагностики гестоза, позволяющий определить признаки эндотелиальной дисфункции за 14-18 недель до появления клинических симптомов гестоза, выделить группу беременных высокого риска развития гестоза и своевременно провести профилактические мероприятия.

С целью коррекции эндотелиальной дисфункции на доклинической стадии гестоза предложен метод нормобарической гипокситерапии и доказана его клиническая эффективность.

Наряду с другими методами, данные биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы, показатели атромбогенных свойств сосудистого эндотелия и эндотелийзависимой вазодилатации могут быть использованы в качестве одного из критериев эффективности проводимой терапии при гестозе.

Полученные новые данные о патогенезе гестоза помогут в разработке новых методов патогенетической терапии эндотелиальной дисфункции на доклинической стадии гестоза и в период его клинических проявлений.

---

<sup>1</sup> «Способ доклинического прогнозирования развития гестоза беременных» (патент на изобретение № 2207798 от 10.07.2003 года. (Соавт. Давидович И.М., Жмеренецкий К.В., Паршина Т.А.)

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. При физиологической беременности функциональное состояние сосудистого эндотелия носит адаптационно-приспособительный характер, обеспечивая динамическое равновесие между свертыванием и фибринолизом, вазоконстрикцией и вазодилатацией. Это проявляется его высоким атромбогенным потенциалом, сохранением механочувствительности, повышенным уровнем NO на фоне низкого содержания ЭТ-1,2, что в конечном итоге способствует поддержанию адекватной микроциркуляции.

2. Гестоз беременных связан с развитием эндотелиальной дисфункции, основными проявлениями которой являются дисбаланс вазоактивных факторов в виде дефицита NO на фоне увеличения активности АПФ и уровня ЭТ-1,2, что сопровождается значительным снижением или извращением реакции механочувствительности эндотелия. Происходит угнетение атромбогенного потенциала сосудистого эндотелия и возрастание его прокоагулянтных свойств с формированием претромботического состояния. Все это сопровождается значительными расстройствами в различных отделах микроциркуляторного русла, а также возрастанием в кровотоке белков теплового шока HSP70, свидетельствующее о глубине поражения сосудистого эндотелия при гестозе.

3. Формирование эндотелиальной дисфункции происходит ещё на доклинической стадии гестоза и характеризуется дисбалансом содержания вазоактивных субстанций, в первую очередь дефицитом NO, а также снижением активности АПФ, сменой атромбогенного потенциала сосудистого эндотелия на прокоагулянтный и нарушениями микроциркуляции в основном за счет внутрисосудистых изменений.

4. Применение у беременных группы риска на доклинической стадии гестоза нормобарической гипокситерапии способствует адаптации организма к мягким гипоксическим стимулам, что приводит к нормализации функционального состояния сосудистого эндотелия и предотвращает в дальнейшем появление клинических признаков гестоза.

## **Реализация результатов работы**

Результаты исследования внедрены в работу женских консультаций № 1, № 4, № 6, № 1 МУЗ «Городская больница № 11», МУЗ «Родильный дом № 1» и observationalного родильного отделения МУЗ «Городская больница № 11» г. Хабаровска.

Новые данные о функциональном состоянии эндотелия сосудов при физиологической беременности, гестозе и его доклинической стадии, о возможности ранней диагностики гестоза нашли отражение в лекционных курсах и практических занятиях со студентами старших курсов, врачами-интернами и клиническими ординаторами на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ДВГМУ.

## **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практической конференции, посвященной 40-летию санатория «Уссури» (Хабаровск, декабрь, 2001); на 3-ей международной научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, март, 2002); на 2-ой международной конференции «Микроциркуляция и ее возрастные изменения» (Киев, май, 2002); на региональной конференции по проблеме артериальной гипертензии (Владивосток, Находка, август, 2002); на симпозиуме с международным участием «Доказательная медицина – основа здравоохранения» (Хабаровск, октябрь, 2002); на заседании Хабаровского краевого общества акушеров-гинекологов (Хабаровск, декабрь, 2002); на X Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, апрель, 2003); на V Российском форуме «Мать и дитя» (Москва, октябрь, 2003); на Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, октябрь, 2003).

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 39 печатных работ, в том числе 27 в центральной печати, 1 за рубежом и 1 монография.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 260 страницах машинописи и состоит из введения, 5 глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Она документирована 47 таблицами и 31 рисунком, список литературы включает 494 источника, из них 254 отечественных и 240 иностранных авторов.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Работа осуществлена в три этапа.

На I-ом этапе обследованы (сплошным набором) 241 беременная женщина из вставших на учет в женских консультациях г. Хабаровска.

Всем беременным кроме обязательного обследования в соответствии с отраслевыми стандартами в акушерстве (Кулаков В.И., 1999), во II и III триместрах гестации были выполнены специальные лабораторные и инструментальные исследования, включившие в себя определение некоторых показателей системы гемостаза, атромбогенных и вазорегулирующих свойств сосудистого эндотелия, эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии и биомикроскопию сосудов бульбарной конъюнктивы.

Для ретроспективного анализа отобрано 126 женщин (остальные исключены из-за отклонений, не связанных с гестозом). По характеру

течения беременности и родов из них было сформировано 2 группы: **группа сравнения** – ГС (82 здоровых беременных женщин в возрасте от 18 до 36 лет, в среднем -  $25,8 \pm 4,2$ ) и **основная группа** – ОГ (44 беременных с гестозом в возрасте от 18 до 36 лет, в среднем -  $24,1 \pm 3,4$ ). В качестве контроля (КГ) обследовано 16 здоровых небеременных женщин в возрасте от 20 – 25 лет.

Сравнительная оценка показателей системы гемостаза, функционального состояния сосудистого эндотелия и микроциркуляции у женщин этих групп во II (ретроспективно - Рт) и III триместрах позволила предложить в качестве скрининга прогнозирования развития позднего гестоза «индекс-Z», рассчитанный при биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы.

На II-ом этапе работы обследовано 174 беременных, вставших на учет в тех же женских консультациях города. Исследования проводились во II триместре с использованием тех же методов и в том же объеме, что на I этапе работы. В проспективный (Пр) анализ включено 95 женщин (остальные исключены из-за отклонений, не связанных с гестозом), которые в I половине беременности с помощью предложенного способа диагностики были разделены на две группы: **группа прогноза нормального течения беременности** – ЗП-Пр (46 женщин) и **группа прогноза (доклиническая стадия) развития гестоза РП-Пр** (49 женщин).

Проанализированные результаты проспективного и ретроспективного этапов исследования, а также дальнейшее наблюдение за течением беременности и родов позволили подтвердить возможность прогнозирования развития позднего гестоза у женщин в первой половине беременности с помощью микроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы, как метода оценки микроциркуляции и функционального состояния сосудистого эндотелия и оценить его эффективность.

На III-ем этапе работы 27 беременным (РП-Пр1) из группы прогноза развития гестоза, отобранных на II этапе, проведено профилактическое лечение методом прерывистой нормобарической гипокситерапии (НБГТ) в циклически - фракционированном режиме. На этом этапе исследования в качестве группы сравнения использованы данные 22 беременных (РП-Пр2), отказавшихся получать профилактическое лечение. Проанализировано влияние НБГТ на состояние атромбогенных и вазорегулирующих свойств сосудистого эндотелия и микроциркуляцию у беременных на доклинической стадии гестоза. Сопоставлены основные исследуемые показатели, характеризующие состояние сосудистого эндотелия, а также исходы беременности у женщин группы риска развития гестоза (доклиническая стадия), получавших и не получавших профилактическое лечение.

Основные клинические исследования выполнялись на МУЗ «Родильный дом №1», родильного отделения МУЗ «Городская больница № 11», женских консультаций № 1, № 4, № 6 и № 1 от МУЗ «Городская больница № 11», лаборатории гемостаза 301 окружного военного клинического госпиталя г. Хабаровска.

## **Методы исследования**

### **1. Оценка вазорегулирующих свойств сосудистого эндотелия**

Оценку вазорегулирующих свойств сосудистого эндотелия проводили по содержанию вазоактивных факторов эндотелиального происхождения. Содержание эндотелина - 1,2 (ЭТ-1,2) в плазме определяли радиоиммунным методом с помощью коммерческих наборов фирмы «Amersham pharmacia biotech» – RPA 535 (England).<sup>2</sup> Определение активности ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в сыворотке крови проведено флуориметрическим методом Беркелиевой С.Ч., Орехович В.П. (1983).<sup>3</sup> Активность системы оксида азота (NO) оценивали по суммарному содержанию основных метаболитов NO – нитратов и нитритов в плазме крови и суточной моче спектрофотометрическим методом по Moshage H., Kok B., et al. (1995).<sup>4</sup> Определение одного из основных регуляторов образования NO – белков теплового шока (HSP70) в лейкоцитах и плазме крови проводили методом вестерн-блот анализа с использованием реактивов и оборудования фирмы «Bio-Rad», USA.<sup>5</sup>

**2. Исследование эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии**<sup>6</sup> осуществляли неинвазивным ультразвуковым методом, предложенным D.Celermajer et al. (1992) с помощью линейного датчика 7,5 МГц на аппарате «Simens Sonoline 1700». Измерения проводили в триплексном режиме (В-режим с цветным доплеровским картированием потока и спектральным анализом доплеровского сдвига частот). Исходно измеряли диаметр плечевой артерии и максимальную скорость кровотока в ней. После создания «реактивной гиперемии» повторно определяли диаметр артерии и скорость кровотока в ней. Изменение диаметра и скорости кровотока в артерии после окклюзии оценивали в процентах.

### **3. Исследование показателей системы гемостаза**

Подсчет количества тромбоцитов в крови при фазовом контрасте в камере Горяева. Спонтанная агрегация тромбоцитов (САТ) методом К.К. Wu & J.C. Ноак (1974) в модификации S.K. Bowry (1985). Фактор Виллебранда (ФВ) методом Evance (1977) в модификации О.А. Цыгулевой, К.М. Бишевского и А.Г. Архипова (1980) на основании ристомидин-агглютинации фиксированных формалином донорских тромбоцитов. Активированное парциальное тромбoplastиновое время (АПТВ) и протромбиновое время

<sup>2</sup> Определение проводили в лаборатории радиоиммунных методов исследования НИИ кардиологии им. Мясникова, г. Москва, зав. лабораторией д.м.н., профессор Масенко В.П.

<sup>3</sup> Реактивы предоставлены зав. лабораторией НИИ биологической и медицинской химии, г. Москва, д.б.н., профессором Елисейевой Ю.Е.

<sup>4</sup> Исследование приводили в лаборатории регуляторных механизмов адаптации НИИ общей патологии и физиологии, г. Москва, зав. лабораторией, д.б.н., профессор Манухина Е.Б.

<sup>5</sup> Исследование приводили в лаборатории стресса и адаптации НИИ общей патологии и физиологии, г. Москва, зав. лабораторией, д.б.н., профессор Малышев И.Ю.

<sup>6</sup> Исследование приводили совместно с врачом-кардиологом высшей категории, к.м.н. Т.А. Петричко на базе ОФД ММУ №3 им. С.К. Нечепалева г. Хабаровска.

(ПТВ) по стандартным методикам. Фибриноген в плазме по методу Р.А. Рутберг. Антитромбин-III (А-III) по методу U. Abildgaard в модификации К.М. Бишевского (1983) по остаточной тромбиновой активности в бедной тромбоцитами плазме после ее тепловой дефибринации. Активность Протеина С (PrC) с помощью набора реагентов «Парус-тест» фирмы «Технология-стандарт» г. Барнаул. Лизис эуглобулинов (ЛЭ) по Коваржику. Лизис эуглобулинов, активированный стрептазой (ЛИС) с расчетом индекса резерва плазминогена (ИРП) по методу В.Г. Лычева и А.Е. Дорохова (1981). XIIa-зависимый фибринолиз (XIIa-f) по Г.Ф. Еремину и А.Г. Архипову (1982). Для выявления тромбинемии использован орто-фенантролиновый тест (ОФ-тест) по В.А. Елыкомову и А.П. Момоту (1987).

**4. Исследование атромбогенных свойств сосудистого эндотелия** проводили с помощью «манжеточной пробы», предложенной В.П. Балуда и соавт. (1987, 1992). Принцип метода заключается в моделировании локальной кратковременной ишемии, что приводит к возникновению венозного застоя и высвобождению из сосудистого эндотелия простациклина, активаторов фибринолиза и других факторов. При выполнении «манжеточной пробы» исследовали следующие показатели системы гемостаза: САТ, ФВ, А-III, PrC, ЛЭ, ЛИС, XIIa-f. Индексы атромбогенности (ИА) рассчитывали, как соотношение показателей до и после венозной окклюзии.

### **5. Исследования микроциркуляции<sup>7</sup> и агрегации эритроцитов**

Микроциркуляцию изучали методом фотобиомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы, для этого использовали щелевую лампу «ЩЛ-46» на один из окуляров которой крепилась фотонасадка. Для дополнительного освещения объекта в момент съемки применяли импульсную лампу-вспышку «Луч-70» мощностью 100 Дж. Исследование проводили в положении сидя.

Диаметры, длину и количество микрососудов на единице площади поверхности измеряли с помощью градуированного окуляр-микрометра или морфометрической сетки под визуальным контролем при биомикроскопии или на фотоснимке с известным увеличением при биомикрофотографии. Результаты каждого исследования заносили в специально разработанный протокол. Все признаки, характеризующие состояние микроциркуляторного русла разделяли на 3 группы и рассчитывали конъюнктивальные индексы (КИ) по балльной шкале, разработанной В.С. Волковым и соавт. (1976):

1. Внесосудистые конъюнктивальные индексы (КИ<sub>1</sub>) – периваскулярная отечность конъюнктивы, проявляющаяся мутным фоном и сглаженностью контуров сосудов, а также кровоизлияния, гемосидероз и липоидоз.

2. Внутрисосудистые конъюнктивальные индексы (КИ<sub>2</sub>) – внутрисосудистая агрегация эритроцитов (сладж-феномен), скорость и характер кровотока (остановки, необратимая блокада, ретроградный).

<sup>7</sup> Исследование приводили совместно с ассистентом кафедры факультетской терапии ДВГМУ, к.м.н. Жмеренецким К.В. на базе МУЗ «Родильный дом №1».

3. Сосудистые конъюнктивальные индексы (КИ<sub>3</sub>) - неравномерность калибра, извитость, аневризмы, развитие артериовенулярных анастомозов, соотношение диаметров артериол и венул.

Каждому признаку в зависимости от его выраженности и распространенности присваивали 1 или 2 балла, отсутствие признака – 0 баллов. Подсчитывали сумму баллов для каждой группы признаков и общий конъюнктивальный индекс (КИ<sub>0</sub>), на основании чего делали заключение о состоянии микроциркуляторного русла в целом.

Индуцированную агрегацию эритроцитов изучали фотоэлектроколориметрическим методом G. Born (1964) в модификации В.А. Люсова и соавт. (1993).

Обработку полученных результатов проводили с применением методов вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 5.0» (StatSoft Inc.). В сравниваемых группах определяли среднюю величину (M), ошибку средней величины ( $\pm m$ ), при необходимости рассчитывали критерий  $\chi^2$  и коэффициент корреляции рангов Спирмена. Достоверность данных оценивали по критерию Стьюдента (t) и значению вероятности (p).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Характеристика клинических наблюдений

Мы проанализировали течение беременности и родов у 82 женщин с физиологической беременностью (ГС - группа сравнения), обследованных на I этапе работы, и у 73 женщин с поздним гестозом (ОГ - основная группа), обследованных на I, II и III этапах исследования. Оценка степени тяжести гестоза проводилась по шкале С. Гоеске, дополненной Г.М. Савельевой с соавт., 1997. Легкая степень наблюдалась у 38 (52,05%) женщин, средняя степень - у 30 (41,10%), тяжелая степень - у 5 (6,85%). Появление клинических симптомов гестоза в 30 - 34 недели беременности отмечено у 18 (24,66%) женщин, в 34 - 38 недель - у 40 (54,79%) женщин, в 38 недель и до родов - у 15 (20,55%) женщин. Первым симптомом гестоза у 54 (73,97%) беременной были отеки, а у 19 (26,03%) - артериальная гипертензия. Протеинурия наблюдалась у 23 (31,51%) беременных с гестозами. Так называемых «чистых» форм гестоза, было 7 (9,59%) случаев, «сочетанных» форм - 66 (90,41%). Гестоз был длительно текущим у 13 (17,81%) беременных.

Беременность завершилась родами в срок у 82 (100%) женщин группы сравнения и 65 (89,04%) женщин основной группы, преждевременные роды - у 8 (10,96%) женщин с гестозом. Операция кесарево сечение проведена 9 (11,0%) беременным в группе сравнения и 18 (24,66%) беременным основной группы. Среди показаний в основной группе было сочетание тяжелого течения гестоза и декомпенсированной формы фето-плацентарной недостаточности – 3 (16,67%) случая, субкомпенсированная форма фето-

плацентарной недостаточности в сочетании с аномалией родовой деятельности – 3 (16,67%) случая, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – 2 (11,11%) случая.

Родилось живыми в группе сравнения – 82 (100 %) новорожденных и в основной группе – 73 (100%). В асфиксии легкой степени – 2 (2,4%) и 11 (15,07%) новорожденных в ГС и ОГ соответственно, в асфиксии тяжелой степени родилось 4 (5,48%) ребенка из ОГ.

У женщин основной группы задержку внутриутробного развития по диспластическому типу имели 17 (23,29%) новорожденных, симметричную форму задержки внутриутробного развития II степени тяжести имели 2 новорожденных. В группе сравнения данной патологии не было.

Из 49 женщин, отобранных на II этапе исследования в группу высокого риска (доклиническая стадия) развития гестоза 27 женщин получали профилактическое лечение методом НБГТ в кабинете «Горный воздух» с использованием гипоксикатора «Эльбрус-10А» (НОЦ «Горный воздух», г. Москва) в течение 10 дней в циклично-фракционированном режиме путем вдыхания газовой смеси, содержащей 11% кислорода и 89% газообразного азота в течение от 3 до 60 минут суммарно за сеанс. Профилактический курс проводился в сроке 16 – 20 недель.

## **СОСТОЯНИЕ ГЕМОСТАЗА, АТРОМБОГЕННЫХ И ВАЗОРЕГУЛИРУЮЩИХ СВОЙСТВ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ**

У женщин с физиологическим течением беременности в III триместре выявлено повышение САТ и увеличение коагуляционного потенциала крови при сохранении достаточной активности А-III и ПрС (табл. 2). Отмечено достоверное снижение активности XIIa-f, другие показатели фибринолитической системы существенно не отличались от контроля.

При ретроспективном сравнении результатов с показателями II триместра у этих беременных отмечено, что во II триместре также наблюдалось повышение САТ, ускорение АПТВ и ПТВ, но количество фибриногена было достоверно меньше. Активация естественных антикоагулянтов выражалась не только в потреблении ПрС, но и А-III. Снижение активности XIIa-f было менее выраженным.

Выявленные изменения в системе гемостаза при физиологической беременности расцениваются как «циркуляторная адаптация системы гемостаза» организма женщины к гестационному процессу, направленная на обеспечение адекватного кровоснабжения фетоплацентарного комплекса и предотвращение развития тяжелых кровотечений в родах (Макацария А.Д., Мищенко А.Л., 1997; Шевлюкова Т.П. с соавт., 1998; Шмаков Р.Г. с соавт., 2003).

При изучении атромбогенных свойств сосудистого эндотелия у здоровых беременных (ГС) в III триместре отмечено умеренное снижение по

сравнению с контролем его антиагрегационной активности при достаточно высокой антикоагулянтной и сохраненной фибринолитической активности. Тромборезистентность сосудов у этих же беременных во II триместре существенно не отличались от показателей III триместра (рис. 2). Следовательно, несмотря на снижение антиагрегационной активности сосудистого эндотелия, сохранялся необходимый баланс коагуляционных и ингибиторных механизмов, что компенсировало гиперактивность системы гемостаза, возникающую во II триместре, предотвращало патологическую активацию свертывания крови в III триместре беременности и препятствовало срыву адаптивных изменений гемостаза по типу патологического внутрисосудистого свертывания крови.

Изучение основных вазорегулирующих субстанций при физиологической беременности показало, что на фоне достоверного уменьшения содержания одного из основных прессорных факторов ЭТ-1,2 как во II (ЗII-Рт), так и в III триместре (ЗIII) и увеличение активности АПФ к III триместру физиологической беременности, отмечен достоверный рост содержания метаболитов NO в суточной моче как во II так и особенно в III триместре, являющегося основным депрессорным фактором в регуляции сосудистого тонуса. Увеличение активности АПФ в III триместре физиологической беременности нами расценено как механизм защиты от гиперпродукции оксида азота (рис. 1).

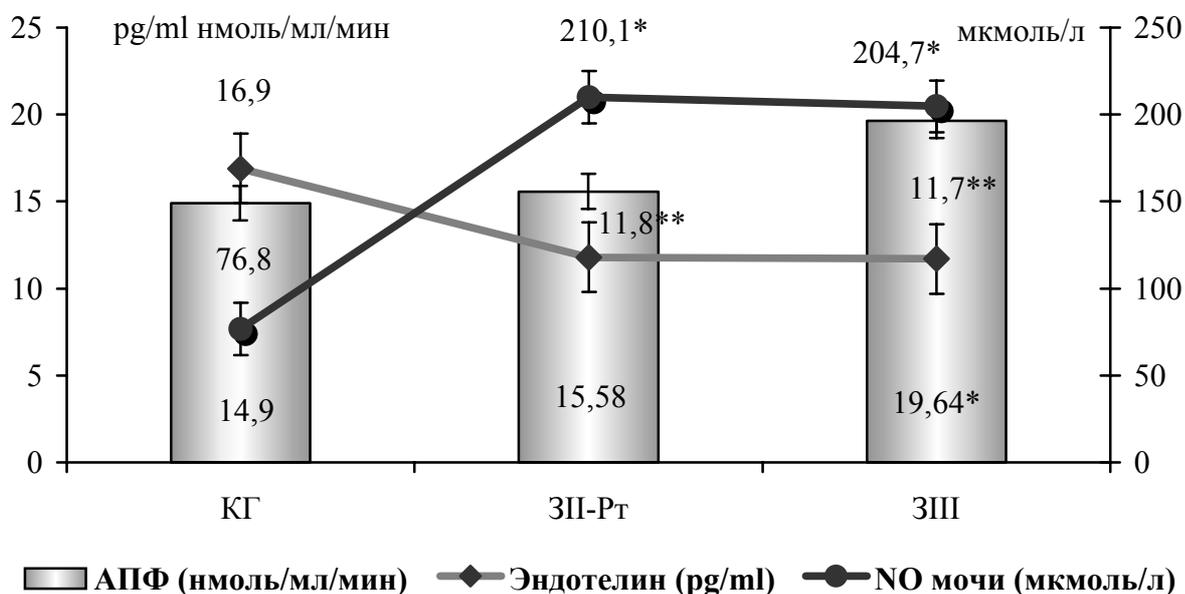


Рис. 1. Содержание ЭТ-1,2 плазмы, активных метаболитов NO мочи и активности АПФ сыворотки крови у здоровых беременных во II и III триместрах. \* - различия статистически достоверны ( $p < 0,05$ ) относительно показателя КГ. \*\* - различия статистически достоверны ( $p < 0,01$ ) относительно показателя КГ.

Ограничению гиперпродукции NO способствовал также плавный рост HSP70 в лейкоцитах и плазме крови. HSP70 играет важную роль при

адаптации организма к беременности, как связующее звено между внутриклеточной эндогенной системой защиты и центральными механизмами адаптации. Он играет ключевую роль в переходе от срочного этапа адаптации к долговременному (Малышев И.Ю. с соавт., 1998; Ивашкин В.Т. с соавт., 2001; Malyshev I.Yu. et al., 2000).

Установлено, что у здоровых беременных исходный показатель среднего диаметра плечевой артерии достоверно больше, чем в контроле ( $3,88 \pm 0,09$  и  $2,95 \pm 0,12$  мм соответственно,  $p < 0,05$ ), достоверно выше была и скорость кровотока ( $0,60 \pm 0,02$  и  $0,37 \pm 0,03$  мм/мин,  $p < 0,05$ ). Изучение ЭЗВД плечевой артерии в группе сравнения в III триместре показало те же закономерности, что и у здоровых небеременных женщин. Через 15 сек после фазы «реактивной гиперемии» происходило достоверное увеличение диаметра плечевой артерии в среднем на  $12,3 \pm 1,8\%$  и возрастание скорости кровотока в ней в среднем на  $78,9 \pm 13,8\%$  по сравнению с исходным состоянием. Ретроспективный анализ ЭЗВД у этих же беременных во II триместре не выявил принципиальных различий в приросте диаметра артерии и скорости кровотока по сравнению с показателями III триместра.

Подобное состояние артериального русла является физиологически необходимым, поскольку обеспечивает адекватный кровоток для плода при беременности

Сопоставление данных ЭЗВД и содержания основных прессорных и депрессорных факторов позволило нам выявить тот факт, что чем больше скорость кровотока, а значит, и напряжение сдвига на эндотелий, тем меньше сосуд реагирует на сосудосуживающие факторы. Таким образом, при физиологической беременности сосудистый эндотелий осуществляет строгий баланс между различными факторами, регулирующими тонус сосудов и поддерживающими оптимальное «жидкое» состояние текущей по мелким сосудам крови.

Подтверждением этому служит нормальное состояние МКЦ русла сосудов бульбарной конъюнктивы, которое у женщин с физиологической беременностью не отличалось от КГ. У здоровых беременных как во II так и в III триместре, полностью отсутствовали внесосудистые расстройства. В артериолах, венулах и капиллярах наблюдался равномерный ток крови, не встречалась внутрисосудистая агрегация эритроцитов, что совпадало с неизменной их агрегационной активностью. Сохранялась нормальная извитость сосудов, соотношение диаметров артериол и венул, а так же количество функционирующих капилляров на одном  $\text{мм}^2$  поверхности конъюнктивы. Единственным отличием от показателей женщин КГ было увеличение диаметра венул ( $p < 0,05$ ), при этом  $\text{КИ}_0$  всегда был ниже 7 баллов (табл. № 1). Поскольку МКЦ в бульбарной конъюнктиве отражает общее состояние микроциркуляции в организме, можно считать, что аналогичные процессы происходят и в других органах и системах здоровых беременных женщин.

Показатели биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы у здоровых беременных (группа сравнения) во II и III триместрах

Показатели	Контроль (n=16)	Группа сравнения		P
		II триместр (n=19)	III триместр (n=24)	
КИ <sub>1</sub>	0	0	0	0
КИ <sub>2</sub>	2,86±0,57	3,16±0,60	4,13±0,55	>0,5
КИ <sub>3</sub>	2,13±0,49	3,00±0,54	2,79±0,37	>0,5
КИ <sub>0</sub>	5,06±0,91	6,21±1,11	6,92±0,88	>0,5
dA(мкм)	16,3±0,7	15,4±0,2	15,1±0,5	>0,5
dV(мкм)	27,2±0,8	30,1±0,5*	30,8±1,1*	>0,5
A/V	0,58±0,04	0,52±0,01	0,51±0,02	>0,5
Кап/мм <sup>2</sup>	5,9±0,3	5,1±0,1	4,9±0,1	>0,5

Условные обозначения:

\* – достоверно  $p < 0,05$  против контроля

p – степень достоверности между показателями II и III триместра

Таким образом, адекватный микрокровооток является зеркальным отражением нормального функционального состояния сосудистого эндотелия при физиологической беременности.

### **СОСТОЯНИЕ ГЕМОСТАЗА, АТРОМБОГЕННЫХ И ВАЗОРЕГУЛИРУЮЩИХ СВОЙСТВ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ГЕСТОЗОМ**

При изучении некоторых параметров гемостаза и атромбогенных свойств сосудистого эндотелия мы не выявили достоверных различий в показателях в зависимости от степени тяжести и варианта клинического течения гестоза, поэтому анализ был проведен в целом по основной группе.

У женщин с гестозом в III триместре (ГIII) наблюдалось достоверное снижение числа тромбоцитов по сравнению со здоровыми беременными. Активация тромбоцитарного звена сопровождалась более выраженной гиперкоагуляцией. Наряду с укорочением АПТВ, отмечено также достоверное укорочение ПТВ. Нарушения в фибринолитической системе проявились удлинением времени ЛЭ, умеренным снижением ИРП и достоверным увеличением времени XIIa-f. Полученные результаты свидетельствовали о нарушении состояния адаптации, срыве механизмов регуляции в системе гемостаза и формировании претромботического состояния, что подтверждалось более высоким содержанием продуктов паракоагуляции по ОФ тесту. Подобные изменения наблюдались у этих женщин и во II триместре.

Ретроспективный сравнительный анализ показателей у беременных основной группы (РП-Рт) и группы сравнения во II триместре (ЗП-Рт) не выявил каких-либо существенных отличий в исследуемых параметрах гемостаза, кроме нарушения процессов фибринолиза, достоверно увеличилось время ХПа-ф. Достоверно повышенным оказалось содержание продуктов паракоагуляции по ОФ тесту (табл. № 2).

Изучение механизма развития гестоза второй половины беременности с позиции формирования системной эндотелиальной дисфункции придает особое значение оценке атромбогенных свойств сосудистого эндотелия.

Повышение активности ФВ у женщин основной группы служило маркером повреждения сосудистого эндотелия, а достоверное увеличение его содержания после «манжеточной пробы» говорило о значительном повреждении сосудистого эндотелия (рис. 2) (Насонов Е.Л. и соавт., 1998; Wagner D.D., 1991; Blann A.D., 1993).

Антиагрегационная активность сосудистого эндотелия оказалась достоверно сниженной по сравнению со здоровыми беременными. На нарушение антикоагулянтных свойств указывало снижение ИА<sub>ПрС</sub>. Отсутствовала адекватная ответная реакция сосудистой стенки при определении ИА<sub>ЛЭ</sub>, ИА<sub>ЛИС</sub> и ИА<sub>ХПа-ф</sub>, что свидетельствовало об угнетении ее фибринолитических свойств (рис. 2).

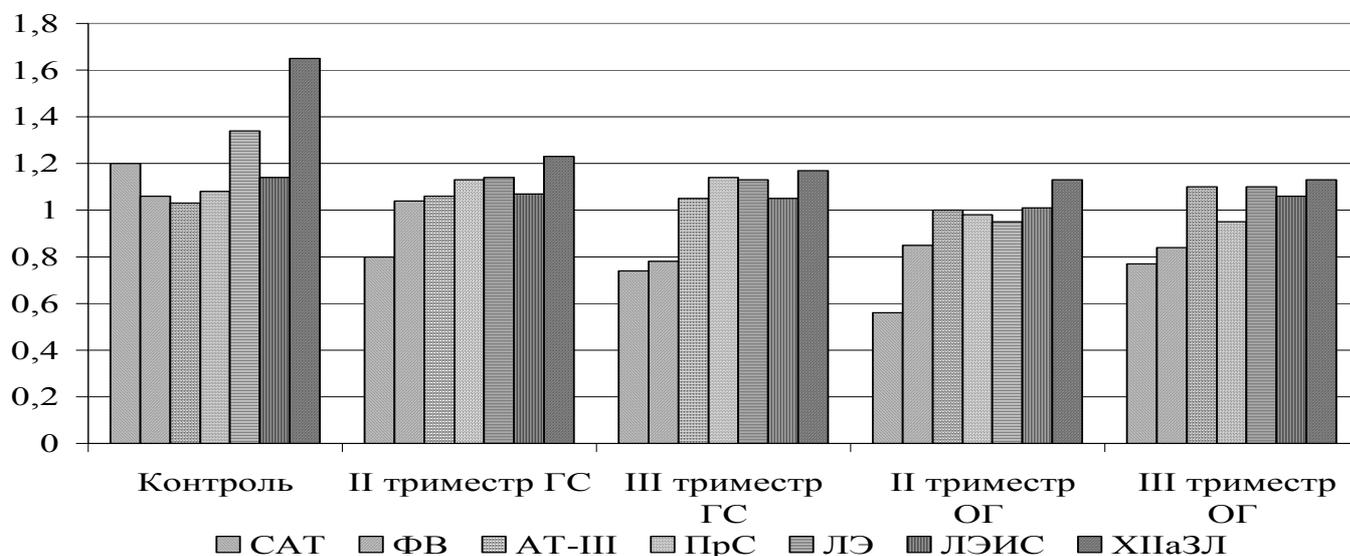


Рис. 2. Показатели индексов атромбогенности у женщин при физиологической беременности (ГС) и гестозе (ОГ) во II и триместре. \* - различие достоверно относительно показателя КГ (для ГС) и относительно ГС в III триместре ( $p < 0,05$ ). \*\* - ( $p < 0,01$ ). ^ - различие достоверно между показателями групп ОГ и ГС во II триместре ( $p < 0,05$ ). ^^ - ( $p < 0,01$ ).

При ретроспективной оценке тромборезистентности сосудов у этих женщин во II триместре гестации (РП-Рт) было отмечено снижение антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности.

Следовательно, смена атромбогенного потенциала сосудистого эндотелия на прокоагулянтный происходила уже на доклинической стадии развития гестоза.

Поскольку, при изучении вазорегулирующих свойств сосудистого эндотелия и особенностей микроциркуляции нами не выявлено достоверных различий в зависимости от степени тяжести гестоза, но установлены значительные различия в зависимости от наличия или отсутствия симптома артериальной гипертензии, анализ проведен между формами гестоза, сопровождающимися (ГШ-ОГ) и не сопровождающимися (ГШО), артериальной гипертензией.

Изучение основных вазорегулирующих факторов прессорного и депрессорного действия так же выявило значительные изменения как при гестозе, так и у беременных на его доклинической стадии. Так при моносимптомном течении гестоза в виде отеков (ГШ-О) отмечено достоверное уменьшение метаболитов NO в моче, тенденция к уменьшению метаболитов NO в плазме крови на фоне неизменного уровня эндотелинов и активности АПФ.

Наибольшие изменения отмечены при присоединении симптома артериальной гипертензии (ГШ-ОГ), где на фоне достоверного увеличения активности прессорных факторов (ЭТ-1,2 и АПФ) отмечено достоверное уменьшение метаболитов NO как в плазме крови, так и в суточной моче.

Таким образом, при гестозе нами выявлены обратные физиологической беременности соотношения прессорных и депрессорных факторов (рис.№ 3).

Ретроспективное изучение аналогичных показателей у беременных на доклинической стадии гестоза (группа риска) во II триместре (РП-Рт) выявило достоверное уменьшение метаболитов NO в суточной моче ( $210,1 \pm 13,9$  и  $175,1 \pm 18,1$  мкмоль/л в ГС и ОГ во втором триместре,  $p < 0,05$ ) на фоне резкого ограничения активности АПФ ( $15,58 \pm 0,49$  и  $10,25 \pm 0,47$  нмоль/мл/мин в ГС и ОГ во втором триместре,  $p < 0,001$ ), что явилось важным свидетельством нарушения функционального состояния сосудистого эндотелия на доклинической стадии гестоза (Насонов Е.Л и соавт., 1998; Гомазков О.А., 1998).

Изучение содержания при гестозе HSP70 в лейкоцитах и в плазме крови выявило их достоверный рост, что на фоне дефицита NO является закономерным, поскольку HSP70 являются одним из основных регуляторов активности NO (табл. № 3). Полученная закономерность, может быть расценена как свидетельство активности процесса, в данном случае гестоза и его основы в виде эндотелиальной дисфункции.

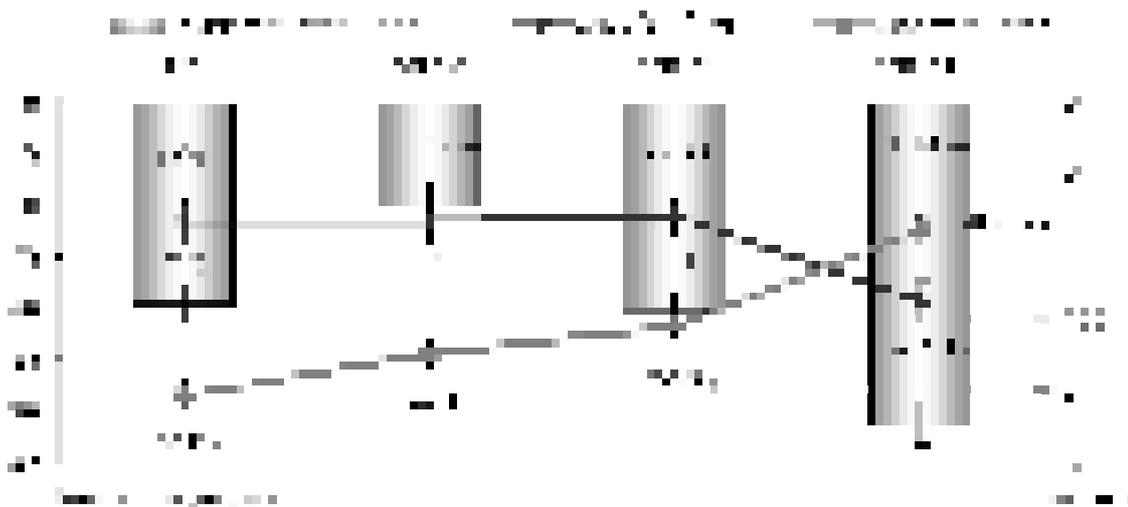


Рис. 3 Содержание ЭТ-1,2 плазмы, активных метаболитов NO мочи и активности АПФ сыворотки крови у беременных с гестозом. \* - различия статистически достоверны ( $p < 0,05$ ) относительно показателя ЗП. \*\* - различия статистически достоверны ( $p < 0,001$ ) относительно показателя ЗП. ^ - различие статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) между группами ГШ-ОГ и РП-Рт. ^^ - различие статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) между группами ГШ-ОГ и ГШ-О.

Таблица 3  
Содержание стресс-белков (HSP70) в лейкоцитах и плазме при патологии беременных (группа риска и гестоз)

Показатели	ГС	Основная группа		
		РП-Рт	ГШ-О	ГШ-ОГ
HSP70 в лейкоцитах (пиксель)	121,3±7,6 (n=26)	128,6±6,8 (n=26)	153,9±5,7** (n=13) $p < 0,05$	155,7±4,9** (n=14) $p_1 < 0,05$
HSP70 в плазме (пиксель)	99,4±10,8 (n=26)	136,4±7,1** (n=28)	206,9±13,4** (n=20) $p < 0,01$	208,3±11,9** (n=15) $p_1 < 0,01$

Условные обозначения:

\*\* – различие достоверно относительно показателя ГС ( $p < 0,01$ )

p – степень достоверности между группами РП-Рт и ГШ-О

$p_1$  – степень достоверности между группами РП-Рт и ГШ-ОГ

Основные показатели системы гемостаза  
у женщин при физиологической беременности и гестозе во II и III триместрах

Показатели	Контроль (n=16)	Группа сравнения		p	Основная группа		p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
		II триместр (n=16)	III триместр (n=19)		II триместр (n=19)	III триместр (n=20)			
Гр ( $\times 10^9$ /л)	297,1 $\pm$ 18,8	320,8 $\pm$ 15,2	344,8 $\pm$ 14,1*	>0,5	333,6 $\pm$ 17,7	309,4 $\pm$ 9,2	>0,5	<b>&lt;0,05</b>	>0,5
САТ (%)	1,7 $\pm$ 0,5	4,2 $\pm$ 0,8*	4,5 $\pm$ 0,7**	>0,5	3,8 $\pm$ 0,7**	3,9 $\pm$ 0,5	>0,5	>0,5	>0,5
ПТВ (сек)	16,8 $\pm$ 0,21	15,9 $\pm$ 0,2	15,7 $\pm$ 0,2	>0,5	16,1 $\pm$ 0,2	14,8 $\pm$ 0,08	<b>&lt;0,01</b>	>0,5	>0,5
АПТВ (сек)	42,6 $\pm$ 1,4	36,8 $\pm$ 1,1*	39,6 $\pm$ 0,9*	>0,5	37,4 $\pm$ 1,1*	37,5 $\pm$ 0,9	>0,5	>0,5	>0,5
Ф (г/л)	2,7 $\pm$ 0,2	3,4 $\pm$ 0,2*	4,4 $\pm$ 0,3*	<b>&lt;0,05</b>	3,8 $\pm$ 0,2*	4,1 $\pm$ 0,2	>0,5	>0,5	>0,5
А-III (%)	101,3 $\pm$ 3,5	83,7 $\pm$ 3,2	108,2 $\pm$ 3,6	<b>&lt;0,01</b>	95,8 $\pm$ 3,6	102,2 $\pm$ 2,9	>0,5	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,05</b>
ПрС (у.е.)	1,2510,09	0,95 $\pm$ 0,03*	0,97 $\pm$ 0,04*	>0,5	0,95 $\pm$ 0,03**	1,09 $\pm$ 0,03	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	>0,5
ЛЭ (мин)	199,1 $\pm$ 8,9	192,6 $\pm$ 9,6	229,6 $\pm$ 14,1	<b>&lt;0,05</b>	213,4 $\pm$ 16,6	218,3 $\pm$ 11,7	>0,5	<b>&lt;0,05</b>	>0,5
ЛИС (%)	97,2 $\pm$ 0,9	95,7 $\pm$ 2,2	94,9 $\pm$ 1,3	>0,5	95,1 $\pm$ 3,0	93,9 $\pm$ 1,5	>0,5	<b>&lt;0,05</b>	>0,5
ХПа-f (мин)	5,8 $\pm$ 0,6	9,6 $\pm$ 0,9*	16,4 $\pm$ 1,9**	<b>&lt;0,01</b>	14,0 $\pm$ 1,4**	14,5 $\pm$ 1,5	>0,5	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,05</b>
ФВ (%)	114,3 $\pm$ 8,9	133,0 $\pm$ 7,2	109,6 $\pm$ 5,9	<b>&lt;0,05</b>	119,2 $\pm$ 6,1	152,4 $\pm$ 11,9	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	>0,5
ОФ ( $\times 10^{-2}$ г/л)	3,7 $\pm$ 0,12	8,3 $\pm$ 0,09**	12,2 $\pm$ 0,09**	<b>&lt;0,01</b>	14,2 $\pm$ 1,1**	15,3 $\pm$ 0,09	>0,5	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>

Условные обозначения:

\*, \*\* - достоверно  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  против контроля

p – степень достоверности в группе сравнения между II и III триместром

p<sub>1</sub> – степень достоверности в основной группе между II и III триместром

p<sub>2</sub> – степень достоверности между основной группой и группой сравнения в III триместре

p<sub>2</sub> – степень достоверности между основной группой и группой сравнения в II триместре

Необходимо отметить, что при исследовании HSP70 в плазме крови яркость (цветность) пятна в бляшках при сопоставлении с маркером молекулярной массы HSP70 была сравнима с ним или превышала его по яркости. При физиологической беременности яркость (цветность) пятна в бляшках была значительно ниже яркости пятна маркера молекулярной массы HSP70, а на доклинической стадии гестоза приближалась по яркости к маркеру молекулярной массы.

Известно, что HSP70 является внутриклеточным белком (Ивашкин В.Т. с соавт., 2001; Rockley A.G., 2002), поэтому, возможно при физиологической беременности происходит отщепление фрагмента HSP70 под влиянием какой-либо ферментативной реакции и переход фрагмента в плазму крови, что является свидетельством не нарушенной целостности клетки, ее метаболизма и проницаемости мембраны. При развитии гестоза появление HSP70 в плазме в большом количестве служит с одной стороны свидетельством гиперпродукции его в клетке, а с другой стороны - маркером апоптоза.

При изучении показателей ЭЗВД у беременных с гестозом выявлены значительные отличия от группы физиологического течения беременности. Так при одних и тех же показателях исходного диаметра плечевой артерии и скорости кровотока в ней в ответ на одно и то же напряжение сдвига сосуда реагировал по разному (рис. 4).

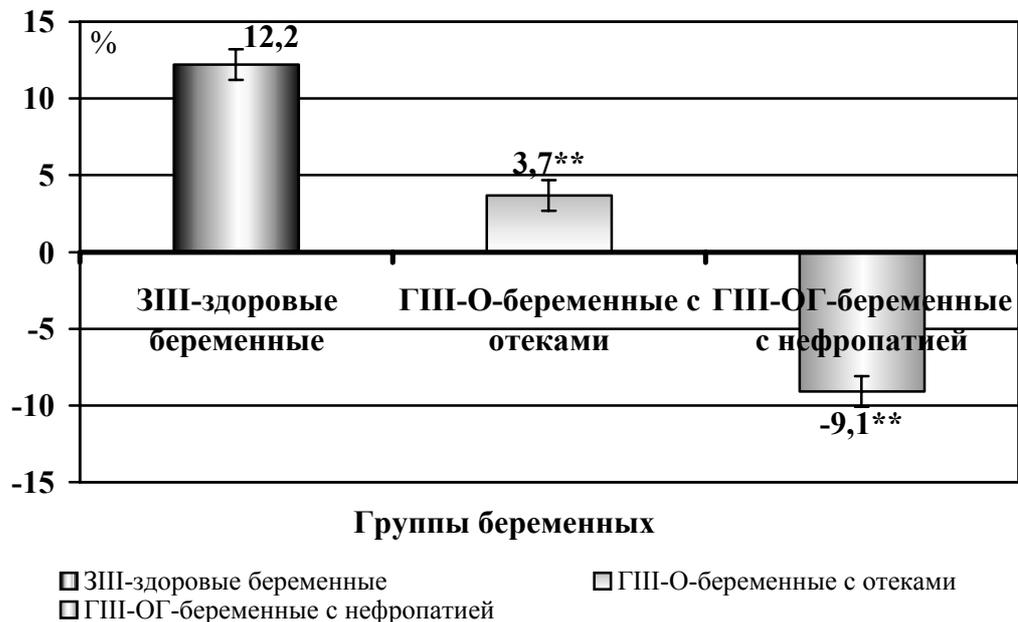


Рис. 3. Изменение диаметра плечевой артерии у различных групп беременных в III триместре. \*\* - различия статистически достоверны ( $p < 0,01$ ) относительно показателя группы ЗПП.

У женщин без артериальной гипертензии исходный диаметр плечевой артерии практически соответствовал показателю группы сравнения в III три-

местре ( $3,84 \pm 0,05$  и  $3,85 \pm 0,07$  мм,  $p > 0,5$ ). Через 15 сек. после окклюзии у них произошло возрастание диаметра плечевой артерии, однако процент изменения диаметра оказался почти в три раза меньше, чем у здоровых беременных ( $3,73 \pm 1,48\%$  и  $12,25 \pm 1,8\%$  соответственно,  $p < 0,01$ ). Наиболее значительные отклонения были выявлены у беременных с артериальной гипертензией. У 8 из 10 женщин данной подгруппы наблюдали возникновение парадоксальной реакции плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемии: через 15 сек. после прекращения окклюзии, у них не возникла дилатация сосуда, а произошел дальнейший спазм артерии. У 2 беременных величина просвета сосуда осталась на прежнем уровне. В целом у женщин с артериальной гипертензией отмечено уменьшение диаметра сосуда в среднем на  $9,1 \pm 1,12\%$  от исходной величины, а возрастание скорости кровотока у них было почти в 2 раза меньше, чем у здоровых беременных и в 1,5 раза – чем у беременных с гестозом без гипертензии ( $p < 0,01$ ). Полученные нами данные о нарушении ЭЗВД свидетельствуют о том, что дисфункция эндотелия занимает определенное место в становлении гестационной гипертензии.

Ретроспективный анализ ЭЗВД у беременных с риском развития гестоза и у здоровых беременных во II триместре не выявил существенных различий в исследуемых параметрах. Можно предполагать, что нарушение эндотелийзависимой вазодилатации формируется параллельно с клиникой развития гестоза.

Подобного рода изменения являются ярким проявлением нарушения механочувствительности сосудистого эндотелия, связанного с нарушением баланса основных прессорных и депрессорных факторов эндотелиального происхождения, нарушением коагуляционного потенциала и агрегации форменных элементов крови.

Зеркальным отражением нарушения функционального состояния сосудистого эндотелия при гестозе являются изменения МКЦ. У женщин с гестозом особенно с симптомом артериальной гипертензии выявлены значительные изменения МКЦ, особенно в ее внутрисосудистом звене.

У беременных с моносимптомным течением гестоза в виде отеков (ГШ-О) отмечено достоверное увеличение  $KI_0$  против группы сравнения в III триместре ( $12,57 \pm 1,04$  и  $6,92 \pm 0,88$  соответственно,  $p < 0,01$ ), изменения были обусловлены в основном внутрисосудистыми нарушениями, поскольку значительно возрос  $KI_2$  (табл. 4).

Наблюдался сдвиг эритроцитов из-за повышения их агрегационной активности, что приводило к появлению прерывистого кровотока, а местами частичной или полной его блокаде в различных участках микроциркуляторного русла. Уменьшилось количество функционирующих капилляров на отдельных участках бульбарной конъюнктивы. Указанные расстройства происходили на мутном фоне конъюнктивы за счет умеренного ее отека. Сосудистые изменения заключались в основном в достоверном сужении диаметра артериол до  $11,7 \pm 0,6$  мкм (в группе сравнения  $15,1 \pm 0,5$  мкм,  $p < 0,01$ ), что приводило к уменьшению отношения  $A/V$  менее 0,5.

Наблюдалась неравномерность калибра кровеносных сосудов и повышенная извитость артериол и венул.

Таблица 4

Показатели конъюнктивальной биомикроскопии у беременных с гестозом (основная группа) во II и III триместрах

Показатели	ГС (n=24)	Основная группа		
		РП-Рт (n=22)	ГШ-О (n=23)	ГШ-ОГ (n=10)
КИ <sub>1</sub>	0,0±0,0	0,36±0,13* p<0,05	0,65±0,17** p <sub>1</sub> >0,5	1,33±0,35**
КИ <sub>2</sub>	4,13±0,55	7,77±0,75* p<0,01	7,92±0,64** p <sub>1</sub> <0,01	10,87±0,48**
КИ <sub>3</sub>	2,79±0,37	4,64±0,53** p<0,05	4,61±0,48** p <sub>1</sub> <0,05	6,90±0,27
КИ <sub>0</sub>	6,92±0,88	13,77±1,05** p<0,05	12,57±1,04** p <sub>1</sub> <0,01	17,60±1,35**
dA(мкм)	15,1±0,5	11,9±0,4** p<0,01	11,7±0,6** p <sub>1</sub> <0,01	9,3±0,4**
dV(мкм)	30,8±1,1	31,4±1,1 p>0,5	28,7±2,5 p <sub>1</sub> >0,5	31,3±1,7
A/V	0,51±0,02	0,38±0,03** p>0,5	0,41±0,03* p <sub>1</sub> >0,5	0,40±0,03**
Кап/мм <sup>2</sup>	4,9±0,1	3,5±0,2** p>0,5	3,4±0,3** p <sub>1</sub> >0,5	3,7±0,2**

Условные обозначения:

\* – различие достоверно относительно показателя ГС (p<0,05)

\*\* – различие достоверно относительно показателя ГС (p<0,01)

p – степень достоверности между подгруппами РП-Рт и ГШ-ОГ.

p<sub>1</sub> – степень достоверности между подгруппами ГШ-О и ГШ-ОГ

Наибольшие отклонения со стороны микроциркуляции были установлены у беременных с полисимптомным течением гестоза (отеками и артериальной гипертензией) в группе ГШ-ОГ. У этих женщин выявлены значительные нарушения во всех отделах микроциркуляторного русла, о чем свидетельствовало самое высокое значение КИ<sub>0</sub> = 17,6±1,35.

По-прежнему, ведущее место занимали внутрисосудистые расстройства, которые в первую очередь проявлялись сладжем эритроцитов различной степени из-за их высокой агрегационной активности, что приводило к блокаде кровотока в артериолах, венулах и капиллярах, местами наблюдался ретроградный кровоток. Показатель КИ<sub>2</sub> в этой группе беременных был самым высоким и достоверно отличался от аналогичного показателя группы ГШ-О и группы сравнения (10,87±0,48, 7,92±0,64 и 4,13±0,55 соответственно, p<0,01).

Периваскулярные изменения характеризовались наличием мутного

фона конъюнктивы, размытостью контуров микрососудов из-за периваскулярного отека и возникновением отдельных геморрагий. Наблюдалась значительная извитость микрососудов, появление отдельных микроаневризм. Диаметр артериол у женщин этой группы оказался наименьшим.

Ретроспективный анализ этих же показателей у беременных во II триместре гестации (группа риска развития гестоза - РП-Рт) выявил значительные нарушения микроциркуляции. У данной категории женщин уже в ранние сроки беременности, когда не было каких-либо клинических проявлений гестоза, формировались изменения в микроциркуляторном русле, в первую очередь за счет внутрисосудистых расстройств.  $KI_2$  более чем в два раза отличался от аналогичного показателя группы здоровых беременных ( $7,77 \pm 0,75$  и  $3,16 \pm 0,60$ , соответственно,  $p < 0,01$ ). Несколько меньшими, но статистически достоверными были изменения со стороны  $KI_1$  и  $KI_3$ . За счет уменьшения диаметра артериол достоверно уменьшилось соотношение  $A/V$  (табл. 4).

Нами установлено, что изменения в микроциркуляторном русле у беременных с риском развития гестоза были довольно ранними и стабильными, а главное, значительно предшествовали клиническим проявлениям гестоза (доклиническая стадия).

Была проведена математическая обработка результатов конъюнктивальной биомикроскопии, построена классификационная функция, рассчитаны коэффициенты, константа и вероятность ошибочной классификации для каждого из  $KI$ . Оказалось, что величина коэффициента  $KI_2 = 0,78008$  существенно превышала величину коэффициентов остальных переменных уравнения ( $KI_1 = 0,21129$  и  $KI_3 = 0,26288$  соответственно). Это означало, что развитие гестоза в наибольшей степени прогнозируется по показателям индекса  $KI_2$  (внутрисосудистые изменения).

На основе подобранных коэффициентов, минимизирующих вероятность ошибочной классификации, была построена линейная функция - прогностический индекс -  $Z$ .<sup>8</sup>

$$Z = 0,21129 \times KI_1 + 0,78008 \times KI_2 + 0,26288 \times KI_3$$

где  $KI_1, KI_2, KI_3$  - конъюнктивальные индексы в баллах,  
**0,21129; 0,78008; 0,26288** – минимизирующие коэффициенты.

Процедура классификации новых пациенток заключается в следующем: пациентка относится к группе «риск гестоза», если  $Z \geq 4,44628$ , и к группе «здоровые» - если  $Z < 4,44628$

Чувствительность метода составила – 89,3%, специфичность – 82,4%.

Корреляционный анализ между индексом  $Z$  и ИА у беременных с риском развития гестоза во II триместре выявил достоверную высокой степени силы отрицательную связь между  $Z$  и ИА<sub>САТ</sub> ( $-0,73 \pm 0,08$ ,  $P < 0,05$ ) и

<sup>8</sup> Приносим искреннюю благодарность Э.В.Сычевой (лаборатория моделирования биологических процессов Института автоматики и процессов управления ДВО РАН, заведующий д.б.н., профессор Е.Я.Фрисман) за помощь в проведении математического анализа полученных результатов.

средней степени силы отрицательную корреляционную связь между  $Z$  и  $ИА_{ФВ}$ ,  $ИА_{А-III}$  и  $ИА_{ПрС}$ . ( $-0,46 \pm 0,06$ ;  $-0,43 \pm 0,06$ ;  $-0,32 \pm 0,09$  соответственно,  $p < 0,05$ ).

Проанализировав связь между изменениями в микроциркуляторном русле и функциональным состоянием сосудистого эндотелия у женщин при физиологической беременности и при гестозе, мы установили, что внутрисосудистые расстройства микроциркуляции и снижение атромбогенных свойств эндотелия были одними из первых проявлений эндотелиальной дисфункции у женщин на доклинической стадии развития гестоза. Полученные результаты позволили прогнозировать развитие гестоза у беременных на ранних сроках с помощью неинвазивного метода микроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы. Для подтверждения этого предположения был проведен II этап работы.

### **СОСТОЯНИЕ ГЕМОСТАЗА, АТРОМБОГЕННЫХ И ВАЗОРЕГУЛИРУЮЩИХ СВОЙСТВ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ НА ДОКЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ ГЕСТОЗА (ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

На II этапе работы (проспективное исследование - Пр) с целью подтвердить сделанные на первом этапе работы выводы относительно показателей, характеризующих доклиническую стадию гестоза (ретроспективное исследование - Рт), после проведения микроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы с балльной оценкой КИ и расчетом «прогностического индекса  $Z$ » все беременные были разделены на две группы: 46 женщин (ЗП-Пр) с прогнозом физиологического течения беременности ( $Z < 4,44628$ ) и 49 женщин (РП-Пр) с риском развития гестоза (на доклинической стадии) в III триместре ( $Z \geq 4,44628$ ).

Результаты исследования микроциркуляции в группе прогноза физиологической беременности практически не отличались от аналогичных показателей здоровых беременных I-го этапа нашей работы (табл. 5).

У беременных с прогнозом развития гестоза наблюдали достоверные отличия практически по всем исследуемым показателям в сравнении с группой прогноза физиологической беременности. Вместе с тем, все изучаемые параметры не отличались от результатов, полученных у беременных группы риска во II триместре на I этапе работы. При исследовании системы гемостаза достоверных изменений показателей тромбоцитарного и коагуляционного звеньев между группами выявлено не было. Активность ПрС была одинаковой в обеих группах, но наблюдалась тенденция к повышению активности А-III в группе прогноза гестоза. В этой же группе происходило достоверное угнетение XIIa-f и повышение количества растворимых фибрин-мономерных комплексов по результатам ОФ-теста.

Атромбогенные свойства сосудистого эндотелия у женщин в группе

прогноза физиологического течения беременности оставались на достаточно высоком уровне и совпадали с результатами, полученными при ретроспективном анализе у женщин группы сравнения во II триместре.

У беременных с прогнозом развития гестоза наблюдали нарушение антикоагулянтных и фибринолитических свойств сосудистого эндотелия, что проявлялось достоверным снижением  $IA_{Грс}$  по сравнению со здоровыми беременными. Также у них страдали фибринолитические свойства сосудистого эндотелия, о чем свидетельствовали достоверно более низкие показатели  $IA_{ЛЭ}$ ,  $IA_{ЛИС}$  и  $IA_{ХПa-f}$ .

При исследовании основных вазорегулирующих субстанций нами выявлены достоверные различия в содержании стабильных метаболитов NO в суточной моче в группах прогноза физиологического течения и риска развития гестоза (доклиническая стадия) во время беременности ( $207,7 \pm 11,4$  и  $169,5 \pm 17,3$  мкмоль/л соответственно,  $p < 0,05$ ) на фоне неизменного уровня ЭТ-1,2 и резкого ограничения активности АПФ в группе прогноза развития гестоза во время беременности ( $p < 0,01$ ).

Исследование содержания белков теплового шока (HSP70) выявило тенденцию к росту в лейкоцитах и достоверный рост в плазме крови ( $p < 0,01$ ) у женщин группы риска развития гестоза (доклиническая стадия) в сравнении с группой прогноза физиологического течения беременности (рис. 5).

Активация защитной системы HSP70 в условиях нарушения процесса адаптации к беременности, сопровождающаяся угнетением генерации NO, является закономерной, поскольку направлена на увеличение синтеза NO в эндотелии сосудов.

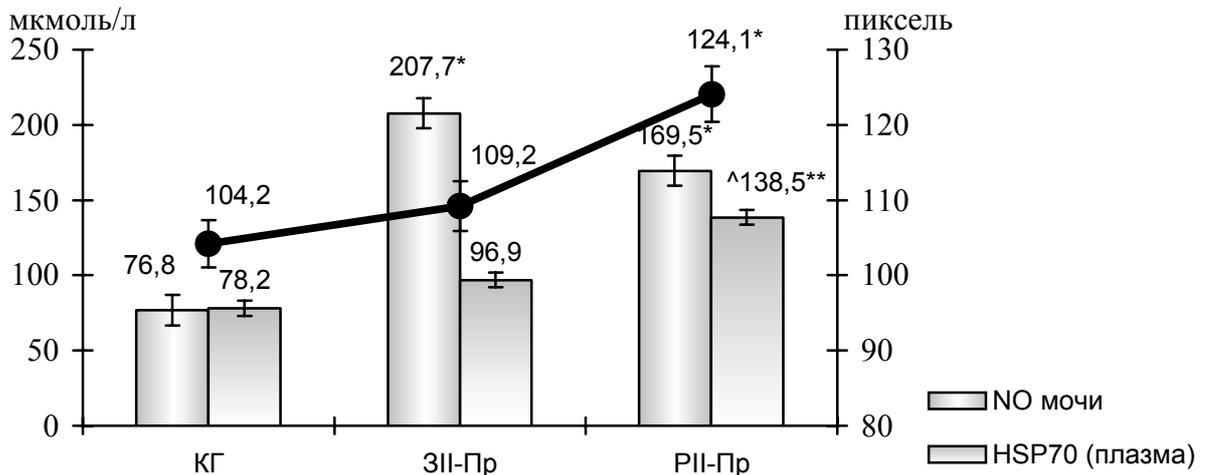


Рис. 5. Соотношение между NO мочи и HSP70 в лейкоцитах и плазме крови у здоровых беременных и беременных на доклинической стадии гестоза (группа риска). \* - различия статистически достоверны ( $p < 0,05$ ) относительно показателей КГ. \*\* - различие статистически достоверно ( $p < 0,01$ ) относительно показателя КГ. ^ - различие статистически достоверно

( $p < 0,01$ ) относительно показателя ЗП-Пр.

При исследовании ЭЗВД плечевой артерии мы не выявили достоверных различий в показателях между группами, как и на I этапе работы.

Всем женщинам в группе прогноза развития гестоза было предложено профилактическое лечение. Из 49 беременных только 27 согласились пройти курс терапии, остальные 22 женщины по тем или иным причинам отказались.

Дальнейшее наблюдение показало, что исход беременности в группе прогноза физиологического течения беременности оправдался на 89,1%, а прогноз развития гестоза был верен в 86,4% случаев (табл. 6).

Таблица 6

Частота развития гестоза в III триместре у женщин группы прогноза нормального течения беременности и группы прогноза развития гестоза.

Группы беременных	Физиологическое течение беременности		Беременность, осложнившаяся гестозом	
	Абс.	%	Абс.	%
Прогноз нормальной беременности (n=46)	41	89,1*	5	11,9*
Прогноз развития гестоза (n=22)	3	13,6*	19	86,4*

Условные обозначения:

\*- достоверно  $p < 0,01$  по критерию  $\chi^2$  между группами

### **ВЛИЯНИЕ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ К ГИПОКСИИ (ПРЕРЫВИСТОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ) НА СОСТОЯНИЕ АТРОМБОГЕННЫХ И ВАЗОАКТИВНЫХ СВОЙСТВ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ У БЕРЕМЕННЫХ НА ДОКЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ РАЗВИТИЯ ГЕСТОЗА**

Известно, что эффективность профилактических мероприятий будет максимальной в случае воздействия на ключевое звено патогенеза, а гестоз большинство современных исследователей рассматривают как «болезнь дисадаптации», а именно, дисадаптации функции эндотелиальных клеток к беременности (Супряга О.М, 1995; Зайнулина М.С. с соавт., 1997; Кулаков В.И. с соавт., 1998; Савельева Г.М. с соавт., 1998; Репина М.А., 2000; Friedman S.A. et al., 1995; Liu Y. et al., 1997; Paarlberg K.M. et al., 1998; Pathak N. et al., 1999; Lopez-Jaramillo P., 2000). Основой эндотелиальной дисфункции с развитием нарушений реологии крови и вазоспазма является дисбаланс образования NO клетками эндотелия.

Показатели конъюнктивальной биомикроскопии у беременных женщин во II триместре по результатам I и II этапов работы (ретроспективное и проспективное исследование)

Показатели	Контроль (n=16)	Ретроспективное исследование		p	Проспективное исследование		p <sub>1</sub>
		Группа сравнения II триместр (n=19)	Основная группа «риска развития гестоза» II триместр (n=22)		Группа прогноза нормальной беременности II триместр (n=46)	Группа прогноза развития гестоза II триместр (n=49)	
КИ <sub>1</sub>	0,0±0,0	0,0±0,0	0,36±0,13*	<0,01	0,0±0,0	0,42±0,11*	<0,01
КИ <sub>2</sub>	2,86±0,57	3,16±0,60	7,77±0,75**	<0,001	3,37±0,41	9,27±0,32**	<0,001
КИ <sub>3</sub>	2,13±0,49	3,00±0,54	4,64±0,53**	<0,05	2,21±0,22	4,31±0,36**	<0,001
К И <sub>0</sub>	5,06±0,91	6,21±1,11	13,77±1,05**	<0,001	5,53±0,49	14,21±0,62**	<0,001
dA(мкм)	16,3±0,7	15,4±0,2	11,9±0,4**	<0,01	15,72±0,64	11,57±0,27**	<0,01
dV(мкм)	27,2±0,8	30,1±0,5*	31,4±1,1**	>0,5	30,61±0,7*	32,17±1,81**	>0,5
A/V	0,58±0,04	0,52±0,01	0,38±0,03**	<0,001	0,52±0,01	0,39±0,01**	<0,001
Кап/мм <sup>2</sup>	5,9±0,3	5,1±0,1	3,5±0,2	<0,01	4,9±0,18	3,54±0,18**	<0,01
Z	<4,44628	<4,44628	≥4,44628	-	3,325±0,005	8,593±0,01	<0,001

Условные обозначения:

\*, \*\* - достоверно p<0,05 и p<0,01 против контроля

p – степень достоверности между группами ретроспективного исследования

p<sub>1</sub> – степень достоверности в основной между группами проспективного исследования

Все эти моменты предопределили выбор нами в качестве метода профилактики развития эндотелиальной дисфункции у беременных группы риска не медикаментозный метод воздействия на организм беременной путём прерывистой нормобарической гипокситерапии (НБГТ). Механизм долговременной адаптации к гипоксии путем воздействия мягкими гипоксическими стимулами способствует повышению экспрессии гена NO-синтазы, что делает адаптацию надёжной и долговременной (Hampf V. et al., 1995; Bhora F.G. et al., 2000; Goligorsky M.S. et al., 2000; Alderton W.K. et al., 2001). Это не только увеличивая эндогенную продукцию NO, но и создаёт депо NO в эндотелии сосудов в качестве надёжного резерва, способствующего нормализовать эндотелий зависимое расслабление сосудов и препятствовать повышению АД при воздействии неблагоприятных факторов (Manukhina E.V. et al., 1999, 2000).

Из 49 женщин отобранных на втором этапе исследования в группу высокого риска развития гестоза (доклиническая стадия) с помощью разработанного нами способа доклинической диагностики гестоза 27 женщин получали профилактическое лечение методом прерывистой нормобарической гипокситерапии (НБГТ) в кабинете «Горный воздух» в циклично - фракционированном режиме.

После воздействия мягкими гипоксическими стимулами установили, что произошли изменения атромбогенных свойств сосудистого эндотелия. Восстановилась его антиагрегантная активность, на что указывало возрастание  $IA_{CAT}$  ( $p < 0,05$ ). Отмечено улучшение фибринолитических свойств, что выражалось в увеличении  $IA_{ЛЭ}$  ( $P < 0,05$ ),  $IA_{ЛИС}$  ( $p < 0,05$ ),  $IA_{ХПa-б}$  ( $p < 0,05$ ). Эти изменения способствовали достоверному уменьшению признаков патологической гиперкоагуляции по данным ОФ-теста.

Исследование основных прессорных и депрессорных факторов выявило после курса гипокситерапии достоверное увеличение метаболитов NO в суточной моче ( $172,2 \pm 24,5$  и  $240,7 \pm 22,7$  мкмоль/л до и после лечения,  $p < 0,05$ ) на фоне нормализации показателя активности АПФ ( $10,31 \pm 0,98$  и  $15,98 \pm 1,14$  нмоль/мл/мин до и после лечения,  $p < 0,05$ ). Таким образом, произошло возвращение измененных на доклинической стадии гестоза показателей к уровню характерному для физиологического течения беременности.

После сеансов гипокситерапии наблюдали достоверное уменьшение HSP70 в плазме крови до уровня, характерного для физиологического течения беременности, что являлось свидетельством ограничения механизма повреждения на уровне клетки (рис. 6). Установлено, что HSP70 в условия действия мягких гипоксических стимулов в большей степени проявляют свою защитную роль для клетки (Манухина Е.Б. с соавт., 2000; Latchman D.S., 2001; Pockley A.G., 2002).

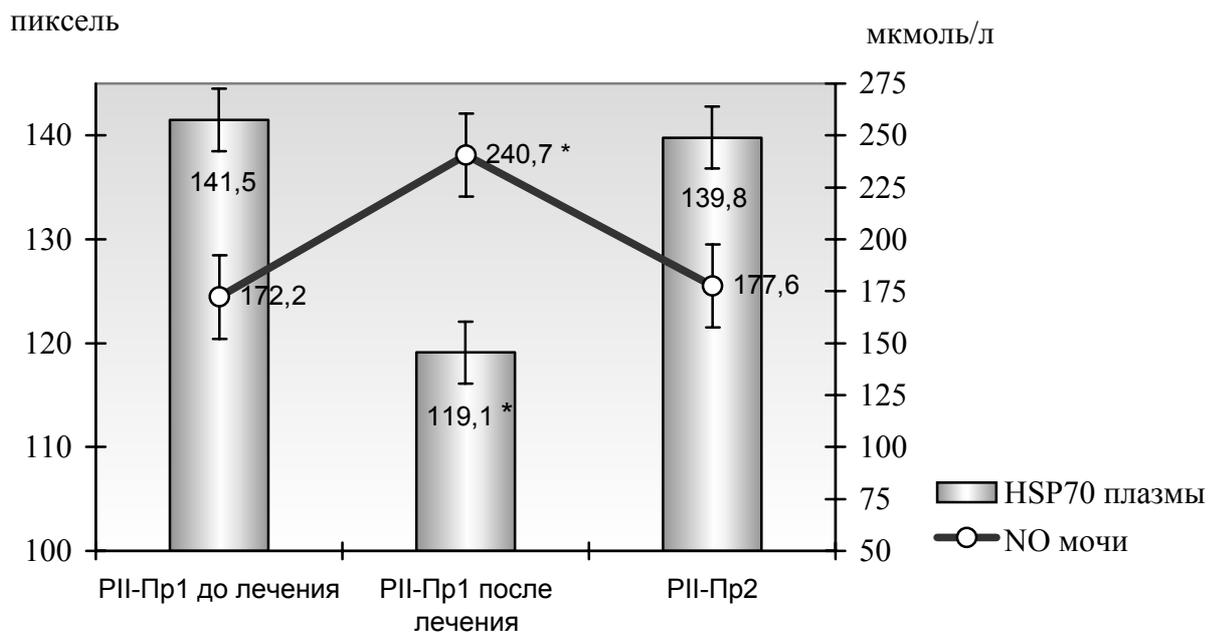


Рис. 28. Соотношение между HSP70 в плазме и NO мочи у беременных группы риска до и после НБГТ. \* - различия статистически достоверны ( $p < 0,05$ ) относительно показателей до лечения

Изучение ЭЗВД показало, что у беременных на доклинической стадии гестоза, несмотря на достаточно высокий исходный прирост диаметра плечевой артерии в ответ на окклюзию (9%), происходило ещё большее достоверное увеличение её диаметра (до 14%) при неизменном увеличении скорости кровотока. Полученные нами данные являются подтверждением нормализации баланса основных вазоактивных факторов в ответ на гипоксические стимулы.

Наибольший интерес представляли данные изучения МКЦ до и после профилактического лечения. Нами отмечено изменение внутрисосудистого ( $p < 0,05$ ) и общего конъюнктивального ( $p < 0,01$ ) индексов, увеличение диаметра артериол ( $p < 0,05$ ), артерио-венозного коэффициента ( $P < 0,05$ ) и числа функционирующих капилляров ( $p < 0,01$ ). Всё это сопровождалось достоверным уменьшением индекса  $Z$  ( $p < 0,01$ ).

Можно предполагать, что улучшение показателей, характеризующих состояние МКЦ русла, у женщин на доклинической стадии гестоза (группа риска) после проведенной прерывистой кратковременной гипоксия, также в определенной степени связано с увеличением содержания NO. Соотношение между величиной основных метаболитов NO в суточной моче, прироста диаметра плечевой артерии в ответ на окклюзию и величины  $KI_2$  до и после НБГТ представлено на рисунке 7.

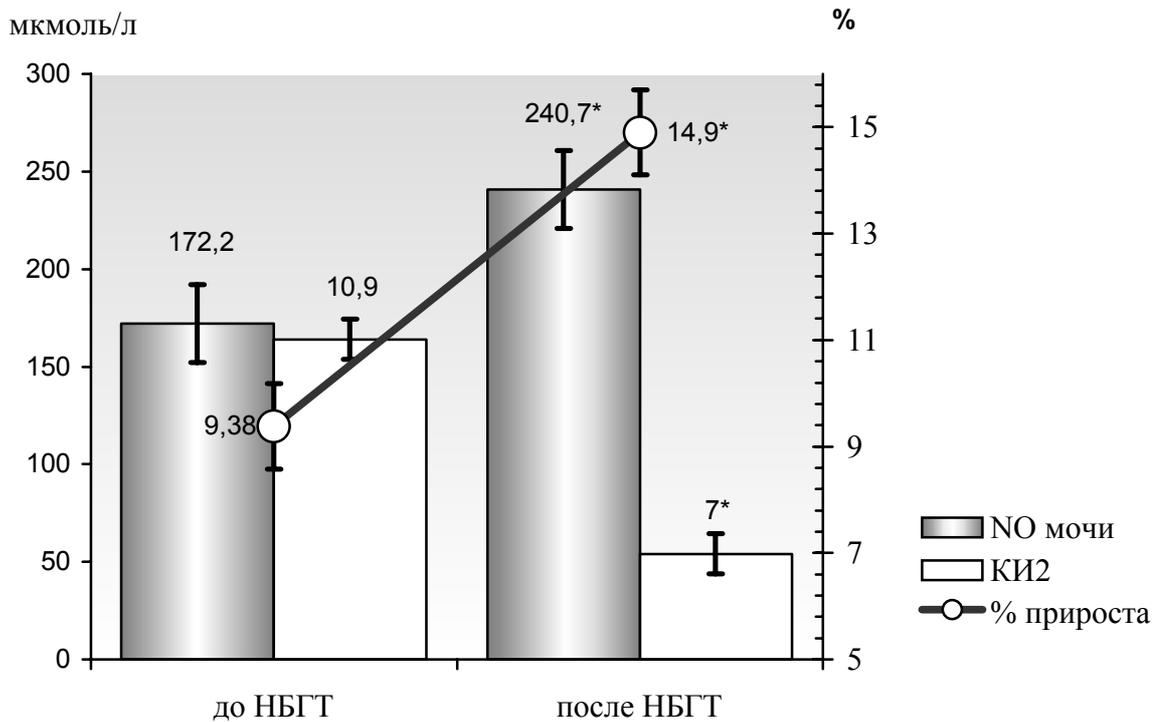


Рис. 7. Соотношение между NO мочи, % прироста диаметра плечевой артерии и  $KI_2$  у беременных группы РII-Пр1 до и после НБГТ. \* - различия статистически достоверны ( $p < 0,05$ ) относительно показателей до лечения.

Дальнейшее наблюдение за течением беременности у получивших и не получивших профилактическое лечение женщин подтвердили данные о положительном влиянии гипокситерапии на эндотелий сосудов и возможность с помощью этого метода уменьшить частоту гестоза и его тяжёлых форм.

После курса гипокситерапии в 81,5% случаев беременность в дальнейшем протекала без осложнений, в 18,5% случаев отмечена отечность стоп и пастозность мягких тканей голени (табл. 7).

Таблица 7

Частота развития гестоза в III триместре беременности у женщин получивших и не получивших профилактического лечения

Группы беременных	Физиологическое течение		Осложнившееся гестозом	
	Абс.	%	Абс.	%
Получавшие НБГТ (n=27)	22	81,5*	5	18,5*
Не получавшие НБГТ (n=22)	3	13,6*	19	86,4*

Условные обозначения:

\* – достоверно  $p < 0,01$  по критерию  $\chi^2$  между РII-Пр1 и РII-Пр2.

Необходимо отметить, что ни в одном случае мы не наблюдали неблагоприятия в состоянии фетоплацентарного комплекса. Родилось 27

новорожденных без признаков задержки внутриутробного развития и без асфиксии. Нами также не отмечено случаев повышения АД среди женщин этой группы.

## **ВЫВОДЫ**

1. Для физиологической беременности характерен баланс основных вазоактивных факторов эндотелиального происхождения, а именно низкий уровня ЭТ-1,2 в плазме и высокое содержание стабильных метаболитов NO в суточной моче, что способствует поддержанию адекватной (12,2%) реакции плечевой артерии в ответ на «напряжение сдвига».

2. При неосложненной беременности происходит умеренное возрастание белков HSP70 в плазме и лейкоцитах параллельно с увеличением концентрации стабильных метаболитов NO, что указывает на адекватную стресс реакцию организма женщины на развивающуюся беременность.

3. При физиологической беременности наблюдается высокий атромбогенный потенциал сосудистого эндотелия, что наряду с признаками умеренной гиперкоагуляции служит проявлением адаптации, обеспечивающей динамическое равновесие между свертыванием и фибринолизом.

4. Отражением нормального функционального состояния эндотелия при физиологической беременности являются неизменные показатели биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы, не отличающиеся от здоровых небеременных женщин.

5. У беременных с гестозом выявлено нарушение эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии, которое зависит от формы гестоза. При водянке беременных наблюдается сниженная (3,7%) реакция артерии в ответ на кратковременную окклюзию, а при нефропатии беременных с симптомом артериальной гипертонии имеет место парадоксальная (-9,1%) реакция в виде спазма, сопровождающегося двукратным уменьшением скорости кровотока.

6. У беременных с гестационной гипертонией нарушение эндотелийзависимой вазодилатации сочетается с высоким содержанием в плазме крови ЭТ-1,2 и активностью АПФ, наряду с низким уровнем стабильных метаболитов NO в плазме крови и суточной моче.

7. При беременности, осложненной гестозом, возрастает содержание белков теплового шока в плазме крови, что в условиях недостатка NO, является важным маркером развития эндотелиальной дисфункции. При этом значительное увеличение белков HSP70 в плазме крови, по сравнению с возрастанием его количества в лейкоцитах, служит свидетельством глубины повреждения клеток при данной патологии.

8. При беременности, осложненной гестозом, происходит угнетение атромбогенного потенциала сосудистого эндотелия и возрастание его прокоагулянтных свойств с формированием претромботического состояния. Все это сопровождается значительными расстройствами в различных отделах

микроциркуляторного русла.

9. Во II триместре у беременных с доклинической стадией гестоза, наряду с умеренной гиперкоагуляцией, происходит смена атромбогенного потенциала сосудистого эндотелия на прокоагулянтный, что проявляется снижением его антиагрегантной, антикоагулянтной и фибринолитической активности.

10. Отражением дисфункции эндотелия на доклинической стадии гестоза служит низкий уровень активности АПФ в плазме в сочетании с уменьшением выделения стабильных метаболитов NO с мочой и возрастанием количества белков HPS70, как в лейкоцитах, так и в плазме.

11. У женщин на доклинической стадии гестоза в сроке беременности 16-20 недель, возникают отклонения в микроциркуляторном русле, которые в первую очередь проявляются внутрисосудистыми нарушениями, а также снижением соотношения диаметров A/V менее 0,5 за счет уменьшения диаметра артериол. Выявленные расстройства микроциркуляции дали возможность предложить прогностический индекс  $Z$ . При этом если  $Z \geq 4,44628$ , пациентка относится к группе «риска развития гестоза», и к группе «здоровые» – при  $Z < 4,44628$ . Чувствительность метода составляет 89,3%, специфичность – 82,4%.

12. У беременных «группы риска», отобранных с помощью предложенного способа прогнозирования гестоза, после проведения профилактического курса нормобарической гипокситерапии происходит коррекция эндотелиальной дисфункции на доклинической стадии гестоза. Это проявляется возрастанием эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии (14,8%) на фоне увеличения содержания метаболитов NO в моче и снижения белков HSP70 в плазме, восстановлением антиагрегантных и фибринолитических свойств сосудистого эндотелия и нормализацией показателей микроциркуляции. Наблюдение за дальнейшим течением беременности у этих женщин подтверждает достоверные различия в возникновении гестоза на основании разработанного метода прогнозирования.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Метод биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы с расчётом прогностического индекса  $Z$  может быть использован для выявления эндотелиальной дисфункции на доклинической стадии гестоза. При  $Z \geq 4,44628$  беременная относится к группе высокого риска развития гестоза. Чувствительность метода составляет 89,3%, специфичность 82,4%.

2. Метод биомикроскопии бульбарной конъюнктивы может быть применен также в качестве контроля над эффективностью проводимой терапии, как на доклинической стадии, так и при гестозе.

3. Определение ЭЗВД плечевой артерии может быть использовано для контроля эффективности проводимого лечения при гестозе, особенно у женщин с гестационной гипертонией.

4. С целью снижения частоты гестоза на доклинической стадии и коррекции эндотелиальной дисфункции рекомендовано использовать метод прерывистой нормобарической гипокситерапии в сроке беременности 16-20 недель в течении 10 ежедневных сеансов с выходом на дыхание газовой смесью, содержащей 11% кислорода и 89% газообразного азота в течении 40-60 минут суммарно за сеанс.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Изменения в системе гемостаза при микоплазменной инфекции у первобеременных женщин//Мат. II Рос. науч. форума охр. здор. мат. и реб. – М., – 2000. – С.123-124. (Соавт. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А.)
2. Значение изменений конъюнктивальной микроциркуляции в диагностике гестоза//Мат. юбил. конф. Барнаул. – 2001. – С.21-22. (Соавт. Бочалдин И.Л., Смирнова Л.В.)
3. Атромбогенные свойства сосудистого эндотелия при неосложненном и осложненном течении беременности//Мат. III Рос. науч. форума охр. здор. мат и реб. – М., – 2001. – С.24. (Соавт. Паршина Т.А., Давидович И.М.)
4. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации при нормальной беременности и осложненной гестозом//Мат. III Рос. науч. форума охр. здор. мат и реб. – М., – 2001. – С.25. (Соавт. Петричко Т.А., Давидович И.М.)
5. Ангиотензинпревращающий фермент, возможная роль в развитии гестоза//Проблемы беременности. – 2001. – № 3. – С.57-58. (Соавт. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А.)
6. Некоторые параметры гемостаза и атромбогенные свойства сосудистого эндотелия при неосложненной беременности и гестозе//Мат. III Рос. науч. форума охр. здор. мат и реб. – М., – 2001. – С.26-27. (Соавт. Давидович И.М., Паршина Т.А.)
7. Состояние гемостаза и атромбогенные свойства эндотелия сосудов при неосложненной беременности и гестозе//Тез. докл. конф. «Вопросы восстановительного лечения к 40-летию санатория «Уссури». – Хабаровск. – 2001. – С.36-37. (Соавт. Давидович И.М., Паршина Т.А.)
8. Эндотелийзависимая вазодилатация при нормальной беременности и осложненной гестозом//Тез. докл. конф. «Вопросы восстановительного лечения к 40-летию санатория «Уссури». – Хабаровск. – 2001. – С.37-38. (Соавт. Петричко Т.А., Давидович И.М.)

9. Состояние атромбогенных свойства сосудистого эндотелия при неосложненном и осложненном течении беременности//Тез. докл. конф. «Вопросы восстановительного лечения к 40-летию санатория «Уссури». – Хабаровск. – 2001. – С.38-39. (Соавт. Давидович И.М., Паршина Т.А.)
10. Роль функционального состояния эндотелия в генезе артериальной гипертензии при беременности//Матер. межрегион. науч.-практ. конф. к 100-летию Транссибирской магистрали. – Хабаровск. – 2001. – С.181-184. (Соавт. Давидович И.М., Петричко Т.А.)
11. Состояние микроциркуляции и агрегационная активность эритроцитов при неосложненной беременности, у беременных с риском развития гестоза и гестозе//Проблемы беременности. – 2002. – № 5. – С.75-76. (Соавт. Давидович И.М., Паршина Т.А.)
12. Состояние микроциркуляции и агрегационная активность эритроцитов при неосложненной беременности, у беременных с риском развития гестоза и гестозе//Мат. II Междун. конф. – Киев. – 2002. – С.83-84. (Соавт. Давидович И.М., Жмеренецкий К.В.)
13. Гестационная гипертензия: роль дисфункции эндотелия в механизме формирования//Дальневост. мед. журнал. – Хабаровск. – 2002. – № 1. – С.5-7. (Соавт. Давидович И.М., Петричко Т.А.)
14. Маркеры дисфункции эндотелия при различных клинических вариантах гестоза//Мат. IV Рос. науч. форума охр. здор. мат. и реб. – М., – 2002. – С.43-44.
15. Влияние дозированной прерывистой нормобарической оксигенации на микроциркуляцию у беременных с доклинической стадией гестоза//Мат. IV Рос. науч. форума охр. здор. мат. и реб. – М., – 2002. – С.45-46.
16. Гестационная гипертензия: роль дисфункции эндотелия в механизме формирования//Мат. IV Рос. науч. форума охр. здор. мат. и реб. – М., – 2002. – С.46-47.
17. Состояние микроциркуляции и влияние дозированной прерывистой нормобарической гипокситерапии у беременных с риском развития гестоза//Мат. III Междун. науч.-практ. конф. «Здоровье и образование в 21 веке». – М., – 2002. – С.110.
18. Артериальная гипертензия и беременность: роль нарушений эндотелийзависимой вазодилатации//Мат. III Междун. науч.-практ. конф. «Здоровье и образование в 21 веке». – М., – 2002. – С.111. (Соавт. Петричко Т.А., Давидович И.М.)
19. Эндотелийзависимая вазодилатация и содержание эндотелина I, II при неосложненной беременности, у беременных с риском развития гестоза и гестозе//Проблемы беременности. – 2002. – № 5. – С.79-80.

(Соавт. Давидович И.М., Петричко Т.А.)

20. Бульбарная биомикроскопия при беременности: метод доклинического прогнозирования развития гестоза//Матер. IV Российского форума «Мать и дитя». – М., – 2002. – С.192-193.
21. Гестационная гипертензия: механизм формирования, подходы к терапии//Матер. IV Российского форума «Мать и дитя». – М., – 2002. – С.194.
22. Микроциркуляция при беременности: возможность доклинического прогнозирования развития гестоза//Региональное кровообращение и микроциркуляция. – М., – 2002. – Т.1. – № 4. – С.57-60. (Соавт. Давидович И.М., Жмеренецкий К.В.)
23. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации и атромбогенные свойства сосудистого эндотелия при неосложненной беременности и беременности с риском развития гестоза//Сборник. науч. труд. к 110-летию каф. акуш. и гинекол. СГМУ. – Томск. – 2002. – С.126-131. (Соавт. Давидович И.М., Петричко Т.А.)
24. Физиологическая беременность и гестоз: роль оксида азота и белков теплового шока HSP70//Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – Благовещенск. – 2003. – Вып.14. – С.24-28. (Соавт. Манухина Е.Б., Давидович И.М.)
25. Влияние нормобарической гипокситерапии на состояние атромбогенных и вазоактивных свойств сосудистого эндотелия и микроциркуляцию на доклинической стадии развития гестоза//Депонирована в ВИНТИ. – М., – № 130-В2003.
26. Неосложненная беременность и беременность с риском развития гестоза: атромбогенные свойства сосудистого эндотелия и состояние эндотелийзависимой вазодилатации// Депонирована в ВИНТИ. – М., – № 131-В2003.
27. Артериальная гипертензия и беременность: механизмы становления, эффективность нормодипина//Тез. Докл. X Российского национ. конгр. «Человек и лекарство». – М., – 2003. – С.164. (Соавт. Давидович И.М., Петричко Т.А.)
28. Оксид азота и белков теплового шока HSP70 при физиологической беременности и на доклинической стадии развития гестоза//Бюлл. Эксп. Биол. Мед. – 2003. – № 3. – С.279-282. (Соавт. Давидович И.М.)
29. Артериальная гипертензия и беременность: механизм формирования, эффективность амлодипина (нормодипина)// (Соавт.)
30. Способ доклинического прогнозирования развития гестоза беременных//Изобретения. Полезные модели. – 2003. – № 19. ч. III. – С.553. (Соавт. Давидович И.М., Жмеренецкий К.В., Паршина Т.А.)

31. Беременность, эндотелиальная дисфункция, гестоз. – Хабаровск. – ДВЦТС, – 2003. – 184с. (Соавт. монографии Давидович И.М., Паршина Т.А.)
32. Состояние микроциркуляции и агрегационная активность эритроцитов у беременных с гестозом и на его доклинической стадии//Вестник НГУ. – Новосибирск. – 2003. – Т.1. – Вып. 1. – С.3.-9. (Соавт. Давидович И.М., Жмеренецкий К.В.)
33. Профилактическая терапия на доклинической стадии гестоза с использованием метода прерывистой нормобарической гипокситерапии//Вестник НГУ. – Новосибирск. – 2003. – Т.1. – Вып. 1. – С.49-54.
34. Профилактика позднего гестоза беременных: влияние нормобарической гипокситерапии//Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2003. – № 1. – С.16-20.
35. Неосложненная беременность и беременность с риском развития гестоза: атромбогенные свойства сосудистого эндотелия и состояние эндотелийзависимой вазодилатации//Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2003. – № 1. – С.21-23. (Соавт. Давидович И.М.)
36. Артериальная гипертензия и беременность: механизмы формирования, эффективность нормодипина//Терапевтический архив. – 2003. – Т.75. – № 10. – С.50-52.
37. Роль основных вазоактивных факторов сосудистого эндотелия в развитии гестоза//Российский вестник акуш. и гин. – 2003. – Т.3. – № 4. – С.7-10.
38. Вазорегулирующая функция сосудистого эндотелия при физиологической беременности и гестозе//Журнал акуш. и жен. болезней. – 2003. – Т.ЛП. – Вып. 1. – С.26-32.
39. Оксид азота и белков теплового шока HSP70 при физиологической беременности и на доклинической стадии развития гестоза//Новые технологии в акушерстве и гинекологии. Сборник научных трудов Дальневосточной научно-практической конференции. – Хабаровск. – 2003. – С.49-53. (Соавт. Манухина Е.Б., Давидович И.М.)

## **АВТОРСКИЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА И ПАТЕНТЫ НА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**

Способ доклинического прогнозирования развития гестоза беременных. Патент на изобретение № 2207798 от 10.07.2003 года. (Соавт. Давидович И.М., Жмеренецкий К.В., Паршина Т.А.)

## **СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время  
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент  
А-III – антитромбин III  
ГС – группа сравнения (женщины с физиологической беременностью)  
ИА – индекс атромбогенности  
КИ – конъюнктивный индекс  
КГ – контрольная группа  
МКЦ - микроциркуляция  
ЛЭ – лизис эуглобулинов  
ЛИС – лизис эуглобулинов, индуцированный стрептазой  
НБГТ – нормобарическая гипокситерапия  
ОГ – основная группа (беременные с гестозом)  
ОФ - тест – ортофенантролиновый тест  
ПТВ – протромбиновое время  
Пр - проспективное  
ПрС – протеин С  
Рт – ретроспективное  
САТ – спонтанная агрегация тромбоцитов  
ФВ – фактор фон Виллебранда  
ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация  
ЭТ-1,2 – эндотелин-1,2  
HSPs – белки теплового шока  
NO – оксид азота  
XIIa-f – Хагеман зависимый фибринолиз