

Gaystruk N. A., Mazchenko O. O. Разработка эффективной системы диагностики и профилактики дистресса плода путем изучения метаболических процессов у беременных с гипертензивными расстройствами и плацентарной недостаточностью = An effective system of fetal distress diagnosis and prevention development by metabolic processes in pregnant women with hypertensive disorders and placental insufficiency investigation. Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(6):155-176. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.55172>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/3567>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 755 (23.12.2015).
755 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author (s) 2016;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 05.05.2016. Revised 25.05.2016. Accepted: 25.05.2016.

УДК 618.36;618.3-16,155.194.5.021

РАЗРАБОТКА ЭФФЕКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ ДИСТРЕССА ПЛОДА ПУТЕМ ИЗУЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ И ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Н. А. Гайструк, О. О. Мазченко

**Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова,
Винница**

Резюме

Представленная статья посвящена изучению современных исследований, которые касаются этиопатогенетических особенностей развития дистресса плода у беременных с плацентарной недостаточностью. Проведенный анализ научных работ позволяет допустить, что разбалансирование регуляторных факторов многих систем организма у беременных с плацентарной недостаточностью может инициироваться дефицитом окислительных соединений азота, что приводит к усилению окислительной деструкции белков, что в свою очередь, может приводить к их деполимеризации, нарушений не только мембранно-транспортных функций клеток, но и к гибели последних. При этом не исключена возможность индукции процессов апоптоза клеток плаценты, что может играть решающую роль в развитии плацентарной недостаточности, а значит, осложненном течении беременности. Оксид азота, влияя на процессы дилатации сосудистого русла, а значит на

процессы оксигенации организма, при его дефиците может играть роль пускового механизма в срыве компенсаторных реакций в системе мать-плацента-плод. Дефицит оксида азота может возникать вследствие гипергомоцистеинемии и гипоксии печени, уменьшения синтеза оксида азота, или повышения его использования при возрастании активных форм кислорода, развития оксидативного стресса.

Изучено причины возникновения дистресса плода у беременных с гипертензивными расстройствами, разработаны методы диагностики и профилактики этой патологии беременности.

Ключевые слова: гипертензивные расстройства беременных, биохимическая альтерация, дистресс плода, гипергомоцистеинемия, окислительная модификация белков, плацентарная недостаточность, актовегин.

**AN EFFECTIVE SYSTEM OF FETAL DISTRESS DIAGNOSIS AND PREVENTION
DEVELOPMENT BY METABOLIC PROCESSES IN PREGNANT WOMEN WITH
HYPERTENSIVE DISORDERS AND PLACENTAL INSUFFICIENCY
INVESTIGATION**

N. A. Gaystruk, O. O. Mazchenko

N. I. Pirogov Vinnitsa National Medical University, Vinnitsa

Summary

This representative article is devoted to learning modern investigations, which belong to etiopathogenetic peculiarities of fetal distress development in the pregnant women placental insufficiency. The analysis of scientific works allows to assume that regulatory factors disorder of many systems of the organism in pregnant women with hypertension can be initiated by nitrogen oxide compound deficiency, which leads to protein oxidized destruction increasing. This protein destruction leads to its depolymerization, disorder not only of membrane-transportal function of the cells, but to death of the last ones. In this case the indication of the apoptosis of the placenta's cells is possible, which can play the major role placental disorder development,

and as the result to complicated course of the pregnancy. Nitrogen oxide has ability to influence on dilatation of vessels and oxygenation processes of the organism. Nitrogen oxide deficiency can play the role of the starting of compensatory mechanism disorder in the mother-placenta-fetus system. Nitrogen oxide deficiency may be as the result of the hyperhomocysteinemia, liver hypoxia, decreasing of nitrogen oxide synthesis or increasing its using during elevation of oxygen active forms, oxidative stress.

The authors research the courses of the development of the fetal distress in pregnant women with hypertensive disorders, work the methods of the diagnostic and prevention of this pathology.

Key words: pregnant women with hypertensive disorders, biochemical alterations, fetal distress, hyperhomocysteinemia, oxygen modification of proteins, placental failure, actovegin.

Аntenатальная охрана плода — одна из наиболее важных проблем акушерства и перинатологии. Состояние здоровья беременной женщины является главным и интегральным показателем состояния страны [3-5, 9]. Перинатальная заболеваемость и смертность зависит от состояния здоровья беременной женщины, функции плацентарного комплекса, течения беременности и родов и влияния на организм женщин социально-биологических факторов [20-22].

В последнее время наблюдается тенденция к увеличению осложнений беременности, нарушений состояния плода [1, 4]. Возникает необходимость определения предикторов развития патологии беременности с целью снижения перинатальной заболеваемости и смертности [1]. Одним из наиболее серьезных осложнений беременности является преэклампсия, которая занимает одно из первых мест в структуре осложнений беременности, а также материнской смертности [6, 7, 10-12]. Перинатальная смертность при этом осложнении беременности составляет от 24,0 до 67,0%, а перинатальная заболеваемость составляет 46,3-78,0% [2].

Основным симптомом при преэклампсии являются гипертензивные расстройства, где среди многих причин повышения артериального давления (АД) у беременных наиболее часто встречается и гипертоническая болезнь, которая неблагоприятно влияет на

внутриутробное развитие плода [7, 13, 14]. Эта патология сопровождается гестационными осложнениями фетоплацентарной недостаточности: дистрессом плода, ЗВУР плода [15, 16]. Последнее приводит к нарушению синтеза белка, угнетению и расстройству активности ферментных систем, обмена витаминов, (пиридоксина и фолиевой кислоты) и дегенерации (перекисного окисления белков) у беременных с гипертензивными расстройствами [8, 24].

При преэклампсии в результате окислительной модификации белка (ОМБ) отмечается инактивация ферментов и значительные метаболические нарушения, что приводит к нарушениям функции клеточной мембраны и гибели клетки впоследствии [17-19]. Преэклампсию беременных можно рассматривать как одну из форм патологии свободно-радикальнозависимой агрессии [21]. Окислительная деградация белков активными формами кислорода, изменяя пространственную форму белковых молекул, и в силу этого, дестабилизируя обменные и мембранно-транспортные процессы, вызывает значительные сдвиги в характере протекания метаболических реакций. Пусковым механизмом разбалансировки регуляторных факторов является дефицит оксида азота, который, влияя на процессы дилатации сосудистого русла, а, следовательно, на процессы оксигенации организма, при его дефиците может играть роль пускового механизма в срыве компенсаторных реакций в системе мать-плацента-плод [22, 23].

Цель исследования - изучение особенностей метаболических процессов в организме беременных с фетоплацентарной недостаточностью и гипертензивными расстройствами и состояния внутриутробного плода при дистрессе с разработкой эффективной системы диагностики и профилактики данной гестационной патологии.

Материалы и методы исследования. Проведено комплексное обследование 120 беременных, из которых 30 имели физиологическое течение беременности, 30- преэклампсию легкой степени, 30- умеренную преэклампсию, 30 — гипертоническую болезнь I степени. Согласно современной классификации, преэклампсия бывает умеренной и тяжелой. Так как мы наблюдали беременных с момента взятия на учет по беременности, то диагностируя повышение систолического артериального давления у них до 130-150 мм. рт. ст., а диастолического до 80-90 мм. рт. ст. и появления у них белка в моче до 1 г / л, и скрытых отеков при следующих явках в ЖК мы диагностировали у них преэклампсию легкой степени и назначали соответствующую коррекцию, хотя по

протоколам МОЗ Украины, данное состояние не нуждается ни в ограничении потребления жидкости, ни в снижении количества потребляемой соли). В группе здоровых женщин, преэклампсия встречалась в 2-х случаях (умеренная и тяжелая), в группе с дистрессом плода- легкая преэклампсия выявлена у 4-х женщин, в группе с умеренной преэклампсией в 2-х случаях развилась преэклампсия тяжелой степени (6,66%), и в группе с гипертонической болезнью у 8 женщин была легкая преэклампсия, у 6-ти -и - умеренная, у 4-х- она перешла в тяжелую.

Для мониторинга течения беременности и установления диагноза плацентарной недостаточности учитывались данные анамнеза, результаты объективного осмотра (окружность живота, высота стояния дна матки), исследования нервно-психического статуса, гормональной, белковосинтезирующей функции плаценты, гомоцистеина крови, окислительной модификации белка, оценка состояния плода по данным функциональных методов (кардиомониторное исследование, ультразвуковая диагностика, доплерометрия МППК и определение количество баллов биофизического профиля плода [БФПП]).

Установлено, что эмоциональные, когнитивные и мотивационные расстройства приблизительно с одинаковой частотой встречаются во всех группах беременных с гипертензивными расстройствами, хотя существует тенденция к увеличению частоты их возникновения у беременных с умеренной преэклампсией.

Здоровые женщины с физиологическим течением беременности имеют психоневрологический профиль, который характеризуется психическим равновесием, эмоциональной стойкостью и низкой степенью беспокойства. Анкетирование беременных с гипертензивными расстройствами выявило наличие психовегетативного синдрома, представленного вегето-сосудистыми и эмоционально-аффективными расстройствами.

С целью комплексной оценки функционального состояния ФПК изучали данные доплерометрии МППК, кардиотокографии и биофизического профиля плода.

Оценка результатов лечения проводили по следующим критериям: клиническим (показатели уменьшения частоты осложнений беременности в дальнейшем у исследуемых беременных) и инструментальным (число, длительность и частота децелераций, число акцелераций, базальная частота сердечных сокращений плода, БФПП).

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программы Excel 2003 и Statistica 6.0 для Windows. В качестве минимального критерия

достоверности принимали $p < 0.05$.

Результаты исследований и их обсуждение. Анализ кардиотокографии, в зависимости от степени тяжести заболевания показал, что есть существенные изменения показателей КТГ с нарастанием тяжести гипертонической болезни и позднего гестоза: снижалась амплитуда мгновенных осцилляций, проявлялись децелерации, отмечался монотонный ритм кривых КТГ, что указывает на углубление дистресса плода у беременных IV группы (гипертоническая болезнь I ст.).

У беременных с дистрессом плода диагностировано: уменьшение объема околоплодных вод, III степень зрелости плаценты (преждевременное старение плаценты), в связи с чем этому фактору придавали большое значение во время выбора тактики для досрочного родоразрешения.

Исследование показателей БФП плода является достаточно надежным критерием оценки состояния плода. Он позволяет судить о степени выраженности страдания плода, а также прогнозировать срок завершения беременности у женщин групп высокого риска в плане профилактики развития перинатальных поражений ЦНС у плода и другой перинатальной заболеваемости.

Изучение доплерометрических показателей МППК у исследуемых пациенток начинали проводить с 16-18 недель. При отсутствии необходимости повторной оценки – следующее исследование осуществляли в 28-30 и 36-38 недель беременности. Установление этих или других гемодинамических нарушений ФПК в указанные сроки гестации обуславливало дополнительное проведение доплерометрических исследований с целью уточнения диагноза и разработки адекватной тактики дальнейшего ведения беременности.

Аntenатальный дистресс плода с гемодинамическими нарушениями II степени возникал у большинства женщин III группы 11 - (36,66%), IV группы -9 (30,0%), II группы — 2 (6,66%) накануне родов.

По данным УЗД отмечено, что ухудшение состояния плода и МППК отмечалось у 65,0% беременных с гипертензивными расстройствами. При доплерометрическом исследовании было выявлено достоверное увеличение индексов резистентности в сосудах матки (маточной артерии) и плаценты, что отображает снижение кровотока. В пуповинной вене большинства плодов у беременных с гипертонической болезнью отмечался

сниженный объем кровотока, что указывает на уменьшение плодово-плацентарной перфузии и сопровождается отставанием плода в массо-ростовых показателях. Существует высокая прямая корреляционная связь между общим периферическим сопротивлением в сосудах беременной и сопротивлением в аркуатных сосудах матки (r приблизительно + 0,75). Задержка роста плода возникала, как правило, при сочетании ГБ с преэклампсией у 5,0% беременных. В данном случае патогенез таких нарушений состоит в развитии гипоксии материнского организма вследствие нарушения кровообращения (циркуляторная гипоксия). У женщин с дистрессом плода нарушения МППК носили приходящий характер за счет прижатия или обвития пуповиной вокруг шеи плода.

Изолированное повышение сосудистой резистентности только в маточно-плацентарном или плодово-плацентарном звене выявлено у 13 беременных IV группы (43,33%), а у 7 (23,33%) - беременных отмечалось сочетанное нарушение как в плодово-плацентарном, так и в маточно-плацентарном звене кровотока. В 3 (10,0 %) случаях выявлена асимметрия кровотока в маточных артериях с наличием дикротической выемки. При анализе характера нарушений артериального кровообращения плода отмечено, что выраженная централизация кровообращения наблюдалась при осложнении тяжелой преэклампсии у 3-х беременных IV группы (10,0%), при гестационной гипертензии в 1 (3,33%) беременной III группы и преэклампсии тяжелой степени у 3-х беременных III группы (10,0%), при внутриутробном инфицировании у 1-й беременной I группы (3,33%), при длительной угрозе прерывания беременности у 1-й беременной II группы (3,33%). Наиболее рано централизация кровообращения наблюдалась при гипертонической болезни, где в дальнейшем присоединялась преэклампсия. Средний срок родоразрешения в IV группе составил $(33,55 \pm 1,4)$ недель, всего родилось 31 живых детей.

Средний вес новорожденных составил (2760 ± 120) г., средний рост - $(45 \pm 1,3)$ см. Оценка по Апгар на 1 минуте после рождения в среднем составила $(7,3 \pm 1,4)$, на 5 минуте – $(8,7 \pm 1,1)$ баллов. Из 30 детей, рожденных от беременных с гипертонической болезнью, 6 (20,0%) были переведены в отделение интенсивной терапии новорожденных. Показанием к переводу послужили недоношенность - 4 (16,66%) и гипоксическо-ишемические изменения или перивентрикулярные кровоизлияния в мозг – 2 (6,66%). Перинатальных потерь в данной группе на момент перевода в отделение недоношенных Винницкой областной клинической детской больницы не было. Отмечаются значимые отличия ($p < 0,05$) между исходами

беременности у женщин с преэклампсией, гипертонической болезнью и контрольной группы по сроку родоразрешения, по массо-ростовым показателям новорожденных и оценке по шкале Апгар.

Гипертоническая болезнь является неблагоприятным фоном для беременности, причем развитие позднего гестоза, а именно преэклампсии было характерно в сроке беременности 24-25 недель, тяжесть гестоза нарастала до 32-34 недель беременности (у 7 беременных — средней степени тяжести (35,0%), у 4-х (20,0%)- тяжелой). Компенсаторно-приспособительные механизмы ощущают предельное напряжение, что не позволяет обеспечить их реализацию в достаточной степени для адекватного течения беременности и развития плода, увеличивается риск возникновения осложнений для плода и новорожденного. При преэклампсии средней и тяжелой степени мы рекомендуем оценить биофизический профиль плода (БПП), при нормальной оценке БПП возможна повторная комплексная оценка соответственно через 10 суток и через сутки. При оценке БПП 4-6 баллов – повторно оценить БПП и кровотоки ФПК через 24 часа, при оценке 0-2 балла – решить вопрос о досрочном родоразрешении в интересах плода и матери.

1. Особенности гормонального статуса беременных исследованных групп

При изучении гормонального статуса беременных с физиологическим течением беременности установили, что уровень прогестерона возрастал на протяжении увеличения срока беременности (табл. 1).

Таблица 1

Уровень эстриола и прогестерона в сыворотке крови беременных с гипертензивными расстройствами

№ группы	Характеристика группы	n	Эстриол, нмоль/л	Прогестерон, нмоль/л
1	Здоровые беременные	30	56,9±3,19	596±34,6
2	Гипертоническая болезнь I ст.	30	46,8±3,29*	497±30,0*
3	Преэклампсия легкой степени	30	42,2±2,96*	440±28,1*
4	Преэклампсия средней степени	30	37,7±2,65*#	395±23,9*#

Примечания: * - достоверность отличий ($p < 0,05$) относительно здоровых беременных; # - достоверность отличий ($p < 0,05$) относительно здоровых беременных.

В группе беременных с дистрессом плода и гипертензивными расстройствами при осложнении беременности плацентарной недостаточностью регистрировались статистически достоверные ($p < 0,05$) показатели снижения концентрации прогестерона

сыворотки крови (табл. 2).

Таблица 2

Уровень эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови беременных с гипертензивными расстройствами в зависимости от наличия дистресса плода

№ группы	Характеристика группы	n	Эстриол, нмоль/л	Прогестерон, нмоль/л
1	Беременные с гипертензивными расстройствами без дистресса плода	61	49,5±1,76	518±15,6
2	Беременные с гипертензивными расстройствами и дистрессом плода	29	27,1±1,98*	288±15,5*

Примечания: * - достоверность отличий ($p<0,05$) относительно беременных с гипертензивными расстройствами и отсутствием дистресса плода

При изучении уровня эстрогенов у беременных с физиологическим течением беременности установлено, что уровень эстрадиола возрастал на протяжении увеличения срока беременности (табл. 1). В группе беременных с дистрессом плода и гипертензивными расстройствами при осложнении беременности плацентарной недостаточностью регистрировались статистически достоверные ($p<0,05$) показатели снижения концентрации эстриола сыворотки крови во второй половине беременности (табл. 2).

2. Динамика показателей обмена гомоцистеина у исследуемых беременных

Мы изучили уровень гомоцистеина у беременных четырех групп (табл. 3).

Таблица 3

Уровень гомоцистеина в сыворотке крови беременных с гипертензивными расстройствами

№ группы	Характеристика групп	n	Гомоцистеин, мкмоль/л
1	Здоровые беременные	30	5,04±0,12
2	Гипертоническая болезнь	30	8,90±0,22*
3	Преэклампсия легкой степени	30	14,1±0,63*#
4	Преэклампсия средней степени	30	16,9±0,32*#&

Примечания: * - достоверность отличий ($p<0,05$) относительно здоровых беременных; # - достоверность отличий ($p<0,05$) относительно здоровых беременных; & - достоверность отличий ($p<0,05$) относительно здоровых беременных

Из полученных данных можно сделать вывод, что в группе беременных с гипертонической болезнью уровень гомоцистеина в 1,6 раз больше, чем у здоровых, в

группе беременных с преэклампсией - в 1,3 раза больше, чем у здоровых, а в группе с дистрессом плода - в 1,2 раза больше, чем у здоровых (табл. 4). Значит, при нарастании уровня гомоцистеина, уровень патологии беременности нарастает. Все указанные изменения указывают на выраженные нарушения метаболических процессов и сосудисто-эндотелиальной дисфункции в организме беременных с гипертонической болезнью.

Таблица 4

Уровень гомоцистеина в сыворотке кров беременных с гипертензивными расстройствами в зависимости от наличия дистресса плода

№ группы	Характеристика группы	n	Гомоцистеин, мкмоль/л
1	Беременные с гипертензивными расстройствами без дистресса плода	61	12,4±0,46
2	Беременные с гипертензивными расстройствами с дистрессом плода	29	15,2±0,82*

Примечания: * - достоверность отличий ($p < 0,05$) относительно беременных с гипертензивными расстройствами и отсутствием дистресса плода

Впоследствии беременные 2-й группы (ГБ I ст.) были разделены на 2 группы (по 15 человек). 1-я группа получала лечение согласно с протоколом МОЗ Украины оказания помощи беременным с гипертонической болезнью и преэклампсией.

2-я группа получала дополнительное введение раствора Актовегина (Actovegin) 5,0 на физрастворе 200,0 внутривенно один раз в сутки и Коензим-композитум (Coensim Compositum) 2,2 мл, чередуя с Плацента-композитум (Placenta- Compositum) 2,2 мл внутримышечно через 2-ое суток на 3-и (Heel-евская терапия). На курс- 10 инъекций Актовегина и по 10 инъекций Коензим-композитум и Плацента-композитум (беременным мы рекомендовали продолжить курс данных препаратов амбулаторно после окончания лечения в стационаре).

Сравнив осложнения беременности данных групп, пришли к выводу, что примененная терапия позволила уменьшить риск повторного возникновения дистресса плода и плацентарной недостаточности и СЗРП вдвое. Развитие в последующем преэклампсии во 2-й группе было в 1,5 раза меньше, чем в 1-й (табл. 5).

Таблица 5

Динамика уровня гомоцистеина в сыворотке крови беременных на фоне лечения

№ группы	Характеристика группы	n	Гомоцистеин, мкмоль/л	
			До лечения	После лечения
1	Беременные с гипертензивными расстройствами, которые получали традиционную терапию	53	13,1±0,60	11,2±0,52
2	Беременные с гипертензивными расстройствами, которые получали предложенную терапию	37	13,5±0,60	7,26±0,43*

Примечания: * - достоверность отличий ($p < 0,05$) относительно соответствующих показателей до лечения

3. Оценка состояния окислительной модификации белка у беременных с дистрессом плода и гипертензивными расстройствами

С целью изучения состояния окислительной модификации белка определяли уровни карбонильных производных при разной длине волн в условиях спонтанного и металкатализированного окисления у беременных с гипертонической болезнью и преэклампсией, в сравнении с контрольной группой. Уровни карбонильных производных определяли в единицах оптической плотности на 1 мл сыворотки по методике Левина в модификации Дубининой.

Исходя из полученных результатов, можно сказать, что зафиксированные нами изменения активности ферментов связаны с нарастающим напряжением метаболических процессов и функционального состояния печени. Учитывая большую роль данного органа в процессах синтеза белка в организме, целесообразно ожидать не только отдельных отклонений в их течении, но и возможные постсинтетические модификации белков.

После анализа показателей спонтанной окислительной модификации белка было установлено достоверную ее активацию у беременных с преэклампсией, особенно при средней степени ее тяжести (табл. 6).

Таблица 6

Спонтанная окислительная модификация белков в сыворотке крови беременных с гипертензивными расстройствами

№	Характеристика группы	n	Спонтанная ОМБ, ед.опт.пл./мл			
			356 нм	370 нм	430 нм	530 нм
1	Здоровые беременные	30	2,47±0,12	2,28±0,09	1,38±0,11	0,450±0,04
2	Гипертоническая болезнь	30	2,95±0,14*	2,56±0,09	1,59±0,14	0,700±0,05*
3	Преэклампсия легкой степени	30	3,50±0,09*#	3,20±0,16*#	2,15±0,12*#	0,756±0,08*
4	Преэклампсия средней степени	30	4,23±0,12*#&	3,80±0,28*#	2,29±0,14*#	0,790±0,06*

Примечания: * - достоверность отличий ($p < 0,05$) относительно здоровых беременных; # - достоверность отличий ($p < 0,05$) относительно здоровых беременных; & - достоверность отличий ($p < 0,05$) относительно здоровых беременных.

При сравнении показателей металкатализируемой окислительной модификации белка также было выявлено достоверную ее активацию у беременных с преэклампсией (табл. 7).

Таблица 7

Металкатализируемая окислительная модификация белков в сыворотке крови беременных с гипертензивными расстройствами

№	Характеристика группы	n	Металкатализируемая ОМБ, од.опт.пл./мл			
			356 нм	370 нм	430 нм	530 нм
1	Здоровые беременные	30	4,50±0,16	4,32±0,12	3,08±0,16	1,05±0,08
2	Гипертоническая болезнь	30	4,80±0,28	4,59±0,29	3,56±0,26	1,38±0,13*
3	Преэклампсия легкой степени	30	6,22±0,29*#	6,00±0,39*#	4,54±0,41*	1,46±0,11*
4	Преэклампсия средней степени	30	6,56±0,53*#	5,80±0,58*	3,95±0,27*	1,38±0,15*

Примечания: * - достоверность отличий ($p < 0,05$) относительно здоровых беременных; # - достоверность отличий ($p < 0,05$) относительно здоровых беременных; & - достоверность отличий ($p < 0,05$) относительно здоровых беременных

Особенно достоверными изменения были на длине волны 356 нм, то есть той, которая находится в ультрафиолетовой области. Эти показатели указывают на наличие оксидативного стресса, изменения в структурно-функциональной организации белка,

накопления в организме беременных с гипертензивными расстройствами низкомолекулярных продуктов деградации белка, которые токсично влияют на все органы и системы беременных, что нарушает нормальное состояние плода (возникает дистресс плода), на что указывают данные таблиц 8 и 9.

Таблица 8

Спонтанная окислительная модификация белков в сыворотке крови беременных с гипертензивными расстройствами в зависимости от наличия дистресса плода

№	Характеристика группы	n	Спонтанная ОМБ, од.опт.пл./мл			
			356 нм	370 нм	430 нм	530 нм
1	Беременные с гипертензивными расстройствами и дистрессом плода	61	3,30±0,10	2,84±0,13	1,72±0,09	0,590±0,03
2	Беременные с гипертензивными расстройствами без дистресса плода	29	4,10±0,12*	3,93±0,21*	2,61±0,10*	1,09±0,04*

Примечание: * - достоверность отличий ($p < 0,05$) относительно беременных с гипертензивными расстройствами и отсутствием дистресса плода

Таблица 9

Металкатализируемая окислительная модификация белков в сыворотке крови беременных с гипертензивными расстройствами в зависимости от наличия дистресса плода

№	Характеристика группы	n	Металкатализируемая ОМБ, од.опт.пл./мл			
			356 нм	370 нм	430 нм	530 нм
1	Беременные с гипертензивными расстройствами, без дистресса плода	61	5,02±0,23	4,59±0,28	3,46±0,22	1,13±0,08
2	Беременные с гипертензивными расстройствами и дистрессом плода	29	7,63±0,36*	7,31±0,36*	5,18±0,25*	2,00±0,09*

Примечание. * - достоверность отличий ($p < 0,05$) относительно беременных с гипертензивными расстройствами и отсутствием дистресса плода

Значит, такая закономерность выявленных изменений активности ферментов может

свидетельствовать о том, что при позднем гестозе беременных происходит повышение активности данных ферментов, при этом чем больше, тем тяжелей течение гестоза.

Все пациентки, которые принимали препараты для лечения дистресса плода, жаловались на частые движения плода, быструю утомляемость, одышку при быстрой ходьбе, сонливость, снижение аппетита, периодическое головокружение, также на повышение артериального давления, отеки на ногах, шум в ушах, ощущение жара, бессонницу. У некоторых беременных была диагностирована патологическая прибавка в весе. У некоторых беременных были диагностированы такие осложнения, как: угроза преждевременных родов, гиперплазия плаценты, гипоплазия плаценты, маловодие, многоводие, СЗРП I-II ст., а также сочетанная экстрагенитальная патология, анемия, вегетососудистая дистония по кардиальному и смешанному типу, ожирение, хронический пиелонефрит.

4. Оценка результатов лечения

В структуре осложнений беременности их наименьшее количество закономерно наблюдалось в группе здоровых беременных (рис. 1).

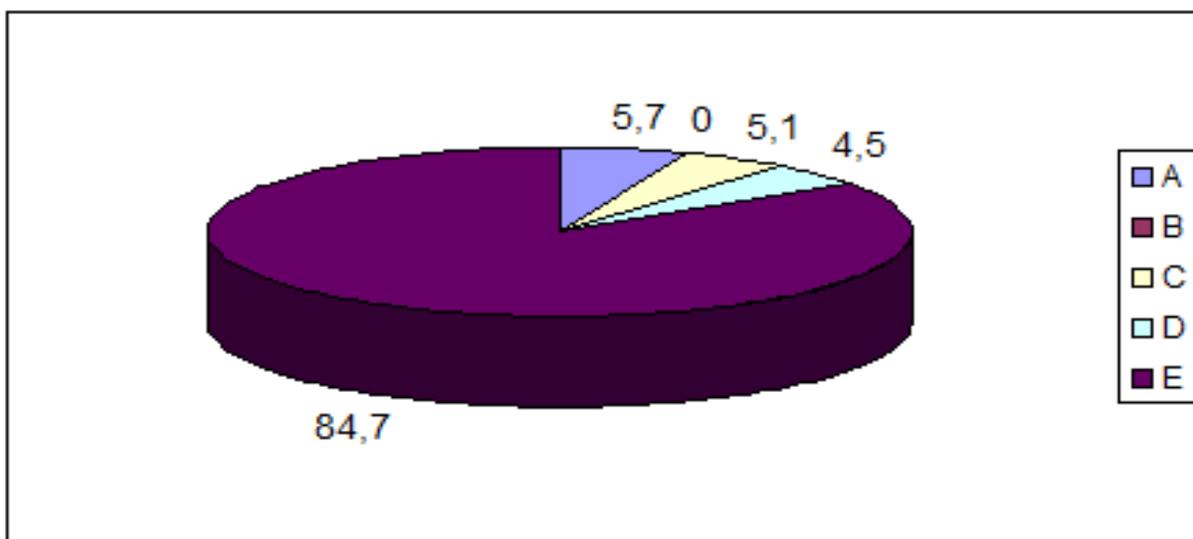


Рис. 1. Частота осложнений беременности у здоровых беременных (%)

Примечание: здесь и дальше –

А – угроза преждевременных родов;

В – синдром задержки внутриутробного развития плода;

С – дистресс плода;

Д – плацентарная недостаточность;

Е – без осложнений

У 5,7% из них выявлена угроза преждевременных родов, у 5,1% наблюдений был выявлен дистресс плода (без снижения уровня эстриола в крови беременных и УЗД-признаков преждевременного старения плаценты), у 4,5% женщин наблюдалась плацентарная недостаточность (со снижением уровня эстриола в крови беременных и УЗД-признаков преждевременного старения плаценты).

В группах беременных с преэклампсией и гипертонической болезнью (рис. 2, 3) показатели осложнений беременности были значительно выше.

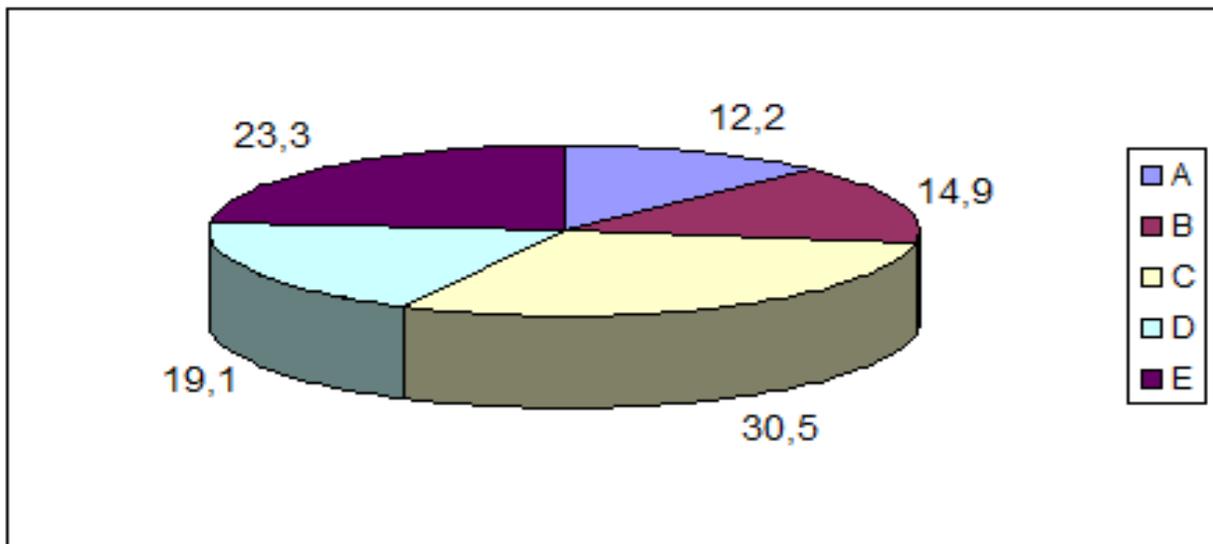


Рис. 2. Частота осложнений беременности у беременных с преэклампсией (%)

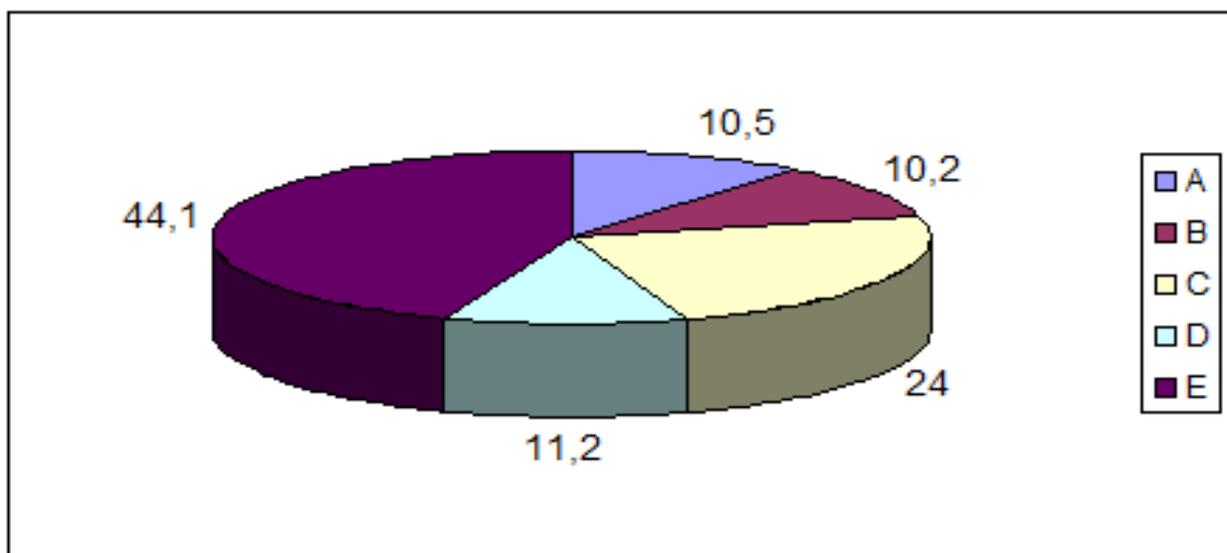


Рис. 3. Частота осложнений беременности у беременных с гипертонической болезнью I ст. (%)

Так, в II и III группах беременных угроза преждевременных родов выявлена, соответственно, у 12,2 и 12,5% беременных, синдром задержки внутриутробного развития плода наблюдался у 14,9 и 12,2% женщин с гипертензивными расстройствами. Наибольшее количество осложнений беременности у женщин с преэклампсией и гипертонической болезнью составил дистресс плода (соответственно, 30,5 и 18,0%), а плацентарная недостаточность (при которой регистрировали снижение уровня эстриола в крови и УЗИ-признаки преждевременного старения плаценты) у исследуемых беременных II и III групп наблюдалась, соответственно, у 19,1 та 13,2% женщин.

Анализируя показатели частоты осложнений беременности в обследованных беременных (рис. 4, 5) можно сделать вывод, что у женщин II группы, которые получали рекомендованную нами терапию в комплексе с актовегином, достоверно снижались частота угрозы преждевременных родов, проявлений плацентарной недостаточности, синдрома задержки развития плода, дистресса плода относительно группы беременных, которые получали традиционную терапию.

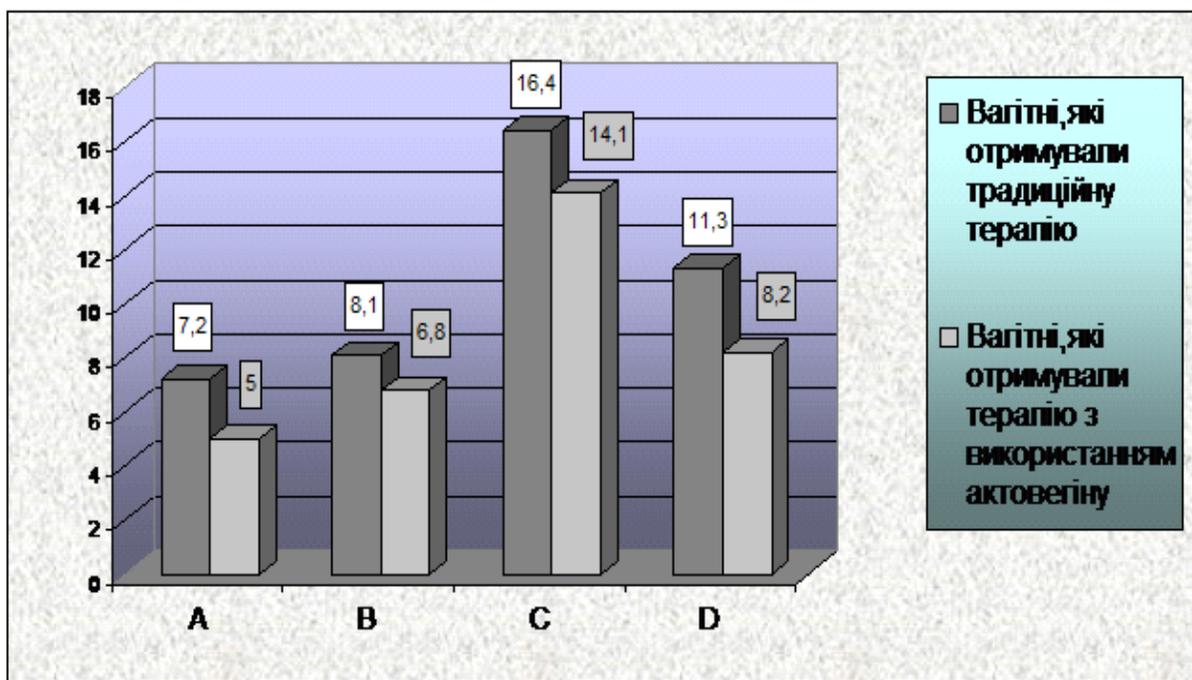


Рис. 4. Частота осложнений у беременных с преэклампсией, которые лечились традиционными методами и с использованием актовегина

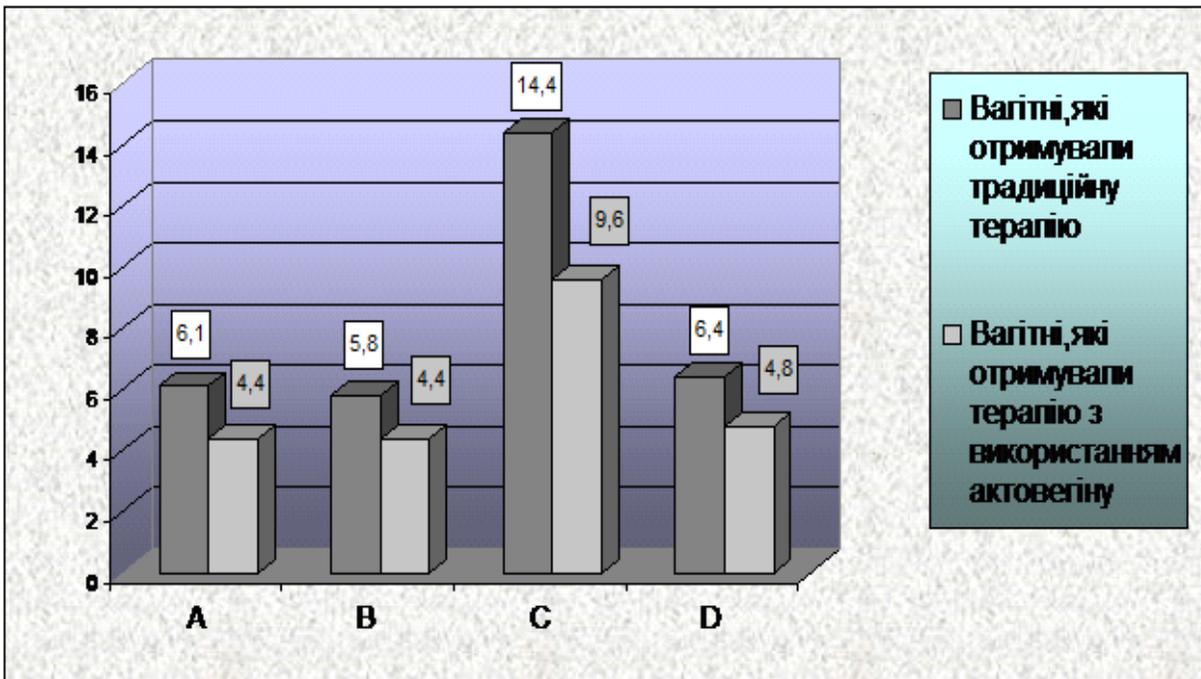


Рис. 5. Частота ускладнень у вагітних з гіпертонічною хворобою I ст., які лікували традиційними методами та з використанням актовегіну

На фоні прийому препаратів було помічено позитивні зміни, включаючи як зникнення суб'єктивних симптомів, так і зміну показників біохімічного стану крові, гемограми, загального аналізу сечі, зменшилась добовий протеїнурія у вагітних з гестозом, що свідчить про ефективність застосування даної схеми лікування основного захворювання та дистреса плода.

Інструментальні методи дослідження дозволили помітити, що у вагітних, які отримували терапію в комплексі з актовегіном, зменшились кількість, тривалість та частота децелерацій з одночасним зростанням числа акцелерацій, базальної частоти серцевих скорочень. За шкалою Фішера у вагітних, які отримували традиційне лікування, зростання кількості балів БФПП було меншим ($9 \pm 0,1$), ніж у вагітних, які отримували рекомендоване нами лікування ($11 \pm 0,2$).

Слід відзначити, що за результатами проведеного дослідження плодів методом УЗД-доплерометрії та кардіотокографії, у вагітних, які приймали актовегін в динаміці після проведеного лікування, у 87% випадків було зареєстровано

выздоровление беременной и улучшение состояния плода при обоих методах обследования, тогда как в группе беременных с дистрессом плода и гипертонической болезнью, которые получали стандартное лечение - остались повышенными показатели сосудистого сопротивления в артерии пуповины плода в 68,0% случаев, в 48,0% случаев при кардиомониторном обследовании были данные о начальных нарушениях состояния плода. Суммарная оценка БФПП до лечения составила $(10 \pm 0,1)$ баллов, после лечения - $(12 \pm 0,2)$ баллов, а показатель сердечной деятельности плода составил $(8 \pm 0,1)$ и $(10 \pm 0,2)$ баллов, соответственно.

Следует отметить, что проведенное лечение положительно повлияло на биохимические показатели крови (уровень гомоцистеина, окислительной и металкатализованной оксигенации белка) и течение и исход родов у пациенток 2-й группы.

Выводы. 1. Плацентарная дисфункция при дистрессе плода характеризуется снижением уровней эстриола, прогестерона. При снижении хотя бы одного гормона на 50,0% - следует проводить терапию, которую мы рекомендуем.

2. Повышение уровня гомоцистеина указывает на нарастание эндотелиальной дисфункции, а значит, и плацентарной недостаточности, особенно в группах с гипертензивными расстройствами.

3. Нарастание показателей окислительно модификации белка в группах беременных с гипертензивными расстройствами свидетельствует о выраженности у них оксидативного стресса.

4. Применение актовегина снижает процент перинатальной заболеваемости и смертности в 1,6 раза.

5. В патогенезе нарушений состояния плода у беременных с плацентарной недостаточностью основную роль играет эндотелиальная дисфункция вследствие гипергомоцистеинемии, NO-оксидативный стресс, пероксидная деградация белка, вследствие чего развиваются нарушения плодово-плацентарной регуляции, снижение количества плацентарных гормонов, что ведет к развитию гипоксии, гипотрофии и задержке внутриутробного развития плода.

Список литературы

1. Гайструк Н.А. Роль женской консультации в профилактике антенатальной гибели плода при гипертензивном синдроме / Н.А. Гайструк, А.Н. Гайструк, О.В. Булашенко // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. - Київ, 2003. - С. 51-56.
2. Роль психоемоційного зриву у виникненні плацентарної недостатності у вагітних з гіпертензивними розладами / Гайструк А.Н., Гайструк Н.А., Мазченко О.О., Мельник А.В. // Biomedical Biosocial Antropology. – 2008. - № 11. - С. 150-153.
3. Доклад рабочей группы Всероссийского научного общества кардиологов по высокому артериальному давлению при беременности. - М.: 2007. - 48 с.
4. Знаменская Т.К. Влияние гипоксии на развитие плода и новорожденного / Т.К. Знаменская, Л.И. Шевченко // Перинатология и педиатрия. - 2006. - № 2(26). - С. 105-108.
5. Меллина И.М. Профилактика преэклампсии- основа предотвращения материнской и перинатальной смертности у женщин с гипертонической болезнью / И.М. Меллина // Здоровье женщины. - 2009. - № 5. - С.35-36.
6. Оганов Р.Г. Лечебно-диагностическая тактика ведения беременных с артериальной гипертензией в России. / Р.Г. Оганов // Акушерство и гинекология. - 2010. - № 6. - С. 30-36.
7. Оценка влияния артериальной гипертензии у беременных на гемодинамику в системе мать-плацента-плод и развитие плода / Татарченко И.Б., Молокова Е.О., Морозова О.М., Фатеева Л.А. // Врач. - 2007. - №3. - С. 98-100.
8. Савельева Г.М. Эклампсия в современном акушерстве / Г.М. Савельева // Акушерство и гинекология. - 2010. - № 6. - С. 4-9.
9. Савельева Г.М. Материнская смертность и пути ее снижения / Г.М. Савельева, М.А. Курцер, Р.И. Шалина // Акушерство и гинекология. - 2009. - № 3. - С.11-15.
10. Яворський П.В. Рання діагностика, причини розвитку та профілактика преєклампсії у вагітних / П.В. Яворський. – Автореф. дис. к.мед.н. - Вінницький НМУ ім. М.І. Пирогова. – Вінниця, 2008. - 20 с.
10. ACOG compendium of selected publications: Antepartum Fetal surveillance. - 2009. - 634 p.
11. Practical aspects of Doppler sonography in obstetrics / Aranyosi J., Zatik J., Jakab A. Jr. et al. // Orv. Hetil. - 2003. - Vol. 144, N 34. - P. 1683-1686.

12. Barry C. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy / C. Barry // National Collaborating Centre for Women's and Children Health. - Barry C., Fielding R., Green P. et al. Eds. – London : Royal of College Obstetrics and Gynecologic, 2010. - 296 p.
13. Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids / Kapoor A., Dunn E., Kostari A. et al. // J. Physiol. - 2006. - Vol. 572, N 1. - P. 31-44.
14. Gagnon R. The use of fetal Doppler in obstetrics / R. Gagnon, M. van den Hof // J. Obstet. Gynaec. Can. - 2003. - Vol. 25, N 7. - P. 601-614.
15. Gressens P. Mechanisms of action of tobacco smoke on the developing brain / P. Gressens, V. Laudénbach, S. Marret // J. Gynec. Obstet. Biol. Reprod. - 2003. - Vol. 32, Suppl. 1. - S. 30-32.
16. Grivell R.M. Regimens of fetal surveillance for impaired fetal growth / R.M. Grivell, L. Wong, V. Bhatia // The Cochrane Library. - 2009. - N 1. - P. 20.
17. Harrington K. Doppler Ultrasound of the uterine arteries; the importance of bilateral notching in the prediction of the preeclampsia, placental abruption or delivery of a small for gestational age baby / K. Harrington, D. Cooper, C. Lees // Ultrasound Obstetrics Gynecologic. – 2006. – Vol. 7, N 3. – P. 182-188.
18. The relationship between pregnancy induced hypertension and congenital thrombophilia / Demir S.C., Evruke C., Ozgunen T. et al. // Saudi Med. J. – 2006. – Vol. 27, N 8. – P. 161-166.
19. Magee L.A. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension / L.A. Magee, L. Duley // J. Hypertension. – 2007. – Vol. 25. – P. 990-998.
20. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (Sflt 1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension and proteinuria in preeclampsia / Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J., Lim K.H. // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 111. – P. 649-658.
21. Parra M. Screening test for preeclampsia through assessment of uteroplacental blood flow and biochemical markers of oxidative stress and endothelial dysfunction / M. Parra, R. Rodrigo // Am. J. Obstetrics Gyn. – 2005. – Vol. 193. – P. 1486-1491.
22. Podimow T. Update on the use of Antihypertensive Drugs in pregnancy / T.

Podimow, P. August // Hypertension. - 2008. – Vol. 51. - P. 960-969.

23. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25, N 6. – P. 1105-1187.

24. Tsatsaris V. Circulating angiogenic factors and preeclampsia / V. Tsatsaris, F. Goffin, J.M. Foidart // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 2003-2004.

References

1. Gaystruk N.A. The role of the women's clinic in the prevention of fetal death with hypertensive syndrome / N.A. Gaystruk, A.N. Gaystruk, O.V. Bulavenko // Proc. of the Ukrainian Assoc. of Obstetricians and Gynecologists. - Kyiv, 2003. - P. 51-56 (In Russian).

2. The role of emotional breakdown in the occurrence of placental insufficiency in pregnant women with hypertensive disorders / Gaystruk A.N., Gaystruk N.A., Mazchenko O.O., Melnik A.V. // Biomedical Biosocial Anthropology. – 2008. - N 11. - P. 150-153 (In Ukrainian).

3. Report of the Working Group of All-Russian Scientific Society of Cardiology for high blood pressure during pregnancy. - M.: 2007. - 48 p. (In Russian).

4. Znamenskaya T.K. The influence of hypoxia on the development of the fetus and newborn / T.K. Znamenskaya, L.I. Shevchenko // Perinatology & Pediatrics. - 2006. - N 2(26). - P. 105-108 (In Russian).

5. Mellina I. M. Preeclampsy prevention on the basis for prevention of maternal and perinatal mortality in women with hypertension / I.M. Mellina // Woman' Health. - 2009. - N 5. - P.35-36 (In Russian).

6. Oganov R.G. Therapeutic and diagnostic tactics for pregnant women with hypertension in Russia / R.G. Oganov // Obstetrics & Gynecology. - 2010. - N 6. - P. 30-36 (In Russian).

7. Assessing the impact of hypertension in pregnant women on hemodynamics in the mother-placenta-fetus and fetal development / Tatarchenko I.B., Molokova Ye.O., Morozova O.M., Fateyeva L.A. // Doctor. - 2007. - N3. - P. 98-100 (In Russian).

8. Savelyeva G.M. Eclampsia in modern obstetrics / G.M. Savelyeva // Obstetrics & Gynecology. - 2010. - N 6. - P. 4-9 (In Russian).

9. Savelyeva G.M. Maternal mortality and ways to reduce it / G.M. Savelyeva, M.A. Kurcer, R.I. Shalina // Obstetrics & Gynecology. - 2009. - N 3. - P.11-15 (In Russian).

10. Yavorskiy P.V. Early diagnosis, causes and prevention of preeclampsia in pregnant women / P.V. Yavorskiy. – PhD (Medicine) Thesis. – M.I.Pirogov National University. – Vinnitsya, 2008. - 20 p. (In Ukrainian).

10. ACOG compendium of selected publications: Antepartum Fetal surveillance. - 2009. - 634 p.

11. Practical aspects of Doppler sonography in obstetrics / Aranyosi J., Zatik J., Jakab A. Jr. et al. // Orv. Hetil. - 2003. - Vol. 144, N 34. - P. 1683-1686.

12. Barry C. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy / C. Barry // National Collaborating Centre for Women's and Children Health. - Barry C., Fielding R., Green P. et al. Eds. – London : Royal of College Obstetrics and

Gynecologic, 2010. - 296 p.

13. Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids / Kapoor A., Dunn E., Kostari A. et al. // *J. Physiol.* - 2006. - Vol. 572, N 1. - P. 31-44.

14. Gagnon R. The use of fetal Doppler in obstetrics / R. Gagnon, M. van den Hof // *J. Obstet. Gynaec. Can.* - 2003. - Vol. 25, N 7. - P. 601-614.

15. Gressens P. Mechanisms of action of tobacco smoke on the developing brain / P. Gressens, V. Laudénbach, S. Marret // *J. Gynec. Obstet. Biol. Reprod.* - 2003. - Vol. 32, Suppl. 1. - S. 30-32.

16. Grivell R.M. Regimens of fetal surveillance for impaired fetal growth / R.M. Grivell, L. Wong, V. Bhatia // *The Cochrane Library.* - 2009. - N 1. - P. 20.

17. Harrington K. Doppler Ultrasound of the uterine arteries; the importance of bilateral notching in the prediction of the preeclampsia, placental abruption or delivery of a small for gestational age baby / K. Harrington, D. Cooper, C. Lees // *Ultrasound Obstetrics Gynecologic.* - 2006. - Vol. 7, N 3. - P. 182-188.

18. The relationship between pregnancy induced hypertension and congenital thrombophilia / Demir S.C., Evruke C., Ozgunen T. et al. // *Saudi Med. J.* - 2006. - Vol. 27, N 8. - P. 161-166.

19. Magee L.A. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension / L.A. Magee, L. Duley // *J. Hypertension.* - 2007. - Vol. 25. - P. 990-998.

20. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (Sflt 1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension and proteinuria in preeclampsia / Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J., Lim K.H. // *J. Clin. Invest.* - 2003. - Vol. 111. - P. 649-658.

21. Parra M. Screening test for preeclampsia through assessment of uteroplacental blood flow and biochemical markers of oxidative stress and endothelial dysfunction / M. Parra, R. Rodrigo // *Am. J. Obstetrics Gyn.* - 2005. - Vol. 193. - P. 1486-1491.

22. Podimow T. Update on the use of Antihypertensive Drugs in pregnancy / T. Podimow, P. August // *Hypertension.* - 2008. - Vol. 51. - P. 960-969.

23. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. // *J. Hypertens.* - 2007. - Vol. 25, N 6. - P. 1105-1187.

24. Tsatsaris V. Circulating angiogenic factors and preeclampsia / V. Tsatsaris, F. Goffin, J.M. Foidart // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 350. - P. 2003-2004.