

БАЕВ Тимофей Олегович

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ
МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ЕЕ РЕГУЛЯЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ С
ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Панова Ирина Александровна
Назаров Сергей Борисович

Официальные оппоненты:

Кан Наталья Енкиновна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, заместитель директора по научной работе.

Радьков Олег Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской академии» Минздрава России, кафедра репродуктивной медицины и перинатологии, профессор.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « _____ » _____ 2022 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.010.01, созданного при федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России, www.niimid.ru.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Панова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность научного исследования

Гипертензивные расстройства в период беременности имеют высокую медико-социальную значимость для системы здравоохранения во всем мире. Это продиктовано высокой распространенностью, сложностью этиопатогенеза, а так же недостаточной эффективностью лечебно-профилактических мероприятий данных осложнений беременности (Савельева Г. М., и др., 2018; Моисеева И. Е., 2019; Ходжаева З. С. и др., 2019; Кабдунасова Р. К. и др., 2022; Ives C. W. и др., 2020; Jena M. K. и др., 2020).

В настоящее время частота гипертензивных расстройств в Российской Федерации составляет от 5% до 30%, что обусловлено не только увеличением возраста беременных женщин, но и распространенности у них экстрагенитальной патологии (Климченко Н. И., 2017; Радьков О. В. др., 2018; Балушкина А. А. и др., 2019). Оказывая отрицательное влияние на течение беременности и будущий прогноз для жизни женщины и ее ребенка (Жусупова А. М. и др., 2021; Turbeville H. R. и др., 2018; Bokslag M. и др., 2016), гипертензивные расстройства вносят отдельный вклад в структуру причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности (Адамян Л. В. и др. 2016; Исмаилова М. А. и др., 2017; Дикке Г. Б. и др., 2019; Belay E. и др., 2020).

В настоящее время считается общепризнанным, что развитие гипертензивных расстройств у беременных – это результат сочетания целого спектра патогенетических событий (перекисное окислению липидов, иммунные расстройства, системный воспалительный ответ) (Цхай В. Б. и др., 2017; Агаев К. В. и др., 2018; Рокотьянская Е. А. и др., 2019; Шелехина О. П., и др., 2021; Глухова Т. Н. и др., 2016; Кан Н. Е. и др. 2019; Матраэиева Г. Д. и др., 2019; M. A. R de Freitas и др., 2017), которые оказывая повреждающее воздействие на эндотелий сосудов, запускают механизм поражения микроциркуляторного русла с последующим развитием полиорганной недостаточности (Панова И. А. и др., 2016; Кузнецова И. В., 2018; Анциферова О. Е. и др., 2019; Каттаходжаева М. Х. и др., 2020; Collier A. Y. и др., 2021).

Степень разработанности темы

С внедрением в практику метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), появились данные о характере изменений сосудов МЦ, сформирована концепция эндотелиальной дисфункции (ЭД) и ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных с АГ (Islam M. S., 2017; Spradley F. T., 2017; Kalandarov D. M. и др., 2018). Рядом авторов отмечено, что АГ ассоциирована с различными нарушениями МЦ (Подзолкова Т. В. И др., 2018; Кузнецова И. В., 2018; Анциферова О. Е. и др., 2019;). Данные о применении метода ЛДФ в акушерской практике, в частности у беременных с АГ, немногочисленны. Опыт использования ЛДФ показал, что для беременных с ПЭ характерно формирование патологических типов МЦ, выраженность которых зависит от степени тяжести заболевания (Korablina N. A., 2013).

Клеточный метаболизм, как составная часть системы МЦ, является

энергозависимым процессом, требующим адекватной доставки кислорода, которая реализуется сосудами микроциркуляторного русла (МЦР) (Крупаткин А. И., 2022). Применение метода лазерной флуоресцентной спектроскопии (ЛФС), позволяющего оценить функциональное потребление кислорода тканями, и как следствие клеточного метаболизма, у беременных с АГ ранее не проводилось.

Известно, что большая роль в развитии микроциркуляторных расстройств при АГ принадлежит структурно-функциональным свойствам эритроцитов, определяющих реологические свойства крови (Rogers S., 2020; Zhu R. и др., 2022). Несмотря на исследования, посвященные изучению морфометрических показателей эритроцитов при ПЭ, данные о направленности их изменений немногочисленны (Халилов Р. А. и др., 2015; Сюдюкова Е. Г. и др., 2019). Результаты исследований функциональных свойств эритроцитов, в частности агрегационной способности, у беременных с ПЭ также разноречивы. Ряд авторов отмечают повышение агрегации эритроцитов при ПЭ (Брагина Л. Б. и др., 2015; Adam I. и др., 2019; Csiszar V. И. др., 2021), тогда как другие, напротив, указывают на ее снижение (Глухова Т. Н. и др., 2014).

Роль ЭД в развитии АГ, ПЭ и ее осложнений подтверждается многими авторами (Смирнова Е. В., 2016; Степанова Т. В. и др., 2019; Коленко О. В. И др., 2019). Одним из маркеров ЭД является эндогенный тиол – гомоцистеин (Гц) (Медведев Д. В. и др., 2017; Думара-Копорка W. и др., 2019; Esse R. и др., 2019). Взаимосвязь гипергомоцистеинемии у беременных с АГ установлена большинством авторов (Хлипунова Д. А., 2015; Зобова Д. А. и др., 2016; Белоцерковцева Л. Д. и др., 2017; Васильева А. Г. и др., 2022;). В свою очередь, сведения об изучении другого тиола – сероводорода, имеющего эндотелиальное происхождение, немногочисленны и разнонаправлены (Yang, G. H. и др., 2015; Holwerda K. M. и др., 2016; Sun H. J. И. др., 2020; Possomato-Vieira J. S. и др., 2021). Основной концепцией формирования АГ является повышение тонуса сосудов, который находится под контролем различных факторов (Крупаткин А. И., 2020). Одним из таких факторов служит катестатин – нейропептид, оказывающий системное и местное влияние на сосудистый тонус (Чаулин А. М. и др., 2019). На сегодняшний день данные о содержании катестатина у беременных с АГ единичны и свидетельствуют как о повышении, так и снижении данного нейропептида (Özalp M. и др., 2021; Tüten N. И др., 2022).

Вышеуказанное определяет актуальность выбранной темы и необходимость комплексного исследования состояния микроциркуляции и ее регуляции при гипертензивных расстройствах различного генеза у беременных женщин.

Цель исследования: на основании изучения состояния микроциркуляции и ее регуляции у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности разработать новые диагностические критерии данных осложнений и прогностические критерии перинатальной патологии у новорожденных.

Задачи научного исследования

1. Провести сравнительный анализ клинико-anamnestических данных, характера течения беременности и родов, состояния новорожденных у беременных с различными формами гипертензивных расстройств, выявить факторы риска осложнений беременности и перинатальной патологии.
2. Оценить морфофункциональные показатели эритроцитов у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза.
3. Определить содержание эндогенных тиолов (сероводорода, гомоцистеина) и нейропептида катестатина в периферической крови у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза.
4. Исследовать состояние сосудов микроциркуляции и клеточного метаболизма у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза.
5. Выявить дополнительные диагностические и дифференциально-диагностические критерии гипертензивных расстройств, новые прогностические критерии перинатальной патологии у новорожденных.

Научная новизна исследования

Впервые проведена комплексная оценка состояния микроциркуляции и ее регуляции у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств.

Установлено, что при всех гипертензивных расстройствах отмечается повышение агрегационной способности и сорбционной емкости гликокаликса эритроцитов.

Впервые показано, что при всех видах гипертензивных расстройств снижается плазменный уровень катестатина, в большей степени при тяжелой преэклампсии. При преэклампсии, независимо от степени ее тяжести, уровень катестатина коррелирует со значениями систолического артериального давления.

Установлено, что у беременных с преэклампсией, независимо от степени тяжести, в периферической крови снижается уровень сероводорода.

Показано, что при всех видах гипертензивных расстройств по данным лазерной доплеровской флоуметрии имеет место нарушение микроциркуляции и ее регуляции, проявляющееся снижением активных механизмов регуляции микрокровотока. При хронической артериальной гипертензии выявлено увеличение вклада пассивных факторов регуляции кровотока. Установлено, что при умеренной преэклампсии и хронической артериальной гипертензии повышается уровень тканевой перфузии и чаще формируется гиперемический тип микроциркуляции. При тяжелой преэклампсии и хронической артериальной гипертензии с присоединившейся преэклампсией снижается уровень тканевой перфузии и преобладают спастический и застойно-стазический типы микроциркуляции. При преэклампсии показатель микроциркуляции коррелирует с уровнем систолического артериального давления.

Впервые установлена связь перфузионно-метаболических нарушений у беременных с различными формами гипертензивных расстройств. При тяжелой преэклампсии выявлено снижение, а при хронической артериальной гипертензии – увеличение функционального потребления кислорода тканями, и как следствие усиление клеточного метаболизма. При умеренной преэклампсии и хронической артериальной гипертензии с присоединившейся преэклампсией показатель функциональной потребности кислорода тканями не изменяется.

Впервые установлено, что показатель микроциркуляции, определенный методом лазерной доплеровской флоуметрии, в совокупности с уровнем среднего артериального давления при поступлении в стационар являются прогностическими критериями церебральной ишемии у детей от матерей с преэклампсией.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Расширены представления о состоянии системы микроциркуляции и ее регуляции у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза.

Для акушерства, гинекологии и неонатологии предложен новый способ прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией, основанный на совокупном определении показателя микроциркуляции и среднего артериального давления (патент № 2777225 от 30.11.2021).

Предложены дополнительные диагностические и дифференциально-диагностические преэклампсии и ее степени тяжести.

Методология и методы исследования

Исследование проводилось на базе акушерской клиники ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России (директор – д.м.н., профессор, А.И. Малышкина). Лабораторные исследования выполнялись в лаборатории клинической биохимии и генетики ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России (зав. лабораторией – д.м.н., профессор, С.Б. Назаров). Функциональные обследования проводились в кабинете функциональной диагностики на базе консультативно-диагностического отделения (зав. отделением – О. В. Тихомирова).

В исследование вошли 137 беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза, которые в зависимости от формы АГ были разделены на группы: 1-я – 69 женщин с ПЭ (код МКБ X O14), 2-я – 38 женщин с ХАГ (код МКБ X O10.0), 3-я – 30 женщин с ХАГ с присоединившейся ПЭ (код МКБ X O11). Беременные из группы с ПЭ в зависимости от степени тяжести ПЭ были разделены на две подгруппы: первую составили 35 женщин с умеренной ПЭ (код МКБ X O14.0), вторую – 34 женщины с тяжелой ПЭ (код МКБ X O14.1). Группу контроля составили 54 беременные женщины без признаков гипертензивных расстройств.

Все пациентки дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Материал для исследования служила периферическая венозная кровь, взятая при поступлении в стационар до начала лечения.

Клинические методы.

Все пациентки обследованы согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» (2021 г.), «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2016 г.) «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» (2021 г.).

Лабораторные методы.

– Анализ количественно-морфометрической характеристики эритроцитов проводился на гематологическом анализаторе ADVIA 2120i (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., USA);

– Исследование спонтанной агрегационной способности эритроцитов проводилось прямым оптическим методом при помощи светового микроскопа;

– Оценка сорбционной способности эритроцитов, сорбционной емкости гликокаликса определялись по степени поглощения витального красителя при помощи спектрофотометра Solar PV 1251C (ЗАО "Солар" Беларусь);

– Содержание сероводорода в сыворотке крови определяли методом Qu K. et al. (2006) на спектрофотометре Solar PV 1251C (Беларусь);

– Уровень гомоцистеина (мкмоль/л) определяли в сыворотке крови методом иммунохемилюминисценции на анализаторе Immulite 1000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, США) с использованием тест-систем фирмы Siemens (США).

– Содержание катестатина (нг/мл) определяли в плазме крови методом ИФА на микропланшетном ридере EL808 (BioTek Instruments Inc., США) с помощью тест-системы «RayBiotech» (США).

Функциональные методы.

Исследование состояния микрососудов в коже передней поверхности левого предплечья выполнялось методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с использованием лазерного анализатора капиллярного кровотока – ЛАКК-М (ООО НПП «Лазма», Москва).

Оценка состояния клеточного метаболизма проводилась методом лазерной флуоресцентной спектроскопии (ЛФС) с использованием лазерного анализатора капиллярного кровотока – ЛАКК-М (ООО НПП «Лазма», Москва).

Математический анализ полученных данных проводился при помощи пакета прикладных программ: “Microsoft Office 2013”, “Statistica for Windows 12.0, StatSoftInc.”, “MedCalc v7.4.4.1”. Применялись непараметрические методами исследования – U-критерий Манна-Уитни и двухточечный критерий Фишера (Fisher exact 2-tail) (при $p < 0,05$ различия считались значимыми). Данные представлены в следующем виде: Me (Q25% – Q75%), где Me – медиана с указанием 25-го и 75-го перцентилей распределения. Расчет

факторов риска проводилось при помощи программы «Open Epi» (<http://www.openepi.com>) с определением 95%-го доверительного интервала (расчет значений отношения шансов – ОШ, доверительного интервала – ДИ при уровне значимости 95%). Оценка диагностической и дифференциально-диагностической значимости полученных данных проводилась с использованием ROC-анализа. С целью выявления корреляционной связи между признаками использовался метод ранговой корреляции Спирмена для непараметрических данных.

Положения, выносимые на защиту

Морфометрические изменения эритроцитов характерны для преэклампсии, в том числе на фоне хронической артериальной гипертензии. Нарушения функциональных свойств эритроцитов – для всех форм гипертензивных расстройств.

Состояние микроциркуляции у беременных с гипертензивными расстройствами характеризуются разнонаправленными изменениями уровня тканевой перфузии, нарушением механизмов его регуляции, увеличением частоты встречаемости патологических типов микроциркуляции. У беременных с тяжелой преэклампсией снижение тканевой перфузии ассоциировано с нарушением клеточного метаболизма.

Показатель микроциркуляции в совокупности с уровнем среднего артериального давления у беременных с преэклампсией являются прогностическими критериями церебральной ишемии у новорожденных.

Внедрение результатов в практику

Разработанный «Способ прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией» прошел предрегистрационные испытания в акушерской клинике федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России.

Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

Степень достоверности полученных результатов

Степень достоверности полученных результатов и выводов подтверждается проработкой литературных источников, достаточным объемом клинических наблюдений, использованием современных методов статистической обработки данных.

Личный вклад автора

Автор лично принимал участие на всех этапах диссертационного исследования. Автором осуществлен отбор пациенток в группы, их

обследование с последующим наблюдением за течением беременности, родов, послеродового периода и состоянием новорожденных с оформлением разработанных индивидуальных клинических карт наблюдения. Лично автором проведён анализ медицинской документации (индивидуальных карт беременных и родильниц, историй родов и историй развития новорожденного). Произведен анализ современной литературы, статистическая обработка данных, анализ и обобщение полученных результатов. Автором сформулированы выводы, основные положения, выносимые на защиту и практические рекомендации. Полученные результаты научной работы представлены лично автором в виде докладов на конференциях и в научных публикациях.

Апробация работы

Основные результаты диссертационной работы доложены на научно-практической конференции молодых ученых "Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка" (Иваново, 2022); VII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2021); VIII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2022); VI научно-практической интернет-конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка. Уроки пандемии COVID-19» (Иваново, 2022); научном конкурсе #VideoScience (Иваново, 2022); научно-практической конференции молодых ученых "Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка" (Иваново, 2022).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 3 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 221 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, три главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы, состоящий из 361 источника, в том числе 228 отечественных и 133 иностранных. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 15 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение

Возраст беременных женщин варьировал от 18 до 45 лет. Средний возраст беременных с ХАГ (36,0 (31,0;40,0) лет), в том числе при наличии ПЭ (37,0 (34,0;39,0) лет), был выше, чем в группах контроля (29,5 (25,0;34,0) лет), с ПЭ (28,0(25,0;34,0) лет) ($p < 0,05$ во всех случаях), преимущественно за счет возрастной группы старше 36 лет ($p < 0,05$ во всех случаях). Полученные результаты согласуются с литературными данными, указывающими на зависимость между возрастом женщины и частотой развития ПЭ во время беременности (Кан Н. Е и др. 2016; Poop L. С. и др., 2019).

Анализ структуры экстрагенитальных заболеваний показал, что хронический пиелонефрит и желчнокаменная болезнь значительно чаще встречались в группе ХАГ с присоединившейся ПЭ (33,3% и 16,7% соответственно) по сравнению с группой контроля (11,1% и 0%) и с ПЭ (13,0% и 1,4%) ($p < 0,05$ во всех случаях). По данным литературы, наличие экстрагенитальной патологии служит неблагоприятным фоном, который осложняет не только течение беременности, но и ухудшает ее прогноз и исход (Додхоева М. Ф. и др., 2017). Наличие патологии мочевыделительной системы оказывает значительный вклад в развитие ПЭ. Это связано с действием уремических токсинов и инфекционных возбудителей на эндотелиальную выстилку сосудов, приводя к деструкции эндотелиальных клеток, развитию эндотелиальной дисфункции и эндотелиозу, характерных для ПЭ (Никольская И. Г. и др., 2015; Kattah A. и др., 2020).

У беременных с ПЭ (27,5%), ХАГ (71,1%) и ХАГ с присоединившейся ПЭ (30,0%) значительно чаще встречалось ожирение по сравнению с группой контроля (11,1%) ($p < 0,05$ во всех случаях). При этом у беременных с ХАГ частота данной патологии была выше по сравнению с другими группами ($p < 0,05$ во всех случаях). Наличие ожирения является фактором риска развития ПЭ и связано с избыточной продукцией жировой тканью различных биологически активных веществ, оказывающих негативное влияние на инвазию цитротрофобласта, а также участвующих в формировании системного воспалительного ответа и дисфункции сосудистого эндотелия (Царев С. Н. и др., 2019; Бадалова Л. М. и др., 2020; Кажигали Р. Кызы и др., 2020).

Беременные с гипертензивными расстройствами (31,9% при ПЭ, 55,3% при ХАГ, 30,0% при ХАГ с ПЭ) значительно чаще имели отягощенный анамнез по ГБ по сравнению с группой контроля (5,60%) ($p < 0,05$ во всех случаях). Установлено, что наличие отягощенного анамнеза по ГБ является фактором риска ПЭ (ОШ=7,84; ДИ 2,38-34,8), что согласуется с данными литературы (Царев С. Н. и др., 2019; Рокотьянская Е. А. и др., 2020).

При анализе осложнений беременности было выявлено, что плацентарная недостаточность (ПН) чаще развивалась у беременных с ПЭ (42,0%, ОШ=8,91; ДИ 3,07-31,8) и ХАГ с ПЭ (30,3%, ОШ=5,23; ДИ 1,47-21,5) по сравнению с группой контроля (7,4%) ($p < 0,05$ во всех случаях). Задержка роста плода (ЗРП) так же значительно чаще диагностировалась у женщин с ПЭ (27,5%, ОШ=9,73; ДИ

2,45-64,7) и ХАГ с ПЭ (30,3%, ОШ=10,7; ДИ 2,34-78,6) по сравнению с контролем (3,7%) и ХАГ (7,9%) ($p < 0,05$ во всех случаях). Известно, что ПН и ЗРП – следствие нарушения дифференцировки и инвазии трофобласта, приводящих к перфузионным расстройствам в плаценте (Артёменко В. В. И др., 2018; Дикке Г. Б. и др., 2019; Сидоренко В. Н. и др., 2020).

Частота преждевременных родов была значимо выше у беременных с ПЭ (66,7%, ОШ=101,9; ДИ 18,0-2198) и ХАГ с ПЭ (70,0%, ОШ=18,6; ДИ 5,38-78,1) по сравнению с контролем (0%) и с ХАГ (10,5%) ($p < 0,05$ во всех случаях).

При оценке состояния здоровья новорожденных было выявлено, что у беременных с ПЭ и ХАГ с ПЭ повышается частота рождения детей в состоянии асфиксии (32,4%, ОШ=24,8; ДИ 4,34-537,6 и 31,0%, ОШ=15,2; ДИ 2,28-358,9), перинатальной патологии у детей (79,4%, ОШ=13,4; ДИ 5,71-33,1 и 86,2%, ОШ=7,47; ДИ 2,27-29,5), в том числе ЗРП (26,5%, ОШ=6,04; ДИ 1,80-27,1 и 31,0%, ОШ=15,3; ДИ 2,28-358,9), перинатального поражения ЦНС (48,5%, ОШ=23,2; ДИ 6,06-152,3 и 44,8%, ОШ=13,2; ДИ 2,97-94,8), инфекций, специфичных для неонатального периода (44,1%, ОШ=20,1; ДИ 5,21-131,6 и 48,3%, ОШ=16,0; ДИ 3,61-115,3). Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований, указывающих на негативное влияние гипертензивных расстройств на течение и исход беременности, как для матери, так и для ее ребенка (Моисеева И. Е. и др., 2019; Исаева И. В. И др., 2021; Ven-David A. И др., 2016; Belay T. L. И др., 2020;)

Развитие гипертензивных расстройств при беременности увеличивает нагрузку на систему кровообращения, в том числе на систему МЦ. Неотъемлемой частью системы МЦ являются эритроциты, структурно-функциональные свойства которых определяют адекватность тканевой перфузии и газообмена на уровне микрососудов (Муравьев А.В. и др., 2017; Rogers S. И др., 2020; Roy T. K. И др., 2021). С целью исследования эритроцитарного звена МЦ у беременных с различными формами АГ, было проведено исследование морфофункциональных свойств эритроцитов.

При анализе количественно-морфометрических показателей было установлено, что средняя концентрация гемоглобина в одном эритроците (МСНС) была значимо выше у беременных с АГ (при ПЭ – 36,3 (34,9;37,3) г/дл, при умеренной ПЭ – 36,2 (34,8;37,4) г/дл, при тяжелой ПЭ 36,5 (35,2;37,2) г/дл, при ХАГ с ПЭ – 36,2 (35,5;37,5) г/дл) по сравнению с контролем (35,4 (34,4;36,5) г/дл) ($p < 0,05$ во всех случаях).

Наряду с этим, только у беременных с ПЭ (14,5 (13,9;15,1)%) (преимущественно за счет тяжелой ПЭ (14,7 (13,7;16,2) %) степень анизоцитоза (RDW) эритроцитов была значимо выше, чем в контроле (13,9 (13,5;14,6)%) и в группе с ХАГ с ПЭ (14,0% (13,1;14,5)%) ($p < 0,05$ во всех случаях). В литературе имеются данные о количественных параметрах эритроцитов у беременных с АГ, тогда как сведения об их морфометрических показателях немногочисленны (Сергеева О. Н. и др., 2013; Мравян С. Р. и др., 2017; Зефирова Т. П. и др., 2018). Вероятной причиной изменений морфометрических показателей может служить повреждающее воздействие на них целого спектра патогенетических

событий при ПЭ (Фридман Т. М. и др., 2014; Омертаева Д. Е. и др., 2017; Щербакова В. И. и др., 2022). Прочность мембраны эритроцитов определяется вязкостью их цитоплазмы, которая зависит от МСНС, а ее снижение может носить компенсаторный характер, обеспечивающий высокую осмотическую стабильность клетки (M. A. R. de Freitas и др., 2018). Повышение МСНС, возможно, является следствием срыва компенсаторных механизмов, приводящее к увеличению вязкости цитоплазмы, и, как следствие к снижению стабильности эритроцитов. Выявленное увеличение RDW у беременных с ПЭ согласуется с данными литературы, указывающими на связь высоких значений данного показателя с ПЭ (Халилов Р. А. и др., 2015; Муравьев А. В. И др., 2020; Adam I. и др., 2019). Возможной причиной подобных изменений является высокая эритропоэтическая активность эритроцитов, и как следствие увеличение в периферической крови незрелых и больших по размеру клеток эритроцитарного звена (Kurt R. K. и др., 2015; Reddy S. G. и др., 2016).

Анализ функциональных свойств эритроцитов показал, что во всех группах с гипертензивными расстройствами отмечалось увеличения среднего размера агрегата (CPA) (при ПЭ – 7,11 (5,98;8,51) отн. ед.; при умеренной ПЭ – 7,02 (5,98;8,42) отн. ед.; при тяжелой ПЭ – 7,11 (5,98;8,6) отн. ед.; при ХАГ – 7,47 (5,9;8,36) отн. ед.; при ХАГ с ПЭ – 7,46 (6,41;8,54) отн. ед.) и показателя агрегации (ПА) (при ПЭ – 3,04 (2,52;3,74) отн. ед.; при умеренной ПЭ – 3,28 (2,6;3,83) отн. ед.; при тяжелой ПЭ – 2,93 (2,31;3,62) отн. ед.; при ХАГ – 3,32 (2,62;3,89) отн. ед.; при ХАГ с ПЭ – 3,32 (2,65;3,87) отн. ед.), и как следствие снижение процента не вовлеченных в агрегат эритроцитов (ПНА) (при ПЭ – 21,8 (15,9;28,2) %; при умеренной ПЭ – 19,4 (15,8;25,1) %; при тяжелой ПЭ – 22,5 (16,3;32,4) %; при ХАГ – 19,3 (15,7;24,6) %) по сравнению с группой контроля, где данные показатели составили – CPA – 6,45 (5,73;7,0) отн. ед., ПА – 2,44 (2,12;3,04) отн. ед., ПНЭ – 30,1 (20,7;35,9) % ($p < 0,05$ во всех случаях).

При исследовании сорбционных свойств эритроцитов было установлено, что сорбционная емкость гликокаликса эритроцитов (СЕГ) у беременных с ПЭ (22,0 (18,0;28,0) отн. ед.), в том числе при умеренной (22,5 (19,0;28,0) отн. ед.) и тяжелой ПЭ (23,0 (19,0;26,5) отн. ед.), а так же при ХАГ (23,5 (20,0;26,5) отн. ед.) и ХАГ с ПЭ (23,0 (18,0;26,0) отн. ед.) была выше, чем в группе контроля, где значения данного показателя составили – 19,0 (15,0;22,0) отн. ед. ($p < 0,05$ во всех случаях). Согласно данным литературы СЕГ пропорциональна содержанию белков и липидов в мембране эритроцитов и отражает их архитектуру. Возможно, дезорганизация этих компонентов клеточных мембран эритроцитов, в частности гликокаликса клеток, изменяет его сорбционные свойства, что выражается усилением их окрашивания красителем (Гончаренко А. В. и др., 2012). Выявленное нами повышение агрегационной способности эритроцитов может быть обусловлено снижением в гликокаликсе гликопротеинов, определяющих отрицательный заряд мембраны, снижение которого уменьшает силу отталкивания между клетками (Филипова Е. С., 2021; Karemore M. N. и др., 2018; Csiszar B. и др., 2021; Sen P. и др., 2020).

Считается, что дисфункция эндотелия, характерная для всех форм АГ при беременности, является одной из причин микроциркуляторных расстройств в жизненно важных органах, развития полиорганной недостаточности (Сидорова И. С. И др., 2015; Щербаков В. И. и др., 2020). Результаты исследования содержания гомоцистеина (Гц), показали, что его содержание в периферической крови у беременных с АГ (при ПЭ 8,22 (6,71;11,7) мкмоль/л), при умеренной ПЭ 8,14 (6,13;10,3) мкмоль/л, при тяжелой ПЭ 8,35 (7,0;12,4) мкмоль/л, при ХАГ 6,82 (5,05;9,1) мкмоль/л, при ХАГ с ПЭ 8,2 (5,07;12,3) мкмоль/л) были выше, чем в группе контроля (4,92 (4,31;6,75 мкмоль/л) ($p < 0,05$ во всех случаях). Полученные данные согласуются с мнением других авторов, указывающих на связь Гц с гипертензивными расстройствами и эндотелиальной дисфункцией у данной категории пациентов (Хлипунова Д. А., 2015; Белоцерковцева Л. Д. и др., 2017; Думара-Конорка W. И др., 2019)

При исследовании уровня сероводорода было установлено снижение его содержания в крови только у беременных с ПЭ (50,5 (37,0;74,0) мкмоль/л), в том числе при умеренной (54,0(37,0;80,0) мкмоль/л) и тяжелой ПЭ (46,0 (38,0;69,0) мкмоль/л) относительно группы контроля (70,0 (53,0;87,0) мкмоль/л) ($p < 0,05$ во всех случаях). Известно, что в сердечно-сосудистой системе сероводород имеет эндотелиальное происхождение и наряду с оксидом азота является регулятором тонуса сосудов (Lv B. и др., 2020; Citi V. и др., 2021). Нарушение биодоступности данного тиола рассматривается как маркер эндотелиальной дисфункции, вызванной избытком Гц (Sun H. J. И др., 2018). С одной стороны это может быть связано со снижением сероводород-продуцирующих ферментов в эндотелии сосудов ввиду его повреждения Гц, с другой – повышенным потреблением сероводорода в результате его связывания с продуктами окислительного стресса (Ходосовский М. Н. и др., 2017; Богатов К. С. и др., 2021; Citi V. и др., 2021). Выявленная нами отрицательная корреляционная связь между содержанием сероводорода и уровнем среднего АД у женщин с умеренной ПЭ ($r = -0,46$; $p = 0,01$) подтверждает его роль в регуляции тонуса сосудов, и как следствие уровня АД.

В ходе исследования была проведена оценка содержания в плазме крови у беременных с гипертензивными расстройствами нейропептида катестатина, регулирующего выброс катехоламинов надпочечниками (Mahata S. K. и др., 2018). Катестатин также является мощным регулятором тонуса сосудов, так как активирует тучные и эндотелиальные клетки, и как следствие выработку вазоактивных веществ (Губарев Е. Ю., и др., 2018; Zhao Y. и др., 2016). Результаты исследования показали, что у беременных с ПЭ (8,76 (8,16;9,57) нг/мл), в том числе при умеренной (9,58 (9,12;9,94) нг/мл) и тяжелой ПЭ (8,17 (7,42;8,46) нг/мл), а так же у женщин с ХАГ (9,72 (9,36;9,82) нг/мл) и ХАГ с ПЭ (9,36 (9,06;9,6) нг/мл) уровень катестатина был ниже, чем в группе контроля (11,4 (10,6;12,34) нг/мл) ($p < 0,05$ во всех случаях). Причем, при тяжелой ПЭ уровень катестатина был значимо ниже по сравнению с другими группами ($p < 0,05$ во всех случаях). На сегодняшний день данные об изучении катестатина у беременных с АГ, в частности при ПЭ единичны и противоречивы (Bralewska

М. И др., 2021; Özalp M. И др., 2021; Tüten N. И др., 2022). Можно предположить, что снижение уровня катестатина у беременных с АГ, указывает на снижение его ингибиторного действия в отношении катехоламинов и вазодилатирующего эффекта на тонус сосудов, максимально выражено при тяжелой ПЭ. У беременных с ХАГ значения данного показателя были выше, чем у беременных с ПЭ, что возможно обусловлено компенсаторным механизмом за счет нейрогуморальной гиперактивации в ответ на избыточный выброс катехоламинов (Губарева Е. Ю. и др., 2019). В ходе корреляционного анализа нами была выявлена отрицательная корреляционная связь между содержанием катестатина и уровнем систолического АД ($r=-0,37$; $p=0,021$) у беременных с ПЭ, что указывает на его возможную роль в развитии ПЭ.

Конечным звеном в системе кровообращения считаются сосуды МЦР, испытывающие максимальное сопротивление току крови, особенно в условиях АГ (Подзолков В. И. и др., 2018). Анализ параметров базального кровотока по данным ЛДФ (табл. 1) показал, что у беременных с тяжелой ПЭ и ХАГ с ПЭ показатель микроциркуляции (ПМ), был ниже по сравнению с группой контроля, с умеренной ПЭ и ХАГ ($p<0,05$ во всех случаях), что согласуется с литературными данными, указывающими на снижение данного показателя при АГ, в том числе при ПЭ (Korablina N. A., 2013; Назарова А.В. и др., 2015; Лапитан Д. Г. и др., 2016; Глазкова П. А. и др., 2019). Подобные изменения при АГ могут быть связаны со спазмом микрососудов, что приводит к снижению притока крови в МЦР, и как следствие неадекватному уровню тканевой перфузии (Александрова О. М. и др., 2008; Чуян Е. Н. и др., 2017). У беременных с умеренной ПЭ и ХАГ значения ПМ были максимальными и значимо выше, чем в других группах ($p<0,05$ во всех случаях).

Таблица 1 – Показатели базального кровотока в МЦР у беременных с гипертензивными расстройствами по данным ЛДФ

Показатели	Контрольная группа n=54	ПЭ n=59	Умеренная ПЭ n=30	Тяжелая ПЭ n=29	ХАГ n=35	ХАГ-ПЭ n=30
ПМ, перф. ед.	6,59 (5,80;8,50)	4,40 (2,93;10,2) $p1=0,028$	8,15 (4,29;10,7) $p1=0,000$	3,48 (2,57;4,40) $p1=0,000$ $p3=0,003$	9,53 (6,36;11,3) $p1=0,001$ $p2=0,003$ $p4=0,000$	3,63 (2,95;9,63) $p1=0,014$ $p3=0,033$ $p5=0,004$
СКО, перф. ед.	0,94 (0,63;1,23)	0,85 (0,51;1,27)	0,83 (0,51;1,14)	1,01 (0,51;1,43)	1,09 (0,73;1,71)	0,91 (0,48;1,30)
Кv, %	14,2 (8,78;18,3)	12,2 (5,85;40,2)	8,54 (4,71;15,1)	30,5 (9,56;60,9) $p1=0,04$ $p3=0,002$	11,7 (7,90;19,8) $p4=0,024$	13,7 (9,03;38,4) $p4=0,034$

Примечание: $p1$ – уровень значимости различий по сравнению с контрольной группой; $p2$ – уровень значимости различий по сравнению с группой с преэклампсией; $p3$ – уровень значимости различий по сравнению с группой с умеренной преэклампсией; $p4$ – уровень значимости различий по сравнению с группой с тяжелой преэклампсией; $p5$ – уровень значимости различий по сравнению с группой с ХАГ.

Наличие отрицательной корреляционной связи между ПМ и уровнем систолического АД ($r=-0,35$; $p=0,008$) у беременных с ПЭ подтверждает роль АД в регуляции уровня тканевой перфузии. Дополнительно у беременных с тяжелой ПЭ было выявлено повышение коэффициента вариации кровотока, что может указывать на напряженность механизмов регуляции кровотока (Бархатов И. В., 2013).

Анализ амлитудно-частотного спектра колебаний (АЧС) (табл. 2) показал, что во всех группах с гипертензивными расстройствами снижен вклад активных механизмов регуляции за счет снижения амплитуды эндотелиальных (Аэ) и нейрогенных (Ан) колебаний по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$ во всех случаях). Активность Аэ колебаний обусловлена релизингом эндотелием вазоактивных веществ (Шишкин М. В., и др. 2018). Снижение Ан колебаний у беременных с гипертензивными расстройствами свидетельствует о повышении симпатических влияний на мышечный компонент сосудов прекапиллярного звена МЦР, и, следовательно, о повышении вазоконстрикторных реакций (Крупаткин А. И., 2018). Дополнительно у беременных с умеренной и тяжелой ПЭ отмечалось снижение Ам колебаний по сравнению с контролем ($p<0,05$ во всех случаях), что указывает на повышение миогенного компонента тонуса сосудов прекапиллярного звена МЦ (Козлов Г. А. и др., 2012). Выявленное нами снижение активных механизмов регуляции кровотока у беременных с гипертензивными расстройствами может указывать на развитие эндотелиальной дисфункции и повышение тонуса микрососудов у данной категории пациентов. Анализ вклада пассивных механизмов регуляции кровотока показал, что только у беременных с ХАГ увеличивается Ад и Ас колебаний по сравнению со всеми группами исследования ($p<0,05$ во всех случаях). Преобладание Ад и Ас колебаний у беременных с ХАГ является следствием компенсации недостаточного вклада активных механизмов регуляции. Отсутствие подобных изменений у беременных с ПЭ, по всей видимости, говорит о дезадаптации механизмов регуляции микрокровотока (Небиеридзе Д. В. И др., 2004). Повышение тонуса прекапиллярного сегмента МЦР закономерно приводит к повышению показателя шунтирования только у беременных с ПЭ, независимо от наличия ХАГ по сравнению с контролем ($p<0,05$ во всех случаях). При изучении показателя индекса эффективности МЦ было выявлено его снижение у беременных с ПЭ, независимо от степени ее тяжести, по сравнению с контролем ($p<0,05$ во всех случаях), что говорит о преобладании активных вазоконстрикторных механизмов регуляции кровотока (Александрова О. М. и др., 2008).

При проведении дыхательная пробы было установлено, что у беременных с ХАГ (82,9%) и ХАГ с ПЭ (73,3%) преобладало недостаточное снижение исходного ПМ в ответ на задержку дыхания по сравнению с контролем (46,3%), а у беременных с ХАГ и по сравнению с ПЭ (57,6%) ($p<0,05$ во всех случаях). Полученные нами данные указывают на снижение реактивности сосудов МЦ у беременных с ХАГ и ХАГ с ПЭ за счет исходного их спазма (Назарова А.С., 2015).

Таблица 2 – Показатели амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока в МЦР у беременных с гипертензивными расстройствами по данным ЛДФ

Показатели	Контрольная группа n=54	ПЭ n=59	Умеренная ПЭ n=30	Тяжелая ПЭ n=29	ХАГ n=35	ХАГ-ПЭ n=30
Аэ, перф. ед.	0,32 (0,22;0,47)	0 (0;0;0,21) p1=0,000	0 (0;0,23) p1=0,000	0 (0;0,18) p1=0,000	0 (0;0,13) p1=0,000	0,025 (0;0,32) p1=0,000
Ан, перф. ед.	0,35 (0,25;0,54)	0,18 (0,02;0,38) p1=0,000	0,16 (0;0,34) p1=0,001	0,18 (0,05;0,42) p1=0,001	0,12 (0;0,31) p1=0,004	0,19 (0,04;0,43) p1=0,000
Ам, перф. ед.	0,46 (0,26;0,64)	0,29 (0,14;0,56) p1=0,01	0,24 (0,16;0,52) p1=0,013	0,34 (0,12;0,56) p1=0,01	0,37 (0,18;0,66)	0,36 (0,11;0,54)
Ад, перф. ед.	0,19 (0,15;0,26)	0,21 (0,11;0,35)	0,21 (0,11;0,31)	0,21 (0,12;0,38)	0,27 (0,15;0,69) p1=0,025 p2=0,034 p1=0,042 p3=0,04 p5=0,02	0,16 (0,11;0,24)
Ас, перф. ед.	0,46 (0,28;0,68)	0,46 (0,25;0,65)	0,42 (0,19;0,70)	0,52 (0,26;0,60)	0,73 (0,43;0,95) p1=0,002 p2=0,001 p3=0,006 p4=0,01	0,40 (0,16;0,78) p5=0,02
ПШ, перф. ед.	0,59 (0;0,96)	0,95 (0,39;1,21) p1=0,009	0,94 (0;1,25) p1=0,043	0,95 (0,65;1,17) p1=0,011	0,84 (0;1,11)	0,91 (0,47;1,13) p1=0,016
ИЭМ, перф. ед.	2,91 (1,88;4,21)	1,81 (1,23;3,30) p1=0,003	1,72 (1,41;3,30) p1=0,01	1,84 (1,23;3,10) p1=0,014	2,11 (1,43;3,32)	2,42 (1,23;4,58)

Примечание: p1 – уровень значимости различий по сравнению с контрольной группой; p2 – уровень значимости различий по сравнению с группой с преэклампсией; p3 – уровень значимости различий по сравнению с группой с умеренной преэклампсией; p4 – уровень значимости различий по сравнению с группой с тяжелой преэклампсией; p5 – уровень значимости различий по сравнению с группой с ХАГ.

На основании анализа данных базального кровотока и АЧС были выделены гемодинамические типы МЦ у обследованных женщин (рис. 1). У большинства беременных контрольной группы наблюдался нормоциркуляторный тип (59,3%). При гипертензивных расстройствах отмечалась высокая частота патологических типов МЦ. У беременных с умеренной ПЭ и ХАГ преобладал гиперемический тип (58,6% и 71,4%). При тяжелой ПЭ и ХАГ с ПЭ наблюдалось перераспределение типов МЦ в сторону преобладания спастического (57,1% и 36,7) и застойно-стазического (21,4% и 20%) гемодинамических типов.

Как было сказано ранее, повышение ПМ связано с компенсаторной реакцией микрососудов в ответ на повышение гипертонической нагрузки на стенку сосудов. В МЦР увеличивается количество ранее нефункционирующих сосудов, вследствие чего увеличивается ПМ и формируется гиперемический тип МЦ. Однако длительное воздействие высокого АД на стенку сосудов приводит к сужению и закрытию их просвета, и как следствие к снижению плотности функционирующих сосудов (рарефикации). Первая стадия рарефикации обусловлена влиянием нейрогуморальных вазоконстрикторных факторов (Antonios T. F. и др., 2013). По нашим данным на ЛДФ-грамме первая стадия рарефикации выражалась в виде спастического типа МЦ, который имел место при всех формах АГ, в большей степени при тяжелой ПЭ и ХАГ с ПЭ. На второй стадии рарефикации наблюдается структурная перестройка сосудистой стенки, что приводит к редукции и уменьшению числа ранее функционирующих микрососудов (Беленков Ю. Н. и др., 2012). На ЛДФ-грамме органическая рарефикация представлена застойно-стазическим типом МЦ, частота встречаемости которого была наибольшей в группе с тяжелой ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ.

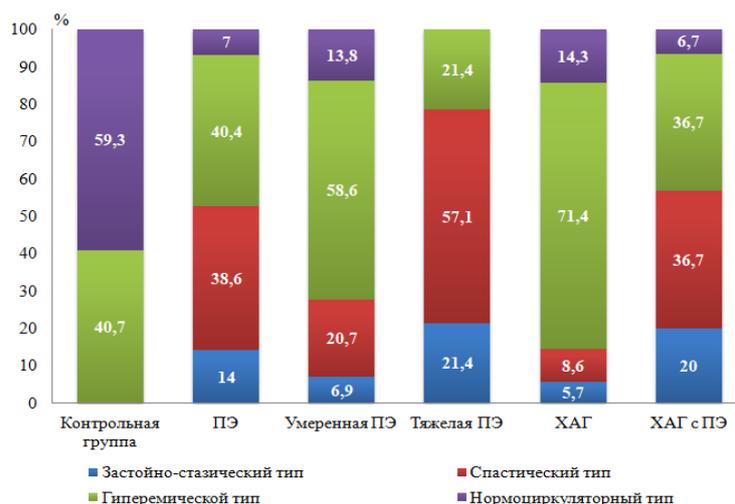


Рисунок 1. Частота встречаемости гемодинамических типов микроциркуляции у беременных с гипертензивными расстройствами по данным ЛДФ.

При анализе клеточного метаболизма методом ЛФС (рис. 2) было установлено, что у беременных с тяжелой ПЭ значения флуоресцентного показателя потребления кислорода (ФПК), отражающего активность окислительного метаболизма были значимо ниже, чем в других группах исследования ($p < 0,05$ во всех случаях). Возможно, снижение ФПК у женщин с ПЭ связано со снижением доставки кислорода за счет микроциркуляторных нарушений. Это заключение подтверждается выявленной нами в группе с ПЭ положительной корреляционной связью между ПМ и ФПК ($r = 0,47$; $p = 0,000$). Другой возможной причиной снижения ФПК может служить нарушение морфофункциональных свойств эритроцитов. Данное утверждение может быть подтверждено наличием в группе с ПЭ отрицательной корреляционной связи между СРА эритроцитов и ФПК ($r = -0,43$; $p = 0,009$).

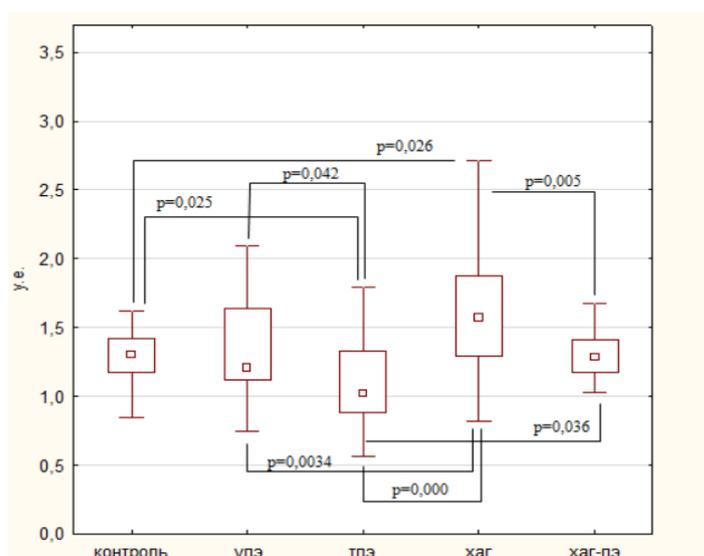


Рисунок 2. Флуоресцентный показатель функционального потребления кислорода у беременных с гипертензивными расстройствами

Проведенный ROC-анализ полученных данных позволил выявить ряд дополнительных диагностических и дифференциально-диагностических критериев ПЭ и степени ее тяжести. В качестве дополнительного критерия ПЭ наибольшую диагностическую значимость имели уровни катестатина и сероводорода в периферической крови. В качестве дополнительного дифференциально-диагностического критерия степени тяжести ПЭ наибольшую ценность показал ПМ, определенный методом ЛДФ.

Таблица 3 – диагностические и дифференциально-диагностические критерии ПЭ и степени ее тяжести

Показатель	Пограничное значение показателя	Площадь под кривой (AUC)	Уровень чувствительности	Уровень специфичности
Диагностические критерии ПЭ				
Катестатин	<9,7 нг/мл – ПЭ, независимо от ХАГ; ≥9,7 нг/мл – отсутствие ПЭ.	0,982	87,3%	100%
Сероводород	<58,0 мкмоль/л – ПЭ; ≥58,0 мкмоль/л – отсутствие ПЭ.	0,634	68,0%	61,3%
Дифференциально-диагностический критерий степени тяжести ПЭ				
ПМ	<4,4 перф. ед. – тяжелая ПЭ; ≥4,4 перф. ед. – умеренная ПЭ	0,721	75,0%	72,4%

Дискриминантный анализ, полученных данных позволил разработать новый способ прогнозирования церебральной ишемии у детей, родившихся от матерей с ПЭ, основанный на совокупном определении ПМ методом ЛДФ и

уровня среднего АД при поступлении женщины в стационар. Полученные результаты подставляются в формулу:

$$D = 21,9266 - 0,2279 \times A1 + 0,3977 \times A2,$$

где: 21,9266 – CONSTANT, A1 – уровень среднего артериального давления в мм рт. ст., A2 – показатель микроциркуляции в перфузионных единицах. При значении прогностического индекса менее 0 прогнозируется церебральная ишемия у детей в раннем неонатальном периоде. Чувствительность способа – 96,7%, специфичность – 97,9%. По заявляемому способу получен патент на изобретение «Способ прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией» №2777225 от 30.11.2021 г.

Таким образом, результаты исследования состояния микроциркуляции и ее регуляции показали, что при всех формах гипертензивных расстройств имеют место нарушения МЦ, которые носят многообразный характер и связаны со структурно-функциональными изменениями эритроцитов и сосудов МЦР (рис. 3). Выявленные изменения могут приводить к повышению вязкости крови и тонуса сосудов МЦР, что в конечном итоге оказывает влияние на изменение уровня тканевой перфузии. У беременных с умеренной ПЭ и с ХАГ, несмотря на выявленные нарушения МЦ, сохраняются высокие компенсаторные возможности МЦР, что выражается открытием ранее нефункционирующих сосудов, и как следствие повышением уровня тканевой перфузии и преобладанием гиперемических явлений в сосудах МЦР. Напротив, снижение компенсаторных возможностей при ТПЭ и ХАГ с присоединившейся ПЭ приводит к уменьшению плотности функционирующих сосудов и уровня тканевой перфузии с формированием спастических и застойно-стазических явлений в МЦР. У беременных с тяжелой ПЭ снижение тканевой перфузии способствует нарушению доставки кислорода и его потребления тканями и сопровождается метаболическими нарушениями.

Комплексное изучение состояния микроциркуляции показало свою ценность в вопросах диагностики и дифференциальной диагностики ПЭ и степени ее тяжести, прогнозирования перинатальной патологии у новорожденных, а простота и доступность данных методов указывает на целесообразность их применения в акушерской практике.

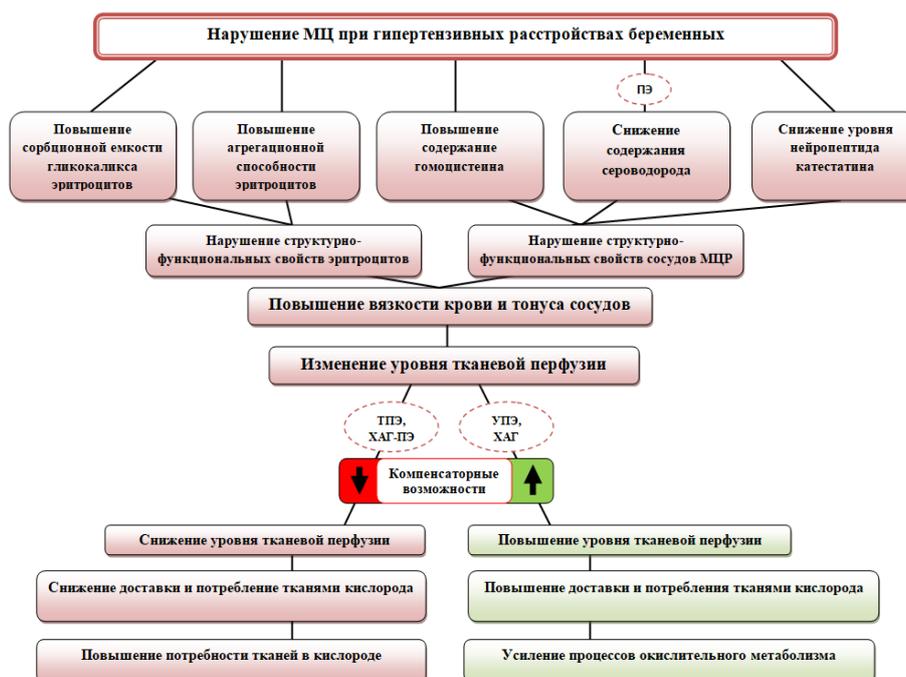


Рисунок 3. Характер нарушений микроциркуляции у беременных с гипертензивными расстройствами.

ВЫВОДЫ

1. Развитие ПЭ и ее присоединение к хронической артериальной гипертензии повышает риск плацентарной недостаточности (ОШ – 8,91 и 5,23), ЗРП (ОШ – 9,73 и 10,7); преждевременных родов (ОШ – 101,9 и 18,6); перинатальной патологии (ОШ – 13,4 и 7,47), в том числе асфиксии при рождении (ОШ – 24,8 и 15,2); перинатального поражения ЦНС гипоксически-ишемического генеза (ОШ – 23,2 и 13,2), респираторного дистресс-синдрома (ОШ – 13,5 и 7,84), врожденной пневмонии (ОШ – 24,6 и 17,2) и инфекций без четких очагов локализации (ОШ – 20,1 и 16,0).
2. Для всех пациенток с гипертензивными расстройствами характерно увеличение среднего размера агрегата, показателя агрегации, сорбционной емкости гликокаликса и снижение процента неагрегированных эритроцитов. У беременных с преэклампсией, в том числе на фоне хронической артериальной гипертензии, повышается средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах по сравнению с группой контроля. Дополнительно при тяжелой преэклампсии – повышается степень анизоцитоза эритроцитов по сравнению с группой контроля и хронической артериальной гипертензии с присоединившейся преэклампсией.
3. У женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза повышено содержание гомоцистеина и снижен уровень катестатина в периферической крови по сравнению с группой контроля; максимально у пациенток с тяжелой преэклампсией. При преэклампсии, независимо от степени ее тяжести, снижается уровень сероводорода в периферической крови по сравнению с группой контроля. У беременных с умеренной преэклампсией содержание сероводорода коррелирует с уровнем среднего артериаль-

ного давления. При преэклампсии, независимо от степени ее тяжести содержание катестатина коррелирует с уровнем систолического артериального давления.

4. При всех формах гипертензивных расстройств имеет место снижение активных механизмов регуляции микрокровотока – эндотелиального и нейrogenного компонентов тонуса сосудов; при преэклампсии дополнительно – миогенного компонента тонуса. При хронической артериальной гипертензии повышаются пассивные механизмы регуляции кровотока – респираторные и сердечные компоненты тонуса. Состояние микроциркуляции у беременных с умеренной преэклампсией и хронической артериальной гипертензией характеризуется повышением уровня тканевой перфузии и преобладанием гиперемического типа микроциркуляции, а при тяжелой преэклампсии и хронической артериальной гипертензии с присоединившейся преэклампсией – снижением уровня тканевой перфузии и формированием спастического и застойно-стазического типов микроциркуляции. У беременных с преэклампсией, независимо от степени ее тяжести показатель микроциркуляции коррелирует с уровнем систолического артериального давления.
5. У беременных с хронической артериальной гипертензией, в том числе с присоединившейся преэклампсией, при проведении дыхательной пробы чаще наблюдается недостаточное снижение тканевой перфузии в ответ на задержку дыхания по сравнению с группой контроля; при хронической артериальной гипертензии – дополнительно недостаточное снижение тканевой перфузии наблюдается чаще, чем в группе с тяжелой преэклампсией.
6. При тяжелой преэклампсии по данным лазерной флуоресцентной спектроскопии отмечено снижение, а при хронической артериальной гипертензии – повышение флуоресцентного показателя функционального потребления кислорода. При преэклампсии и хронической артериальной гипертензии флуоресцентный показатель функционального потребления кислорода коррелирует с уровнем тканевой перфузии.
7. Определение содержания сероводорода и катестатина в периферической крови служат дополнительным диагностическим критерием преэклампсии. Определение показателя микроциркуляции (по данным лазерной доплеровской флоуметрии) служит дополнительным дифференциально-диагностическим критерием степени тяжести преэклампсии. Значение показателя микроциркуляции (по данным лазерной доплеровской флоуметрии) в сочетании с уровнем среднего артериального давления у беременных с преэклампсией при поступлении в стационар позволяют прогнозировать церебральную ишемию у новорожденных (чувствительность – 96,7% и специфичность – 97,9%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования церебральной ишемии у детей от матерей с преэклампсией, рекомендуется при поступлении женщины в стационар определять показатель микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии и среднего артериального давления с дальнейшим вычислением прогностического индекса “D” по формуле: $D = 21,9266 - 0,2279 \times A1 + 0,3977 \times A2$, где: A1 – уровень СрАД, мм рт. ст.; A2 – ПМ, перфузионные единицы; 21,9266 – constanta. При значении D менее 0 прогнозируют развитие церебральной ишемии у новорожденного в раннем неонатальном периоде (чувствительность – 96,7% и специфичность – 97,9%).
2. В качестве дополнительного критерия диагностики преэклампсии рекомендуется исследование в периферической крови:
 - уровня сероводорода (при значении менее 58 мкмоль/л диагностируют преэклампсию);
 - уровня катестатина (при значении менее 9,7 нг/мл диагностируют преэклампсию, в том числе у женщин с хронической артериальной гипертензией).
3. В качестве дополнительного дифференциально-диагностического критерия умеренной и тяжелой преэклампсии рекомендуется измерение:
 - показателя микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии (при значении менее 4,4 перф. ед. диагностируют тяжелую преэклампсию).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации научных результатов исследования

1. Особенности морфометрических изменений тромбоцитов и эритроцитов у женщин с различными формами гипертензивных расстройств в III триместре беременности / Садов Р. И., **Баев Т. О.**, Панова И. А., Назаров С. Б. [и др.] // Acta biomedica scientifica. – 2020. Т. 5, № 5. – С. 31–38.
2. Содержание сероводорода у женщин с умеренной и тяжелой преэклампсией в III триместре беременности и их новорожденных / Попова И. Г., Ситникова О. Г., Назаров С. Б., **Баев Т. О.** [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. Т. 66, № 7. – С. 396–400.
3. Пат. 2777225 Российская Федерация, МПК А61В 5/021. Способ прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией / Панова И. А., Назаров С. Б., **Баев Т. О.**, Малышкина А. И., Харламова Н. В.; заявитель и патентообладатель федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). № 2021134952; заяв. 31.11.2021; опубл. 01.08.2022; Бюл. № 22. Электрон. опт. диск (CD-ROM).

Публикации в журналах, сборниках, материалах конференций и тезисы докладов:

1. **Баев Т.О.** Изменение морфометрических показателей эритроцитов у беременных женщин с преэклампсией / Баев Т.О., Назаров С.Б., Панова И.А. // Российский форум по

- тромбозу и гемостазу совместно с 10-й (юбилейной) конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии. 08-10 октября. – Москва, 2020 года. – С. – 210.
2. **Баев Т.О.** Нарушение процессов микроциркуляции у женщин с преэклампсией в III триместре беременности / Баев Т.О., Панова И.А., Назаров С.Б., Кузьменко Г.Н., Клычева М.М. // Материалы XVI Международного конгресса по репродуктивной медицине. – Москва, 18-21 января, 2021 года. – С. – 28-29.
 3. **Баев Т.О.** Содержание эндогенных тиолов - гомоцистеина и сероводорода у женщин с гипертензивными расстройствами в III триместре беременности / Баев Т.О., Панова И.А., Назаров С.Б., Ситникова О.Г., Кузьменко Г.Н., Веселкова Ю.Н. // Материалы XVI Международного конгресса по репродуктивной медицине. – Москва, 18-21 января, 2021 года. – С. – 28–29.
 4. **Баев Т.О.** Прогнозирование церебральной ишемии у новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией / Баев Т.О., Панова И.А., Назаров С.Б., Харламова Н.В. // Материалы XVI Международного конгресса по репродуктивной медицине. – Москва, 18-21 января, 2021 года. – С. – 29–30.
 5. **Баев Т.О.** Морфофункциональная характеристика эритроцитов у пациенток с хронической артериальной гипертензией в III триместре беременности / Баев Т.О., Назаров С.Б., Панова И.А. // Материалы VII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека». – Иваново, 6 апреля, 2021 года. – С. – 91–93.
 6. **Баев Т.О.** Изменение структурно-функциональных свойств эритроцитов у женщин с гипертензивными расстройствами в III триместре беременности / Баев Т.О., Назаров С.Б., Панова И.А., Кузьменко Г.Н., Клычева М.М. // Материалы Российского форума по тромбозу и гемостазу совместно с 11-й конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии. – Москва, 11-19 октября, 2022 года. – С. – 152.
 7. **Баев Т.О.** Оценка микроциркуляторных и метаболических нарушений у беременных с преэклампсией / Баев Т.О., Панова И.А., Назаров С.Б. // Материалы VIII Всероссийской научной конференций студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека». – Иваново, 12 апреля, 2022 года. – С. – 15 –18.
 8. **Баев Т.О.** Клинико-диагностическое значение катестатина у беременных с преэклампсией / Баев Т.О., Панова И.А., Назаров С.Б., Кузьменко Г.Н. // Материалы XV регионального научно-образовательного форума «Мать и Дитя» и пленум правления РОАГ. – Санкт-Петербург, 28-30 июня, 2022 года. – С. – 6–7.
 9. **Баев Т.О.** Зависимость окислительного метаболизма от уровня тканевой перфузии у беременных с гипертензивными расстройствами / Баев Т.О., Панова И.А., Назаров С.Б. // Материалы XXIII всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя - 2022». – Москва, 28–30 сентября 2022 года. – С. – 9.
 10. **Баев Т.О.** Оценка функциональных свойств эритроцитов при гипертензивных расстройствах во время беременности / Баев Т.О. // Вестник науки и образования. 2022. Т. 9, № 129. – 37–40.
 11. **Баев Т.О.** Особенности плазменного содержания катестатина и его клинико-диагностическая ценность у беременных женщин с гипертензивными расстройствами / Баев Т.О. // Вестник науки и образования. 2022. Т. 9, № 129. – 40–43.
 12. **Баев Т.О.** Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния микроциркуляции и ее регуляции у беременных с гипертензивными расстройствами / Баев Т.О. // Вестник науки и образования. 2022. Т. 9, № 129. – 43–50.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
Гц – гомоцистеин
ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия
ЛФС – лазерная флуоресцентная спектроскопия
МЦ – микроциркуляция
МЦР – микроциркуляторное русло
ПМ – показатель микроциркуляции
ПЭ – преэклампсия
ФПК – флуоресцентный показатель потребления кислорода
ХАГ – хроническая артериальная гипертензия
ЭД – эндотелиальная дисфункция
МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах
RDW – степень анизоцитоза эритроцитов