

2. Caughey A.B. Contemporary Diagnosis and Management of Preterm Premature Rupture of Membranes / A.B. Caughey, J.N. Robinson, E.R. Norwitz // Rev.Obstet.Gynecol.-2008.-Vol.1,№1.-P.11-12.

References

1. V. M. Sidelnikova Premature birth / V. M. Sidelnikova // Materials of the V Russian forum "Mother and child".-M., 2003.-P.320.
2. Caughey A.B. Contemporary Diagnosis and Management of Preterm Premature Rupture of Membranes / A.B. Caughey, J.N. Robinson, E.R. Norwitz // Rev.Obstet.Gynecol.-2008.-Vol.1,№1.-P.11-12.

Табельская Т.В.¹, Тезиков Ю.В.², Липатов И.С.³, Фролова Н.А.⁴

¹Ассистент;² доктор медицинских наук; ³ профессор, доктор медицинских наук; ⁴аспирант, Самарский государственный медицинский университет

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ НАПРАВЛЕННОСТЬ ДЕЗАДАПТАЦИИ ЖЕНЩИН К ПРОЦЕССУ ГЕСТАЦИИ

Целью исследования явилось выделение патогенетических механизмов дезадаптации беременных с учетом клинических проявлений и маркеров патогенетических синдромов в I триместре гестации. Обследование включало оценку клинической симптоматики, определение маркеров воспалительной реакции, энергетического баланса, функциональной активности эндометрия, сосудисто-эндотелиальных и гемостазиологических нарушений, биохимических показателей крови. Выделение ведущих патогенетических механизмов дезадаптации к гестации на ранних сроках, диагностика эмбриоплацентарной дисфункции позволит дифференцированно проводить лечение раннего токсикоза и профилактику поздних акушерских осложнений, улучшить качество репродуктивных исходов.

Ключевые слова: ранний токсикоз, эмбриоплацентарная дисфункция, вегетативный дисбаланс, лептин, цитокины, факторы роста.

Tabelskaja T.V.¹, Tezikov Ju.V.², Lipatov I.S.³, Frolova N.A.⁴

¹Assistant; ²MD; ³ professor, doctor of medical Sciences; ⁴postgraduate student, Samara State Medical University

PATHOGENETIC ORIENTATION OF THE EXCLUSION OF WOMEN TO THE PROCESS OF GESTATION

The aim of the study was the selection of the pathogenetic mechanisms of exclusion of pregnant women with regard to clinical signs and markers pathogenesis of the syndrome in the first trimester of gestation. The examination included assessment of clinical symptoms, identifying markers of the inflammatory response, energy balance, functional activity of the endometrium, vascular-endothelial hemostatic disorders, biochemical parameters of blood. The allocation of the leading pathogenetic mechanisms of exclusion of gestation to early diagnosis embryolethal dysfunction will differentially to treatment of early toxicity and the prevention of late obstetric complications, improve the quality of reproductive outcomes.

Keywords: early toxicosis, ameriplanusa dysfunction, autonomic imbalance, leptin, cytokines, growth factors.

Осложнения первой половины беременности являются зеркалом более глубоких и специфических для гестации нарушений на этапе инвазии цитотрофобласта первой волны и предиктором тяжелых гестационных осложнений второй половины беременности (плацентарной недостаточности, преждевременных родов, преэклампсии и др.) [1, 2].

Основной этап становления эмбрио(фето)плацентарной системы приходится на время реализации раннего токсикоза у беременных [3, 4]. Ранний токсикоз - это гетерогенное осложнение первой половины беременности, методологию диагностики и лечения которого определяет риск развития поздних осложнений беременности [5, 7].

Согласно научным работам ряда авторов, в развитии эмбриоплацентарной дисфункции важная роль отводится синдромам системного воспалительного ответа, эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, функциональной недостаточности эндометрия, метаболических нарушений, вегетативного дисбаланса [6]. Отсутствие единых взглядов на патогенез гестационной дезадаптации ведет к применению традиционного симптоматического лечения клинических проявлений на ранних сроках. Недооценка степени повреждающих факторов срыва физиологической адаптации беременной ведет к отсутствию прогнозирования и профилактики поздних осложнений, непосредственно развивающихся на фоне раннего токсикоза. Выделение клинко-патогенетических направлений дезадаптации на ранних сроках позволит дифференцированно проводить диагностику и лечение, причем, с учетом характера патогенетических нарушений, лечение преобразуется из симптоматического в патогенетическое. Выделение клинко-патогенетических вариантов течения ранних сроков гестации позволит выделять группу высокого риска развития поздних осложнений беременности и снизить число репродуктивных потерь, улучшить качество перинатальных исходов.

Целью исследования явилось выделение патогенетических механизмов дезадаптации беременных с учетом клинических проявлений и маркеров патогенетических синдромов в I триместре гестации.

Материалы и методы.

Для изучения патогенеза гестационной дезадаптации проведено проспективное исследование 185 беременных женщин с ранним токсикозом различной степени тяжести. У всех беременных проводился углубленный анализ клинической симптоматики в сопоставлении с результатами лабораторно-инструментального обследования. Оценка степени тяжести раннего токсикоза осуществлялась по шкале И.П. Иванова (1977) с рекомендациями В.И. Кулакова с соавт. (2005). Лабораторное тестирование женщин групп сравнения проведено в сроке 6-12 недель.

Обследование женщин групп сравнения включало определение в крови содержания маркеров воспалительной реакции – ИЛ1β, ИЛ6, ФНОα, ИФНγ, С-реактивный белок; противовоспалительных цитокинов – ИЛ4 и ИЛ10; маркера энергетического баланса репродуктивной системы – лептина; маркера функциональной активности эндометрия – альфа-2-микроглобулина фертильности (АМГФ); маркеров сосудисто-эндотелиальных и гемостазиологических нарушений – сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР), фактор роста плаценты (ФРП), лимфоциты с фенотипом CD95+ (Л CD95+), общий иммуноглобулин Е (IgE), фибронектин (ФН), Д-димер, РФМК, количество и агрегационные свойства тромбоцитов; биохимических показателей крови [2, 6].

Оценка состояния вегетативной системы проводилась по оценочной шкале А.М. Вейна (2003) с расчетом индекса Кердо.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение.

Полученные данные свидетельствуют о том, что появление клинических проявлений раннего токсикоза различной степени тяжести является отражением срыва механизмов гестационной адаптации, что соотносится с повышением уровня маркеров неспецифической воспалительной реакции (достоверное увеличение провоспалительных цитокинов, белков острой фазы воспаления (СРБ в 1,07 - 2,86 раза), активация сосудистого эндотелия, коагуляционного потенциала крови). Также характерной особенностью является значимая корреляционная взаимосвязь (k от 0,65 до 0,91) между повышением маркеров системного воспалительного ответа, сосудисто-эндотелиального фактора роста (в 1,23 - 5,9 раза), снижением фактора роста плаценты (в 1,2 - 2,09 раза), уменьшением общего количества тромбоцитов (в 1,08 - 1,24 раза), повышением максимальной агрегации тромбоцитов (в 1,02 - 1,76 раза), увеличением Д-димера (1,3 - 4,5 раза), увеличением фибронектина (в 1,03 - 1,22 раза), повышением уровня лептина (в 1,1 - 4,5 раза) и клиническими проявлениями раннего токсикоза. Следует отметить, что чем выраженнее отклонения маркеров гестационной дезадаптации от физиологической «нормы беременности», тем более ярче клиническая картина и выше степень тяжести раннего токсикоза. Кроме того, было выявлено, что при идентичных изменениях маркеров гестационной

дезадаптации клинические проявления у беременных на ранних сроках имеют как общие, так и отличающиеся друг от друга симптомы. Все это позволило предложить дифференцированный подход к диагностике, а, соответственно, и к лечению, раннего токсикоза, по сути – выделение клинико-патогенетических вариантов течения раннего токсикоза.

Так, отмечена достоверная ассоциативная связь между маркерами эмбрио(фето)плацентарной дисфункции (СЭФР, ФРП, ЛСД95+, АМГФ, ФНО α), повышением уровня лептина в 1,1 - 4,5 раза, понижением уровня глюкозы в 0,5 - 1,2 раза (в зависимости от степени выраженности раннего токсикоза) и клиническими проявлениями в виде потери массы тела, снижения или отсутствия аппетита, нарушения вкусовых пристрастий, а так же повышения печеночных проб (АлАТ, АсАТ), гипопропротеинемии в 0,3 - 1,3 раза, снижения гемоглобина в периферической крови, появления симптомов анемии. Все перечисленные маркеры были объединены в клинико-патогенетический вариант раннего токсикоза с преимущественным нарушением метаболических нарушений. Данный вариант течения раннего токсикоза составил 46,9% (75 наблюдений).

У 23,8% (38 наблюдений) беременных, наряду с наличием маркеров гестационной дезадаптации (умеренное повышение маркеров воспалительного ответа, умеренное снижение факторов роста, контролирующих ангиогенез в эмбриоплацентарном комплексе), снижение уровня глюкозы, отмечались такие симптомы как усталость, сонливость, психоэмоциональная неустойчивость, снижение артериального давления, лабильность частоты сердечных сокращений, парестезии и судороги в конечностях, извращение вкуса, гиперосмия, отсутствие аппетита, коллаптоидные реакции, достоверное повышение индекса Кердо (больше 0), значительное преобладание симпатической системы при балльной оценке состояния вегетативной системы. Этот комплекс проявлений составил основу клинико-патогенетического варианта с преобладанием нейровегетативных нарушений.

Третья группа формировалась на основе следующих параметров - воспалительные заболевания органов репродуктивной системы, наличие хронической урогенитальной инфекции, указание на акушерские и гинекологические манипуляции, дисбиоз влагалища, клинические проявления угрозы прерывания беременности, нарастание маркеров системного воспалительного ответа, эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, тромбоцитопении, агрегационной активности тромбоцитов, наследственные тромбофилии. Перечисленные маркеры стали основой клинико-патогенетического варианта с развитием гестационного эндотелиоза, то есть с проявлениями эндотелиально-гемостазиологической дисфункции. Данный вариант течения раннего токсикоза выделен у 29,3% (47 наблюдений).

Четвертая группа беременных объединила особо тяжелые формы раннего токсикоза - бронхиальная астма беременных, герпетиформное импетиго, острая жировая атрофия печени, дерматозы беременных, тетания беременных, остеомалиция беременных (менее 1-2%).

Выводы.

1. Проявления дезадаптации в ранние сроки не ограничиваются клиническими проявлениями диспепсических расстройств. Ранний токсикоз - гетерогенное клиническое отражение патогенетических нарушений этапа инвазии цитотрофобласта первой волны.

2. Эмбриоплацентарная дисфункция лежит в основе клинических проявлений раннего токсикоза. Среди общих патогенетических механизмов нарушения становления и развития эмбрио(фето)плацентарного комплекса и раннего токсикоза важное место занимают дезадаптация эндотелиальной системы и тромбоцитарного звена гемостаза, активация иммунопатологических реакций в плаценте, проявляющаяся индуцированной трофобластом запрограммированной клеточной гибелью лимфоцитов, изменения регуляции клеточной трансформации и энергообмена в плаценте, системный воспалительный ответ.

3. В развитии гестационной дезадаптации можно выделить клинико-патогенетические направления развития, что оптимизирует диагностику и методы коррекции данного осложнения беременности и улучшит прогнозирование риска развития тяжелых форм и поздних акушерских осложнений, а также повысит качество перинатальных исходов. Персонализированное лечение позволит снизить фармакологическую нагрузку на мать и плод, а также уменьшить материальные затраты.

Литература

1. Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А. Клиническое значение индуцированного трофобластом апоптоза иммунокомпетентных клеток при осложненном течении беременности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2011. - Т. 10, - №6. - С. 26-31.

2. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Плацентарная недостаточность. Монография. Самара: ООО «Офорт», 2014. 239 с.

3. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Санталова Г.В., Валеева Г.Р. Прикладные аспекты иммунологической толерантности в системе «мать-плод» // Уральский медицинский журнал. Перинатология. - 2009. - №10 (64). - С. 121-128.

4. Тезиков Ю.В., Мельников В.А., Липатов И.С. Новые подходы к ведению беременных женщин с плацентарной недостаточностью // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2010. - №2. - С. 64-67.

5. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А. Факторы риска декомпенсации плацентарной недостаточности // Казанский медицинский журнал. - 2011. - Т. XCII, №3. - С.372-376.

6. Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Предикторные индексы тяжелых форм хронической плацентарной недостаточности // Медицинский альманах. - 2011. - №6. - С. 60-63.

7. Potapova I.A., Purygin P.P., Belousova Z.P., Selezneva E.S., Lipatov I.S., Tezikov Y.V. Synthesis and biological activity of aliphatic and aromatic sulfonilic acid azolides // Pharmaceutical Chemistry Journal. - 2001. - Vol. 35, №11. - pp. 588-590.

References

1. Strizhakov A.N., Tezikov Ju.V., Lipatov I.S., Agarkova I.A. Klinicheskoe znachenie inducirovannogo trofoblastom apoptoza immunokompetentnyh kletok pri oslozhnennom techenii beremennosti // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. - 2011. - Т. 10, - №6. - S. 26-31.

2. Strizhakov A.N., Lipatov I.S., Tezikov Ju.V. Placentalnaja nedostatochnost'. Monografija. Samara: ООО «Ofort», 2014. 239 s.

3. Tezikov Ju.V., Lipatov I.S., Santalova G.V., Valeeva G.R. Prikladnye aspekty immunologicheskoy tolerantnosti v sisteme «mat'plod» // Ural'skij medicinskij zhurnal. Perinatologija. - 2009. - №10 (64). - S. 121-128.

4. Tezikov Ju.V., Mel'nikov V.A., Lipatov I.S. Novye podhody k vedeniju beremennyh zhenshhin s placentalnoj nedostatochnost'ju // Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. - 2010. - №2. - S. 64-67.

5. Tezikov Ju.V., Lipatov I.S., Agarkova I.A. Faktory riska dekompensacii placentalnoj nedostatochnosti // Kazanskij medicinskij zhurnal. - 2011. - Т. XCII, - №3. - S.372-376.

6. Tezikov Ju.V., Lipatov I.S. Prediktornye indeksy tjazhelyh form hronicheskoy placentalnoj nedostatochnosti // Medicinskij al'manah. - 2011. - №6. - S. 60-63.

7. Potapova I.A., Purygin P.P., Belousova Z.P., Selezneva E.S., Lipatov I.S., Tezikov Y.V. Synthesis and biological activity of aliphatic and aromatic sulfonilic acid azolides // Pharmaceutical Chemistry Journal. - 2001. - Vol. 35, №11. - pp. 588-590.