

© Э. М. Джобава, С. Ж. Данелян,
Г. Ю. Судакова, Е. В. Андреева,
Ю. Э. Доброхотова

Кафедра акушерства и гинекологии
№ 2 лечебного факультета ГБОУ
ВПО Российский национальный
исследовательский медицинский
университет Росздрава, Москва

ФАКТОРЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И СОСТОЯНИЕ ФЕТО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА У БЕРЕМЕННЫХ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

УДК: 618.36-008.64:616.14-008.64]-07

■ В статье представлены данные по гомоцистеину, оксиду азота, фибронектину в качестве факторов дисфункции эндотелия, а так же описано состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с варикозной болезнью и методы их коррекции.

■ **Ключевые слова:** гомоцистеин; дисфункция эндотелия; варикозная болезнь; плацентарная недостаточность.

Актуальность

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) и варикозная болезнь (ВБ) представляют собой одну из наиболее часто встречающихся групп экстрагенитальной патологии сердечно-сосудистой системы у беременных и родильниц, по данным различных авторов, у 30–50 % женщин [5]. Причем впервые варикозная болезнь появляется во время беременности у 50–96 % из них. Варикозная болезнь (ВБ) — это системное заболевание сосудистой венозной системы организма. Заболевание вен у женщин часто осложняет течение беременности, родов и послеродового периода и ведет к увеличению материнской заболеваемости и смертности [6]. По данным ряда авторов, у пациенток с варикозной болезнью достаточно высока частота токсикоза и гестоза (10 %), хронической гипоксии плода (10 %), несвоевременного излития околоплодных вод (22–24 %), слабости родовой деятельности (15 %), преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (2 %), кровотечений в послеродовом и раннем послеродовом периодах (18 %), послеродового эндометрита (7 %) [6]. У беременных с варикозной болезнью наблюдаются нарушения коагуляционного звена гемостаза. Можно предположить, что различные проявления венозной недостаточности оказывают влияние на внутриутробное развитие плода. Изучение морфологического субстрата компенсаторных реакций плаценты позволит подтвердить или опровергнуть это предположение.

Существенную роль в развитии и прогрессировании ХВН и ВБ играет дисфункция эндотелия (ДЭ) и изменения системы гемостаза, в частности гиперкоагуляция. ДЭ приводит к изменению сосудистой реактивности, активации каскада внутрисосудистого свертывания и нарушению целостности сосуда [6, 7, 4]. Основными маркерами ДЭ служат снижение продукции простациклина, относительное увеличение тромбоксана, а также большой интерес в последнее время вызывают такие факторы эндотелиальной дисфункции, как гомоцистеин (ГЦ), оксид азота (NO) и фибронектин (ФН) [2, 8, 3, 1]. ДЭ создает «благоприятную» среду для формирования хронической плацентарной недостаточности (ПН). Среди пациенток с ПН у 16–25 % женщин отмечаются проявления ВБ и ХВН. Плацентарная недостаточность (ПН) является важнейшей проблемой современной перинатологии и сопровождает ХВН и ВБ. Частота ее колеблется от 3–4 % до 45 %, перинатальная заболеваемость достигает 70 % [9, 10].

Патогенетическая профилактика и лечение ГГЦ, как проявления ДЭ подразумевает назначение фолиевой кислоты, как до зачатия, так и в течение всей беременности и периода лактации в дозе именно не менее 5 мг/сутки (фолацин), по современным литературным данным [8, 9, 10]. При необходимости к основной терапии добавляется общепринятая антикоагулянтная и дезагрегантная терапия в зависимости от показателей гемостаза. Особенно актуален данный препарат, если беременность сопровождается ВБ, ГГЦ, тромбофилией, артериальной гипертензией, гестозом, сахарным диабетом, поскольку именно в данных ситуациях и развивается ДЭ и дефицит фолатов.

Целью исследования явилась оптимизация тактики ведения и родоразрешения беременных с ПН на фоне ВБ путем изучения и медикаментозной коррекции параметров ДЭ (ГЦ, NO, ФН), системы гемостаза. А также исследование функционирования системы мать-плацента-плод у беременных с ВБ путем определения плацентарных белков и гормонов и последующего морфологического исследования плацент.

Материалы и методы

В исследование было включено 90 беременных в сроке гестации 28–34 недели, которые были разделены на следующие группы: I — 30 пациенток с ПН, II — 30 с ПН в сочетании с ВБ, а также III — 30 контрольная группа. Всем беременным проводилась общепринятая терапия плацентарной недостаточности с использованием пентоксифиллина 5 мл в/в капельно, в чередовании с актовегином 240 мг в течение 15 дней. При выявлении ГГЦ всем беременным дополнительно назначалась фолиевая кислота 5 мг в сутки (фолацин 1 таблетка в сутки). Если рассматривать монопрепараты фолиевой кислоты, то чаще всего 1 таблетка содержит 1 мг препарата, таким образом, пациентке необходимо выпивать 5 таблеток в сутки, что вызывает определенные сомнения в комплаентности терапии. В других случаях фолиевая кислота входит в состав многокомпонентных препаратов, и тогда либо доза слишком мала, либо возникает опасность передозировать другие компоненты, в связи со стремлением к оптимальной дозировке фолата. Таким образом, наиболее оптимальным является монопрепарат, содержащий 5 мг фолиевой кислоты, которым и является «Фолацин». В комплексе диагностических мероприятий были включены общеклиническое обследование соответственно стандартам оказания врачебной помощи. Обследование всех больных включало следующие методики: исследование гормонального профиля крови с определением уровней плацентарных белков и гормонов (ПЛ, ЕЗ, ХГЧ, ПГ,

АФП, 17-ОП), молекулярно-биологические методы исследования (определение ГЦ, ФН, NO), а также расширенное исследование системы гемостаза с определением концентрации фибриногена, активированного частично тромбопластинового времени (АЧТВ), активированного времени рекальцификации (АВР). Так же исследовали протромбиновый индекс (ПТИ) и проводили тромбоэластографию цельной крови: определялись параметры хронометрической ($r + k$) и структурной коагуляции (ma , ИТП). Для оценки функционального состояния системы мать-плацента-плод использовались инструментальные методы: УЗИ, доплерометрия, кардиотокография (КТГ). Морфологическое исследование плацент включало органометрию (измерение размеров и массы), макроскопическое и гистологическое исследование. Все анамнестические, клинические и лабораторные данные были подвергнуты ретроспективному и проспективному анализу с использованием персонального компьютера Pentium 300, AMD Athlon™XP 1900+ с пакетом прикладных программ для статистической обработки «Microsoft Excel» версия XP, раздел «Анализ данных», подразделение «Описательная статистика». Статистическая обработка полученных данных проводилась с расчетом следующих параметров: среднее арифметическое (M), ошибка среднего (m), среднее квадратичное отклонение, коэффициент корреляции, доверительный интервал. При сравнительной оценке средних величин и степени достоверности различий между выборками использовали критерий Стьюдента — парный и непарный и ХИ-квадрат (χ^2). Различия между показателями считали достоверными, если степень вероятности $p < 0,05$. Для выявления взаимосвязи нескольких переменных был применен коэффициент корреляции Пирсона.

При анализе течения ВБ было выявлено, что осложнения ВБ в анамнезе имели 11 (36,7%) и 10 (33,3%) беременных I и II групп соответственно, тогда как во время настоящей беременности осложненное течение ВБ (тромбофлебит) было выявлено у 6 (20%) и 9 (30%) пациенток I и II групп соответственно. Причем у части беременных эти осложнения сочетались с данными анамнеза и/или были повторными в течение настоящей беременности. В контрольной группе у всех пациенток беременность протекала физиологически, и пациентки находились на амбулаторном наблюдении, тогда как в группе с ВБ в сочетании с ПН в течение беременности всем пациенткам потребовались $2,5 \pm 0,5$ госпитализации для лечения ПН (инфузионная терапия). По поводу осложненного течения ВБ стационарное лечение потребовалось 2 (6,7%) и 3 (10%) беременным I и II групп соответственно.

Структура ПН в I группе была представлена весьма разнообразно. Анализируя течение беременности и исходы родов у пациенток I и II групп исследования, было выявлено, что родоразрешение через естественные родовые пути произведено в меньшем количестве случаев — 18 (60 %) и 21 (70 %) в I и II группах соответственно. Причем, надо отметить, что структура причин оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения распределена совершенно другим образом. Отмечено достаточное большое количество случаев кесарева сечения по поводу острой гипоксии плода на фоне или без хронической ПН как в I, так и во II группах. В 6 (20 %) случаях у пациенток II группы потребовалось досрочное оперативное родоразрешение в связи с декомпенсацией ПН сочетающейся с гипотрофией и хронической гипоксией плода в сроке беременности 37–38 недель. При этом частота аномалий родовой деятельности не отличалась от контрольной группы. Индукция родов на 40–41-й неделе беременности проводилась по следующим показаниям: наличие ПН по данным доплерометрии и/или КТГ, наличие ВБ или/и наружных половых органов изолированное или в сочетании с ПН. В целом индукция родов путем амниотомии была произведена у 17 (56,7 %) и 14 (46,7 %) беременных в I и II группах соответственно. В нашей работе мы отдельно проанализировали течение и исходы родов в группе беременных, которым проводилась индукция родов. При этом не было выявлено достоверных различий в исходе и частоте осложнений родов, по сравнению с пациентками, которым индукция родов не проводилась.

Результаты исследования и их обсуждение

При выяснении репродуктивного анамнеза установлено, что первобеременных в I и II группах было 8 (26,6 %), 11 (36,6 %) и в контрольной группе — 12 (40 %), повторобеременных — 22 (73,4 %), 19 (63,4 %) и 18 (60 %) соответственно. Из гинекологических заболеваний чаще отмечались гиперандрогения различного генеза, бесплодие. В целом, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез был зарегистрирован у 16 (53,3 %) и 18 (60 %) беременных I и II групп и 14 женщин (46,6 %) контрольной группы (III). Изучение характера течения беременностей (как предыдущих, так и настоящей) показало, что патологию гестационного процесса имели все обследованные. Наиболее частыми осложнениями были анемия, гестоз, угроза прерывания беременности, привычное невынашивание в анамнезе. У всех беременных до начала лечения регистрировалось нарушение гемодинамики в маточно-плацентарно-плодовой системе. Изолиро-

ванное поражение маточных артерий (IA степени) было выявлено у 10 (33,3 %) и 12 (40 %) пациенток I и II групп, и у 14 (46,6 %) — контрольной группы. Изменение только плодово-плацентарного кровотока (IV ст.) отмечалось в 6 (20 %), 7 (23,3 %) и 7 (28 %) случаях в группах соответственно, сочетание изменения кровотоков с преждевременным старением плаценты встречалось у 4 (13,3 %) беременных I и II групп, и у 5 (16,6 %) пациенток III группы. При этом маловодие, как признак ПН было выявлено у 10 (33,3 %) и 12 (40 %) пациенток I и II групп, и у 14 (46,6 %) — контрольной группы, преждевременное изменение структуры плаценты в 80 % (24), 73,3 % (22) и 86,6 % (26) случаев у беременных I, II и III групп соответственно. При кардиотокографическом (КТГ) исследовании оценка по Фишеру менее 8 баллов встречалась у 5 (16,6 %), 4 (13,3 %) и 6 (20 %) беременных I, II, и III групп соответственно, причем изменения функционального состояния плода по КТГ отмечались только в течение первых двух суток после начала терапии. В дальнейшем в процессе лечения у всех пациенток оценка КТГ по Фишеру составляла 8 баллов и выше.

У беременных всех групп отмечалось снижение белоксинтезирующей и гормонпродуцирующей функции плаценты в среднем на 41,65 %, причем достоверные изменения наблюдаются по ПЛ, ЕЗ и ХГЧ, тогда как ПГ, 17-ОП и АФП снижены незначительно. У беременных всех групп выявлялась дисфункция эндотелия в виде достоверного повышения уровня ГЦ (26,7 %) и ФН (76,7 %). Причем концентрация ГЦ достигала 15 мкмоль/л, а концентрация ФН у этих пациенток была повышена незначительно, что, тем не менее, сопровождалось тромбофилическими изменениями гемостаза (рис. 1, 2).

Интересен тот факт, что не было выявлено случаев снижения ФН, которое бывает при острых процессах тромбинемии и выраженной гиперкоагуляции. Основываясь на полученных данных можно говорить о влиянии ВБ на развитие системной дисфункции эндотелия, которая на молекулярном уровне затрагивает и плаценту, независимо от наличия у пациенток клинических проявлений ПН. Анализируя показатели системы гемостаза, было обнаружено статистически недостоверное повышение активности в плазменном и тромбоцитарном звене гемостаза. Однако изменения носили клинически значимый характер и подвергались коррекции.

У всех беременных с ПН, особенно на фоне ВБ в послее на морфологическом уровне с равной частотой выявлялись флэбэктазии сосудов пуповины с пристеночными тромбами и периваскулярными кровоизлияниями, аналогичные изменения определяются в сосудах плаценты, наравне с выявлением вариантов патологической незрелости ворсин хориона.

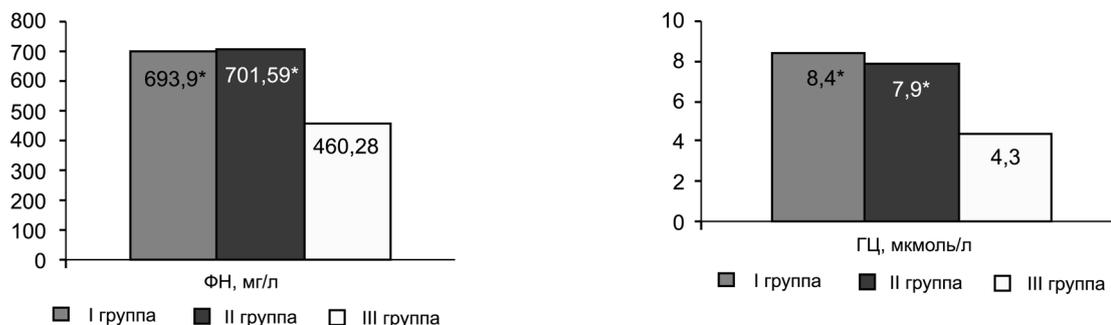


Рис. 1. Концентрации ФН и ГЦ в группах исследования

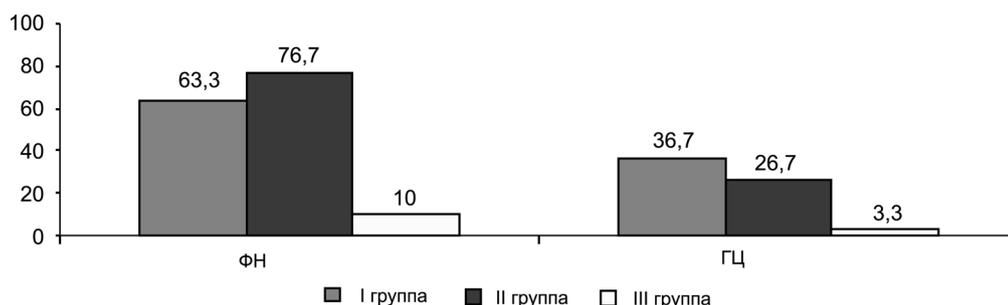
* — различия статистически достоверны в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$).

Рис. 2. Частота повышений концентрации ФН и ГЦ в группах (%)

Анализируя результаты обследования после 14-дневного курса терапии с включением фолиевой кислоты 5 мг в сутки (фолацин), было выявлено, что в I и II группах исследования клинические проявления ПН по данным доплерометрии, УЗИ и КТГ были полностью купированы, тогда как в III группе у 4 (13,3 %) пациенток сохранялись проявления ПН, при этом у 2 (6,7 %) они нарастали и потребовали досрочного родоразрешения в сроке 36 и 37 недель. К окончанию курса лечения показатели по доплерометрии у беременных женщин с ПН существенно изменились в маточных артериях, индекс резистентности снизился до $0,48 \pm 0,06$, что достоверно ниже, по сравнению с показателем до начала лечения; и не имел изменений (показатель индекса резистентности в маточных артериях) в контрольной группе на фоне проводимой комплексной терапии.

Выраженная положительная динамика в I и II группах исследования отмечалась по данным гемостазиограммы, а также по показателям ГЦ и ФН. Так средняя концентрация ГЦ в I и II группах снизилась на $3,5 \pm 0,3$ и $4,7 \pm 0,2$ мкмоль/л и достигла нормативных значений для беременных (не более 5 мкмоль/л). Аналогичные изменения отмечались и по концентрации ФН. Данный факт свидетельствует о положительном стабилизирующем влиянии на эндотелий терапии, включающей фолацин (фолиевая кислота 5 мг в сутки) у беременных с ПН, особенно на фоне ВБ. Так же выраженная положительная динамика отмечена по данным гемостазиограммы при применении фолацина в составе комплексной

терапии. Убедительным подтверждением купирования внутрисосудистого тромбообразования и эффективности терапии является снижение уровня РФМК в крови до $2,0 \pm 0,2$ ($p < 0,05$) у беременных с тромбофилическими изменениями в системе гемостаза. В комплексе с другими публикациям наша работа показывает перспективность дальнейших исследований в этом направлении. Препарат фолиевой кислоты 5 мг (фолацин) позволяет предупредить прогрессирование ДЭ, улучшить результаты лечения, снизить частоту осложнений беременности, родов и послеродового периода.

Заключение

Таким образом, можно сказать, что состояние фетоплацентарного комплекса (ФПК) у беременных с ВБ с клиническими проявлениями ПН идентично состоянию ФПК при изолированной ВБ, что диктует необходимость относиться к ВБ при беременности как к группе риска по развитию ПН. Данные заключения определили и нашу тактику ведения и родоразрешения пациенток с ВБ при беременности, которая выражалась в своевременной профилактике и лечении ПН и родоразрешении в сроки не позднее 40 недель при неосложненном течении ВБ и без ПН, и в сроки 39–40 недель при осложненном течении ВБ и/или явлениях ПН. Родоразрешение беременных с ВБ независимо от наличия ПН проводится в сроки не более 40 недель, а ведение беременности осуществляется со своевременной профилактикой или лечением ПН. При этом течение и исходы индуцированных путем амниотомии родов не отличаются от

родов, развившихся самостоятельно. Беременных, имеющих варикозную болезнь необходимо относить в группу риска по развитию ПН и проводить своевременную профилактику ПН. Всем беременным с варикозной болезнью помимо общеклинического обследования и рутинного УЗИ и КТГ необходимо в комплекс обследования включать определение фибронектина, плацентарных белков и гомоцистеина, а также исследование системы гемостаза и определение ИСС в МА, с целью прогнозирования развития и течения ПН. Всем беременным с варикозной болезнью необходимо проводить профилактику ПН, исходя из морфологически подтвержденного снижения компенсаторных реакций плацент у данных пациенток и в комплекс терапии включать фолиевую кислоту 5 мг (фолацин).

Литература

1. *Абрамченко В. В.* Фармакотерапия гестоза. — СПб.: СпецЛит., 2005.
2. *Акушерство: национальное руководство / Ред. Э. К. Айламазян [и др.].* — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
3. *Зозуля О. В.* Гипертензивные нарушения при беременности: автореф. дис... д-ра мед.наук. — Петрозаводск, 2001.
4. *Колгушикина Т. Н., Шилова С. Д.* Диагностика состояния фетоплацентарной системы: методические рекомендации. — Мн., 2000. — 25 с.
5. *Кулаков В. И.* Акушерство и гинекология. — М., 2006.
6. *Петрищев Н. Н.* Дисфункция эндотелия. — СПб., 2003.
7. *Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение: учеб. пособие / Аржанова О. Н. [и др.].* — СПб., 2001. — 32 с.
8. Полисегментные методы в биоимпедансометрии / Николаев Д. В. [и др.] // НТЦ «Медасс»: сборник статей. — М., 2004. — С. 176.
9. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy / Abalos E. [et al.] // The Cochrane Library. — 2002. — Issue 1. — P. 45.
10. Effect of exercise on blood pressure in pregnant women with a high risk of gestational hypertensive disorders / Yeo S. [et al.] // J. Reprod. Med. — 2000. — Vol. 45, N 4. — P. 293–298.

Представлена М. С. Зайнулиной,
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND CONDITION FETOPLACENTAL COMPLEX IN PREGNANT WOMEN WITH VARICOSE DISEASE AND CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY

Dzhobava E. M., Bolkunova N. V.,
Amintaeva L. A., Andreeva E. V., Dobrohotova J. E.

■ **Summary:** In this article written about a homocysteine, oxynitrogen, fibronectine how endothelial dysfunction, and describe status fetoplacental complex on a pregnancy with a varicose veins disease, and a treatment methods, contemporaneous a therapy.

■ **Key words:** homocysteine; endothelial dysfunction; a varicose veins disease; insufficiency fetoplacental complex.

■ Адреса авторов для переписки

Джобова Элисо Мурмановна — ассистент кафедры, кандидат медицинских наук Кафедра акушерства и гинекологии московского факультета ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет Росздрава. Москва, ул. Островитянова, д. 1. **E-mail:** Lis9@rambler.ru.

Болкунова Наталья Владиславовна — аспирант кафедры. Кафедра акушерства и гинекологии московского факультета ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет Росздрава. Москва, ул. Островитянова, д. 1. **E-mail:** Lis9@rambler.ru.

Аминтаева Лиана Аслановна — аспирант кафедры. Кафедра акушерства и гинекологии московского факультета ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет Росздрава. Москва, ул. Островитянова, д. 1. **E-mail:** Lis9@rambler.ru.

Андреева Евгения Викторовна — аспирант кафедры. Кафедра акушерства и гинекологии московского факультета ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет Росздрава. Москва, ул. Островитянова, д. 1. **E-mail:** Lis9@rambler.ru.

Доброхотова Юлия Эдуардовна — профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой. Кафедра акушерства и гинекологии московского факультета ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет Росздрава. Москва, ул. Островитянова, д. 1. **E-mail:** Lis9@rambler.ru.

Dzhobava Eliso Murmanovna — the assistant to faculty, the candidate of medical sciences. Faculty of obstetrics and gynecology of Moscow faculty GBOU VPO the Russian national research medical university Roszdava., Russia, Moscow, street. Ostrovithyanova, the house 1. **E-mail:** Lis9@rambler.ru.

Bolkunova Nathalya Vladislavovna — the post-graduate student of faculty. Faculty of obstetrics and gynecology of Moscow faculty GBOU VPO the Russian national research medical university Roszdava. Moscow, street. Ostrovithyanova, the house 1. **E-mail:** Lis9@rambler.ru.

Amintaeva Liana Aslanovna — the post-graduate student of faculty. Faculty of obstetrics and gynecology of Moscow faculty GBOU VPO the Russian national research medical university Roszdava. Moscow, street. Ostrovithyanova, the house 1. **E-mail:** Lis9@rambler.ru.

Andreeva Evgenya Viktorovna — the post-graduate student of faculty. Faculty of obstetrics and gynecology of Moscow faculty GBOU VPO the Russian national research medical university Roszdava. Moscow, street. Ostrovithyanova, the house 1. **E-mail:** Lis9@rambler.ru.

Dobrohotova Julia Eduardovna — the professor, the doctor of the medical sciences, managing faculty. Faculty of obstetrics and gynecology of Moscow faculty GBOU VPO the Russian national research medical university Roszdava. Moscow, street. Ostrovithyanova, the house 1. **E-mail:** Lis9@rambler.ru.