

УДК 618.11-08

ПРЕДГРАВИДАРНАЯ КОРРЕКЦИЯ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ¹

© 2006 О.Б. Калинкина²

Проведена оценка течения гестоза у 55 женщин с бесплодием эндокринного генеза, обусловленным синдромом поликистозных яичников в анамнезе. Выявлено три патогенетических варианта гестоза с учетом распространенности инвазии цитотрофобласта. Оценены результаты пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии у 46 пациенток с синдромом поликистозных яичников на этапе догестационной подготовки как критерий эффективности терапии. Выявлено что степень длительности сохранения сосудистой дисфункции коррелировала с длительностью времени, прошедшего с момента менархе.

Введение

Под дисфункцией эндотелия понимают дисбаланс эндотелиальных факторов, регулирующих процессы гемостаза, пролиферации и сосудистый тонус [1]. Суть ее в том, что под влиянием длительного воздействия целого ряда факторов на эндотелий его реакция на стимулы, которые вызывали ранее дилатацию, оказывается недостаточной, или даже вазоконстрикторной [2]. При синдроме поликистозных яичников доказано наличие дислипидемии, повышения коэффициента атерогенности, а также инсулинорезистентности [3]. Данные факторы обладают повреждающим действием на эндотелий сосудов, вызывая его дисфункцию. Во множестве публикаций, посвященных проблемам акушерства, рассматривается роль дисфункции эндотелия в патогенезе осложнений беременности, таких как развитие тяжелого гестоза [4, 5]. На сегодня установлено, что главными звеньями патогенеза позднего токсикоза беременных являются генерализованный вазоспазм, гиповолемия, нарушение реологических и коагуляционных свойств крови, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, эндотоксинемия, гипоперфузия тканей, изменения структурно-функциональных свойств клеточных мембран и самих клеток, ишемические и некротические изменения в тканях жизненно важных

¹ Представлена доктором биологических наук, профессором А.Н. Инюшкиным.

² Калинкина Ольга Борисовна (maiorof@mail.ru), кафедра акушерства и гинекологии №1 СамГМУ, 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская 89.

органов с нарушением их функции [6-9]. Сопутствующая гипоксия вызывает поражение эндотелия сосудов с нарушением его тромборезистентных и вазоактивных свойств, выделением медиаторов (эндотелин, серотонин, циркулирующий фактор эклампсии, тромбоксан), играющих ключевую роль в регуляции гемостаза и сосудистого тонуса. В конечном итоге у беременных с гестозом развивается полиорганная и полисистемная недостаточность, часто сопровождающаяся нарушением инвазии цитотрофобласта в спиральной артерии [11-15].

1. Объекты и методы исследования

Нами проведен анализ течения беременности у 55 женщин в репродуктивном возрасте (23-35 лет) с эндокринным бесплодием в анамнезе, обусловленным синдромом поликистозных яичников, после хирургической стимуляции овуляции. Оценивались особенности инвазии цитотрофобласта и характер гемодинамики в спиральных артериях матки при беременности, течение которой осложнилось развитием гестоза.

Кроме того, объектом нашего исследования послужили 46 женщин в возрасте 23-35 лет с синдромом поликистозных яичников и бесплодием на этапе догестационной подготовки. Для подтверждения диагноза синдрома поликистозных яичников всем пациенткам было проведено комплексное клинко-лабораторное исследование, включающее изучение анамнеза, объективное исследование с оценкой индекса массы тела и гирсутичного числа, изучение гинекологического статуса при бимануальном и ультразвуковом исследовании. Определялись биохимические показатели крови, проводилось исследование гормонального статуса. Оценивалось состояние ЦНС при проведении рентгенографии черепа в 2 проекциях и турецкого седла, электроэнцефалографии, магнитно-резонансной томографии гипофиза. Использовалась компьютерная томография надпочечников для оценки их состояния. Всем пациенткам была проведена оценка полового хроматина и кариотипа с целью исключения генетической патологии. Проводились консультации окулиста с осмотром полей зрения и глазного дна, эндокринолога, невропатолога.

Для изучения эндотелиозависимой дилатации сосудов всем пациенткам была проведена проба с реактивной гиперемией плечевой артерии. Реактивная гиперемия создавалась путем окклюзии данного сосуда. Манжета накладывалась на уровне верхней трети плеча, в ней создавалось давление выше систолического на 30 мм.рт.ст. Давление сохранялось в течение 5 минут и затем быстро стравливалось. Изменение диаметра плечевой артерии регистрировалось при ультразвуковом исследовании с помощью дуплексного сканирования на аппарате LOGIC 400CL (использовался электронный мультичастотный линейный датчик 5,0/6,6/МГц). Анализировали количественные параметры диаметра плечевой артерии. Диаметр плечевой артерии оценивали в исходном состоянии, а также через 1 минуту, на третьей, пятой и восьмой минутах после проведения пробы. Кроме того, регистрировалось время возвращения диаметра сосуда к исходным величинам. В качестве контроля оценивались результаты пробы с реактивной гиперемией у 30 здоровых женщин в возрасте 23-35 лет.

Определение необходимого числа объектов наблюдений мы осуществляли с заданной вероятностью $P = 0,95$ и допустимой ошибкой $= 0,05$. Предварительное исследование проводили на малом ($k = 2$) количестве объектов. При этом на каждом объекте выполнялось ($m = 4$) наблюдений. Оценка необходимого числа наблюдений в основном исследовании проводилась на основании дисперсионного анализа [16].

Измерения, проводимые на живых организмах, подчинены нормальному закону распределения случайных величин. Нормальное распределение (распределение Гауса) определяется двумя параметрами: средним арифметическим значением „ X ” и его средним квадратическим отклонением „ σ ” [16]. Поэтому для количественных характеристик в наших исследованиях вычислялись эти параметры. Сопоставление значимости экспериментальных данных с конкретными величинами проводилось с использованием критерия Стьюдента. Для возможности использования критерия Стьюдента предварительно вычислялся критерий Фишера – Снедекора [16].

2. Результаты и их обсуждение

Ретроспективный анализ исходов беременностей у 55 женщин с синдромом поликистозных яичников, получавших только хирургическую стимуляцию овуляции без этапа догестационной подготовки, показал, что у них в большем количестве встречаются осложнения беременности и родов. Основным осложнением был гестоз. Гестоз развился у всех 55 пациенток, преждевременные роды произошли у 7, самопроизвольным выкидышем закончилось 11 беременностей. Нами выявлено 3 варианта развития гестоза с учетом распространенности, инвазии цитотрофобласта в спиральные артерии. Первый вариант развития гестоза характеризовался появлением первых клинических симптомов в начале 2 триместра беременности, отсутствием эффекта от проводимой терапии, досрочным родоразрешением в сроке 28-32 недели. Данный вариант отмечался у 19 беременных (34,5%) с отсутствием гестационной перестройки спиральных артерий.

Второй вариант развития гестоза был выявлен у 28 женщин (50,9%). Он характеризовался появлением клинических признаков в конце 3 триместра, хорошим эффектом от проводимой комплексной терапии и родоразрешением путем операции кесарева сечения в 38 – 40 недель по акушерским показаниям. При данном варианте гестационная перестройка спиральных артерий была удовлетворительной.

При третьем варианте развития гестоза, выявленного у 8 женщин (14,5%), первые клинические симптомы гестоза появлялись в середине 2 триместра беременности, отмечалось прогрессирование в 3 триместре, но имелся хороший эффект от проводимой терапии, и родоразрешение было в сроке 38-39 недель гестации по акушерским показаниям.

После проведенного комплексного догестационного клинико-лабораторного исследования нами были получены следующие результаты. У всех 46 женщин выявлено наличие синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) с характерными для него клинико-лабораторными характеристиками. Диаметр плечевой артерии после проведения пробы с реактивной гиперемией представлен в табл. 1.

Таблица 1

**Диаметр плечевой артерии
после проведения пробы с реактивной гиперемией**

Диаметр плечевой артерии	Группа женщин с СПКЯ (n=46)	Контрольная группа (n=30)
Исходный	2,5±0,16	2,6±0,16
Через 1 минуту после пробы	1,5±0,13*	3,0±0,13
Через 3 минуты после пробы	1,8±0,1*	2,9±0,17
Через 5 минут после пробы	1,9±0,13*	2,6±0,17
Через 8 минут после пробы	2,2±0,1	2,6±0,17
Через 10 минут после пробы	2,5±0,16	2,6±0,16

Примечание: * — различия между показателями значимы при заданном уровне (p=0,05).

При оценке результатов пробы с реактивной гиперемией у контрольной группы нами была выявлена следующая динамика диаметра плечевой артерии: через 1 минуту — вазодилатация (увеличение диаметра сосуда), через 3-5 минут — возвращение к исходному диаметру, что свидетельствует о нормальном выбросе эндотелием сосудистых релаксирующих факторов. У 46 женщин с синдромом поликистозных яичников отмечалось уменьшение диаметра плечевой артерии через 1 минуту после проведения пробы, затем на 3-5 минуте происходило увеличение диаметра артерии (вазодилатация) и возвращение к исходному диаметру сосуда на 7-8 — 10 минуте. Причем степень длительности сохранения сосудистой дисфункции коррелировала с длительностью времени, прошедшего с момента менархе.

Нами была проведена догестационная подготовка пациенток с учетом выявленных метаболических нарушений, дислипидемии, изменения гормонального баланса. Терапия проводилась в течение 3-6 месяцев и включала назначение гормональных препаратов (Диана-35, дюфастон), статинов (лова-статина, симвастатина), бигуанидов (метформин, сиофор). Нами выявлено, что у 18 пациенток уже через 3 месяца при проведении терапии отмечалась нормализация показателей гормонального статуса, липидного спектра крови, метаболических показателей. Результаты пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии не отличались от результатов пробы у здоровых женщин (табл. 2).

Таблица 2

**Диаметр плечевой артерии после проведения
пробы с реактивной гиперемией через 3 месяца на фоне лечения**

Диаметр плечевой артерии	Группа женщин с СПКЯ (n=18)	Контрольная группа (n=20)
Исходный	2,5±0,13	2,5±0,14
Через 1 минуту после пробы	2,9±0,15	3,0±0,13
Через 3 минуты после пробы	2,9±0,15	2,9±0,16
Через 5 минут после пробы	2,5±0,16	2,5±0,15
Через 8 минут после пробы	2,5±0,18	2,5±0,16
Через 10 минут после пробы	2,5±0,16	2,5±0,16

Примечание. Различия между показателями незначимы.

У этих пациенток с момента менархе (реализация клинических проявлений синдрома поликистозных яичников) прошло не более 10 лет.

У 28 женщин через 6 месяцев показатели гормонального статуса, липидного спектра крови, толерантность к глюкозе, результаты пробы с реактивной гиперемией не отличались от контрольных (табл. 3).

Таблица 3

**Диаметр плечевой артерии после проведения
пробы с реактивной гиперемией через 6 месяцев на фоне лечения**

Диаметр плечевой артерии	Группа женщин с СПКЯ (n=28)	Контрольная группа (n=20)
Исходный	2,8±0,12	2,7±0,1
Через 1 минуту после пробы	3,1±0,13	3,2±0,15
Через 3 минуты после пробы	2,9±0,1	2,9±0,11
Через 5 минут после пробы	2,8±0,1	2,7±0,1
Через 8 минут после пробы	2,8±0,12	2,7±0,1
Через 10 минут после пробы	2,8±0,12	2,7±0,1

Примечание. Различия между показателями незначимы.

Следующим этапом лечения проводилась стимуляция овуляции с использованием клостилбегита и хорионического гонадотропина человеческого по стандартным методикам. При отсутствии эффекта использовалась лапароскопическая хирургическая стимуляция овуляции. Беременность наступила у 35 пациенток. Ретроспективный анализ исходов беременности у этих пациенток показал, что гестоз развился у 15 (42,8%) пациенток, преждевременные роды произошли у 3 (8,6%) пациенток, а самопроизвольным выкидышем закончилось 5 (14,2%) беременностей. Характер осложнений гестации у женщин с синдромом поликистозных яичников после хирургической стимуляции овуляции и после комплексной предгравидарной подготовки представлен в табл. 4.

Таблица 4

**Характер биоценоза влагалища
после первого курса терапии восстановления лактофлоры**

Осложнения гестации	Группа женщин с СПКЯ после хирургической стимуляции овуляции (n=55)	Группа женщин с СПКЯ после комплексной предгравидарной подготовки (n=35)
Гестоз	55*	15
Преждевремен- ные роды	7*	3
Самопроизволь- ный выкидыш	11*	5

Примечание: * — различия между показателями значимы при заданном уровне (p=0,05).

Заключение

Таким образом, проведенное нами исследование показало наличие 3 вариантов течения гестоза у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Причем на фоне отсутствия комплексной догестационной подготовки количество осложнений беременности значительно превышает таковые после ее проведения. Проба с активной гиперемией плечевой артерии, позволяющая выявить наличие эндотелиозависимых дилатирующих факторов, является простым диагностическим тестом, который может быть рекомендован для контроля эффективности догестационной подготовки пациенток с синдромом поликистозных яичников.

Литература

- [1] Банин, В.В. Роль сосудистого эндотелия в патогенезе синдрома эндогенной интоксикации / В.В. Банин // Эндогенные интоксикации: тезисы международного симпозиума. — СПб., 1994. — С. 10-17.
- [2] Средние молекулы и проблема эндогенной интоксикации при критических состояниях различной этиологии / А.С. Владыка [и др.] // Анест. и реаним. — 1987. — №2. — С. 37-42.
- [3] Чернуха, Г.Е. Особенности липидного спектра крови у больных с синдромом поликистозных яичников. / Г.Е. Чернуха, Н.В. Перова, Л.Г. Валуева // Пробл. репродукции. — 2003. — №1. — С. 34-39.
- [4] Громыко, Г.Л. Течение и исходы беременности у женщин с антифосфолипидным синдромом / Г.Л. Громыко, Л.Б. Зубжицкая, В.А. Старовойтов // Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины. — СПб., 1999. — С. 147-153.
- [5] Гущин, И.В. Гомеостаз при гестозе и способы коррекции его изменений: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1998. — 40 с.
- [6] Зайнулина, М.С. Диагностическое значение эндотелиограммы у беременных с поздним гестозом и сахарным диабетом / М.С. Зайнулина, Е.В. Мозговая, Д.А. Ниаури // Журнал акушерства и женских болезней. — 1999. — Т. XIII. — Вып. 3. — С. 22-24.
- [7] Зильбер, А.П. Акушерство глазами анестезиолога / А.П. Зильбер, Е.М. Шифман. — Петрозаводск, 1997. — 397 с.
- [8] Киншт, Д.Н. Клинико-биохимические аспекты системной воспалительной реакции при гестозе / Д.Н. Киншт, Е.И. Верещагина, Н.М. Пасман. — Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери, плода и новорожденного: сб. науч. трудов. — Екатеринбург, 1999. — С. 105-108.
- [9] Медвединский, И.Д. Современный взгляд на концепцию развития полиорганной недостаточности при гестозе / И.Д. Медвединский, Л.Н. Юрченко, Л.А. Пестряева // Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери, плода и новорожденного: сб. науч. трудов. — Екатеринбург, 1999. — С. 25-32.

- [10] Репина, М.А. Коррекция нарушений гемостаза при беременности, осложненной гестозом / М.А. Репина, Т.М. Корзо, Л.П. Папаян // Акушерство и гинекология. — 1998. — № 5. — С. 38-45.
- [11] Козляткина, А.Ю. Клинико-морфологические особенности гестоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Самара, 2004. — 20 с.
- [12] Ackerman, M. Systemic inflammatory Response Syndrome, Sepsis and Nutritional support / M. Ackerman, N. Evans, M. Ecklund // Crit. Care Nurs Clin. of North Am. — 1994. — Vol. 6. — P. 321-340.
- [13] Plasma atrial natriuretic peptide levels in preeclampsia and eclampsia / B. Adam [et al.] // Matern. — Fetal. Invest. — 1998. — V. 8. — №2. — P. 85-88.
- [14] Intolerance to volume expansion: A theorized mechanism for the development of reeclampsia / I.M. Bernstein [et al.] // Obst. Gynec. — 1998. — V. 92. — № 2. — P. 306-308.
- [15] Immunological parameters obtained from women with normal pregnancy and preeclampsia / S. Bettin [et al.] // Zentralbl. Gynecol. — 1994. — V. 116. — №5. — P. 260-262.
- [16] Углов, Б.А. Основы статистического анализа и математического моделирования в медико-биологических исследованиях / Б.А. Углов, Г.П. Котельников, М.В. Углова. — Самара, 1994. — 70 с.

Поступила в редакцию 8.09.2006;
в окончательном варианте — 29.09.2006.

PRE-CONCEPTIONAL CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION OF WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME³

© 2006 О.Б. Kalinkina⁴

An estimation of gestational toxicosis development in 55 women with polycystic ovary syndrome and history of infertility is given. Three pathogenetic variants of toxicosis according to prevalence of cytotrophoblast invasion are found. The results of reactive hyperemia of brachial artery test probed in 46 women with PCOS at the stage of pre-conceptional preparation are considered as a criterion of treatment efficiency.

The correlation between duration of the endothelial dysfunction retention and time passed from menarche is demonstrated.

Paper received 8.09.2006.
Paper accepted 29.09.2006.

³ Communicated by Dr. Sci. (Biology) Prof. A.N. Inyushkin.

⁴ Kalinkina Olga Borisovna (maiorof@mail.ru), Dept. of Obstetrics and Gynaecology, Samara State Medical University, Samara, 443099, Russia.