РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
Vitaque bonum optimum

Медицинский вестник

ЮГА РОССИИ

НЕФЕДОВА Д.Д., ЛИНДЕ В.А., ЛЕВКОВИЧ М.А.
Иммунологические аспекты беременности (обзор литературы)

ЛИНДЕ В.А., БОТАШЕВА Т.Л., РОМАНОВА О.А., ЖЕЛЕЗНЯКОВА Е.В., САРГСЯН О.Д.
Стереофункциональные особенности системы «мать-плацента-плод» в оптимизации комплексного лечения угрожающих преждевременных родов

ЭСТРИН В.В., СИМОНОВА А.В., КАУШАНСКАЯ Е.Я.
Зависимость между насыщением кислорода в ткани мозга, определенным методом транскраниальной церебральной оксиметрии, и мозговым кровотоком у здоровых новорожденных

АФОНИН А.А., ВАСИЛЬЕВА В.В., ПИДЖАКОВА С.С.
Учебный центр послевузовского профессионального образования ФГБУ «РНИИАП». Задачи, итоги, перспективы

ISSN 2219-8075
9 772219 807619 >

г. Ростов-на-Дону

№ 4
2013

Научно-практический медицинский журнал № 4 2013

Медицинский вестник Юга России (октябрь–декабрь

Учредитель ГБОУ ВПО РостГМУ Минздравсоцразвития России

Издание выходит ежеквартально

Главный редактор
заслуженный врач РФ, проф. Сависько А.А.

Члены редакционной коллегии:
Проф. Амбалов Ю.М.
Д.м.н. Беловолова Р.А.
Проф. Дерижанова И.С.
Д.м.н. Дударев И.В.
Д.м.н. Елисеев Д.Н.
Проф. Женило В.М.
Проф. Коган М.И.
Проф. Кондратенко Т.А.
Проф. Макляков Ю.С.
Проф. Микашинович З.И.
Проф. Овсянников В.Г.
Проф. Полевиченко Е.В.
Проф. Сизякина Л.П.
Проф. Терентьев В.П.
Проф. Харламов Е.В.
Проф. Хлопонин П.А.
Проф. Батюшин М.М. (зам. гл. редактора)
Проф. Волков А.Г.
Проф. Дроботя Н.В.
Доц. Епихин А.Н.
Проф. Кастанаян А.А.
Проф. Квасов А.Р.
Доц. Куцев С.И.
Д.м.н. Набока Ю.Л. (ответственный редактор)
Проф. Новгородский С.В.
Д.м.н. Рымашевский А.Н.
Проф. Сикилинда В.Д.
Проф. Хананашвили Я.А.
Д.м.н. Харсеева Г.Г.
Д.м.н. Чаплыгина Е.В.
Проф. Черкасов М.Ф.

Редакционный совет:
Академик РАЕН и РАМТН, проф. Бондаренко В.М.
Проф. Галимзянов Х.М.
Академик РАМН, проф. Гинтер Е.К.
Проф. Долгих В.Т.
Академик НАМУ, проф. Запорожан В.М. (Украина)
Проф. Линде В.А.
Член-корр. РАМН, проф. Лоран О.Б.
Академик РАМН, проф. Мухин Н.А.
Проф. Поляев Б.А.
Проф. Радзинский В.Е.
Проф. Фомин В.В.
Проф. Галенко-Ярошевский П.А.
Член-корр. РАМН, проф. Брико Н.И.
Проф. Гатагонова Т.М.
Проф. Горчев Гр. (Болгария)
Член-корр. НАМНУ, проф. Думанский Ю.В. (Украина)
Проф. Кит О.И.
Проф. Ломов Ю.М.
Проф. Муравьева В.Н.
Проф. Петров В.И.
Проф. Пфистер Г. (Германия)
Академик РАЕН, член-корр. РАМН, проф. Румянцев А.Г.
Проф. Царегородцев А.Д.
Академик РАН, РАМН, проф. Сидоренко Ю.С.

Технический редактор
Богданова Д.П.

Материалы представленных статей рецензируются согласно требованиям к публикациям, регламентированным ВАК

Всю корреспонденцию направлять по адресу:
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29
Редакция журнала
«Медицинский вестник Юга России»
E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru

Дизайн, верстка, печать – типография
ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, 2013 г.

Подписано в печать 00.00.2013 г. Зак. 00.
Тираж 1000

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС 77-44694 от 21 апреля 2011 г.

©Редакционно-издательский отдел «ГБОУ ВПО РостГМУ», 2010

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид, либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.

Журнал входит в перечень изданий, которые рекомендуются ВАК для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Содержание:

Обзоры

►**Александрова Е.М., Боташева Т.Л., Ермолова Н.В., Хлопонина А.В., Плигина Е.В.**
Влияние этнических особенностей на адаптационные процессы женского организма в репродуктивном периоде

Alexandrova E.M., Botasheva T.L., Ermolova N.V., Hloponina A.V., Pligina E.V.
Influence of Ethnic Features on Adaptation Processes of a Female Organism in the Reproductive Period.....5–8

►**Бережанская С.Б., Лукьянова Е.А., Тодорова А.С., Каушанская Е.Я.**
Роль ростовых и эндотелиальных факторов в нарушениях гемостаза у детей с синдромом задержки развития плода

Berezhanskaya S.B., Lukyanova E.A., Todorova A.S., Kaushanskaya E.Y.
The Role of Growth and Endothelial Factors in Hemostatic Disorder in Children with the Syndrom Delayed Fetal.....8–12

►**Линде В.А., Томай Л.Р., Гунько В.О., Погорелова Т.Н., Ермолова Н.В., Слесарева К.В., Колесникова Л.В., Маркарьян И.В., Скачков Н.Н.**
Протеомные технологии в изучении эндометриоза

Linde V.A., Tomay L.R., Gunko V.O., Pogorelova T.N., Ermolova N.V., Slesareva K.V., Kolesnikova L.V., Markaryan I.V., Skachkov N.N.
Proteomic Technology in the Study of Endometriosis 13–16

►**Нефедова Д.Д., Линде В.А., Левкович М.А.**
Иммунологические аспекты беременности (обзор литературы)

Nefedova D.D., Linde V.A., Levkovich M.A.
Immunological Aspects of Pregnancy (Review)..... 16–21

►**Саркисова Е.И., Орлов А.В.**
Способы прогнозирования тяжелых форм преэклампсии на ранних сроках беременности

Sarkisova E.I., Orlov A.V.
Methods to Predict Severe Forms of Preeclampsia during Early Pregnancy 21–25

Оригинальные статьи

►**Арутюнян Т.Г., Линде В.А., Эльжорукаева Ж.А.**
Роль кортикотропин-рилизинг гормона в инициации родовой деятельности

Arutyunyan T.G., Linde V.A., Elzhorukaeva Zh.A.
The Role of Corticotropin-Releasing Hormone in Initiation of Labor 29–29

►**Афонин А.А., Галкина Г.А., Комкова М.В., Морозова Н.В.**
Клинико-диагностическое значение цилиарного и мозгового нейротрофических факторов у детей с диабетической периферической нейропатией

Afonin A.A., Galkina G.A., Komkova M.V., Morozova N.V.
Clinicodiagnostic Significance of Ciliary and Brain-Derived Neurotrophic Factors in Children with Diabetic Peripheral Neuropathy 29–33

►**Афонин А.А., Логинова И.Г., Папшева Е.А., Боброва С.Г., Друккер Н.А.**
Клинико-диагностическое значение пероксинитрита и мозгового нейротрофического фактора у детей первых месяцев жизни с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС

Afonin A.A., Loginova I.G., Papsheva E.A, Bobrova S.G., Drukker N.A.
Clinical and Diagnostic Value of Peroxynitrite and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Infants with Perinatal Hypoxic Lesions of the CNS 34–38

►**Боташева Т.Л., Линде В.А., Ермолова Н.В., Саргсян О.Д., Рогова Н.А.**
Особенности системы сосудисто-эндотелиальных факторов роста при физиологической беременности в зависимости от пола плода

Botasheva T.L., Linde V.A., Ermolova N.V., Sargsyan O.D., Rogova N.A.
Peculiarities of Vasculo-Endothelial Growth Factors' System in Physiological Pregnancy in Dependence on Fetal Sex.....38–42

►**Боташева Т.Л., Линде В.А., Капустин Е.А., Баринова В.В., Каушанская Л.В.**
Показатели свертывающей системы крови женщин при физиологической беременности в зависимости от пола плода

Botasheva T.L., Linde V.A., Kapustin Ye.A., Barinova V.V., Kaushanskaya L.V.
Women Blood Coagulative System Indices in Physiological Pregnancy in Dependence on Fetus' Sex.....42–45

►**Боташева Т.Л., Рожков А.В., Авруцкая В.В., Васильева В.В., Шубитидзе М.Г.**
Адаптационные особенности системы внешнего дыхания в перименопаузальном периоде в зависимости от стереофункциональной организации женского организма

Botasheva T.L., Rozhkov A.V., Avrutskaya V.V., Vasilyeva V.V., Shubitidze M.G.
Adaptational Peculiarities of External Breath System in Perimenopausal Period in Dependence on Stereofunctional Organization of Woman Organi sm..... 45–49

►**Гимбут В.С., Боташева Т.Л., Авруцкая В.В., Палиева Н.В.**
Повышение биодоступности окиси азота и адаптационные реакции сосудов маточно-плацентарно-плодового комплекса при плацентарной недостаточности

Gimbut V.S., Botasheva T.L., Avrutskaya V.V., Palieva N.V.
Increasing the Nitric Oxide Bioavailability and Adaptation of Maternal-Placental-Fetal Hemodynamics in the Treatment of the Placental Insufficiency.....50–54

►**Гудзь Е.Б., Боташева Т.Л., Гимбут В.С., Палиева Н.В., Эльжорукаева Ж.А.**
Сомнологический статус женщин при физиологической и осложненной беременности в зависимости от стереофункциональной организации системы «мать-плацента-плод»

►**Дегтярева А.С., Крукиер И.И., Нарежная Е.В., Авруцкая В.В., Левкович М.А., Никашина А.А.**
Роль цитокинов и агматина в развивающейся плаценте при физиологической и осложненной беременности

►**Долотова Л.Ф., Эстрин В.В.**
Динамика изменений уровня гематокрита у новорожденных в критических состояниях в ответ на введение селеназы

►**Друккер Н.А., Линде В.А., Дегтярева А.С., Погорелова Т.Н., Крымшокалова З.С.**
Влияние дисбаланса клеточных регуляторов на формирование плацентарной недостаточности у женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре

►**Дударева М.В.**
Роль медиаторов воспаления и Толл-подобных рецепторов у новорожденных с дыхательными расстройствами, находящихся на искусственной вентиляции легких

►**Заводнов О.П., Боташева Т.Л., Рожков А.В., Авруцкая В.В., Селютина С.Н.**
Использование частичной световой депривации в коррекции нарушений мелатонинового обмена, сомнологического и гормонального статуса у женщин в перименопаузальном периоде

►**Кулакова В.А., Орлов А.В., Некрасова М.Г.**
Ретроспективная оценка состояния плода и новорожденного на основании фетальной гемодинамики и транскраниальной церебральной оксиметрии

►**Лев Л.М., Андреева В.О., Заика В.Г., Андреев А.С., Ткаченко Н.В.**
Клинические особенности атипичной нервной анорексии у девочек-подростков с олиго-аменореей

►**Левкович А.Ю., Афонин А.А., Левкович М.А., Кравченко Л.В.**
Оценка состояния врожденного иммунного ответа у новорожденных с генерализованной герпетической инфекцией

►**Линде В.А., Боташева Т.Л., Романова О.А., Железнякова Е.В., Саргсян О.Д.**
Стереофункциональные особенности системы «мать-плацента-плод» в оптимизации комплексного лечения угрожающих преждевременных родов

►**Линде В.А, Михельсон А.А., Михельсон А.М., Михельсон А.Ф., Лебеденко Е.Ю. , Розенберг И.М.**
Обоснование психотерапевтической коррекции последствий тяжелых акушерских осложнений у едва не погибших пациенток («near miss»)

►**Московкина А. В., Линде В.А., Пузикова О.З.**
Особенности нейроэндокринной регуляции при стрессе у девочек-подростков с синдромом гиперандрогении

Gudz E.B., Botasheva T.L., Gimbut V.S., Palieva N.V., Eljorukaeva J.A.
Somnological Status of Women in Physiological and Complicated Pregnancy in Dependence on Stereofunctional Organization of Mother-Placenta-Fetus System.....54–60

Degtyareva A.S., Krukier I.I., Narezhnaya E.V., Avrutskaya V.V., Levkovich M.A., Nikashina A.A.
The Role of Cytokines and Agmatine in the Developing Placenta with Physiological and Pregnancy Complicat d.....60–64

Dolotova L.F., Estrin V.V.
Dynamics of Changes of the Hematokrit Level in Newborns in Critical Conditions in Response to Selenase's Introduction.....65–69

Drukker N.A., Linde V.A., Degtyareva A.S., Pogorelova T.N., Krymshokalova Z.S.
The Effect of the Imbalance of Cellular Regulators on the Formation of Placental Insufficiency in Women with Threatened Miscarriage in the First Trimester.....69–72

Dudareva M.V.
The Role of Inflammatory Mediators and Toll-Like Receptors in Newborn Babies with Respiratory Disorders, who Receive Artificial Lung Ventilati on.....72–77

Zavodnov O.P., Botasheva T.L., Rojkov A.V., Avrutskaya V.V., Selutina S.N.
The Use of Partial Light Deprivation in the Correction of Melatonin Metabolism, Somnological and Hormonal Status of Women in the Perimenopausal Period.....77–83

Kulakova V.A., Orlov A.V., Nekrasova M.G.
Retrospective Evaluation of the Fetus and Newborn on the Basis of Indicators of Fetal Hemodynamics and Transcranial Cerebral Oximetry.....83–86

Lev L.M., Andreeva V.O., Zaika V.G., Andreev A.S.,Tkachenko N.V.
Clinical Features of Atypical Anorexia Nervosa in Adolescent Girls with Oligo-Amenorrhea.....87–91

Levkovich A.Y., Afonin A.A., Levkovich M.A., Kravchenko L.V.
Assessment Innate Immune Response in Infants with Generalized Herpes Infection.....92–94

Linde V.A., Botasheva T.L., Romanova O.A., Zheleznyakova Ye.V., Sargsyan O.D.
Stereofunctional Features of Mother-Placenta-Fetus System in Optimization of Complex Treatment of Threatening Preterm Labor.....95–100

Linde V.A., Mikhelson A.A., Mikhelson A.M., Mikhelson A.F., Lebedenko E.Yu., Rozenberg I.M.
Substantiation of Psychotherapeutic Correction of Consequences of Severe Obstetric Complications in the Patients who Nearly Died ("Near Miss").....101–106

Moskovkina A.V., Linde V.A., Puzikova O.Z.
SPeculiarities of Neuroendocrine Regulation during Stress in Teenage Girls with Hyperandrogenic Syndrome.....107–111

►**Некрасова М.Г., Кулакова В.А., Погорелова Т.Н., Друккер Н.А., Линде В.А.**
Факторы клеточной регуляции сократительной активности матки при физиологическом родовом акте и при слабости родовой деятельности

►**Никашина А.А., Крукиер И.И., Кудаев А.Е., Ходарева Н.К., Круглова С.В.**
Активность свободнорадикальных процессов в сыворотке крови женщин с беременностью высокого риска и при действии информационных препаратов

►**Новикова В.А., Асеева Е.В., Филина К.В., Казибекова Ф.Ш., Хорольский В.А.**
Роль послеродовых гематом влагалища в развитии острой массивной кровопотери

►**Плахотя Т.Г., Линде В.А., Левкович М.А., Крукиер И.И., Созаева. Д.И.**
Оценка состояния иммунного ответа у беременных с плацентарной недостаточностью с учетом тяжести церебральной патологии у их новорожденных

►**Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Линде В.А..**
Белковый состав субклеточных фракций синцитиотрофобласта при физиологической беременности и плацентарной недостаточности

►**Попова Н.Н., Орлов А.В., Смолянинов Г.В., Шкотова Е.О.**
Диагностика гипоксически-ишемических поражений ЦНС новорожденного

►**Пухтинская М.Г., Эстрин В.В.**
Профилактика бактериальных осложнений коррекцией апоптоза Т-лимфоцитов крови у новорожденных с респираторной патологией

►**Рогова Н.А., Боташева Т.Л., Черноситов А.В., Каушанская Л.В., Александрова Е.М.**
Особенности сезонных биоритмов различных звеньев системы «мать-плацента-плод» в зависимости от ее стереофункциональной организации при физиологической и осложненной беременности

►**Слесарева К.В., Ермолова Н.В., Линде В.А., Томай Л.Р., Колесникова Л.В., Скачков Н.Н., Маркарьян И.В.**
Особенности клинического профиля пациенток репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом

►**Эльжорукаева Ж.А.**
Роль ангиогенных факторов роста в невынашивании беременности

►**Эстрин В.В., Симонова А.В., Каушанская Е.Я.**
Зависимость между насыщением кислорода в ткани мозга, определенным методом транскраниальной церебральной оксиметрии, и мозговым кровотоком у здоровых новорожденных

Обмен опытом

►**Афонин А.А., Васильева В.В., Пиджакова С.С.**
Учебный центр послевузовского профессионального образования ФГБУ «РНИИАП». Задачи, итоги, перспективы

►**Каушанская Л.В., Афонин А.А., Баринов В.А., ШирингА.В., МихельсонА.А., ФроловА.А., Прометной Д.В.**
Инновационный подход к обучению и профессиональной переподготовке персонала на базе симуляционного центра

Nekrasova M.G., Kulakova V.A., Pogorelova T.N., Drukker N.A., Linde V.A.
The Factors of Cellular Regulation of the Uterus Contractive Activity by Physiological Act of Delivery and by Uterine Inertia.....111–114

Nikashina A.A., Krukier I.I., Kudaev A.E., Khodareva N.K., Kruglova S.V.
Free Radical Processes Activity in Blood Serum of Women with High-Risk Pregnancies and on the Impact of Information Products.....115–118

LNovikova V.A., Aseeva E.V., Filina K.V., Kazibekova F.Sh.
SThe Role of Postpartum Vaginal Bruising in the Development of Acute Massive Blood Loss.....118–122

Plahotya T.G., Linde V.A., Levkovich M.A., Krukier I.I., Sozaeva D.I.
Assessment of the Status of the Immune Response in Pregnant Women with Placental Insufficiency Taking Into Account the Severity of Cerebral Pathology in Their Newborn.....122–125

Pogorelova T.N., Gunko V.O., Linde V.A.
The Protein Composition of Subcellular Fractions Syncytiotrophoblast during Physiological Pregnancy and Placental Insufficiency..... ..125–130

Popova N.N., Orlov A.V., Smolyaninov G.V., Shkotova E.O.
SDiagnosis of Hypoxic-Ischemic Central Nervous System Injuries in a Newborn Baby.....131–134

Puchtinskaya M.G., Estrin V.V.
SPrevention of Bacterial Complications Correction Apoptosis of T-Lymphocytes in Newborns with Respiratory Disease.....134–138

Rogova N.A., Botasheva T.L., Chernositov A.V., Kaushanskaya L.V., Alexandrova E.M.
Peculiarities of Season Biorhythms in Different Parts of Functional System Mother-Placenta-Fetus in Dependence on its Stereofunctional Organization in Physiological and Complicated Pregnancy.....138–141

Slesareva K.V., Ermolova N.V., Linde V.A., Tomay L.R., Kolesnikova L.V., Skachkov N.N., Markaryan I.V.
Peculiarities of Clinical Profile of Patients of Reproductive Age with External Genital Endometriosis..... ..142–145

Elzhorukaeva Zh.A.
The Role of Angiogenic Growth Factors in Miscarriages.....145–148

Estrin V.V., Simonova A.V., Kaychanskaya E.Ya.
Relationship Between the Saturation of Oxygen in Brain Tissue Determined by Transcranial Cerebral Oximetry and Cerebral Blood Flow in Healthy Newborns.....148–151

Afonin A.A., Vasilieva V.V., Pidzhakova S.S.
Training Centre of Postgraduate Education of Federal State Budgetary Institution "Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics". Tasks, Results, Prospects..... ..152–156

Kaushanskaya L.V., Afonin A.A., Barinov V.A., Shiring A.V., Mikhelson A.A., Frolov A.A., Prometnoy D.V.
Innovative Approach to Training and Professional Retraining of Personnel on the Base of Simulation Centre..... ..157–159

УДК 39+618.2:618.36:618.29

Е.М. Александрова, Т.Л. Боташева, Н.В. Ермолова, А.В. Хлопонина, Е.В. Плигина

ВЛИЯНИЕ ЭТНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ НА АДАПТАЦИОННЫЕ ПРОЦЕССЫ ЖЕНСКОГО ОРГАНИЗМА В РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail:secretary@rniiap.ru

В статье приведены данные об особенностях морфо-функциональных процессов в женском организме под воздействием этнического фактора. Подчеркивается, что эти особенности определяются совокупностью генетически обусловленных свойств и морфофункциональных признаков живых систем, сформировавшихся в соответствии с особенностями окружающей природной среды. Представлены результаты исследования акушерской патологии, темпов роста плода, морфометрических показателей женщин различных этнических групп. Определена перспективность этнического направления при разработке региональных стандартов.

Ключевые слова: этнические особенности, экологический портрет, адаптация, репродуктивное здоровье, ультразвуковая фетометрия.

E.M. Alexandrova, T.L. Botasheva, N.V. Ermolova, A.V. Hloponina, E.V. Pligina

INFLUENCE OF ETHNIC FEATURES ON ADAPTATION PROCESSES OF A FEMALE ORGANISM IN THE REPRODUCTIVE PERIOD

Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: secretary@rniiap.ru

In article resulted data on features of morpho-functional processes in a female organism under the influence of an ethnic factor. It is emphasized that these features are defined by set of genetically caused properties and morpho-functionalsigns of the live systems created according to features of surrounding environment. Results of research of obstetric pathology, growth rates of a fetus, morphometric indeces of women of various ethnic groups are presented. Prospects of the ethnic direction are defined when developing regional standards.

Keywords: ethnic features, ecological portrait, adaptation, reproductive health, ultrasonic fetometry.

Вопросы охраны материнства и детства являются приоритетными в целом ряде научных публикаций и государственных документов. Повышение уровня репродуктивного здоровья требует создания научно-обоснованных программ [1, 2], для разработки которых необходимо накопление фактических данных о здоровой женщине [3-6]. Многочисленные данные литературы показывают, что качественные и количественные характеристики здоровья должны носить территориальный, этнический и возрастной характер, в связи чем исследование этнических особенностей адаптации к природно-климатическим условиям и адаптации представителей различного этноса к физическим и другим видам воздействий объявлено приоритетным медико-биологическим направлением [7-9]. Исследования как в лабораторных стендовых испытаниях, так и в естественных условиях высокогорья, Заполярья, аридной зоны, погружений в глубокие карстовые пещеры, плавания в Мировом океане, длительных полетов на летательных аппаратах свидетельствуют, что характер адаптивных сдвигов в экстремальных условиях зависит не только от уровня тренировки, стажа работы, возраста обследуемого, но и от этнических особенностей организма [10-12]. Речь идет о формировании экологического портрета - совокупности генетически обусловленных свойств и морфофункциональных признаков живых систем, сформировавшихся в соответствии с особенностями окружающей природной среды [13]. «Адаптация - фундаментальное свойство живой материи поддерживать постоянство внутренней среды и в то же время ее изменять в целях приспособления к внешней среде. Она возникла как совокупность приспособительных биологических свойств и особенностей строения к определенной среде обитания» [7]. Адаптация обеспечивает устойчивое существование организма, она всегда полезна и отличается относительностью, т.е. любое приспособление полезно только для тех условий, в которых оно сформировалось. Адаптированным организм считается, если

легко приспособился к условиям среды, размножается и дает жизнестойкое потомство. Адаптация на уровне организма происходит, прежде всего, в физиологических процессах на клеточном, органном, системном и организменном уровнях. Главная функция физиологической формы адаптации - установление и поддержание гомеостаза, позволяющего существовать в измененной внешней среде [10]. В приспособительной изменчивости у человека наиболее существенным является однотипность приспособительных реакций у представителей разных рас в одних и тех же экологических условиях. Адаптивные типы приспособления проявляются в первую очередь в признаках, обеспечивающих энергетические возможности организма. Они возникли на протяжении всей человеческой эволюции и отражают историю расселения человека по земному шару [14]. В процессе адаптации к природным условиям при одновременном в осуществлении репродуктивных и соматических функций в организме происходит конкуренция за энергию, запасы которой в организме всегда ограничены [15]. Этнические различия особенно отчетливо проявляются во временных - хронофизиологических - особенностях репродуктивной функции [7]. Перераспределение энергии для обеспечения адаптации происходит, в значительной мере, за счет использования энергии, необходимой для осуществления репродуктивной функции [16].

Нашу страну населяет множество народов, проживающих в различных природно-климатических условиях. Под влиянием естественного отбора при непосредственном воздействии различных условий окружающей внешней среды у разных этнических групп развивались и наследственно закреплялись характерные именно для них биологически целесообразные структурно-функциональные признаки, имевшие приспособительный характер и обуславливающие определенный антропологический тип [17].

Исследования, проводимые по эколого-физиологическим проблемам адаптации в России, свидетельствуют о существовании значительных региональных различий: сравнительный анализ позволил установить, что в России параллельно существуют этнические группы населения, значительно отличающиеся по морфо-функциональным характеристикам. Для репродуктивной физиологии, акушерства и гинекологии исследование индивидуальных отличий, к которым относится этническая принадлежность, представляет значительный интерес, поскольку в литературе имеются данные о значительных отличиях в темпах роста и развития плода в зависимости от расовой или этнической принадлежности [18].

Применительно к нашему региону рассматриваемая проблема имеет огромное значение, поскольку население, проживающее в Ростовской области, характеризуется значительным разнообразием этнического состава, наличием большого числа смешанных браков, достаточно высоким процентом мигрантов, своеобразием условий быта и среды, которые оказывают существенное влияние на состояние здоровья женщин. Особое звучание данная проблема приобретает в связи с отсутствием анатомо-функциональных стандартов, разработанных с учетом этнического фактора. На основании ретроспективной оценки 230 протоколов ультразвукового исследования у женщин русской, чеченской и ингушской национальностей в Ростовском НИИ акушерства и педиатрии за 2011 г. были выявлены достоверные отличия в темпах роста головки, верхних и нижних конечностей и окружности живота плода. Установлено, что максимальные отличия в биометрических показателях плодов отмечались в 3 триместре беременности. Величина бипариетального размера и окружности головки плода у представителей кавказских национальностей были выше, а у женщин русской национальности – ниже 50 процентили нормативной шкалы для этих показателей. Напротив, при анализе темпов роста бедра и большеберцовой кости у плодов, вынашиваемых ингушками и чеченками, показатели были ниже 50 процентили нормативной шкалы [19].

Согласно исследованиям О.А. Москвиной [20] ультразвуковая фетометрия при неосложненной беременности у якуток и эвенкиек выявила достоверное уменьшение всех основных нормативных параметров плода (БПР – бипариетальный размер, ДГ – диаметр головы, ДЖ – диаметр живота, ДлБ – длина бедра) по сравнению с аналогичными у женщин кавкасиоидной расы, родившихся и живущих в той же климато-географической зоне. Основные параметры роста плода, определяемые при ультразвуковом исследовании, отличаются в каждой этнической группе в зависимости от паритета. БПР головки плода, ДГ, ДБ и ДЖ плода у первородящих якуток и эвенкиек достоверно меньше, чем у повторнородящих. Оптимальными сроками дополнительной ультразвуковой фетометрии у первородящих якуток и эвенкиек, по мнению авторов, следует считать 14-15 недель беременности -гестационный срок достоверных различий БПР, ДГ, ДЖ н ДлБ плода по сравнению с первородящими кавкасиоидной расы. Кроме того, у повторнородящих якуток и эвенкиек с учетом этнического фактора предлагается проводить дополнительную фетометрию. уточняющую антенатальную патологию плода с 17 недель гестации (ДЖ) и 32 недель (ДГ). Пренатальная диагностика без учета этнической принадлежности женщин в условиях Крайнего Севера, согласно данным литературы, приводит к ошибкам в диагностике задержки развития плода (ЗРП): ложноположительные результаты – 23,8%, ложноотрицательные – 11,2% [20].

В литературе имеются также данные и о влиянии этнического фактора на частоту встречаемости акушерской патологии: осложнения первой половины беременности (ранний гестоз и анемия) у жительниц республики Хакассия встречаются в два-три раза реже, чем у европеоидов [21]; поздний гестоз чаще регистрируется среди женщин пикнического типа европиоидной расы; у каждой четвертой женщины-хакаски астенического типа регистрируется угроза прерывания беременности. Течение родов у женщин-хакасок характеризуются меньшей продолжительностью родового акта, достоверным увеличением частоты быстрых (17,3%) и стремительных (8,0%) родов по сравнению с женщинами европеоидами. Осложненное течение родов чаще наблюдалось у женщин-европеоидов (67,1%), чем у женщин-хакасок (60,9%). Родоразрешение путем операции кесарево сечение у женщин-хакасок проведено в 10,7%, а у европеоидов - 18,8% случаях. Согласно данным В.С. Гладкой [21] комплексная оценка физического статуса женщин коренной национальности Республики Хакасия детородного возраста (16 - 35 лет), имеющих в анамнезе роды, выявила, что при длине тела 155,36±0,38 см и массе 56,51 кг относительные показатели жирового компонента были ниже, чем у женщин европеоидной расы, а мышечного – выше. Большинство женщин-хакасок (67,1%) имеют лептосомную конституцию при соматотипировании по схеме В.П. Чтецова [22] и пре-

имущественно астенические и нормостенические типы телосложения, тогда как у европеоидов преобладали гиперстенические и нормостенические типы, определяемые по методу Rees L., Eysenck H.J. [23].

Сравнительный анализ пельвиометрических параметров женщин различных этнических групп выявил достоверно меньшие значения межостного, межгребневого и межвертельного размеров (межостный - 23,62±0,03 см; межгребневый -26,65±0,03 см; межвертельный - 30,08±0,03 см; наружная коньюгата -18,74±0,07 см) и были рекомендованы в качестве нормативных показателей для данной этнической группы. Среди женщин-хакасок в 64,4% случаев выявлен анатомически узкий таз. Среди форм узкого таза преобладает поперечносуженный таз - 46,2%.

По данным М.Р. Мангатаева [24] выявлено влияние этнических особенностей на сердечнососудистую систему беременных женщин приартериальной гипертензии (АГ). Так, течение беременности при артериальной гипертензии характеризуется у пациенток популяции бурят: гестозом (65,4%), хронической внутриутробной гипоксией плода (15,4%), прогрессирующим течением основного заболевания (11,7%); у пациенток русской популяции - присоединением гестоза в 42,5% случаев, формированием задержки внутриутробного развития (ЗВУР) в 15% случаев, внутриутробной гипоксией плода в 7,5% и прогрессирующим течением АГ в 6,2% случаев; быстрое течение родов при АГ отмечается в: 18,4% случаев у представительниц бурятской национальности и в 6,2% - у русских. Беременность при артериальной гипертензии у беременных буряток в отличие от пациенток русской популяции сопряжена с повышением уровня фибриногена. У беременных буряток с артериальной гипертензией выявлена более выраженная дислипидемия: повышение уровня холестерина, триглицеридов, ЛПНП (липопротеиды низкой плотности). При проведении суточного мониторирования диастолического артериального давления (ДАД) было выявлено постепенное увеличение средних значений ДАД у беременных буряток от 1 к 3 триместру; у русских пациенток — более высокие показатели ДАД в 1 триместре беременности с последующим их снижением в 3 триместре. Наиболее информативными показателями состояния сердечнососудистой системы при беременности с артериальной гипертензией явились: у беременных буряток - вариабельность ДАД в ночное время; у беременных русской популяции - индекс измерений ДАД в ночное время, в течение суток и скорость утреннего подъема ДАД.

Кроме того, в современной литературе имеются данные о различии росто-весовых показателей, значении индекса массы тела (ИМТ), времени наступления и характере менархе в зависимости от этнической принадлежности женщин и в различные сезоны года. ИМТ является важным физиологическим параметром, характеризующим конституциональные особенности человека, степень его физического развития и уровень его энергетического обмена. Известно, что ИМТ в значительной степени выполняет роль прогностического критерия при оценке компенсаторно-приспособительных возможностей организма, а также становления репродуктивной функции и ее нарушений [25,11], в связи с чем представляет значительный интерес его изучение с учетом этнических особенностей женщин. Так, согласно исследованиям И.В. Радыша и Т.В. Коротеевой [8] длина и масса тела у гречанок достоверно выше по сравнению с россиянками как в фолликулиновую (ФФ), так и лютеиновую (ЛФ) фазы. Среднегодовые межфазные значения массы тела были также достоверно выше. Сезонная динамика ИМТ у всех обследуемых характеризуется более высокими значениями зимой по сравнению с другими периодами года. Выявлено, что у гречанок ИМТ достоверно выше по сравнению с россиянками. Время наступления менархе также детерминировано достижением определенной величины массы тела, что достигается за счет увеличения жировой ткани у девушек в пубертатный период и имеет важное значение в достижении синхронизации репродуктивной функции в будущем [26]. Ряд авторов указывает, что сроки полового созревания зависят от типа конституции [27]. Средний возраст менархе колеблется от 12,08 до 13,7 года [28]. Результаты анкетированного опроса для выявления основных показателей менструальной функции, свидетельствуют о более раннем наступлении менархе и большей длительности менструального цикла у гречанок [8]. Нормопонирующий (25-29 дней) тип менструального цикла отмечали у 64,7% россиянок и 30,8% гречанок, постпонирующий (30-33дней) – в 35,3% и 69,2% соответственно.

В литературе имеются данные о влиянии этнического фактора и климатогеографических условий на формирование лейомиомы матки на территории Кыргызстана, т.к. известно, что одним из предрасполагающих факторов к развитию лейомиомы матки является принадлежность к монголоидной расе. Так доля женщин, страдающих лейомиомой матки, в кыргызской популяции составляет 7,5%, по сравнению с европеоидами – 1,3% [29].

При наличии большого числа работ по влиянию этнического фактора на здоровье человека, изучению этого вопроса в акушерстве и гинекологии на сегодняшний день уделяется недостаточное внимание. Приведенные выше данные свидетельствуют о необходимости исследования этнических и климато-географических особенностей среды проживания при изучении репродуктивного здоровья, особенностей темпов роста и развития плода, акушерско-гинекологической патологии. Очевидно также, что качественное медицинское обслуживание женщин и профилактика различных осложнений как на гестационном этапе, так и вне его возможны лишь на основе создания региональных систем мониторинга окружающей среды и здоровья женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лисицын, Ю.П. Здоровье населения и современные теории медицины / Ю.. Лисицын. – М.: Медицина, 1982.- 326с.
2. Шиган, Е.Н. Целевые комплексные программы в здравоохранении. / Е.Н. Шиган, С.Ф. Остапюк. - М.: Медицина, 1988. – 40с.
3. Шиган, Е.Н. Методы прогнозирования и моделирования в социально-гигиенических исследованиях / Е.Н. Шиган. – М.: Медицина, 1986.- 208с.
4. Китай, И.Я. Стандарты для оценки госпитализированной глазной заболеваемости взрослого населения / И.Я. Китай // 5-й Всесоюзный съезд офтальмологов: Тез докл. - М., 1987.- С. 41-44.
5. Щедрина, А.Г. Онтогенез и теория здоровья / А.Г. Щедрина. -Новосибирск: Наука СО, 1989. - 135 с.
6. Alpern, M. Vengeance and accommodation / M. Alpern // Areh. Ophthalmol. - 1958. – V. 60. – P. 355-375.
7. Агаджанян, Н.А. Экология человека: Учебник. / Н.А. Агаджанян, И.В. Радыш, Р.А. Юсупов. - М., 2008.- 125 с.

8. Коротеева, Т.В. Хронофизиологическая характеристика адаптивных реакций у женщин разных этнических групп. / Т.В. Коротеева, И.В. Радыш. – Москва, 2011. - 220 с.
9. Радыш, И.В. Эколого-физиологическая характеристика механизмов адаптации студенток из различных климато-географических регионов / И.В. Радыш // Эколого-физиологические проблемы адаптации: материалы XI междунар. симпозиума. - М.: РУДН, 2003. - С. 445-247.
10. Агаджанян, Н.А. Учение о здоровье и проблемы адаптации / Н.А. Агаджанян, Р.М. Баевский, А.П. Берсенева. – Ставрополь: Изд-во СГУ, 2000. – 204 с.
11. Ермакова, Н.В. Экологический портрет человека на Севере и вопросы этнической физиологии / Н.В. Ермакова // Эколого-физиологические проблемы адаптации: материалы XI междунар. симпозиума. - М.: РУДН, 2003.-С. 183-185.
12. Северин, А.Е. Эколого-физиологическое обоснование особенностей адаптации человека в жарких климатогеографических регионах / А.Е. Северин: Дис… докт. мед. наук. - М., 1996. – 297с.
13. Агаджанян, Н.А. Проблемы адаптации и учение о здоровье: Учеб. пособие. / Н.А. Агаджанян, Р.М. Баевский, А.П. Берсенева. – М.: Издательство РУДН, 2006. - 284 с.
14. Исаев, А.А. Летопись погоды, климата и экологии Москвы 2001 год / А.А. Исаев, Г.М. Абакумова, Е.В. Горбаренко, И.Д. Еремина, М.А. Локощенко и соавт. – СПб., 2003.- 126с.
15. Гичев, Ю.П. Экологическая обусловленность преждевременного старения и сокращения продолжительности жизни населения России / Ю.П. Гичев // Гигиена и санитария. - 2002. - №6. - С.48-51.
16. Казначеев, В.П., Чуприков, А.П. Функциональная асимметрия и адаптация человека.- М.: Московский НИИ психиатрии, 1976. - С. 10-16.
17. Алексеева, Т.И. Географическая изменчивость морфофизиологических признаков в связи с проблемой адаптации / Т.И. Алексеева // Вопр. антропологии. - 1979. - Вып. 60. - С. 15 – 23.
18. Nicolaides, K.H. Crown rump length in chromosomally abnormal fetuses / K.H. Nicolaides, N.J. Sebire, J.M. Snijders //. Nicolaides K.H. (Ed) The 11 -14-week scan-The diagnosis of fetal abnormalities. - New York.: Parthenon Publishing, 1996. - P. 31-33.
19. Александрова, Е.М. Влияние этнической принадлежности беременных на индивидуальные темпы роста плода во внутриутробном периоде онтогенеза / Е.М. Александрова // XIII Всероссийский научный форум «Мать и дитя». – Москва, 2012.- С. 7-8.
20. Москвина, О.А. Этнические особенности фетометрических параметров населения Якутии / Москвина Ольга Антоновна: Автореферат дис… канд. мед. наук. - М., 2007. – 24с.
21. Гладкая В.С. Этнические особенности физического статуса, течения беременности и родов у женщин Республики Хакасия / Валентина Сергеевна Гладкая: Дис… канд. мед. наук. - Красноярск, 2006. – 136с.
22. Чтецов, В.П. Опыт объективной диагностики соматических типов на основе измерительных признаков у женщин / В.П. Чтецов, Н.Ю. Лутовинова, М.И. Уткина // Вопр. антропологии. - 1979. - Вып. 60. - С. 3-14.
23. Rees, L. A factorial study of some morphological aspects of human constitution / L. Rees, H.J. Eysenck // J. Mental. Sci. - 1945. - V. 91, №383. - P. 8-21.
24. Мантагаева, М.Р. Этнические особенности состояния сердечно-сосудистой системы у беременных с артериальной гипертензией / Марина Руслановна Мангатаева: Дис… канд. мед. наук. - Иркутск, 2010. – 123с.
25. Куцов, Г.М. Исследование индивидуальной устойчивости человека к различным природно-климатическим производственным условиям: Дисс. . канд. мед. наук. -М., 1987. -132 с.
26. Onland-Moret, N. C., Peeters, P. H., van der Schouw, Y. T., Grobbee, D. E., & van Gils, C. H. (2005). Alcohol and endogenous sex steroid levels in postmenopausal women: A cross-sectional study// Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. - 2005. – V. 90. - P. 1414–1419.
27. Вихляева, Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии: 3-е изд., стереотип. / Е.М. Вихляева. - М.: Мед. информ. агентство, 2002. - 768 с.
28. Союнов, М.А. Становление репродуктивной системы у девочек и девушек в экологических условиях Приаралья / М.А. Союнов: Автореф. дисс... докт. мед. наук. - М., 1998. - 31 с.
29. Аскеров, А.А. Этнические особенности миомы матки в субэкстремальных климатогеографических и социально-экономических условиях Кыргызстана / Арсен Аскерович Аскеров: Дис… докт. мед. наук. - Бишкек, 2011. – 171с.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 618•14:618•36+618•33:616-007•12

С.Б. Бережанская, Е.А. Лукьянова, А.С. Тодорова, Е.Я. Каушанская

РОЛЬ РОСТОВЫХ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В НАРУШЕНИЯХ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail:secretary@rniiap.ru

Нарушение естественных механизмов защиты эндотелия и его дисфункция могут проявляться дисбалансом многих нейрогуморальных факторов. Дисбаланс ангиогенных и антиангиогенных факторов роста, эндотелиальных, тромбоцитарных факторов, тесно связанных с нарушениями гемостаза, способствует развитию генерализованной эндотелиальной дисфункции, лежит в основе плацентарной недостаточности и является основополагающим для внутриутробной

задержки роста и особенностей неонатального развития ребенка. В механизмах регуляции этих процессов в норме и патологии существенную роль играют тромбоксан и простациклин, являющиеся производными полиненасыщенных жирных кислот. Указанное свидетельствует о целесообразности изучения роли ростовых и эндотелиальных факторов в нарушениях гемостаза у детей с синдромом задержки развития плода.
Ключевые слова: эндотелий, гемостаз, задержка развития плода.

S.B.Berezhanskaya, E.A.Lukyanova, A.S.Todorova, E.Y.Kaushanskaya

THE ROLE OF GROWTH AND ENDOTHELIAL FACTORS IN HEMOSTATIC DISORDER IN CHILDREN WITH THE SYNDROM DELAYED FETAL

Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: secretary@rniiap.ru

Violation of the natural defense mechanisms of endothelial dysfunction and an imbalance can occur many neurohumoral factors. The imbalance of angiogenic and antiangiogenic growth factors, endothelial, platelet factor closely related to disorders of hemostasis, promotes the development of generalized endothelial dysfunction and is the basis of placental insufficiency, and is central to fetal growth and neonatal characteristics of the child's development. The mechanisms regulating these processes in normal and pathological conditions play an important role of thromboxane and prostacyclin, which are derivatives of polyunsaturated fatty acids. Which indicates the feasibility of studying the role of vascular endothelial growth factor and hemostasis disorders in children with fetal growth retardation syndrome.
Key words: endothelium, haemostasis, growth retardation.

В мире ежегодно рождается 20 млн детей с низкой массой тела. Актуальность изучения проблемы задержки развития плода (ЗРП) объясняется сохраняющимся высоким уровнем перинатальной смертности и заболеваемости, приводящей к различной патологии периода новорожденности и детского возраста [1, 2].

Несмотря на пристальный интерес в последние десятилетия к проблеме ЗРП, этиопатогенетические механизмы полностью не раскрыты и нет единого мнения по данной проблеме.

Высказываются предположения о роли гипергомоцистеинемии [3], нарушении обмена мочевой кислоты, гормонального дисбаланса и некоторых факторов роста, в числе которых существенное внимание уделяется сосудистому эндотелиальному и инсулиноподобному факторам роста [4]. Значительную роль отводят молекулярно-генетическим нарушениям [5]. В то же время большое число детей с ЗРП рождается при отсутствии указанной выше патологии, но при этом женщины имеют значимое количество факторов риска, которые определяются сочетанной соматической патологией и, на ее фоне, фетоплацентарной недостаточностью (ФПН) – синдромом, обусловленным клиническими и морфологическими изменениями в плаценте, проявляющимися задержкой роста и развития плода, внутриутробной гипоксией, возникающей в результате сочетанной реакции плода и плаценты на различные состояния материнского организма [6]. Возникающие в этой ситуации нарушения питания на фоне ФПН могут иметь продолжительные или перманентные последствия; перманентные эффекты расстройства питания включают снижение общего числа клеток, нарушение структуры органов и изменение гормональных соотношений [7].

Иными словами, воздействие совокупности неблагоприятных факторов способно стойко и необратимо влиять на структуру и особенности функционирования важнейших органов и систем плода, что дает основание рассматривать задачу снижения частоты рождения детей с патологически обусловленной задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) в качестве существенного фактора первичной профилактики патологии жизненно важных систем на этапах раннего постнатального онтогенеза [8].

В последние годы активно изучаются многочисленные факторы, выделенные как факторы риска ЗВУР. Показано, что дети с ЗВУР рождаются у женщин, имеющих совокупность трех и более хронических заболеваний эндокринной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем и желудочно-кишечного тракта, а также высокую частоту осложнения беременности гестозом [9], на фоне чего формируется хроническая плацентарная недостаточность [10].

Дисбаланс ангиогенных и антиангиогенных факторов роста, эндотелиальных, тромбоцитарных факторов, тесно связанных с нарушениями гемостаза, способствует развитию генерализованной эндотелиальной дисфункции и лежит в основе плацентарной недостаточности и, следовательно, является основополагающим для ЗВУР [11].

После рождения уровень ангиогенных факторов имеет тенденцию к снижению, однако это не всегда однозначно в экстремальных ситуациях, особенно на фоне патологии, являющейся следствием тяжелой гипоксии, ишемии [12]. Экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) напрямую зависит от снабжения тканей кислородом и взаимодействия его со своими рецепторами на поверхности эндотелия. Взаимодействие с рецептором VEGF R2 активирует тирозинкиназный сигнальный каскад, приводящий к выбросу NO-синтазы и оксида азота (NO), повышению уровня основного фактора роста фибробластов (FGF), что увеличивает пролиферацию и выживаемость клеток эндотелия [13].

Эндотелиальные клетки имеют полифункциональные возможности. Они участвуют в синтезе различных групп сложных белков: антикоагулянтов; регуляторов фибринолиза (тромбомодулин, простациклин, активатор плазминогена); протромбогенных веществ (фактор Виллебранда, тканевой фактор); продуцируют компоненты внеклеточного матрикса (коллагены, протеогликаны); регулируют сосудистый тонус, изменяя соотношения вазоконстрикторов (эндотелин, ангиотензин-превращающий фермент, тромбоксан) и вазодилататоров – (оксид азота, простациклин), участвуют в воспалительных реакциях иммунного ответа, синтезе интерлейкинов, хемокинов, регулируют рост клеток [14].

Нарушения регуляции функции эндотелия может реализоваться изменением уровня образования как вазодилататоров, так и вазоконстрикторов, в числе которых особая роль принадлежит эндотелину-1, имеющему тесную метаболическую связь с VEGF [15, 16].

Общепризнано, что взаимоотношения VEGF, эндотелина-1 и NO достаточно полно характеризуют состояние эндотелия сосудов. Однако эти взаимоотношения не всегда однозначны и состояние эндотелия определяется уровнем каждого из указанных факторов [17]. Оксид азота в нормальных концентрациях обладает цитопротективным эффектом и является защитным фактором в отношении процессов свертывания и тромбинообразования, поскольку блокирует эффекты брадикинина и чрезмерную экспрессию тканевого фактора, препятствуя возникновению вазоконстрикции [18,19].

Однако при чрезмерной продукции нитритов этот защитный механизм превращается в патологический [20], вызывая выраженные нарушения микроциркуляции, а через антиагрегантный эффект на тромбоциты – склонность к геморрагиям и нарушениям клеточной рецепции [21].

Защитным эффектом на эндотелий сосудов, помимо сосудистого эндотелиального фактора роста, обладают также эндотелин-1, адреномодулин, основной фактор роста фибробластов, интерлейкин-10 и ряд других факторов.

В то же время в условиях ишемии и реперфузионных изменений на фоне вазоконстрикторных реакций такие циркулирующие нейрогуморальные факторы, как ангиотензин-2, b1-трансформирующий ростовой фактор, натрийуретический пептид и свободные радикалы, включая пероксинитриты, вследствие гиперпродукции NO, являются индукторами апоптоза эндотелиальных клеток [22].

Таким образом, взаимоотношения VEGF, эндотелина-1 и NO достаточно полно характеризуют состояние эндотелия сосудов. Их роль в возникновении нарушений функциональной активности эндотелия и гемостаза достаточно хорошо освещена в литературе [23].

Однако механизмы регуляции этих процессов, как в норме, так и при различных патологических состояниях, были существенно пересмотрены после открытия в середине 70-х годов тромбоксана B2 (TXB2) и простациклина (PGI2), являющихся производными полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), прежде всего арахидоновой. Среди производных ПНЖК наиболее заметную роль в обеспечении нормального функционирования системы гемостаза играют метаболиты арахидоновой кислоты (оксилипины или эйкозаноиды). Основная часть арахидоновой кислоты связана с мембранными фосфолипидами клеток и высвобождается под действием фосфолипазы А2. Далее образование ее метаболитов может идти по двум энзиматическим путям: циклооксигеназному с образованием PGI2 и TXB2 и липооксигеназному, приводящему к синтезу гидроксиэйкозатетраеновых кислот (HETEs) [24,25]. Все метаболиты арахидоновой кислоты принимают участие в регуляции практически всех звеньев свертывающей системы крови, в том числе способствуют проявлению тромборезистентных и прокоагулянтных свойств сосудистой стенки, модулируют процессы агрегации и адгезии, вмешиваются в плазменное звено гемостаза, изменяют фибринолитический потенциал крови и влияют на гемодинамические условия.

В здоровом организме образование PGI2 сосудистым эндотелием и TXB2 тромбоцитами происходит таким образом, что оно обеспечивает некоторое локальное преобладание концентрации PGI2, что предотвращает физиологически необоснованную агрегацию тромбоцитов, тромбообразование, спазм сосудов и осуществляет свободный ток крови в сосудах. Однако простациклин-тромбоксановый коэффициент в определенных ситуациях может быть сдвинут в сторону TXB2 со всеми вытекающими последствиями для системы гемостаза. Среди причин нарушения этого соотношения может быть ингибирование синтеза или активности циклооксигеназы, что приводит к снижению уровня PGI2 [26].

Таким образом, развитие функциональных или морфологических повреждений сосудистой стенки приводит к смене тромборезистентных свойств ее люминальной поверхности на прокоагулянтные, что может инициировать процесс тромбообразования. В зависимости от природы повреждающего фактора эти изменения носят кратковременный характер или приобретают признаки хронического процесса [27, 28].

После воздействия на эндотелиальные клетки слабыми стимулами повышается высвобождение только эндотелиального фактора релаксации (NO), тогда как для либерации PGI2 требуются более сильные стимулы. Возможно, такая последовательность высвобождения NO и PGI2 обусловлена биологической целесообразностью и объясняется тем, что начальный этап тромбообразования протекает при активной адгезии клеточных элементов к поверхности сосудистой стенки и, следовательно, в этой ситуации более предпочтительным является синтез NO, который обладает не только антиагрегационным, но и выраженным адгезивным действием [29]. После образования монослоя депозированных тромбоцитов дальнейшая их аккумуляция происходит в основном по законам межтромбоцитарного взаимодействия, т.е. агрегации. Это делает понятным «отсроченный» синтез PGI2, являющегося одним из самых сильных природных антиагрегационных веществ, способных к тому же потенцировать как антиагрегационный, так и дезагрегационный эффекты NO.

Есть данные, свидетельствующие, что липооксигеназные метаболиты арахидоновой кислоты могут повышать синтез простациклина [30], препятствуя тем самым тромбогенезу. С другой стороны, гидроэйкозатетраеновые кислоты могут конкурировать с арахидоновой кислотой или за липооксигеназу, или за циклооксигеназу, или за оба эти фермента, нарушая нормальный метаболизм полиненасыщенных жирных кислот, в результате чего снижается синтез эндотелиальными клетками PGI2.

В регуляции процессов адгезии и агрегации тромбоцитов, помимо ТХВ2, принимают участие и другие метаболиты арахидоновой кислоты, в частности 12-НЕТЕ, образующаяся в тромбоцитах даже в больших количествах, чем ТХВ2 [31]. Активация тромбоцитов обеспечивается взаимодействием поверхностных рецепторов этих клеток (GPIIb-IIIa) с агонистами, в числе которых первично выступают коллаген и тромбин. Адгезия тромбоцитов к тромбогенной поверхности сопровождается распластыванием клеток для более полного взаимодействия их рецепторов с иммобилизированными лигандами (фибриногеном и фактором Виллебранда).

Продукты липооксигеназного метаболизма арахидоновой кислоты также являются активными регуляторами сосудистого тонуса, причем их действие имеет своим итогом как увеличение, так и уменьшение просвета сосуда. Так, низкие концентрации 15-НЕТЕ инициируют вазодилатацию, а высокие ее концентрации – вазоконстрикцию [32, 33]. Влияние оксилипинов на функциональную активность эритроцитов и клеток белой крови необходимо для реализации реакций коагулологического каскада и, следовательно, модуляции их функций метаболитами полиненасыщенных жирных кислот. Это имеет важное значение для обеспечения физиологического равновесия про- и антикоагулянтных звеньев свертывающей системы крови. Так, PGI2 повышает текучесть эритроцитов, препятствуя тем самым возможному развитию реологических нарушений с формированием стаза. Липооксигеназные метаболиты (12-НЕТЕ, 15-НЕТЕ) дозазависимо потенциируют адгезию эритроцитов к эндотелиальным клеткам как крупных сосудов, так и капилляров.

Оксилипины оказывают опосредованное влияние на плазменное звено гемостаза за счет модуляции прокоагулянтных свойств цитоплазматических клеточных мембран, что сопровождается экспрессией на их поверхности тканевого фактора тромбопластина, выступающего в роли кофактора активированного фактора VII. Комплекс тканевой фактор – фактор VII - способен активировать факторы IX, X, что, в конечном итоге, способствует генерации тромбина [34, 35]. Образовавшийся тромбин, с одной стороны, является ключевым энзимом, обеспечивающим превращение фибриногена в фибрин, а с другой стороны, вызывает дополнительную активацию тромбоцитов, индуцируя тем самым не только развитие клеточного гемостаза, но и усугубление плазменных реакций, способствуя резкому повышению прокоагулянтных свойств мембран активированных клеток [36].

В то же время PGI2 принимает участие в регуляции процессов, способствующих инактивации тромбина в сосудистом русле за счет повышения экспрессии тромбомодулина, выполняющего роль рецептора для активированного тромбина. Тромбин, связанный с тромбомодулином, претерпевает также конформационные изменения, которые делают невозможным его участие в процессе фибринообразования, но сообщают тромбину высокую активность в обеспечении реакции расщепления протеина С, способствуя тем самым выявлению противосвертывающего эффекта последнего [37]. Активность протеина С может быть увеличена при его связывании с кофакторным белком – протеином S, который синтезируется в том числе и эндотелиальными клетками.

Таким образом, нарушение естественных механизмов защиты эндотелия и его дисфункция могут проявляться дисбалансом многих нейрогуморальных факторов и определять нарушения гемостаза у детей с внутриутробной задержкой роста.

В то же время в литературе практически отсутствуют данные, касающиеся особенностей становления функциональной активности эндотелия у новорожденных и детей раннего возраста и их клиническое значение. В единичных исследованиях освещены вопросы влияния эндотелиальной дисфункции на состояние гемостаза в раннем постнатальном периоде. Вместе с тем, у новорожденных из групп высокого риска, к которым, бесспорно, относятся дети с внутриутробной задержкой роста, в ряду основных остаются вопросы ранней диагностики и коррекции гемостатических нарушений, определяющих неблагоприятный исход неонатального периода. Следует отметить, что до настоящего времени отсутствуют долгосрочные данные о состоянии соматического и неврологического здоровья детей, родившихся с внутриутробной задержкой роста, что определяет научный и практический интерес к данной проблеме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дементьева Г.М., Рюмина И.И., Фролова М.И. Выхаживание глубоконедоношенных детей: современное состояние проблемы // Педиатрия.- 2004. - № 3. – С.60-66.
2. Сидельникова В.М. Преждевременные роды и недоношенный ребенок. - М.: 2006.
3. Кузьменко Г.Н., Назаров С.Б., Попова И.Г. Показатели гомоцистеина и эндогенной интоксикации у новорожденных в раннем неонатальном периоде // Сборник научных трудов, посвященных 25-летию со дня основания института «Современные проблемы материнства и детства». – Иваново, 2005. - С.120-122.
4. Nardo L.G., Nikas G., Makrigiannakis A. Molecules in blastocyst implantation. Role of matrix metalloproteinases, cytokines and growth factors // J. Reprod. Med. – 2003. - Vol. 48. № 3. – P. 137-147.
5. Вихляева Е.М. Доклинические проявления системных нарушений, клинические исходы и отдаленные последствия преэклампсии // Акушерство и гинекология. – 2009. - №1. – С. 3-6.
6. Додхоев Д.С. Особенности внутриутробного развития плода при хронической плацентарной недостаточности // Известия АН РТ. - 2007. - Т.159, №2. - С.60-67.
7. Афанасьева Н.В., Стрижаков А.Н. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. - Т.3, №2. - С.7-13.
8. Стрижаков А.Н. Физиология и патология плода. – М.: Медицина, 2004. - 365 с.
9. Ковальчук-Ковалевская О.В. Внутриутробное развитие и ранний неонатальный период у детей с ЗВУР // III Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – Москва, 2004. - С.178.
10. Лукьянова Е.В. Роль нарушений формирования ворсинчатого дерева в патогенезе плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. – 2009. - № 2. – С. 5-8.
11. Кулаков В.И., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Плацентарная недостаточность и инфекция: Руководство для врачей. – Москва, 2004. -125 с.

12. Орлов А.В., Друккер Н.А., Каушанская Л.В. Роль факторов роста в патогенезе неразвивающейся беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. -2005. -№3. - С.7-9.
13. Кузьменко Г.Н., Чемоданов В.В., Назаров С.Б. Клиническое значение нарушений регуляции функции эндотелия в развитии респираторного дистресс-синдрома у недоношенных // Педиатрия. – 2008. - №1. – С.22-27.
14. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиология. – 2005. - №12. – С. 62-72.
15. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis // Circ. J. – 2009. - Vol. 73, № 4. – P. 595-601.
16. Титов В.Н. Диагностическое значение эндотелийзависимой вазодилатации. Функциональное единение эндотелина, оксида азота и становление функций в филогенезе // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2009. - № 2. – С. 3-16.
17. Петрищев Н.Н. Патогенетическое значение дисфункции эндотелия // Омский научный вестник. – 2005. -№ 1. – С. 20-22.
18. Lavi S., Yang E.H., Prasad A. The interaction between coronary endothelial dysfunction, local oxidative stress, and endogenous nitric oxide in humans // Hypertension. – 2008. - Vol. 51, № 1. – P. 127-133.
19. Ослякова А.О., Тихомирова И.А. Сосудистые факторы регуляции и их влияние на реологические свойства крови // Ярославский педагогический вестник (Естественные науки). – 2010. - №4. – С. 89-92.
20. Николаев К.Ю., Гичева И.М., Лифшиц Г.И. Микроциркуляторная эндотелийзависимая сосудистая реактивность и основные факторы риска // Бюллетень СО РАМН. – 2006. - №4. - С.63-66.
21. Никитина Л.А., Демидова Е.М., Радзинский В.Е. Молекулярные основы регуляции имплантации и плацентации // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2007. - Т.6, №3. - С. 43-48.
22. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия //Кардиология. – 2005. - №12. – С.62-72.
23. Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., Ванько Л.В. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии // Акушерство и гинекология. – 2008. - № 5. – С. 3-7.
24. Сергеева М.Г., Варфаломеева А.Т. Каскад арахидоновой кислоты. – М.: Народное образование, 2006. – 255 с.
25. Cheng Y., Wang M., Yu Y. Cyclooxigenases, microsomal prostaglandin E synthase-1 and cardiovascular function // J.Clin Invest. – 2006. - Vol. 116, № 5. – P. 1391-1399.
26. Topol E.G. Failing the public health – rofecoxib, Merck and the FDA // Engl. J. Med. - 2004. - Vol. 351. – P.1707-1709.
27. Lerman A., Zeiher A.M. Endothelial function: cardiac events // Circulation. – 2005. - Vol. 111, № 3. – P. 363-368.
28. Мухин Н.А., Фомин В.В., Сагинова Е.А. Эндотелиальная дисфункция и поражение почек пир ожирении // Вестн. Рос. АМН. – 2006. - № 12. – С. 25-31.
29. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial disfunction // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2003. - Vol. 23. – P. 68.
30. Simmons D. et al. Cyclooxygenase isoenzymes: the biology o prostaglandin synthesis and inhibition // Pharmacol.Rev.-2004.-V.56.-P.387-437.
31. Crawley J.T., Lane D.A. The haemostatic role of tissue factor pathway inhibitor //Arterioscler. Thromb.Vasc.Biol. 2008. 28(2). P.233-42.
32. Tsuji M., Murota S.I., Morita I. Docosapentaenoic acid (22:5, n-3) suppressed tube-forming activity in endothelial cells induced by vascular endothelial growth factor // Prostaglandins Leucot. Essent. Fatty Acids. – 2003. - Vol. 68, № 5. – P. 337-342.
33. Meigs J.B., Donnell C.J., Tofler G.H. Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes // Genetics. – 2006. - Vol. 55. – P. 530-537.
34. Liu T., Scallan C.D., Broze G.J. Improved coagulation in bleeding disorders by non-anticoagulant sulfated polysaccharides (NASP) // Thromb. Hemost. – 2006. - Vol. 95, № 1. – P. 68-76.
35. Weiler H., Isermann B.H. Thrombomodulin // J. Thromb. Haemost. – 2003. - Vol. 1. – P. 1515-1524.
36. Schrör K, Bretschneider E, Fischer K. et al. Thrombin receptors in vascular smooth muscle cells - function and regulation by vasodilatory prostaglandins // Thromb Haemost. 2010. 103(5). P.884-90.
37. Van de Wouwer M., Collen D., Conway E.M. Thrombomodulin-protein C-EPCR system: integrated to regulate coagulation and inflammation // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2004. - Vol. 24. – P. 1374-1383.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 618.1+577.1

В.А. Линде, Л.Р. Томай, В.О. Гунько, Т.Н. Погорелова, Н.В. Ермолова, К.В. Слесарева, Л.В. Колесникова, И.В. Маркарьян, Н.Н. Скачков

ПРОТЕОМНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ИЗУЧЕНИИ ЭНДОМЕТРИОЗА

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, акушерско-гинекологический отдел
Россия, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43. E-mail: tomay.rniiap@yandex.ru

В обзоре представлены данные зарубежных и отечественных авторов, касающиеся основных теорий возникновения эндометриоза и его диагностики. Обсуждается современное состояние протеомных исследований по поиску и идентификации маркеров эндометриоза.

Ключевые слова: эндометриоз, протеомный анализ, белки-маркеры.

V.A. Linde, L.R. Tomay, V.O. Gunko, T.N. Pogorelova, N.V. Ermolova, K.V. Slesareva, L.V. Kolesnikova, I.V. Markaryan, N.N. Skachkov

PROTEOMIC TECHNOLOGY IN THE STUDY OF ENDOMETRIOSIS

Rostov Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics,
Obstetric-Gynecological Department
43 Mechnikova St., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: tomay.rniiap@yandex.ru

This review presents the data of the foreign and domestic authors concerning the basic theories of endometriosis and its diagnosis. The current state of proteomic researches on search and identification of markers of an endometriosis is discussed.

Keywords: endometriosis, proteomic analysis, proteins-markers.

Эндометриоз – одно из самых многоликих и загадочных гинекологических заболеваний, которое в последние годы прочно заняло лидирующие позиции, поражая от 5 до 50% женщин репродуктивного возраста и являясь наиболее частой причиной бесплодия [1,2].

Несмотря на первое упоминание об эндометриозе более 150 лет назад (1860 г.) этиология и патогенез этого заболевания до настоящего времени вызывают множество дискуссий и споров. Существуют три клинические формы заболевания: эндометриоидные очаги на поверхности брюшины малого таза и яичников (перитонеальный эндометриоз), кисты яичников (эндометриомы) и образования сложной структуры, включающие эндометриоидную, жировую и мышечно-фиброзную ткани (ректовагинальные эндометриоидные узлы) [3,4].

Основной теорией происхождения эктопических очагов является имплантационная, предложенная J.A. Sampson в 1927 г. [5]. Согласно этой теории отторгнутые фрагменты функционального слоя эндометрия вследствие ретроградной менструации проходят не только через цервикальный канал, но и через маточные трубы в брюшную полость. Далее происходит адгезия фрагментов эндометрия к поверхности брюшины, сменяющаяся инвазией. Завершительным этапом является васкуляризация сформировавшегося очага эндометриоза [5]. В настоящее время теория J.A. Sampson получает свое дальнейшее развитие в работах, посвященных исследованию отдельных этапов развития очага эндометриоза. Имеются данные о взаимосвязи между строением маточных труб и наличием ретроградной менструации: более прямое расположение внутриматочной части фаллопиевых труб чаще сочетается с наличием эндометриоза по сравнению с женщинами, имеющими извилистый ход маточных труб [6]. Другой возможной причиной ретроградной менструации являются воспалительные заболевания маточных труб, нарушающие нормальный транспорт [7,8]. Однако ретроградная менструация встречается у большинства женщин репродуктивного возраста, у которых отсутствуют признаки эндометриоза. Это указывает на большую значимость этапов адгезии и инвазии в развитии патологического процесса, способность к которым определяется, в первую очередь, особенностями функционального слоя эндометрия.

Многими авторами показана важная роль перитонеальной жидкости в функционировании гетеротопического эндометрия. В норме перитонеальная жидкость продуцируется яичниками и является яичниковым трансудатом. Ее объем может составлять 5-200 мл в сутки, в зависимости от фазы менструального цикла. Установлено, что продукция перитонеальной жидкости зависит от уровня эстрогенов вокруг и внутри фолликула.

Присутствующие в ней активированные макрофаги продуцируют различные цитокины, участвующие в имплантации и росте эндометриальных клеток. Компонентами этой жидкости являются также биоактивные соединения: факторы роста, хемокины и другие регуляторы, способные влиять на течение метаболических процессов в вышеуказанных клетках. При эндометриозе продукция и состав перитонеальной жидкости значительно изменяются, создавая условия для имплантации клеток эктопического эндометрия [1, 9]. Нет никакого сомнения в том, что эндометриоз является гормоночувствительным заболеванием. Высокая концентрация прогестерона в перитонеальной жидкости у здоровых женщин может являться фактором, препятствующим выживанию, имплантации и пролиферации клеток эндометрия [10]. Доказано снижение концентрации прогестерона в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом [11]. В связи с этим K.B. Singh предполагает, что недостаточные дифференцировка и отторжение эндометриодной ткани способствуют распространению патологического процесса [12]. Роль прогестерона в развитии эндометриоза также подтверждает ассоциация патологического процесса с синдромом нелопнувшего (неразорвавшегося) лютеинизированного фолликула, при котором уровень стероидных гормонов в перитонеальной жидкости значительно ниже, чем у здоровых женщин [11]. Эндометриоз является гормоночувствительным процессом. В очагах эндометриоза увеличивается количество андростендиона, который регулирует экспрессию ароматаз [13]. Это приводит к усилению синтеза эстрогена в эндометриоидной ткани, что способствует выживанию и пролиферации очагов. Гормональную теорию подтверждает наличие корреляции экспрессии рецепторов стероидных гормонов в очагах эндометриоза и лейомиоме (у одних и тех же пациентов), что может означать общность механизма развития этих заболеваний [14]. Дизонтогенетическая теория в насто-

ящее время представляет лишь исторический интерес и предполагает развитие очагов эндометриоза из остатков мюллеровых протоков [15]. В пользу этой теории говорит сочетание эндометриоза с врожденными аномалиями репродуктивной системы: полной перегородкой матки, двурогой маткой [16]. Также имеются данные об экспрессии в мезотелии у женщин с эндометриозом генов WNT7A и PAX8, отвечающих за формирование женского полового тракта в эмбриогенезе. Метапластическая теория предполагает возможность развития очагов эндометриоза из мультипотентных клеток мезотелия брюшины [17]. Метаплазия происходит под влиянием гормональных нарушений, в условиях хронического воспалительного процесса и механической травмы. Подтверждением метапластической теории является то, что эндометриоидные очаги могут находиться в мезотелии плевры, альвеолах, эпителии воздухопроводящих путей, сфинктере мочевого пузыря. Неопластическая теория развития эндометриоза основана на его схожести с опухолевым процессом. Некоторые свойства ткани эндометриоидных очагов сходны с характеристиками опухолевого процесса [18]. Так, например, эдометриоидные очаги обладают способностью самостоятельно продуцировать факторы роста путем регуляции количества рецепторов к эстрогену [19] и увеличения концентрации эстрогена за счет повышения экспрессии ароматазы [20]. Генетическая теория указывает на то, что механизмы возникновения и развития очага эндометриоза, предлагаемые другими теориями, так или иначе связаны с генетическими нарушениями различной степени выраженности.

Неоднозначные мнения о механизмах развития эндометриоза обусловливают отсутствие четких методов диагностики данного заболевания. На сегодняшний день ведущими методом диагностики эндометриоза является лапароскопия. При диагностике эндометриоза яичников чувствительность метода составляет 97%, при поражении брюшины – 100%. Лапароскопию выполняют с целью разделения спаек, коагуляции очагов эндометриоза, удаления ретроцервикального эндометриоза или эндометриоидных кист яичников [1,9]. В последние годы с целью диагностики эндометриоза предложено определение онкомаркеров в биологических жидкостях. Все большее значение онкомаркеры (CA19-9, CA125, раковый эмбриональный антиген - РЭА) приобретают в дифференциальной диагностике эндометриоза и злокачественных опухолей. Определение этих маркеров особенно эффективно в динамике с целью мониторинга течения эндометриоза. Известно, что в крови женщин, страдающих эндометриозом, повышается уровень CA125, являющегося маркером немуцинозных эпителиальных карцином яичника. В то же время этот тест не специфичен для эндометриоза, так как концентрация CA125 в крови может быть повышена при раке яичников, беременности, миоме матки, во время менструации, при воспалительных заболеваниях придатков, опухолях различных локализаций, синдроме гиперстимуляции яичников; он используется и как маркер осложнений хирургического вмешательства. Кроме CA125 используются тесты определения РЭА, CA19-9, CA15-3. A. Mihalyi и соавт. для неинвазивной диагностики эндометриоза предложили шесть биомаркеров плазмы крови: интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-8, фактор некроза опухоли α (ФНОα), высокочувствительный С-реактивный протеин, CA-125 и CA-19-9, однако они также не специфичны [21]. Большинство авторов склонны считать, что все используемые в настоящее время маркеры эндометриоза не обладают высокой специфичностью, и, следовательно, необходима разработка новых тест-систем и усовершенствование уже имеющихся способов диагностики [2,8].

Существенный прогресс в понимании патогенеза различных заболеваний и поиске информативных маркеров стал возможен благодаря разработке и внедрению в биомедицинские исследования современных достижений протеомики – дисциплине, дающей представление о совокупности белков исследуемого объекта, экспрессируемых геномом (протеоме). Поскольку белки выполняют многочисленные регуляторные функции, качественный (синтез новых белков, отсутствие ранее имеющихся, постсинтетические изменения) и количественный анализ протеома (различие в уровне экспрессии) может дать важную информацию о динамике молекулярных процессов в норме и при патологии [22-24].

Методологически в протеомике выделяют несколько направлений, главными среди которых являются функциональная, структурная и диагностическая (клиническая) протеомика. Задача структурной протеомики сводится к выделению, очистке, определению первичной, вторичной и третичной структур всех белков. Целью функциональной протеомики является определение функций каждого из белков протеома, анализ межбелковых взаимодействий и их влияния на экспрессию и модуляцию активности генов, а также оценка посттрансляционных модификаций белков. Диагностическая протеомика – новая и перспективная область биомедицинских исследований, позволяющая выявлять пептидные и белковые паттерны, характерные для определенного заболевания [25]. Сравнение клеток из нормальных и патологических объектов по их белковым профилям, исследование не только тканей, но и биологических жидкостей представляет огромный интерес и открывает совершенно новые перспективы для диагностической медицины.

В основе протеомики лежит обширный комплекс методов, позволяющих разделять, детектировать, идентифицировать и количественно анализировать протеом [26]. Протеомный анализ биологического образца включает в себя ряд последовательно реализуемых этапов: сбор материала, пробоподготовку образцов, разделение белков изучаемого объекта, детекцию и идентификацию белков. Фракционирование белков по двум физико-химическим свойствам (изоэлектрической точке и молекулярной массе) проводят методом двумерного электрофореза в полиакриламидном геле, что позволяет исследовать практически все белки, содержащиеся в изучаемом образце. После фракционирования проводят визуализацию белковых пятен в гелевых пластинах с помощью детекции различными красителями, среди которых особенно широко применяются нитрат серебра и кумасси голубой [27]. Альтернативным методом гель-электрофорезу является жидкостная хроматография, позволяющая осуществить разделение белков по заряду (ионообменная хроматография), параметрам гидрофобности (гидрофобная хроматография), способности к связыванию с различными лигандами (аффинная хроматография), однако хроматографические методы обладают меньшим разрешением [28].

Для идентификации выделенных белков применяют также различные методы: масс-спектрометрию, микросеквенирование, иммуноблоттинг. Одним из наиболее перспективных методов идентификации белков является масс-спектрометрия, основанная на формировании в

вакуумном пространстве ионизированных частиц триптических пептидов с последующим анализом отношения массы ионов к их заряду [29]. Данное отношение сопоставляется с таковым в международных базах данных и интернет-библиотеках, что позволяет идентифицировать белки. Существуют различные модификации масс-спектрометрии, которые подразделяются в зависимости от используемых методов ионизации и детекции частиц: MALDI (matrix-assisted laser desorption/ ionization – матрично-ассоциированная лазерная десорбция/ ионизация), SELDI (surface-enchanced laser desorption/ ionization – усиленная поверхностью лазерная десорбция/ ионизация) и ESI (electrospray ionization – электроспрейная ионизация).

Еще одним из используемых методов является иммуноблоттинг, который проводят с использованием моноклональных антител к индивидуальным антигенным детерминантам (к линейным и конформационно-зависимым, включая ряд криптических эпитопов), но рамки его применения ограничиваются только имеющимися в распоряжении антителами.

Таким образом, в настоящее время единственным подходом, позволяющим осуществлять интегральный мониторинг функциональной активности генома клетки на белковом уровне, является двумерный электрофорез. Это основная технология в комбинации с масс-спектрометрией и количественной оценкой белков составляет современную основу протеомики [26].

В зарубежной литературе последних лет появился ряд работ по изучению протеомного состава различных биологических жидкостей при эндометриозе.

H. Zhang и соавт. выявили 11 дифференциально-экспрессирующихся белков при протеомном исследовании сыворотки крови женщин с эндометриозом, а также установили различие в продукции виментина, β-актина и β-субъединицы АТФ-синтазы [30]. В другом исследовании, использующем SELDI-TOF-масс-спектрометрию, обнаружено 6 протеинов, концентрация которых в сыворотке отличалась у женщин с и без эндометриоза. При использовании двухступенчатого диагностического алгоритма авторы выявили у 2/3 пациенток эндометриоз [31], однако эти результаты требуют подтверждения на большем числе пациенток. A. Ametzazurra и соавт. в аспиратах эндометриальной жидкости из 31 идентифицированного белка выделили два маркера эндометриоза: моезин и белок 14-3-3 [32], тем не менее эти маркеры в дальнейшем не были оценены клинически. Протеомный анализ, сочетавший двумерный электрофорез и MALDI-масс-спектрометрию, позволил установить посттрансляционные модификации виментина и пероксиредоксина-6 в эндометриальной ткани женщин с эндометриозом [33]. Используя иммуноблоттинг, M. Nabeta и соавт. обнаружили в сыворотке крови при эндометриозе повышение уровня антисинтаксина 5 и анти-α-енолазы [34, 35]. Протеомный анализ мочи при эндометриозе позволил выявить увеличение содержания цитокератина 19 [36] и белка, связывающего витамин Д [37]. В исследованиях перитонеальной жидкости, проведенных S. Ferrero и соавт., установили различия при указанной патологии в экспрессии 9 белков, в том числе изоформы комплемента С3, Р-компонента сывороточного амилоида, α-1-антитрипсина и клустерина [38].

R. Gajbhiye и соавт. обнаружили с помощью двухмерного иммуноблоттинга три эндометриальных антигена: тропомиозин 3, стоматин - подобный протеин 2 и тропомодулин 3. Уровни антител в сыворотке крови против эпитопов из иммунодоминантной области указанных белков были повышены у пациенток с эндометриозом, что позволяет рассматривать их в качестве потенциальных маркеров заболевания. В то же время, по мнению авторов, необходимы дальнейшие исследования для подтверждения ценности этих биомаркеров на большем количестве образцов [39,40].

Резюмируя материалы настоящего обзора литературы, можно заключить, что для успешного решения проблемы эндометриоза необходимо использование современных инновационных технологий, в том числе протеомных исследований, позволяющих составить более точное представление о механизмах развития данной патологии и предложить новые информативные тесты ее диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: руководство для врачей.– М.: Медицина, 2006. – 416 с.
2. Линде В.А., Татарова Н.А. Эндометриозы. – М.: ГЭОТАР-Медицина, 2010. –192 с.
3. Nisolle M., Alvarez M.L., Colombo M., Foidart J.M. Pathogenesis of endometriosis // Gynecol. Obstet. Fertil. – 2007. - Vol. 35, N 9 – P. 898-903.
4. Garry R. The endometriosis syndromes: a clinical classification in the presence of aetiological confusion and therapeutic anarchy // Hum. Reprod. – 2004. – Vol.19. –P. 760-768.
5. Bricou A. Batt R., Chapron E.C. Peritoneal fluid flow influences anatomical distribution of endometriotic lesions: Why Sampson seems to be right // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2008. – Vol. 138, N 2. – P.127-134.
6. Rozewicki S., Radomska A., Kurzawa R. Relation between anatomical courses of the intramural portions of the uterine tubes and pelvic endometriosis // Fertil. Steril. – 2005. – Vol. 84, N 1. – P. 60-66.
7. Kissler S., Hamscho N., Zangos S. et al. Uterotubal transport disorder in adenomyosis and endometriosis-a cause for infertility // BJOG. – 2006. – Vol. 113, N 8. – P. 902-908.
8. Марченко Л.А., Ильина Л.М. Современный взгляд на отдельные аспекты патогенеза эндометриоза // Пробл. репрод. – 2011. – N 1. –С. 61-66.
9. Линде В.А., Колесникова Л.В., Ермолова Н.В. и др. Еще раз о патогенезе наружного генитального эндометриоза (обзор литературы) // Пробл. репрод. –2012.– N 4. –С. 51-54.
10. Савицкий Г. А., Горбушин С.М. Перитонеальный эндометриоз и бесплодие (клинико-морфологические исследования). – СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2002. – 170 с.
11. Михнина Е.А., Давыдова Н.И., Калинина Н.М. и др. Гормональные и иммунологические нарушения в формировании патологии эндометрия у женщин с наружным генитальным эндометриозом // Журн. акуш. и женск. болезней. – 2006. - N 4. – С. 87-100.
12. Singh K.B, Patel Y.C., Wortsman J.H. Coexistence of polycystic ovary syndrome and pelvic endometriosis // Obstet. Gynecol. – 1989. – Vol. 74, N 4. – P. 650-652.
13. Bukulmez O., Hardy D.B., Carr B.R. Androstenedione up-regulation of endometrial aromatase expression via local conversion to estrogen: potential relevance to the pathogenesis of endometriosis // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93, N 9. – P. 3471-3477.

14. Аничков Н. М., Печеникова В. А. Сочетание аденомиоза и лейомиомы матки // Архив патол. – 2005. – N 3. – P. 31-34.
15. Hansen T., Wulgaris S., Siggelkow W. et al. Massive adenomyosis in a patient with uterus septus completes // Zentralbl. Gynecol. – 2006 – Vol. 128, N 3 – P. 153-156.
16. Goluda M., St Gabryś M., Ujec M. et al. Bicornuate rudimentary uterine horns with functioning endometrium and complete cervical-vaginal agenesis coexisting with ovarian endometriosis: a case report // Fertil. Steril – 2006. – Vol. 86, N 2. – P. 462 -469.
17. Vinatier D., Orazi G., Cosson M. et al. Theories of endometriosis // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2001. – Vol. 96, N 1. – P. 21-34.
18. Varma R., Rollason T., Gupta J.K. et al. Endometriosis and the neoplastic process // Reproduction. – 2004. – Vol. 127. – P. 293-304.
19. Matsuzaki .S, Murakami T., Uehara S. Expression of estrogen receptor alpha and beta in peritoneal and ovarian endometriosis // Fertil. Steril. –2001. – Vol. 75, N 6. – P. 1198–1205.
20. Bulun S.E., Zeitoun K.M., Takayama K. Estrogen biosynthesis in endometriosis: molecular basis and clinical relevance // J. Mol. Endocrinol. – 2000. – Vol. 25, N 1. – P. 35-42.
21. Mihalyi A., Gevaert O., Kyama C.M. et al. Non-invasive diagnosis of endometriosis based on a combined analysis of plasma biomarkers // Hum. Reprod. – 2010.– Vol. 25. – P. 654-664.
22. Арчаков А.И. Постгеномные технологии и молекулярная медицина // Вест. РАН.–2004.–Т.74, N 5.– С.423–428.
23. Говорун В.М., Арчаков А.И. Протеомные технологии в современной биомедицинской науке // Биохимия.–2002.–Т.67, N 10.– P.1341–1359
24. Upadhyay R.D., Balasinor N.H., Kumar A.V. et al. Proteomics in reproductive biology: beacon for unraveling the molecular complexities // Biochim. Biophys. Acta.–2013. – Vol. 1834, N 1. – P.8-15.
25. Сарвилина И.В., Каркищенко В.Н., Горшкова Ю.В. Междисциплинарные исследования в медицине. – М.: Техносфера, 2007. – 368 с.
26. Громов П.С., Целис Х.Э. От геномики к протеомике // Мол. биол.– 2000.– Т.34, N 4.–С.597–611.
27. Barbosa E.B., Vidotto A., Polachini G.M. et al. Proteomics: methodologies and applications to the study of human diseases // Rev. Assoc. Med. Bras. – 2012. – Vol. 58, N 3. – P.366-375.
28. Сучков С.В., Гнатенко Д.А., Костюшев Д.С. и др. Протеомика как фундаментальный инструмент доклинического скрининга, верификации анализов и оценки применяемой терапии // Вестн. РАМН. –2013. – N 1. – С. 65-71.
29. Kolialexi A., Mavrou A., Spyrou G. et al. Mass spectrometry-based proteomics in reproductive medicine // Mass Spectrom. Rev. – 2008. – Vol. 27, N 6. – P.624-634.
30. Zhang H., Niu Y., Feng J. et al. Use of proteomic analysis of endometriosis to identify different protein expression in patients with endometriosis versus normal controls // Fertil. Steril. – 2006. – Vol.86, N 2. – P. 274-282.
31. Seeber B., Sammel M.D., Fan X. et al. Proteomic analysis of serum yields six candidate proteins that regulated in a subset of women with endometriosis // Fertil. Steril. – 2010. – Vol.93. –P.2137-2144.
32. Ametzazurra A., Matorras R., García-Velasco J.A. et al. Endometrial fluid is a specific and non-invasive biological sample for protein biomarker identification in endometriosis // Hum. Reprod. – 2009. –Vol.24, N 4. – P.954-65.
33. Stephens A.N., Hannan N.J., Rainczuk A. et al. Post-Translational modifications and protein-specific isoforms in endometriosis revealed by 2D DIGE // J. Proteome Res. – 2010. –Vol. 9, N 5. – P.2438-2449.
34. Nabeta M., Abe Y., Takaoka Y. et al. Identification of anti-syntaxin 5 autoantibody as a novel serum marker of endometriosis // J. Reprod. Immunol. – 2011. – Vol. 91, N 1-2. – P. 48-55.
35. Nabeta M., Abe Y., Kagawa L. et al. Identification of anti-α-enolase autoantibody as a novel serum marker for endometriosis // Proteomics Clin. Appl. – 2009. – Vol. 3, N 10. – P.1201-1210.
36. Tokushige N., Markham R., Crossett B. et al. Discovery of a novel biomarker in the urine in women with endometriosis // Fertil. Steril. – 2011. – Vol. 95, N 1. – P.46-49.
37. Cho S., Choi Y.S., Yim S.Y. et al. Urinary vitamin D-binding protein is elevated in patients with endometriosis // Hum Reprod. –2012. –Vol. 27, N 2. – P. 515-522.
38. Ferrero S., Gillott D.J., Remorgida V. et al. Proteomic analysis of peritoneal fluid in fertile and infertile women with endometriosis // J. Reprod. Med. –2009. – Vol.54, N 1. – P. 32-40.
39. Gajbhiye R., Suryawanshi A., Khan S. et al. Multiple endometrial antigens are targeted in autoimmune endometriosis // Reprod. Biomed. Online. – 2008. –Vol. 16. – P. 817-824.
40. Gajbhiye R., Sonawani A., Khan S. et al. Identification and validation of novel serum markers for early diagnosis of endometriosis // Hum. Reprod. –2012. –Vol.27, N 2. – P. 408-417.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 612·017·1+618.2

Д.Д. Нефедова, В.А. Линде, М.А. Левкович

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail:secretary@rniiap.ru

В обзоре литературы с современных позиций рассмотрены механизмы, наблюдаемые при физиологическом и патологическом течении беременности. Представлены и обсуждаются различные гипотезы развития гестационного процесса. В частности, приведены факты, свидетельствующие о роли локальной иммуносупрессии в развитии беременности. При этом активное участие принимают антигены HLA класса, естественные клетки-киллеры, про- и противовоспалительные цитокины. При нормальном течении беременности цитокиновый баланс смещается в сторону иммуносу-

прессорных Th-2 цитокинов, ингибирующими реакции клеточного иммунитета и стимулирующих стероиды (прогестерон, ХГ) и выработку блокирующих антител. Обсуждается роль процессов апоптоза и Т-регуляторных клеток в генезе осложненного течения беременности. Предполагается, что при беременности возникает уникальное взаимодействие между врожденным и адаптивным иммунитетом матери, роль главного регуляторного звена выполняют клетки, осуществляющие реакции врожденного иммунитета.
Ключевые слова: беременность, цитокины, иммунитет.

D.D. Nefedova, V.A. Linde, M.A. Levkovich

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF PREGNANCY (REVIEW)

Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: secretary@rniiap.ru

In a review of literature from the modern point of the mechanisms of observed during physiological and pathological pregnancy. Present and discuss the various hypotheses of gestation. In particular, shows evidence of local immunosuppressive role in the development of pregnancy. At the same time actively involved antigens HLA class, natural killer cells, and pro-and anti-inflammatory cytokines. In normal pregnancy, the cytokine balance towards the immunosuppressive Th-2 cytokines that inhibit the cellular immune response and stimulating steroids (progesterone, hCG) and the development of blocking antibodies. The role of apoptosis and T regulatory cells in the pathogenesis of complicated pregnancy. It is assumed that during pregnancy there is a unique interaction between the innate and adaptive immune mothers, the role of chief executives of the regulatory cells perform, asking for the innate immune response.
Keywords: pregnancy, cytokines, immune system.

Беременность является уникальным с точки зрения трансплантационной иммунологии феноменом «мирного сосуществования» материнского организма и полуаллогенного плода [1]. Фетоплацентарные взаимодействия формируются в процессе дробления яйцеклетки в маточной трубе, когда начинаются взаимоотношения между зиготой и материнским организмом, т.е. антигены плода обнаруживаются иммунной системой матери очень рано – на 2-3-й день после оплодотворения. Процесс имплантации подобен инвазии в ткань эндометрия: на 7-й день после овуляции в ткань эндометрия внедряются эмбриональные кровеносные сосуды. В кровотоке происходит тесное соприкосновение клеток иммунной системы матери и плода. Именно в фетоплацентарном комплексе становятся возможны контакты между двумя генетически чужеродными организмами - матери и плода, которые в конечном итоге заканчиваются отторжением или сохранением беременности.

В настоящее время установлено, что для нормального течения беременности необходимо состояние локальной иммуносупрессии, что ведет к формированию защитного барьера и предотвращает отторжение наполовину чужеродного плода, что обусловливается ограничением активности естественных киллеров, макрофагов и активацией супрессорных клеток [2,3]. Во время беременности в организме матери происходит перестройка, обеспечивающая успешное развитие плода, заключающаяся в преобладании выработки антител над цитотоксической активностью лимфоцитов. Такая перестройка начинается уже в лютеиновой фазе менструального цикла, когда зародыш только внедряется в матку [4]. Контакт между бластоцистой и эндометрием, формируя иммунорегуляторное микроокружение, может определять участие иммунопатологических процессов в неблагоприятном течении беременности [5,6,7]. Результаты исследований последних лет указывают на то, что центральную регуляторную роль во многих процессах, происходящих в пределах фетоплацентарного комплекса, могут играть цитокины, которые участвуют как в регуляции нормального развития плода, так и в реализации механизмов осложненного течения беременности. Посредством цитокинов и их рецепторов происходит взаимодействие между трофобластом и децидуальными клетками, что обеспечивает толерантность между организмом матери и плодом. Цитокины продуцируются трофобластическими и лимфомиелоидными клетками. Согласно теории иммунотрофизма успешность пролонгирования беременности зависит от баланса про- и противовоспалительных цитокинов [8]. Установлено, что при нормальном течении беременности цитокиновый баланс смещается в сторону иммуносупрессорных Th-2 цитокинов (IL-4, IL-10, TGF -β), ингибирующими реакции клеточного иммунитета и стимулирующих стероидогенез (прогестерон, ХГ) и выработку блокирующих антител. В частности, IL-4 ингибирует простогландин и цитокиновую продукцию моноцитов, регулирует активацию моноцитов и Т-клеточную цитотоксичность [9,10]. TGF –β тормозит плацентарную дифференциацию и инвазию трофобласта, депозицию внеклеточного матрикса, продукцию цитокинов макрофагами [11]. IL-10 играет большую роль в направлении дифференциации Th-0 в Th-2 фенотип, оказывает ингибирующий эффект на продукцию простогландинов и цитокинов макрофагами, а также усиливает на клетках трофобласта экспрессию HLA-G молекул, необходимых для успешной имплантации эмбриона и поддержании активности Th-2-клеток. Исследованиями на экспериментальных животных показано, что ингибиция продукции IL-10 на ранних сроках вызывает прерывание беременности [12,13]. Кроме того, TGF –β и IL-10 способствуют генерации регуляторных Т-клеток с супрессорной активностью [14,15]. Цитокины Th-2 типа преобладают в крови начиная с ранних сроков нормально развивающейся беременности. Они выделяются фетоплацентарным комплексом на протяжении

всех трех триместров и определяются одновременно и в децидуальной ткани, и в клетках плаценты. Уровень продукции иммуносупрессивных цитокинов связывают с эффективностью функционирования иммунных механизмов формирования толерантности. Th-l тип ответа характеризуется продукцией провоспалительных цитокинов - интерферона- γ (IFN- γ), фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкинов: IL-2, IL-12, IL-1, IL-8, - и преимущественно клеточными реакциями иммунитета, является пагубным для беременности и ведет к ее преждевременному прерыванию за счет цитотоксического и цитостатического действия на трофобласт. Под влиянием провоспалительных цитокинов происходит не только реализация цитотоксического потенциала, но и активация внутрисосудистой коагуляции во вновь образовавшихся материнских сосудах.

Роль Th-l цитокинов при невынашивании беременности объясняется эмбриотоксичными действием IFN-γ и TNF-α . IL-1 и TNF-α регулируют апоптоз трофобластических клеток, продукцию протеаз, биосинтез простогландина и гормонов [16,17]. Th-1 цитокины (IFN-γ и IL-2) синтезируются в незначительных количествах по сравнению с количеством Th-2 цитокинов в I триместре и едва определяются во II и III триместрах. Цитокины Th-1 и Th-2 находятся в антагонистических отношениях. Это объясняет наличие высокого уровня Th-2 цитокинов при нормальной беременности. В частности, доминирование гуморального иммунитета над клеточным связывают с увеличением продукции IL-4, который стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов и одновременно подавляет генерацию цитотоксических и NK-лимфоцитов и продукцию IFN-γ [18]. Высказывается мнение, что начальный период после оплодотворения характеризуется временной воспалительной реакцией со стороны эндометрия, с повышением экспрессии провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6 и TNF-α . Данная реакция является необходимой для успешного прикрепления и имплантации бластоцисты, поскольку блокада рецепторов этих цитокинов на материнском эндометрии предотвращала в эксперименте имплантацию зародыша, индукцию ангиогенеза. Одним из механизмов влияния IL-1, а также фактора ингибиции лейкоза на начальные этапы эмбриогенеза, по-видимому, является усиление адгезивных свойств трофобласта. Одновременное наличие небольших количеств IFN-γ необходимо для ограничения инвазии трофобласта [19,20].

С наступлением беременности на системном уровне резко усиливается продукция провоспалительных цитокинов клетками фагоцитарного ряда, в конце беременности секреторная активность периферических фагоцитов падает. На локальном уровне отмечается противоположная направленность активности макрофагов - в начале беременности происходило угнетение синтеза провоспалительных цитокинов и хемокинов, а в конце гестации - его усиление. С другой стороны, чрезмерное повышение провоспалительных цитокинов оказывает прямой эмбриотоксический эффект, нарушает процессы плацентации, формирования эмбриона, может приводить к тромбозам и ишемическим некрозам в плаценте. Отмечена высокая чувствительность зародыша к этим медиаторам. В результате их взаимодействия в эндометрии формируется патологический тип иммунного ответа на антигены трофобласта и следующий за этим каскад реакций, приводящих к невынашиванию беременности.

Во время нормальной беременности отмечается индукция реакций, направленных на сдерживание воспаления, чему способствует высокий уровень рецепторного антагониста IL-1 и растворимой формы рецептора IL-1, препятствующей взаимодействию цитокинов с рецептором на поверхности эффекторных клеток [21]. Индукция и поддержка гестационной иммуносупрессии достигается в результате сложного взаимодействия цитокин-опосредованных и клеточных механизмов регуляции иммунитета у беременных [22]. В то же время развитие иммунных дисфункций, по данным литературы, ассоциировано с осложненным течением беременности [23].

На развитие Th-1 и Th-2 типа ответа влияет ряд факторов, главными из которых являются цитокины и гормоны. Основными триггерами, стимулирующими синтез цитокинов в моноцитах, макрофагах с последующим развитием каскада патологических иммунных реакций являются инфекционные агенты, способные длительно персистировать в эндометрии, а в лимфоцитах - специфические антигены. Большинство исследований свидетельствует об активации Th1-клеток и, соответственно, усиленной продукции провоспалительных цитокинов [24].

Однако в последних публикациях были получены данные, не укладывающиеся в рамки этого представления. Оказалось, что выявление в крови повышенного содержания Th-1 цитокинов не всегда коррелирует с неблагоприятным течением и исходом беременности и, наоборот, при акушерской патологии может отмечаться высокий уровень Th-2 цитокинов [25]. Высказываются сомнение в необходимости четкого деления Т-хелперов на подтипы, поскольку Т-клетки демонстрируют широкое разнообразие своих «цитокиновых профилей» [26,27] .

Таким образом, согласно устоявшимся представлениям физиологическая беременность ассоциирована с доминированием иммуносупрессивных цитокинов, а активация Th-1 приводит к срыву толерантности и прерыванию беременности. Все вышеизложенное позволяет сделать вывод, что концепция «беременность как феномен Th-2» продолжает оставаться актуальной, однако эффект цитокинов зависит от дозы, их сочетания, порядка действия, что в комплексе и определяет финальный исход. Оценка продукции цитокинов при беременности позволяет уточнить физиологические механизмы, определяющие защиту плода, выявить маркеры нарушений цитокинового баланса при патологии беременности.

Ключевым этапом формирования специфического иммунного ответа является активация Т-клеток. Этот процесс является результатом распознавания презентированных антигенных пептидов в комплексе с молекулами HLA класса II на поверхности антигенпрезентирующих клеток. В зависимости от силы антигенного сигнала – высоко- или низкоаффинное связывание антигена с Т-клеточным антигенным рецептором (TcR), - происходит выбор типа клеточного ответа. Сильный сигнал приводит к экспрессии генов, характерных для Th-1, и к развитию Т-клеточного ответа. При поступлении более слабых импульсов (или сигнала от дендритных клеток II типа) транскрипционные факторы определенного спектра активируют ген IL-4, происходит дифференцировка по Th-2 типу и развитие гуморального иммунного ответа.

В последние годы установлено, что переход лимфоцитов в активное состояние требует наличия второго сигнала, транслируемого через мембранные молекулы антигенпрезентирующих клеток и секретируемые ими цитокины (IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, TNF-α). Принято считать, что наличие двух активирующих сигналов является обязатель-

ным условием активации лимфоцитов. В том случае, когда непримированный Т-лимфоцит получает лишь «первый активационный сигнал» (пептид в комплексе с HLA класса II), он претерпевает активационный апоптоз или же входит в состояние клональной анергии. Данный механизм, по-видимому, играет существенную роль в формировании периферической толерантности к антигенам развивающихся гамет и плода [28,29].

Представленные как в децидуальной, так и в плодовой части плаценты, в частности строме ворсин хориона, мононуклеарные фагоциты обеспечивают многочисленные регуляторные и эффекторные функции. Это защита плода от инфекции, ремоделирование маточно-плацентарной ткани, презентация антигена и иммуносупрессия, участие в генезе невынашивания беременности. Данные функции обеспечиваются продукцией цитокинов и ростовых факторов: TNF-α , IFN-γ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, G-GSM, GM-CSF, M-CSF, VEGF. Предполагается, что провоспалительные цитокины, продуцируемые макрофагами, такие как TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, стимулируют синтез простагландинов и тем самым индуцируют сократительную активность миометрия, что приводит к преждевременным родам или внутриутробной гибели плода. Более того, показано, что макрофаги могут продуцировать стимуляторы сокращения маточной мускулатуры PGE2 и PGF2a [30].

Считается доказанной связь между воздействием липополисахаридов (ЛПС) и увеличением продукции провоспалительных цитокинов и простагландинов клетками фетоплацентарного комплекса. Роль стимула, активирующего макрофаги, может выполнять не только инфекционный агент. Те же реакции могут быть вызваны и эндогенными причинами. Такими факторами могут быть сигнальные молекулы (гормоны, цитокины и др.) или локальное изменение концентрации кислорода, то есть гипоксия, имеющее место, в частности, при гестозе. Локальная гипоксия оказывает существенное влияние на продукцию цитокинов в периферических мононуклеарных клетках, тканевых макрофагах и макрофагах фетоплацентарного комплекса.

Макрофаги также способны к секреции трансформирующего ростового фактора (TGF-β), который играет важную роль в эмбриональном морфогенезе и влияет на функции клеток трофобласта и эндометрия, а также иммунокомпетентных клеток. Известно, что ряд продуцируемых макрофагами цитокинов (TNF-α, IL-1 и IL-6) обладают активностью в отношении эдотелиальных клеток сосудов. Так, эндогенный IL-l β снижает продолжительность жизни клеток эндотелия. TNF-α в небольших количествах и при кратковременном воздействии стимулирует образование сосудов. Однако длительное воздействие или повышение концентрации этого цитокина вызывает торможение пролиферации и апоптоз клеток эндотелия, что может приводить к нарушениям микроциркуляции в ткани плаценты [31]. Активация клеток, наблюдающаяся во время беременности, сопровождается одновременным усилением процессов апоптоза. В процессе имплантации апоптоз необходим для децидуализации маточного эндометрия, ремоделирования тканей материнской децидуальной оболочки, инвазии эмбриона и обеспечения иммунной толерантности к беременности.

В начале физиологической беременности происходит активация апоптоза периферических моноцитов и лимфоцитов. В конце беременности имеет место стабилизация процессов апоптоза, но сохраняется высокий уровень клеток, находящихся на его поздних этапах. Вероятно, обусловленная апоптозом элиминация активированных клонов клеток является защитным механизмом, поскольку активированные клетки могут быть опасны для развивающегося плода [32]. Таким образом, апоптоз может играть значительную роль в регуляции материнского иммунного ответа и в развитии осложнений беременности.

В последние годы было продемонстрировано, что наряду с цитокинами посредниками активной иммуносупрессии могут выступать регуляторные Т-клетки с супрессорной активностью CD4+CD25+ Foxp3 [33]. Данная популяция регуляторных Т-лимфоцитов локально ингибирует активацию Т-лимфоцитов и сдерживает иммунный ответ матери, направленный против плода, предотвращает развитие аутоиммунных процессов при наличии аутоагрессивных клонов лимфоцитов. Регуляторные Т-клетки поддерживают иммунологическую толерантность [34].

В ранний период беременности в циркулирующей крови женщин повышается содержание CD4+CD25+ Foxp3 клеток, продуцирующих IL-10, что возможно обусловлено активацией иммунной системы в этот период и необходимостью сдерживать избыточный иммунный ответ. Максимум содержания этих клеток приходится на II триместр беременности. Содержание функционально-активных клеток возрастает и в децидуальной оболочке. При самопроизвольном выкидыше содержание регуляторных клеток в плаценте существенно ниже, что связано со снижением ими продукции TGF-β2. Предполагается, что TGF-β2 в матке угнетает лимфокин-активированные NK-клетки (ЛАК), которые прямо или косвенно опосредуют аборт и регулируют инвазию трофобласта в спиральные артерии. В крови женщин с синдромом задержки развития плода содержание Т-регуляторных клеток повышается, что позволяет предположить их участие в патогенезе развития акушерской патологии.

Одним из факторов, вызывающих иммунотолерантность является кортикостерон-рилизинг гормон (CRH), который участвует в локальном иммунном ответе, вызывая дифференцировку эндометриальной стромы в децидуальную ткань. Более того, он увеличивает апоптоз активированных Т-лимфоцитов путем экспрессии Fas-L на трофобласте, который при физиологической беременности играет важную роль в ограничении иммунного ответа, опасного для развивающегося плода. При значительном снижении концентрации Fas-L возникает опасность отторжения плода. Особый интерес вызывает иммунокорригирующая функция плаценты. Многоядерный синцитиотрофобластный слой плаценты считают своеобразным “щитом” для плода, служащим барьером для материнских иммунных эффекторных механизмов.Одной из особенностей трофобласта является то, что клетки его наружной части на ранних сроках беременности не имеют на своей поверхности HLA-антигенов, а внутренний слой содержит нетрадиционный HLA-G [35]. Предполагают, что данная форма HLA выполняет функцию “универсальной карты идентичности”, позволяя клетке плода быть распознанной как “своя” и избежать атаки NK-лимфоцитов, которые лизируют клетки, лишенные HLA. Подавление активности NK основано на том, что они распознают HLA-антигены через ингибирующий рецептор, который передает негативный сигнал. Известно, что трофобласт экспрессирует 2 молекулы HLA C и E, которые способны угнетать или активировать NK в зависимости от того, с какими рецепторами активирующими или ингибирующими они связаны [36]. В 10-30% случаев в крови у матери присутствуют антите-

ла к "отцовским" HLA-антигенам плода [37], но обычно они не оказывают отрицательного действия, поскольку блокируются растворимыми "отцовскими" антигенами плода и особыми антителами к таким HLA-антигенам [38]. Более того, существует мнение, что антитела к антигенам отца на плаценте обладают иммунотропным свойством, блокируя эфферентное звено иммунного ответа на местном уровне, вследствие чего плацента становится иммунологически привилегированной тканью. Такие антитела с 70-х годов прошлого века получили название "блокирующих" или защищающих факторов. В тех случаях, когда у беременных определяется снижение содержания в крови "блокирующих" факторов, может происходить потеря беременности. Одновременно трофобласт секретирует β2-микроглобулин, человеческий плацентарный белок-14, лактоген, а печень плода – α-фетопротеин, также угнетающие пролиферативную активность Т-клеток. От повреждения комплементом трофобласт защищает специальный белок TLX (CD46), связывающий активные компоненты C3b и C4b [39]. Эти и ряд других механизмов обеспечивают подавление иммунологической реактивности материнского организма по отношению к развивающемуся плоду. При этом иммуносупрессия касается Т-клеточного звена и - системы цитотоксических NK-клеток. В то же время иммунные механизмы, защищающие эмбрион, включают: продукцию блокирующих антител, преобладание эффекта активации Th-2 лимфоцитов и высвобождение защитных цитокинов, подавляющих Th-1 лимфоциты. Это означает, что при беременности возникает уникальное взаимодействие между врожденным и адаптивным иммунитетом матери, что подтверждает необходимость сохранения баланса иммунных взаимоотношений в системе мать-плацента-плод и дают основание для дифференцированного подхода к разработке схем диагностики и терапии осложненного течения беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Moffett A., Loke Y.W. The immunological paradox of pregnancy: a reappraisal // Placenta. – 2004. – Vol. 25. – P.1– 8.
2. Abbas A.K., Lohr J., Knoechel B.Balancing autoaggressive and protective T cell responses//J Autoimmun. - 2007.-№28. - P. 59-61.
3. Allan S.E., Broady R., Gregori S. CD4+ T-regulatory cells: toward therapy for human diseases//Immunol Rev.-2008.- №-223.- P 391-421.
4. Mihm M., Gangooly S., Muttukrishna S.The normal menstrual cycle in women//Anim Reprod Sci. -2011 .- №124(3-4).- P.229-36.
5. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунные механизмы в физиологии и патологии беременности // Иммунология. - 2005.- Т. 9, №2. - С.103-108.
6. Achache, H. and Revel, A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. //Hum. Reprod. Update.-2006. - №12 (6).-P.731-746.
7. Bazer, F.W., Wu, G., Spencer, T.E., Johnson, G.A., Burghardt, R.C. and Bayless, K. Novel pathways for implantation and establishment and maintenance of pregnancy in mammals. // Mol. Hum. Reprod.- 2010.- №16(3).-P.135-152.
8. Wegmann T.G., Lin H., Guilbert L. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship – is successful pregnancy a Th2 phenomenon? // Immunol. Today. – 1993. – Vol. 14. -P. 353-356.
9. Zhang J.H., He H., Borzychowski A.M. Analysis of cytokine regulators inducing interferon production by mouse uterine natural killer cells // Biol. Reprod. - 2003. - Vol. 69. - P. 404-411.
10. Arinola O.G., Louis J., Tacchini-Cottier F., Aseffa A., Salimonu L.S. Interleukin-4 (IL-4) and interferon-gamma (IFN-gamma) in pregnant C57BL/6 mice infected with L. major at different gestational periods. //West Afr J Med.- 2004. - № 23(3).-P.202-207.
11. Matsumura T., Hayashi H., Takii T. TGF-ß down-regulates IL-1, induced TLR2 expression in murine hepatocytes // Journal of Leukocyte Biology. – 2004. – Vol. 75. –P.1056-1061.
12. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М.: Триада-Х, 2005. – 304 с.
13. Saito S., Nakashima A., Shima T., and M. Ito, "Th1/Th2/Th17 and Regulatory T-Cell Paradigm in Pregnancy" //American Journal of Reproductive Immunology.- 2010. - Vol.63. - № 6.- P. 601–610.
14. Хонина Н.А., Пасман Н.М., Останин А.А. Особенности продукции цитокинов при физиологической и осложненной беременности // Акуш. и гин. – 2006. - № 2. – С.11-015.
15. Denney J. M., Nelson E. L., Wadhwa P. D. "Longitudinal modulation of immune system cytokine profile during pregnancy"// Cytokine.- 2011. -№53. - P. 170–177.
16. Abumaree M.H. , Stone P.R. , Chamley, L.W . The effects of apoptotic, deported human placental trophoblast on macrophages: Possible consequences for pregnancy//J Reprod Immunol.- 2006.- №72(1-2).- P .33-45.
17. Vacchio M.S., Hodes R.J.Fetal expression of Fas ligand is necessary and sufficient for induction of CD8 T cell tolerance to the fetal antigen H-Y during pregnancy//J Immunol.-2005.- №174.- P .4657–4661.
18. Sykes L., MacIntyre D. A.,.Yap X, Ponnampalam S. Tiong Ghee Teoh,2 and Phillip R. Bennett1. Changes in the Th1:Th2 Cytokine Bias in Pregnancy and the Effects of the Anti-Inflammatory Cyclopentenone Prostaglandin15-Deoxy-Prostaglandin// Mediators of Inflammation. - 2012. - Vol.416739. - P.-1030-1055.
19. Schoenborn J.R., Wilson C.B.Regulation of interferon-gamma during innate and adaptive immune responses //Adv Immunol.-2007. - №96. - P .-41 -101.
20. Shawn P., Murphy3., Chandrakant T. Interferon Gamma in Successful Pregnancies// Biology of Reproduction .- 2009.- №.80.- P. 5 848-859.
21. Casart Y.C., Tarrazzi K., Camejo M. Serum levels of interleukin-6, interleukin-1β and human chorionic gonadotropin in pre-eclamptic and normal pregnancy// Gynecological Endocrinology.- 2007.- Vol.23.- №. 5. - P. 300-303.
22. Aluvihare V.R., Kallikourdis M., Betz A.G. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus // Nature Immunology.- 2004.-Vol.5. - P. 266 – 271.
23. Laird S.M., Tuckerman E.M., Cork B.A. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage // Hum. Reprod. - 2003.- Vol. 9.- P.163-174.
24. Kwak-Kim J.Y., Chung-Bang H.S., Ng S.C., Ntrivalas E.I. Increased T helper 1 cytokine responses by circulating T cells are present in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple implantation failures after IVF// Human Reproduction. -2003. - №.18(4).- P. 767-73.
25. Chaouat G., Ledee-Bataille N., Dubanchet S.Th1/Th2 paradigm in pregnancy: paradigm lost? Cytokines pregnancy/early abortion:reexaming the Th1/Th2 paradigm // Int. Arch. Allergy Immunol. - 2004. - Vol.13. - P. 93-119.
26. Ogawa K. Activin A Functions as a Th2 Cytokine in the Promotion of the Alternative Activation of Macrophages // Immunol. – 2006. – Vol.177, N.10. – P. 6787 - 6794.
27. Посисеева Л.В., Сотникова Н.Ю. Иммунология беременности // Акуш. и гин. - 2007.- № 5. – С.42-45.
28. Сухих Г.Т. , Ванько Л.В. Иммунология беременности - М.: РАМН, 2003. – 400 с.

29. Chrysoula Dosiou and Linda C. Giudice. Natural Killer Cells in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Loss: Endocrine and Immunologic Perspectives //Endocrine Reviews.-2005. - Vol.26.- № 1.- P.44-62.
30. Сидельникова В.М. , Кирющенков П.А. Гемостаз и беременность. - М.: Триада-Х, 2004.
31. Demir R. ,Kayisli U.A., Seval Y. Sequential expression of VEGF and its receptors in human placental villi during very early pregnancy: differences between placental vasculogenesis and angiogenesis // Placenta. - 2004. – Vol. 25, N 6. – P. 560-572.
32. Aschkenazi S. Differential regulation and function of the Fas/Fas ligand system in human trophobifst cells // Biol. Reprod. - 2002.- V. 66, N 6. - P. 1853-1861.
33. Ярилин А.А. , Донецкова Ф.Д. Регуляторные Т-клетки, зависимые от фактора FOXp3, и перспективы их изучения при беременности // Иммунология. - 2005.- Т.9. - С.149-152.
34. Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Кудряшова А.В. Иммунологическая загадка беременности. – Иваново, 2005. – С. 130-132.
35. Rizzo R., Vercammen M., van de Velde H., Horn P.A., Rebmann V.The importance of HLA-G expression in embryos, trophoblast cells, and embryonic stem cells// Cell Mol Life Sci.- 2011.- №68(3).- P. 341-52.
36. Andalib A., Rezaie A., Oreizy F., Baluchi S. The Assessment of NK Cytotoxicity and CD56+/CD16+ Phenotype by Flow cytometry in PBL Isolated from Women with Recurrent Spontaneous Abortion // Int.J.Immunol.-2005.- Vol.2. - P.213-218.
37. Божедомов, В.А., Гузов И.И., Теодорович О.В. Иммунологические причины бездетного брака (обзор литературы) // Проблемы репродукции. - 2004. - № 6. - С. 57-62.
38. Joan S. H., Margaret G. P. HLA-G and immune tolerance in pregnancy // The FASEB Journal .-2005.- Vol.19.- №. 7. - P. 681-693.
39. Schust D., Andelin C. Immunology of Isolated and Recurrent Spontaneous Pregnancy Loss //Glob. libr. women's med.-2008.- №. 10.- P. .38-43

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 618.3-06

Е.И. Саркисова, А.В. Орлов

СПОСОБЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ПРЕЭКЛАМПСИИ НА РАННИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43

Преэклампсия остается одним из сложных разделов в акушерстве и представляет собой одну из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире. В обзоре обобщены данные последних лет относительно возможности прогнозирования этого осложнения. Рассмотрены факторы риска развития и некоторые аспекты патогенеза преэклампсии. Рекомендованы возможные способы прогнозирования данной патологии в I триместре беременности.

Ключевые слова: преэклампсия, патогенез, способы прогнозирования.

E.I. Sarkisova, A.V. Orlov

METHODS TO PREDICT SEVERE FORMS OF PREECLAMPSIA DURING EARLY PREGNANCY

Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia

Due to the fact that preeclampsia remains one of the difficult issues in obstetrics and is one of the main reasons of maternal and perinatal morbidity and mortality all over the world, the data of late years about the possibility to predict this complication is summarized in the review. The authors consider the risk factors of preeclampsia development and some aspects of its pathogenesis. Possible methods to predict the given pathology in the first trimester of pregnancy are recommended.

Key words: preeclampsia, pathogenesis, prediction methods.

Введение

Частота возникновения преэклампсии колеблется от 2,3 до 28,5% случаев от общего числа беременных в разных странах мира. За последние 10 лет этот показатель не имеет тенденции к снижению. При высоком уровне медицинских технологий в мире ежегодно умирает около 50 тыс. женщин от причин, связанных с беременностью и родами. К сожалению, несмотря на современные успехи в профилактике, диагностике и лечении, перинатальная смертность при преэклампсии в 3-4 раза превышает популяционную и составляет от 18 до 30% [1].

По данным Министерства здравоохранения РФ структура причин материнской смертности в целом по РФ за последние 5 лет практически не изменилась. Преэклампсия занимает второе место по частоте встречаемости, уступая только кровотечениям. По данным В.И.Кулакова, снижение частоты преэклампсии не происходит, она составляет до 21,6%. Если 10-15 лет назад частота развития преэклампсии составляла 8-10%, то с 2004 г. и позже — 17-24% от общего количества беременных и рожениц [1].

Как отмечается в Бюллетене ВОЗ, проблема преэклампсии является одинаково актуальной как для развитых, так и для развивающихся стран. В Великобритании преэклампсия диагностируется у каждой 10-й женщины, а у каждой 50-й это состояние прогрессирует до эклампсии.

Приведенные факты делают прогнозирование тяжелых форм преэклампсии совершенно необходимым, причем приоритет должен отдаваться определению развития данного осложнения в I триместре беременности. Известно, что клинические признаки преэклампсии проявляются не ранее 20-недельного срока гестации. При диагностировании в таком сроке беременности даже активный лечебный процесс не может гарантировать пролонгирование беременности до необходимого срока родоразрешения. При раннем выявлении преэклампсии прогноз более благоприятный. Обычно правильно подобранное лечение позволяет избежать развития эклампсии.

Этиологические и патогенетические аспекты преэклампсии

Преэклампсия — осложнение, возникающее у беременных во II-III триместрах, а также в родах; сохраняется в первые 2-3 суток послеродового периода. Преэклампсия характеризуется триадой типичных клинических симптомов: артериальной гипертензией, протеинурией, отеками, а также глубокими расстройствами функции сосудистой системы, гемостаза, иммунитета, гемодинамики и микроциркуляции, фетоплацентарной недостаточностью, нарушением функции почек, печени, легких. По сути при тяжелых формах преэклампсии развивается полиорганная недостаточность и эндогенная интоксикация, что позволило долгое время это осложнение именовать «поздним токсикозом беременных» [1].

В настоящее время существует несколько теорий развития преэклампсии, одной из которых является иммунная, основанная на таких феноменах, как образование циркулирующих иммунных комплексов, активация комплемента; выявление депозитов, содержащих комплемент и иммунные комплексы в спиральных артериях, плаценте, печени, почках, коже; повышение концентрации провоспалительных цитокинов [2]. Выявлена патогенетическая роль аутоантител и иммунных комплексов в повреждении эндотелия сосудов и развитии чрезмерного противовоспалительного ответа на беременность при преэклампсии (иммунного эндотелиоза). При иммунологическом взаимодействии между матерью и плодом в популяции обнаружены необычные типы распределения антигенов системы HLA у супругов [3]. Рецессивные гены, тесно сцепленные с локусом HLA, могут быть причиной специфической иммунной реакции материнского организма, создающей предрасположенность к возникновению тяжелых форм преэклампсии.

Важно отметить, что при развитии преэклампсии в патологический процесс вовлекаются гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, имеющие сходное гистологическое строение. В одном из исследований определялся уровень нейроспецифических белков мозга плода — нейроспецифической енолазы (NSE) в плаценте и сыворотке крови у беременных с преэклампсией [4]. Авторы выявили, что у данных пациенток обнаружено достоверное повышение содержания NSE в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести осложнения, что позволило оценить степень тяжести преэклампсии.

Интересна точка зрения ряда авторов, которые считают, что при беременности механизм развития системной сосудистой адаптации связан с функционированием предшественников эндотелиальных клеток (ПЭК), происходящих из популяции циркулирующих мононуклеарных гематопоэтических клеток и обладающих способностью активно участвовать в ангиогенезе [5]. Их количество в периферической крови уменьшается при риске развития сердечно-сосудистой патологии и эндотелиальной дисфункции. Попадая в кровоток, ПЭК дифференцируются в выстилающие просвет кровеносных сосудов эндотелиальные клетки и выделяют ростовые факторы, которые путем паракринной регуляции поддерживают эндотелий, являясь клеточным резервуаром для замещения дисфункционального или более старого эндотелия.

Фенотипические свойства ПЭК обусловлены экспрессией на поверхности стволовых гематопоэтических клеток и эндотелиальных клеточных антигенов, а их функциональная роль in vivo связана с потенциальной способностью дифференцироваться в зрелые эндотелиальные клетки, вступать в контакты с антиангиогенными и ангиогенными факторами в общем кровотоке и мигрировать из однослойного эпителия в область сосудистых повреждений.

В последние годы уделяется большое внимание изучению метилированных аналогов L-аргинина-ассимметричного диметиларгинина (ADMA) и монометиларгинина (L-NMMA), которые являются эндогенными ингибиторами эндотелиальной окиси азота (e-NOS) [6]. Установлено, что концентрации ADMA в материнской плазме гораздо выше у женщин с преэклампсией, а повышенные концентрации ADMA являются одним из предикторов преэклампсии. Проведен-

ными ранее исследованиями доказано, что L-аргинин на ADMA-подобной модели индуцированной N-нитро-L-аргинин-метиловым эфиром (L-NAME) эндотелиальной дисфункции эффективно повышает активность эндотелиальной NO-синтазы и продукцию оксида азота. Эффективными на данной модели оказались активатор e-NOS-резвератрол, антиоксиданты, потенцированные поликлональные антитела к e-NOS и др. Определенное развитие получили исследования эндотелиопротективной активности на других ADMA-e-NOS-ассоциированных экспериментальных моделях метаболического Х-синдрома, гомоцистеин-, гипоэстроген-, сепсисиндуцированной эндотелиальной дисфункции и эндотелиальной дисфункции при реактивном поствакцинальном васкулите.

Некоторые исследователи считают, что преэклампсия не является только функциональным заболеванием, целиком обусловленным беременностью, а имеет наследственную предрасположенность. Генетическая концепция преэклампсии предполагает аутосомно-рецессивный путь наследования заболевания. Выраженная связь риска развития преэклампсии с семейным анамнезом выявлена давно, при этом в 90% случаев наследование идет, преимущественно, по материнской линии. Установлено, что среди дочерей женщин с преэклампсией частота заболевания в восемь раз выше, чем в нормальной популяции. Другие исследователи проводили обследование беременных на носительство гена гликопротеина церулоплазмина — 3 (CPIII) и установили высокую генетическую детерминацию преэклампсии при совпадении генотипов матери и плода [7]. При различных генотипах матери и плода вероятность преэклампсии резко снижалась.

Если взять во внимание теорию о генетической детерминированности заболевания, то ряд исследований показал, что преэклампсия чаще развивается у женщин с лейденской мутацией гена V фактора свертывания крови [8]. При преэклампсии часто наблюдаются нарушения в своевременной активации генов белков, участвующих в развитии беременности, а также изменения в темпах их синтеза. Установлено, что при данной патологии значительно снижена экспрессия гена синтицина-2, который наравне с синцитином-1 активно участвует в стимуляции миграции клеток цитотрофобласта при развитии плаценты. В связи с этим хочется подчеркнуть, что некоторые исследователи считают, что выявление многих маркеров эндотелиальной дисфункции является трудоемким и дорогостоящим, однако проведение некоторых исследований, в частности определение количества десквамированных эндотелиоцитов и фактора Виллебранда, вполне доступно большинству стационаров.

Особый интерес вызывают публикации и признание медицинской общественностью в США и странах Европы результатов исследований, в ходе которых появилась возможность достоверно прогнозировать преэклампсию за 5 недель до развития ее клинических проявлений. Беременные были обследованы в отношении определения содержания общего уровня растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), концентрации свободного фактора роста плаценты (ФРП) и свободного сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР)[9].

Как известно, sFlt-1 является эндогенным антиангиогенным белком, который вырабатывается в плаценте и нейтрализует проангиогенные белки СЭФР и ФРП [10]. Повышение содержания сывороточной sFlt-1 (с одновременным снижением уровня свободных фракций ФРП и СЭФР) обнаружено при преэклампсии и предшествует ее развитию. Эти изменения начинаются за 5 недель до манифестации симптомов заболевания, содержание sFlt-1 в 4 раза выше, чем при нормальной беременности. Обратные тенденции имеют место по уровню сывороточной концентрации ФРП, которая у пациенток с последующим развитием преэклампсии снижается по сравнению с контролем уже с 13-16 недели беременности. Крайне важным элементом в прогнозировании исходов беременности при преэклампсии являются показатели кровотока при допплерометрии маточных артерий, особенно при одновременной оценке ангиогенного профиля. При диагностировании на 22-26-й неделе беременности признаков двусторонних нарушений кровотока в маточных артериях (по наличии диастолической выемки на допплерограмме) и одновременного снижения концентрации ФРП с высокой точностью была показана возможность прогнозирования умеренной и тяжелой формы преэклампсии. В литературных источниках имеются сообщения о морфологических особенностях маточно-плацентарного кровотока при прэклампсии. Так, в одном из исследований оценивали состояние эндотелия и маточно-плацентарного кровотока у пациенток с преэклампсией [11]. Установлено, что при легком и среднетяжелом течении преэклампсии измемения в эндотелиоцитах капилляров плаценты на ультраструктурном уровне носят характер срочной адаптации. Длительная адаптация в виде полнокровия наблюдается при преэклампсии любой степени тяжести.

Вышеуказанные факторы (ADMA, СЭФР, ФРП, sFlt-1) являются известными и давно изученными, поэтому выявление новых маркеров, позволяющих указывать на развитие преэклампсии по ходу пролонгирования беременности является необходимой задачей в работе акушера-гинеколога.

В настоящее время наиболее приоритетной теорией развития преэклампсии считается роль дисфункции эндотелия [12]. Плацентарный оксидативный стресс является ключевым элементом в развитии эндотелиальной дисфункции при преэклампсии. Этому способствуют активация апоптоза, поступление в материнский кровоток противовоспалительных цитокинов, апоптотических частиц (некротических элементов, фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-1β). Дисфункция эндотелия, в свою очередь, приводит к нарушению имплантации [13]. Время максимальной восприимчивости, период, во время которого подготовленный эндо- и паракринными воздействиями эндометрий полностью готов к имплантации эмбриона, называется «имплантационным окном». Успешная имплантация эмбриона в полость матки зависит от трех компонентов — качества и восприимчивости эндометрия, качества эмбриона и успешного «сигнального» взаимодействия эмбриона и эндометрия. Дифференцировка трофобласта является интегральным компонентом имплантации и инвазии цитотрофобласта (ЦТФ) (его внутреннего слоя) в матку. Через 2-3 дня после оплодотворения

плодное яйцо попадает в полость матки, а через неделю начинается его взаимодействие с материнскими клетками. Отмечается, что при нормальном течении беременности специфические антигены, продуцируемые ЦТБ, способствуют проникновению его в соответствующие сегменты миометрия и обеспечивают экстенсивное моделирование спиральных артерий, а их реканализация устанавливается к 9-12-й неделе беременности, когда увеличивается оксигенация плаценты и начинается ее рост и дифференцировка. В последнее время внимание исследователей приковано к ранним стадиям развития плодного яйца — строению ЦТФ, его дифференцировке, транскрипции и экспрессии белковых субстанций, обладающих ангиогенными и антиангиогенными свойствами [14].

Один из факторов, который участвует в дифференцировке ЦТБ, - фактор ингибирования лейкемии (ЛИФ). ЛИФ является плейотропным цитокином, который продуцируется как эмбрионом на стадии бластоцисты, так и материнским эндометрием, в который эмбрион имплантируется, экспрессия которого отмечается в различных тканях по всему организму человека, в частности, в эндометрии [15]. В дальнейшем ЛИФ регулирует дифференцировку трофобласта, ограничивая инвазивность клеток ЦТБ. Рецептор к ЛИФ экспрессируется в нем в течение всего менструального цикла, равно как и на поверхности бластоцист. Экспрессия как самого ЛИФ, так и рецептора к нему может модулироваться лептином и интерлейкином-1.

Среди многих других давно изучаемых антиангиогенных факторов, необходимо отметить растворимый эндоглин (sEng). Прогностически было установлено, что за 3 месяца до развития преэклампсии у беременных в крови отмечается повышение уровня этого белка [16]. Растворимый эндоглин, скорее всего, вырабатывается плацентой в ответ на повышенную продукцию его клеточной поверхностью эндоглин продуцирующих клеток материнской иммунной системы, хотя имеет также вероятность продукции sEng материнским эндотелием.

Одну из ведущих ролей в генезе развития преэклампсии отводят недостаточной выработке плацентой белка PP 13. Первичная структура данного плацентарного протеина высоко гомологична членам галактозидно-связующих семейств S-типа лектинов (галектин), белок получил определение галектин 13 [17]. При помощи моделирования была построена трехмерная структура PP 13 в виде «рулета с вареньем». Данная модель была депонирована в Банке данных белка г. Брукхавена. При окрашивании синцитиотрофобластов было выявлено на поверхности клеток галектин-подобное облачение. Были попытки исследовать PP 13 у пациенток, впоследствии у которых развивалась преэклампсия. Уровни плацентарного белка 13 в группе с преэклампсией были значительно ниже, чем у группы с физиологическим течением беременности. Эти результаты показывают, что PP 13 связан с патогенезом развития преэклампсии. Проводились различного рода исследования в этом направлении. Были обнаружены внеклеточные агрегаты PP13 вокруг децидуальной вены, это позволяет предположить, что PP 13 выделяется в межклеточное пространство, затем, проникая через базальную децидуальную вену, участвует в создании некой зоны, которая облегчает вторжение трофобласта и преобразование материнской спиральной артериолы [18]. Рассматривался уровень PP 13 в крови беременных, у которых впоследствии развивалась преэклампсия и у женщин с внематочной беременностью [19]. Было установлено, что уровень PP 13 в первом случае значительно более низкий (в 3 раза ниже, чем у женщин с внематочной беременностью). Был проведен анализ PP 13 в крови у беременных с генетическими отклонениями, у женщин с анэмбрионией [20]. Доказано, что уровни PP 13 в этих группах беременных и при нормальной беременности имеют лишь незначительное отличие. Это подтверждает, что PP 13 является высокочувствительным и специфичным маркером беременных с преэклампсией. Также проводили исследования уровня PP 13 в различных сроках беременности и было выявлено, что наиболее достоверно определять уровень PP 13 в I триместре, а именно ближе к 8 неделе гестации, когда происходит первая «волна» инвазии ЦТФ. Во II триместре беременности уровень PP 13 уже не имеет такой значительной разницы в показателях и выравнивается к III триместру беременности [21].

Заключение

Согласно ретроспективному анализу наших данных и результатам литературного обзора в последние 10 лет показатель частоты развития преэклампсии не имеет тенденции к снижению. Поэтому стратегия выявления маркеров, указывающих в дальнейшем на возможность развития преэклампсии, должна стать основополагающей в работе акушера-гинеколога. Раннее выявление беременных группы высокого риска позволит предупредить формирование основных форм акушерской патологии и снизить перинатальные потери.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидорова И.С., Кулаков В.И., Макаров И.О. Руководство по акушерству: учеб. пособие для слушателей послевуз. образования. - М.: Медицина, 2006. - С. 333-431.
2. Сотникова Н.Ю. Иммунные аспекты беременности // Материалы конференции «Иммунология репродукции»: тезисы докл. - Иваново, 2005. - С. 79-84.
3. Gebhardt S., Hillermann R. Journal of Reproductive Immunology // Ref. Libr. 2009. Vol. 82. № 2. P. 166-173.
4. Пенжоян Г.А. Поздний гестоз современные аспекты диагностики и лечения / Г.А. Пенжоян, Г.В. Гудков, Ф.П. Тен // Актуальные проблемы охраны здоровья матери и ребенка: материалы науч. практ. конф. - Краснодар, 2003. - С. 54-58.
5. Schneuer F.J., Nassar N., Khambalia A.Z., Tasevski V., Ashton A.W., Morris J.M. and Roberts C.L. First trimester screening of maternal placental protein 13 for predicting preeclampsia and small for gestational age: in-house study and systematic review // Placenta. 2012. Vol. 33. № 9. P. 735-740.
6. Абакумов М.М. Оксид азота и свертывающая система в клинике / М.М.Абакумов, П.П. Голиков // Вестник РАМН. - 2005. - № 10. - С. 53-56.

7. Мачарашвили Э.Т., Радзинский В.Е., Иткес А.В. Прогнозирование задержки роста плода и недонашивания по генотипам матери и плода // Материалы VI Российского форума «Мать и Дитя»: тезисы докл. - Москва, 2004. - С. 129.
8. Sibai B., Dekker G., Kupfermine M. Pre – eclampsia // Lancet. 2005. Vol.365. P. 785-799.
9. Powers R.W., Roberts J.M., Cooper K.M. Maternal serum soluble fms – like tyrosine kinase 1 concentrations are not increased in early pregnancy and decrease more slowly postpartum in woman who develop preeclampsia // Am J Obstet Gynecol. 2005. Vol. 193. P. 185-191.
10. Gilbert J.S., Babcock S.A., Granger J.P. Hypertension produced by reduced uterine perfusion pressure in pregnant rats is associated with increased soluble sFlt – 1 expression // Hypertension. 2007. Vol. 50. P. 1142-1147.
11. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов основной регулятор местного кровотока / З.А.Лупинская // Вестник Кыргызско — Российского Славянского университета. - 2003. - № 7. - С. 18-21.
12. Орлов А.В. Скрининговые маркеры физиологической и осложненной беременности: дис. д-ра мед.наук. - Ростов-на-Дону, 2006. — С. 276.
13. Illera M.J., Lorenzo P.L., Gui Y.-T. A role for αγβ3 integrin during implantation in the rabbit model // Biol. Reprod. 2003. Vol. 68. № 3. P. 766-771.
14. Fisher, S.J. The placental problem: linking adnormal cytotrophoblast differentiation to the maternal symptoms of preeclampsia // Reprod. Biol. Endocrinol. 2004. Vol. 2. P. 53.
15. Gonzales R.R., Rueda B.R., Ramos M.P. Leptin – induced increase in leukemia inhibitory factor and its receptor by human endometrium is partially mediated by interleukin 1 receptor signaling // Endocrinology. 2004. Vol. 145. № 8. P. 3850-3857.
16. Jerkis M., Rivas-Elena J.V., Prieto M., Carron R., Sanz-Rodriguez F., Perez-Barriocanal F., Rodriguez-Barbero A., Bernabeu C., Lopez-Novoa J.M. //FASEB J. 2004. Vol. 18. P. 609-611.
17. Than N.G., Pick E., Bellyei S., Szigeti A., Burger O., Berente Z., Janaky T., Boronkai A., Kliman H., Meiri H., Bohn H., Than G.N., Sumegi B. //Eur.J.Biochem. 2004. Vol. 271. № 6. P. 1065-1078.
18. Kliman H.J., Sammar M., Grimpel Y.I., Линчевать S.K., Milano K.M., Указку E., Bejar J., Arad A., Lee J.J., Meiri H., Gonen R. // Reprod Sci. 2012. Vol. 19. № 1.
19. Chafetz I., Kuhnreich I., Sammar M., Tal Y., Gibor Y., Meiri H., Cuckle H. //American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2007. Vol. 197. № 1. P. 35.1 – 35.7.
20. Akolekar R., Perez Penco J.M., Skyfta E., Rodriguez Calvo J., Nicolaides K.H. //Fetal.Diagn.Ther. 2010. Vol. 27. № 2.
21. Boucoiran I., Rey E., Delvin E. and Audibert F. //American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2012. Vol. 206. № 1. P. S337.Гусева Е.В., Филлипов О.С. Особенности материнской смертности женщин старшего репродуктивного возраста в Российской Федерации // Проблемы репродукции. Специальный выпуск. – 2009. – С. 12-15.
22. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2011.-88с.
23. Merki-Feld GS. Contraception in perimenopause. The Umsch 2000; 57 (10): 613–6.
24. Taneepanichskul S, Dusitsin N. Contraception in perimenopause. J Med Assoc Thai 2003; 86 (2): S140–4.
25. Simchen M.J. et al.,Pregnansy outcome after age 50 // Obstet. Gynecol. – 2006.- Vol.108,N5.-P.1084-1088.
26. Grawford B.S., Davis J., Harrigill K. Uterin artery atherosclerotic disease. Histologic features and clinical correlation. Obstetrics and Gynecology 1997; 90: 210-5.
27. Сичинава Л.Г., Панина О.Б. и др. Течение беременности и родов у женщин различных возрастных групп // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009.-т. 8, №5.-С. 40-44.
28. Зенкина В.Г., Каредина В.С., Солодкова О.А., Михайлов А.О. Оценка овариального резерва у женщин в позднем репродуктивном периоде // Успехи современного естествознания. – 2010.-№4.-С.85-86.
29. Сидельникова В.М. Эндокринология бепеременности в норме и при патологии/ В.М. Сидельникова.-М.:МЕДпрессинформ, 2007.-352с.
30. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 536 с.
31. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности.-М.:Триада Х, 2005.- 303 с.
32. Сидельникова В.М. Преждевременные роды.Недоношенный ребенок. – М.: ГЭОТАР- Медиа, 2006. – 447 с.
33. Nikas G. Endometrial receptivity: change in cell-surface morphology // Sem. Reproductive Med. – 2000. – Vol. 18(3). – P.343-349.
34. Kierszenbaum A.L. Decidualization and implantation: embryo-uterine bioinformatics at work // Med. Reprod. Devel. – 2001. Vol. 59(2).- P.159-167.
35. Поморцев А.В., Астафьева О.В. , Кривоносова Н.В. Ультразвуковые маркеры невынашивания в первом триместре беременности //Охрана здоровья матери и ребенка: материалы 5-го Российского научного форума 2003 (Москва, ЦДХ, 20-23 мая 2003года).-М., 2003.-С.231-232.
36. Аржанова О.Н., Павлова Н.Г., Зайнулина М.С., А.В. Колобов. Плацентарная недостаточность: Учебно-методическое пособие / Под ред. Э. К. Айламазяна. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2008. - 32 с.
37. Аржанова О.Н. и соавт. Экспрессия биогенных аминов при плацентарной недостаточности // Журнал акушерства и женских болезней.- 2006. - №1. –С.44-49.
38. Аржанова О.Н. и соавт. Влияние артериальной гипертензии на фетоплацентарный комплекс // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2007. – Вып.2. –С.116-118.
39. Diczfalusy E. Endocrine function of the human fetus and placenta // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1974. – Vol.119. – P.419-433.
40. Karalis K.,Goodwin G.,MajzoubJ.A. Cortizol blockade of progesterone:a possible molecular mechanism involved in the initiation of human labor//Nat.Med.-1996.- Vol.2.- P.556-560.
41. Patel F.A., Clifton V.L., Chwalisz K., Challis J.R. Steroid regulation of prostaglandin degydrogenase activity and expression in human term placenta andchoriodecidua in relation to labor// J. Clin. Endocrinal. Metab.- 1999.- Vol.84. –P.291-299.
42. Вчерашнюк С.П., Каде А.Х. Динамика уровня некоторых гормонов при использовании ТЭС-терапии в комплексном лечении гестоза // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011.-№2.-С. 21-23.
43. Jones S. A., Challis J.R.G. Steroid, corticotrophin-releasing hormone, ACTH and prostaglandin interactions in amnion and placenta of early pregnancy in man // J. Endocrinol. – 1990. – Vol.125. –P. 153-159.
44. Hobel C. J., Dunkel - Schetter C.S.,Roesch S.C. et al. Material plasma corticotropin-releasing hormone associated with stress at 20 weeks , gestation in pregnancies ending in preterm delivery // Am. J. Obstet. Gynecol. -1999.- Vol. 180. – P.257-263.
45. Challis J.R.G. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm // Endocrinol. Rev. – 2000.- Vol.21 (5). – P.514-550.
46. Айламазян Э. К. Акушерство: Учебник для мед. вузов. - СПб.: изд-во «Спец. лит-ра», 1998. -С. 75.
47. Мозговая Е. В. Медикаментозная терапия и профилактика гестоза: Метод. реком./Е. В. Мозговая, О. Н. Аржанова; ред. Э. К. Айламазян. -СПб.: изд-во Н-Л, 2008. -С. 5-6.
48. Белокриницкая Т. Е. и соав. Роль вазоактивных веществ в формировании фетоплацентарной системы у пациенток с гестозами // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. -2006. -Т. 5. № 1. -С. 56-60.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 618.4-08

Т.Г. Арутюнян, В.А. Линде, Ж.А. Эльжорукаева

РОЛЬ КОРТИКОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОНА В ИНИЦИАЦИИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. e-mail: tamarut@yandex.ru

Цель: определить в сыворотке крови и околоплодных водах содержание кортикотропин-релизинг гормона, субстанции Р, простагландина F2α, нейрокининов А и В, интерлейкинов 6 и 8, релаксина и кортизола и оценить влияние этих маркеров на биомеханизм родов.

Материалы и методы: в исследование были включены 100 рожениц. Критерии включения в группу: срок гестации 38 и более недель, отсутствие эндокринной патологии. Методом ИФА исследовалась сыворотка крови и околоплодные воды пациенток, разделенных на 3 группы.

Результаты: в ходе исследования выявлено, что повышение концентрации кортикотропин-рилизинг гормона, релаксина и кортизола в сыворотке крови в сочетании с низким содержанием простагландина F2α повышает вероятность развития аномалий родовой деятельности.

Заключение: Необходимо отметить, что течение родового процесса и исход родов зависит не только от абсолютных величин биологических веществ в изучаемых средах но и от их взаимодействия накануне и во время родов.

Ключевые слова: кортикотропин-рилизинг гормон, околоплодные воды, физиологические роды, дискоординация родовой деятельности.

T.G. Arutyunyan, V.A. Linde, Zh.A. Elzhorukaeva

tHE ROLE OF corticotropin-RELEASING HORMONE IN INITIATION OF LABOR

Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: tamarut@yandex.ru

Purpose: To determine the content of corticotropin-releasing hormone, substance P, prostaglandin F2α, neurokinins A and B, interleukins 6 and 8, relaxin and cortisol in the blood serum and amniotic fluid and to evaluate the influence of these markers on the biomechanism of labor.

Materials and methods: 100 parturient women were included in the study. Criteria for including in the group were the gestation term of 38 and more weeks and the absence of endocrine pathology. The blood serum and the amniotic fluid of the patients divided into 3 groups were studied by ELISA technique.

Results: In the course of study it was revealed that the rise in the concentration of corticotropin-releasing hormone, relaxin and cortisol in the blood serum together with low content of prostaglandin F2α increased the probability of labor anomaly development.

Summary: It should be noted that the course of labor and its outcome depend not only on the absolute values of biological substances in the studied media, but also on their interaction before and during labor.

Key words: corticotropin-releasing hormone, amniotic fluid, physiologic labor, discoordinated labor.

Введение

Несмотря на большой прогресс в науке и использование современных технологий в изучении механизмов репродукции человека, вопрос об инициации родовой деятельности до сих пор остается дискутабельным.

В то время как в отношении инфекционного поражения, ассоциированного с хорионамнионитом, существует сложившееся мнение о том, что оно является пусковым механизмом для активации интерлейкинов и продукции провоспалительных цитокинов, приводя таким образом к преждевременным родам [1], то сигнальные механизмы, ответственные за активацию воспалительного процесса, ассоциированного с нормальной родовой деятельностью, в настоящее время менее изучены.

В последние годы накапливается все больше данных, указывающих на то, что сам плод может генерировать сигнальные факторы, инициирующие родовой

процесс. Одна из теорий - это теория о коммуникационной нити, связывающей организм матери и плода и тонко реагирующей на поступление продуктов жизнедеятельности плода (кортизол, дегидроэпиандростерона сульфат, миоглобин, сурфактант) в околоплодные воды, в результате чего рецепторы на плодовых оболочках получают сигнал о необходимости синтеза простагландинов, участвующих в процессах подготовки и инициации родовой деятельности [2].

Согласно гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой теории в последние десятилетия особое внимание иностранными исследователями уделяется роли кортикотропин-рилизинг гормона (CRH) в инициации родов. Плацента приматов уникальна своей способностью продуцировать CRH. Кортикотропин-рилизинг гормон представляет собой пептид, состоящий из 41 аминокислоты, и играет ключевую роль в формировании системного ответа на действие стресса [3]. Авторы рассматривают роды как стресс. Стресс (материнский и плодовый) рефлекторно усиливает синтез и концентрацию CRH в сыворотке крови матери, при этом стрессорными агентами выступают такие процессы, как гипоксемия, инфекция, плацентарная недостаточность, тем самым запуская родовой процесс [4].

Говоря о подготовке и инициации родовой деятельности, нельзя не затронуть процессы созревания шейки матки. На процессы созревания и раскрытия шейки матки оказывают действие и провоспалительные цитокины – интелейкины 6 и 8. Стимулируя освобождение макрофагами ферментов, расщепляющих внеклеточный матрикс, вырабатываемый цервикальным фибробластом, они способствуют созреванию шейки матки [5].

В современной доступной литературе все больше данных о «гормоне родов» - релаксине. Являясь продуктом выработки желтого тела при беременности, релаксин способствует лизису хряща лонного сочленения, расслаблению связок малого таза, раскрытию шейки матки и обладает другими эффектами. Выделены клеточные рецепторы, с которыми связывается этот полипептид – LGR7 и LGR8. Однако его динамика в процессе родовой деятельности, особенно при ее нарушении, изучена недостаточно и требует дальнейших исследований [6].

Важность участия тахикининов в регуляции родовой деятельности доказана многими учеными. Нейрокинины А и В, субстанция Р (SP) - группа тахикининов, которые синтезируются в дорсальных ядрах рогов спинного мозга и накапливаются в плотных везикулах нервных окончаний, воздействуют на ткань шейки матки и вызывают так называемое нейрогенное воспаление. При этом происходят дестабилизация структуры коллагена и соединительнотканного вещества шейки матки, гидратация и разрыхление коллагеновой сети со снижением концентрации коллагена [7].

Большинство имеющихся в литературе работ, касающихся регуляции сократительной деятельности матки, посвящено изучению какого-либо одного из ее нарушений. Роль и взаимосвязь многосторонних звеньев регуляции и патогенеза нарушений этой функции матки исследованы недостаточно [8].

Это обусловливает актуальность уточнения молекулярно-клеточных механизмов регуляции родовой деятельности. Сократительная активность миометрия координируется сочетанным действием различных биологически активных веществ, выступающих в качестве ее ингибиторов или активаторов. Нарушение продукции этих компонентов может обусловливать изменение контрактильной способности матки и, как следствие, приводить к аномалиям родовой деятельности [9].

Остается не до конца ясной роль изучаемых биохимических субстанций и их взаимоотношений при нормальных и осложненных родах в околоплодных водах или крови женщины.

Цель работы - изучение содержания кортикотропин-релизинг гормона, субстанции Р, нейрокининов А и В, интерлейкинов 6 и 8, релаксина и кортизола, простагландина F2α, а также их взаимоотношение в крови и околоплодных водах и влияние на биомеханизм родов.

Материалы и методы

Были обследованы 100 беременных, ретроспективно разделенных на 3 группы. В 1 группу включены 40 рожениц с самопроизвольными физиологическими родами в срок доношенной беременности. 2 группу составили 20 женщин, у которых роды осложнились дискоординацией родовой деятельности и закончились оперативным родоразрешением в экстренном порядке. В 3 группу вошли 40 пациенток с ,,незрелой" шейкой матки, которым родоразрешение проведено путем операции кесарево сечение в срок доношенной беременности. У 23 женщин 3 группы отмечена угроза прерывания беременности в I триместре, у 9 пациенток 2 группы - во II и III триместрах беременности. В 3 группе средний возраст пациенток составил 25±3 года, 2 группе - 26±4 года, в 1 группе - 25,5±3 года. В группе пациенток с физиологическим течением беременности 79,8% женщин были первобеременными, 20,2% - повторнобеременные. В 3 группе первобеременные составили 75,3%, а повторнобеременные - 24,7%. Во 2 группе первобеременных было 68,4%, повторнобеременных - 31,6%. Для чистоты эксперимента из исследования были исключены женщины с эндокринной патологией, нарушениями в системе гемостаза, дисфункцией коры надпочечников. Следует отметить, что по паритету родов, наличию экстрагенитальной патологии, состоянию функциональной системы «мать-плацента-плод» к моменту родоразрешения клинические группы были репрезентативны.

Роды вели под кардиомониторным контролем, лечение слабости и дискоординации родовой деятельности проводилось согласно Федеральным стандартам (1996 г.). Оценка эффективности лечения проводилась с помощью механогистерографии, а также динамики раскрытия шейки матки.

Материалом исследования служила сыворотка крови женщин, взятая в первом периоде родов и околоплодные воды, взятые в первом периоде родов или во время операции кесарево сечение. В полученной сыворотке и околоплодных водах методом иммуноферментного анализа определяли содержание кортикотропин-рилизинг гормона (CRH), нейрокининов А и В (NA и NB), интерлейков 6 и 8 (IL 6 и IL 8), субстанции

P (SP), релаксина (relaksin), простагландина F2α (pF2α) и кортизола (cort). Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью лицензионного пакета программ Statistica (версия 5.1. Stat Soft). Достоверность различий между сравниваемыми показателями определяли по критерию Стьюдента в случае нормального распределения и однородности дисперсий и критерию Манни-Уитни для непараметрического распределения и методов описательной статистики с определением доверительных интервалов 1 и 3 квартиля. Различия считали достоверными при $p<0,05$. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Согласие на исследование было получено у всех женщин исследуемых групп.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что в 3 группе уровень CRH в сыворотке крови был в 1,5 раза ниже данных контрольной группы и в 1,4 раза - результата в группе рожениц с дискоординацией родовой деятельности ($p<0,05$). Он составил 62,73 нг/мл (25,33-226,4). Показатель содержания CRH в 1 группе (контрольная) и во 2 группе (дискоординация родовой деятельности) достоверно не отличался – 92,49 нг/мл (52,22-137,14) и 86,53 нг/мл (45,14 – 202,45) соответственно.

В системе медиаторов нейрогенного воспаления отмечалась иная картина. Так во всех трех группах показатели концентраци SP достоверно не отличалась. Содержание NA в 1 и 3 группах достоверно не отличалось, в то время как в 2 группе женщин его уровень превышал в 5,9 и 7,6 раз ($p<0,05$) соответственно результат, полученный в группах сравнения, и составлял 80,53 нг/мл (45,12-198,45). В то же время активность NB оказалась ниже нормы у женщин 2 группы в 2 раза, а 3 группы - в 1,7 раза ($p<0,05$). В группе контроля (физиологические роды) этот показатель был равен 56,07 нг/мл (34,99-77,23).

При сопоставлении результатов IL6 и IL8, полученных в сыворотке крови, выявлены значительные изменения. Так в контрольной группе и в группе с дискоординацией родовой деятельности концентрация цитокинов достоверно не отличалась, а в группе женщин с плановым оперативным родоразрешением концентрация IL6 в 1,7 и 1,4 раза, а IL8 в 2,3 и 2,4 раза был ниже показателя во 2 и 3 группах ($p<0,05$) и составила 3,58 нг/мл (1,3-8,24) и 17,31 нг/мл (9,32 – 167) соответственно. При этом уровень релаксина как во 2, так и во 3 группе соответствовал данным контрольной группы и составил 356,48 нг/мл (243,56-522). Обращало на себя внимание выраженное уменьшение уровня pF2α во 2 группе женщин с дискоординацией родовой деятельности – 4088 нг/мл (1462,0-7469,0), что в 1,7 раза ниже ($p<0,05$) по сравнению с аналогичными величинами в контрольной группе женщин – 7149 нг/мл (3206,0-8362,0) и в группе рожениц с плановым оперативным родоразрешением - 7112 нг/мл (2676,0 – 8916,0). Достаточно интересным явилось соотношение кортизола в исследуемых группах. Высокий уровень кортизола, превышающий в 2,4 раза показатель при физиологических родах и в 1,5 раза в 3 группе (плановое кесарево сечение), отмечался у рожениц 2 группы (дискоординация родовой деятельности) – 1415,7 нг/мл (683,1 – 1699,2) ($p<0,05$).

Для определения роли плода в инициации родовой деятельности было исследовано содержание исследуемых веществ в околоплодных водах.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что еще в начале родовой деятельности в околоплодных водах концентрация CRH в группе контроля была – 36,17 нг/мл (6,46-90,81), что в 1,5 раза ниже результата 3 группы и в 1,9 раза - показателя 2 группы ($p<0,05$). Аналогичный результат наблюдался и с содержанием NA в исследуемых группах. В то же время указанные процессы развивались на фоне высокого уровня содержания NB в группе контроля и в группе рожениц, которые были родоразрешены путем операции кесарево сечение в плановом порядке. Содержание уровня SP в исследуемых клинических группах достоверно не отличалось.

В процессе родовой деятельности наблюдались изменения и в продукции IL6 и IL8. Концентрация IL6 во второй группе составила 230 нг/мл (86,21 – 269,8), что в 2 раза превышает таковую в группе с плановым родоразрешением ($p<0,05$). В то же время уровень IL8 во 2 группе оказался в 2,4 раза ниже по сравнению с группой контроля и был равен 275,6 нг/мл (135,55 – 470,6) ($p<0,05$). Стойкое сохранение высокого уровня IL6 и низкого уровня IL8 во 2 группе в околоплодных водах по-видимому является одним из важных факторов развития дискоординации родовой деятельности, поскольку нарушается характерная для цитокинов при физиологическом течении родов индукция выброса простагландина F2α гормона стресса - кортизола. При этом при физиологическом течении родов наблюдалось повышение продукции релаксина в околоплодных водах. Уровень этого гормона в контрольной группе составил 16,6 нг/мл (8,98-25,8), в группе с плановым оперативным родоразрешением – 14,42 нг/мл (6,56 – 50,64), а при экстренной операции – 13,48 нг/мл (3,8 – 19,32).

Выводы:

Особенности подготовки, характер родовой деятельности и исход родов зависит не только от абсолютных величин биологических субстратов в сыворотке крови и околоплодных водах, но и от их соотношения. Ключевую роль для физиологического завершения родового процесса играет концентрация биохимических маркеров в сыворотке крови, а их содержание в околоплодных водах отражает результат сыворотки крови. При этом проведенное исследование позволило уточнить некоторые механизмы развития аномалий родовой деятельности. В частности, дискоординация родовой деятельности отмечалась при высокой концентрации в сыворотке крови кортикотропин-рилизинг гормона, релаксина и кортизола в сочетании с низким уровнем простагландинов F2α накануне родов, а также высоким показателем IL6 и низкими цифрами IL8, кортизола и простагландинов F2α в околоплодных водах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Romero R., Espinoza J., Goncalves L.F., et al. The role of inflammation and infection in preterm birth // Semin Reprod. Med. 2007. № 25. p. 21–39.
2. Сидорова И.С. Физиология и патология родовой деятельности — М.: Медицинское информационное агентство, 2006. - С. 42-114.
3. Carole R. Mendelson. Minireview: Fetal-Maternal Hormonal Signaling in Pregnancy and Labor // Mol. Endocrinol. 2009. Vol. 23. №7. P. 947–954.
4. Petraglia F., Imperatore A., Challis J.R. Neuroendocrine mechanisms in pregnancy and parturition // Endocrine Reviews. 2010. Vol. 31. №. 6. P. 783-816.
5. Sata F., Toya S. Proinflammatory cytokine polymorphisms and the risk of preterm birth and low birthweight in a Japanese population // Molecular Human Reproduction. 2002. Vol. 15. №. 2. P. 121–130.
6. Vodstrcil L.A. Decreased expression of the rat myometrial relaxin receptor (RXFP1) in late pregnancy is partially mediated by the presence of the conceptus / L.A. Vodstrcil, O. Shynlova, J.W. Verlander et al. // Biol. Reprod. – 2010. – Vol. 83. № 5. - P. 818–824.
7. Jocelyn N. Pennefather, Eva Patak et al. Regulation of the Stimulant Actions of Neurokinin A and Human Hemokinin-1 on the Human uterus: A corparison with Histamin // Biol Reprod. 2006. № 75. P. 334-341.
8. Кузьмина О.А. Проблема регуляции родовой деятельности в современном акушерстве // Международный медицинский журнал. - 2005. - № 10. - С. 61-64.
9. Подтетенев А.Д. Аномалии родовой деятельности / А.Д. Подтетенев, Н.В. Стрижова – М.: Медицинское информационное агенство, 2006. – 128 с.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 616-053.2+616.379-008.64:616.833-002

А.А. Афонин, Г.А. Галкина, М.В. Комкова, Н.В. Морозова

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦИЛИАРНОГО И МОЗГОВОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ У ДЕТЕЙ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43. E-mail: endokrin@rniiap.ru

Цель: изучить роль цилиарного и мозгового нейротрофических факторов в развитии диабетической периферической нейропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа (СД 1).

Материалы и методы: представлены результаты проведённого комплексного обследования 223 детей и подростков с СД 1. Оценивали клинико-функциональные параметры, свидетельствующие о формировании диабетической периферической нейропатии и содержание цилиарного и мозгового нейротрофических факторов в сыворотке крови у наблюдаемых пациентов.

Результаты: разработаны критерии ранней диагностики и прогноза тяжелого течения диабетической периферической нейропатии.

Выводы: установлено статистически значимое повышение в сыворотке крови уровней цилиарного и мозгового нейротрофических факторов, нарастающих при длительном декомпенсированном течении заболевания. Выявлены маркеры раннего формирования и прогностические признаки тяжелого течения диабетической периферической нейропатии у детей и подростков.

Ключевые слова: дети, сахарный диабет 1 типа, диабетическая нейропатия, цилиарный нейротрофический фактор, мозговой нейротрофический фактор.

A.A. Afonin, G.A. Galkina, M.V. Komkova, N.V. Morozova

CLINICODIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CILIARY AND BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTORS IN CHILDREN WITH DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY

Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: endokrin@rniiap.ru

Purpose: To investigate the role of ciliary and brain-derived neurotrophic factors in the development of diabetic peripheral neuropathy in children and teenagers with type-1 diabetes (T1D).

Materials and methods: The article contains check-up results of 223 children and teenagers with type-1 diabetes. The authors evaluated clinical and functional parameters, which indicate the formation of diabetic peripheral neuropathy, and the content of ciliary and brain-derived neurotrophic factors in the blood serum in the observed patients.

Results: The criteria of early diagnosis and prognosis of severe clinical course of diabetic peripheral neuropathy were developed.

Summary: Statistically significant increase of the levels of ciliary and brain-derived neurotrophic factors rising in case of long-term decompensated course of disease in the blood serum was determined. Markers of early formation and prognostic indicators of severe clinical course of diabetic peripheral neuropathy in children and teenagers were revealed.

Key words: children, type-1 diabetes, diabetic neuropathy, ciliary neurotrophic factor, brain-derived neurotrophic factor.

Введение

Одним из наиболее частых, но мало изученных осложнений сахарного диабета в детском возрасте является диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) - дистальное симметричное поражение нервных волокон, преимущественно в нижних конечностях, характеризующееся развитием атрофии, дегенерации и демиелинизации аксонов [1, 2].

Это диктует необходимость разработки методов ранней диагностики ДПН, особенно на доклиническом этапе заболевания, оценки тяжести, прогноза течения и эффективных методов терапии.

В аспекте решения данной проблемы перспективным направлением является дальнейшее изучение патогенеза ДПН с позиций определения роли нейротрофических факторов в развитии этого осложнения сахарного диабета 1 типа (СД 1), так как согласно существующим современным представлениям формирование ДПН рассматривается как с точки зрения сосудистой, так и метаболической теорий.

Цель исследования: изучить роль цилиарного и мозгового нейротрофических факторов в развитии диабетической периферической нейропатии у детей и подростков с СД 1.

Материалы и методы

Проведено проспективное, рандомизированное, открытое исследование 223 детей и подростков с СД 1, находившихся на лечении в детском эндокринологическом отделении ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России.

В зависимости от наличия или отсутствия ДПН, согласно классификации P.Dyck и P.Thomas [3], пациенты были разделены на 2 группы: в I группу (ДПН «-») вошли 89 человек (39,9%) без клинических и функциональных признаков ДПН; во II группу (ДПН«+») - 134 пациента (60,1%) с различной степенью выраженности ДПН. В группе (ДПН «+») были выделены две подгруппы: в первую подгруппу (ДПН «1+») были включены 69 больных (31,0%) с субклинической стадией ДПН; во вторую подгруппу (ДПН«2+») – 65 пациентов (29,1%) с клинической стадией ДПН. Контрольную группу составили 19 детей и подростков, не имевших нарушений со стороны углеводного обмена, нервной и эндокринной системы.

Клинические исследования включали количественную оценку неврологических изменений по Общей шкале неврологических симптомов - Total Symptoms Score (TSS), по шкале Нейропатического Дисфункционального Счета (НДС), анализирующих нарушения болевой, тактильной, вибрационной чувствительности, изменения сухожильных рефлексов.

Электромиографическое исследование (ЭМГ) нижних конечностей проводили по методике определения скорости распространения возбуждения (СРВ) по периферическим нервам на приборе «Нейромиан» (г.Таганрог).

Оценка степени компенсации углеводного обмена осуществлялась по уровню гликемического профиля и гликозилированного гемоглобина микроколоночным ионообменным методом («Human», Германия).

Уровень цилиарного нейротрофического фактора определяли диагностическими наборами для иммуноферментного анализа фирмы R&D Systems (США), мозгового нейротрофического фактора - наборами фирмы DSL (США).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием Excel-2007 и пакета прикладных программ Statistica-6. Оценивали значения медианы и интерквартильного размаха (25%,75%). Статистически значимые отличия между сравниваемыми группами - с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Для выявления взаимосвязи и взаимовлияния различных факторов использовали коэффициент корреляции по Спирмену (R).

Результаты и обсуждение

Анализ причин, влияющих на формирование и тяжесть течения диабетической периферической нейропатии у детей и подростков с СД 1, позволил установить, что ДПН формировалась в основном в подростковом периоде: среди больных с субклинической стадией ДПН было зарегистрировано 47,8% пациентов пубертатного возраста от 10 до 15 лет и 34,8% подростков от 15 до 18 лет. Среди лиц с клинической стадией ДПН – 32,3% составляли пациенты пубертатного периода и 67,7% - подростки 15 – 18 лет.

Анализ тяжести и интенсивности сенсомоторных нарушений, оцененных по шкале НДС, показал, что среди пациентов подгруппы ДПН «2+» выраженную ДПН (индекс по шкале НДС ≥14 баллов) имели 15,4% больных, умеренную ДПН (индекс НДС - 5-13 баллов) - 76,9% и соответствующий варианту нормы индекс по шкале НДС (0-4 балла) – 7,7% пациентов. В то же время среди больных с субклинической стадией ДПН индекс по шкале НДС от 0 до 4 баллов регистрировался у 66,7% пациентов и от 5 до 13 баллов – у 33,3%.

Сопоставление клинических данных с результатами диагностики поражения периферического нейро-моторного аппарата нижних конечностей согласно электромиографической методике определения СРВ по двигательным и чувствительным волокнам нервов нижних конечностей также обнаружило более выраженные нарушения изучаемых параметров у пациентов с клинической стадией ДПН. Выявленные изменения у пациентов с клинической стадией ДПН характеризовались снижением амплитуды М-ответа и СРВ по двигательным нервам, а также нарастанием резидуальной латентности (РЛ) в дистальных отделах двигательных нервов (рис. 1).

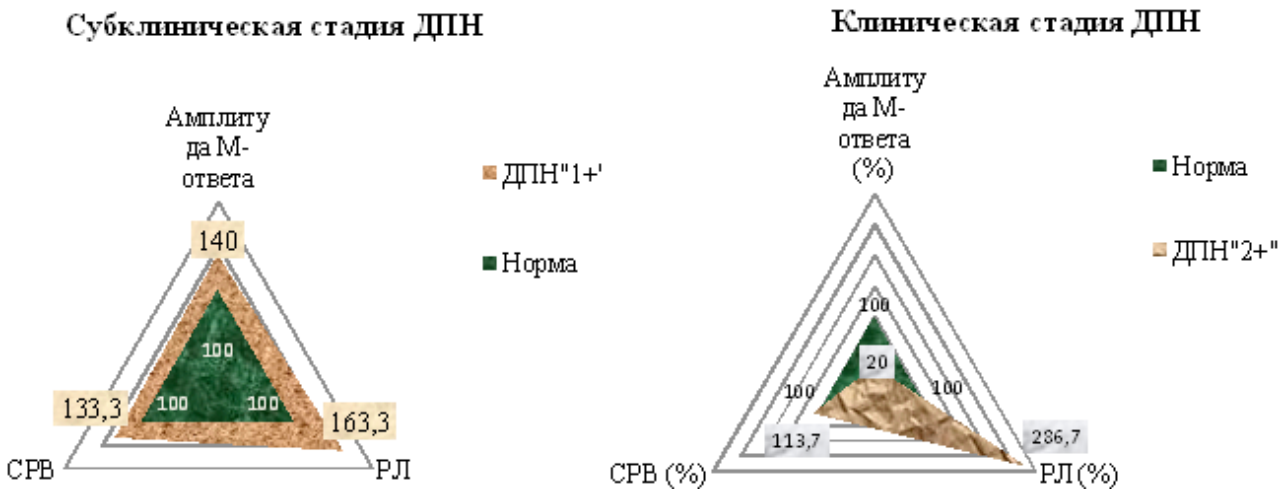

Рис. 1. Динамика электромиографических параметров у пациентов с различной стадией ДПН

Примечание: СРВ - скорость распространения возбуждения
РЛ – резидуальная латентность
Данные приведены в процентном отношении от нормы

Снижение амплитуды М-ответа свидетельствует об уменьшении количества активированных двигательных единиц в дистальных отделах конечностей с возможным вовлечением тонких волокон, что является характерным при нарушениях аксонального транспорта вследствие функциональной несостоятельности аксонов, либо частичной гибели аксонов или мышечных волокон [4]. Снижение СРВ и нарастание РЛ являются проявлением существенных изменений аксональных цилиндров, возможно частичной гибели аксонов, приводящих к вторичному демиелинизирующему процессу у обследованных пациентов с диабетической нейропатией. В результате этого нарушаются процессы проведения импульсов по нервному волокну, приводящие к прогрессированию ДПН.

Анализ причин формирования и клинико-функциональных особенностей течения ДПН в детском возрасте явился основанием к разработке новых прогностических критериев диагностики ДПН на основании изучения патогенетических механизмов поражения периферической нервной системы у больных с СД 1.

С целью выявления роли нейротрофических факторов в формировании ДПН у детей и подростков с СД 1 у 176 (79%) из 223 обследованных больных с СД 1 было оценено содержание в сыворотке крови цилиарного (ciliary neurotrophic factor, CNTF) и у 130 из 223 пациентов (58,3%) - мозгового (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) нейротрофических факторов.

Анализ полученных результатов выявил статистически значимое повышение уровня CNTF [20,4 (10,8; 43,1) пкг/мл] и BDNF [9283 (8417;9985) пкг/мл] в сыворотке крови больных с СД 1 в сравнении с группой контроля [12,2 (10,3;18,3) пкг/мл, p=0,001 и 7185 (6100;7996) пкг/мл, p=0,0001, соответственно].

Установлена прямая тесная взаимосвязь между изучаемыми концентрациями CNTF и BDNF (R= 0,76; p=0,0023), что свидетельствует об однонаправленности предполагаемых изменений. Возможная взаимосвязь между обменными нарушениями при сахарном диабете и экспрессией BDNF и CNTF на наш взгляд обусловлена тем, что рецепторы инсулина, также как часть рецепторного аппарата нейротрофинов, известны как рецепторные тирозинкиназы, то есть их внутриклеточные домены - тирозинкиназы, фосфорилирующие белки Ras-каскада, что, возможно, и является объединяющим фактором патогенетических нарушений.

Установлено, что уровень BDNF у пациентов с субоптимальным (HbA1c - 7,6 – 9,0%) контролем [9407 (8923; 12880) пкг/мл] и высоким (HbA1c >9,0%) риском декомпенсации СД 1 [9703 (8916;13395) пкг/мл] был достоверно выше, чем у больных с оптимальным (HbA1c <7,6%) контролем диабета [8798 (8077;9260) пкг/мл] (p=0,0005 и p=0,0002, соответственно). В то же время нарастание клинико-метаболической декомпенсации СД 1 у обследованных детей и подростков не сопровождалось существенными отличиями концентрации сывороточного уровня CNTF: у пациентов с оптимальным контролем – 20,9 (11,2;40,0) пкг/мл, у больных с высоким риском декомпенсации СД 1 – 20,4 (10,3;50,8) пкг/мл. Полученные в процессе исследования статистически значимые обратные умеренные корреляционные зависимости между уровнями CNTF и HbA1c (R= - 0,2523, p=0,04), BDNF и HbA1c (R= - 0,3729, p=0,02) подтвердили наличие взаимосвязи между уровнями нейротрофинов и показателями углеводного обмена у детей и подростков с СД 1.

Представляют интерес результаты, полученные при анализе содержания нейротрофических факторов у пациентов с различной стадией диабетической нейропатии (рис.2, 3).

Установлено, что у пациентов с субклинической стадией ДПН отмечалось статистически значимое повышение концентрации мозгового [9560 (9228;9895) пкг/мл] и цилиарного нейротрофического факторов [24,7(14,4;51,2) пкг/мл] по сравнению с контрольной группой [7185 (6100;7996) пкг/мл, p =0,0001 и 12,2 (10,3;18,3) пкг/мл, p=0,001, соответственно] и группой пациентов без ДПН [8464 (7932; 8956) пкг/мл, p=0,0001 и 18,5 (10,7; 26,8) пкг/мл, p=0,01, соответственно]. Повышение концентрации нейротрофических факторов в начальный период ДПН, вероятно, обусловлено рефлекторной экспрессией BDNF и CNTF шванновскими клетками в ответ на начинающиеся дегенеративные изменения аксонального аппарата с целью улучшения нейротрофики.

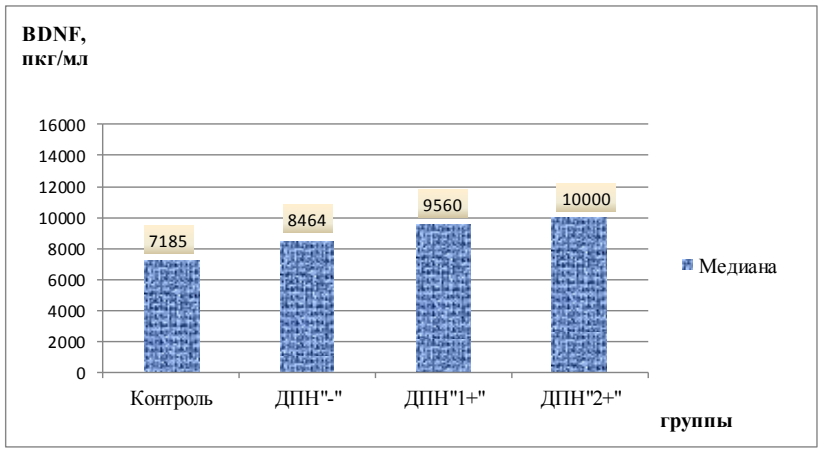

Рис. 2. Динамика уровня мозгового нейротрофического фактора у детей и подростков в зависимости от стадии диабетической периферической полинейропатии

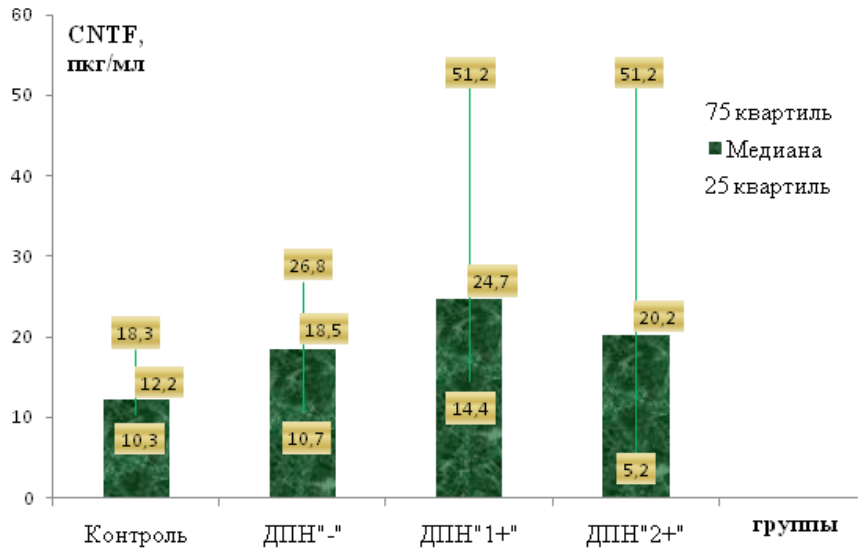

Рис. 3. Динамика уровня цилиарного нейротрофического фактора у детей и подростков в зависимости от стадии диабетической периферической полинейропатии

Сравнительный анализ клинических, лабораторных и электрофизиологических параметров выявил, что у детей и подростков с СД 1 без диабетической нейропатии имело место повышение уровня BDNF выше 9000 пкг/мл. Однако через 6 месяцев у этих больных выявлена субклиническая стадия ДПН, что позволило расценить данный показатель как ранний прогностический критерий формирования субклинической стадии ДПН, предшествующий электрофизиологическим изменениям («Способ прогнозирования диабетической периферической нейропатии у детей и подростков», патент на изобретение № 2273028 от 27.03.2006 г.). Точность данного метода составила 85,28%, чувствительность -89,47%; специфичность - 78,26%.

Кроме того установлено, что у части больных, не имеющих ЭМГ-признаков нейропатии, уровень CNTF превышал 30 пкг/мл, при этом у них в последующем диагностировалась субклиническая стадия ДПН. Это позволило предложить новый тест прогнозирования субклинической стадии ДПН, основанный на оценке поражения периферических нервно-мышечных волокон по уровню цилиарного нейротрофического фактора в сыворотке крови пациентов с СД 1.

По мере прогрессирования ДПН у пациентов с клинической стадией заболевания показатели BDNF в сыворотке крови имели тенденцию к повышению [10000 (9123,8; 13480) пкг/мл], а значения CNTF – тенденцию к снижению [20,2(5,2;51,2) пкг/мл]. Статистически значимых отличий от уровней нейротрофинов у больных с субклинической стадией не выявлялось (p=0,32 и p=0,08 соответственно).

Индивидуальный анализ клинических, функциональных и лабораторных параметров внутри группы ДПН «2+» выявил снижение экспрессии CNTF у 16 из 61 пациента (26,2%) с клинической стадией ДПН от 0,2 до 5,8 пкг/мл. Следует отметить, что анализируемые низкие показатели CNTF были достоверно ниже не только относительно значений CNTF у всех больных с СД 1, но и в 2 раза ниже показателей контрольной группы. Все пациенты со сниженной экспрессией CNTF были старше 15 лет, с длительностью СД 1 более 10 лет, с неудовлетворительным контролем, лабильным течением, наличием в анамнезе

гипо- и/или гипергликемических коматозных состояний, выраженной дислипемидемией, высокой суточной потребностью в инсулине (выше 1,5 ед/кг), с сопутствующими диабетическими осложнениями (ангиопатией, кардиопатией, нефропатией, гепатозом, липодистрофиями, некробиозом, хайропатией).

У данной группы больных выявлены также наиболее выраженные патологические ЭМГ параметры. Так, при проведении электромиографической методики определения СРВ имело место резкое снижение амплитуды М-ответа (<0,58 мв), СРВ по двигательному и сенсорному нервам (< 40 м/с). Показатель РЛ, свидетельствующий о проведении возбуждения по наиболее дистальным отделам, превышал более чем в 2 раза нормативные параметры - 6,78 (5,47;7,66) м/с. Все указанные патологические характеристики свидетельствуют не только о вовлечении в патологический процесс аксонального аппарата, но и о происходящей демиелинизации.

Учитывая, что основным предполагаемым местом экспрессии CNTF в периферической нервной системе являются шванновские клетки, снижение концентрации данного нейротрофина, вероятно, обусловлено истончением миелиновой оболочки и истощением, соответственно, резервных возможностей экспрессии [5-8], чем можно объяснить ухудшение клинических и электрофизиологических параметров у пациентов с клинической стадией ДПН, длительно болеющих СД 1.

Исходя из этого, для подтверждения роли цилиарного нейротрофического фактора в формировании тяжелого течения ДПН у детей и подростков, страдающих СД 1, был проведен статистический анализ полученных данных. С помощью разработанного макроса в среде Excel, используя метод построения характеристической ROC (Receiver-operating characteristic curve) - кривой, нами была получена таблица чувствительности и специфичности, анализ которой позволил найти точку разделения (cut off frequency) концентраций CNTF. При значениях 5,8 пкг/мл и ниже у 16 детей и подростков развивалось тяжелое течение ДПН, характеризующееся соответствующим комплексом клинических симптомов и электромиографических параметров.

В результате исследования впервые было доказано, что снижение уровня цилиарного нейротрофического фактора в сыворотке крови у детей и подростков с СД 1 до 5,8 пкг/мл и ниже является ранним прогностическим признаком тяжелой стадии ДПН (Патент на изобретение № 2339955 от 27.11. 2008 г.).

Анализ соответствия нового теста эталонному «золотому стандарту» - электромиографии, показал, что чувствительность теста по сывороточному уровню CNTF (68,9%) в 2 раза выше чувствительности ЭМГ-теста (31,1%), при практически одинаковой высокой специфичности обоих методов (89,5% и 94,7%, соответственно). Более высокая чувствительность предлагаемого способа прогнозирования тяжелого течения диабетической периферической нейропатии у детей и подростков позволяет по отрицательному результату с большей вероятностью исключить наличие ДПН или ее легкое течение. Это подтверждается и более высокими показателями прогностичности отрицательного результата (32,1% и 21,2% соответственно) и отношения правдоподобия для отрицательного результата – (3 и 1,6 соответственно).

Таким образом, можно сделать заключение о том, что в основе тяжелых клинических проявлений ДПН у детей и подростков лежит нарастающее на фоне декомпенсации СД 1 истощение синтеза CNTF, приводящее к дегенерации нейронов. Подтверждают полученные нами данные исследования A.P.Mizisin et al. [9], свидетельствующие о том, что дефицит CNTF в результате активации полиолового пути в шванновских клетках усугубляет нарушения в периферических нервах при экспериментальном диабете.

Заключение

У детей и подростков, страдающих СД 1, установлено статистически значимое повышение в сыворотке крови уровней цилиарного и мозгового нейротрофических факторов, нарастающих при длительном декомпенсированном течении заболевания. Наиболее выраженное увеличение уровня нейротрофических факторов, особенно мозгового, отмечается на начальных этапах формирования диабетической периферической нейропатии, что обусловлено рефлекторной экспрессией BDNF и CNTF шванновскими клетками в ответ на начинающиеся дегенеративные изменения аксонального аппарата с целью улучшения нейротрофики. По мере прогрессирования диабетической нейропатии отмечается снижение в сыворотке крови уровня цилиарного нейротрофического фактора (ниже 5,8 пкг/мл), что может служить ранним прогностическим признаком тяжелого течения диабетической периферической нейропатии у детей и подростков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boulton A.J.M., Vinik A.I., Arezzo J.C. et al. Diabetic Neuropathies. A statement by the American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P. 956–962.
2. Bloomgarden Z.T. Diabetic Neuropathy // Diabetes Care. - 2008. – Vol. 31. –P. 616–621.
3. Dyck P.J., Thomas P.K. Diabetic Neuropathy // 2-nd Edd. - Philadelphia, 1999. -265p.
4. Malik R.A., Veves A. Pathogenesis of Human Diabetic Neuropathy // Diabetic Neuropathy : clinical management. – Totowa, N.J.: Humana Press, 2007.– P.231–242.
5. Obata K., Yamanaka H., Dai Y. Contribution of degeneration of motor and sensory fibers to pain behavior and the changes in neurotrophic factors in rat dorsal root // Experimental Neurology. – 2004. – Vol. 188, N 1. – P. 149.
6. Gardiner J., Barton D., Overall R., Marc J. Neurotrophic Support and Oxidative Stress: Converging Effects in the Normal and Diseased Nervous System // Neuroscientist. - 2009. – Vol.15. – P. 47 - 61.
7. Maybodi L., Ende N., Chen H., Souayah N. A Novel Marker for Neuroinflammation in Diabetic Neuropathy // Neurology. - 2012. – Vol.78. - P03.195.
8. Timothy N. Spred1, a negative regulator of Ras–MAPK–ERK, is enriched in CNS germinal zones, dampens NSC proliferation, and maintains ventricular zone structure // Genes & Dev. – 2010. – Vol. 24. – P. 45 - 56.
9. Mizisin A.P., Vu Y., Shuff M., Calcutt N.A. Ciliary neurotrophic factor improves nerve conduction and ameliorates regeneration deficits in diabetic rats // Diabetes. – 2004. – Vol. 53. – P. 1807–1812.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 546.172.6+611.81+616.831-053.31

А.А. Афонин, И.Г. Логинова, Е.А. Папшева, С.Г. Боброва, Н.А. Друккер

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПЕРОКСИНИТРИТА И МОЗГОВОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail: logirina243@gmail.com

Цель: определить клинико-диагностическое значение пероксинитрита и мозгового нейротрофического фактора в развитии перинатальных поражений центральной нервной системы у новорождённых.

Материалы и методы: обследовано 67 детей в течение первых трех месяцев жизни. Все новорожденные были разделены на 4 группы. Первую группу составили 15 новорожденных с отсроченной манифестацией перинатального поражения ЦНС. Во 2 группу вошли 19 детей с церебральной ишемией (ЦИ) I степени, в 3 группу – 18 новорожденных с ЦИ II-III степени. Контрольную группу составили 15 здоровых новорожденных. В динамике наблюдения у детей проводилась оценка неврологического статуса. В сыворотке крови определяли показатели концентрации пероксинитрита методом спектрофотометрии и мозгового нейротрофического фактора, используя иммуноферментную тест-систему.

Результаты: выявлены достоверные отличия продукции пероксинитрита и мозгового нейротрофического фактора у детей с нарушениями функции ЦНС по сравнению с контрольными значениями.

Заключение: данные изменения лежат в основе формирования перинатального поражения ЦНС, что позволяет рассматривать их не только как маркеры ранней диагностики перинатального поражения мозга и его степени тяжести, но и в качестве критериев адекватности терапии.

Ключевые слова: новорожденный, пероксинитрит, мозговой нейротрофический фактор.

A.A. Afonin, I.G. Loginova, E.A. Papsheva, S.G. Bobrova, N.A. Drukker

CLINICAL AND DIAGNOSTIC VALUE OF PEROXYNITRITE AND BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR IN INFANTS WITH PERINATAL HYPOXIC LESIONS OF THE CNS

Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: logirina243@gmail.com

Purpose: To determine the diagnostic value of peroxynitrite and brain-derived neurotrophic factor in the genesis of perinatal lesions of the central nervous system.

Materials and methods: 67 children were comprehensive survey during the first three months of life. All neonates were randomized and put into 4 groups, depending on the presence and severity of perinatal lesions of the central nervous system. The 1 group consisted of 15 infants with delayed manifestationt of perinatal lesions to the central nervous system. The 2 group consisted of 19 children with cerebral ischemia (CI) I degree; in group 3 were 18 infants with CI II-III degree. The control group consisted of 15 healthy newborns. In the dynamics of observation in children was evaluated neurological status. The serum concentration rations of peroxynitrite by spectrophotometry and brain-derived neurotrophic factor using enzyme immunoassay system.

Results: There were significant differences between production of peroxynitrite and brain-derived neurotrophic factor in children with disorders of the central nervous system as compared with control values.

Summary: These changes underlie the formation of perinatal CNS, which allows us to consider them not only as markers of early diagnosis of perinatal brain lesions and its severity, but also as a criteria of adequacy of therapy.

Keywords: newborn, peroxynitrite, brain-derived neurotrophic factor.

Введение

По воздействию на головной мозг новорожденных гипоксию можно рассматривать как универсальный повреждающий фактор [1]. Беременности, возникающие и протекающие на фоне острых и хронических заболеваний женщин, не зависимо от их точек приложения (сердечно-сосудистая система, мочевыводящие пути, эндокринная патология, акушерско-гинекологическая, заболевания респираторного тракта, инфекционные), сопровождаются явлениями внутриутробной гипоксии.

В результате снижения кислородного снабжения мозга, обусловливающего его гипоксически-ишемическое перинатальное поражение, имеет место чрезмерная продукция свободных радикалов. Одним из них является пероксинитрит, проявляющий мощные оксидантные свойства. Он способен разрушать клеточные структуры и вызывать апоптоз [2]. Кроме того, накопление пероксинитрита стимулирует возникновение «агрессивных форм» кислорода, провоцируя развитие оксидативного стресса.

В основе ответа плода на повреждающее воздействие извне, адаптацию в процессе родов и приспособление к внеутробной жизни лежит уровень взаимодействия регуляторных систем организма, метаболических и функциональных адаптационных механизмов. Известно, что головной мозг новорожденного принципиально отличается от мозга взрослых как по активности реакции на гипоксию, так и по своим компенсаторным возможностям. Немаловажную роль в этом играют нейротрофические факторы, такие как мозговой нейротрофический фактор (МНТФ). При повреждении нервных клеток выработка нейротрофинов увеличивается по типу адаптивного компенсаторного механизма [1,3].

Изменения на этом уровне, происходящие в первые часы, дни внеутробного существования, реализуются в дальнейшем в различные патологические состояния ЦНС [4].

В этой связи важное значение приобретает выявление наиболее информативных биохимических показателей для ранней диагностики перинатального поражения ЦНС. Это позволит не только снизить частоту и тяжесть течения заболевания, но и объективно оценить эффективность проводимой терапии.

Цель исследования - определить клинико-диагностическое значение пероксинитрита и мозгового нейротрофического фактора в развитии перинатальных поражений центральной нервной системы у новорождённых.

Материалы и методы

Проспективно проведено изучение клинического состояния 67 детей. Все новорождённые были разделены на 4 группы. 1 группу составили 15 новорожденных с отсроченной манифестацией перинатального поражения ЦНС (ПП ЦНС). Во 2 группу вошли 19 детей с церебральной ишемией (ЦИ) I степени, в 3 группу – 18 новорожденных с ЦИ II-III степени. Контрольную (4) группу составили 15 здоровых новорожденных, родившихся у женщин с физиологическим течением беременности и родов. Критериями для включения в исследование являлись: гестационный возраст не менее 38 недель; масса тела при рождении не менее 2500 граммов; отсутствие клинических признаков бактериального инфицирования и наследственной патологии (синдром Дауна и другие). Наряду с этим проводили анализ данных материнского анамнеза и состояния ребёнка после рождения. При оценке поражения ЦНС использовали классификацию, утверждённую МЗ РФ в 2007 году.

Материалом для исследования служила сыворотка крови, полученная путем центрифугирования. Забор крови осуществлялся в первые сутки (пуповинная кровь) и в возрасте 1 и 3 месяцев жизни. Концентрацию пероксинитрита (ONOO-) определяли методом спектрофотометрии. Определение содержания мозгового нейротрофического фактора (МНТФ) в сыворотке крови новорожденных иммуноферментной тест-системой сэндвичевого типа R&D (США).

Нейросонографическое исследование структур головного мозга проводили на аппарате ультразвуковой диагностики «Sim 5000 Plus» с секторальным датчиком мощностью 5 мГц. Ультразвуковое сканирование проводили по общепринятой методике (через большой родничок) в раннем неонатальном периоде и в динамике наблюдения.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы «Statistica-6» с применением основных методов описательной статистики и непараметрических методов (определение различий между сравниваемыми группами с применением U-критерия Манна-Уитни и критерия Вилкоксона).

Результаты

Проведенный анализ показал, что большинство детей родились у женщин с соматической патологией и отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. У половины женщин были диагностированы отклонения от нормального течения беременности. Среди осложнений беременности чаще регистрировали плацентарную недостаточность, хроническую гипоксию плода, угрозу прерывания беременности.

При ультразвуковом сканировании головного мозга как в раннем неонатальном периоде, так к в динамике наблюдения отмечались гиперэхогенность и неоднородность сосудистых сплетений (41,3%), неоднородность эхогенности паренхимы мозга (34,8%), наличие субэпендимальных псевдокист (39,1%), расширение межполушарной щели (34,8%), расширение желудочков, преимущественно у детей 3 группы (34,8%).

Неврологическая симптоматика у пациентов 1 группы отсутствовала в раннем неонатальном периоде и появлялась отсрочено в возрасте 1-2 месяцев жизни. Чаще она характеризовалась развитием синдрома вегето-висцеральных нарушений (30,2%), синдрома повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (47,2%). Во 2 группе неврологическая симптоматика выявлялась к 2-3 суткам жизни и сохранялась в той или иной степени в течение всего периода наблюдения. В большем проценте случаев отмечались проявления синдрома пирамидной недостаточности (29,6%), синдрома мышечной гипотонии или дистонии (31,7%), гипертензионно-гидроцефального синдрома (38,3%). У новорожденных 3 группы клинические проявления ПП ЦНС имели место уже к концу 1 суток жизни. Чаще отмечались судорожные состояния (27,8%) и синдром угнетения (39,4%).

Показатели пероксинитрита (ONOO-) в сыворотке крови у детей обследованных групп отражены в таблице 1. Так, у новорождённых 3 группы с проявлениями ЦИ II-III степени тяжести сывороточная концентрация ONOO- была достоверно выше показателей контрольной группы (p<0,05). У детей 2 группы с ЦИ I степени в возрасте 3-х месяцев отмечалось статистически достоверное увеличение содержания пероксинитрита в сыворотке крови по сравнению с данными контрольной группы (p<0,05).

Таблица 1.

Содержание пероксинитрита в сыворотке крови детей с перинатальным поражением ЦНС с учётом сроков возникновения и тяжести церебральных нарушений (медиана, нижний-верхний квартили нмоль\мг)

Сроки наблюдения	1 группа (n=15)	2 группа (n= 19)	3 группа (n= 18)	Контрольная группа (n= 15)	p I-II	p I-III	p II-III	p 0-1	p 0-2	p 0-3
При рождении	109,52 (73,21-132,14)	114,88 (98,81-150,60)	146,73 (115,48-171,43)	100,7 (85,22-137,54)	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
1 месяц	143,75 (119,94-183,04)	152,98 (122,62-189,29)	122,02 (91,07-135,71)	112,3 (99,4-131,55)	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
3 месяца	102,09 (93,37-130,06)	186,9 (152,38-213,10)	122,62 (75,60-186,31)	109,7 (94,86-127,62)	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
P1	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	-	-	-	-	-	-
P2	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	-	-	-	-	-	-
P3	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	-	-	-	-	-	-

Примечание к табл. 1 и 2:
p I-II – статистически обоснованные различия между 1 и 2 группами;
p I-III – статистически обоснованные различия между 1 и 3 группами;
pII-III – статистически обоснованные различия между 2 и 3 группами.
p 0-1 – статистически обоснованные различия между контрольной и 1 группами;
p 0-2 – статистически обоснованные различия между контрольной и 2 группами;
p 0-3 – статистически обоснованные различия между контрольной и 3 группами.
P1 – статистически обоснованные различия между показателями крови пуповины и в 1 месяц;
P2 – статистически обоснованные различия между показателями крови пуповины и в 3 месяца;
P3 – статистически обоснованные различия между показателями в 1 месяц и 3 месяца.

У новорожденных 1 группы сывороточная концентрация ONOO- оказалась значительно ниже по отношению к показателям 3 группы (p<0,05). Максимальные значения ONOO- обнаружены в крови у пациентов с ЦИ I степени в возрасте 1 месяца жизни. Эти показатели достоверно отличались от результатов, полученных у детей с ЦИ II-III степени (3 группа). Следует отметить, что у детей 2 группы в возрасте 3-х месяцев жизни величина сывороточной концентрации ONOO- была значительно выше по сравнению с I группой (p<0,05), но не отличалась от значений у пациентов 3 группы.

Наблюдение в динамике показало, что у детей 1 группы показатели ONOO- существенно увеличивались в возрасте 1 месяца (по сравнению с показателями крови пуповины), а в 3 месяца жизни приближались к исходным. У детей 2 группы в возрасте 1 месяца жизни отмечался рост концентрации ONOO- по сравнению с показателями крови пуповины (p<0,05), достигая максимума в 3 месяца жизни (p<0,05). В динамике наблюдения у детей 3 группы отличий не выявлено как в 1, так и в 3 месяца жизни.

Показатели сывороточной концентрации МНТФ у наблюдаемых детей с учетом сроков возникновения перинатального поражения ЦНС и тяжести церебральной патологии отражены в таблице 2.

Анализ показателей сывороточной концентрации МНТФ показал, что у новорожденных 1 и 3 групп значения МНТФ были достоверно выше контрольных значений, в то же время у новорожденных с ЦИ I степени они не отличались от нормальных значений. При этом в возрасте 1 и 3-х месяцев во всех группах имело место достоверное увеличение концентрации МНТФ в сыворотке крови по сравнению со здоровыми детьми.

В динамике наблюдения к 3 месяцам жизни уровень МНТФ достоверно повышался в каждой группе наблюдаемых детей по сравнению с исходными данными. При этом максимальное увеличение концентрации нейротрофина отмечалось у детей с отсроченной манифестацией ПП ЦНС. В этой же группе имелись достоверные отличия в показателях МНТФ в возрасте 1 и 3-х месяцев жизни, в то время как у детей с ЦИ I и ЦИ II- III степени различий не выявлено.

Таблица 2.

Содержание мозгового нейротрофического фактора (МНТФ) в сыворотке крови детей с перинатальным поражением ЦНС с учётом сроков возникновения и тяжести церебральных нарушений (медиана, нижний-верхний квартили пг/мл)

Сроки наблюдения	1 группа (n=15)	2 группа (n=19)	3 группа (n=18)	Контрольная группа (n=15)	p I-II	p I-III	p II-III	p0-1	p0-2	p0-3
1 часы	15000,0 (10890,0-20370,0)	13810,0 (10940,0-15592,0)	16250,0 (12030,0-20190,0)	12300,0 (10720,0-13330,0)	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05
1 месяц	18870,0 (16780,0-21200,0)	16765,0 (15860,0-20590,0)	20370,0 (15415,0-24440,0)	11220,0 (10560,0-11800,0)	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
3 месяца	21380,0 (18300,0-24490,0)	18400,0 (15971,0-23830,0)	19825,0 (15975,0-27220,0)	11220,0 (10560,0-11800,0)	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
P1	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	-	-	-	-	-	-
P2	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	-	-	-	-	-	-
P3	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	-	-	-	-	-	-

См. Примечание к табл. 1

Обсуждение

В результате проведенного исследования выявлены существенные изменения в продукции пероксинитрита у детей с церебральной патологией. Так при рождении высокое содержание пероксинитрита в крови пуповины имело место у новорожденных со II и III степенью ишемии, в то время как в возрасте 1 месяца этот показатель был больше у пациентов с I степенью ишемии, чем со II и III степенью ишемии в 3-х месячном возрасте, когда уровень ONOO- оказался выше относительно данных у детей с угрозой развития ПП ЦНС.

Обращает на себя внимание тот факт, что наиболее значимые изменения в содержании ONOO- обнаружены у детей 2 группы в 3-х месячном возрасте. Отклонения в продукции пероксинитрита в сыворотке крови детей данной группы является подтверждением метаболических нарушений, развивающихся к этому возрасту [5].

Следует отметить, что выявленное повышение ONOO- у новорожденных 3 группы (ЦИ II и III степени) в крови пуповины сочеталось с более тяжелыми клиническими проявлениями перинатального поражения центральной нервной системы. У пациентов с легкой степенью ЦИ при рождении отмечено нормальное содержание пероксинитрита, при этом клинические проявления перинатального поражения ЦНС были минимальны. Однако, в возрасте 3-х месяцев у данных детей этот показатель оказался повышенным относительно данных как 1, так и 3 групп.

Ранее был разработан «Способ прогнозирования степени тяжести гипоксического перинатального поражения ЦНС у новорождённых» по уровню концентрации пероксинитрита в сыворотке крови пуповины. Так, если его величина составит 133,6-258,0 нмоль/л - прогнозируют среднюю степень тяжести гипоксического поражения ЦНС, а при 259,0 нмоль/л и выше – тяжёлую степень. Точность заявляемого способа составляет 73%. Чувствительность – 71,4%, специфичность – 75% [6].

Проведенный анализ динамики содержания МНТФ в сыворотке крови у детей выявил повышение его значений, достоверно отличающихся от контрольных данных, во всех трех группах (с отсроченной манифестацией перинатального поражения мозга, с церебральной ишемией I степени и с церебральной ишемией II-III степени) в течение всего 3-х месячного срока наблюдения, за исключением нормальных значений этого показателя в пуповинной крови у детей 2 группы с ЦИ I степени. В динамике наблюдения в показателях концентрации МНТФ в сыворотке крови у всех наблюдаемых больных, перенесших перинатальное поражение мозга, отмечалось достоверное повышение его уровня в возрасте 1 и 3 месяцев жизни относительно исходных данных, при этом у детей с ЦИ I и II- III степени (2 и 3 группы соответственно) в 3-х месячном возрасте значения данных показателей практически не отличались от таковых в возрасте 1 месяца (p=0,500845 и p=0,196973 соответственно). Следует отметить, что максимальное увеличение нейротрофина (в 1,5 раза) по сравнению с исходными данными отмечено в 1 группе у детей с отсроченной манифестацией гипоксического ПП ЦНС. Возможно, это связано, с одной стороны, с прогредиентным характером течением заболевания, когда патологический процесс распространяется и на соседние нейроны, что приводит к повышению нагрузки на нервную клетку и ведет за собой стимуляцию синтеза нейротрофинов [3] . С другой стороны - до появления клинической симптоматики ПП ЦНС (1- 2 месяца жизни) эти дети не получали какую-либо терапию, в отличие от детей 2 и 3 групп. Именно в этот период назначение адекватной патогенетической терапии имеет наибольший эффект для восстановления функций поврежденных нейронов головного мозга.

При этом обращает на себя внимание отсутствие достоверно значимых различий в содержании МНТФ между клиническими группами в каждый возрастной период, за исключением показателей пуповинной крови пациентов 2 группы. Они достоверно отличались только от показателей МНТФ у детей с проявлениями ЦИ II-III степени на протяжении всего 3-х месячного периода наблюдения.

Полученные результаты убедительно свидетельствуют о том, что у всех наблюдаемых детей, перенесших пери-

натальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, имеет место активация выработки нейротрофического фактора (МНТФ) на протяжении всего 3-х месячного периода наблюдения по сравнению с контролем, при этом у детей во всех группах имело место достоверное повышение уровня мозгового нейротрофического фактора к 1-3 месяцам жизни относительно исходных данных. Это подтверждает предположение, что при гипоксически-ишемическом повреждении нервных клеток выработка нейротрофинов увеличивается по типу адаптивного компенсаторного механизма.

Заключение

У детей с перинатальными поражениями ЦНС выявлено в сыворотке крови достоверное повышение пероксинитрита, обладающего выраженными оксидантными свойствами и способного повреждать нейроны головного мозга.

Постепенное увеличение показателей нейротрофина в динамике наблюдения свидетельствуют о повышении синтеза трофических факторов, активации компенсаторных механизмов, что отражает онтогенетические особенности нервной системы новорожденного – повышенную потребность в нейротрофическом обеспечении необходимых для роста и созревания нейронов, установления синаптических контактов, процессов миелинизации нервных волокон [3, 7].

Предлагаемый иммунобиохимический мониторинг изменений в продукции фактора нейротоксичности (пероксинитрита) и фактора нейропротекции (МНТФ) на ранних этапах развития церебральной патологии позволяет определять степень тяжести заболевания и эффективность проводимой терапией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голосная Г.С. Нейрохимические аспекты патогенеза гипоксических поражений мозга у новорожденных. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2009. – 128 с.
2. Степуро Т.П., Зинчук В.В. Влияние нитрозоцистеина на кислородсвязывающие свойства крови //Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия биологических наук. – 2012. - №2. - С. 83-86.
3. Гомазков О.А. Нейротрофическая регуляция и стволовые клетки мозга. – М.: Издательство Икар, 2006. – 332 с.
4. Созаева Д. И., Бережанская С. Б., Уровень нейротрофического обеспечения у новорождённых с церебральной ишемией //IX Российский конгресс. Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии. Материалы конгресса. – Москва, 2010, – с. 209.
5. Патент РФ № 2463603, 10.10.2012.
6. Афонин А.А., Логинова И.Г., Друккер Н.А. Роль оксида азота и пероксинитрита в развитии перинатальных гипоксически-ишемических поражений ЦНС у новорождённых детей //Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. URL:http://www.science-education.ru/108-8638 (Дата обращения: 20.07.2013)
7. Одинак М.М., Цыган Н.В. Факторы роста нервной ткани в центральной нервной системе. – СПб.: Наука, 2005. – 157 с.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 618.14:618.36+618.2-293

Т.Л. Боташева, В.А. Линде, Н.В. Ермолова, О.Д. Саргсян, Н.А. Рогова

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ СОСУДИСТО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РОСТА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА ПЛОДА

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail:secretary@rniiap.ru

Цель: изучение особенностей системы сосудисто-эндотелиальных факторов роста в динамике физиологической беременности в зависимости от пола плода.

Материалы и методы: обследовано 107 женщин с физиологическим течением беременности, из них 52 женщины с плодами мужского пола, 55 - с плодами женского пола. Исследовали уровень сосудисто-эндотелиальный фактор роста, фактор роста плаценты, ЭФР, эндотелин-1 и ФНО-α во I, II и III триместрах в зависимости от фактора «пол плода».

Результаты: выявлены достоверные различия этих показателей у беременных, вынашивающих мальчиков и девочек в зависимости от срока гестации. Установлены достоверные отличия в функционировании системы сосудисто-эндо-

телиальных факторов роста с учетом пола плода, свидетельствующие о существовании системных предпосылок к ее анатомо-функциональной гетерохронии.

Заключение: при физиологическом течении беременности для каждого триместра характерно определенное соотношение абсолютных уровней полипептидов (СЭФР, ФРП, ЭТ-1 и ФНО-α). Выявлены достоверные отличия их уровней в зависимости от пола плода.

Ключевые слова: физиологическая беременность, система сосудисто-эндотелиальных факторов роста (СЭФР, ФРП, ЭТ-1 и ФНО-α), маточно-плацентарно-плодовый комплекс, пол плода.

T.L. Botasheva, V.A. Linde, N.V. Ermolova, O.D. Sargsyan, N.A. Rogova

PECULIARITIES OF VASCULO-ENDOTHELIAL GROWTH FACTORS' SYSTEM IN PHYSIOLOGICAL PREGNANCY IN DEPENDENCE ON FETAL SEX

Rostov-on-Don research institute of obstetrics and pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: Secretary@rniiap.ru

Purpose: To investigate the peculiarities of vasculo-endothelial growth factors' system in physiological pregnancy in dependence on fetal sex.

Material and Methods: We studied 107 women with physiological pregnancy, 52 with male fetuses, 55 with female. We studied the levels of vasculo-endothelial growth factor, placental growth factor, endothelial growth factor, endothelin-1, tumor necrosis factor-a levels in women in 1, 2 and 3 trimesters of pregnancy in dependence on factor "fetus sex".

Results: We revealed significant differences of these indices in women with male and female fetuses in dependence on gestational age. We detected significant differences in the function of vasculo-endothelial growth factors' system in dependence on fetal sex, indicating the existence of systemic preconditions to its anatomical and functional heterochronys.

Summary: There is a certain ratio of the absolute levels of the studied polypeptides in physiological pregnancy for each trimester. There were significant differences in their levels of sex of the fetus

Keywords: physiological pregnancy, vasculo-endothelial growth factors' system, hystero-placental-fetal complex, fetus sex.

Введение

В последние годы системе сосудисто-эндотелиальных факторов роста уделяется большое внимание, поскольку от ее функционирования в значительной степени зависит жизнеобеспечение маточно-плацентарно-плодового комплекса, в сосудистой системе которого, а именно в участке имплантации, запускается важнейший биологический процесс, получивший название «ангиогенез» [1]. Именно с ангиогенезом связано нормальное развитие сосудистой сети и формирование плаценты. Отклонения в формировании сосудистой сети являются ведущим патогенетическим компонентом в патогенезе основных акушерских осложнений [2].

Исследования последних лет показали, что развитие беременности невозможно без четкого функционирования плацентарной сосудистой системы, формирование которой регулируется, наряду с другими внутриклеточными компонентами, факторами роста (сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР); фактора плацентарного роста (ФПР); эндотелина 1 (ЭТ-1) и фактора некроза опухоли α (ФНО-α). Изменение продукции последних является универсальным патогенетическим механизмом развития основных осложнений беременности [1].

В концепции о функциональной системе «мать-плацента-плод» (ФСМПП) не учитывается важный аспект. Подсистема «плод» является носителем генетически детерминированного признака – пола плода, значение которого в формировании особенностей течения беременности представляет большой научный интерес. Пол плода может быть по праву признан проявлением эволюционно детерменированной видовой стереоизомерии Человека [3].

Существует большое количество научно-исследовательских работ, посвящённых влиянию пола плода на многие аспекты беременности. Общеизвестным является факт, что мужской пол плода является фактором риска для неблагоприятного исхода беременности, а у плодов женского пола чаще регистрируется благоприятное течение перинатального периода и реже наступают преждевременные роды.

Цель исследования: изучение особенностей системы сосудисто-эндотелиальных факторов роста в динамике физиологической беременности в зависимости от пола плода.

Материалы и методы

Обследовано 107 женщин с физиологическим течением беременности, наблюдавшихся в поликлиническом отделении ФГБУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» по системе «Акушерский мониторинг»; из них 52 женщины с плодами мужского пола, 55 беременных – с плодами женского пола.

Исследование параметров биометрии и пола плода осуществляли при помощи двумерного ультразвукового и доплерометрического исследования (УЗ-прибор «Toshiba

(Ecocee) SSA-340» (Япония), 3,5 МГц, с цветным допплеровским картированием (регистрационное удостоверение ФС № 2005/1686). Определение уровня СЭФР; ФПР; эпидермального фактора роста (ЭФР); ЭТ-1 и ФНО-α осуществляли при помощи иммуноферментного анализа с помощью прибора «TECAN» фотометр sunrise (производитель Tecan Austria GmbH Австрия) в I, II и III триместрах беременности.

Результаты и обсуждение

Обнаружено, что в I триместре имеет место двукратное увеличение концентрации сосудисто-эндотелиального фактора роста по сравнению с небеременными, у которых этот показатель, по данным А.В. Орлова [1], составляет 4,2±0,1 пг/мл. Аналогичный уровень СЭФР обнаружен во II триместре гестации. Сопоставление содержания СЭФР в сыворотке крови женщин I и II триместров с показателями, характерными для III триместра физиологической беременности, свидетельствует о росте его величины соответственно в 6,7 и 5,4 раза. Выявленный более чем двукратный рост продукции СЭФР в I триместре относительно данных у небеременных женщин обусловлен, очевидно, потребностями, необходимыми для нормально развивающейся беременности, когда происходит формирование сосудистой сети матки, плаценты и плода. Участие СЭФР в развитии кровеносных сосудов эмбриональных тканей осуществляется при его взаимодействии с рецептором. Подтверждением реализации одного из важнейших механизмов регуляции этого процесса является наличие рецепторов с высокой степенью аффинности к СЭФР только у эндотелиоцитов, в отличие от других ангиогенных элементов [4,5].

В зависимости от градации «пол плода» было выявлено, что уровень СЭФР, по мере прогрессирования беременности, увеличивался как у матерей с плодами мужского пола, так и женского (во II триместре - 32,8 и 48,0 пг/мл соответственно, в III триметре — 51,6 и 59,6 пг/мл соответственно). Обращает на себя внимание, что уровень СЭФР у матерей женского пола во II триместре - на 31,5 %, а в III триместре – на 13,4 % выше, чем у беременных с плодами мужского пола (табл. 1).

Таблица 1

Содержание факторов роста и эндотелина-1 (пг/мл) в сыворотке крови женщин с физиологической беременностью (M±m)

	Физиологическая беременность				
	I триместр	II триместр		III триместр	
		Женский пол	Мужской пол	Женский пол	Мужской пол
ФПР	192,8 ± 12,2	354,3 ± 15,0*	260,3± 14,1*♦	637,4±39,0*	380±32,1* ♦
СЭФР	8,9 ± 0,8	48,0 ± 0,3*	32,8 ± 0,6* ♦	59,6 ± 4,2*	51,6 ± 3,9*
ЭТ-1	1,4 ± 0,2	3,1 ± 0,4*	3,72 ± 0,5*	4,83 ± 0,2*	3,78 ± 0,35* ♦
ФНО-α	37,15 ± 7,4	68,40 ± 4,9*	66,40± 4,1*	54,5±9,0*	68,4±8,6*

Примечание:
* - достоверность отличий в рамках одного пола в динамике беременности
♦ - достоверность отличий показателей между мужским и женским полом в рамках одного триместра

Следует подчеркнуть, что увеличение продукции СЭФР у женщин при наступлении беременности относительно небеременных, можно полагать, также обусловлено усиленным формированием сосудистой сети хориона. В то же время, при пролонгировании периода гестации (I и II триместры) по мере улучшения кровоснабжения маточно-плацентарного ложа и повышения уровня кислорода в межворсинчатом пространстве, снижается уровень гипоксемии и, соответственно, снижается экспрессия СЭФР [5,6], что и наблюдается в первой половине беременности как необходимое условие для развития плодного яйца и эмбриона. Данный этап внутриутробного существования плода происходит в условиях крайне низкого содержания кислорода [1]. Идентичный уровень СЭФР в сыворотке крови женщин в I и II триместрах физиологической беременности демонстрирует наличие стабилизации процессов оксигенации, необходимой для этих сроков гестации. Пол плода определяет более интенсивную деятельность СЭФР на всех этапах физиологической беременности у матерей девочек.

Что касается показателей СЭФР в III триместре беременности, то, как указывалось выше, обнаружен особенно значимый его рост как относительно I, так и II триместров, достигающий более чем шестикратного увеличения по сравнению с I и более пятикратного – со II триместром, также более выраженный в случае женского пола плода. Эти данные представляют особый интерес, так как позволяют подтвердить разработанное Орловым А.В. [1] положение о «периоде прогрессирующей физиологической гипоксемии» в развитии внутриутробного плода. Такая высокая степень продукции СЭФР в III триместре беременности обусловлена, по-видимому, нарастанием гипоксемии, следствием которой в этом случае является генерация HIF (гипоксией-индуцируемого фактора), контролирующего в процессе эмбриогенеза васкуляризацию [7]. В этот период прогрессирования беременности (III триместр) наблюдается соответствие кислородного режима внутриутробного плода показателям в 14-15 недель физиологически протекающей беременности [1]. Этот факт убеждает в существовании «прогрессирующей гипоксемии», необходимой для инициации плодом родовой деятельности. Можно полагать, что в основе изменения сосудистого сопротивления, обусловливающего «физиологическую гипоксемию» в этот период, лежат метабо-

лические процессы с участием СЭФР. Данный полипептид контролирует активность эндотелинпревращающего фермента (ЭПФ), чем достигается синтез самого мощного вазоконстриктора – эндотелина-1. В этом сроке физиологической беременности нами обнаружено пятикратное увеличение содержания в сыворотке крови женщин СЭФР, а также нарастание ЭТ-1 в 3,45 раза относительно показателей I триместра. В зависимости от градации «пол плода» установлено, что содержание ЭТ-1 в сыворотке крови у беременных с плодами женского пола по мере прогрессирования беременности увеличивался (3,1 и 4,8 пг/мл соответственно), тогда как в случае мужского пола практически не менялся (во II триместре беременности 3,72 и 3,78 соответственно). Если учесть важную роль ЭТ-1 в регуляции функции тонуса кровеносных сосудов [8], то становится очевидной метаболическая целесообразность увеличения продукции этого полипептида при физиологическом течении беременности уже во II триместре и сохранения ее на данном уровне в III триместре преимущественно у беременных с плодами женского пола.

Известно, что в период имплантации и плацентации имеет место высокий уровень пролиферации и дифференциации клеток. Различные факторы роста включены в этот процесс и контролируют его на различных уровнях развития плаценты. В связи с этим формирование плаценты можно представить как серию скоординированных реакций различных клеток, регулируемых локальными регуляторными медиаторами. Среди последних существенная роль отводится ФПР, которому принадлежит приоритет в становлении и развитии плацентарного кровообращения, а также функционировании фетоплацентарного комплекса [1,9]. В зависимости от пола выявлено, что как в случае мужского, так и в случае женского пола по мере прогрессирования беременности отмечается прирост уровня ФРП на 31,5% и 44,4% соответственно. Однако уровень ФПР в зависимости от срока был во II триместре на 26,6%, а в третьем триместре на 40,3% выше у матерей девочек (табл. 1).

Значительный рост ФРП в процессе прогрессирования беременности, несомненно, обусловлен интенсивным ростом клеточных структур плаценты, который должен быть скоординирован с развитием сосудистой системы, определяющимся формированием капилляров ворсин на фоне инвазии трофобласта [10]. Регуляция данных процессов осуществляется при непосредственном взаимодействии ФПР с Flt-1 (тирозинкиназа) рецептором, либо путем активации СЭФР [8]. Это позволяет поддерживать СЭФР в высокодиффузном состоянии, увеличивая, таким образом, его ангиогенный эффект. Известно, что значительный рост продукции ФПР до 28 недель физиологически протекающей беременности отражает соответствующее увеличение объема плацентарного кровообращения. В нашем наблюдении отмечается увеличение содержания ФПР в сыворотке крови беременных со II триместра, сохраняющееся и в III триместре, более выраженное у беременных с плодами женского пола. Следовательно, можно констатировать, что выявленный характер динамики ФПР в процессе нормально прогрессирующей беременности обеспечивает необходимые метаболические реакции с его участием, особенно у беременных с плодами женского пола. Неравнозначные изменения продукции СЭФР и ФПР у женщин с плодами мужского и женского пола в течение физиологического гестационного периода указывают на преобладание роли того или иного фактора роста в регуляции сосудистой системы на определенных этапах его развития.

При физиологически протекающей беременности в I триместре содержание ФНО-α в сыворотке крови оказалось в 2 раза ниже, чем у небеременных женщин; у которых оно составило 84,9±3,6 пг/мл. Во II триместре экспрессия данного цитокина превышала таковую в первом в 1,6 раза, а в III триместре - в 1,45 раза. Такой характер продукции ФНО-α в процессе прогрессирования беременности, очевидно, обусловлен необходимостью обеспечения формирования соединительнотканного компонента хориона путем поддержания необходимой активности коллагеназы, в индукции которой участвует ФНО-α [1]. В зависимости от пола плода выявлено снижение этого показателя у матерей девочек по мере прогрессирования беременности (68,4 пг/мл и 54,5 пг/мл соответственно), тогда как у матерей мальчиков, напротив, обнаружено его повышение (66,4 пг/мл и 68,4 пг/мл соответственно).

Выводы

При физиологическом течении беременности для каждого триместра имеет место определенное соотношение абсолютных уровней изученных полипептидов. Самые высокие количественные характеристики отмечены для ФПР в каждом из трех триместров, наиболее низкие – для ЭТ-1. У беременных с плодами женского пола регистрируется более выраженная функциональная активность системы СЭФР с самых ранних этапов беременности и вплоть до родов, что, с одной стороны, свидетельствует о более выраженном анатомо-функциональном «запросе» со стороны маточно-плацентарно-плодового комплекса, а с другой стороны - свидетельствует о существовании отличий в интенсивности функциональных процессов в самой плаценте при данном виде полового диморфизма на всех этапах беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Орлов, А.В. Скрининговые маркеры физиологической и осложненной беременности: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.01 / А.В. Орлов Александр Владимирович. – Ростов н/Д, 2006. – 47 с.
2. Nanno, J.H. Plasma nitric oxide metabolite levels are decreased in preeclamptic women complicated with fetal distress / J.H. Nanno, N. Sagawa, H. Itoh et al. // Prenat. Neonat. Med. – 1998. – Vol. 3. – P. 222–226.
3. Геодакян, В.А. Роль полов в передаче и преобразовании генетической информации. / В.А. Геодакян // Пробл. передачи информ. - 1965. - Т. 1, № 1. - С. 105—112.
4. Jakeman, L.B. Axonal projections between fetal spinal cord transplants and the adult rat spinal cord: a neuroanatomical tracing study of local interactions / L.B. Jakeman, P.J. Reier // J. Comp. Neurol. – 1991. – Vol. 307. – P.311–334.
5. Jakeman, L.B. Binding sites for vascular endothelial growth factor are localized on endothelial cells in adult rat tissues / L.B. Jakeman, J. Winer, G.L. Bennett et al. // J. Clin. Invest. – 1992. – Vol. 89. – P. 249–253.
6. Lyall, F. Transforming growth factor-beta expression in human placenta and placental bed in third trimester normal pregnancy, preeclampsia, and fetal growth restriction / F. Lyall, H. Simp-

son, J.N. Bulmer et al. // Am. J. Pathol. – 2001. – Vol. 159, N 5. – P. 1827–1838.
7. Fedefe, A.O. Regulation of Gene Expression by the Hypoxia-inducible Factors / A.O. Fedefe, L.W. Murray, D.J. Peet // Molecular Interventions. –2002. – Vol.2. – P.229–243.
8. Гомазков, О.А. Система эндотелиновых пептидов: механизмы кардиоваскулярных патологий / О.А. Гомазков // Вопр. мед. химии. – 1999. – Т. 45, № 4. – С. 290–303.
9. Kurz, H.A. New panoptic stain for developmental biology - the mouse placenta paradigm / H.A. Kurz, D. Wittekind // Ann. Anat. – 2001. – Vol.173, N 5. – P. 437–441.
10. Clark, D.E. Comparison of expression for placenta growth factor, vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-B and VEGF-C in the human placenta throughout gestation / D.E. Clark, S.K. Smith, D. Licence et al. // J. Endocrinol. – 1998. – Vol. 159. – P. 459–467..

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 616.831-055.2+612.115+618.2

Т.Л. Боташева, В.А. Линде, Е.А. Капустин, В.В. Баринова, Л.В. Каушанская

ПОКАЗАТЕЛИ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ ЖЕНЩИН ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА ПЛОДА

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail:secretary@rniiap.ru

Цель: изучение особенностей свертывающей системы крови женщин на различных этапах физиологической беременности в зависимости от пола плода.

Материалы и методы: 259 коагулограмм женщин с физиологическим течением беременности в I, II и III триместрах, без патологии системы крови. 116 женщин вынашивали плод женского пола (I группа), 143 – плод мужского пола (II группа). Использованы следующие методы: клинические, клинико-лабораторные, биохимические.

Результаты: в проведенных исследованиях установлены различия в функционировании отдельных звеньев системы гемостаза в динамике физиологической беременности. У женщин, вынашивающих плод мужского пола, обнаружено более выраженное напряжение коагуляционного звена гемостаза, особенно во II триместре беременности, по сравнению с матерями плодов женского пола.

Заключение: полученные результаты свидетельствуют о существовании определенных отличий в функционировании системы гемостаза на различных этапах физиологической беременности в зависимости от пола плода: у женщин с плодами мужского пола отмечается более выраженная интенсивность свертывающего звена системы гемостаза (в пределах диапазона нормативных значений) в течение всего срока беременности.

Ключевые слова: физиологическая беременность, свертывающая система крови беременных, коагулограмма, пол плода.

T.L. Botasheva, V.A. Linde, Ye.A. Kapustin, V.V. Barinova, L.V. Kaushanskaya

WOMEN BLOOD COAGULATIVE SYSTEM INDICES IN PHYSIOLOGICAL PREGNANCY IN DEPENDENCE ON FETUS' SEX

Rostov-on-Don research institute of obstetrics and pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: Secretary@rniiap.ru.

Purpose: To study the features of the blood coagulation system of women at various stages of normal pregnancy, depending on the sex of the fetus.

Material and Methods: Retrospective evaluation of blood coagulation in 259 women with physiological pregnancy in I, II and III trimester with no abnormalities of the blood was conducted. Of these, 116 women had female fetuses (I group), 143 - male fetuses (II group). Methods: The clinical, clinical laboratory, biochemical.

Results: We found that with increasing gestational age the increased activity of coagulative hemostasis was noted in both

clinical groups, but the rate of these changes was higher and reached a maximum in II trimester in women with a male fetus, whereas in women with female fetus pace of these changes was less pronounced.

Summary: These results indicate the existence of differences in the «functional behavior» of individual components of the system of hemostasis in various stages of physiological pregnancy. In women with male fetuses we revealed higher coagulation readiness in physiological pregnancy, indicating the tension of coagulation system in this variant of sexual dimorphism.

Keywords: physiological pregnancy, blood coagulative system in pregnancy, coagulation, sexual dimorphism.

Введение

Интегративные процессы в функциональной системе «мать – плацента – плод» в значительной степени зависят от характера пола плода. Пол плода является генетически детерминированным фактором, влияющим на формирование определенных отличий в функционировании различных звеньев этой системы [1,2]. В литературе имеются данные о том, что для беременных, вынашивающих плод мужского пола, характерна большая частота преждевременных родов и преждевременного излития околоплодных вод, чем для беременных плодами женского пола [3]. Беременные плодами мужского пола имеют большую предрасположенность к преждевременному излитию околоплодных вод, вызванных наличием инфекционного агента, в то время как для женщин, вынашивающих девочек, характерны преждевременные роды, сопровождающиеся гипертензией [4,5]. Хроническая фетоплацентарная недостаточность значительно чаще сопровождает течение беременностей с плодами мужского пола, чем женского, что может быть объяснено нарушением инвазии трофобласта в результате иммунного ответа со стороны материнского организма [6]. Хотя половая принадлежность плодов, по-видимому, может запускать различное течение внутриутробного периода и влиять на исходы беременности [3], точные механизмы этого явления остаются недостаточно изученными на сегодняшний день. В особой мере это касается системы крови беременных, которая является физиологическим и биохимическим «зеркалом» большинства функциональных процессов в женском организме. Кроме того, именно подсистеме гемостаза отводится одна из ведущих ролей в формировании гестационной адаптивности и резистентности [7]. Основная функциональная направленность свертывающей системы крови ориентирована на поддержание оптимального уровня трансплацентарного обмена и профилактику возможных кровотечений во время беременности и родов, которая достигается усилением активности коагуляционного звена гемостаза [7,8]. В последние годы для оценки состояния свертывающей системы крови в динамике физиологической беременности широкое распространение получило определение активированного частично тромбопластинового времени, протромбинового времени, фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов, международного нормализованного отношения, протромбинового индекса, числа тромбоцитов, времени свертывания, уровня Д-димера. Установление уровня Д-димера в венозной крови женщин является одним из наиболее эффективных методов диагностики нарушений в системе гемостаза [7,8]. Согласно данным литературы, Д-димер представляет продукт распада фибрина, небольшой фрагмент белка, присутствующий в крови после разрушения тромба и состоящий из двух соединяющихся D фрагментов белка фибриногена, уровень которого постепенно возрастает и к моменту родов может превышать исходный в 3-4 раза. Значительное (в 5-10 раз) повышение уровня Д-димера наблюдается у женщин с патологически протекающими беременностью и родами (привычное невынашивание, гестоз, преждевременная отслойка плаценты).

Цель исследования: изучение особенностей свертывающей системы крови женщин на различных этапах физиологической беременности в зависимости от пола плода.

Материалы и методы

Проведена ретроспективная оценка 259 коагулограмм женщин с физиологическим течением беременности в I, II и III триместрах, без патологии системы крови. 116 женщин вынашивали плод женского пола (I группа), 143 – плод мужского пола (II группа). Пол плода определяли при помощи двумерного ультразвукового сканирования (Sono Site Micro Maxx – США, регистрационный №29405/152). Показатели гемостаза - гемоглобин, гематокрит, эритроциты, скорость оседания эритроцитов - определяли с помощью автоматического гематологического анализатора «CellacF» МЕК – 8222 J/K – Япония, регистрационный №2004/365; фибриноген, тромбоциты, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, тромбиновое время, протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) - с помощью коагулометра ACL – 9000, США, регистрационный №2002/656.

Результаты и обсуждение

В процессе анализа данных в I триместре беременности в зависимости от градации «пол плода» достоверно отличались показатели ПТИ ($p<0,0114$), с преобладанием численных значений у женщин, вынашивающих девочек (109%и 102% соответственно) (табл.1), что свидетельствовало о более раннем по времени запуске процесса свертывания (в пределах коридора нормы).

По мере увеличения срока беременности повышение активности свертывающего звена системы гемостаза отмечалось в обеих клинических группах, однако скорость этих изменений в динамике беременности достигала максимума уже во II триместре у женщин с плодами мужского пола по сравнению с матерями девочек.

Из всех анализируемых показателей свертывающей системы с учетом полового диморфизма во II триместре беременности достоверно отличались показатели Д-димера (в пределах коридора нормы): его уровень был выше на 37% у женщин с плодами мужского пола (339 нг/мл и 250 нг/мл соответственно, $p=0,0013$) (табл. 1). Достоверно также отличались показатели времени свертывания

Таблица 1

Показатели свертывающей системы крови при физиологической беременности в зависимости от пола плода

Показатель	I триместр		p
	беременные с плодами женского пола	беременные с плодами мужского пола	
Д-димер	146,89 [96,0-216,0]	231,55 [100,0- 275,0]	0,327322
АЧТВ	31,3 [29,3-34,1]	32,02 [29,4-33,6]	0,679221
Протромбиновое время	14,89 [13,9-16,8]	16,07 [15,6-17,2]	0,051109
Тромбиновое время	14,98 [14,6-15,6]	14,99 [14,6-15,6]	0,834067
Фибриноген	3,4 [3,1-3,4]	3,3 [3,1-3,3]	0,321657
РФМК	4,59 [4,0-5,0]	4,5 [4,0-5,0]	0,523972
МНО	0,94 [0,86-1,03]	0,98 [0,9-1,0]	0,175765
ПТИ	109,0[101,0-116,0]	102,5 [98,5-105,0]	0,011435
Тромбоциты	247 [210,0-282,0]	270,0 [215,0-289,0]	0,732318
Время свертывания начало	3,2 [3,1-3,4]	3,44 [3,1-4,0]	0,393020
Время свертывания конец	3,7 [4,1-4,1]	3,96 [3,4-4,3]	0,349318
	II триместр		
Д-димер	250,96[150,7-311]	399,02 [197,7-600,5]	0,001296
АЧТВ	31,01[29,15-33]	32,19[29,1-35,3]	0,126397
Протромбиновое время	14,53[12,9-16,3]	15,00 [14,5-16,3]	0,716307
Тромбиновое время	15,40[14,6-16,1]	15,07 [14,8-15,6]	0,805838
Фибриноген	3,98[3,2-3,6]	3,60 [3,2-3,6]	0,764621
РФМК	5,33[4,5-5,8]	5,07 [4,5-5,5]	0,161924
МНО	0,90[0,85-0,95]	0,93[0,8-1,0]	0,220392
ПТИ	112,94[104-121,2]	110,10 [102-117]	0,299799
Тромбоциты	240,50[195-277,2]	247,79 [204-289,7]	0,675296
Время свертывания начало	3,30[3-3,56]	3,53 [3,1-4,0]	0,035495
Время свертывания конец	3,74[3,25-4,1]	4,01[3,55-4,3]	0,032480
	III триместр		
Д-димер	300,0[221,5-356,0]	400,5[298-490,0]	0,000492
АЧТВ	30,36 [28,3-32,5]	31,6[29,0-35,3]	0,310357
Протромбиновое время	14,04 [11,0-15,85]	16,608[15,3-16,9]	0,000533
Тромбиновое время	15,59 [14,9-16,0]	14,82[14,7-15,3]	0,122523
Фибриноген	4,19 [3,3-3,9]	4,17[3,3-3,6]	0,401431
РФМК	5,71 [5,0-6,5]	7,65[4,5-5,5]	0,323414
МНО	0,88 [0,83-4,93]	0,91 [0,8-0,9]	0,078625
ПТИ	115,14 [107-122,5]	107,92 [101,0-112,5]	0,002322
Тромбоциты	207,5 [189,0-225,5]	231,5 [201,5-253,0]	0,005297
Время свертывания начало	3,1[3,0-3,3]	3,4 [3,1-4,1]	0,001720
Время свертывания конец	3,5[3,5-4,0]	4,1 [4,0-4,4]	0,000007

по Сухареву, с более поздним запуском и более продолжительным временем (в пределах коридора нормы) в случае мужского пола плода: у женщин с плодами мужского пола время свертывания составило 0,48 мин. (начало свертывания через 3,53 мин., окончание – через 4,01 мин.); у беременных с плодами женского пола время свертывания составило 0,44 мин. (начало - через 3.30 мин., окончание – через 3,74 мин.) (табл. 1). В III триместре беременности по фактору «пол плода» также достоверно отличались показатели Д-димера, с преобладанием средних значений у беременных с плодами мужского пола (400 нг/мл и 300 нг/мл соответственно, $p < 0,0005$). При анализе времени свертывания по Сухареву средняя его продолжительность у матерей мальчиков была практически в 2 раза дольше (0,7 мин. и 0,4 мин. соответственно); более поздним было и время начала свертывания у матерей мальчиков (начало свертывания через 3,5 мин., окончание – через 4,1 мин.; у беременных с плодами женского пола начало через 3,1 мин., окончание – через 3,5 мин.). Более поздний запуск свертывания у беременных с плодами мужского пола

подтвержден показателями ПТИ (115,14%и 107,92% соответственно, p< 0,0023). По мере приближения срока родов статистически достоверно отличалось и число тромбоцитов с преобладанием средних значений также у беременных с плодами мужского пола (207,5х109 и 231,5х109 соответственно, p<0,0053). Протромбиновое время было также больше у беременных с плодами мужского пола (16 сек. и 14 сек. соответственно, p<0,0005) (табл. 1).

Выводы

В результате проведенных исследований установлены различия в функционировании отдельных звеньев системы гемостаза в динамике физиологической беременности. У женщин, вынашивающих плод мужского пола, обнаружено более выраженное напряжение коагуляционного звена гемостаза, особенно во II триместре беременности, по сравнению с матерями плода женского пола. Разница в показателях свертывающей системы крови в зависимости от полового диморфизма свидетельствует о существовании определенных отличий в функциональном «запросе» со стороны плодов мужского и женского пола к системе гемостаза материнского организма и «структурно-функциональном следе», оставляемого плодами различного пола. По-видимому, меньшая адаптивность мальчиков во внутриутробном периоде онтогенеза [3] в рамках функциональной системы «мать-плацента-плод» и большая вероятность развития плацентарной дисфункции у их матерей требует большего напряжения коагулационного звена гемостаза, формирования микротромбов, что отражает потенциальную «системную готовность» в профилактике кровотечений в маточно-плацентарно-плодовом комплексе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боташева, Т.Л. Сравнительный анализ влияния полового диморфизма на адаптационные особенности функциональной системы «мать-плацента-плод». / Т.Л. Боташева, Е.С. Емельяненко, Е.Б. Гудзь, В.В. Баринова, В.С. Гимбут //XXI съезд физиологического общества имени И.П. Павлова.- Москва – Калуга, 2010.- С. 82.
2. Радзинский, В.Е. Актуальные проблемы современного акушерства (по материалам XVIII конгресса FIGO. 2006) / В.Е. Радзинский, А.Н. Гордеев // Акуш. и гин. – 2007. – №6. – С. 83–85.
3. Di Renzo, G.C. Does fetal sex affect pregnancy outcome? / G.C. Di Renzo, A. Rosati, R.D. Sarti, L. Cruciani, A.M. Cutuli. // Gend Med. – 2007. – №4(1). – P.19-30.
4. Hesketh, T. Abnormal sex ratios in human populations: causes and consequences //Proc Natl Acad Sci U S A. - 2006.- V.103(36). – P.13271-5.
5. Knippel, A.J. Role of fetal sex in amniotic fluid alphafetoprotein screening //Prenatal Diagnosis. - 2002. - Volume 22, Issue 10. – P. 941–945.
6. Salafia, C.M. Clinical correlations of placental pathology in preterm pre-eclampsia / C.M. Salafia, J.C. Pezzullo, A. Chidini // Placenta. - 1998. - Vol. 19. - №1.- P. 67-72.
7. Серов, В.Н. Неотложные состояния в акушерстве. // В.Н. Серов, Г.Т. Сухих, И.И. Баранов, А.В. Пырегов, В.Л. Тютюнник, Р.Г. Шмаков. - М., 2011.- 775с.
8. Момот, А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / А.П. Момот. – СПб., 2006.- 208с.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 616-08-035+796.01:612+618.17

Т.Л. Боташева, А.В. Рожков, В.В. Авруцкая, В.В. Васильева, М.Г. Шубитидзе

АДАПТАЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ В ПЕРИОМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕРЕОФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЖЕНСКОГО ОРГАНИЗМА

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail:secretary@rniiap.ru

Цель: изучение функции системы внешнего дыхания и ее интеграции с сердечно-сосудистой системой у женщин с различным латеральным профилем асимметрий в перименопаузальном периоде.

Материалы и методы: обследованы 173 женщины: 56 в позднем репродуктивном (I группа), 62 – в пременопаузальном (II группа), 56 – в постменопаузальном (III группа) периодах. Методы: тест Аннет, спирография, эхокардиогрфия.

Результаты: Обнаружено снижение эффективности функционирования системы внешнего дыхания у женщин с

амбидекстральным (с преобладанием левых признаков) фенотипом по мере увеличения возраста, что свидетельствует о меньшей адаптивности этой конституциональной подгруппы.

Заключение: процессы адаптивности и резистентности в динамике возрастных периодов онтогенеза, особенно на этапе «угасания» репродуктивной функции, в значительной степени модулируются стереоизомерией женского организма.

Ключевые слова: перименопаузальный и репродуктивный период, система внешнего дыхания, спирография, стереоизомерия женского организма.

T.L. Botasheva, A.V. Rozhkov, V.V. Avrutskaya, V.V. Vasilyeva, M.G. Shubitidze

ADAPTATIONAL PECULIARITIES OF EXTERNAL BREATH SYSTEM IN PERIMENOPAUSAL PERIOD IN DEPENDENCE ON STEREOFUNCTIONAL ORGANIZATION OF WOMAN ORGANISM

Rostov-on-Don research institute of obstetrics and pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: Secretary@rniiap.ru.

Purpose: To study the function of external respiration and its integration with the cardiovascular system in women with different lateral profile asymmetries in perimenopausal period.

Materials and methods: We examined a total of 173 women: 56 in late reproductive (I group), 62 - in premenopausal (II group), and 56 - in postmenopausal (III group) periods. We used Annet's test, echocardiography, spirography.

Results: We detected the decrease of the efficiency of external breath system in women with ambidekstral phenotype with a predominance of left signs with increasing age, indicating a lower resistance and adaptability of this constitutional subgroups.

Summary: The investigations revealed that the processes of adaptability and resistance in the dynamics of age periods of ontogeny, especially during the «extinction» of the reproductive function is largely modulated by stereoisomerization of female body.

Key words: perimenopausal and reproductive period, system of external breath, spirography, stereoizomery of woman organism.

Введение

Несмотря на значительные успехи медицины, достигнутые в последние десятилетия в области возрастной физиологии и гинекологии, все чаще отмечается патологическое течение перименопаузального периода примерно у 50% женщин в популяции; у 65-70% этот период протекает с климактерическими нарушениями (КН) в виде климактерического синдрома и различных соматических осложнений, обусловленных эстрогендефицитным состоянием. КН в перименопаузе сопровождаются нейровегетативными, эндокринно-метаболическими и психоэмоциональными нарушениями, обусловливающими снижение качества жизни женщин [1,2]. По данным некоторых авторов для КН характерен полиморфизм различных соматических вегетативных и психоэмоциональных отклонений [3], сопровождающихся кардиореспираторной дисфункцией [2,4]. Однако специфика их протекания в значительной степени определяется конституциональными особенностями женщин [2]. К их числу следует отнести стереофункциональную организацию женского организма и его репродуктивной системы. Данные ряда авторов свидетельствуют о том, что особенности течения перименопаузы во многом определяются адаптивностью и резистентностью женского организма [5,6,7]. В свою очередь, формирование адаптационной специфики зависит от функционирования репродуктивной системы, которое основывается на принципе «симметрии-асимметрии» [5,6].

До наступления первой беременности в норме у женщин репродуктивного возраста ежемесячно формируется фолликулярно-овуляторная функциональная система, представленная одним доминантным яичником [5]. При огромной функциональной нагрузке на женский репродуктивный аппарат - за 40-45 лет функционирования яичников происходит 480-540 овуляций, наибольшее их число приходится на правый яичник. На уровне центра эти процессы представлены функционированием и доминированием височно-теменной коры контрлатерального по отношению к яичнику полушария мозга [5]. Ежемесячный, циклически повторяющийся латерализованный процесс созревания яйцеклетки в доминантном яичнике опосредует формирование доминантного афферентно-эфферентного рефлекторного контура, который является правоориентированным у 61% женщин репродуктивного возраста. В свою очередь, стереоизомерия женской репродуктивной системы в сочетании с суточными биоритмами опосредует специфику вегетативной регуляции и характера течения периода перименопаузы [6,8] Однако влияние стереоизомерии женского организма на функционирование системы внешнего дыхания в перименопаузальном периоде практически не изучено.

Цель исследования: изучение функции системы внешнего дыхания и ее интеграции с сердечно-сосудистой системой у женщин с различным латеральным профилем асимметрий в перименопаузальном периоде.

Материалы и методы

Обследованы 173 женщины: 56 в позднем репродуктивном (I группа), 62 – в пременопаузальном (II группа) и 56 – в постменопаузальном (III группа) периодах. У всех женщин изучали латеральный поведенческий профиль (тест Аннет), показатели функции внешнего дыхания (спирография, спирометр СП-01 с цифровой индикацией результатов, ГИ-ЕФ.941324.002 ТУ НПО «Старт» Россия, регистрационный №92/135-290). При спирографическом исследовании определяли статические объемные (дыхательный объем в тесте «МОД» - ДО(Л), резервный объем вдоха - Ровд(Л), резервный объем выдоха - Ровыд(Л), минутный объем дыхания - МОД (Л/МИН),– дыхательный объем в тесте «ЖЕЛ» ДО(Л)) и емкостные: жизненная емкость легких (ЖЕЛ (л)ф, емкость вдоха - Евд(Л), средняя частота дыхания в тесте «МОД» - ЧД (УД/МИН)) показатели, а также динамические объемные и объемные показатели (объем форсированного выдоха - ФЖЕЛ (л)ф, объем форсированного выдоха за первую секунду - ОФВ 1 (л)ф, резервный объем форсированного вдоха - Рофвдоха (л), резервный объем форсированного выдоха - Рофвыдоха (л), пиковая объемная скорость - ПОС (Л/С)ф, дыхательный объем в тесте «МВЛ» - Домвл (Л/МИН), максимальная частота дыхания в тесте «МВЛ» - ЧДмвл(МИН), максимальная вентиляция легких - МВЛ(Л/МИН)).

Эхокардиографию сердца проводили с помощью ультразвукового прибора Sim 5000 Plus DCG (рег № 9707002000). Определяли следующие показатели деятельности сердечно - сосудистой системы: (МКА (м/сек) – митральный клапан (пик А); МКА (м/сек) – митральный клапан (пик Е); ЧСС – частота сердечных сокращений в минуту; ОА (мм) – основание аорты; АК (м/сек) – аортальный клапан; ТКЕ (м/сек) – трикуспидальный клапан (пик Е); ТКА (м/сек) – трикуспидальный клапан (пик А); ЛА (мм) – легочная артерия, ствол; ЛК (м/сек) – легочной клапан; ЛП РПД (мм) – левое предсердие, размер полости в диастолу; ПЖ РПД (мм) – правый желудочек, размер полости в диастолу; ЛЖ КДР (мм) – левый желудочек, конечно-диастолический размер полости; ЛЖ КСР (мм) – левый желудочек, конечно-систолический размер полости; ЛЖ ДV (мл) – левый желудочек, конечно-диастолический объем; ЛЖ; CV (мл) – левый желудочек, конечно- систолический объем; ЛЖ ТД (мм) – левый желудочек, толщина задней стенки в диастолу; ЛЖ ТС (мм) – левый желудочек, толщина задней стенки в систолу; ЛЖ EF (%) – время изгнания левого желудочка (фракция выброса); ЛЖ FS (%) – укорочение волокон (фракция укорочения); МЖП iVSd (мм) – межжелудочковая перегородка в диастолу; МЖП iVSs (мм) – межжелудочковая перегородка в систолу; УО (мл) – ударный объем; Jvmass (гр) – масса миокарда (грязная); Jvmass корр (гр) – масса миокарда (чистая); Si – сердечный индекс.

Результаты и обсуждение

При сравнительном анализе показателей системы внешнего дыхания в позднем репродуктивном, пременопаузальном и менопаузальном периодах было обнаружено высоко достоверное ($p<0,001235$) влияние возрастного фактора на величину исследуемых значений: так, по мере увеличения возраста отмечалось снижение большинства статических объемных и емкостных показателей системы внешнего дыхания. Установлено достоверное увеличение динамических объемных и емкостных респираторных показателей (на 15-20%) в пременопаузе и дальнейшее снижение (на 25%) в постменопаузе по сравнению с поздним репродуктивным периодом. По-видимому, относительная активация динамических показателей дыхания в пременопаузе, которые характеризуют скорость воздушного потока с учетом времени, затраченного на выполнение дыхательного маневра, отражает процессы гормональной, нейровегетативной и психоэмоциональной дизрегуляции, характерные для данного возрастного периода.

На следующем этапе было проведено изучение характера латерального поведенческого профиля (ЛПФ) на основании результатов тестирования по модифицированному тесту Аннет [9]. Тестирование предполагает установление правоориентированной, левоориентированной и амбидекстральной направленности групп сенсомоторных признаков по градациям «ведущий глаз», «ведущее ухо», «ведущая рука» и «ведущая нога». Преобладание правоориентированной направленности признаков позволяло отнести испытуемую в группу «правшей» (П), преобладание левых признаков - соответственно, в группу «левшей» (Л). Все остальные позиции занимали амбидекстры (А), которые также были разделены на амбидекстров с преобладанием правых признаков (Ап) и амбидекстров с преобладанием левых признаков (Ал).

Было установлено, что сила влияния стереоизомерии женского организма на функцию системы внешнего дыхания значительно увеличивается в перименопаузе по сравнению с поздним репродуктивным периодом и достигает максимума в постменопаузе (табл. 1).

Этот факт свидетельствует о взаимосвязи степени выраженности активности репродуктивной системы (которая зависит от возраста), стереоизомерии женского организма и функциональной активности системы внешнего дыхания: по мере угасания репродуктивной функции регуляторное влияние морфо-функциональных асимметрий женского организма на систему внешнего дыхания усиливается.

В позднем репродуктивном периоде выявлено достоверное отличие дыхательного объема в зависимости от ЛПП - средние его значения были минимальны у «Л» и максимальны у «А», особенно у «Ап»; частота дыханий была максимальной у «Л» и минимальна у «Ал»; минутная вентиляция легких достигала максимума у «Л» и была минимальна у «П» (табл.1). Также были выявлены достоверные отличия и в большинстве динамических объемных и емкостных показателей внешнего дыхания: так, например, Ровд был максимально выражен в группе «Ал», а минимально – в группе «П», тогда как Ровыд был максимальным в группе «Л», а минимальным – в группе «Ал» (табл.1). В периоде пременопаузы в зависимости от характера ЛПФ выявляли достоверные отличия в большинстве динамических объемных и емкостных показателей, свидетельствовавшие о большем функциональном напряжении со стороны дыхательной системы у «А», как «Ап», так и «Ал». В постменопаузе прослеживали аналогичные закономерности, с наиболее выраженным напряжением функции внешнего дыхания в группе «Л» и «Ап» (табл. 1).

Таблица 1

Особенности показателей системы внешнего дыхания в зависимости от характера ЛПП у женщин в различные периоды онтогенеза (M ± m)

	1 группа (n= 56)			
	П	Л	Ал	Ап
ЖЕЛ (л)ф	2,96 ± 0,20	2,87 ± 0,19	2,93 ± 0,16	2,95 ± 0,14
ДО (Л) МОД	0,54 ± 0,04	0,48 ± 0,08	0,62 ± 0,03*/**	0,69 ± 0,04*
ЧД (МИН)	17,25 ± 1,03	19,5 ± 1,12*	14,31 ± 1,06*/**	18,00 ± 1,03*/***
МОД (Л/МИН)	9,01 ± 1,15	9,06 ± 1,46	8,44 ± 1,08	12,29 ± 1,24
Ровд(Л)	1,08 ± 0,16	0,9 ± 0,13	1,51 ± 0,24	1,25 ± 0,12
Ровыд(Л)	1,25 ± 0,21	1,38 ± 0,22	0,99 ± 0,16	1,01 ± 0,11
ДО(Л) ЖЕЛ	0,61 ± 0,03	0,59 ± 0,02	0,80 ± 0,02*/**	0,67 ± 0,04***
Евд (Л)	1,70 ± 0,03	1,49 ± 0,04*	1,92 ± 0,04*/**	1,92 ± 0,02*
ФЖЕЛ (л)ф	2,80 ± 0,14	2,88 ± 0,25	2,93 ± 0,15	2,98 ± 0,11
ОФВ 1 (л)ф	2,32 ± 0,13	2,57 ± 0,24	2,30 ± 0,17	2,52 ± 0,14
Рофвыдоха (л)	0,86 ± 0,06	1,02 ± 0,06 *	0,59 ± 0,04 */ **	0,84 ± 0,02 ***
Рофвдоха (л)	1,10 ± 0,06	1,07 ± 0,02	1,5 ± 0,01*/**	1,21 ± 0,03*/ ***
ПОС (Л/С)ф	4,55 ± 0,13	5,4 ± 0,15 *	4,31 ± 0,25 **	5,13 ± 0,18 */***
Домвл (Л)	1,54 ± 0,18	1,3 ± 0,25	1,69± 0,23	1,56 ± 0,17
ЧДмвл (МИН)	35,41 ± 4,23	65,37 ± 3,88*	39,98 ± 2,19**	50,88 ± 4,49*/***
МВЛ (Л/МИН)	44,25 ± 2,55	62,75 ± 2,39*	47,84 ± 2,73**	56,67 ± 2,83*/***
	2 группа (n= 62)			
ЖЕЛ (л)ф	2,92 ± 0,18	2,49 ± 0,32	2,62 ± 0,19	3,11 ± 0,14
ДО (Л) МОД	0,66 ± 0,09	0,78 ± 0,12	0,61 ± 0,13	0,68 ± 0,05
ЧД (МИН)	17,60 ± 2,03	19,40 ± 2,21	18,21 ± 1,13	14,89 ± 1,15
МОД (Л/МИН)	11,8 ± 2,38	9,28 ± 1,74	10,62 ± 2,34	9,81 ± 0,97
Ровд(Л)	1,10 ± 0,01	1,14 ± 0,02*	1,01 ± 0,02*/**	1,33 ± 0,3*/***
Ровыд(Л)	1,23 ± 0,02	1,02 ± 0,02*	1,07 ± 0,03*	1,12 ± 0,01*/***
ДО(Л) ЖЕЛ	0,58 ± 0,02	0,45 ± 0,03*	0,51 ± 0,02*/**	0,65 ± 0,04*/***
Евд (Л)	1,69 ± 0,01	1,78 ± 0,02*	1,53 ± 0,03*/**	1,99 ± 0,04*/**
ФЖЕЛ (л)ф	2,89 ± 0,42	2,67 ± 0,11	2,82 ± 0,20	3,24 ± 0,16
ОФВ 1 (л)ф	2,18 ± 0,02	2,21 ± 0,05	2,31 ± 0,03*/**	2,49 ± 0,04*/***
Рофвыдоха (л)	0,79 ± 0,04	0,20 ± 0,04*	0,55 ± 0,06*/**	1,04 ± 0,05*/***
Рофвдоха (л)	1,06 ± 0,04	1,82 ± 0,02*	1,61 ± 0,06*/**	1,25 ± 0,03*/***
ПОС (Л/С)ф	4,77 ± 0,02	3,72 ± 0,03*	4,20 ± 0,05*/**	4,86 ± 0,02*/***
Домвл (Л)	1,67 ± 0,04	1,57 ± 0,02*	1,46 ± 0,03*/**	1,98 ± 0,04*/***
ЧДмвл (МИН)	37,66 ± 1,79	33,54 ± 1,45*	34,07 ± 1,76*	30,52 ± 1,28*/***
МВЛ (Л/МИН)	57,04 ± 2,07	44,28 ± 2,17*	46,12 ± 2,33*	56,66 ± 1,91***
	3 группа (n= 56)			
ЖЕЛ (л)ф	2,66 ± 0,02	2,74 ± 0,04*	2,58 ± 0,03*/**	2,55 ± 0,02*
ДО (Л) МОД	0,67 ± 0,06	0,52 ± 0,05	0,65 ± 0,05	0,65 ± 0,05
ЧД (МИН)	15,84 ± 1,01	22,5 ± 2,02*	15,43 ± 1,03**	18,51 ± 0,76*/***
МОД (Л/МИН)	9,88 ± 0,77	11,92 ± 1,26	10,18 ± 1,00	12,00 ± 1,12
Ровд(Л)	1,13 ± 0,02	1,26 ± 0,2*	1,03 ± 0,02*/**	1,14 ± 0,03***
Ровыд(Л)	0,92 ± 0,04	0,38 ± 0,05*	1,06 ± 0,03*/**	0,82 ± 0,02*/***
ДО(Л) ЖЕЛ	0,58 ± 0,06	1,1 ± 0,04*	0,55 ± 0,02**	0,63 ± 0,04***
Евд (Л)	1,72 ± 0,06	2,36 ± 0,09*	1,59 ± 0,04*/**	1,72 ± 0,03***
ФЖЕЛ (л)ф	2,77 ± 0,03	2,49 ± 0,04*	2,69 ± 0,02*/**	2,63 ± 0,03*/***
ОФВ 1 (л)ф	1,90 ± 0,01	2,18 ± 0,02*	2,05± 0,02*/**	1,98 ± 0,03*/***
Рофвыдоха (л)	0,90 ± 0,01	0,14 ± 0,03*	0,63 ± 0,03*/**	0,79 ± 0,02*/***
Рофвдоха (л)	1,08 ± 0,02	1,38 ± 0,03*	1,02 ± 0,01*/**	1,06 ± 0,03
ПОС (Л/С)ф	4,22 ± 0,34	4,9 ± 0,67	4,69 ± 0,36	4,33 ± 0,20
Домвл (Л)	1,72 ± 0,03	0,86 ± 0,04*	1,42 ± 0,04*/**	1,53± 0,06*/***
ЧДмвл (МИН)	40,52 ± 2,31	62,26 ± 3,02*	52,13 ± 2,59*/**	38,40 ± 2,54***
МВЛ (Л/МИН)	52,43 ± 2,08	39,58 ± 2,22*	53,75 ± 2,45**	47,14 ± 2,84*/***

Результаты корреляционного анализа между показателями функции внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы женщин позволил установить, что число связей и сила их влияния между указанными системами была наибольшей у амбидекстров с преобладанием левых признаков фенотипа в постменопаузальном периоде, что свидетельствует о снижении степеней свободы и, следовательно, вариативности гомеостатических систем, а также выраженном напряжении общего функционального состояния женского организма в данной конституциональной подгруппе. Наименьшее число связей отмечено у правшей в позднем репродуктивном периоде, что свидетельствует о достаточном уровне функциональных резервов в процессе адаптации на различных этапах онтогенеза.

В результате проведенных исследований выявлено, что процессы адаптивности и резистентности в динамике возрастных периодов онтогенеза, особенно на этапе «угасания» репродуктивной функции, в значительной степени модулируются стереоизомерией женского организма. Эффективность функционирования кардио-респираторной системы в значительной степени зависит от характера пространственных межполушарных взаимоотношений, обеспечивающих преобладание симпатических или парасимпатических эфферентных проекций на периферии, а также базируется на соотношении исходного латерального фенотипа и анамнезе гестационных асимметрий.

Выводы

1. По мере увеличения возраста женщин в позднем репродуктивном и перименопаузальном периодах на фоне прироста массы тела регистрируется снижение статических (объемных и емкостных) и динамических показателей функции внешнего дыхания, однако в периоде пременопаузы регистрируется относительное их увеличение по сравнению с поздним репродуктивным периодом и постменопаузой, имеющее компенсаторную направленность.
2. Влияние стереоизомерии женского организма на характер и интенсивность функции внешнего дыхания усиливается на фоне снижения репродуктивной функции и увеличения возраста обследуемых.
3. Поддержание гомеостатических процессов в перименопаузальном периоде достигается более выраженным напряжением функций системы внешнего дыхания у «амбидектров», что свидетельствует о большей «цене адаптации» в данной конституциональной подгруппе.
4. Число связей в корреляционных плеядах между показателями сердечно-сосудистой и дыхательной систем и сила их влияния в перименопаузальном периоде наиболее выражена у амбидекстров с преобладанием левых признаков латерального поведенческого профиля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миронова, Н.А. Коррекция вегетативных нарушений у женщин с артериальной гипертензией в климактерическом периоде / Н.А. Миронова: Дисс. кан. мед.наук. – Иваново, - 2009. – 168с.
2. Сметник, В.П., Медицина климактерия / под ред. В.П.Сметник.- Ярославль: «Издательство Литера», 2006.- 848 с.
3. Бычкова, А.С. Клинические особенности, динамика и лечение депрессивных расстройств в периоде перименопаузы / А.С. Бычкова: Дисс. кан.мед.наук. – М., 2009. – 161с.
4. Сметник, В.П. Климактерический синдром / В.П. Сметник, Н.М. Ткаченко, Г.А. Глезер. - М.: Медицина,1988.- 286с.
5. Черноситов, А.В. Неспецифическая резистентность, функциональные асимметрии и женская репродукция / А.В. Черноситов - Р/Д. : Изд. СКНЦ ВИ, 2000. - 193с.
6. Боташева, Т.Л. Доминантно-асимметричная и хронофизиологическая основа адаптивности и резистентности женской репродуктивной системы. / Т.Л. Боташева, А.В. Черноситов, А.В. Хлопонина, Е.Б. Гудзь // Журнал фундаментальной медицины и биологии.- г. Ростов-на-Дону.- №1.- 2012. – С.50-56.
7. Боташева, Т.Л. Хронофизиологические и стереофункциональные аспекты адаптивности и вегетативной регуляции в перименопаузальном периоде / Т.Л. Боташева, И.В. Радыш, О.П. Заводнов, М.А. Закружная и др. // «Технологии живых систем». М.- Т 9.- №4.- 2012.- С.8-12.
8. Заводнов, О.П. Влияние частичной световой депривации на мелатониновый обмен и гормональный статус женщин в перименопаузальном периоде / О.П. Заводнов // Современные проблемы науки и образования – 2013.- №1. Режим доступа: www.science-education.ru/107-8230.
9. Брагина, Н.Н. Функциональные асимметрии человека / Н.Н. Брагина, Т.А. Доброхотова.- М.: Медицина, 1988.- 288 с.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 546.172.6:[618·14:618·36]+618·36-008·64

В.С. Гимбут, Т.Л. Боташева, В.В. Авруцкая, Н.В. Палиева

ПОВЫШЕНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ ОКИСИ АЗОТА И АДАПТАЦИОННЫЕ РЕАКЦИИ СОСУДОВ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНО-ПЛОДОВОГО КОМПЛЕКСА ПРИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344013, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43. E-mail: lubalev@mail.ru

Цель: выявление адаптационных реакций системы «мать-плацента-плод» с применением ингибитора фосфодиэстеразы-5 (цитрат силденафила) при плацентарной недостаточности.

Материалы и методы: обследовано 26 беременных в сроки 28-36 недель с плацентарной недостаточностью. Определяли показатели периферического сосудистого сопротивления до и после применения силденафила в маточных артериях, пуповине и срединной мозговой и аорте плода. Вычисляли церебро-аортальное (ЦАО) и церебро-плацентарное отношение (ЦПО), которые служили в качестве маркеров централизации плодового кровотока.

Результаты: статистически достоверных отличий показателей сосудистого сопротивления маточных артерий после приёма препарата не выявлено. Пульсационный индекс пуповины и аорты имел тенденцию к снижению. В срединной мозговой артерии показатели были достоверно выше после приёма препарата. ЦАО и ЦПО были достоверно были выше после приёма препарата и стремились к значениям при неосложнённой беременности.

Выводы: силденафил может являться перспективным препаратом в лечении плацентарной недостаточности, однако его применение требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: допплерометрия, церебро-плацентарное отношение, доноры оксида азота, ВЗРП, состояние плода

V.S. Gimbut, T.L. Botasheva, V.V. Avrutskaya, N.V. Palieva

INCREASING THE NITRIC OXIDE BIOAVAILABILITY AND ADAPTATION OF MATERNAL-PLACENTAL-FETAL HEMODYNAMICS IN THE TREATMENT OF THE PLACENTAL INSUFFICIENCY

Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: lubalev@mail.ru

Purpose: To reveal changes in maternal, placental and fetal circulation after the inhibitor phosphodiesterase-5 (Sildenafil citrate) use in the treatment of placental insufficiency.

Materials and Methods: Based on a randomized double-blinded and placebo-controlled trial, 26 pregnant women with documented placental insufficiency and moderate intrauterine growth retardation at 28-36 weeks of gestation were evaluated for the effect of a single dose of Sildenafil citrate on utero-placental circulation determined by Doppler ultrasound study of the umbilical, fetal middle cerebral arteries and aorta. Cerebro-placental (CPR) and cerebro-aortal ratio (CAR) as the markers of fetal well-being were calculated also.

Results: There was no significant changes in the maternal circulation after Sildenafil use. Pulsatility index in the middle cerebral artery was increased ($p<0,05$) and in the umbilical artery and fetal aorta it had a tendency to decreasing. There was established a significant increasing of the CPR and CAR values, both of them had a vector to values of an uncomplicated pregnancy.

Summary: We have safely conducted a clinical trial of a drug not routinely used during pregnancy. Sildenafil in the dose 20 mg was well tolerated, with no increase in maternal or fetal morbidity. It was revealed significant improvement in the fetal and placental blood circulation after single dose of Sildenafil use, so it may be a potential drug in the treatment of the placental insufficiency.

Keywords: fetal Doppler, cerebroplacental ratio, nitric oxide bioavailability, placental insufficiency, fetal well-being..

Введение

Синдром плацентарной недостаточности является одним из клинических проявлений наиболее опасных осложнений во время беременности: преэклампсии, внутриутробного замедления роста плода.

Характерным проявлением плацентарной недостаточности является феномен централизации плодового кровотока, т.н. "brain-sparing effect", впервые описанный E.Saling в 1966 г., который представляет собой физиологический механизм адаптации системы кровообращения плода, вектор которого направлен на приоритетное поддержание кислородом жизненно важных органов. Эти изменения включают в себя общее увеличение периферического сосудистого сопротивления с одновременным его снижением в магистральных сосудах органов, имеющих критическое значение для выживания организма: мозг, сердце и надпочечники [1].

Несмотря на вполне значимую ценность показателей периферического сосудистого сопротивления при диагностике плацентарной недостаточности, следует признать, что на ранних сроках беременности данные допплерометрии являются малоинформативными.

Исследования последнего десятилетия показали, что метаболические изменения, влекущие за собой отрицательные последствия для плодово-плацентарных взаимоотношений, закладываются ещё в I триместре беременности. Нарушение в соотношении факторов роста, эндотелина и интенсивности синтеза оксида азота, приводящие к нарушению процессов ангиогенеза и плацентации на раннем этапе развития беременности, имеют место не только при клинических признаках осложненной беременности, но и при их отсутствии, когда в более поздние сроки была верифицирована плацентарная недостаточность.

Эндогенная окись азота, называемая также эндотелий-зависимый релаксирующий фактор, представляет собой малоустойчивый медиатор, продуцируемый эндотелием сосудов, для обеспечения активности семейства ферментов NO-синтаз. Биологический предшественник окиси азота L-аргинин и промежуточный продукт L-цитруллин могут быть измерены в тканях в качестве маркеров активности NO-синтаз. Окись азота вызывает релаксацию гладких мышц путем активации внутриклеточного фермента гуанилатциклазы, стимулируя продукцию циклического гуанозин монофосфата (цГМФ) из гуанозин трифосфата и дефосфорилирование легких цепей миозина.

Окись азота продуцируется эндотелием с постоянной фоновой скоростью и высвобождается в ответ на действие ацетилхолина и брадикинина. При необходимости большие количества NO могут вырабатываться в течение короткого периода макрофагами, гладкомышечными клетками стенок сосудов и тканью трофобласта в ответ на действие цитокинов и факторов воспалительного процесса.

Роль окиси азота в поддержании сосудистого гомеостаза сводится к регуляции сосудистого тонуса, пролиферации и апоптоза, а также регуляции оксидантных процессов. Кроме того, NO присущи ангиопротекторные свойства. NO также участвует в противовоспалительных процессах, оказывая ингибирующее действие на экспрессию молекул клеточной адгезии ICAM-1 (intercellular adhesion molecules 1) — молекулы межклеточной адгезии 1-го типа, VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecules 1) — молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа и тканевого фактора; ингибирование высвобождения хемокинов, таких как MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) — моноцитарный хемотаксический фактор-1. Также известен эффект улучшения микроциркуляции кровеносного русла под воздействием NO ввиду снижения агрегации тромбоцитов и его выраженном фибринолитическим действием [2].

За открытие роли окиси азота как сигнальной молекулы в регуляции сердечно-сосудистой системы в 1998 году американским ученым Robert Furchgott, Louis Ignarro и Ferid Murad была присуждена Нобелевская премия в области медицины и физиологии.

Образовавшись в сосудистом эндотелии, NO связывается с трехвалентным железом гема цитохром С-оксидазы в митохондриях, регулируя определенные транскрипционные факторы, например индуцируемый гипоксией фактор-1 HIF-1 (hypoxia-inducible factor-1), или диффундирует в кровь. В кровеносном русле окись азота поглощается эритроцитами, вступая в реакцию с двухвалентным железом гемовой части оксигемоглобина и последующим образованием метгемоглобина и NO3-. Окись азота также диффундирует в клетки гладких мышц сосудов, прилегающие к эндотелию, где модулирует активность гемсодержащей гуанилатциклазы. Этот фермент дефосфорилирует гуанозинтрифосфат с образованием цГМФ, который в свою очередь активирует К+-каналы и ингибирует вход ионов кальция в клетки гладких мышц путем непосредственного угнетения кальциевых каналов, а также активирует протеинкиназу, фосфорилирующую легкие цепи миозина и белки саркоплазматической сети, способствуя накоплению в ней ионов кальция. Результатом является расслабление гладкомышечной мускулатуры, регулирующее таким образом диаметр сосуда согласно тканевым нуждам - процесс эндотелий-зависимой вазодилатации. NO, высвобожденный от донаторов, действует таким же образом, как и эндогенно продуцируемый. Способность гладкомышечных сосудистых клеток утилизировать NO, полученный экзогенно, называется эндотелий-независимой вазодилатацией [3].

Выявление ключевой роли окиси азота в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы вполне закономерно повлекло за собой цикл работ, в которых изучалась клиническая эффективность терапии с применением доноров NO.

В исследовании 2008 года, проведенном в Ростовском НИИАП, женщинам с диагностированной плацентарной недостаточностью назначался донор оксида азота - нитроглицерин в форме трансдермальной терапевтической системы с площадью контактной поверхности 18 см2, содержащей 34,7 мг нитроглицерина. На второй день проведения терапии в сыворотке крови пациенток отмечались тенденция к снижению уровня эндотелина-1 и рост содержания NO и NO-синтазы, что свидетельствовало о нормализации процесса, происходящего в эндотелиальном слое сосудов.

Также установлено, что в физиологических условиях NO является активным вазодилататором, в то время как при патологических процессах или избыточных концентрациях его вазопротекторные свойства могут меняться на токсические [4].

Ввиду того, что поддержание оксида азота на определённом уровне играет важную роль в физиологически протекающей беременности, была выдвинута гипотеза, что снижение биодоступности NO может играть важную

роль в патогенезе плацентарной недостаточности при преклампсии. В экспериментальной модели подавление NO-синтазы с помощью L-NG-нитроаргинин метилового эфира (L-NAME) у беременных крыс привело к появлению симптомов преэклампсии: увеличение сосудистого сопротивления почечных артерий, протеинурия и внутриутробное замедление роста плода. В то же время в контрольной группе небеременных животных, которым также вводился L-NAME, эти симптомы не наблюдались. В группе наблюдения также отмечалась избыточная сосудистая реакция на фенилэфрин (мезатон) по сравнению с контрольной.

Принимая во внимание факт, что биодоступность окиси азота зависит от активности фосфодиэстеразы-5, было проведено исследование, в котором сравнивалась сократительная активность гладкомышечной мускулатуры сосудистого русла и клинические проявления в экспериментальной модели преэклампсии у крыс на фоне лечения ингибитором фосфодиэстеразы-5: силденафил цитратом. Установлено, что при преэклампсии повышается восприимчивость гладкомышечной мускулатуры сосудистого русла на вазоконстрикторные агенты с одновременным снижением ответа на вазодилататоры, связанное с эндотелиальной дисфункцией. Применение ингибитора фосфодиэстеразы-5 позволяет значительно приблизить параметры сократимости гладкомышечной ткани сосудов и результаты клинического исхода к данным контрольной группы при физиологически протекающей беременности [5].

Несмотря на первые многообещающие результаты применения ингибиторов фосфодиэстеразы-5 в клинической практике, в настоящий момент в мировой литературе практически отсутствуют данные о непосредственном влиянии препаратов этой группы на состояние плода. В качестве маркеров его благополучия мы решили выбрать показатели гемодинамической адаптации: церебро-плацентарное и церебро-аортальное отношение по данным допплерометрии [6].

Цель исследования - выявить характер адаптационных реакций системы «мать-плацента-плод» в условиях плацентарной недостаточности на фоне терапии ингибитором фосфодиэстеразы-5 (силденафил цитрата).

Материалы и методы

Обследовано 26 женщин, наблюдавшихся по программе «Акушерский мониторинг» в сроки 28-36 недель беременности с диагнозом плацентарной недостаточности и замедлением внутриутробного роста плода. С каждой пациенткой проводилось разъяснение о сути экспериментальной терапии, и было получено информированное согласие на её проведение. Исследование одобрено Этическим комитетом РНИИАП и полностью соответствовало этическим нормам Хельсинской декларации (2000).

В первый день поступления в стационар пациентке проводилось ультразвуковое и импульсно-волновое допплерометрическое исследование на ультразвуковых аппаратах Acuson Sequoia 512 и GE Voluson E8 Pro с конвексным датчиком 5 мГц, в ходе которого измерялись параметры биометрии плода, оценивалась толщина, степень зрелости плаценты и её структура. Также измерялось количество околоплодных вод. Допплерометрия включала в себя измерение систоло-диастолического отношения (СДО), индекса резистентности (ИР) и пульсационного индекса (ПИ) в срединной мозговой артерии (СМА), аорте и пуповине плода, а также в маточных артериях. При выполнении допплерометрии вычислялись индексы перераспределения и централизации плодового кровотока: церебро-плацентарное отношение (ЦПО) и церебро-аортальное отношение (ЦАО), которое определялось как отношение показателей ПИ в среднемозговой артерии к ПИ пуповины и аорты соответственно.

В период 2-4 часа после приема плацебо (таблетка глюконата кальция 0,5 г) допплерометрические исследования проводились повторно. На следующие сутки пациентка однократно принимала 20 мг силденафил цитрата и спустя 2-4 часа после приёма проводилось допплерометрическое исследование.

Уровень оксида азота оценивали с помощью ЭПР-спектроскопии мононитрозольных комплексов NO с диэтилдитиокарбоматом и двухвалентным железом. Исследование уровня оксида азота проводилось при поступлении пациентки в стационар и спустя 2-4 часа после приёма силденафил цитрата.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием t-критерия Стьюдента и вычислением среднего значения при заданном доверительном интервале 95%. Ввиду малой выборки и идентичности сравниваемых групп проверка на нормальность распределения не проводилась, и именно при этих условиях на малых выборках доверительные интервалы распределения Стьюдента являются более надежными по сравнению с другими методами статистического анализа [7].

Результаты и обсуждение

Срок беременности обследованных пациенток с учётом данных аменореи и результатов фетометрии в период 11-14 недель составил в среднем 34,2±1,19 недель. Паритет родов был равен 0,52±1,21. Явления гипертензии отмечались у 7,7% пациенток, маловодие - у 15,4%, преждевременное созревание плаценты - у 38,5%, неоднородность её структуры с формированием «плацентарных озёр» - у 23,1%. Несоответствие толщины плаценты сроку беременности - увеличение или уменьшение её толщины - было отмечено у 30,8% пациенток. Эхогенные включения в околоплодных водах по данным УЗИ наблюдали у 19,2% пациенток, однако связь их наличия с явлениями плацентарной недостаточности многими исследователями ставится под сомнение [8]. Умеренно повышенная эхогенность кишечника плода отмечена в 11,5% наблюдений, что также может являться косвенным маркером его неблагополучного состояния.

После приёма плацебо 2 пациентки отметили явления головной боли и у 3-х субъективно ощущалось повышение двигательной активности плода. Допплерометрическое исследование вполне ожидаемо не выявило статистически достоверных отличий до и после приема плацебо по всем исследуемым показателям.

На следующий день пациентки принимали 20 мг силденафила. Побочные эффекты в виде головной боли наблюдались у двух пациенток. На другие симптомы и неблагоприятные эффекты пациентки жалоб не предъявляли. Субъективное увеличение двигательной активности плода заметило 4 (15,4%) пациентки.

Таблица 1.

Показатели пульсационного индекса до и после проведения терапии ингибитором фосфодиэстеразы-5

	ПМА	ЛМА	СМА	а. пуповины	аорта
До лечения	0,73±0,19	0,68±0,08	1,55±0,11	1,06±0,09	4,19±0,81
После лечения	0,72±0,06	0,73±0,04	1,82±0,05	0,94±0,02	3,47±0,23

Показатели кровотока были измерены в течение 2-4 часов после приема препарата и представлены в таблице 1.

Статистически достоверных различий периферического сосудистого сопротивления в обеих маточных артериях обнаружено не было, отмечалось лишь снижение вариабельности этих показателей.

В артерии пуповины и аорты после приёма препарата отмечалась тенденция к снижению, в среднем на 11,6% и 17,2% соответственно, которое было статистически недостоверным ($p>0,05$). В срединной мозговой артерии пульсационный индекс повысился в среднем на 17% и эти значения были достоверно выше, по сравнению с исходными измерениями ($p<0,05$) (Рис. 1).

Церебро-аортальное и церебро-плацентарное отношения, служащие в качестве показателей, отражающих степень централизации плодового кровотока, также продемонстрировали достоверное повышение после приёма силденафила, что свидетельствовало о снижении централизации кровообращения у плода (Табл. 2).

Таблица 2.

Показатели перераспределения кровотока у плода до и после проведения терапии ингибитором фосфодиэстеразы-5

	ЦПО	ЦАО
До лечения	1,53±0,14	0,39±0,07
После лечения	1,98±0,06	0,60±0,05

Полученные результаты подтверждают данные аналогичных исследований о хорошей переносимости ингибитора фосфодиэстеразы-5 и отсутствии выраженных побочных эффектов при его применении. В немногочисленных зарубежных работах с применением силденафила при лечении ВЗРП также отмечалось значительное улучшение гемодинамики плода после приёма препарата за счет увеличения индексов сосудистого сопротивления в срединной мозговой артерии и снижении в артерии пуповины [9].

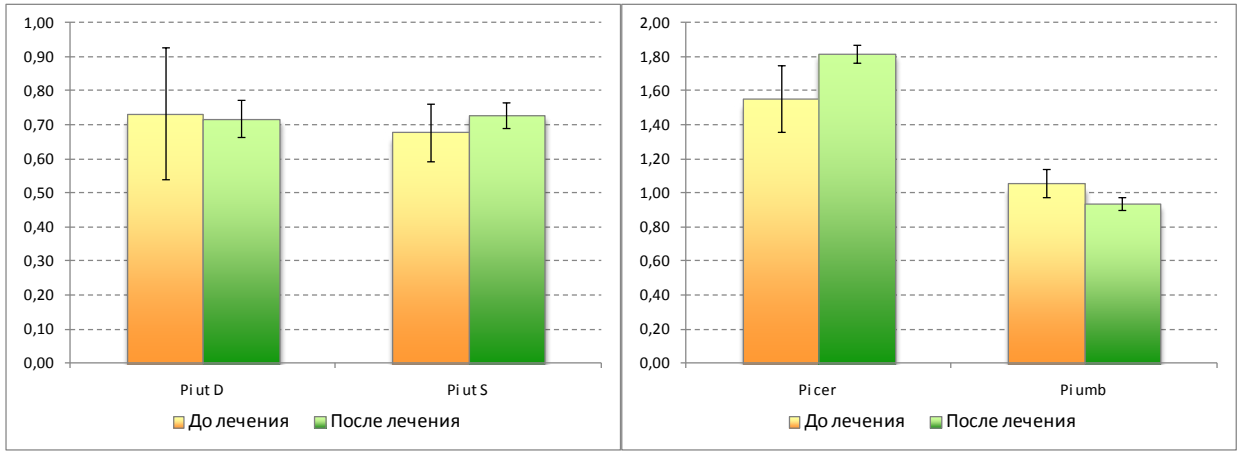

Рисунок 1. Пульсационные индексы маточного и плодового кровотока до и после лечения. Обозначения: ut D, ut S – ПМА и ЛМА; cer – СМА; umb – а. пуповины

В другом исследовании эффективности силденафила при преэклампсии не отмечено существенной разницы в сроках родоразрешения по сравнению с контрольной группой. Несмотря на это, показатели сосудистого сопротивления a.umbilicalis и pH пуповинной крови при родоразрешении были существенно ниже в группе с применением силденафила [10].

Немного неожиданно данные настоящего исследования не выявили существенных отличий в параметрах сосудистого сопротивления маточных артерий после применения силденафила. Отчасти это можно объяснить достаточно малым размером выборки, который не позволил реализовать алгоритм анализа с учетом морфо-функциональных особенностей системы «мать-плацента-плод» и латерализации плаценты, в частности. В пользу этого соображения выступает значительное снижение вариативности сосудистого сопротивления маточных артерий после назначения силденафила. Другим объяснением может являться предположение о малой степени дисфункции эндотелия микроциркуляторного русла матки при плацентарной недостаточности.

Принципиально новыми являются результаты о влиянии ингибитора фосфодиэстеразы-5 на степень централизации плодового кровотока, полученные в результате данного исследования. Силденафил относится к низкомолекулярным соединениям и поэтому может свободно проникать через плацентарный барьер, оказывая непосредственное влияние на плацентарный и плодовый кровоток. Однако вместо ожидаемой вазодилатации всех сосудов у плода подобный эффект не наблюдался только в срединной мозговой артерии у плода, в которой индекс сосудистого сопротивления повысился, свидетельствуя о снижении степени централизации плодового кровотока и косвенным образом сигнализируя об общем улучшении состояния плода. Возможным объяснением данных изменений является преимущественное поражение эндотелиального компонента плацентарной системы кровообращения, при котором снижается биодоступность окиси азота.

Выводы

Несмотря на первоначальные многообещающие результаты, данные настоящего исследования в настоящий момент не могут служить рекомендацией к внедрению ингибитора фосфодиэстеразы-5 в клиническую практику для лечения плацентарной недостаточности, пока разносторонние результаты его применения не будут прояснены в ходе дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kassanos D, Siristatidis C, Vitoratos N, Salamalekis E, Creatsas G. The clinical significance of Doppler findings in fetal middle cerebral artery during labor // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003. Vol. 1. №109. P.45-50.
2. Chatterjee A., Catravas J.D. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation // Vascul. Pharmacol. 2008. Vol. 4–6. №49. P. 134–140.
3. Lubos E., Handy D.E., Loscalzo J. Role of oxidative stress and nitric oxide in atherothrombosis // Front. Biosci. 2009. №13. P. 5323–5344.
4. Крымшокалова З.С., Орлов В.И., Вишина А.В., Смолянинова В.В., Эльжорукаева Ж.А. К вопросу о курабельности синдрома задержки роста плода // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. - №3 – С. 59-61.
5. Turgut NH, Temiz TK, Bagcivan I, Turgut B, Gulturk S, Karadas B. The effect of sildenafil on the altered thoracic aorta smooth muscle responses in rat pre-eclampsia model // Eur J Pharmacol. 2008. Vol. 1-3. №589. P. 180-187.
6. Гимбут В.С., Глушко А.А. Особенности фетальной гемодинамики при угрожающих преждевременных родах // Материалы V Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии и качество» (Москва, 27–29 сент. 2010 г.). – Москва, 2010. – С. 14.
7. Fay M.P., Proschan M.A. Wilcoxon-Mann-Whitney or t-test? On assumptions for hypothesis tests and multiple interpretations of decision rules // Statistics Surveys 4. 2010. – P. 1-39.
8. Ram HS Shankar, Ram Sandhya Role of Echogenic Amniotic Fluid Particles and Optical Density in prediction of Respiratory Distress Syndrome and Labor // Internet Journal of Medical Update. 2010. Vol. 1. №5. P. 3-11.
9. Dastjerdi MV, Hosseini S, Bayani L. Sildenafil citrate and uteroplacental perfusion in fetal growth restriction // J Res Med Sci. 2012. Vol. 7. №17. P. 632-636.
10. Samangaya RA, Mires G, Shennan A, Skillern L, Howe D, McLeod A, Baker PN. A randomised, double-blinded, placebo-controlled study of the phosphodiesterase type 5 inhibitor sildenafil for the treatment of preeclampsia // Hypertens Pregnancy. 2009. Vol. 4. №28. P. 369-382.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 612.821.7+618.2/.3+616-08-035+618.2:618.36:618:29

Е.Б. Гудзь, Т.Л. Боташева, В.С. Гимбут, Н.В. Палиева, Ж.А. Эльжорукаева

СОМНОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ЖЕНЩИН ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕРЕОФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ СИСТЕМЫ «МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД»

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail:secretary@rniiap.ru

Цель: изучение особенностей сомнологического статуса у беременных женщин с различными типами стереофункциональной организации системы «мать-плацента-плод».

Материалы и методы: 291 беременная женщина в возрасте от 17 до 36 лет, которые составили группу физиологического течения беременности (147 чел.) и группу с угрозой ее прерывания (144 чел.)

Результаты: выявлена стереоспицифика сомнологических показателей, заключающихся в большей функциональной «уязвимости» левоориентированной системы мать-плацента-плод. Основные сомнологические нарушения: ухудшение качества сна, храпа, ночных апноэ нарушения ритма дыхания, нарушение функции внешнего дыхания.

Заключение: необходимо учитывать, что нейрофизиологическим субстратом, обеспечивающим контроль «центра» над процессами гестации, является гестационная доминанта, определяющая весь спектр центрально-периферических взаимоотношений в функциональной системе «мать-плацента-плод», роль которой заключается в поддержании асимметрии нервно-проводниковых афферентно-эфферентных влияний, препятствующих прерыванию беременности.

Ключевые слова: физиологическая и осложненная беременность, сомнологический статус, полисомнография, плацентарная латерализация.

E.B. Gudz, T.L. Botasheva, V.S. Gimbut, N.V. Palieva, J.A. Eljorukaeva

SOMNOLOGICAL STATUS OF WOMEN IN PHYSIOLOGICAL AND COMPLICATED PREGNANCY IN DEPENDENCE ON STEREOFUNCTIONAL ORGANIZATION OF MOTHER-PLACENTA-FETUS SYSTEM

Rostov-on-Don research institute of obstetrics and pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: Secretary@rniiap.ru

Purpose: To study peculiarities of pregnant women somnological status with different type of stereofunctional organization of mother-placenta-fetus system.

Materials and Methods: 291 pregnant women aged 17 to 36 years made the group of physiological pregnancy (147 pers.) And the group with the threatening pregnancy loss was made by 144 women.

Results: We revealed stereospecifics of somnological indices, that is more functional vulnerability of left-oriented mother-placenta-fetus system. Key somnological violations: the deterioration of the quality of sleep, snoring, sleep apnea breathing rhythm disturbances, impaired respiratory function.

Summary: At the same time it is important to take into account that neurophysiological substrate that is responsible for central control for the gestational processes is gestational dominanta, determining the full range of central-peripheral relations in a functional system «mother-placenta-fetus», whose role is to maintain the asymmetry of neuro-conductive afferent-efferent effects that prevent abortion.

Key words: physiological and complicated pregnancy, somnological status, polisomnography, placental lateralization.

Введение

Постоянное совершенствование современных методов пренатальной диагностики, разработка новых фармакологических препаратов не дают желаемых результатов в решении проблемы преждевременного прерывания беременности [1,2]. Согласно литературным данным невынашивание беременности, прежде всего, связано со снижением реактивности и гестационной адаптивности женского организма [3], перспективы изучения которой открывает хронофизиологический подход [4]. В этом аспекте наибольшее распространение получили исследования в рамках суточного цикла «сон-бодрствование» [4]. Кроме того, некоторые авторы считают, что адаптивность и резистентность женской репродуктивной системы во время беременности во многом определяются выраженностью, направленностью и взаимоотношением морфофункциональных асимметрий мозга и репродуктивного аппарата, при рассогласовании которых формируется угроза прерывания беременности и другая акушерская патология [3,5].

Известно, что одним из факторов риска развития преждевременных родов является ухудшение качества ночного сна [6], при нарушении которого снижается его основная функция как восстановительного процесса [7]. При этом наиболее негативные последствия для организма матери и плода возникают в результате обструктивных апноэ во сне, при возникновении которых могут усугубляться гипоксические процессы в организме матери и плода. Несмотря на то, что главным эндогенным регулятором суточного цикла «сон-бодрствование» является мелатонин [8], уровень которого достоверно взаимосвязан с уровнем окситоцина [8], данные о влиянии продолжительности сна на его значения носят весьма противоречивый характер. Так, одни авторы отмечают увеличение содержания мелатонина при недостатке сна, а другие, наоборот, сообщают об отсутствии каких-либо изменений.

Считается, что возникновение сна как физиологического явления связано с активацией парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, сопровождающейся циркуляторными сдвигами и редукцией мозгового кровотока. При этом изменения электриче-

ской активности мозга во сне отражают происходящую в период беременности радикальную висцеральную перестройку с сопутствующими ей сдвигами в характере афферентного потока. Учитывая, что морфофункциональная организация центральных и периферических звеньев системы «мать-плацента-плод» носит стереофункциональный характер [3,5] и существенно влияет на особенности гестационной реактивности и адаптивности, а состояние маточно-плацентарно-плодового комплекса, в том числе и маточной активности, на всех этапах беременности контролируется висцеральным сенсорным потоком в организме матери, естественно предположить, что нарушения сна в период беременности должны сказаться на характере ее течения и состоянии плода.

Цель работы: изучение особенностей сомнологического статуса у беременных женщин с различными типами стереофункциональной организации системы «мать-плацента-плод» в циркадианном ритме «сон-бодрствование», установление их взаимоотношений с физиологическими процессами в маточно-плацентрано-плодовом комплексе

Материалы и методы

Под наблюдением находилась 291 беременная женщина в возрасте от 17 до 36 лет, которые составили группу физиологического течения беременности (147 чел.) и группу с угрозой ее прерывания (144 чел.). Все обследованные наблюдались в поликлиническом отделении и отделении патологии беременности в Ростовском НИИ акушерства и педиатрии.

На основании результатов ультразвукового исследования, в зависимости от латерализации хориона (в I триместре) и латерализации плаценты (во II-III триместрах) были сформированы подгруппы с правосторонним (49 чел.), левосторонним (45 чел.) и амбилатеральным (53 чел.) ее расположением.

Полисомнографические обследования беременных проводили с 22 часов до естественного пробуждения на полисомнографе-электроэнцефалографе «Энцефалан – ЭЭГР-19/26» (№ по реестру центра сертификации медицинских изделий 17829-03) с параллельной регистрацией электрокардиограммы, частоты дыхания, ороназального потока, пульсоксиметрии, актиграфии, электромиограммы подъязычной мышцы, а также электроокулограммы. Структура сна определялась по международным стандартам. При этом оценивалась общая длительность сна, количество пробуждений, время бодрствования внутри сна на всем его протяжении. Эффективность сна оценивалась по формуле, предложенной А.М. Вейн и К. Хехт [9]. Кроме того, определялись сегментарные характеристики сна [10]. Анализ ЭЭГ осуществлялся в отставленном режиме на эпохах в 20 секунд с определением амплитудно-частотных характеристик методом быстрого преобразования Фурье и выделением событий сна кластерным методом. Колебания ЭЭГ анализировались в состоянии релаксированного бодрствования с закрытыми глазами до, во время сна и после пробуждения. Субъективная оценка качества сна осуществлялась при помощи «Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна» (модификация анкеты Шпигеля), «Анкеты для скрининга синдрома апноэ во сне» и «Шкалы сонливости» (Epworth).

Регистрация контрактильной активности матки проводилась при помощи наружной механогистерографии. Регистрация велась параллельно с использованием двух кардиотокографов «Сономед-200», Россия, по реестру центра сертификации медицинских изделий ВНИИМП № ТУ 9442-042-31322051-2006) с симметричных участков правых и левых отделов передней брюшной стенки на уровне пупочного кольца в течение 90 минут.

Исследование плацентарной латерализации и изучение функционального состояния кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе осуществлялись при помощи ультразвукового исследования на аппарате «Toshiba (Eccocee) SSA-340» (Япония) (регистрационное удостоверение ФС № 2005/1686) с частотой датчика 3,5 МГц.

Для оценки секреции мелатонина у беременных дважды (в 8 и 20 часов) собиралась моча и методом иммуноферментного анализа (ELISA) (регистрационное удостоверение №ФСЗ 2009/04668 от 02.07.2009г.) определялся уровень основного его метаболита 6-сульфатоксимелатонина.

Обработка результатов полисомнографии осуществлялось посредством программного обеспечения «Энцефалан – ЭЭГР-19/26», а также с помощью программ статистической обработки информации из пакетов Windows XP (Microsoft Excel и др.), сертификат № 76456-OEM-0012344-54060. При обработке полученных результатов были использованы процедуры логлинейного, многомерного дисперсионного анализа, средства анализа многомерных таблиц. Обработка данных осуществлялась с использованием лицензионного пакета STATISTICA версии 6.0 и EXCEL 2003. Достоверность полученных результатов рассчитывалась при доверительной вероятности 0,95 и точности 0,05.

Результаты и обсуждение

В ходе проведения первого этапа исследований было выявлено, что независимо от характера течения беременности в I триместре отмечалось снижение качества сна, которое заключалось в обнаружении пограничных значений теста преимущественно у женщин с амбилатеральным расположением плаценты. При этом нарушения сна были зарегистрированы преимущественно у женщин с левосторонним расположением плаценты. По мере увеличения срока беременности в I и II группах обследования отмечалось ухудшение качества сна, наиболее выраженное при левостороннем расположении плаценты. Выявленные особенности подтверждались и при исследовании риска возникновения ночных апноэ, наиболее высокие показатели которых отмечались у беременных с левосторонним расположением плаценты на протяжении всего периода гестации, а в третьем триместре - у всех женщин независимо от плацентарной латерализации.

Независимо от характера течения беременности и плацентарной латерализации все беременные жаловались на повышенную утомляемость и сильную сонливость в бодрствовании, а также на нарушение функции внешнего дыхания во сне в виде храпа и нарушения ритма дыхания (табл.1).

Таблица 1.

Деятельность кардиореспираторной системы у беременных с различным течением беременности во время сна (M±m)

Показатели	Физиологическая Беременность			Угроза прерывания беременности		
	Расположение плаценты					
	Правосто-роннее	Левосто-роннее	Амбилате-ральное	Правосто-роннее	Левосто-роннее	Амбилате-ральное
Средняя ЧСС в бодрстов,уд/мин	87,1±3,9	86,7±5,7	86,4±4,2	88,4 ±1,8	90,1 ±5,3	88,9 ±2,3
Средняя ЧСС во сне, уд/мин	76,7±2,2	74,3±6,6	75,6±3,1	80,5 ±2,3	77,1 ±4,6	78,9 ±2,2
Минимальная ЧСС, уд/мин	55,6±2,9	54,3±2,1	53,9±3,3	59,8 ±2,2	54,2 ±4,1	60,3 ±3,1
Максимальная ЧСС, уд/мин	133±3,2	132±6,1	132±3,6	136 ±2,7	133 ±4,4	134 ±3,9
Сред. ЧСС в поверхн.сне,уд/мин	69,3±1,7	70,3±5,1	69,9±2,9	75,2 ±1,8*	72,1 ±2,4	72,8±2,1
Сред. ЧСС в де-льта сне, уд/мин	66,1 ±2,2	64,1±4,5	65,3±2,7	70,4 ±2,5	68,1 ±4,6	68,7±2,0
Средняя ЧСС в ПФС, уд/мин	75,6±2,1	74,2±4,9	74,9±1,7	80,1±2,4	78,1±4,9	77,9±2,5
Индекс апноэ	1,2±0,2	1,6±0,4	1,2±0,3	2,6 ±0,2*	3,1 ±0,4*	2,4 ±0,2*
Индекс апноэ/ гипопноэ	4,8±0,3	5,2±0,6	4,9±0,4	9,9±1,5*	14,2±1,8*	11,2±1,2*
Миним. насыщение крови О2, %	90,5±0,6	91,4±0,9	90,6±0,4	85,9±0,5*	84,7±0,6*	85,1±0,9*
Длительн. десатураций, сек.	46,3±2,9	44,4±4,1	45,9±2,8	117±19*	166±21*	131±21*
Количество эпизодов храпа	282±14	302±21	296±19	751±33*/º	908±84*/º	769±29*

Примечание:* - достоверность различий (p<0,05) одноименных показателей в обследуемых группах; º - достоверность различий (p<0,05) одноименных показателей в обследуемых подгруппах в зависимости от плацентарной латерализации.

При этом самый высокий уровень ночных апноэ был зафиксирован у беременных с угрозой прерывания, наиболее выраженный при левостороннем расположением плаценты. У женщин с угрозой прерывания беременности в зависимости от плацентарной латерализации было обнаружено значимое увеличение числа эпизодов храпа (21%), индексов апноэ (19%) и апноэ/гипопноэ сна (43%), а также длительности десатураций (42%) при левостороннем и амбилатеральном расположении плаценты.

Вегетативная реактивность в течение ночного сна характеризовалась наличием повторяющихся периодов повышенной вариабельности кардиоритма, что чаще наблюдалось в первой стадии медленноволновой фазы сна, а также в начале фазы парадоксального сна. Эпизоды, отличающиеся низкой вариабельностью ритма сердечных сокращений, в большинстве случаев наблюдали в четвертой стадии медленного сна при осложненной беременности. Эти особенности регуляции кардиоритма в динамике ночного сна отражали характер симпатической активации у беременных с угрожающими преждевременными родами.

По мере приближения срока родов ухудшалась эффективность сна, увеличивалось количество пробуждений и движений во время сна, а также нарастало время бодрствования у женщин обеих групп. Одновременно отмечалось увеличение продолжительности первой стадии на фоне укорочения четвертой стадии медленного сна и снижение времени быстрого сна. При этом во II триместре беременности независимо от особенностей ее течения происходили позитивные сдвиги изучаемых показателей. В зависимости от плацентарной латерализации статистически достоверных отличий между паттернами ночного сна у женщин с физиологической беременностью из за высокой дисперсии показателей не обнаружено. Однако у женщин с угрозой прерывания беременности наиболее выраженные изменения полисомнографических показателей были зафиксированы при левостороннем расположении плаценты (p=0,0212). Оценка циклической структуры ночного сна у женщин с физиологическим и осложненным течением беременности показала, что независимо от характера беременности и стереофункциональной специфики у большинства обследуемых обеих групп было зарегистрировано по пять циклов сна, что соответствовало среднестатистическим показателям в популяции.

При физиологическом течении беременности в первой половине ночи (первые три цикла) превалировала медленноволновая фаза ночного сна, а во второй (четвертый и пятый циклы) – парадоксальная фаза сна. У женщин с угрозой прерывания беременности во всех циклах сна в большей мере была представлена медленноволновая фаза сна с преобладанием I и II ее стадий. В четвертом и пятом циклах сна у женщин с осложненной беременностью представленность медленноволновой фазы сна оказалась больше (преимущественно за счет поверхностного сна), а парадоксальной фазы, наоборот, меньше, чем при физиологической беременности. Достоверных отличий в циклической структуре сна в зависимости от плацентарной латерализации не обнаружено.

Углубленный анализ соотношения поверхностного (I + II стадии) и глубокого (III + IV стадии) сна в медленноволновой фазе показал, что при физиологической беременности в первых трех циклах сна преобладали его глубокие стадии, а в четвертом и пятом циклах – поверхностный. При этом сегментация ночного сна оказалась более выраженной в первых трех циклах медленноволновой фазы в сочетании с ее увеличением в парадоксальной фазе сна. Напротив, при угрозе прерывания беременности сегментация медленноволновой фазы сна в первых трех циклах оказалась практически не выраженной, но в четвертом и пятом циклах отмечалось ее увеличение. В зависимости от плацентарной латерализации у женщин с угрозой прерывания беременности и левосторонним расположением плаценты регистрировалось уменьшение сегментации медленноволновой и ее увеличение в фазе быстрого сна.

Таким образом, к числу основных видов нарушений сна у женщин с угрозой преждевременных родов следует отнести расстройства инициации и поддержания сна (инсомнии), патологические феномены, возникающие в процессе сна (парасомнии), а также вегетативные нарушения во время сна.

С целью выяснения влияния качества сна на функциональные процессы в маточно-плацентарно-плодовом комплексе, на основании данных субъективной и объективной оценки сомнологического статуса беременных, дополнительно были сформированы подгруппы с умеренными и выраженными нарушениями сна. Для отбора критериев такого разделения были определены частные средние всех показателей сна при физиологической беременности. В результате в группу выраженных нарушений сна были включены беременные с наиболее неблагоприятными полисомнографическими паттернами и результатами субъективного обследования. В итоге обработки базы данных умеренные нарушения имели место у 198, а выраженные - у 93 женщин.

При изучении уровня 6-сульфатоксимелатонина в утренней и вечерней моче беременных была выявлена высокая вариативность значений мелатонина в вечерней моче, что не позволило получить достоверные результаты. С одной стороны это согласуется с данными литературы, а с другой - определило дальнейший анализ уровня мелатонина в утренней моче. В процессе проведенных исследований уровень 6-сульфатоксимелатонина при физиологической беременности в I триместре увеличился на 45%, во II триместре - незначительно снизился (на 25%), а в III – вновь регистрировалось его нарастание (практически в 3 раза по сравнению со II триместром) (табл. 2).

Таблица 2.

Уровень мелатонина у женщин в зависимости от срока беременности, особенностей ее течения и места расположения плаценты (M±m)

Триместр	Особенности течения беременности	Расположение плаценты		
		правостороннее	левостороннее	амбилатераьное
I	физиологическое	78,2±13,4	80,3±11,6	78,9±10,2♦
	угроза прерывания	54,3±12,1	53,6±10,4*	56,7±11,9*
II	физиологическое	53,4±11,4	58,8±19,6	56,8±10,3♦
	угроза прерывания	51,6±11,9	52,8±11,3	54,2±11,4
III	физиологическое	146,1±12,3♦	173,4±11,5º/♦	142,6±8,9 º/♦
	угроза прерывания	122,3±11,3*/♦	99,7±9,4*/ º/♦	121,4±12,5♦

Примечания:* - достоверность различий (p<0,05) одноименных показателей в обследуемых группах; º - достоверность различий (p<0,05) одноименных показателей в обследуемых подгруппах в зависимости от плацентарной латерализации, ♦ - достоверность различий (p<0,05) одноименных показателей в обследуемых группах в зависимости от срока беременности.

При угрозе прерывания беременности также отмечалась тенденция к его увеличению по мере приближения срока родов. Однако уровень мелатонина при этом оказался ниже, чем при физиологической беременности. В зависимости от плацентарной латерализации наибольшее увеличение показателей 6-сульфатоксимелатонина было выявлено при левостороннем расположении плаценты в динамике физиологической беременности и минимальный его прирост в этой же плацентарной подгруппе - при угрозе ее прерывания (p<0,05).

Для изучения влияния качества сна на характер кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе и состояние плода был проведен анализ допплерометрических показателей кровотока в правой и левой маточных, пуповинной и средней мозговой артериях плода. При этом оценивали систоло-диастолическое соотношение, индекс резистентности и пульсационный индекс, а также осуществлялась оценка биофизического профиля плода. В результате было обнаружено статистически достоверное влияние характера сомнологического статуса на исследуемые показатели. Так, при выраженных нарушениях сна у беременных групп обследования было обнаружено повышение показателей кровотока в маточных и пуповинной артериях (p=0,0185), свидетельствовавшее об увеличении суммарного периферического сопротивления в маточно-плацентарном комплексе, а также значимое ухудшение показателей биофизического профиля плода (p=0,0322).

В процессе проведения анализа исходов родов и состояния новорожденных в зависимости от сомнологического статуса матери обнаружено, что наиболее благоприятные исходы родов имели место в подгруппе с

умеренными нарушениями сна. При этом, в зависимости от плацентарной латерализации, наибольший процент здоровых детей (оценка по шкале АПГАР более 7 баллов) был зарегистрирован при правостороннем расположении плаценты (95%), тогда как наименьший - при левостороннем расположении плаценты у женщин с угрозой прерывания беременности (16%). В этой же группе было зарегистрировано наибольшее число осложнений первого и второго периодов родов.

При оценке массы тела новорожденных более высокие показатели отмечали у детей, рожденных от женщин с физиологическим течением беременности при амбилатеральном расположении плаценты (3698± 231 г). Самые низкие значения массы тела были зарегистрированы у детей, рожденных от матерей с выраженными нарушениями сна во время беременности и левосторонним расположением плаценты (2733±206 г). Преждевременные роды отмечали у 6,96% женщин с физиологическим течением беременности и у 11,35% женщин с угрозой ее прерывания.

Таким образом, полученные результаты с одной стороны подтверждают системность проведенных исследований, а с другой - свидетельствуют о том, что функциональная система «мать-плацента-плод», зарождающаяся на ранних этапах беременности как единая система, целью которой является вынашивание и рождение здорового жизнеспособного потомства, будучи структурой парной и ритмично организованной, имеет свои отличительные особенности. В частности, у женщин с физиологическим течением беременности не обнаружено статистически достоверных различий в состоянии новорожденных, внутриутробное развитие которых оценивалось с учетом фактора плацентарной латерализации. При этом отмечалась лишь тенденция к более низким показателям по шкале АПГАР у новорожденных при левостороннем расположении плаценты. В этом факте скрыт глубокий биологический смысл, поскольку функциональная система «мать-плацента-плод» должна обеспечить себя определенным «коэффициентом надежности», наращивая энтропию функционального «поведения» и, тем самым, определяя примерно одинаковый процент здорового потомства в различных фенотипических группах.

При осложненном течении беременности стереофункциональная специфика функциональная система «мать-плацента-плод», особенно в левоориентированном ее варианте, в значительной степени может усугублять уже имеющиеся системные нарушения и способствовать ухудшению регуляторных процессов в маточно-плацентарно-плодовом комплексе. Вместе с тем, возникшая в процессе эволюционного развития парная морфофункциональная организация системы «мать-плацента-плод», основанная на принципе «симметрии-асимметрии», имеет адаптивную направленность и призвана на различных этапах беременности обеспечивать пространственно-временную согласованность парных частей целого организма, оптимизировать условия трансплацентарного обмена, а, следовательно, трофику и жизнедеятельности плода.

Одновременно необходимо учитывать, что нейрофизиологическим субстратом, обеспечивающим контроль «центра» над процессами гестации, является гестационная доминанта, определяющая весь спектр центрально-периферических взаимоотношений в функциональной системе «мать-плацента-плод», роль которой заключается в поддержании асимметрии нервно-проводниковых афферентно-эфферентных влияний, препятствующих прерыванию беременности. Вместе с тем, по мере приближения срока родов происходит постепенное подавление активности гестационной доминанты, в результате чего в маточно-плацентарно-плодовом комплексе включаются процессы симметрии, изменяется характер сна, в результате чего усиливается двусторонняя контрактильная активность матки и наступают роды.

Выводы

1. В динамике нормально протекающей беременности отмечается изменение структуры и качества ночного сна. По мере приближения срока родов происходит увеличение продолжительности I стадии сна, возрастает продолжительность общего времени бодрствования во сне, количество движений и количество ночных пробуждений, снижается показатель эффективности сна независимо от стереофункциональной специфики системы «мать-плацента-плод».

2. При угрозе прерывания беременности субъективные и объективные изменения ночного сна характеризуются низкими показателями по анкетам синдрома «апноэ/гипопноэ сна» (>4 баллов), Шпигеля (<19 баллов) и Эпворта (>5 баллов), превалированием медленноволновой фазы во всех циклах сна, увеличением сегментации его фаз и продолжительности поверхностных стадий медленноволнового сна, уменьшением продолжительности парадоксального сна и увеличением продолжительности бодрствования во сне, повышением двигательной активности, ухудшением дыхания во сне, вплоть до синдрома обструктивного апноэ, а также снижением общей эффективности сна преимущественно у беременных с левоориентированным и комбинированным типами функциональной системы «мать-плацента-плод». При этом субъективная оценка сна у женщин с физиологической и осложненной беременностью соответствует объективной полисомнографической оценке эффективности сна.

3. В зависимости от стереофункциональной специфики левоориентированный и комбинированный типы функциональной системы «мать-плацента-плод» обладают наименьшей резистентностью в отношении формирования негативных паттернов сна: высокие значения индексов апноэ и апноэ/гипопноэ, низкие показатели сатурации крови, максимальная продолжительность десатураций и количество эпизодов храпа.

4. Снижение эффективности функции внешнего дыхания (эпизоды апноэ/гипопноэ) и ухудшение сатурации во время ночного сна у женщин с угрожающим прерыванием беременности способствует усилению маточной активности, снижению интенсивности кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе, что негативно сказывается на состоянии плода и новорожденных.

5. У женщин с угрозой прерывания беременности при левостороннем расположении плаценты и правых признаках фенотипа происходит более выраженное повышение уровня кортизола и снижение уровня 6-сульфатоксимелатонина в утренней моче, что в сочетании с расстройствами сна способствует снижению интенсивности кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе, а также приводит к ухудшению состояния плода и усилению контрактильной активности матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Серов, В.Н. Неотложная помощь в акушерстве и гинекологии / под ред. В.Н. Серова. – М. : Изд–во: ГЭОТАР–Медиа, 2008. – 345 с.
2. Радзинский, В.Е. Акушерский риск: Максимум информации - минимум опасности для матери и младенца / В. Е. Радзинский, С. А. Князев, И. Н. Костин. — М.: Эксмо, 2009. – 288 с.
3. Черноситов, А.В. Неспецифическая резистентность, функциональные асимметрии и женская репродукция / А.В. Черноситов. – Ростов-на-Дону.: Изд – во СКНЦ ВИ, 2000. - 193 с.
4. Агаджанян, Н.А. Хронофизиология хронофармакология и хронотерапия / Н.А. Агаджанян, В.И. Петров, И.В. Радыш. – М.; Волгоград, 2005. – 335 с.
5. Боташева, Т.Л. Хронофизиологические и стереофункциональные особенности системы «мать–плацента–плод» при нормальном и осложненном течении беременности: дис. … д-ра мед. наук: – 14.00.17, 14.00.01 / Боташева Татьяна Леонидовна. – Ростов н/Д, 1999. – 392 с.
6. Руцкова, Е. М. Особенности цикла сон-бодрствование у крыс на ранней стадии беременности: автореф. дисс... канд. биол. наук: 03.03.01/ Руцкова Елизавета Михайловна - Москва., 2010. - 28 с.
7. Левин, Я.И. Инсомния, современные диагностические и лечебные подходы / Я.И. Левин, Г.В. Ковров, М.Г. Полуэктов - М.: Медпрактика - М, 2005.
8. Анисимов, В.Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма / В.Н. Анисимов // Успехи физиол. наук. - 2008. - Т. 39, № 4. - С. 40–65.
9. Вейн, А.М. Сон человека. Физиология и патология / А. М. Вейн, К. Хехт. - М.: Медицина, 1989.- 270с.
10. Ковров, Г.В. Стресс и сон у человека / Г.В. Ковров, А.М. Вейн.– М.: Нейромедиа, 2004. 96 с.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 618.36.-008.64

А.С. Дегтярева[1], И.И. Крукиер[1], Е.В. Нарежная[2], В.В. Авруцкая[1], М.А. Левкович[1], А.А. Никашина[1]

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ И АГМАТИНА В РАЗВИВАЮЩЕЙСЯ ПЛАЦЕНТЕ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИМ

[1]Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43; e-mail: biochem@rniiap.ru;
[2]Южный федеральный университет, химический факультет
Россия, 344090, г. Ростов-на-Дону, ул. Зорге, 7.

Цель: изучение содержания цитокинов и агматина в процессе развития плаценты при физиологической и осложненной гестации.

Материалы и методы: обследовано 57 женщин, из них 34 с физиологическим течением беременности и 23 с плацентарной недостаточностью (ПН). В раннем хорионе после прерывания беременности и доношенной плаценте методом иммуноферментного анализа изучено содержание трансформирующего фактора роста (ТФР-α и ТФР-β), фактора некроза опухоли- α (ФНО-α) и методом капиллярного электрофореза – уровень агматина.

Результаты: Установлено увеличение плацентарной продукции как ТФР-α и ТФР-β, так и ФНО-α в процессе нормальной гестации. При доношенной беременности, осложненной ПН и самопроизвольно прервавшейся в первом триместре, содержание ТФР-β и ФНО-α повышено относительно физиологических величин, а ТФР-α – снижено в изученные сроки гестации. Для агматина обнаружены разнонаправленные изменения: в ранние сроки его уровень снижен, а к концу гестации – повышен по сравнению с физиологической беременностью.

Выводы: выявленные изменения процессов продукции цитокинов и агматина в хорионе и плаценте могут иметь патогенетическое значение в развитии плацентарной недостаточности.

Ключевые слова: трасформирующий фактор роста-β (ТФР-β), трасформирующий фактор роста-α (ТФР-α), фактор некроза опухоли- α (ФНО-α), агматин, хорион, плацента.

A.S. Degtyareva[1], I.I. Krukier[1], E.V. Narezhnaya[2], V.V. Avrutskaya[1], M.A. Levkovich[1], A.A. Nikashina[1]

THE ROLE OF CYTOKINES AND AGMATINE IN THE DEVELOPING PLACENTA WITH PHYSIOLOGICAL AND PREGNANCY COMPLICATED

[1]Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: biochem@rniiap.ru
[2]Southern Federal University, Faculty of Chemistry
7 R.Zorge st., Rostov-on-Don, 344090, Russia

Purpose: To study the content of cytokines and agmatine in the development of the placenta in physiological and complicated gestation.

Materials and Methods: 57 women, of which 34 women with physiological pregnancy and 23 women with placental insufficiency were examined. In the early chorion after the abortion and full-term placenta the content of the transforming growth factor (TGF-α and TGF-β), tumor necrosis factor-α (TNF-α) was studied by means of the immune-enzyme analysis. The level of agmatine was studied by capillary electrophoresis.

Results: In the process of normal gestation the increase of the placental production both of the TGF-α and TGF-β was established. During the pregnancy complicated with placental insufficiency and abortion in the first trimester the content of TGF-β and TNF-α was raised, and content of TGF-α was lowered in comparison with the physiological values. For agmatine differently directed changes were revealed: in the early stages of its level was reduced, and by the end of gestation - increased compared with physiological pregnancy.

Summary: The revealed changes of the production processes of the cytokines and agmatine in the placenta may have the pathogenic meaning in the abortion and placental insufficiency development.

Key words : transforming growth factor-α (TGF-α), transforming growth factor-β (TGF -β), tumor necrosis factor-α, agmatine, chorion, placenta,.

Введение

Конечной целью формирования функциональной системы «мать-плацента-плод» является рождение здорового ребенка. Поскольку беременность представляет собой стремительно развивающуюся систему с прогрессирующей нагрузкой на её компоненты, выявить те или иные отклонения можно только при динамическом контроле за одними и теми же показателями. Взаимоотношения матери и плода во многом зависят от состояния плаценты, объединяющей эти два организма в единую биологическую систему. Нарушения функционально-метаболической полноценности плаценты, превышающие ее компенсаторно-приспособительные возможности, приводят к истощению последних и формированию осложненной беременности. Различные осложнения беременности и экстрагенитальные заболевания матери часто приводят к изменениям в плаценте, нарушая ее функции, что обусловливает формирование плацентарной недостаточности (ПН) и в свою очередь отрицательно сказывается на состоянии плода.

Современный этап в развитии плацентологии требует изучения тонких биохимических механизмов регуляции на внутри- и межклеточном уровне, обеспечивающих нормальное развитие плаценты и, следовательно, фетоплацентарного комплекса в целом. Особый интерес представляет изучение плацентарных факторов роста, являющихся мощными регуляторными биосубстанциями, которые стимулируют пролиферативные процессы в тканях плаценты и плода и принимают активное участие в ангиогенезе. Известно, что факторы роста играют важную роль и в процессах эмбриогенеза. Так, ТФР-α – полипептид, являющийся сильным митогеном для эпителиальных клеток и фибробластов, принимает также участие в росте и стимуляции дифференциации фолликулов [1]. Наряду с активирующими факторами, участвующими в регуляции клеточного роста, существуют факторы, ингибирующие пролиферацию клеток-мишеней. К одному из таких факторов относится ТФР-β. Семейство ТФР-β состоит из несколько подсемейств, к которым относятся активины, ингибины и другие цитокины. ТФР-β является цитокином системного действия, поскольку он и его специфические рецепторы выявлены практически во всех типах клеток. ТФР-β, выделенный из гомогенатов плацентарной ткани, признан местнодействующим фактором, регулирующим пролиферацию и инвазию цитотрофобласта в плацетарно-маточной области. Иммуногистохимически он обнаружен в синцититрофобласте, эпителии ворсин, во вневорсинчатых субпопуляциях цитотрофобласта [2].

В последние годы появилось множество сообщений о роли ФНО-α в регуляции процессов апоптоза на ранних стадиях гестации известно также его участие в регуляции инвазии клеток трофобласта [3;4]. Данный фактор усиливает пролиферацию Т и В-клеток, образование адгезивных молекул, острофазных белков, активирует фибробласты.

Регуляторами многочисленных физиологических функций в организме являются аминокислоты и их производные – биогенные амины. Так, агматин наряду с другими аминами считается важным нейромедиатором и модулятором клеточной пролиферации и воспаления, т. е. он становится важнейшим фактором для эмбрионального развития и дифференциации клеток и, кроме того, ингибирует активность NO-синтазы и индуцирует высвобождение некоторых пептидных гормонов [5].

Цель настоящей работы - изучение содержания некоторых цитокинов и агматина в процессе развития плаценты при физиологической и осложненной гестации.

Материалы и методы

Обследовано 57 беременных 23-29-летнего возраста. Исследования проведены в ткани плаценты в первом триместре беременности (хорион) и после своевременных родов. Группу 1 составили 15 клинически здоровых женщин, беременность которых была прервана по их желанию в 6-12 недель. У 19 женщин беременность и роды протекали без осложнений и закончилась рождением доношенного ребенка (группа 2). В группу 3 вошли 10 женщин с плацентарной недостаточностью, беременность которых самопроизвольно прервалась в 6-10 недель и в группу 4 – 13 женщин с ПН, у которых беременность была доношена. Диагноз ПН был поставлен на основании комплексного обследования, включающего ультразвуковую фетоплацентометрию, гормональные исследования и определение специфического плацентарного изофермента – глутаматдегидрогеназы.

Содержание ТФР-β, ТФР-α и ФНО-α в гомогенатах хориона и плаценты определяли методом иммуноферментного анализа, используя коммерческие наборы «R&D system» (USA) в соответствии с протоколами исследования производителей.

Идентификацию и количественное определение агматина выполняли методом капиллярного электрофореза с использованием немодифицированного кварцевого капилляра («Капель-105», «Люмэкс», С-Петербург, Россия). Сбор и обработку данных осуществляли при помощи IBM PC с программным обеспечением «Мультихром» (АО «Амперсенд»). Перед началом работы капилляр последовательно промывали 1 М раствором соляной кислоты, дистиллированной водой, 0,5 М раствором гидроксида натрия, и буферным раствором (20мМ боратный буфер, pH – 9,15), время ввода пробы 15 сек., при давлении 30 мбар, рабочее напряжение – 20 кВ. Спектрофотометрическое исследование проб проводили при температуре 30° С и длине волны 200 нм.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью лицензионного пакета программ Statistica (версия 5.1, фирмы StatSoft.. Inc.). Однородность дисперсий оценивали по критерию Фишера. Для оценки статистической значимости различий между сравниваемыми группами использовали критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна-Уитни. Достоверными считались различия при $p< 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований, представленные в таблице 1, свидетельствуют о том, что в процессе развития беременности плацентарная продукция изученных факторов роста (ТФР-β, ТФР-α) возрастает. Так, уровень ТФР-β в «зрелой» плаценте (группа 2) превышает соответствующие показатели в хорионе (группа 1) в 2,7 раза, а содержание ТФР-α увеличено в плаценте на 42% по сравнению с начальными сроками. По-видимому, именно такое соотношение ТФР-α и ТФР-β является физиологически сбалансированным и направлено на создание оптимальных условий для процессов плацентации.

В процессе физиологического развития плаценты имеет место усиление апоптоза, что выражается в увеличении уровня ФНО-α в 2 раза по сравнению с начальными сроками. Очевидно, это связано с обновлением клеток плаценты к моменту родов, а также сбалансированностью в этот период пролиферативных и апоптотических процессов. Причем модифицировать синтез ФНО-α способен и ТФР-β, являющийся ингибитором роста для клеток различных типов. Что касается уровня агматина, то его максимальное содержание при физиологической беременности отмечено в первом триместре, а к родам снижается на 52%.

Таблица 1

Содержание ТФР-β, ТФР-α, ФНО-α и агматина в хорионе и плаценте женщин при физиологической беременности и плацентарной недостаточности (M±m)

Параметры	ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ		ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ	
	1 группа (хорион)	2 группа (плацента)	3 группа (хорион)	4 группа (плацента)
ТФР-β (нг/г)	0,21±0,02	0,58±0,05•	1,26±0,12*	2,07±0,11**
ТФР-α (нг/г)	0,77±0,04	1,09±0,07•	0,33±0,05*	0,60±0,14**
ФНО-α (нг/г)	9,68±0,80	12,0±0,59•	24,3±2,04*	33,2±2,52**
Агматин (мг/г)	3,5±0,5	2,3±0,2•	2,0±0,22**	5,5±0,9**

Примечание: • - достоверные отличия между показателями 1-й и 2-й групп; * - достоверные отличия между показателями 1-й и 3-й групп; **- достоверные отличия между показателями 2-й и 4-й групп.

Нарушение физиологического баланса изученных нами биоактивных соединений, участвующих в метаболическом обеспечении процессов клеточного роста и дифференцировки в плаценте, превышающее компенсаторно-приспособительные возможности органа, по-видимому, приводит к истощению последних и формированию ПН.

Уже на начальных этапах формирования органа, при осложненной ПН беременности, наблюдаются существенные сдвиги в уровне изученных нами цитокинов и агматина. Уровень ТФР-α и агматина в различной степени снижен (на 57% и 43% соответственно), а продукция ТФР-β и ФНО-α, напротив, значительно повышена (в 6 – для ТФРβ и 2,5 раза – для ФНО-α) в первом триместре осложненной гестации относительно нормальных величин (рис. 1).

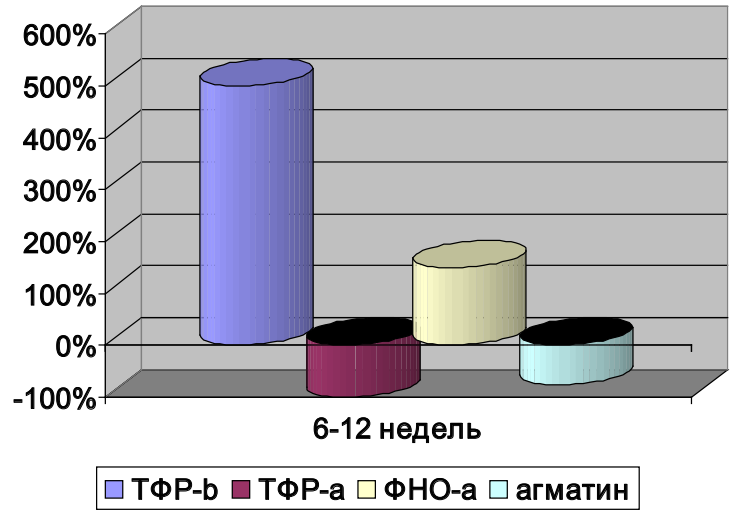

Рис. 1 Изменение содержания цитокинов и агматина (в % к контролю) в хорионе женщин (6-12 недель) при осложненной беременности.

На нарушение синхронности в действии изученных факторов роста при плацентарной недостаточности влияют, по-видимому, многочисленные регуляторные функции ТФРβ, в том числе: ингибирование активности NO-синтазы и генерации оксида азота; индукция активности аргиназы и модификация экспрессии других цитокинов (ФНО-α, ТФР-α , ИЛ-1). Если в ранние сроки гестации интенсивная продукция ТФР-β необходима для обеспечения развития трофобласта, то последующее её повышение относительно нормальных величин может провоцировать его негативное влияние прежде всего на процессы гемодинамики в фетоплацентарной системе [6].

Так, уровень ТФР-β в доношенной плаценте был также повышен в 3,5 раза, а продукция ТФР-α снижена на 45% как и в ранние сроки гестации, но изменения эти были менее выражены (рис. 2).

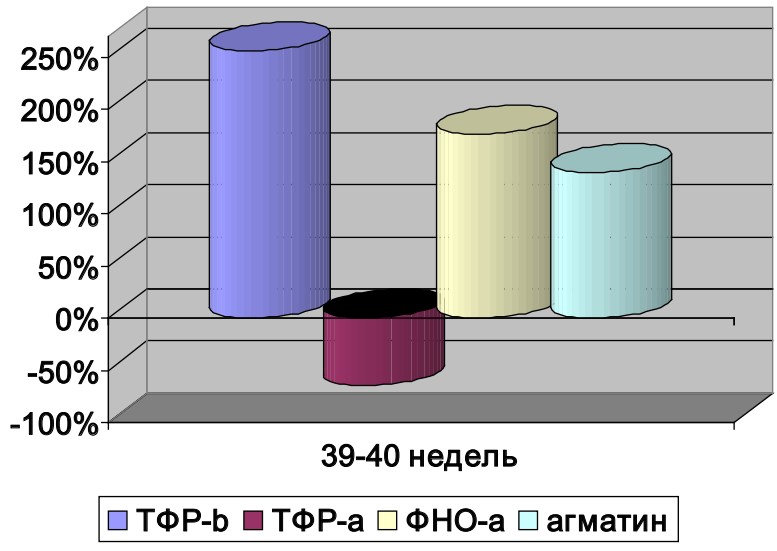

Рис. 2. Изменение содержания цитокинов и агматина (в % к контролю) в плаценте женщин (39-40 недель) при осложненной беременности.

Продукция ФНО-α и агматина в плаценте к концу осложненной беременности были повышены в 2,7- 2,4 раза соответственно по сравнению с величинами при физиологической беременности. Выраженное негативное влияние ФНО-α на процессы плацентации, кроме провоспалительных эффектов, обусловлено, очевидно, и его вазоконстрикторным действием на сосуды плацентарной сети, приводящим к снижению в ней кровотока.

Следует отметить, что действие ФНО-α способствует развитию так называемого «окислительного стресса», системного воспаления, что в конечном итоге может привести к формированию синдрома полиорганной недостаточности [7]. Многократное усиление продукции вышеперечисленных цитокинов способно вызвать отрицательные воздействия, вплоть до критических состояний, т.е. прерывания беременности в ранние сроки.

В то же время агматин, являясь структурным аналогом аргинина, с одной стороны, ингибирует активность NO-синтазы, вызывая вазодилатацию, т.е. он выступает в роли регулятора разнообразных эффектов оксида азота [8]. С другой стороны, при определенной стимуляции агматина цитокинами, этот процесс может привести к негативным воспалительным эффектам. Известны также данные, когда агматин значительно снижал уровень ФНО-α при действии гипоксии, что авторы связывают с его нейропротекторным механизмом действия против гипоксических повреждений [9].

В ранее проведенных нами исследованиях [10] было установлено повышение уровня оксида азота и снижение активности NO-синтазы, а также выявлено определенное влияние генерации оксида азота на продукции некоторых цитокинов при ПН. Цитокины в рамках последних представлений рассматриваются как неотъемлемые посредники клеточно-молекулярной регуляции репродуктивных процессов, действующих не агрессивно, а конструктивно.

Нарушение баланса в цитокиной сети в течение беременности сказывается на многих биохимических процессах, происходящих в органе, особенно в условиях плацентарной недостаточности. Вследствие этого наблюдается истощение компенсаторно-приспосо-бительных реакций со стороны плаценты. Одной из причин нарушения данных реакций в этом органе может быть резкое увеличение секреции синцитиотрофобластом цитокинов, обладающих высокой тропностью к эндотелию сосудов.

Выводы

Выявленные изменения в продукции цитокинов и уровне агматина к концу гестации, очевидно, носят компенсаторный характер и способствуют поддержанию плодово-плацентарной гемодинамики за счет уменьшения спазма сосудов и усиления кровотока в условиях внутриутробной гипоксии, имеющей место у данного контингента женщин.

Модификация продукции изученных цитокинов и агматина может являться ответом на различные воздействия и, очевидно, выступает в роли регулятора всех основных этапов жизнедеятельности клеток организма, модулируя процессы пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза. Обнаруженные отклонения в цитокиновой продукции и уровне агматина в течение всего периода осложненной гестации обусловливают, по-видимому, дезорганизацию и угнетение основных функций плаценты и развитие деструктивных процессов в органе, что, несомненно, усугубляет и состояние плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шестакова М.В., Викулова О.К. Современные возможности Kaufmann P., Black S., Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia // Biol. Reprod. –2003. Vol. 69, №1. – P. 1-7.
2. Charnock-Jones D.S., Kaufmann P., Mayhew T.M. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. I. Molecular regulation // Placenta. – 2004. Vol. 25, №2. – P. 103-113.
3. Staszewski-Chavez S.L., Abrahams V.M., Mor G. The role of apoptosis in the regulation of trophoblast survival and differentiation during pregnancy // Endocr. Rev. – 2005. Vol. 10, №1. – P. 210 -221.
4. Левкович М.А., Стояненко О.О., Орлов В.И. Особенности цитокинового статуса на местном и системном уровне при угрозе прерывания беременности раннего срока // Аллергология и иммунология. – 2005. – Т. 6, №2. – С. 191-192.
5. Pålsson E., Fejgin K., Wass C. Agmatine attenuates the disruptive effects of phencyclidine on prepulse inhibition //Eur. J. Pharmacol. – 2008. – Vol.590, №1. – P. 212-216.
6. Орлов В.И., Авруцкая В.С., Крымшокалова З.С. Продукция факторов роста и вазоактивных веществ при синдроме задержки роста плода //Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Вып. 2. – С. 84-89.
7. Hung T.H., Charnock-Jones D.S., Skepper J.N. Secretion of tumor necrosis factor-alpha from human placental tissues induced by hypoxia-reoxygenation causes endothelial cell activation in vitro: a potential mediator of the inflammatory response in preeclampsia // Am. J. Pathol. – 2004. Vol.164, №3. – P.1049-1061.
8. Baylis C. Arginine, arginine analogs and nitric oxide production in chronic kidney disease // Nat. Clin. Pract. Nephrol. – 2006. Vol.2, №4. – P.209-220.
9. Hong S., Park K., Kim C.Y. Agmatine inhibits hypoxia-induced TNF-alpha release from cultured retinal ganglion cells // Biocell. – 2008. Vol.32, №2. – P.201-205.
10. Крукиер И.И., Погорелова Т.Н., Орлов А.В. Влияние генерации оксида азота на продукцию интерлейкинов и процессы синтеза простагландинов в плодных оболочках при спонтанной родовой деятельности и слабости родовых сил // Биомедицинская химия. – 2004. – Т. 50, Вып.3. – С.304-308

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 616-053:31+616·2-022 ·7-[547·789·8]

Л.Ф. Долотова, В.В. Эстрин

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ ГЕМАТОКРИТА У НОВОРОЖДЕННЫХ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ В ОТВЕТ НА ВВЕДЕНИЕ СЕЛЕНАЗЫ

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии,
Россия, 344012, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43. E-mail: Dolotoval@rambler.ru

Цель: улучшение результатов лечения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДС) и перинатальным поражением ЦНС (ПП ЦНС), находящихся в критических состояниях, путем использования селена.

Материалы и методы: проведено контролируемое рандомизированное слепое клиническое испытание применения селеназы у новорожденных с РДС и ПП ЦНС, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Обследовано 76 новорожденных, находящихся в критическом состоянии. Рандомизация осуществлялась методом компьютерной программы генератора случайных чисел. В I группе (n=36) вводили селеназу в дозе 10 мкг/кг/сут внутривенно струйно медленно, в течение 10 дней, II группа (n=40) – группа контроля.

Результаты: в процессе испытания выявлено и статистически достоверно доказано, что в группе детей, получавших селеназу, происходит увеличение в 1,01 раз ($p < 0,05$) уровня гематокрита.

Выводы: повышение уровня гематокрита, способствовало снижению (в 1,1 раза) частоты развития анемий у детей I группы и тем самым сократило длительность проводимой ИВЛ и продолжительность госпитализации.

Ключевые слова: гематокрит, селен, респираторный дистресс-синдром новорожденных.

L.F. Dolotova, V.V. Estrin

DYNAMICS OF CHANGES OF THE HEMATOKRIT LEVEL IN NEWBORNS IN CRITICAL CONDITIONS IN RESPONSE TO SELENASE'S INTRODUCTION

Rostov-on-Don research institute of obstetrics and pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: Dolotoval@rambler.ru

Purpose: To improve the results of treatment of newborns with respiratory distress syndrome (RDS) and perinatal CNS (central nervous system PP), being in critical conditions, by selenium use.

Materials and Methods: blind, controlled, randomized clinical trial application of selenase in newborn babies with RDS and PP CNS with artificial ventilation (AV) was carries out. 76 newborn children being in a critical condition were surveyed. Randomization was carried out by a computer program of a random number generator. In Group I (n = 36), selenase was entered in doses of 10 mg / kg / day intravenously slowly for 10 days, II group (n = 40) - control group.

Results: during the test it was found and statistically proved that the group of children receiving selenase, there is an increase by 1,01 times ($p < 0,05$) level of hematocrit.

Summary: level increase of hematocrit, promoted decrease (by 1,1 times) frequencies of development of anemias at children of the I group and by that, reduced the duration of carried-out IVL and hospitalization duration.

Keywords: hematocrit, selenium, respiratory distress syndrome at newborn babies.

Введение

Респираторный дистресс-синдром (РДС) остаётся одной из главных причин развития дыхательной недостаточности и является наиболее часто встречающимся патологическим состоянием у новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Кроме того, несмотря на множество предлагаемых методов лечения РДС, летальность и число осложнений при этой патологии очень высоки и достигают, по данным различных авторов, от 5 до 40%.

К числу наиболее часто встречающихся осложнений, кроме синдрома системной воспалительной реакции, пневмоний, трахеобронхитов, относится анемия, которая усугубляется к тому же частыми заборами крови для исследований у детей с РДС.

Следует сказать, что анемией у новорожденных считают снижение содержания эритроцитов и/ или гемо-

глобина в единице объема крови, которое зависит от возраста. Так у здоровых новорожденных первой недели жизни уровень гемоглобина (Нв) ниже 145 г/л, число эритроцитов ниже 4,5 × 1012/л и гематокрит (Ht) менее 0,4 (показатели «красной» крови) являются диагностическими критериями в постановке диагноза анемии [1].

Что касается детей с РДС, находящихся на ИВЛ, то уровень гемоглобина менее 130 г/л свидетельствует не просто о наличии анемии, а является прямым показанием к проведению операции по переливанию компонентов крови [2].

Кроме того, большую информативность о состоянии показателей «красной» крови несет исследование уровня гематокрита.

Как известно, гематокрит - это доля (%) от общего объема крови, которую составляют эритроциты и содержащийся в эритроцитах гемоглобин.

Учитывая то обстоятельство, что гематокрит отражает соотношение эритроцитов и плазмы крови, то любые, качественные или количественные изменения эритроцитов не могут не сказаться на функции отдельных органов и систем и всего организма в целом.

Необходимо отметить, что в состав эритроцитов входит фермент глютатионпероксидаза, являющийся ключевым ферментом системы защиты клеток от окислительного стресса. В свою очередь, активность глутатионпероксидазы напрямую зависит от уровня обеспеченности организма селеном [3]. Дело в том, что в активный центр глютатионпероксидазы входит 4 атома селена.

Селен - это эссенциальный микроэлемент, основной биологической функцией которого является антиоксидантная защита [4, 5].

Однако действие селена на организм многогранно, это не только уравновешивание процессов в системе перекисного окисления липидов – антиоксидантной системы (ПОЛ-АОС), но и антиканцерогенное, антимутагенное, детоксицирующее, противовоспалительное, противоинфекционное, противирусное, иммуномодулирующее действие [6, 7].

По данным Angstwurm и соавт. показано, что редукция уровня селена в плазме ассоциирована со снижением активности глютатионпероксидазы, для которой необходим селен [8].

Кроме того, исследования кинетики селена показывают отрицательную корреляционную связь между уровнем селена плазмы и выраженностью оксидативного стресса, что может быть основанием для прогнозирования исхода заболевания [9].

В последние годы уделяется большое внимание применению микроэлементов в лечении больных в критических состояниях [9].

Принимая во внимание наличие таких физиологических особенностей у новорожденных, как: высокая чувствительность тканей к перекисному повреждению, преобладание прооксидантов над антиоксидантами, низкая активность глутатионпероксидазы, низкий уровень витамина Е и таких микроэлементов, как селен (Se+), медь (Cu + +), цинк (Zn++) [1, 10], то определенную перспективу в лечении детей с РДС и перинатальным поражением ЦНС, по нашему мнению, может внести применение селена и, в частности, такого препарата, как СЕЛЕНАЗА (Selenase ®, Biosyn, Германия), представленного в виде пентагидрата селенита натрия.

При выполнении нашего исследования была замечена динамика изменений уровня гематокрита в ответ на введение селеназы. В связи с чем после предварительно проведенного анализа литературных данных, не выявившего каких-либо упоминаний о влиянии селеназы на показатели «красной» (эритроциты-гемоглобин-гематокрит) крови, нами принято решение провести дальнейшее исследование в этом направлении.

Цель исследования - улучшение результатов лечения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и перинатальным поражением ЦНС, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), путем использования селена, за счет повышения уровня гематокрита и тем самым снижения частоты развития анемий.

Материалы и методы

В Федеральном государственном бюджетном учреждении Ростовского НИИ акушерства и педиатрии Минздрава России на базе реанимационного отделения было проведено контролируемое рандомизированное слепое клиническое испытание применения селеназы у новорожденных, находящихся в критических состояниях.

На проведение исследования было получено согласие локального независимого этического комитета (ЛНЭК) (согласно выписке из протокола № 18/2, от 26.11.2008). Исследование проводилось с учетом предварительно полученного информированного согласия родителей ребенка.

В исследование вошло 76 новорожденных находящихся на ИВЛ.

Согласно дизайну пациенты включались в исследование, если соответствовали следующим критериям: 1) имели респираторную патологию (МАС, МАП, пневмония, ателектазы легких) и перинатальное поражение центральной нервной системы (ЦНС); 2) срок гестации соответствовал 38-40 неделям; 3) имели вес при рождении не менее 2500 граммов; 4) поступали в отделение реанимации на ИВЛ не позднее 28-х суток.

Критерии исключения: 1) применения любых селенсодержащих препаратов до поступления в АРО; 2) наличие генетических аббераций; 3) наличие множественных врожденных пороков развития.

С момента поступления в АРО проведена рандомизация (методом компьютерной программы генератора случайных чисел по номеру истории болезни), в результате которой сформированы две группы.

В I группу (n = 36) вошли новорожденные, получавшие селеназу. Пациенты II группы (n = 40) селеназу не получали (группа контроля).

Новорожденные I и II групп получали стандартную интенсивную терапию, соответствующую тяжести состояния и заболевания, принятую в реанимационном отделении.

Критериями назначения терапии селеназой служили: 1) четный личный номер, полученный в результате рандомизации; 2) наличие письменного информированного согласия родителей ребенка.

Критериями досрочного прекращения терапии селеназой являлось любое изменение состояния, представляющее собой угрозу для жизни пациента.

Селеназа вводилась внутривенно струйно медленно в дозе 10 мкг/кг один раз в сутки в течение 10 дней.

Всем пациентам ежедневно исследовали общий клинический анализ крови, выполняемый на автоматическом гематологическом анализаторе "CelltacF"МЕК-8222J/K, (Япония).

Анализ и статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных пакетов прикладных программ «Мегастат» и Statistica-6. Результаты считались статистически достоверными при значениях ошибки первого рода (p) < 0,05.

Результаты и обсуждение

Интерпретируя результаты общего клинического анализа крови (ОАК), который детально исследовали при поступлении, на 5 и 10 сутки, нами замечены следующие изменения гематокрита (табл.1).

Таблица 1.

Сравнительная характеристика изменений гематокрита у пациентов исследуемых групп

Группа с селеназой	Ht при поступлении	Ht 5 день	Ht 10 день
Me	45,45	46	44
Kv_75%	49,7	50	46,8
Kv_25%	40,6	40	39
Группа без селеназы	Ht при поступлении	Ht 5 день	Ht 10 день
Me	45,45	44,05	40
Kv_75%	49,7	47,35	42,8
Kv_25%	40,6	40,1	35

К 5 суткам в I группе на фоне введения селеназы происходит повышение уровня гематокрита (в 1,01 раза), и хотя к 10 суткам уровень этого показателя несколько снижается (до 44%) от момента поступления, все же он соответствует пределам нижней границы нормы.

Что касается II группы, без применения селеназы, то к 10 суткам отмечается прогрессивное снижение уровня гематокрита в 1,13 раз от момента поступления, что, в свою очередь, в 1,1 раза меньше, чем уровень гематокрита у детей I группы, выявленный к концу 10 суток.

Кроме того, эти различия по гематокриту в обеих группах носят статистически достоверный характер и четко прослеживаются к концу 10 суток (табл. 2). Так, к 10 суткам ошибка первого рода в группе детей, получавшей селеназу, составила 0,021926, а в группе без применения последней - p = 0,021887, что еще раз подтверждает истинность полученных в результате расчета значений (табл. 2).

Таблица 2.

Динамика изменений гематокрита в обеих группах с указанием ошибки первого рода

Группа	Ht 1 день	Ht 5 день	Ошибка первого рода 1-5 день	Ht 10 день	Ошибка первого рода 1-10 день
(I) группа (n=36)	45,45	46	p = 0,213101	44	p = 0,021926
(II) группа (n=40)	45,45	44,05	p = 0,213043	40	p = 0,021887

Кроме того, еще раз подчеркнем, что ретроспективный анализ литературных данных не выявил упоминаний о действии селеназы на показатели «красной» крови, однако в нашей работе эти изменения были отмечены, и так как они имеют статистическую обоснованность и достоверность, мы не могли оставить их без внимания.

По нашему мнению, увеличение уровня гематокрита можно объяснить тем, что при введении селеназы происходит активация такого селенсодержащего фермента как глютатионпероксидаза, входящего в состав эритроцитов и напрямую зависящая от уровня селена в организме (по данным Назаренко Г.И. и др.), референсный диапазон глютатионпероксидазы в эритроцитах составляет от 29,6 до 82,9 МЕ/г Нв) [11]. Может быть, благодаря этому факту количество эритроцитов и гемоглобина у детей I группы находилось в диапазоне нормативных значений и в меньшей степени осложнялось развитием анемий, требовавших немедленной трансфузии компонентов крови по жизненным показаниям у пациентов с РДС, находящихся на ИВЛ. Достаточно сказать, что к концу 10 суток количество эритроцитов, гемоглобина и гематокрита составили соответственно: 4,2 * 1012/л, 133 г/л и 44% - в группе пациентов, получавших селеназу, и 4,0 * 1012/л, 127 г/л и 40% - в группе контроля.

В дополнение следует сказать, что в течение многих лет врачами нашего отделения было замечено, что дети с РДС, находящиеся в критических состояниях, намного труднее снимаются с аппарата ИВЛ при наличии не корригированной анемии. И это понятно, так как при дефиците эритроцитов и гемоглобина не выполняется основная кислородо-транспортная функция, что приводит, в свою очередь, к возникновению различных по патогенезу видов гипоксий (гемической, гипоксической, гистотоксической) и усугублению и без того плохого состояния, возникает замкнутый круг.

Подводя итог вышесказанному, отметим, что дети I группы, получавшие селеназу, намного быстрее были экстубированы и переведены на самостоятельное дыхание, а также быстрее переводились в отделение патологии новорожденных по сравнению с группой контроля (рис. 1).

Проверку статистической достоверности различий результатов длительности ИВЛ и продолжительности госпитализации в исследуемых группах осуществляли с помощью W-критерия Вилкоксона для независимых выборок. Так, в группе детей, получавших селеназу, (n=36) длительность пребывания на ИВЛ составила 4,6 ± 0,82 дня, что в 1,6 раза меньше ($p < 0,05$), чем в группе без применения селеназы, составившей 7,4 ± 1,38 дней.

Продолжительность госпитализации также была статистически достоверно ниже (в 1,36 раза) ($p < 0,05$) в I группе, чем во II, и составила соответственно 9,3 ± 1,32 и 12,7 ± 2,17 койко-дней.

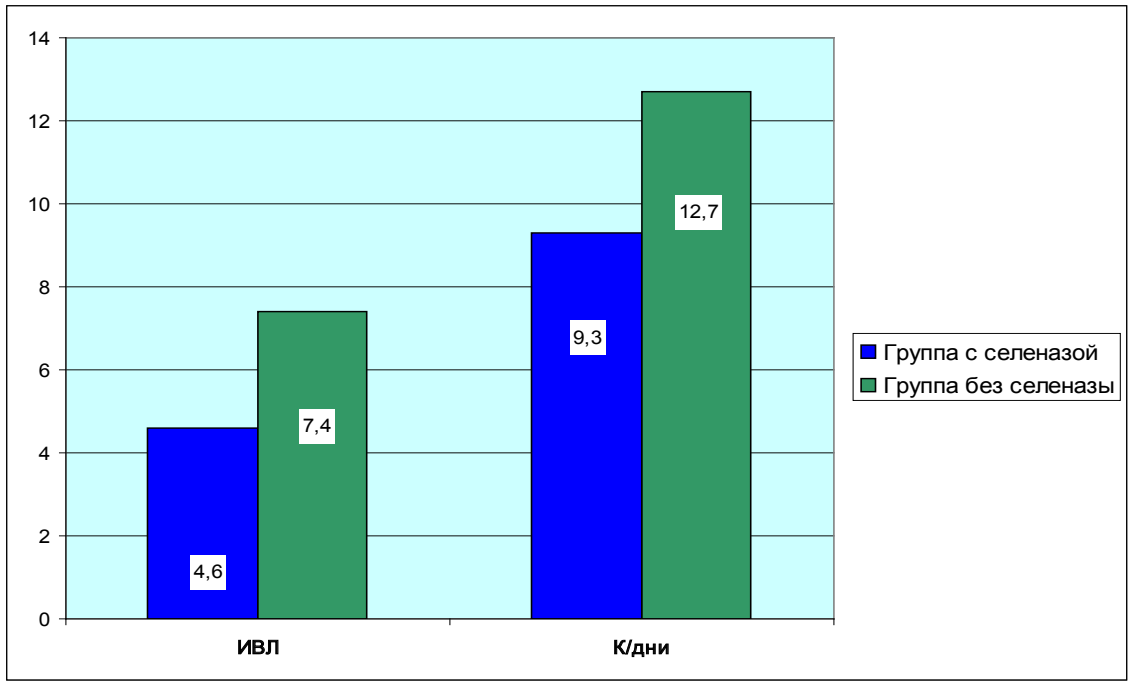

Рис. 1. Продолжительность ИВЛ и длительность госпитализации в исследуемых группах

Выводы

1. Установлено и статистически достоверно доказано, что при введении селеназы отмечается повышение в 1,01 раза ($p < 0,05$) уровня гематокрита, что, по нашему мнению, способствовало поддерживанию показателей «красной» крови (эритроцитов-гемаглобина-гематокрита) в пределах нормативных значений и, в свою очередь, меньшей по частоте (в 1,1 раза) развития анемии.

2. Доказано, что применение селеназы в стандартной интенсивной терапии у новорожденных с РДС и перинатальным поражением ЦНС статистически достоверно снизило длительность проводимой ИВЛ (в 1,6 раза) ($p < 0,05$) и продолжительность госпитализации (в 1,36 раза) ($p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебное пособие: В 2 т. / Н.П. Шабалов. – Т.II. – 3-е изд., исправл. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. - 640 с.
2. Приказ Минздрава РФ от 25.11.2002. № 363 «Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови».
3. Гоголева И.В., Громова О.А. Селен. Итоги и перспективы применения в педиатрии// Практика педиатра. – 2009. - № 3. – С. 6-9.
4. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Рош М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека. - М.: Медицина, 1991. - 496 с.
5. Дубина Е.Е. Некоторые особенности функционирования ферментной антиоксидантной защиты плазмы крови человека / Е.Е. Дубина // Биохимия. - 2005. - № 2. - С. 3-18.
6. Гмошинский И.В., Мазо В.К., Тутельян В.А., Хотимченко С.А. Микроэлемент селен: роль в процессах жизнедеятельности: обзорная информация //Экология моря, НАН Украины.- 2000. - №54. – С. 83–6.
7. Daniels L., Gibson R., Simmer K. Selenium status of preterm infants: the effect of postnatal age and method of feeding// Acta Paediatr. 1997. 86. P.281-288.

8. Angstwurm M.W.A, Engelmann L., Zimmermann T. et al. 2007. Selenium in Intensive Care (SIC) Study: Results of a prospective randomised, placebocontrolled, multiple-centre study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis and septic shock.// Crit. Care Med. V.35. P.118-126.
9. Шестопалов А.Е., Дмитриев А.В. Микроэлементные комплексы в клинической медицине. URL: http://medi.ru/doc/321301.htm (дата обращения 12.04.2013).
10. Chugh SN, Jain S, Agrawal N, Sharma A. Evaluation of oxidative stress before and after haemodialysis in chronic renal failure. J Assoc Physicians India. 2000; 48(10):981-4.
11. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. http://www.pointofview-online.ru/literature/2_266.html от 22.08.2013 (09:29) (дата обращения 12.04.2013).

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 618.36+616-074+612.015.3

Н.А. Друккер[1], В.А. Линде[1], А.С. Дегтярева[1], Т.Н. Погорелова[1], З.С. Крымшокалова[2]

ВЛИЯНИЕ ДИСБАЛАНСА КЛЕТОЧНЫХ РЕГУЛЯТОРОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В I ТРИМЕСТРЕ

[1] Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail: biochem@rniiap.ru;
[2] ГБУЗ «Перинатальный центр» Министерства здравоохранения и курортов КБР,
КБР, г. Нальчик, ул. Шогенова, 4, E-mail: Zarema-kr@mail.ru

Цель: изучение роли внутриклеточных биорегуляторов в формировании плацентарной недостаточности при угрозе прерывания беременности в I триместре.

Материалы и методы: Обследовано 106 женщин (с угрозой прерывания беременности в 6-12 недель – 54, с физиологическим течением – 52), в сыворотке крови которых определяли фоллистатин, активин А, гликоделин А, ФНО-α, ИЛ-1β, СЭФР-А иммуноферментным методом.

Результаты: Установлено нарушение существующей взаимосвязи между изученными биорегуляторами, обеспечивающими инвазию трофобласта.

Выводы: Дисбаланс указанных регуляторных полипептидов приводит к изменению их взаимодействия, обусловливающего нарушение нидации плодного яйца, и отклонению в инвазии трофобласта, что лежит в основе формирования плацентарной недостаточности, создающей условия для прерывания беременности.

Ключевые слова: угроза прерывания беременности, плацентарная недостаточность, внутриклеточные регуляторы.

N.A. Drukker[1], V.A. Linde[1], A.S. Degtyareva[1], T.N. Pogorelova[1], Z.S. Krymshokalova[2]

THE EFFECT OF THE IMBALANCE OF CELLULAR REGULATORS ON THE FORMATION OF PLACENTAL INSUFFICIENCY IN WOMEN WITH THREATENED MISCARRIAGE IN THE FIRST TRIMESTER

[1] Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: biochem@rniiap.ru;
[2]State Budgetary Health Care Institution "Perinatal Centre" of the Ministry of Health and Resorts of the Kabardino-Balkar Republic,
4, Shogenova Str., Nalchik, Kabardino-Balkar Republic, E-mail: Zarema-kr@mail.ru

Purpose: To study the role of intracellular bioregulators in the formation of placental insufficiency in case of threatened miscarriage in the first trimester.

Materials and methods: 106 women were examined. There were 54 women with the threatened miscarriage in the 6th-12th weeks of pregnancy, 52 women with physiological course of gestation. In the blood serum of these women the amount of follistatin, activin A, glycodelin A, TNF-α, IL-1β and VEGF-A were detected by immunoenzyme method.

Results: The disturbance of the existing correlation between the studied bioregulators providing the trophoblast invasion was determined.

Summary: The imbalance of the indicated regulatory polypeptides results in the change of their interaction causing the disturbance of the ovum nidation and abnormality of the trophoblast invasion that are the bases for formation of placental insufficiency, which creates conditions for the termination of pregnancy.

Key words: threatened miscarriage, placental insufficiency, intracellular regulators.

Введение

Преждевременное прерывание беременности - одно из наиболее частых и серьёзных осложнений процесса гестации. Известно, что 85% выкидышей приходится на долю I триместра [1,2]. В этот период происходят глубокие биохимические преобразования не только в организмах матери и плода, но и в плаценте, осуществляющей тесную взаимосвязь между ними. Возникновение нарушений в течение пренатального периода зачастую обусловлено развитием плацентарной недостаточности, которая представляет собой одну из важнейших проблем акушерства, пери- и неонатологии. Формирование физиологических структурных компонентов и характер обменных процессов развивающейся плаценты во многом предопределяется имплантацией плодного яйца, его ростом и развитием, которые зависят от синхронности обмена сигнальными молекулами между матерью и эмбрионом.

В настоящее время признано, что необходимым условием имплантации является развитие в эндометрии локальной воспалительной реакции, которая обеспечивается ИЛ-1β [3,4]. В прогрессировании беременности несомненна метаболическая роль регуляторных полипептидов: активина А, фоллистатина, гликоделина А, ФНО-α, СЭФР-А, от синхронности обмена которых зависит интенсивность молекулярных взаимодействий между клетками, тканями и экспрессией указанных молекул, осуществляющих регуляцию столь сложного процесса. В исследованиях Marko-Varga [5] выявлена значительная группа женщин, преждевременные роды у которых происходят на фоне не воспалительных процессов, а вследствие нарушения метаболизма.

Цель исследования – изучить роль внутриклеточных биорегуляторов в формировании плацентарной недостаточности при угрозе прерывания беременности в I триместре.

Материалы и методы

В исследование включены 106 женщин со сроком беременности от 6 до 12 недель, 54 из которых находились на лечении в отделении патологии беременных "РНИИАП" по поводу угрозы её прерывания. Контрольную группу составили 52 женщины с физиологическим течением беременности в те же гестационные сроки. Средний возраст пациенток в этой группе составил 24,86± 5,17, в основной – 24,12± 5,07. В контрольной группе 34 женщины (65%) - первобеременные, в основной – 31 (57,4%). При этом у женщин с угрозой прерывания беременности имели место нарушения в эндокринной системе, представленные чаще всего аутоиммунным тиреоидитом, диффузным нетоксическим зобом, гипокортицизмом.

Плацентарная недостаточность с гипотрофией плода наблюдалась у 36 (66,6%) беременных основной группы, в контрольной группе – в 6 случаях (11,55%). Диагноз плацентарной недостаточности поставлен на основании комплексного клинико-лабораторного обследования, включающего гормональное, ультразвуковое и допплерометрическое исследования.

Материалом для исследования служила сыворотка, полученная из крови, взятой у женщин в I триместре беременности.

Содержание СЭФР-А, гликоделина А, фоллистатина, активина А, ИЛ-1β, ФНО-α определяли иммуноферментным методом с использованием наборов фирм Bender Medsystems (Europe), Biosource International INC (USA).

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием лицензионного пакета программ Statistica (версия 5.1 фирмы Statsoft, INC). Однородность дисперсий проверяли по критерию Фишера. Для оценки статистической значимости различий между сравниваемыми показателями использовали критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна-Уитни. Достоверными считались различия при $\rho<0,05$.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты исследования представлены в таблице 1. Так, в сыворотке крови находящихся под наблюдением женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре уровень активина А был достоверно ниже контрольной величины в 1,26 раза. Известно, что физиологические параметры активина А являются маркёрами благоприятного течения беременности и отсутствия признаков угрозы её прерывания. Данный полипептид относят к важным факторам развития плаценты и децидуализации в раннем эмбриональном периоде. Выявленное снижение содержания данного внутриклеточного регулятора в сыворотке крови обследуемых женщин, очевидно, будет играть негативную роль в инвазии трофобласта, так как одна из главных его функций в этом процессе – модуляция эндотелиальных клеток и одновременное участие в децидуализации в раннем эмбриональном периоде. При этом снижается также его ингибирующее влияние на активность ИЛ-1β и ФНО-α, поскольку между данными полипептидами существует метаболическая взаимосвязь [6]. В то же время биологическая деятельность активина

А регулируется фоллистатином – последний связывает его и обеспечивает транспорт. Что касается фоллистатина у этих пациенток, то уровень его соответствовал 1,02 нг/мл, что более чем в 1,5 раза ниже данных в контрольной группе (1,65 нг/мл, ρ<0,05). Это свидетельствует о нарушении регуляции фоллистатином функции активина А.

Таблица 1

Содержание биоактивных полипептидов в сыворотке крови у женщин при физиологической беременности и угрозе её прерывания в I триместре.

Показатель	Физиологическая беременность	Угроза прерывания беременности
СЭФР-А, нг/мл		
1 квартиль	3,45	34,40
медиана	7,59	40,40*
3 квартиль	17,85	47,83
Гликоделин А, нг/мл		
1 квартиль	108,30	97,80
медиана	128,75	111,68*
3 квартиль	160,85	137,50
Фоллистатин, нг/мл		
1 квартиль	1,17	0,85
медиана	1,65	1,02*
3 квартиль	4,31	4,16
Активин А, нг/мл		
1 квартиль	0,54	0,62
медиана	1,32	1,05*
3 квартиль	2,40	1,40
ИЛ-1β пкг/мл		
1 квартиль	4,36	7,50
медиана	7,72	20,76*
3 квартиль	22,63	25,82
ФНО-α, пкг/мл		
1 квартиль	13,00	42,45
медиана	27,00	75,80*
3 квартиль	91,60	131,80

* - Достоверность различий относительно контроля: для СЭФР-А – p<0,001, для гликоделина А – p<0,05, для фоллистатина – p<0,05, для активина А – p<0,05, для ИЛ-1β – p<0,001, для ФНО-α– p<0,001.

Отмеченное выше изменение метаболического взаимодействия между активином А и ИЛ-1β, обусловленное увеличением уровня последнего в 3 раза относительно физиологических данных и составляющее 20,75 пкг/мл против 7,72 пкг/мл у женщин контрольной группы, несомненно, играет существенную роль в нарушении нидации плодного яйца. Известно, что высокий уровень ИЛ-1β характерен для патологического воспалительного процесса. Последнее, надо полагать, изменяет состояние эндометрия и, как результат этого процесса, отклонение в формировании трофобласта. Что касается ФНО-α, то его содержание в сыворотке крови оказалось увеличенным в 3 раза (ρ<0,001). Этот факт является ещё одним подтверждением нарушения процессов инвазии, так как наряду с другими полипептидами ФНО-α принимает участие в регуляции процессов инвазии трофобласта и мезенхимального ангиогенеза, а также в трансформации спиральных артерий [6].

Обнаруженное достоверное снижение (на 13,26%) уровня гликоделина А у женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре (табл. 1) позволяет считать о падение иммуносупрессорной активности данного биорегулятора, функция которого заключается в подавлении локального иммунного ответа матери на развивающийся эмбрион, значительным [7].

Для физиологического роста трофобласта необходимым условием является формирование его сосудистой системы, маркёром которой служит уровень СЭФР-А [8]. В нашем исследовании содержание СЭФР-А у пациенток группы было увеличено в 5 раз. По данным вышеуказанных авторов, такой характер изменения СЭФР-А свидетельствует о низком напряжении О2 в участке имплантации. Этот полипептид относят к ключевым факторам

с высокой метаболической активностью, который стимулирует размножение эндотелиальных клеток, тем самым обеспечивая рост сосудов ранней плаценты [1,9].

Из вышеизложенного видно, что метаболическая взаимосвязь активина А и ИЛ-1β находится под контролем фоллистатина. Участие активина А в необходимом воспалительном процессе обусловлено генетически запрограммированной функцией ИЛ-1β, в то время как фоллистатин контролирует реакции с участием активина А, а, следовательно, и ИЛ-1β [10]. Важно подчеркнуть, что в основе физиологического обеспечения беременности существенную роль играет метаболическая взаимосвязь внутриклеточных регуляторных полипептидов (фоллистатина, активина А, ИЛ-1β, ФНО-α, СЭФР-А), позволяющая на ранних сроках обеспечить имплантацию и развитие хориона.

Выводы

Дисбаланс указанных регуляторных полипептидов, в том числе и низкий уровень фоллистатина, приводит к изменению их взаимодействия, обусловливающего нарушение имплантации плодного яйца, отклонению в развитии и росте капилляров во время инвазии трофобласта, изменению формирования элементов плодного яйца, что обусловливает развитие плацентарной недостаточности, создающей условия для прерывания гестации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Погорелова Т.Н., Линде В.А., Крукиер И.И., Гунько В.О., Друккер Н.А. Молекулярные механизмы регуляции метаболических процессов в плаценте при физиологически протекающей и осложненной беременности. – СПб: Гиппократ, 2012. – 302 с.
2. Bottomley C., Bourne T. Dating and growth in the first trimester // Clinical Obstetrics Gyneacology. – 2009. – Vol.23. – P. 439 – 452.
3. Simon C., Frances A., Piquette G. et al. Embryonic implantation in mice is blocked by interleukin-1 receptor antagonist // Endocrinology. – 1994. – Vol.134. – P. 521 – 528.
4. Скунь Л.М. Иммунологические взаимоотношения в системе «мать-плацента-плод» // Новости прикладной иммунологии и аллергологии. – 2003. – № 7. – С.1–4.
5. Marko-Varga G., A. Ogiwara, T. Nishimura, T. Kawamura, K. Fujii et al. Personalized medicine and proteomics: lessons from non-small cell lung cancer // J. Proteome. – 2007. – №6. – P. 2925-2935.
6. Ashton S.V., Whitley G.S., Dash P.R. Uterine spiral artery remodeling involves endothelial apoptosis induced by extravillous trophoblasts through Fas/Fast interaebions // Arterioseler. Thromb.Vasc. Biol. – 2005. – Vol. 25. – P.102-108.
7. Jones R.L., Salamonsen L.A., Findlay J.K. Potential roles for endometrial inhibins, activins and follistatin during human embryo implantation and early pregnancy// Eudocrinol. Matab. – 2002. – Vol.13, №4. – P. 144 – 150.
8. Крукиер И.И., Погорелова Т.Н. Продукция сосудисто-эндотелиального фактора роста и эндотелина в плаценте и пуповине при нормальной и осложненной беременности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – №2. – С. 177 – 179.
9. Орлов В.И., Погорелова Т.Н., Крукиер И.И., Сагамонова К.Ю., Друккер Н.А. Околоплодные воды: Химический состав и биологические функции. – Ростов-на-Дону: Эверест. – 2009. – 224 с.
10. Das C.K. Cell cycle regulatory control for uterine stromal cell decidualization in implantation // Reproduction. – 2009. – Vol.137. – P. 889-899.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 616.89-008.481-053

М.В. Дударева

РОЛЬ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ДЫХАТЕЛЬНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии,
Акушерско-гинекологический отдел.
Россия, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail:m.dudareva@rniiap.ru

Цель: исследование роли провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, Толл-подобных рецепторов в патогенезе дыхательных расстройств у доношенных новорожденных.

Материалы и методы. Программа обследования включала определение продукции IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, TGF-β1, RANTES в бронхоальвеолярном лаваже и сыворотке крови, а так же экспрессии Толл-подобных рецепторов на моно-

цитах периферической крови новорожденных с дыхательными расстройствами. Определение цитокинов в бронхоальвеолярном лаваже, сыворотке крови и экспрессии Толл-подобных рецепторов на моноцитах периферической крови выполнено36 доношенным новорожденным.

Результаты. Проведенное исследование выявило особенности цитокинового профиля. При респираторных нарушениях, обусловленных МАС и РДС, выявлены высокие уровни IL-1β, IL-6, IL-8, TNF–α в сыворотке крови и бронхоальвеолярном лаваже. В периферической крови новорожденных с респираторными нарушениями выявлена сниженная экспрессияTLR-2 (CD14+CD282+) и TLR-4 (CD14+CD284+).

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о важной роли механизмов локальной защиты и врожденного иммунитета в течении и исходе дыхательных расстройств у новорожденных.

Ключевые слова: новорожденные, МАС, РДС, провоспалительные и противовоспалительные цитокины.

M.V. Dudareva

THE ROLE OF INFLAMMATORY MEDIATORS AND TOLL-LIKE RECEPTORS IN NEWBORN BABIES WITH RESPIRATORY DISORDERS, WHO RECEIVE ARTIFICIAL LUNG VENTILATION

Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics,
Department of Obstetrics and Gynecology
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail:m.dudareva@rniiap.ru

Purpose: To study the role of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, Toll-like receptors in the pathogenesis of respiratory disorders in full-term newborns.

Materials and methods. The programme of examination included the determination of production of IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, TGF-β1 and RANTES in bronchoalveolar lavage and blood serum as well as expression of Toll-like receptors on monocytes of peripheral blood in newborn babies with respiratory disorders. Cytokines in the bronchoalveolar lavage, blood serum and expression of Toll-like receptors on the monocytes of peripheral blood were determined in 36 full-term newborns.

Results. The study showed peculiarities of a cytokine profile. In case of respiratory disorders caused by meconium aspiration syndrome (MAS) and respiratory distress syndrome (RDS) high levels of IL-1β, IL-6, IL-8 and TNF–α were revealed in the blood serum and the bronchoalveolar lavage. In the peripheral blood of the newborns with respiratory disorders there was reduced expression of TLR-2 (CD14+CD282+) and TLR-4 (CD14+CD284+).

Summary. The received data indicate an important role of the mechanisms of local protection and inborn immunity in the course and the outcome of respiratory disorders in newborn babies.

Key words: newborn babies, MAS, RDS, pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines.

Введение

Дыхательная недостаточность у новорожденных может быть обусловлена не только синдромом аспирации мекония, но и нарушением регуляции дыхания центрального происхождения (очаги поражения мозга и оболочек, родовая травма, гипоксически-ишемические изменения в центральной нервной системе, часто при родоразрешении путем кесарева сечения) [1]. Инфекционно-воспалительные осложнения, развивающиеся при применении искусственной вентиляции легких у новорожденных с дыхательными нарушениями, являются одной из основных причин смерти этих детей.

Известно, что важная роль в иммунных процессах принадлежит цитокинам, и они ответственны за развитие местных защитных реакций в тканях с участием различных типов клеток крови, эндотелия, эпителиев и соединительной ткани. На местном уровне цитокины регулируют все последовательные этапы развития воспаления и адекватность ответа на внедрение патогена. При этом необходимо, чтобы воспалительная реакция как защитная реакция организма протекала в темпе и объеме, соответствующих степени повреждения. Активация клеток, усиление продукции провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF-α) и хемокинов является необходимой в начальных фазах воспаления, однако она становится проблемной, если степень активации перестает быть адекватной, когда первоначально защитный механизм перерастает в патологический [2].

Нарушение регуляции является условием патологических состояний и болезней. Так, чрезмерное воспаление, сопровождающееся избыточной продукцией и секрецией агрессивных радикалов и молекул, может превратиться в патологический процесс, приводящий к массивным повреждениям клеток и тканей организма. В этих случаях цитокины играют роль патогенетических факторов развивающихся заболеваний. В связи с этим система противовоспалительных (деактивирующих и ингибирующих) цитокинов также необходима и физиологически оправдана для жесткого контроля и в случае необходимости

для негативной регуляции воспалительного процесса, не допускающей гиперпродукции провоспалительных цитокинов. Дефицит противовоспалительных цитокинов и/или их рецепторов приводит к развитию иммунодефицита, способствующего формированию очага хронического воспаления, аутоиммунных процессов, истощению функциональной активности фагоцитов. В патологических условиях они могут или обеспечивать недостаточный контроль провоспалительной активности при иммуноопосредованных болезнях, или чрезмерно компенсировать и подавлять иммунный ответ и воспаление, подвергая организм риску системной инфекции [3]. Гиперпродукция цитокинов приводит к развитию системной воспалительной реакции, вовлечению отдаленных органов и систем, а дальнейшее нарастание их концентрации может служить причиной ряда патологических состояний, в частности, септического шока и полиорганной недостаточности [2]. По данным BoehringerN. с соавторами TNF-α играет ключевую роль в остром воспалении и может приводить к разным формам легочного повреждения [4]. Некоторые авторы полагают, что IL-8 является одним из наиболее важных цитокинов в патофизиологии острых легочных повреждений, усиливающим воспалительный каскад. Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в патогенезе мекониально-аспирационного синдрома (МАС) и респираторного дистресс-синдрома (РДС) у доношенных новорожденных недостаточно исследована. Отсутствие методики точного определения характера воспалительного процесса in situ в клинике новорожденных ограничивает патогенетическое обоснование назначения различных групп препаратов у новорожденных с МАС и РДС.

Существенным дополнением в изучении дыхательных расстройств стал бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) и последующие иммуноферментные и цитологические исследования. В основу метода положено то, что клетки лаважной жидкости довольно точно отражают клеточный состав респираторной ткани легких, мелких бронхов и бронхов. В настоящее время разработана адекватная методика проведения БАЛ у новорожденных. Однако работы, посвященные исследованию БАЛ у доношенных новорожденных с РДС и МАС, единичны и посвящены в основном недоношенным новорожденным с РДС.

Цель исследования - сравнительное изучение параметров врожденного и адаптивного иммунитета у новорожденных с синдромом дыхательных расстройств (СДР) и у здоровых новорожденных.

Материалы и методы

Иммунологическое обследование детей проводили в объединенной клинико-диагностической лаборатории Ростовского научно-исследовательского института акушерства и педиатрии с использованием стандартных тестов в соответствии с разработанной там же схемой иммунологического обследования, рекомендованной ВОЗ. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом института. Всем пациентам, вошедшим в исследование, в процессе нахождения в отделении реанимации осуществлялось динамическое клинико-лабораторное и иммунологическое обследование. Определение содержания цитокинов в сыворотке крови и в бронхоальвеолярном лаваже выполнено 36 доношенным новорожденным: 16 - с МАС, 20 - с РДС. Исследование БАЛ проводилось сразу после поступления детей в отделение реанимации и в динамике (на 3-5-е сутки и на 20-е сутки заболевания).

Количественное определение содержания цитокинов в сыворотке крови и БАЛ проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА = ELISA) с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Реакцию проводили согласно рекомендациям фирмы-производителя. Определяли IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, TGF-β1, RANTES с использованием тест-систем фирмы Biosource (США), BenderMedsistems (Австрия), R&DSystems (США). Учет реакции проводили на многофункциональном программируемом счетчике для иммунологических исследований с компьютером и программным обеспечением MultilabelCounterVictor – 2 1420 (Финляндия). Количественную оценку результатов проводили методом построения калибровочной кривой, на которой отражена зависимость оптической плотности (ОП) от концентрации исследуемого цитокина. Результаты выражали в пг/мл.

Во избежание выброса цитокинов лейкоцитами крови ex vivo, использовали специально разработанную методику забора материала. У новорожденных набирали 1 мл венозной крови в пробирку Vacutainer для получения плазмы с разделительным гелем и ЭДТА в качестве антикоагулянта (BectonDickinson, США), центрифугировали 3 минуты при 5 000 об/мин при 4°С и полученную плазму использовали для анализа. Оптическую плотность определяли при длине волны 450 нм.

Выделение альвеолярных макрофагов (АМ) проводили в 36 пробах БАЛ, полученной у новорождённых, находящихся на ИВЛ. Для выделения АМ избран градиент фиколл-верографин ρ=1,048г/мл. Плотность раствора перед использованием контролировали на рефрактометре. В центрифужную (пластиковую) пробирку наливали градиент фиколл-верографина по 2 мл и наслаивали взвесь клеток БАЛ (плотность суспензии клеток 2 х 106кл/мл) в объёме 2 мл. Сепарация клеток производилась при комнатной температуре центрифугированием при 1500 об/мин в течение 20 минут. Слой АМ в виде полосы белого цвета над сепарирующим раствором отсасывали пастеровской пипеткой и дважды отмывали раствором Хенкса в течение 10 мин при 1500 об/мин, затем ресуспендировали. Идентификацию клеток производили после окраски по Романовскому - Гимза на светооптическом микроскопе.

Экспрессию Толл-подобных рецепторов проводили на 3-х цветном проточном цитометре “BeckmanCoulter” (США) с использованием реагентов фирмы “BeckmanCoulter”. Лизис осуществляли ручным методом раствором “OptiLyseC” “BeckmanCoulter”. Для корректного исключения из зоны анализа всех частиц, которые не соответствовали по размерам и гранулярности, живым моноцитам, вводили необходимые логические ограничения в гистограммы распределения частиц по малоугловому, боковому светорассеянию.

При определении статистической обоснованности различия исследуемых групп применялся критерий Манна-Уитни для независимых групп и критерий Вилкоксона для связанных групп. В расчет принимались случаи при максимальном уровне ошибки первого рода <0,05.

Результаты и обсуждение

Развитие воспалительного процесса в легких и реализация механизмов защиты легочной ткани от повреж-

дения также во многом определяются функциональной активностью альвеолярных макрофагов. Макрофаги легкого активно участвуют в формировании специфического иммунитета путем синтеза цитокинов и медиаторов, играющих роль регуляторов иммунного ответа. Альвеолярные макрофаги составляют 80-90% от всех клеток бронхоальвеолярной жидкости. Указанные вещества индуцируют пролиферацию, дифференциацию и эффекторную функцию лимфоцитов. Другая важная функция макрофагов заключается в презентации антигенов. Альвеолярным макрофагам свойственна наибольшая метаболическая и поглотительная активность. Известно, что альвеолярные макрофаги играют основную роль в легочной защите и элиминации бактерий из легких.

Нашими исследованиями установлено, что доля альвеолярных макрофагов в БАЛ оказалась достоверно ниже у новорожденных с МАС и РДС относительно здоровых новорожденных (61,81±1,23% и 62,05±0,86% против 81,83±2,51%, соответственно) (p<0,05).

При этом необходимо отметить, что на первые сутки наблюдения достоверных различий между новорожденными с МАС и РДС по содержанию альвеолярных макрофагов не выявлялось. Однако к 3-5 суткам наблюдения происходило заметное снижение содержания альвеолярных макрофагов у новорожденных с МАС и РДС, при этом у новорожденных с МАС верифицировался достоверно более низкий уровень содержания альвеолярных макрофагов (36,18±1,9% против 45,75±1,39%, соответственно) (p<0,05). Как показали результаты исследований, проведенных в динамике, у новорожденных с МАС и РДС к 20-м суткам заболевания отмечался незначительный прирост содержания альвеолярных макрофагов, который носил не достоверный характер и не достигал нормативных значений (43,62±1,23% и 53,5±0,88% против 81,83±2,51%, соответственно) (p<0,05). К 20-м суткам заболевания у новорожденных с МАС содержание альвеолярных макрофагов было достоверно ниже относительно группы с РДС (43,62±1,23% против 53,5±0,88%, соответственно) (p<0,05).

Сравнительная характеристика цитокинов в БАЛ выявила, что у доношенных новорожденных с РДС содержание IL-1β в бронхоальвеолярном лаваже, аспирированном после поступления новорожденных в отделение реанимации, оказалось достоверно выше по сравнению с новорожденными с МАС (13,02±0,76 пг/мл против 6,54±0,74 пг/мл, соответственно) (p<0,05).

Небезынтересно, что к 3-5 суткам происходило увеличение продукции этого цитокина у новорожденных с РДС и МАС, однако при этом уровень IL-1β оставался достоверно выше у новорожденных с РДС (23±1,25 пг/мл против 18,87±1,56 пг/мл, соответственно) (p<0,05). При этом высокий уровень IL-1β у новорожденных с РДС на 3-5-е сутки динамического наблюдения коррелировал с высокой концентрацией IL-6 в сыворотке крови (rs=0,47, p=0,04).

Следует отметить, что к 20-м суткам заболевания регистрировалось снижение продукции IL-1β в обеих группах, однако у доношенных новорожденных с РДС уровень IL-1β достоверно отличался от уровня новорожденных с МАС и составил 15,39±0,88 пг/мл против 6,42±0,59 пг/мл (p<0,05).

Продукция IL-6 – мультифакториального протеина, продуцируемого активированными альвеолярными макрофагами, у новорожденных с РДС была достоверно выше по сравнению с новорожденными с МАС (180,9±7,98 пг/мл против 132,28±9,2 пг/мл, соответственно) (p<0,05). Такое повышенное содержание IL-6 в БАЛ, возможно, свидетельствует о внутриутробном повреждении альвеолярного эпителия, что способствует развитию РДС и влияет на длительность ИВЛ.

На 3-5 сутки у новорожденных с РДС и МАС отмечалось увеличение содержания IL-6 до 276,16±10,22 пг/мл и 296,09±10,45 пг/мл, причем различия между группами носили достоверный характер (p<0,05). При этом высокий уровень IL-6 у новорожденных с РДС на 3-5-е сутки динамического наблюдения коррелировал с высокой концентрацией IL-8 в сыворотке крови (rs=0,44, p=0,04) и сниженной продукцией хемокинаRANTES (rs=0,46, p=0,04). Необходимо отметить, что у новорожденных с МАС высокое содержание IL-6 в БАЛ имело корреляционную зависимость с высокой концентрацией IL-6 в сыворотке крови (rs=0,58, p=0,02) и корреляционную зависимость с низким уровнем RANTES в сыворотке крови (rs=0,5, p=0,02).

Резюмируя вышеизложенное, следует заключить, что изменения концентрации IL-6 в БАЛ в целом отражали процессы, происходящие в легких: повреждение альвеолярного эпителия, расстройства кровообращения.

Примечательно, что к 20-м суткам заболевания имело место снижение продукции IL-6, как маркера активности воспаления, в обеих группах и достоверных различий между ними не наблюдалось, хотя концентрация данного цитокина оставалась на высоком уровне у новорожденных с МАС и РДС. В этих группах также отмечена положительная клиническая динамика: дыхательная недостаточность разрешилась, и новорожденные были экстубированы. Между тем, у новорожденных с МАС уровень продукции IL-6 недостоверно превысил уровень у новорожденных с РДС. Следует отметить, что высокий уровень IL-6 в БАЛ коррелировал с высоким содержанием IL-6 в плазме крови во все периоды динамического наблюдения (rs=0,57, p=0,04).

Исследования хемокина-IL-8 у новорожденных с РДС и МАС выявили, что у новорожденных с РДС оказался статистически значимо повышен уровень IL-8 относительно группы с МАС (334,96±11,51 пг/мл против 271,7±16,42 пг/мл, соответственно) (p<0,05). Так, наиболее высокие показатели IL-8 отмечены на 3-5 сутки наблюдения 460,05±15,21 пг/мл у новорожденных с РДС и 379,25±19,45 пг/мл у новорожденных с МАС. К 20-м суткам заболевания регистрировалось напротив снижение содержания в БАЛ IL-8 в обеих группах, однако у новорожденных с РДС содержание IL-8 было все же достоверно выше относительно группы новорожденных с МАС (121,35±11,63 пг/мл против 68,56±7,99 пг/мл, соответственно) (p<0,05).

Аналогичные данные получены BauerT.T. с соавт. [5]. Авторами высказано предположение, что первичным источником IL-8 являются легкие, и этот критерий можно использовать при дифференциальной диагностике РДС.

Динамика содержания TNF-α в БАЛ у новорожденных с МАС и РДС была следующей: нами не отмечено достоверных отличий содержания TNF-α в БАЛ у новорожденных с МАС и РДС на момент поступления новорожденных в отделение реанимации (22,76±2,02 пг/мл и 22,21±1,75 пг/мл). При этом обнаружена корреляционная связь между TNF-α в БАЛ у новорожденных с РДС и TGF-β в сыворотке крови на первые сутки наблюдения (rs=0,47, p=0,03).

Однако на 3-5 сутки динамического наблюдения у новорожденных обеих групп экспрессия исследуемого интерлейкина увеличилась, хотя между группами не было достоверных отличий (37,62±2,27 пг/мл и 36,57±1,39 пг/мл). При этом высокий уровень TNF-α в БАЛ у новорожденных с МАС коррелировал с высоким содержанием IL-6 в сыворотке крови (rs=0,5, p=0,05).

К 20-м суткам заболевания продукция TNF-α в БАЛ у новорожденных с РДС оказалась достоверно выше, чем у новорожденных с МАС (21,06±1,92 пг/мл против 13,37±1,05 пг/мл, соответственно) (p<0,05). Такое избыточное образование TNF-α имеет, во-первых, прямой токсический эффект, а во-вторых, путем активации эндотелиально-лейкоцитарной адгезии молекул вызывает микроциркуляторное повреждение и васкулярную инфильтрацию с высвобождением цитотоксических факторов, активных форм кислорода и цитокинов.

Известно, что TGF-β принадлежит к суперсемейству протеинов, необходимых для клеточного роста и дифференцировки, а также для синтеза белков внеклеточного матрикса. Он является также мощным иммуномодулятором, проявляющим противовоспалительные свойства и ингибирующим развитие Th1-клеток [6]. Оказалось, что у новорожденных с МАС и РДС уровень TGF-β в БАЛ был существенно повышен, в то же время у новорожденных с РДС содержание TGF-β оказалось достоверно выше относительно группы с МАС (2031,15±161,89 пг/мл против 1457,31± 253,28 пг/мл, соответственно) (p<0,05). При этом высокий уровень TGF-β в БАЛ у новорожденных с РДС на первые сутки наблюдения коррелировал с высоким содержанием TNF-α в сыворотке крови (rs=0,46, p=0,04).

К 3-5 суткам динамического наблюдения наблюдалось увеличение продукции TGF-β в БАЛ в обеих группах новорожденных. При этом у новорожденных с РДС содержание TGF-β было достоверно выше относительно группы с МАС (2526,3±156,32 пг/мл против 2201,87±201,66 пг/мл, соответственно) (p<0,05). Следует отметить, что к 20-м суткам заболевания уровень TGF-β снижался в обеих группах, оставаясь у новорожденных с МАС достоверно выше относительно группы с РДС (p<0,05).

Известно, что RANTES и IL-8 ответственны за рекрутированиеэффекторных клеток воспаления в легочную ткань. Нами было установлено, что у новорожденных с РДС имело место достоверное снижение содержания RANTES в БАЛ относительно группы с МАС во все сроки динамического наблюдения (p<0,05). Такое низкое содержание RANTES в БАЛ может свидетельствовать о нарушении физиологического процесса экспансии активированных клонов лимфоцитов в ткани легкого при РДС. Следует особо подчеркнуть, что у новорожденных с МАС выявлена корреляционная зависимость между содержанием в БАЛ RANTES на первые сутки наблюдения и TNF-α в сыворотке крови (rs=0,52, p=0,04), корреляционная зависимость между содержанием в БАЛ RANTES на 3-5 сутки наблюдения и TNF-α в сыворотке крови (rs=0,55, p=0,03), обратная корреляционная зависимость между содержанием в БАЛ RANTES на 3-5 сутки наблюдения и TGF-β в сыворотке крови (rs= -0,52, p=0,02).

Таким образом, резюмируя представленные результаты исследования, необходимо заключить, что при аспирации ферменты, соли желчных кислот и жиров в мекониии новорожденных являются индуктором серьёзного химического воспаления лёгких, которое сопровождается повышением продукции IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, RANTES и снижением количества альвеолярных макрофагов. Полученные нами данные согласуются с работами Okazaki Ketal., которые утверждают, что меконий почти всегда стерилен, но вызывает химическую пневмонию сходную с бактериальной [7].

Одновременно повышенный уровень противовоспалительного TGF-β1, возможно, является компенсаторным механизмом для уменьшения чрезмерного провоспалительного ответа при респираторномдистресс-синдроме и мекониальной аспирации.

Оценка продукции цитокинов в БАЛ у новорожденных с МАС и РДС выявила различные варианты цитокиновой регуляции. Пристального внимания заслуживает тот факт, что по полученным нами данным в БАЛ при РДС уже на 1-е сутки наблюдения регистрировалось достоверно повышенное содержание классических (ранних) провоспалительных цитокинов - IL-1β, TNF-α, что, очевидно, может свидетельствовать о внутриутробной формирующейся патологии легких и характеризовать тяжесть повреждения легкого. Нами также было установлено, что у новорожденных с РДС выявлялся достоверно более низкий уровень хемокинаRANTES в БАЛ во все сроки наблюдения, что, очевидно, свидетельствует о низкой его активности при респираторномдистресс-синдроме.

Резюмируя вышеизложенное можно заключить, что у новорожденных с РДС к 20-м суткам заболевания сохраняется гиперпродукцияIL-1β, IL-8, TNF-α и достоверно сниженное количество альвеолярных макрофагов относительно здоровых новорожденных. Так, Kobayashi A. с соавт. регистрировали увеличение содержания IL-1β, IL-6, IL-8 в бронхоальвеолярной жидкости у больных с синдромом острого повреждения легких [8]. В процессе развития острого повреждения легких TNF-α увеличивает адгезию нейтрофилов к сосудистой стенке, усиливает их миграцию в ткани, способствует структурным и метаболическим изменениям эндотелиоцитов, нарушает проницаемость клеточных мембран, активирует образование других цитокинов, вызывает апоптоз и некроз эпителиальных клеток легких.

Выводы

Выявленные нарушения свидетельствуют в большей степени о важной роли провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и хемокинов в патогенезе дыхательных расстройств у новорожденных, обусловленных мекониальной аспирацией и респираторным дистресс-синдромом.

Используя полученные данные, можно контролировать течение воспалительного процесса в легких.

Нами была определена экспрессия TLR-2 (CD282+) и TLR-4 (CD284+) на моноцитах периферической крови у новорожденных с синдромом дыхательных расстройств (СДР) и у здоровых новорожденных. Установлено достоверное снижение экспрессии TLR-2 (54,98±0,78% против 78±0,67%) и TLR-4 (44,11±0,98% против 65,05±0,7%) у новорожденных с СДР по сравнению со здоровыми новорожденными (p<0,05). Следствием снижения уровня экспрессии на моноцитах рецепторов, распознающих патоген, может стать отсутствие адекватной реакции на проникновение чужеродных агентов, персистенция инфекции и хронизация процесса.

TLR могут служить новыми маркерами осложнений при респираторной патологии, а также потенциальной мишенью терапевтических вмешательств.

Таким образом, полученные данные выявили очевидные различия иммунного статуса у новорожденных с синдромом мекониальной аспирации и респираторным дистресс-синдромом. Эти данные могут стать основой для дальнейшего развития иммунокорригирующей терапии новорожденных с респираторными нарушениями с учетом обнаруженных различий иммунных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сафонов И.В., Гребенников В.А.Респираторный дистресс-синдром новорожденных: профилактика и методы терапии // Российский журнал анестезиологии и интенсивной терапии. - 2000. - №1. – С. 69-80.
2. Кнорринг Г.Ю. Цитокиновая сеть как мишень системнойэнзимотерапии // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 45–49.
3. Kasai T., Carlet J., Takakuwa T. et al. Anti–inflammatory cytokine levels in patients with septic shock // Res CommunMolPatholPharmacol. – 1997. – Vol. 98. – P.340–342.
4. Boehringer N., Hagens G., Songeon F. et al. Differential regulation tumor necrosing factor–alpha (TNF– alpha) and interleukin–10 (IL–10) secretion by protein kinase and phosphatase inhibitors in homam alveolar macrophages // Europ. Cytokine Network. – 1999. – Vol. 10, N2. – P. 211–217.
5. Bauer T.T., Monton C., Torres A. et al. Comparison of systemic cytokine levels in patients with acute respiratory distress syndrome, severe pneumonia, and controls // Thorax. – 2000. – Vol. 55, №1. – P. 46–52.
6. Thomson A. The Cytokine Handbook – New York: Acad. Press, 1998. – P. 1017.
7. Okazaki K., Kondo M., Kato M. et al. Temporal alterations in concentrations of sera cytokines/chemokines in sepsis due to group B streptococcus infection in a neonate // Jpn J Infect Dis. – 2008. – Vol. 61, N 5. – P. 382–385.
8. Kobayashi A., Hashimoto S., Kooguchi K. et al. Expression of inducible nitric oxide synthase and inflammatory cytokines in alveolar macrophages of ARDS following sepsisi // Chest. – 1998 – Vol. 113, N 6. – P. 1632–1639.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 618,2+611•65/67+612•62-014,4

Заводнов О.П., Боташева Т.Л., Рожков А.В., Авруцкая В.В., Селютина С.Н.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЧАСТИЧНОЙ СВЕТОВОЙ ДЕПРИВАЦИИ В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ МЕЛАТОНИНОВОГО ОБМЕНА, СОМНОЛОГИЧЕСКОГО И ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail:secretary@rniiap.ru

Цель: изучить характер изменений уровня мелатонина и половых гормонов при создании частичной световой депривации с помощью поликарбонатных линз и выявление коррекционного эффекта у женщин с климактерическими нарушениями в перименопаузальном периоде.

Материалы и методы: обследовано 184 женщины в возрасте от 35 до 60 лет, сформированы 3 возрастные группы здоровых женщин, соответствовавших периодам второй зрелости и пожилому возрасту онтогенеза, у которых полностью отсутствовали любые проявления дизрегуляторных процессов и 2 группы риска по развитию дисфункциональных изменений. В группах проводили оценку сомнологического, гормонального статуса, частичную световую депривацию, полисомнографическое обследование

Результаты: установлена нормализация уровня мелатонина и гормонов на фоне частичной световой депривации у женщин с климактерическими нарушениями. Наибольший эффект достигнут у женщин с нейровегетативными климактерическими нарушениями в перименопаузальном периоде по сравнению с менопаузой.

Заключение: снижение уровня гонадотропных гормонов после частичной световой депривации, по-видимому, связано с возрастанием блокирующего эффекта мелатонина, уровень которого на фоне депривирующего светового воздействия значительно повышается.

Ключевые слова: частичная световая депривация, поликарбонатные линзы, мелатониновый обмен, 6-сульфатоксимелатонин, гонадотропные и половые гормоны.

Zavodnov O.P., Botasheva T.L., Rojkov A.V., Avrutskaya V.V., Selutina S.N.

THE USE OF PARTIAL LIGHT DEPRIVATION IN THE CORRECTION OF MELATONIN METABOLISM, SOMNOLOGICAL AND HORMONAL STATUS OF WOMEN IN THE PERIMENOPAUSAL PERIOD

Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: secretary@rniiap.ru

Purpose: to study the level of melatonin and sex hormones in partial light deprivation, donevwith the help of policarbonate lenses, to identify the corrective effect in women with climacteric disorders in perimenopausal period.

Materials and methods: 184 women between the ages of 35 and 60 were studied. Three age groups of healthy women with the second period of maturity and old age ontogenesis, who completely lacked any expression of disregulative processes were formed. And we formed 2 risk groups for the development of dysfunctional changes. We studied somnological and hormonal status, we provided partial light deprivation and polisomnographic investigation.

Results: We showed the normalization of melatonin level and sex hormones in partial light deprivation in women with climacteric disorders. The greatest effect is achieved in women with autonomic form of menopausal syndrome in perimenopausal period compared with menopause.

Summary: Reduced levels of gonadotropic hormones after partial light deprivation, is apparently connected with the blocking effect of increasing blocking effect of melatonin, which level is increased significantly after deprivating light exposure. which depriviruyuschego against light exposure increases significantly.

Key words: partial light deprivation, polycarbonate lenses, melatonine exchange, 6-sulfatoximelatonine, honadtropic and sex hormones.

Введение

Вопросы физиологии климактерического периода все чаще рассматриваются в современной научной литературе. Значительное внимание в этих исследованиях уделено физиологическим аспектам формирования различных дизрегуляторных процессов, приводящих к изменению функционального состояния женского организма на этапе перименопаузы, которые возникают в результате существенных преобразований среды обитания, увеличения числа внешних стрессоров, излишней медикализации жизни женщины и сопровождаются изменением привычных способов адаптации [1]. Во время климакса отмечается значительная морфофункциональная перестройка центрального и периферического звеньев репродуктивной системы, от которой зависит не только психологическое и соматическое здоровье женщины, но и продолжительность самой жизни [2,3]. Отмечается, что именно группа социально активных женщин испытывает различные проблемы, связанные с затрудненной адаптацией к возрастной физиологической перестройке организма [2,4].

Физиологические механизмы адаптации в климактерическом периоде нельзя считать окончательно изученными. На сегодняшний день принято считать, что развитие дизрегуляторных процессов в женском организме определяется инволюционными изменениями в яичниках и ослаблением их гормональной функции. У 60-80% женщин имеют место различные клинические проявления эстроген-дефицитного состояния, что отрицательно сказывается на нейровегетативных, метаболических процессах и психоэмоциональном состоянии [1].

В связи с выраженными изменениями цикла «сон-бодрствование» у женщин во время климакса отмечается значительный интерес к изучению регуляторной роли эпифиза и его гормонов, особенно мелатонина [5] в период менопаузы. Мелатонину и серотонину принадлежит ведущая роль в регуляции нейровегетативных, гормональных и психоэмоциональных процессов во время климакса [3]. Однако на сегодняшний день остро встает вопрос о нормативных показателях мелатонина у женщин климактерического возраста, поскольку в работах ряда авторов выявлена разная возрастная динамика мелатонина в разных регионах [6-8]. С учетом этого важной задачей является установление региональных нормативов для своевременного выявления группы риска дисфункционального течения перименопаузы.

Остаются не до конца изученными физиологические методы коррекции гормональных, нейровегетативных и психоэмоциональных отклонений у женщин в перименопаузе. Известно, что воздействие света ночью, в том числе у работников ночных смен, напрямую связано с серьезными проблемами поведения, с показателями здоровья и развитием злокачественных новообразований [3]. С другой стороны, имеются единичные работы о снижении риска развития дизрегуляторных процессов и рака молочной железы при полной световой депривации у слепых женщин [3,9]. В связи с вышесказанным становятся актуальными исследования, направленные на изучение влияния частичной световой депривации на процессы реадаптации функционального состояния женщин в климактерическом периоде и последующая разработка методов их коррекции, позволяющая улучшить качество жизни женщин данной возрастной группы.

Цель исследования - изучение характера изменений уровня мелатонина и половых гормонов при создании частичной световой депривации с помощью поликарбонатных линз и выявление коррекционного эффекта у

женщин с климактерическими нарушениями в перименопаузальном периоде.

Материалы и методы

Всего обследовано 184 женщины в возрасте от 35 до 60 лет, проживающих в Ростовской области. Критериями включения при формировании групп обследуемых явились классификация стадий и номенклатур репродуктивного и пострепродуктивного периодов жизни женщины и шкала субъективной оценки дисфункциональных изменений по индексу Куппермана в модификации Уваровой Е.В. [1].

На основании проведенных ретроспективных обследований были сформированы три возрастные группы здоровых женщин, соответствовавших периодам второй зрелости и пожилому возрасту онтогенеза, у которых полностью отсутствовали любые проявления дизрегуляторных процессов и две группы риска по развитию дисфункциональных изменений (ДИ): I - здоровые женщины позднего репродуктивного возраста (контрольная группа); IIа - здоровые женщины в периоде пременопаузы; IIб - женщины в периоде пременопаузы с дисфункциональными изменениями; IIIа - здоровые женщины в периоде постменопаузы; IIIб - женщины в периоде постменопаузы с дисфункциональными изменениями.

У женщин IIб и IIIб групп после обследования проводили частичную световую депривацию (ограничение поступления светового потока в глаза женщины в условиях естественной освещенности) при помощи оптических линз с фотохромным покрытием: минеральные фотохромные линзы «Glare Control» компании «Corning». Линзы выполнены из шести типов фотохромных минеральных материалов, поглощающих видимый синий диапазон спектра и различающихся границей отрезания коротковолновой области спектра – от 450 до 550 нм. Они предназначены для людей, страдающих повышенной светочувствительностью, и в них предусмотрена автоматическая подстройка линзы к уровню освещенности. Использование очков со светозащитными линзами осуществлялось ежедневно в условиях пребывания на открытом солнце курсом не менее 30 дней в период с мая по октябрь. Затем проводили повторное обследование.

Уровень фолликулостимулирующего, лютенизирующего гормона, прогестерона, тестостерона, эстрадиола в сыворотке крови в венозной крови определяли методом иммуноферментного анализа (иммуноферментный анализатор «Пикон»); об уровне мелатонина судили по уровню экскреции с мочой основного его метаболита 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT), который определяли в моче женщин в утреннее время методом иммуноферментного анализа (DELFIAHfsh (WallacOy, Turku, Finland), ELISA, фирмы BUHLMANN, Германия, «ИБЛ Интернейшнл ГмбХ»). Сомнологический статус обследуемых женщин оценивался на основании субъективной оценки ночного сна и цикла сон – бодрствование (Epworth), а также «Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна» (модификация анкеты Шпигеля); проводилось также полисомнографическое обследование женщин с 22:00 до естественного пробуждения с использованием полисомнографа-электроэнцефалографа «Энцефалан – ЭЭГР-19/26» с регистрацией частоты дыхания (ЧД), электрокардиограммы, ороназального потока, пульсоксиметрии, актиграфии, электромиограммы (ЭМГ) подъязычной мышцы, электроокулограммы (ЭОГ). Для регистрации вертикальных и горизонтальных движений глаз один электрод крепился на один сантиметр выше наружного угла глаза, а второй - на один сантиметр ниже наружного угла другого глаза.

Экстрагенитальные и генитальные заболевания регистрировались после осмотра узких специалистов и дополнительных методов обследования. Медицинское обследование проводилось медицинскими работниками.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакетов STATISTICA версии 6.0, EXCEL 2003 с надстройкой AtteStat, MedCalc и пакетом Deductor Studio Pro версии 5.2.

Обработка результатов полисомнографии осуществлялась посредством программного обеспечения полисомнографа - энцефалографа «Энцефалан – ЭЭГР-19/26» (номер в Гос. реестре 17829-03), а также с помощью программ статистической обработки информации из пакетов Windows XP (Microsoft Excel и др.), сертификат № 76456-OEM-0012344-54060.

Результаты и обсуждение

Для объективизации нарушений сна у женщин анализируемых групп было проведено полисомнографическое исследование с использованием полисомнографа-электроэнцефалографа «Энцефалан – ЭЭГР-19/26».

Анализ деятельности кардиореспираторной системы в ночное время выявил изменения ЧСС во время бодрствования и во сне. В группе женщин с наличием ДИ (IIб и IIIб) было обнаружено статистически достоверное увеличение средней ЧСС в бодрствовании (на 7,9 и 10,9 уд/мин соответственно) по сравнению с женщинами фертильного возраста. Более того, в постменопаузальном периоде ЧСС у женщин с ДИ была достоверно выше и по сравнению с практически здоровыми женщинами соответствующих возрастных групп. В группе IIIб отмечали также повышение ЧСС и во сне, что в совокупности свидетельствует о выраженной симпатикотонии и совпадает с данными, полученными при оценке величины адаптационного потенциала (АП) системы кровообращения.

В структуре сна во время медленноволновой фазы отмечалось снижение ЧСС с минимумом значений в III и IV стадиях медленного сна и с их максимальным увеличением в парадоксальную фазу, что соответствовало общим тенденциям изменения этих параметров во время сна в популяции. Со стороны вегетативной регуляции отмечалась высокая вариабельность сердечного ритма в группах женщин с ДИ, максимально представленная в I стадии медленноволнового сна и в быстром сне.

Изменения со стороны дыхания у женщин с ДИ в пременопаузе и постменопаузе (по сравнению с группой без признаков ДИ) проявлялись статистически достоверным увеличением количества эпизодов храпа, индексов апноэ и апноэ/гипопноэ, сопровождавшиеся увеличением процента и длительности десатураций в течение сна, что являлось признаком нарушений дыхания во сне у женщин этих групп.

На фоне общего снижения эффективности сна у женщин с ДИ (группы IIб и IIIб) отмечалось статистически достоверное увеличение продолжительности бодрствования во сне ($p<0,05$). Отмечалось также увеличение количества пробуждений в группах IIб (в 2,3 раза) и IIIб (в 2,2 раза), по сравнению с контрольной группой, и сниже-

ние продолжительности сна в медленноволновой фазе (p<0,05) при неизменной его общей продолжительности в группах. В процессе исследования обнаружились определенные различия в циклической структуре сна в обследуемых группах. Ночной сон у женщин с ДИ отличался меньшим количеством более продолжительных и явно выраженных циклов сна (табл. 1). Так, в среднем у них во время сна выявлялось 4 цикла, тогда как у пациенток без признаков ДИ – 5 циклов сна. Кроме того, у женщин с ДИ наблюдались более частые пробуждения во время сна – в 2,0-2,3 раз чаще. Определение соотношения фаз в циклах сна показало, что у здоровых женщин (I, IIа и IIIа группы) в первых трех циклах сна превалировала медленноволновая фаза ночного сна, в четвертом цикле сна – парадоксальная фаза сна. У женщин с ДИ (IIб и IIIб) во всех циклах сна в большей мере была представлена медленноволновая фаза (табл. 1).

Таблица 1

Показатели ночного сна у женщин обследуемых групп (M±m)

	I n=63	IIа n=34	IIб n=25	IIIа n=15	IIIб n=47
Эффективность сна %	89,7±2,1	88,5±2,3	78,3±4,8*	89,1±2,2	79,0±5,0*
Латентное время сна (мин)	14,6±5,9	14,9±6,0	25,1±11,7	15,4±5,4	24,3±12,0
Латентное время REM- сна (мин)	130,1±32,5	129,7±30,1	148,5±27,2	131,4±31,2	144,8±29,0
Количество пробуждений	4,0±2,1	3,9±2,1	9,2±2,0*	4,2±2,1	8,7±2,0*
Продолжительность бодрствования (мин)	33,8±4,0	35,2±3,6	54,6±10,0*	34,9±4,1	51,8±10,2*
Количество движений	3,6±2,1	3,7±2,8	4,6±3,0	3,7±2,2	4,2±2,9
Продолжительность медленного сна (мин)	356,3±13,5	348,9±12,8	301,9±14,6*	353,9±11,5	307,3±12,4*
Продолжительность 1 стадии (мин)	24,6±6,2	25,9±5,7	41,1±9,7	26,0±6,0	39,8±9,5
Продолжительность 2 стадии (мин)	172,2±19,1	194,2±19,2	148,9±15,2	169,8±17,2	144,9±17,2
Продолжительность 3 стадии (мин)	75,3±15,0	74,6±14,1	69,8±20,4	76,3±12,3	68,0±21,9
Продолжительность 4 стадии (мин)	72,8±10,5	73,4±11,1	58,2±14,6	74,0±12,6	56,3±13,2
Продолжительность REM-сна (мин)	72,1±13,2	73,6±10,1	73,9±15,8	75,2±12,1	74,1±14,5

Примечание: p<0,05 * статистически достоверные различия относительно I группы.

При изучении суточного цикла «сон-бодрствование» особое внимание уделяется исследованию регуляторной роли эпифиза и свойств его гормонов, особенно мелатонина [3]. В связи с биоритмологическим характером деятельности эпифиз посредством мелатонина обеспечивает модуляторную подстройку метаболических процессов женского организма к меняющимся в течение суток условиям среды обитания. По данным Зимовиной У.В. [2], возрастное снижение секреции мелатонина сигнализирует о расстройстве пинеального и гипофизарного контроля над яичниковой цикличностью и о прогрессивном угасании фертильной функции женщины. В литературе имеются данные об участии мелатонина в формировании ДИ у женщин в постменопаузальном периоде, однако его изменения в процессе световой депривации остаются малоизученными и выполнялись в основном на животных [6,7].

Был проведен анализ показателей экскреции 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT), содержание которого отражает уровень мелатонина в циркулирующей крови у женщин в перименопаузальный период (табл. 2). Результаты исследования показали достоверно выраженное снижение уровня 6-COMT в утренней моче у здоровых женщин в периоде пременопаузы по сравнению с женщинами позднего репродуктивного возраста – в 1,9 раз (p<0,05). У женщин с ДИ отмечали еще более выраженное снижение экскреции 6-COMT – в 3,8 раз. В постменопаузе экскреция 6-COMT продолжала снижаться, обнаруживая достоверно выраженные различия в группах IIб, IIIа и IIIб (p<0,05). В группе IIIа уровень мелатонина был снижен в 2,0 раза, в группе и IIIб – в 4,7 раза.

Следует отметить, что у женщин с ДИ (IIIб) секреция мелатонина была достоверно ниже не только по сравнению с женщинами репродуктивного возраста, но и по сравнению с женщинами соответствующей возрастной группы, не имеющих нарушений течения климактерического периода (p<0,05). Полученные данные совпадают с результатами, представленными ранее другими авторами [3,7].

Таблица 2

Показатели гормонального профиля и мелатонинового обмена у женщин в периоде перименопаузы до и после частичной световой депривации)

	I n=63	IIа n=34	IIб n=25 до ЧСД	IIб n=25 после ЧСД	IIIа n=15	IIIб n=47 до ЧСД	IIIб n=47 после ЧСД
6-СОМТ, нг/мл	71,9±16,4	42,8±12,3	18,5±11,3*	39,7±11,3	35,3±9,4	15,4±10,2*	39,2±12,5
ЛГ, МЕ/л	4,1±0,8	6,2±1,1	9,1±1,3*	4,2±0,7*	#20,7±2,3*/**	#29,8±4,1*/**	#27,5±3,1*
ФСГ, МЕ/л	5,3±1,2	9,3±0,8*	12,4±1,9*	3,4±0,6*	#35,0±4,2*/**	#42,8±3,2*/**	#39,8±4,7*
Эстрадиол общий, нг/мл	63,3±4,7	42,8±1,2*	30,2±4,7*/**	51,9±8,8*	#31,5±4,1*/**	20,7±3,7*	#26,4±5,2
Прогестерон нг/мл	5,2±0,7	4,1±1,0	2,1±0,7*	6,4 ±1,1*	3,4±0,7	2,0±0,4*/**	#3,6±0,8
Тестостерон общий нг/мл	1,2±0,1	0,9±0,2	0,6±0,1*	1,4±0,6*	0,7±0,2*	0,5±0,2*	0,7±0,3
Т/Э	18,9±1,2	21,0±0,6	19,9±1,1	22,9±2,1	22,2±1,0*	#24,2±1,0*/**	25,4±1,3*

Примечание: p<0,05*- статистические достоверные различия показателей гормонального профиля между одноименными группами до и после частичной световой депривации; # - статистически достоверное различие показателей гормонального профиля в пре- и постменопаузе.

Следует отметить, что у женщин с ДИ (IIIб) секреция мелатонина была достоверно ниже не только по сравнению с женщинами репродуктивного возраста, но и по сравнению с женщинами соответствующей возрастной группы, не имеющих нарушений течения климактерического периода (p<0,05). Полученные данные совпадают с результатами, представленными ранее другими авторами [3,7].

Кроме того, было обнаружено, что степень тяжести ДИ зависит от уровня 6-СОМТ в суточной моче. Так, у женщин с тяжелой формой ДИ уровень 6-СОМТ в моче составлял соответственно 34,87±3,2 нг/мл в IIб и 32± 2,8 нг/мл в IIIб группе, что в 2,3 раза ниже, чем у женщин без ДИ. При ДИ средней и легкой степени тяжести показатели достоверно не отличались и составили 45,12±7,64 нг/мл во IIб и 44,2±3,5 нг/мл в IIIб группах (при среднетяжелой форме ДИ) и 46,76±11,53 нг/мл во IIб и 46,01±9,81 нг/мл в IIIб группах (при легкой форме ДИ).

Особую роль в патогенезе дизрегуляторных процессов в перименопаузальном периоде играет повышение уровня гонадотропинов, которое сопровождается дефицитом эстрогенов. Так, согласно результатам исследования у женщин, имеющих ДИ, уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) достоверно возрастает уже в пременопаузальном периоде и продолжает нарастать в период постменопаузы. Наиболее выраженные изменения отмечали у женщин постменопаузального периода с ДИ: уровень ЛГ в 7,3 раза превышал таковой показатель у женщин позднего репродуктивного возраста, в 4,8 раз – у здоровых женщин пременопаузального периода и в 1,5 раза у практически здоровых женщин в период постменопаузы (табл. 2). Аналогичную динамику отмечали и в отношении ФСГ. При этом уровень половых стероидов – Э и Т, выполняющих анаболическую функцию, достоверно снижался по мере угасания репродуктивной функции. Наиболее выраженные изменения отмечали у женщин с ДИ, особенно в период постменопаузы. Постепенное снижение уровня общего тестостерона, по данным Сметник В.П. [1], происходит в периоде перименопаузы по мере снижения продукции андрогенов в яичниках и коре надпочечников. Следует отметить, что изменялся не только абсолютный уровень половых стероидов, но и соотношение андрогенов и эстрогенов (Т/Э): у женщин в постменопаузе соотношение Т/Э достоверно возрастало, что, согласно данным Губаревой Л.И. [10] детерминирует изменении психоэмоционального статуса. Наряду со снижением уровня половых стероидов регистрировали снижение уровня прогестерона, достоверно выраженное у женщин с ДИ (табл. 2). Выявленные изменения гормонального статуса женщин с ДИ в условиях естественной освещенности сходны с таковыми в условиях хронического стресса [10]. Они могут лежать в основе активации энергетического обмена и снижении пластического обмена. При этом снижение пластических возможностей организма может привести к срыву адаптации.

По данным субъективной оценки характеристик сна после частичной световой депривации (ЧСД) обнаружено улучшение качества сна, снижение индекса «апноэ/гипоппноэ» в группе IIб в 1,6 раза, в группе IIIб - в 1,4 раза; снижение уровня дневной сонливости в группе IIб - в 1,4 раза, в группе IIIб - также в 1,4 раза.

При полисомнографическом исследовании, проводимом после ЧСД, у женщин с ДИ обнаружено статистически достоверное снижение средней ЧСС в бодрствовании в подгруппе IIб на 10,0%, в группе IIIб на 10,1% и достоверно выраженное снижение максимальной ЧСС во сне в группе IIб на 11,1%, в группе IIIб на 11,2 %. Изменения со стороны дыхания у женщин после ЧСД проявлялись

статистически достоверным уменьшением количества эпизодов храпа: в группе IIб в 2,5 раза, в группе IIIб в 2,4 раза; уменьшением индекса «апноэ», соответственно в 3,5 и в 3,0 раз, а также индекса «апноэ/гипопноэ» - в 1,8 и в 1,9 раз, соответственно. Кроме того, отмечали достоверно выраженное снижение количества десатураций в течение сна – на 71% во IIб и на 50% в IIIб группах, а также их длительности – в 2,1 и в 2,0 раз, соответственно. В совокупности, полученные нами данные, дают основание считать, что использование ЧСД приводит к повышению эффективности ночного сна и восстановлению дыхательной функции у женщин с ДИ. В процессе исследования обнаружено также, что у женщин с ДИ, после воздействия ЧСД снижается количество пробуждений: в 4,4 раза во IIб и в 3,6 раза в IIIб группе, увеличивается продолжительность медленного сна на 37,3 мин. во IIб и на 42,6 мин. в IIIб группе, в 1,1 раз повышается его эффективность. Достоверно значимых различий в цикличности сна у женщин с ДИ после ЧСД не обнаружено. Однако увеличилось число циклов сна с 4 до 5, появилась тенденция к превалированию медленноволновой фазы ночного сна в первых трех циклах и пародоксальной фазы сна в четвертом и пятом циклах.

Согласно полученным данным использование солнцезащитных линз привело к повышению уровня экскреции 6-СОМТ у женщин с ДИ в 2,1 раза в пременопаузе (IIб группа) и в 2,5 раза в постменопаузе (IIIб группа). После проведения ЧСД у женщин с ДИ экскреция 6-СОМТ не отличалась достоверно от такового показателя у здоровых женщин соответствующих возрастных групп (табл. 2). У женщин с ДИ в перименопаузальном периоде, проведение ЧСД приводило к достоверному снижению уровня тропных гормонов гипофиза – ЛГ и ФСГ (табл. 2). Более значимые позитивные сдвиги уровня ЛГ и ФСГ отмечали во IIб группе – уровень ЛГ восстановился до физиологической нормы, а уровень ФСГ был незначительно ниже ($p>0,05$) физиологических значений ФСГ для женщин позднего репродуктивного возраста. Нормализация уровней мелатонина, ФСГ, ЛГ привела к повышению уровня половых стероидов – Э и Т у женщин с ДИ. Следует отметить, что уровень Э в пременопаузе (IIб) после ЧСД не отличался достоверно от такового показателя у женщин позднего репродуктивного возраста. Уровень Т после ЧСД у женщин с ДИ возрастал в 2,0 раза и колебался в пределах физиологической для позднего репродуктивного периода нормы - 1,4±0,6 нг/мл. У женщин с ДИ в постменопаузальном периоде (IIIб) уровень половых стероидов – Э и Т не отличался существенно от уровня эстро- и андрогенов у здоровых женщин соответствующей возрастной группы. Сходную динамику наблюдали и в отношении прогестерона: в пременопаузе уровень прогестерона у женщин с ДИ после ЧСД повысился в 3,4 раза – с 2,1±0,7 нг/мл до 6,4 ±1,1 нг/мл ($p<0,05$), т.е. до физиологических значений для женщин позднего репродуктивного возраста, в постменопаузе – в 2,0 раза – с 2,0±0,4 нг/мл до 3,6±0,8 нг/мл – до физиологических значений женщин соответствующей возрастной группы (табл. 2). При этом субъективно женщины отмечали улучшение функционального и психоэмоционального состояния после воздействия ЧСД и уменьшение проявлений ДИ.

Выводы.

В результате проведенных исследований установлено модулирующее влияние солнцезащитных линз в процессе частичной световой депривации на функции эпифиза, гипофиза, коры надпочечников и половых желез, функциональная активность которых нормализовалась в период пременопаузы до уровня здоровых женщин позднего репродуктивного возраста, а в постменопаузе – до уровня здоровых женщин соответствующей возрастной группы. Выявленные после депривации изменения подтверждают сохранение прямых и обратных связей между уровнем секреции мелатонина, тропных гормонов гипофиза (ФСГ, ЛГ) и концентрацией эстро- и андрогенов в плазме крови в пострепродуктивном периоде онтогенеза. Обнаруженное нами достоверное снижение уровня гонадотропных гормонов после ЧСД, по-видимому, связано с возрастанием блокирующего эффекта мелатонина. При физиологическом течении климактерического периода у женщин не выявлено достоверно значимых изменений показателей ночного сна. При дисфункциональных отклонениях отмечали изменения структуры ночного сна: сон характеризовался множественными фрагментациями фаз сна, большим количеством пробуждений, увеличением числа движений во сне, увеличением числа эпизодов храпа, апноэ и гипопноэ у женщин с климактерическими нарушениями, что также способствовало изменению структуры ночного сна, а также изменение длительности стадий ночного сна, особенно биологически значимых – 2-ой и 4-ой. На основании полученных нами данных, к числу основных видов нарушений сна в периоде перименопаузы необходимо отнести расстройства инициации и поддержания сна (инсомнии), патологические феномены, возникающие в процессе сна (парасомнии), а также вегетативные отклонения во время сна (симпатикотония).

ЛИТЕРАТУРА

1. Сметник, В.П. Медицина климактерия / под ред. В.П. Сметник. - Ярославль: Литера, 2006. - 848 с.
2. Зимовина, У.В. Синдром психовегетативной дизрегуляции у женщины в периоде ранней постменопаузы и возможности негормональной и гормональной его коррекции: дисс… канд.мед.наук: 14.00.01 /Зимовина Ульяна Владимировна. – Пермь, 2007. - 177 с.
3. Анисимов, В.Н., Виноградова И.А. Старение женской репродуктивной системы и мелатонин. / В.Н. Анисимов, И.А. Виноградова. – СПб.: Издательство «Система», 2008. - 44 с.
4. Боташева, Т.Л. Адаптационные особенности и вегетативная регуляция в преклимактерическом и климактерическом периодах в зависимости от хронофизиологической и стереофункциональной организации женского организма / Т.Л. Боташева, М.А. Закружная, В.В. Авруцкая и др. // Современные проблемы науки и образования. Электронный научный журнал ISSN 1816-6321 25.01.2012. URL: www.science-education.ru/101-5342 (Дата обращения: 20.07.2013)
5. Подвигин, С.П. Влияние эпифизарного гормона мелатонина на познавательную деятельность больных дистимией : автореферат дис. ... канд. мед. наук. - М., 2001. - 28 с.
6. Гафарова, Е.А. Клиническое значение мелатонина в развитии симптомов патологического климакса: дисс… канд. мед. наук: 14.00.01 / Гафарова Елена Алековна. - Казань. - 2005. - 143с.

7. Антропова, О.Е. Возрастные и клинические аспекты секреции мелатонина при климактерическом синдроме / О.Е. Антропова, Т.В. Кветная, Е.С. Голубицкая // Матер. V научно-практической конференции «Общество, государство, медицина для пожилых». – Москва. - 2008. - С. 6-7.
8. Даниленко, К.В. Роль световых воздействий в регуляции суточной, месячной и годовой цикличности у человека: дисс… д-ра мед. наук: 03.00.13 / Даниленко Константин Васильевич. – Новосибирск, 2009. - 176с.
9. Schernhammer, E.S. Night-shift work and risk of colorectal cancer in the Nurses Healt Study / E.S. Schernhammer, F. Laden, F.E. Spezer et al. // J. Natl. Cancer Inst. 2003. – Vol. 95. - P. 828-828.
10. Губарева, Л.И. Экологический стресс. / Л.И. Губарева - СПб.: Изд-во «Лань», 2001. - 448 с.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

В.А. Кулакова, А.В. Орлов, М.Г. Некрасова

РЕТРОСПЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО НА ОСНОВАНИИ ФЕТАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ОКСИМЕТРИИ

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43. E-mail: firenze-06@mail.ru

Цель: выявить корреляционную связь между антенатальной и интранатальной оценкой состояния плода и новорожденного по данным фетальной гемодинамики итранскраниальной церебральной оксиметрии.

Материалы и методы. Обследовано 90 женщин накануне и в 1 периоде родов и 90 новорожденных от вышеуказанных матерей. Всем беременным проводилось ультразвуковое исследование фето-плацентарного комплекса с допплерометрическим исследованием кровотока при проведении функциональной пробы с задержкой дыхания. Состояние мозговой гемодинамики новорожденных оценивалось с помощью церебральной транскраниальной оксиметрии сразу после рождения, а также на 3 и 5 сутки.

Результаты. Выявлена прямая корреляционная связь между показателями допплерометрии на основании функциональной пробы и данными транскраниальной церебральной оксиметрии новорожденных.

Выводы: Допплерометрическое исследование с проведением функциональной пробы накануне и в 1 периоде родов позволяет неинвазивно, объективно и экономически доступно оценить состояние кровообращения в сосудах плаценты и плода.

Ключевые слова: гипоксия, допплерометрическое исследование, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, церебральная транскраниальная оксиметрия.

V.A.Kulakova, A.V. Orlov, M.G. Nekrasova

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE FETUS AND NEWBORN ON THE BASIS OF INDICATORS OF FETAL HEMODYNAMICS AND TRANSCRANIAL CEREBRAL OXIMETRY

Rostov Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43 Mechnikova st., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: firenze-06@mail.ru

Purpose: identify the correlation between antenatal evaluation of fetus and newborn according to cerebral fetal hemodynamic and transcranial cerebral oximetry.

Materials and methods. Clinical examination of 90 women before and in 1 termoflabor and 90 newborns. Ultrasound study of fetoplacental complex with Doppler were done to all pregnant women. Study of blood flow were done during functional test wit hapnoe. Cerebral hemodynamic of newborns evaluated by transcranial cerebral oximetry immediately after birth, on the 3rd and 5th days.

Results: There are strict correlation between the Dopplerindices, indices of functional test and indicators of trans cranial cerebral oximetry of newborn.

Summary: Doppler study with functional tests before and in 1 termoflabor allows to assess the state of blood circulation in the vessels of the placenta and fetus objectively, noninvasively and economically available.

Keywords: hypoxia, Dopplers onography study, hypoxic-ischemic lesions of the CNS, transcranial cerebral oximetry..

Введение

В настоящее время гипоксически-ишемические поражения мозга плода занимают ведущее место в структуре перинатальной заболеваемости и смертности и являются одной из основных причин развития тяжелой патологии ЦНС, приводящей к инвалидизации [1].

Доказано, что у плодов, которые во внутриутробном периоде или во время родов перенесли гипоксию, развиваются морфофункциональные нарушения со стороны ЦНС в 100% случаев [2]. Клинически они проявляются в виде различных форм гидроцефалии, вторичной микроцефалии, судорожных синдромов, детского церебрального паралича [3].

Реальный путь снижения гипоксических поражений ЦНС у новорожденных - это диагностика прогрессирующей гипоксии плода и своевременный выбор тактики родоразрешения.

Эффективных методов профилактики, ранней диагностики и терапии данной патологии до сих пор не существует. Нет единого подхода к оценке факторов риска поражения ЦНС плода и новорожденного. Не всегда представляется возможным оценить степень угрозы для нервной системы плода и новорожденного. Гемодинамические нарушения, формирующиеся под влиянием различных факторов, действующих в перинатальном периоде, могут стать ведущей причиной необратимых структурных повреждений мозга и оказать влияние на последующее развитие нервной системы [4-6].

Цель исследования - выявление корреляционной связи между антенатальной и интранатальной оценкой состояния плода и состояния новорожденного по данным фетальной гемодинамики итранскраниальной церебральной оксиметрии.

Материалы и методы

Проведено обследование 90 женщин в конце третьего триместра беременности и в 1 периоде родов и 90 новорожденных от вышеуказанных матерей. В соответствии с поставленными задачами весь клинический материал был разделён на 2 клинические группы:

I группа - 47 человек с нормальными показателями допплерометрии (ДПМ) и кардиотокографии (КТГ) плода накануне и в 1-м периоде родов;

II группа - 43 человека - разделена на 2 подгруппы:

1. начальные нарушения ДПМ накануне родов, нормальная КТГ (n 25).

2. начальные нарушения ДПМ накануне и в первом периоде родов, нарушения КТГ (n 18).

Последовательность и кратность исследований у каждой беременной были одинаковыми. Возраст женщин колебался от 17 до 36 лет и составил в среднем 22,5±1,8. Всем беременным проводили ультразвуковое исследование фетоплацентарного комплекса с допплерометрическим исследованием кровотока при проведении функциональной пробы с задержкой дыхания.

Исследование проводили при помощи ультразвукового аппарата Aloka 1400, а также Toshiba SSA-340A с цветным допплеровским картированием. Использовался конвексный электронный датчик с диапазоном частот 3,5 – 6,5 MHz.

Во время допплерометрии всем беременным проводили физиологическую пробу с задержкой дыхания на выдохе. Суть данного метода заключается в том, что сначала определяли индексы резистентности кривых скоростей кровотока средних мозговых и пуповинных артерий. Эти данные фиксировали. Далее женщина делает глубокий (форсированный) выдох и задерживает дыхание на максимально для нее возможное время. При этом регистрируется перед началом вдоха последний кардиоинтервал (пик крвых скоростей кровотока (КСК)) и по нему проводится определение индексов резистентности КСК. Затем измерение производится после выдоха первоначально для среднемозговой (СМА) артерии, затем процедура повторяется для аорты и сосудов пуповины плода. По изменению индексов резистентности КСК судят о наличии спазма или дилатации данного сосуда во время физиологической пробы с задержкой дыхания. Повышение индексов резистентности КСК более чем на 10% от исходного значения (до пробы) расцениваются как спазм данного сосуда. Снижение индексов резистентности КСК более чем на 10% от исходного значения (до пробы) расцениваются как дилатация данного сосуда. Изменение индексов резистентности КСК менее 10% от исходного значения (до пробы) расцениваются как отсутствие реакции (ареактивность) данного сосуда на функциональную пробу.

В 1 периоде родов роженицам проводили допплерометрическое исследование кровотока в покое и после схватки, роды вели под непрерывным кардиомониторным контролем.

Состояние новорожденного оценивали по шкале Апгар. Состояние мозговой гемодинамики определяли с помощью церебральной транскраниальной оксиметрии сразу после рождения, а также на 3 и 5 сутки. Сатурация регистрировалась в течение 10-15 минут на церебральном оксиметре FORE-SIGHT(США).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ «STATISTICA-6». Для

оценки статистической значимости различий между сравниваемыми группами использовали непараметрический критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. Достоверность полученных результатов рассчитывалась при доверительной вероятности 0,95 и точности 0,05. Различия сравниваемых величин признавали статистически достоверными при уровне значимости p<0,05.

Результаты и обсуждение

При ретроспективном анализе полученных результатов в I группе женщин исходное значение систолодиастолического отношения (СДО) КСК СМА (4,32 (3,56; 4,89)) достоверно отличается (p<0,05) от СДО КСК СМА (3,67(3,41; 4,18)) подгруппы 2 II группы. В подгруппе 1 II группы достоверно значимых отличий СДО мозгового кровотока плода от группы I не выявлено.

При анализе данных СДО КСК в a.Umb в I группе женщин достоверных различий между группой I, подгруппами 1 и 2 II группы не выявлено.

Согласно полученным результатам после функциональной пробы с задержкой дыхания показатели допплерометрии СДО КСК СМА плода группы I (3,62 (3,34; 4,09)) достоверно отличаются (p<0,05) от показателей СДО КСК СМА подгрупп 1 (4,35 (3,56; 4,64)) и 2 (3,76 (3,42; 3,78) II группы.

При проведении ДПМ в 1 периоде родов на схватку тенденция сохраняется. Проведенный анализ кровотока в СМА плода в первом периоде родов (I группа) позволил выявить достоверное снижение периферического сосудистого сопротивления в ответ на контрактильную активность матки. СДО КСК в СМА плода составило 4,29 (3,50—4,97) до схватки, 3,46 (3,28—3,97) - в ответ на схватку, что расценивалось как дилатация (p<0,05). В 1 подгруппе II группы отмечается повышение сосудистого сопротивления в исходных цифрах СДО КСК СМА, а на пробу с задержкой дыхания матери плод реагировал спазмом - СМА 4,10 до схватки и 4,43 в ответ на схватку. Во 2 подгруппе II группы реакция СМА плода в ответ на схватку проявляется отсутствием изменений показателей периферического сосудистого сопротивления КСК (ареактивная реакция). СДО КСК СМА составило 3,44 до схватки и 3,72 в ответ на схватку (p<0,05), что указывает на отсутствие компенсаторно-адаптационных механизмов регуляции мозгового кровотока.

Таблица 1

Показатели плодового кровотока (медиана, первый и третий квартили)

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 2
		Подгруппа 1	Подгруппа 2
СМА	4,32(3,56-4,89)	4,03(3,47-4,51)	3,67(3,41-4,18)
aUMB	2,08(1,96-2,31)	2,13(1,99-2,41)	2,25(2,04-2,46)
Функциональная проба	3,62(3,34-4,09)	4,35(3,56-4,64)	3,76(3,42-3,78)
СМА 1 период родов	4,29 (3,50—4,97)	4,10(3,51-4,48)	3,44(2,96-3,46)
Показатель СМА на схватку	3,46(3,28-3,97)	4,43(3,67-4,59)	3,72(3,38-3,75)
	p<0,05	p<0,05	p<0,05

Механизм данной реакции СМА можно объяснить следующим образом: при физиологических условиях изменение сосудистой резистентности в 2 раза приводит к изменению объемной скорости кровотока через данный сосуд в 16 раз (McDonaldD.A.; 1960). В свою очередь, усиление объемной скорости кровотока в СМА приводит к увеличению поступления оксигенированной крови к головному мозгу плода в условиях гипоксемического воздействия. Очевидно, что данная адаптационная реакция для плода является оптимальной, когда необходимо очень быстро произвести гемодинамическую перестройку с целью защиты от гипоксемии жизненно важных органов.

Совершенно противоположную реакцию плода на гипоксемию мы наблюдаем в подгруппах 1 и 2 II группы, а именно в результате повышения сосудистого сопротивления (спазм, ареакция СМА) у плодов происходит снижения объемной скорости кровотока из-за гипоксемического воздействия, вызванного физиологической пробой с задержкой дыхания либо схваткой. А снижение объемной скорости кровотока в СМА приводит к снижению поступления оксигенированной крови к головному мозгу плода в условиях гипоксемического воздействия. У плодов вышеназванных подгрупп происходит нарушение регуляторных механизмов, проявляющееся в парадоксальной реакции мозговой гемодинамики, указывающее на снижение или отсутствие компенсаторных резервов плода. При анализе процентного соотношения реакции СМА (спазм) на функциональную пробу с задержкой дыхания в группе II, частота встречаемости по сравнению с группой I увеличивается в 2,2 и 2,7 раза соответственно в 1 и 2 подгруппах, что может свидетельствовать об увеличении степени гипоксемии.

Новорожденные были ретроспективно разделены на группы, соответствующие их матерям. При анализе полученных данных сразу после рождения выявлены достоверные различия показателей оксигенации головного мозга новорожденных. В I группе SO2Rсоставила 88,31±1,44%, SO2 L79,10±1,56%, AVG 84,57±1,49%, что достоверно отличается от подгрупп 1 и 2 II группы - SO2R84,89±1,66%, SO2 L72,34±1,86 %, AVG 78,31±1,83% и SO2R% 76,34±2,89, SO2L69,36%±3,23, AVG 73,54±2,92% соответственно. На1-е сутки жизни не происходит суще-

ственного изменения показателей. Картина меняется уже к 3-м суткам: в I группе показатели остаются стабильными, в 1 подгруппе II группы показатели приближаются к нормальным значениям, когда во 2 подгруппе II группы ситуация остается без изменений. На 5-е сутки тенденция сохраняется (Таблица 2).

Таблица 2.

Показатели оксигенации головного мозга новорожденных

Показатели	Группа I M+m			Группа II.1 M+m			Группа II.2 M+m		
	R	L	AVG	R	L	AVG	R	L	AVG
SO2	88,31±2,44	79,10±2,56	84,57±2,49	84,89±2,66	72,34±2,86	78,31±2,83	76,34±2,89	69,36±3,23	73,54±2,92
SO2 1 сутки	90,24±2,38	84,07±2,46	87,34±2,45	86,26±2,49	73,87±1,73	80,97±2,80	74,29±2,91	68,83±3,32	71,31±3,95
SO2 3 сутки	92,21±2,32	82,62±2,39	86,67±2,51	88,39±2,52	80,55±1,61	84,23±2,67	75,96±2,79	69,87±3,21	72,98±3,22
SO2 5 сутки	87,82±2,47	83,43±2,41	85,24±2,47	86,02±2,51	80,82±2,63	83,48±2,69	76,39±2,78	69,45±3,12	73,69±3,04
	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,05

Из вышепредставленных данных следует, что чаще всего здоровые дети, не имеющие неврологических отклонений к 5 суткам жизни, встречались в I группе «N» (76,1% случаев). Во II клинической группе в подгруппах 1 и 2 в 43,4% и 33,4% соответственно. Абсолютное большинство детей во 2 подгруппе 2 группы имели перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС – 12 (66,6%) новорожденных (на основании диагноза, поставленного неонатологом, невропатологом).

Интересные данные получены в 1 подгруппе II группы: нормальные показатели КТГ в 1 периоде родов при начальных нарушениях ДПМ накануне родов по-видимому являются признаком «мнимого» благополучия, т.к. при ретроспективном анализе показателей новорожденных из этой подгруппы выявлены гипоксически-ишемические поражения ЦНС в 56,6% случаев, что является подтверждением тому, что проведение допплерометрического исследования мозгового кровотока плода является ранним критерием при диагностике ишемического поражения центральной нервной системы плода, в сравнении с которым данные кардиотокографии плода малоинформативны.

В заключении, при оценке собственных исследований, сохраняется логическая цепочка от ДПМ показателей СДО КСК СМА плода накануне родов до диагноза неонатолога перед выпиской новорожденного.

Выводы

1. Проведение допплерометрического исследования мозгового кровотока плода накануне и в 1-м периоде родов является ранним критерием диагностики ишемического поражения ЦНС плода.

2. Выявлена взаимосвязь между состоянием мозгового кровотока плода и степенью гипоксически-ишемического поражения ЦНС новорожденного с помощью транскраниальной церебральной оксиметрии.

3. Полученные данные о состоянии кровотока в СМА плода во время родов позволят своевременно оценить состояние плода и рационально подойти к коррекции его нарушений и выбору метода родоразрешения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельева Г.М., Курцер М.А., Клименко П.А. и др. Интранатальная охрана здоровья плода. Достижения и перспективы// Акуш. и гин. — 2005. —№3. —С. 3—7.
2. Сидорова И.С. Руководство по акушерству. - М.:Медицина, 2006.- С. 122-123
3. Grignaffini A, Soncini E, Ronzoni E etal. Meconium-stained amniotic fluid and fetal oxygen saturation measured by pulseoximetry during labour. //ActaBiomed. Ateneo. Parmense. 2004. - Vol. 75. - Suppl 1. - P. 45-52.
4. ОрловВ.И., БоташеваТ.Л., КузинВ.Ф. идр. Кардиотокография и допплерометрия в современном акушерстве. - Р: ЮНЦ РАН, 2007. – С. 238—239.
5. Агеева М.И. Возможности допплерографии в оценке степени тяжести нарушения мозговой гемодинамики и централизации кровообращения // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2007. - № 3. - С. 28-44.
6. New Doppler index for prediction of perinatal brain damage in growth-restricted and hypoxic fetuses / Jugovic D. [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2007. — Vol.30. — P.303–311.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 616.89-008.441.42:618.76-07-053.7

Л.М. Лев[3], В.О. Андреева[1], В.Г. Заика[2], А.С. Андреев[3], Н.В. Ткаченко[3]

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АТИПИЧНОЙ НЕРВНОЙ АНОРЕКСИИ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ОЛИГО-АМЕНОРЕЕЙ

[1]Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344013, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43. E-mail: lubalev@mail.ru
[2]Ростовский государственный медицинский университет, кафедра психиатрии
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29.
[3]Ростовский филиал ГКУЗ «Психоневрологический диспансер» Ростовской области.
Россия, 344013, г. Ростов-на-Дону, ул. Гайдара, 1а

Цель: на основании изучения особенностей клинической картины выявить диагностические критерии атипичной нервной анорексии (НА) для своевременной диагностики и лечения НА у девочек-подростков с олиго-аменореей.

Материалы и методы: I группа - 18 пациенток с атипичной НА, II группа - 22 пациентки с диагнозом типичной НА. Возраст обеих групп 16 (18; 14) лет. Индекс массы тела I группы - 14,55 (17,34; 10,2), II - 15,6 (17,5; 11,6). Группа контроля - 20 девочек-подростков. Проводилось клинико-психопатологическое, экспериментально-психологическое исследование, психометрическое шкалирование.

Результаты: выявлены различия в клинике типичной и атипичной НА на различных этапах болезни, более высокая эффективность лечения выявлена у пациенток с типичной НА.

Выводы: необходим дальнейший поиск объективных критериев атипичной НА для своевременной диагностики НА, а также для дифференциальной диагностики НА с другими заболеваниями, сопровождающимися дефицитом массы тела и олиго-аменореей.

Ключевые слова: атипичная нервная анорексия, олиго-аменорея, сверхценная дисморфоманическая идея, обсессивно-компульсивные расстройства, аффективные расстройства.

L.M. Lev[3], V.O. Andreeva[1], V.G. Zaika[2], A.S. Andreev[3], N.V. Tkachenko[3]

CLINICAL FEATURES OF ATYPICAL ANOREXIA NERVOSA IN ADOLESCENT GIRLS WITH OLIGO-AMENORRHEA

[1]Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344013, Russia. E-mail: lubalev@mail.ru
[2]Rostov State Medical University, Department of Psychiatry
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia.
[3]Rostov branch «Mental hospital» Rostov region.
1a, Gaydara Str., Rostov-on-Don, 344013, Russia

Purpose: Based on the study of clinical features to identify diagnostic criteria for atypical anorexia nervosa (AN) for timely diagnosis and treatment in adolescent girls with oligo-amenorrhea.

Materials and methods: I group - 18 patients with atypical AN, II group - 22 patients with a diagnosis of typical AN. The age of both groups 16 (18; 14) years. The body mass index I of group - 14,55 (17,34; 10,2), II - 15,6 (17,5; 11,6). Control group - 20 teenage girls. Conducted clinical-psychopathological, experimental psychological research, psychometric scaling.

Results: differences in the typical and atypical clinic AN at different stages of the disease, higher efficiency of treatment was found in patients with typical AN.

Summary: needs further search of objective criteria for atypical AN timely diagnosis and differential diagnosis of AN with other diseases associated with underweight and oligo-amenorrhea.

Keywords: atypical anorexia nervosa, oligo-amenorrhea, dismorphomanical idea, obsessive-compulsive disorder, affective disorder.

Введение

Нервная анорексия (НА), согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), представляет собой расстройство, характеризующееся преднамеренным снижением веса, вызываемым и/или поддерживаемым самим пациентом. Распространенность НА среди девочек-подростков составляет от 0,5 до 1 % и, к сожалению, имеет тенденцию к росту [1], что обуславливает актуальность проблемы. Кроме того, низкая курабельность и несвоевременная диагностика, в связи с учащением появления атипичных форм НА приводят к неблагоприятному репродуктивному и витальному прогнозу [2]. В настоящее время исследователями предпринимаются попытки выявить «сверхранние» предикторы НА для разработки комплексных мероприятий эффективной превентивной диагностики и профилактики данного расстройства [3]. В этом плане атипичная НА является сложной проблемой в связи с отсутствием четких диагностических критериев, слабой выявляемостью среди девочек-подростков и неблагоприятными прогностическими тенденциями. Критериями атипичной НА являются отсутствие одного или более из ключевых признаков НА, такие как аменорея, значительная потеря веса, или отмечаются все ключевые симптомы, но только в легкой форме. В последние годы внимание исследователей привлекают атипичные формы НА, где отсутствуют дисморфофобические переживания, а отказ от еды обусловлен другими причинами, или дисморфомания не связана с переживаниями избыточности массы тела [4]. Вместе с тем, в доступной литературе не обнаружено данных об особенностях клинической картины атипичной НА на разных этапах ее течения. Сложными остаются проблемы дифференциальной диагностики данного расстройства с другими заболеваниями, ассоциированными с дефицитом массы тела и нарушением менструального цикла [5]. Не определены диагностические и прогностические критерии аноректического и этапа редукции атипичной НА. В связи с этим актуальным является изучение клинической картины различных этапов атипичной НА, а также исследование предиспозиции в аспекте взаимосвязи эндокринных, соматических и психических расстройств.

Цель исследования. На основании изучения особенностей клинической картины, выявить диагностические критерии атипичной НА для своевременной диагностики и лечения данного расстройства у девочек-подростков с олиго-аменореей.

Материалы и методы

Обследованы 40 девочек-подростков в возрасте 16 (18; 14) лет с диагнозом НА и с нарушением менструального цикла по типу вторичной олиго-аменореи. В исследование включались пациентки с синдромом типичной и атипичной НА в рамках невротического расстройства. Критериями исключения являлись наличие эндогенного психического заболевания и расстройств личности. Основную группу (I группа) составили 18 человек с клиническими проявлениями соответствующими критериям атипичной НА МКБ-10 (F50.1), со средним значением ИМТ 14,55 (17,34; 10,2). Для данной категории пациенток основными критериями, согласно МКБ-10, служили отсутствие одного или более из ключевых признаков НА (F50.0), таких как аменорея или значительная потеря веса, а также для тех случаев, в которых отмечались все ключевые симптомы, но только в легкой форме. В группу сравнения (II группа) включены 22 человека с типичными проявлениями НА. Данные пациентки первично обратились к гинекологу по поводу аменореи, наступившей после преднамеренного снижения массы тела. Индекс массы тела (ИМТ) девочек при первичном обращении в среднем составлял 15,6 (17,5; 11,6).

Обе группы были обследованы при первичном обращении - на аноректическом этапе и через 3 месяца от начала лечения – на этапе редукции НА. Пациенткам обеих групп в течение 3-х месяцев проводилось комплексное лечение, направленное на коррекцию метаболических расстройств и нормализацию массы тела, а также, включавшее психофармакотерапию тиоридазином, вальпроевой кислотой, клоназепамом. Подтверждением начала обратного развития основного психопатологического синдрома явилась установленная дезактуализация сверхценной дисморфоманической идеи, что проявлялось появлением формальной критики к своему состоянию и возникновением возможности успешного внешнего контроля за пищевым поведением девочек.

В группу контроля вошли 20 здоровых девочек-подростков с нормальным ИМТ и регулярным менструальным циклом.

Основными методами исследования были клинико-психопатологический с соматическим, неврологическим и лабораторным обследованием; антропометрический; расчет ИМТ при поступлении, еженедельно в динамике лечения и при выписке. Так же применялись экспериментально-психологический, катамнестический методы и психометрическое шкалирование: шкала депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS), госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), обсессивно-компульсивная шкала Йеля-Брауна (Y-BOCS). Статистическое обоснование различий между выделенными группами пациенток проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни при максимальном допустимом уровне вероятности ошибки первого рода p=0,05. Расчеты проводились в среде пакета прикладных программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Преморбидно пациентки первой группы в большинстве случаев (12 пациенток - 66,6%) - отличались замкнутостью, повышенной сензитивностью, склонностью к рефлексии, повышенной ответственностью, мнительностью, обидчивостью. У меньшей части – 4 девочек (22,2%) - отмечалось стремление к общению, повышенная чувствительность, тревожность, вспыльчивость, эмоциональная лабильность, отходчивость. Также имелись черты педантичности, брезгливости. У оставшейся части группы - 2 девочек (11,1%) - наблюдались психастенические черты характера. Пациентки второй группы в большинстве своем (16 пациенток 72,7%) - отличались общительностью, активностью, целеустремленностью, стеничными чертами характера, отчетливым «перфекционизмом» и ответственностью во всем, что касалось реализации жизненных целей, были мало подвержены влиянию микросоциальной группы, в данной группе превалировал эпилептоидный радикал личности. У меньшей части этой группы - 4 пациенток (18,2%) - выявлялись тревожно-мнительные черты характера, девочки были обязательными, исполнительными и ответственными, стремились к общению. Оставшаяся часть группы - 2 девочки (9,09%) - имела равномерно распределенные различные личностные радикалы (истерический, астенический). Следует отметить, что личностные особенности всех девочек не превышали, как правило, уровень акцентуации и не мешали адаптации пациенток в обществе и микросоциальной группе.

При изучении анамнеза заболевания I группы выявлено, что инициальный период [6], возникающий до первых клинических симптомов атипичной НА, был выявлен у 2 пациенток (11,1%) за 1,5-2 года до дисморфоманического этапа, при этом отмечалась повышенная сензитивность, колебания настроения, раздражительная бестактность. Данный период приходился на возрастной отрезок 13-14 лет. Психотравмирующие ситуации, предшествующие НА, отмечались у 2 пациенток (11,1%), что приводило к формированию в дальнейшем дисморофофобических переживаний. Во II группе инициальный период был выявлен у 10 пациенток (45,5%) за 1,5-2 года до дисморфоманического этапа, с теми же клиническими проявлениями, что и у пациенток I группы. Данный период приходился на возрастной отрезок 11-12 лет. Психотравмирующие ситуации, предшествующие НА во II группе, отмечались у 5 пациенток (22,7%).

Дисморфоманический этап атипичной НА, выявлялся у 6 пациенток (33,3%), протекал стерто и проявлялся дисморофоманическими идеями собственной внешности, слабовыраженными колебаниями настроения в сторону гипотимии – у 3 пациенток (16,6%), эпизодами реализации похудения – бег, тренажеры - 7 (38,8%), приемом слабительного чая - 5 (27,7%), а также незначительного ограничения в пище в 3 случаях (16,6%). Отчетливые дисморфоманические идеи на данном этапе отмечались у 2 пациенток (11,1%), в остальных случаях удалось выявить недовольство внешностью, переживания по поводу насмешек при отрицании конкретных физических недостатков.

Во II группе дисморфоманический этап выявлялся у 16 (72,7%) пациенток, протекал с явно выраженными дисморофоманическими идеями собственной внешности у 19 (86,3%) пациенток, колебаниями настроения в виде эмоциональной лабильности – у 6 (27,2%) пациенток, эпизодами реализации похудения – периодическое ограничение в пище - 12 (54,5%), а также эпизодами физических нагрузок в 6 (27,2%) случаях.

Проявления аноректического этапа в I группе возникали от 1,5 месяцев до 2-х лет от начала болезни, в среднем, через 14 месяцев. У 10 пациенток (55,5%) общая клиническая картина отличалась слабой выраженностью, не сопровождалась активными мерами похудания, наблюдалось лишь небольшое ограничение в рационе питания, а также отмечались соматические жалобы в виде дискомфорта в желудочно-кишечной тракте. Двое больных (11,1%) категорически отрицали применение каких-либо методов для похудения и жаловались на распирающие боли в животе при приеме пищи, 9 пациенток (50%) диссимулировали свое состояние. Активно высказывали дисморфоманическую идею 4 пациентки (22,2%) (табл. 1). Аффективные нарушения возникали от 6-ти месяцев до 2-х лет от начала НА, в среднем, через 10 месяцев от начала НА и отмечались у 6 пациенток (33,3%) (табл. 1); в виде эпизодов гипотимии – у 4-х (22,2%) и тревожного субдепрессивного синдрома у 2-х (11,1%) больных. Обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР), проявляющиеся у данной категории больных в виде навязчивой идеи занятий физическими нагрузками и последующим постепенным формированием компульсивной симптоматики при отрицании уменьшения объема пищи и слабо выраженных дисморфоманических расстройств, отмечались у 16 (88,8%) пациенток (табл. 1) и, во многом, определяли клиническую картину болезни. До начала первой реализации эпизодов у 11 пациенток (61,1%) отмечались признаки иллюзорно-компенсаторного поведения. Синдром психофизической зависимости у всех больных с наличием ОКР в виде усиления физических нагрузок с формированием ритуалов проявлялся труднопреодолимым стремлением к реализации аномального влечения, а также непосредственной реализацией эпизода. У 5-ти больных активная мера похудания начиналась с уменьшения объема рациона питания – 27,7%, 1 пациентка (5,5%), помимо выше перечисленных методов похудания, использовала слабительные средства, 2 (11,1%) – применяли клизмы, двое пациенток (11,1%) - применяли БАДы, направленные на снижение веса. У 3-х (16,6%) больных отмечались эпизоды булимии. У 1 больной (5,5%) обсессивное влечение погашалось при перемене обстановки и усиливалось при возврате в привычную среду. У всех пациенток с ОКР психофизический комфорт был представлен своеобразным уходом от психоэмоционального дискомфорта. У 15 пациенток (83,3%) выявлялась соматовегетативная дисфункция: у 13-ти (72,2%) на аноректическом этапе отмечалось дискинезия желчевыводящих путей, признаки хронического гастрита, у 2 (11,1%) выявлялись цефалгии. Нарушение менструального цикла возникало в период от 4 месяцев до 2 лет от начала болезни, в среднем, через 13 месяцев.

Проявления аноректического этапа типичной НА возникали от 2 месяцев до 2-х лет от начала заболевания, в среднем, через 8 месяцев. У 19 пациенток (86,3%) общая клиническая картина проявлялась активным стремлением к похуданию в виде уменьшения объема пищи, ярко выраженными дисморфоманическими переживаниями (табл. 1), 3 пациенток (13,6%) активно диссимулировали состояние, отрицая какие-либо признаки болезни и наличие мер похудания. Аффективные нарушения возникали от 3-ти до 12-ти месяцев от начала НА, в среднем, через 5,5 месяцев от начала НА и отмечались у 10 пациенток (45,5%) (табл. 1); в виде эмоциональной лабильности у 6-х (27,3%), тревожно-субдепрессивных переживаний у 2 (9,09%) и эпизодов гипотимии у 2-х пациенток (9,09%). ОКР, проявляющиеся у данной категории больных в виде обсессивной идеи соблюдения диеты, а также занятий физическими нагрузками и последующей постепенным формированием компульсивных симптомов на фоне выраженных дисморфоманических расстройств отмечались - у 8-ми пациенток (36,4%) (табл. 1). У 5-ти (22,7%) больных активная мера похудания начиналась с занятия спортом, 3 пациентки (13,6%) использовали в качестве мер для похудания прием слабительных средств, 1 пациентка (4,5%) – применяла клизмы. У 4-х (18,2%) отмечались эпизоды булимии. У всех пациенток выявлялась сомато-вегетативная дисфункция: расстройство сердечной деятельности у 5 (22,7%), у 18 пациенток (81,8%) на аноректическом этапе отмечалось дискинезия желчевыводящих путей, признаки хронического гастрита. Нарушение менструального цикла возникало в период от 3 месяцев до 2 лет от начала болезни, в среднем, через 7 месяцев.

На этапе редукции в I группе у 9-ти пациенток (50%) присутствовала астеническая симптоматика, у 8 (44,4%), несмотря на возобновление менструаций и повышение ИМТ, появление критики к состоянию, сохранялась фобия вновь набрать излишний вес и колебания дисморфофобической симптоматики. На данном этапе в первой группе на фоне проводимого лечения удалось добиться полной дезактуализации сверхценной идеи у 4 (22,2%), купирования аффективных нарушений у 5 (27,7%), а ОКР у 6 (33,3%) пациенток (табл. 1).

Во II группе на этапе редукции у 4 пациенток (18,2%) присутствовала астеническая симптоматика, у 5 (22,7%), сохранялась фобия вновь набрать излишний вес и колебания дисморфофобической симптоматики. На данном этапе во второй группе на фоне проводимого лечения произошла

дезактуализация сверхценной идеи у 17 (77,3%), купирования аффективных нарушений у 9 (40,9%), а ОКР у 6 (27,3%) пациенток (табл. 1).

На этапе редукции НА в обеих группах удалось добиться восстановления менструального цикла, ИМТ на данном этапе составил, в среднем, 19,02 кг/м2 (20,3; 18,4), таким образом, прибавка ИМТ составила, в среднем, 4,47 кг/м^2 по сравнению с аноректическим этапом. На этапе редукции в обеих группах статистически достоверно ($p<0,05$) уменьшился средний суммарный балл по всем психометрическим шкалам (табл. 2).

Таблица 1

Психопатологические симптомы на аноректическом этапе и эффективность купирования симптомов на этапе редукции атипичной и типичной НА

Группы	Сверхценная дисморфоманическая идея n, %	Аффективные расстройства n,%	ОКР n,%
Iгруппа аноректический этап (n = 18)	4 (22,2%)	6 (33,3%)	16 (88,8%)
Iгруппа этап редукции (n=18)	- (0%)	1 (5,55%)	10 (55,5%)
IIгруппа аноректический этап (n=22)	19 (86,3%)	10 (45,5%)	8 (36,4%)
II группа этап редукции (n=22)	2 (9,09%)	1 (4,54%)	2 (9,09%)

Таблица 2.

Динамика среднего суммарного балла (ССБ) по данным психометрических шкал депрессии и тревоги и обсессивно-компульсивной шкалы

Iруппы/ССБ	MADRS	HADS тревога/депрессия	Y-BOCS
I группа аноректический этап (n=18)	21,36	10,27/9,1	11,46
I группа этап редукции (n=18)	13,7	7,53/7,2	7,8
II группа аноректический этап (n=22)	20,3	9,58/8,48	11,67
II группа этап редукции (n=22)	10,07	5,35/5,35	2,27
Уменьшение ССБ (%) в первой группе	35,9%	26,7%/20,9%	32%
Уменьшение ССБ (%) во второй группе	50,4%	44,2%/36,9%	80,5%

При катамнестическом исследовании было выявлено, что в первой группе у 5 (27,7%) пациенток произошли рецидивы заболевания в течение 6 месяцев, у 3 (16,6%) повторная госпитализация наступила менее чем через год после окончания настоящего стационарного лечения. Из 22 пациенток второй группы у 4 пациенток (18,2%) в течение 6 месяцев после получаемой терапии произошли рецидивы заболевания. По данным катамнеза выявлено, что у 55% пациентов первой и 75% второй групп проводимое лечение была эффективным, и привело к нормализации пищевого поведения, аффективного статуса и соматического состояния.

По литературным данным, преморбидными особенностями больных НА [7] является чрезмерная аккуратность, пунктуальность, ригидность, эмоциональную незрелость с повышенной зависимостью от родителей, склонность к навязчивым сомнениям, стремление к самоутверждению в сочетании с неспособностью к принятию самостоятельных решений, а также склонность к уединенному приему пищи и практикуемые в семье установки на ограничение ее объема. В нашем исследовании при атипичной НА, в отличие от преморбида при типичной НА, где удельный вес в исследовании пришелся на эпилептоидный и истерический радикалы, в большей степени превалировал сензитивный радикал личности в сочетании с повышенной обидчивостью, склонностью к интрапунитивному реагированию. Данное сочетание во многом определяло клиническую картину болезни, диссимулятивное поведение. В настоящее время для ранней диагностики нарушений пищевого поведения исследуются предикторы нарушений пищевого поведения, проводится оценка психологических факторов риска инициации пищевых расстройств, а также оценивается распространенность, так называемой, аноректической готовности среди молодых женщин [3]. Также, проведенное в последние годы генетическое и нейровизуализационное исследование, выявляет фенотипические особенности и нейропсихологические характеристики, которые предшествуют проявлениям симптомов у детей с повышенным риском НА [8]. На наш взгляд вышеприведенные исследования, а также выявление факторов предиспозиции и факторов риска (наследственности, преморбида) могло бы способ-

ствовать ранней диагностике атипичной НА и профилактике осложнений, связанных с данным заболеванием. В клинике аноректического этапа синдрома атипичной НА преобладают симптомы ОКР, что согласуется с данными авторов [4], указывающими, что при атипичной НА, где отсутствуют дисморфофобические переживания, отказ от еды, зачастую превалируют ОКР симптоматика, или дисморфомания не связана с переживаниями избыточности массы тела. Также современные исследования [9] указывают на большой процент у больных с атипичными расстройствами пищевого поведения и расстройством менструального цикла наличия коморбидной депрессивной симптоматики, высокой эффективности антидепрессантов СИОЗС и краткосрочной психодинамической психотерапии в лечении данных расстройств. В нашем исследовании аффективные нарушения при атипичной НА возникали у 33,3% пациенток, что подтверждается вышеприведенным исследованием. На этапе редукции НА признаками положительного эффекта терапии явилось восстановление менструального цикла и повышение ИМТ. Согласно ранее проведенным исследованиям [5], пациентки, перенесшие НА, после восстановления менструальной функции являются группой риска по возобновлению как расстройств менструального цикла, так и специфических расстройств пищевого поведения. Набор и стабилизация заданного веса, восстановление менструального цикла являются лишь формальными признаками наступления выздоровления, в силу того, что сохраняются как нейро-эндокринно-метаболические нарушения регуляции репродуктивной системы, так и ведущие обязательные психопатологические симптомы НА, такие как наличие сверхценной идеи, которая на данном этапе дезактуализирована. Все это позволяет оценивать описанное состояние как ремиссию, требующую проведения дальнейшего наблюдения у гинеколога, эндокринолога и психиатра [5]. На основании вышеперечисленного, мы считаем целесообразным продолжение психофармакотерапии на этапе редукции как типичной, так и атипичной НА, несмотря на восстановление менструального цикла и набор массы тела.

Таким образом, на основании результатов исследования, можно сделать вывод, что определенными клиническими особенностями атипичной НА у девочек-подростков с олиго-аменореей может являться преобладание сензитивного радикала личности в преморбиде, редкая выявляемость и стертость клинической картины инициального и дисморфоманических этапов болезни, преобладание дисморофофобических переживаний и эпизодов ОКР на этапе редукции атипичной НА. Прогностически менее благоприятным в плане эффективности терапии являются сензитивный радикал личности с интрапунитивным реагированием и пробладание симптомов ОКР в виде физических нагрузок в клинической картине аноректического этапа атипичной НА. Более высокая эффективность лечения по результатам исследования была достигнута у пациенток с типичной формой НА, что, возможно, обусловлено более ранней диагностикой, в связи с отчетливой клинической картиной и преморбидными особенностями в виде эпилептоидного радикала личности. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего поиска объективных критериев атипичной НА для своевременной диагностики данного расстройства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мазаева Н.А., Осипова А.А. Нервная анорексия проблема далекая от разрешения // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – Том. 107, № 10. – С. 85-94.
2. Самочатова Н.В., Осипова А.А. Аменорея у больных нервной анорексией // Проблемы репродукции. – 2009. – № 1. – С. 46-51.
3. М.В. Балаи, А.Г. Жиляев Диагностика сверхранних признаков расстройств пищевого поведения у женщин // Вестник РГГУ. – 2012. – Том. 95, №15. – С. 233-239.
4. Брюхин А.Е., Ушкалова А.В. Атипичная нервная анорексия у мужчин // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2007. – № 7. – С. 59-61.
5. Андреева В.О., Шабанова Л.Ю., Зинкина Е.В., Андреева А.А., Е.Н. Роль нейропептида Y в патогенезе репродуктивных расстройств у пациенток с нервной анорексией // Российский Вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Том. 8, № 3. – С. 20-24.
6. Коркина М.В. Нервная анорексия / М. В. Коркина, М. А. Цивилько, В. В. Марилов. – М.: Медицина, 1986. – 171с.
7. Осипова А.А., Самочатова Н.В. Репродуктивные возможности женщин, болеющих нервной анорексией // Проблемы репродукции. – 2007. – № 5. – С. 63-67.
8. Desocio J.E. The neurobiology of risk and pre-emptive interventions for anorexia nervosa // Child and Adolescent Psychiatric Nurses. 2013. Vol.1. № 26. P. 16-22.
9. Бронфман С. А., Агарков В. А.Ю., Кудаева Л. М. Эффективность краткосрочной психодинамической психотерапии в лечении функциональных расстройств менструального цикла у пациенток раннего репродуктивного возраста // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2012. – Том. 74, №5. – С. 65-69.

ПОСТУПИЛА 00.00.2013

УДК 6181-076 -011 367: 612. 017. 1.

А.Ю. Левкович, А.А. Афонин, М.А. Левкович, Л.В. Кравченко

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ВРОЖДЕННОГО ИММУННОГО ОТВЕТА У НОВОРОЖДЕННЫХ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail:secretary@rniiap.ru

Цель: выявление новых патогенетических механизмов формирования генерализованной герпетической инфекции у новорожденных детей.

Материалы и методы: проведено клинико-лабораторное обследование 48 новорожденных в раннем неонатальном периоде. У 22 детей (основная группа) имела место генерализованная герпетическая инфекция. Контрольную группу составили 26 клинически здоровых новорожденных. Изучено содержание про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов (IFN-γ, IFN-α, IL-12, IL-4, MCP-1), экспрессия TLR-2 на моноцитах периферической крови, частота полиморфизма Arg753Gln гена TLR-2.

Результаты: установлено, что критерием развития генерализованной герпетической инфекции является снижение количества моноцитов, экспрессирующих TLR-2, полиморфизм Arg753Gln гена TLR-2, что ассоциировалось со снижением содержания IFN-α, IL-12 и IFN-γ в сыворотке крови.

Выводы: развитие генерализованной герпетической инфекции у новорожденных детей происходит на фоне нарушения механизмов врожденного иммунного ответа.

Ключевые слова: внутриутробные инфекции, вирус герпеса, иммунитет.

A.Y. Levkovich, A.A. Afonin, M.A. Levkovich, L.V. Kravchenko

ASSESSMENT INNATE IMMUNE RESPONSE IN INFANTS WITH GENERALIZED HERPES INFECTION

Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: secretary@rniiap.ru

Purpose: Identification of new pathogenic mechanisms of generalized herpes infection in newborn infants.

Materials and Methods: A clinical and laboratory examination of 48 infants in the early neonatal period. In 22 children (study group), there was a generalized herpes infection. The control group consisted of 26 clinically healthy newborns. The content of pro-and anti-inflammatory cytokines and chemokines (IFN-γ, IFN-α, IL-12, IL-4, MCP-1) expression of TLR-2 on monocytes of peripheral blood, frequency polymorphism of Arg753Gln TLR-2 gene. Results: Found that the criterion of herpes generalized infection is reduced number of monocytes expressing TLR-2 gene polymorphism Arg753Gln TLR-2, which is associated with a reduced content of IFN-α, IL-12 and IFN-γ in the serum. Summary: The development of generalized herpes infection in newborns occurs against violations of the mechanisms of the innate immune response.

Keywords: prenatal infections.herpes virus, immunity..

Введение

Герпетическая инфекция (ВПГ1,2) является важнейшей проблемой современной педиатрии, что обусловлено тяжестью течения заболевания, склонностью к генерализации, высокой частотой поражения ЦНС, трудностью своевременной диагностики и терапии [1]. У детей, перенесших генерализованные формы герпетической инфекции, развиваются серьезные нарушения здоровья, приводящие к инвалидизации и снижению качества жизни в целом [2- 4]. Учитывая, что реализация инфекционного процесса определяется патогенностью возбудителей инфекции и эффективностью защитных сил организма, важная роль отводится состоянию иммунной системы [5]. Известно, что у новорожденных детей имеет место незрелость механизмов адаптивного компонента иммунной системы - отсутствует иммунологическая память и снижена способность к формированию специфических антител к патогенам, поэтому защита от инфекции зависит главным образом от

состояния врожденного иммунитета и их гуморальных компонентов [6]. При этом реализация специфичности врожденной иммунной системы ложится на семейство TLR-рецепторов, связывание которых микробными продуктами приводит к продукции цитокинов, что в дальнейшем определяет характер, направление и интенсивность адаптивного иммунного ответа [7]. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные данной проблеме, многие вопросы до настоящего времени остаются нерешенными.

Цель исследования - выявление новых патогенетических механизмов развития генерализованной герпетической инфекции у новорожденных детей.

Материалы и методы

Изучены клинико-лабораторные данные 48 новорожденных в раннем неонатальном периоде. У 22 детей (основная группа) имела место генерализованная герпетическая инфекция. Контрольную группу составили 26 клинически здоровых новорожденных от матерей с физиологическим течением беременности. Диагноз внутриутробной герпетической инфекции ставился на основании клинической картины заболевания, выявления ДНК ВПГ1,2 в крови и в моче, нарастания титров специфических IgG к ВПГ в динамике, обнаружения IgM в сыворотке крови у ребенка. Определение экспрессии TLR-2(CD14+CD282+) на моноцитах проводили методом лазерной проточной цитофлюорометрии (Beckman Coulter, США). Полиморфизм аллельных вариантов генов TLR изучали методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом тест-системами для молекулярно-генетического анализа, разработанными ГосНИИгенетика (Москва). Содержание цитокинов в сыворотке крови определялось методом ИФА согласно рекомендациям производителя: IFN-γ, IFN-α, IL-12, IL-4 с использованием тест-систем «Biosource» (США), MCP-1 (моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1) - с применением тест-систем «Bender Medsistems» (Австрия). При определении статистической обоснованности различия исследуемых групп применялся критерий Манна-Уитни для независимых групп и критерий Вилкоксона для зависимых групп при максимально допустимом уровне ошибки первого рода p=0,05. Для анализа различия частот в двух независимых группах применялся двусторонний критерий Фишера-Ирвина. Для оценки тесноты связи отдельных показателей использовался коэффициент корреляции по Спирмену.

Результаты и обсуждение

Клиническая картина при генерализованной форме инфекции, вызванной ВПГ1,2 типа, характеризуется менингоэнцефалитом (4,6%), геморрагическим синдромом (9,1%), гепатитом (13,6%), гипотрофией (9,1%), пневмонией (31,8%), синдромом угнетения центральной нервной системы (45,5%), судорожным синдромом (40,9%). Характерным является также высокая частота гепатомегалии (4%), лихорадки (36,4%), лимфаденита (27,3%).

Развитие генерализованной герпетической инфекции у наблюдаемых новорожденных детей сопровождалось значительными изменениями в иммунном статусе.

Так в основной группе по сравнению с контрольной выявлено достоверное снижение экспрессии TLR-2 (CD14+CD282+) на моноцитах периферической крови (43,8±8,3% против76,2±5,6%) , что согласуется с данными [8] об ингибировании ВПГ TLR2 и снижении противовирусного иммунного ответа. Выявлена прямая корреляционная зависимость между количеством моноцитов, экспрессирующих TLR-2, и продукцией IL-12 (r=0,60, p<0,05), а также с IFN-γ (r=-0,60, p<0,05). Есть основания полагать, что снижение активности TLR-рецепторного сигнального пути вызвано нарушением взаимосвязи между врожденным и адаптивным иммунитетом. Обнаруженное снижение экспрессии TLR-2 объясняет высокую чувствительность новорожденных к герпетической инфекции и может обусловливать их участие в развитии клинической картины заболевания.

Проведенные исследования частоты полиморфизмов генов TLR-2 установили, что у новорожденных с генерализованной герпетической инфекцией в сравнении с контрольной группой частота генотипа Arg753Gln гена TLR-2 была достоверно выше (26,3% и 3,8%, соответственно, p <0,05). Таким образом, аллельные варианты гена TLR-2 в точках полиморфизма Arg753Gln могут являться генетическими маркерами риска развития генерализованной формы инфекции, вызванной ВПГ1,2 типа у новорожденных. Результаты исследования содержания про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов у новорожденных детей с генерализованной герпетической инфекцией представлены в таблице 1.

Таблица 1

Содержание про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов у новорожденных с генерализованной герпетической инфекцией

пг/ мл	Дети с генерализованной герпетической инфекцией (n=22)	Контрольная группа (n=26)
IFN -α	9,1±6,2*	15,9±2,1
IL-12	0,7±0,01*	1,1±0,3
MCP-1	1187,2±342,4*	600,5±53,9
IFN -γ	44,9±9,5*	100,8±27,4
IL -4	298,4±51,8*	74,1±24,8

* - достоверность различий по сравнению с контрольной группой (p<0,05);

Известно, что IFN-α способствует подавлению репликации вируса, увеличивая экспрессию антигенов MHC I класса, вследствие чего повышается чувствительность вирус-инфицированных клеток к цитотоксическому действию Т-лимфоцитов. Кроме того, под действием IFN-α активируются NK-клетки, в результате чего усиливается синтез IFN-γ, являющегося важнейшим фактором в дифференцировке Т-хелперов и развитии противовирусного ответа [9].

Установлено, что у наблюдаемых детей с генерализованной герпетической инфекцией по сравнению с контрольной группой имело место достоверное снижение уровня IFN–α в сыворотке крови, (p<0,05).

Известно, что IFN-γ играет важную роль в развитии иммунного ответа Th1 типа. Анализ полученных дан-

ных показал, что в основной группе его содержание в сыворотке крови был в 2,2 раза ниже по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$), что может приводить к снижению эффекторных функций макрофагов: их микробицидности и цитотоксичности, продукции цитокинов, супероксидных радикалов, редукции противовирусного иммунного ответа.

Моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 (MCP-1) - представитель семейства CC-хемокинов. В нашем исследовании у детей с генерализованной герпетической инфекцией его содержание достоверно превышало показатели контрольной группы, ($p<0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что ВПГ может использовать хемокиновые рецепторы для контроля репликации вирусов [6] и приводить к сдвигу дифференцировки Т-хелперов в направлении Th2, не обеспечивающих формирование эффективного иммунного ответа.

Интерлейкин-4 (IL-4) относится к противовоспалительным цитокинам, продуцируется преимущественно Т-лимфоцитами, относящимися к субпопуляции Th-2. Содержание IL-4 у детей основной группы было достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$), что отражает доминирование противовоспалительных цитокинов и ведет к снижению противовирусной иммунной защиты.

Проведенные исследования у детей с генерализованной герпетической инфекцией выявили нарушения функционирования врожденного иммунного ответа, а выявленные иммунологические сдвиги дают основание для разработки схем ранней диагностики, что позволит снизить тяжесть течения заболевания за счет оптимизации терапии.

Выводы

1. У детей при генерализованной герпетической инфекции имеет место снижение экспрессии TLR-2 на моноцитах, приводящее к редукции синтеза IL-12 и IFN-γ, выявлены: полиморфизм Arg753Gln гена TLR-2, повышение уровня MCP-1 и IL-4.

2. Дисбаланс факторов врожденного иммунного ответа приводит к сдвигу дифференцировки Т-хелперов в направлении Th2, не обеспечивающих формирование эффективного противовирусного иммунного ответа, что является одним из механизмов развития генерализованной герпетической инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ожегов А. М., Петрова И. Н., Тарасова Т. Ю. Новые возможности иммунотропной терапии врожденных инфекций у детей // Практическая медицина. – 2012. – № 5 (60). – С. 160–165.
2. Бочарова И. И., Аксенов А. Н., Башакин Н. Ф. Итоги и перспективы научных исследований по проблеме внутриутробной инфекции новорожденных // Российский вестник акушера-гинеколога. – М., 2007. – Т. 7. – № 5. – С. 60–63.
3. Буданов П. В., Стрижаков А. Н. Этиология, патогенез, диагностика и лечение внутриутробной инфекции // Вопр. гинекологии, акушерства перинатологии. – 2010. – Т. 9. – № 3. – С. 61–69.
4. Gleason Ch. A., Devaskar Sh. U. Avery's Diseases of the Newborn // Ninth Edition Chapter. – 2012. – № 36. – P. 445–467.
5. Паршина О.В., Малиновская В.В., Новикова С.В., Гусева Т.С., Дмитриева Е.В., Бочарова И.И., Гайдерова Л.А. Влияние виферонотерапии беременных с урогенитальными инфекциями на состояние врожденного иммунитета у новорожденных // Иммунология. - 2009.-№ 6.-С.346-349.
6. Ковальчук Л. В., Игнатьева Г. А., Ганковская Л. В. Иммунология. Методы. Учебное пособие для мед. вузов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 245 с.
7. Козлов И. Г. Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета: новая молекулярная мишень для диагностики и терапии воспалительных заболеваний // Вестник Российской Академии медицинских наук . – 2011. – № 1. – С. 42–50.
8. Yao X.D. Herpes simplex virus type 2 virion host shutoff protein suppresses innate dsRNA antiviral pathways in human vaginal epithelial cells // J. Gen. Virol. – 2011. - Vol.92, N9. – P.1981-1993.
9. Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н. Подходы к иммунотерапии рецидивирующего простого герпеса // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. -2010. -№ 3.- С. 2–7.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 618.396+618.2:618·36:618·29+616-08

В.А. Линде, Т.Л. Боташева, О.А. Романова, Е.В. Железнякова, О.Д. Саргсян

СТЕРЕОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ «МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД» В ОПТИМИЗАЦИИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail:secretary@rniiap.ru

Цель: повышение эффективности комплексного лечения угрозы прерывания беременности.

Материалы и методы: Обследовано 299 первобеременных. I группа - 78 женщин с угрозой прерывания беременности, получавших сочетанную терапию. II группа -76 пациенток, получавших сочетанную медикаментозную и иглорефлексотерапию по усовершенствованной методике. III группа - 71 женщина с угрозой прерывания беременности, получавшая только стандартную медикаментозную терапию. IV группа - 74 беременные с физиологическим течением гестационного периода.

Результаты: при латеральной стимуляции биологически активных точек акупунктуры с учетом фактора плацентарной латерализации в маточно-плацентарно-плодовом комплексе инициируются функциональные процессы, сопровождающиеся усилением правосторонней асимметрии маточно-плацентарного кровотока и сократительной активности матки, а также улучшением состояния плода.

Заключение: Установлено, что в результате одностороннего по отношению к плаценте акупунктурного воздействия процессы функциональной симметрии в маточно-плацентарно-плодовом комплексе у женщин с угрозой прерывания беременности сменяются на процессы функциональной асимметрии, способствующие улучшению состояния плода.

Ключевые слова: физиологическая беременность, угрожающие преждевременные роды, , кардиотокография, биологически активные точки.

V.A. Linde, T.L. Botasheva, O.A. Romanova, Ye.V. Zheleznyakova, O.D. Sargsyan

STEREOFUNCTIONAL FEATURES OF MOTHER-PLACENTA-FETUS SYSTEM IN OPTIMIZATION OF COMPLEX TREATMENT OF THREATENING PRETERM LABOR

Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: secretary@rniiap.ru

Purpose: improving the efficiency of complex treatment of threatened abortion.

Materials and Methods: The study involved 299 primigravidas. The I clinical group consisted of 78 women with threatened miscarriage receiving combination therapy (standard medication and acupuncture). The II clinical group consisted of 76 women receiving combined medication and acupuncture to our improved method. In the III clinical group - 71 women with threatened miscarriage, which received only standard medical therapy. In the IV (control group) there were 74 pregnant women with physiological pregnancy.

Results: It has been proven that the lateral stimulation of biologically active points of acupuncture taking into account the factor of placental laterality in the utero-placental-fetal complex initiate functional processes accompanied by an increase right asymmetry of utero-placental blood flow and uterine activity, and improvement of the fetus condition.

Summary: We proved that in unilateral acupuncture impact to the placenta, processes of functional symmetry in the utero-placental-fetal complex in women with threatened termination of pregnancy are replaced by functional asymmetry of processes that improve the condition of the fetus

Keywords. Physiological pregnancy, threatening preterm labor, cardiotocography, acupuncture.

Введение

Значительный вклад в поддержание показателей перинатальной заболеваемости и смертности вносит невынашивание беременности [1,2,3]. На долю третьего триместра приходится от 25,6% до 30% невынашивания [3,4]. Для лечения угрожающих преждевременных родов используются многочисленные медикаментозные методы коррекции, не редко носящие избыточный характер. В литературе отсутствуют убедительные данные об отдаленных последствиях медикаментозной терапии [2].

Широко распространенное в акушерской практике представление о необходимости устранения любых форм маточной активности, на что и направлено медикаментозное воздействие у женщин с угрозой преждевременных родов, по-видимому, может явиться причиной ухудшения состояния плода при ее использовании у части беременных [5], так как локальные маточные сокращения являются адаптивным механизмом маточно-плацентарной «помпы» и направлены на поддержание оптимального уровня кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе [6]. В связи с этим представляет значительный интерес поиск и разработка немедикаментозных методов лечения угрожающего прерывания беременности с учетом необходимости не столько в устранении сократительной активности матки, сколько в их нормализации с учетом срока беременности, к числу которых необходимо отнести иглорефлексотерапию [7,8,9]. Однако традиционные исследования по иглорефлексотерапии не учитывали парного доминантно-асимметричного принципа организации женской репродуктивной системы [6,10].

Цель исследования: повышение эффективности комплексного лечения угрозы прерывания беременности с применением усовершенствованного метода иглорефлексотерапии на основе стереофункциональных аспектов адаптивных реакций функциональной системы «мать-плацента-плод».

Материалы и методы

Обследовано 299 первобеременных. В I клиническую группу вошли 78 женщин с угрозой прерывания беременности, получавших сочетанную терапию (стандартные медикаментозную и иглорефлексотерапию [7]. Во II - 76 пациенток, получавших сочетанную медикаментозную и иглорефлексотерапию по усовершенствованной нами методике, в которой воздействие на точки акупунктуры МС-7, RP-6, TR-5, R-6 осуществлялась на одноименной по отношению к плаценте стороне. В III клиническую группу - 71 женщина с угрозой прерывания беременности, получавшая только стандартную медикаментозную терапию. В IV (контрольную группу) включены 74 беременных с физиологическим течением гестационного периода. Анализ результатов проводимой терапии в каждой клинической группе оценивался с учетом стороны расположения плаценты (правостороннее, левостороннее и амбилатеральное). Верификация результатов лечения осуществлялась при комплексном анализе имевшихся у беременной ультразвуковых, допплерометрических, механогистерографических, кардиотокографических исследований, оценки гормонального, вегетативного и психоэмоционального статусов. В I клинической группе проводился курс иглорефлексотерапии по Жаркину А.Ф. [7]. Во II клинической группе проводилось акупунктурное латеральное воздействие на биологически активные точки МС-7, RP-6, TR-5, R-6 справа или слева в зависимости от латерализации плаценты с экспозицией игл 30 минут. Выбор точек акупунктуры для модифицированного метода иглорефлексотерапии осуществляли на основании наиболее выраженных гемодинамических и контрактильных реакций со стороны маточно-плацентарно-плодового комплекса. Курс иглорефлексотерапии предусматривал 10 сеансов. Схема медикаментозной терапии для III клинической группы была разработана на основании «Отраслевых стандартов объемов обследования и лечения в акушерстве, гинекологии и неонатологии» (2001). Схема медикаментозной терапии включала β -миметики (гинипрал), при наличии противопоказаний к их применению - сульфат магния; профилактика респираторного дистресс - синдрома плода (до 34 недель беременности); спазмолитики (но-шпа); ангиотропная терапия (курантил) в стандартных дозировках , седативные препараты (настойка пустырника, валерианы).

Результаты и обсуждение

В ответ на акупунктурное воздействие по стандартной методике, которое предусматривает симметричное воздействие на точки акупунктуры справа и слева, уже в конце первого сеанса нами отмечено снижение базального тонуса матки. Наибольшее значение, на наш взгляд, имеет тот факт, что у 93% женщин в I клинической группе двусторонняя маточная активность уже после 1 сеанса иглорефлексотерапии не регистрировалось. При анализе частотно-амплитудных характеристик сокращений в обследуемой выборке, независимо от плацентарной латерализации, сразу после акупунктурного воздействия по стандартной методике регистрировалось уменьшение частоты, снижение амплитуды и увеличение периода сокращений как в правых, так и левых отделах матки. Через 20 минут после акупунктурного воздействия сокращения на обеих сторонах матки не регистрировались. Через три сеанса иглорефлексотерапии у подавляющего числа беременных отмечалось отсутствие маточных сокращений и в 27% случаев – ее правосторонняя латерализация.

Системность онтогенетических и филогенетических процессов формирования морфофункциональных асимметрий находит своё отражение в признаках латерального поведенческого фенотипа, являющегося коррелятом межполушарных асимметрий. С целью сопоставления исходных поведенческих и гестационных асимметрий изучены показатели латерального поведенческого фенотипа в обследуемой выборке, которые сопоставлялись с латерализацией плаценты и формой маточных сокращений.

На следующем этапе исследования была изучена частота встречаемости различных паттернов кардиотахограммы плода средней периодичности в зависимости от маточной активности и расположения плаценты. Установлено, что в ответ на повышение тонуса миометрия и появление двусторонних маточных сокращений при угрозе преждевременных родов плод закономерно реагирует повышением базального ритма в среднем на 10±5 уд. в минуту. Кроме того, отмечалось увеличение числа патологических форм децелераций и снижение амплитуды мгновенных осцилляций.

При использовании медикаментозной терапии достоверного снижения частоты обнаружения патологических

паттернов кардиоритма плода при изменении уровня маточной активности обнаружено не было, а в 12% случаев было зарегистрировано увеличение числа патологических паттернов кардиоритма плода, что свидетельствовало об ухудшении его состояния (p=0.04863) (таблица 1).

После курса иглорефлексотерапии по стандартной методике было выявлено достоверное снижение частоты децелераций и увеличение частоты акцелераций на кардиотахограмме плода, что свидетельствовало об улучшении его состояния, независимо от плацентарной латерализации. Однако полного исчезновения патологических паттернов кардиоритма плода не произошло, что свидетельствовало о проявлениях дистресса.

Таблица 1

Частота обнаружения различных паттернов кратковременной вариабельности кардиотахограммы плода в зависимости от метода лечения угрозы преждевременных родов (%)

Клинические группы	Акцелерации	Децелерации			
		Пикообразные	Ранние	Поздние	Вариабельные
до терапии, N=229	53	11	14	10	12
I группа N=78	75*/♦	8	7*/ ♦	5	5♦
II группа N=76	89♦	5	3 ♦	2♦	1♦
III группа N=71	43*	18*	23*	10*	6*
IV группа N=74	91	4	2	2	1

Примечание: обозначения: *- достоверность отличий (p<0.05) частоты встречаемости паттернов средней периодичности кардиотахограммы плода в клинических группах относительно группы контроля (IV группа); ♦ - достоверность отличий (p<0.05) частоты встречаемости паттернов средней периодичности кардиотахограммы плода в клинических группах до и после терапии.

Кардиореспираторные реакции плода как до, так и после курса всех использованных в исследовании методик лечения значимо коррелировали с контрактильной активностью правых отделов матки (p=0.04232). При правостороннем расположении плаценты эта зависимость была наиболее выражена (p=0.01712).

Известно, что локализованные формы маточной активности участвуют в функционировании маточно-плацентарной «помпы», деятельность которой направлена на поддержание оптимального уровня кровотока и трансплацентарного обмена в маточно-плацентарно-плодовом комплексе. В связи с этим были изучены гемодинамические реакции матери и плода в ответ на различные виды терапии. После проведения курса сохраняющей терапии регистрировалось снижение показателей кривых скоростей кровотока в правой маточной артерии, что свидетельствовало об улучшении гемодинамических процессов в правых отделах матки.

Таким образом, на основании проведенных исследований выявлено, что как при физиологическом течении беременности, так и при угрозе ее прерывания имеют место стереофункциональные процессы, зависящие от соотношения вектора исходных и гестационных асимметрий и оказывающие влияние на условия развития внутриутробного плода. Проведение сохраняющей терапии при угрозе преждевременных родов без учета этих особенностей не обеспечивает желаемого результата, о чем свидетельствуют показатели сократительной деятельности матки, кровотока в маточных и плодово-плацентарных артериях, кардиотахограммы и биофизического профиля плода. В связи с этим нами разработан модифицированный метод иглорефлексотерапии, который учитывает выявленную функциональную асимметрию и основан на проведении акупунктурного воздействия с учетом фактора латерализации плаценты.

Одновременно регистрировалось снижение показателей кривых скоростей кровотока в пуповинной и средней мозговой артериях на 15% от исходного уровня, также свидетельствовавшее об улучшении фетоплацентарного и мозгового кровотока плода (таблица 2).

Практическое применение усовершенствованного метода лечения во II клинической группе (76 пациенток) показало, что уже к концу второго сеанса на фоне снижения базального тонуса миометрия доминировали правосторонние маточные сокращения.

При амбилатеральном расположении плаценты обнаруживалось функциональное «поведение» миометрия, характерное преимущественно для правостороннего типа системы «мать-плацента-плод».

Применение модифицированной методики иглорефлексотерапии оказало специфическое влияние и на некоторые показатели кардиотахограммы плода в динамике наблюдения. Так, в зависимости от плацентарной латерализации, уже во время первого сеанса иглорефлексотерапии обнаружено снижение базального ритма на 2±0,5 уд. в мин., а в конце курса – на 3,3±0,6 уд. в мин. при левосторонней плацентарной латерализации (p=0.03847).

Таблица 2

Особенности гемодинамических реакций сосудов (S/D) маточно-плацентарно-плодового комплекса при различных видах акупунктурного и медикаментозного воздействия у женщин с угрозой прерывания беременности в зависимости от плацентарной латерализации в III триместре беременности (M±m)

			Стандартная ИРТ	Модифицированная иглорефлексотерапия (ИРТ)		Медикаментозная терапия	Контрольная группа
Расположение плаценты	Сосуды	Показатели допплерометрии до терапии	После акупунктурного воздействия	После акупунктурного воздействия справа МС-7, RP-6, TR-5, R-6	После акупунктурного воздействияслева МС-7, RP-6, TR-5, R-6		
Правостороннее расположение плаценты	a.uteri dextra	2,07±0,02•	1,79±0,03*/•	1,32±0,03*/•	1,49 ±0,02*/•	1,92 ±0,02*/•	1,66 ±0,03*/•
	a.uteri sinistra	1,88 ±0,03•	1,84 ±0,02	1,81 ±0,04*	1,68 ± 0,03*/•	1,87 ±0,03•	1,86 ±0,02
	a.umbilicalis	4,08 ±0,02•	3,47 ±0,04*	2,59 ±0,06*/•	3,77 ±0,04*	3,93±0,03*	2,53 ±0,04*/•
	a.cerebri	5,13 ±0,04	4,39 ±0,06*/•	4,01 ±0,02*/•	3,96 ±0,05*/•	5,08 ±0,04•	4,33 ±0,03*/•
Левостороннее расположение плаценты	a.uteri dextra	2,13 ±0,03	1,84 ±0,02*/•	1,28 ±0,03*/•	1,49 ±0,03*	1,52 ±0,02*/•	1,40 ±0,03*/•
	a.uteri sinistra	1,95 ±0,02	1,68 ±0,03*	1,61 ±0,03*	1,43 ±0,02*/•	1,84 ±0,03*	1,24 ±0,02*
	a.umbilicalis	3,69 ±0,05•	2,85 ±0,04*	2,29 ±0,04*	2,92 ±0,07*	3,59 ±0,06	2,63 ±0,05*/•
	a.cerebri	4,11 ±0,04	4,02 ±0,03*	3,38 ±0,05*/•	3,44 ±0,02*/•	4,06 ±0,08•	4,58 ±0,04*/•
Амбилатеральное расположение плаценты	a.uteri dextra	2,12 ±0,06•	1,83 ±0,02*	1,46 ±0,02*/•	1,61 ±0,03*/•	1,69 ±0,02*/•	1,39 ±0,03*/•
	a.uteri sinistra	2,18 ±0,04•	1,72 ±0,03*	1,53 ±0,03*	1,59 ±0,02*/•	1,65 ±0,03*/•	1,47 ±0,02*
	a.umbilicalis	3,92 ±0,03•	3,62 ±0,05*	2,76 ±0,06*/•	2,81 ±0,03*	3,81 ±0,06*	2,41 ±0,03*/•
	a.cerebri	4,06 ±0,02	4,01 ±0,01*/•	3,54 ±0,03*	3,62 ±0,07*	4,21 ±0,03*/•	4,76 ±0,04*/•

Примечание: обозначения:* - достоверность различий (p<0.05) одноименных ДПМ показателей у женщин до и после различных видов терапии в III триместре беременности; • - достоверность различий (p<0.05) одноименных ДПМ показателей у женщин в зависимости от плацентарной латерализации внутри группы при различных видах терапии в III триместре беременности.

При амбилатеральном расположении плаценты, напротив, после курса иглорефлексотерапии регистрировалось недостоверное увеличение базального ритма, а при правостороннем расположении плаценты его изменения отсутствовали (p=0.67524).

Амплитуда осцилляций кардиотахограммы плода после модифицированного метода лечения оказалась на 12% выше, чем до лечения и на 2 % выше, чем в I клинической группе (p=0.04963). Однако динамика этих изменений находилась в зависимости от латерализции плаценты – при левостороннем расположении плаценты амплитуда осцилляций снижалась, а при правостороннем – постепенно повышалась к концу курса лечения. Частота осцилляций также находилась в зависимости от расположения плаценты и продолжительности лечения – динамика носила волнообразный характер и была наиболее выражена при левостороннем расположении плаценты. Наиболее выраженные положительные изменения показателей кардиотокограммы были зарегистрированы в виде полного исчезновения патологических типов децелераций и увеличение амплитуды осцилляций в конце курса по модифицированной методике иглорефлексотерапии.

Не исключено, что обнаруженные реакции кардиореспираторной системы плода на фоне модифицированной иглорефлесотерапии обусловлены изменением плодово-плацентарного кровотока, поскольку наибольшая реактивность сосудов маточно-плацентарно-плодового комплекса была выявлена при использовании акупунктурного воздействия с учетом латерализации плаценты. Более того, наиболее выраженная корреляционная зависимость обнаружена при модифицированной иглорефлексотерапии с учетом фактора латерализации плаценты (p=0.02348).

Изучение интегративных процессов в системе «мать-плацента-плод» предполагает обязательное исследование вегетативного обеспечения функций.

После проведения курса терапии, независимо от плацентарной латерализации, отмечалось улучшение вегетативного статуса беременных (снижение на 35% числа пациенток с вегетативной лабильностью и на 43% - с вегетососудистой дистонией), однако максимальное улучшение вегетативного статуса зарегистрировано у беременных с латеральным воздействием (p=0.03247).

Улучшение адаптационных особенностей материнского организма при использовании модифицированной иглорефлексотерапии подтверждено изменениями гормонального статуса беременных. Обнаружено достоверное снижение уровня кортизола в пределах диа-

пазона нормы после курса иглорефлексотерапии как по стандартной (p=0.03284), так и усовершенствованной (p=0.04291) иглорефлексотерапии, что свидетельствовало о снижении стрессированности женского организма. Кроме того, после проведения курса модифицированной иглорефлексотерапии было зарегистрировано повышение уровня эстриола в среднем на 17,4 % и плацентарного лактогена - на 19,6% в венозной крови беременных, указывающее на нормализацию функции плаценты.

Наряду с нормализацией деятельности вегетативной нервной системы пациенток и гормонального статуса, нами также зарегистрировано значительное улучшение их психоэмоционального состояния после проведения иглорефлексотерапии: в I клинической группе зарегистрировано снижение высокого уровня личностной тревожности в 1,8 по стандартной и в 2 раза - по модифицированной методикам иглорефлексотерапии. При использовании медикаментозной терапии в III клинической группе изменение уровня личностной тревожности было менее выражено – в 1,4 раза (с учетом поправки Йетса, p=0.04962).

Эффективность проводимой терапии осуществлялась при оценке особенностей течения беременности и родов, а также состояния новорожденных детей. При анализе биофизического профиля плода на фоне медикаментозной терапии было обнаружено улучшение его показателей у 83% пациенток (p=0.04791); при использовании стандартной иглорефлексотерапии - у 93% (p=0.03215), а при проведении модифицированной иглорефлексотерапии - у 96% (p=0.03864). Наибольший терапевтический отклик получен у беременных с правосторонним расположением плаценты (p=0.01812). Было обнаружено, что гестозы (6,85%), многоводие (5,80%), маловодие (2,28%), плацентарная недостаточность (16,17%), задержка развития плода (6,68%), анемия (2,11%) в наибольшем числе случаев отмечались у женщин в III клинической группе.

Родами в срок беременность завершилась у 91,32% в I клинической группе, у 94,36% - во II, у 88,65% - в III и у 96% - в IV клинической группе. Преждевременными родами беременность завершилась в I клинической группе у 6,68% пациенток, во II - у 5,64% пациенток, в III - у 11,35% женщин.

Главной системообразующей целью функциональной системы «мать-плацента-плод» является рождение здорового ребенка. В связи с этим оценка функционального состояния новорожденных является верифицирующим фактором по отношению ко всему периоду гестации. При оценке массы тела новорожденных наиболее высокие показатели отмечались у детей, рожденных от беременных с амбилатеральным расположением плаценты во II клинической группе, тогда как самые низкие значения массы тела – у женщин с левосторонним расположением плаценты, получавшим только медикаментозную терапию (таблица 3).

Таблица 3

Исходы родов, средняя масса плода и состояние новорожденных в различных клинических группах в зависимости от плацентарной латерализации и типа проводимой терапии

Расположение плаценты	Средняя масса новорожденных (M±	Исходы родов (оценка по шкале Апгар)	
		≥7	< 7
Стандартная ИРТ 78 чел (I группа)			
Правостороннее	3250 ± 145*	88 %	12 %
Левостороннее	2790 ± 195°/*/**	86 %	14 %
Амбилатеральное	3360 ± 215°/*/♦	85%	15 %
Модифицированная ИРТ 76 чел (II группа)			
Правостороннее	3642 ± 205	93 %	7 %
Левостороннее	3283 ± 211°/*/**	91 %	9 %
Амбилатеральное	3906 ± 204°/*/ ♦	90%	10 %
Медикаментозная терапия 71 чел (III группа)			
Правостороннее	3120 ± 135*	87 %	13 %
Левостороннее	2730 ± 208°/*	84 %	16 %
Амбилатеральное	3340 ± 228°/*	86 %	14 %
Физиологическое течение беременности 74 чел (IVгруппа)			
Правостороннее	359 ± 239*	96 %	4 %
Левостороннее	3010 ± 230°/**	92 %	8 %
Амбилатеральное	3699 ± 232°/*/ ♦	94 %	6 %

Примечание: обозначения: °-достоверность различий (p<0,05) средних показателей в зависимости от плацентарной латеразизации в одноименных клинических группах; *- достоверность различий (p<0,05) средних показателей при правостороннем расположении плаценты в различных клинических группах; **-достоверное различие (p<0,05) средних показателей при левостороннем расположении плаценты в различных клинических группах; ♦-достоверное различие (p<0,05) средних показателей при амбилатеральном расположении плаценты в различных клинических группах.

При оценке по шкале Апгар наиболее благоприятные показатели отмечались у детей, рожденных от матерей с правосторонним расположением плаценты и получавших модифицированную иглорефлексотерапию, тогда как менее благоприятные показатели - при левостороннем расположении плаценты и медикаментозной терапии (таблица 3).

Анализ осложнений у новорожденных выявил меньшее количество в группе детей, матери которых получали иглорефлексотерапию.

Полученные результаты свидетельствуют о существовании достоверной взаимосвязи между характером течения беременности, латерализацией сократительной активности и гемодинамических процессов в правых и левых отделах матки. Доказано, что при латеральной стимуляции биологически активных точек акупунктуры с учетом фактора плацентарной латерализации в маточно-плацентарно-плодовом комплексе инициируются функциональные процессы, сопровождающиеся усилением правосторонней асимметрии маточно-плацентарного кровотока и сократительной активности матки, а также улучшением состояния плода.

Таким образом, использование иглорефлексотерапии с учетом латерализации плаценты при лечении угрожающих преждевременных родов является эффективным безопасным методом, который способствует снижению показателей перинатальной и детской заболеваемости.

Выводы

1. Характер сократительной активности правых и левых отделов матки у здоровых беременных зависит от латерализации плаценты, что необходимо учитывать при выборе тактики иглорефлексотерапии: при общем доминировании функциональной активности правых отделов матки, ипсилатеральные по отношению к плаценте маточные сокращения регистрируются чаще в среднем на 32%. Вероятность возникновения асимметричной (односторонней) формы маточной активности при физиологическом течении беременности подтверждается совпадением вектора исходных (латеральный поведенческий фенотип) и гестационных (плацентарная латерализация) асимметрий, тогда как при угрожающих преждевременных родах отмечается их контрнаправленность.
2. Во II-III триместрах беременности отмечается асимметрия гемодинамических процессов в правых и левых отделах матки, обусловленная латеральным расположением и функционированием плаценты: у 93% женщин в ипсилатеральной по отношению к плаценте маточной артерии выявлены более низкие (в 1,3 раза), чем в противоположном сосуде значения кривых скоростей кровотока, что необходимо учитывать при выборе тактики акупунктурного воздействия у женщин с угрозой прерывания беременности.
3. В процессе лечения угрожающего прерывания беременности происходит снижение уровня двусторонней (изометрической) маточной активности у 90% пациенток при использовании медикаментозного лечения и стандартного метода иглорефлексотерапии, а к концу курса терапии регистрируется подавление всех форм маточной активности, что сопровождается сохранением нарушений гемодинамических процессов в маточно-плацентарно-плодовом комплексе и наличием патологических паттернов на кардиотахограмме у 89% плодов.
4. Модифицированная иглорефлексотерапия с учетом фактора плацентарной латерализации способствует нормализации гемодинамических процессов в маточно-плацентарно-плодовом комплексе у 98% беременных, что обусловлено усилением асимметрии сократительной активности и кровотока в правых и левых отделах матки, увеличением интенсивности кровотока в маточной артерии на стороне расположения плаценты на 25%, улучшением показателей кривых скоростей кровотока в пуповинной и средней мозговой артериях плода в среднем на 20%.
5. Иглорефлексотерапия, проводимая по модифицированной методике, при которой учитывается фактор плацентарной латерализации у женщин с угрозой прерывания беременности, обеспечивает снижение числа беременных с проявлениями вегетативной лабильности на 35%, вегетососудистой дистонией - на 43%, способствует проявлению нормальной адаптации у всех пролеченных беременных, снижению уровня тревожности у них в 2,3 раза.
6. Усовершенствованный метод иглорефлексотерапии в лечении угрожающего прерывания беременности вызывает снижение в крови уровня кортизола на 23,2%, повышение уровня эстриола на 17,4 % и плацентарного лактогена на 19,6% по сравнению с исходным уровнем.
7. Восстановление гормонального баланса, повышение стрессустойчивости и устранение вегетативной дисфункции у беременных II клинической группы способствовало нормализации биофизического профиля плода у 96% пациенток, снижению числа осложнений во время беременности и в родах - в 1,5 раза, неврологических осложнений у новорожденных - до 8%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пересада, О.А. Репродуктивное здоровье женщин: руководство для врачей / О.А. Пересада. – М., 2009. – 680 с.
2. Савельева, Г.М. Некоторые актуальные вопросы акушерства / Г.М. Савельева, Е.Я. Караганова, М.А. Курцер и др. // Акуш. и гин. – 2006. – №3. – С. 3–7.
3. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности /В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. - М.:МИА, 2010. - 534 с.
4. Айламазян, Э.К. Акушерство. Национальное руководство /Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский. - М., 2009. - 1218 с.
5. Heinrich, J. Seidenschnur g. Praktische Kardiotokographie / J. Heinrich. - Leipzig, Johan Ambrosius Barth., 1985.
6. Боташева, Т.Л. Асимметрия контрактильной активности матки: Автореф. дисс. кан. мед. наук: 14.00.17; 14.00.01 / Боташева Татьяна Леонидовна- Ростов н/Д, 1992. - 20 с.
7. Жаркин, А.Ф. Рефлексотерапия в акушерстве и гинекологии / А.Ф. Жаркин, Н.А. Жаркин. - Л.: Медицина, 1988.- 158 с.
8. Линде, В.А. Чжень-цзю терапия в акушерстве и гинекологии / В.А. Линде. – СПб.: Гиппократ, 2004. – 176 с.
9. Хекер, Х.-У. Акупунктура. Практическое руководство: Пер. с англ. / Х.-У. Хекер.– М.: МЕДпресс. – 2009. – 656 с.
10. Черноситов, А.В. Неспецифическая резистентность, функциональные асимметрии и женская репродукция / А.В. Черноситов. – Ростов-на-Дону.: Изд – во СКНЦ ВИ, 2000. - 193 с.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 615.851:618.2

В.А. Линде[1], А.А. Михельсон[1], А.М. Михельсон[1], А.Ф. Михельсон[2], Е.Ю. Лебеденко[2], И.М. Розенберг[2]

ОБОСНОВАНИЕ ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ТЯЖЕЛЫХ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЕДВА НЕ ПОГИБШИХ ПАЦИЕНТОК («NEAR MISS»)

[1]Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail:secretary@rniiap.ru
[2]Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра акушерства и гинекологии №3 ФПК и ППС;
Россия, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок, 29

Цель: обосновать необходимость проведения личностно-ориентированной психо-коррекционной программы реабилитации пациенткам, пережившим критические акушерские состояния, едва не завершившиеся летальным исходом («near miss»).

Материалы и методы: 85 женщин, перенесших критические акушерские состояния и имевшие психотравмирующий опыт первых родов (ПТОПР) с различными вариантами репродуктивных потерь. Определение социально-психологического профиля, мониторинг течения беременности.

Результаты. Течение и исходы беременности в группе пациенток с потерей плода, но сохранением репродуктивной функции показали высокую клиническую эффективность проведенной психокоррекционной программы реабилитации в комплексе с акушерским мониторингом, основанным на стратегии перинатального риска.

Заключение. Определение социально-психологического профиля больных, перенесших критические акушерские состояния, уточняет направления личностно-ориентированной психотерапевтической программы, проведение которой редуцирует негативные последствия переживания психотравмирующего опыта первых родов. Оптимизация соотношения типов психогестационной доминанты в группе пациенток с сохраненной репродуктивной функцией формирует благоприятную установку на её реализацию и способствует благополучному завершению желанной беременности.

Ключевые слова: критические акушерские состояния, психотравмирующий опыт первых родов, репродуктивные потери, медико-психологическая помощь.

V.A. Linde[1], A.A. Mikhelson[1], A.M. Mikhelson[1], A.F. Mikhelson[2], E.Yu. Lebedenko[2], I.M. Rozenberg[2]

SUBSTANTIATION OF PSYCHOTHERAPEUTIC CORRECTION OF CONSEQUENCES OF SEVERE OBSTETRIC COMPLICATIONS IN THE PATIENTS, WHO NEARLY DIED (“NEAR MISS”)

[1]Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: secretary@rniiap.ru
[2]Rostov State Medical University,
Department of Obstetrics and Gynecology No. 3 of the Faculty of Professional Development and Occupational Retraining of Specialists;
29, Nakhichevanskiy st., Rostov-on-Don, 344022, Russia

Purpose: To substantiate the necessity of personality-centered psychocorrective program of rehabilitation for the patients, who underwent critical obstetric conditions that nearly ended in fatal outcome (“near miss”).

Materials and methods: 85 women, who underwent critical obstetric conditions and had psychotraumatic experience of the first labor (PTEL) with different variants of reproductive losses, were examined. Determination of socio-psychological profile, monitoring of gestation course.

Results. The course and outcome of pregnancy in the group of patients with the loss of fetus, but with the preservation of a reproductive function, showed high clinical efficiency of the performed psychocorrective program of rehabilitation together with obstetric monitoring based on the strategy of perinatal risk.

Summary. The determination of socio-psychological profile of the patients, who underwent critical obstetric conditions, specifies the orientation of the personality-centered psychotherapeutic program, which reduces negative consequences of psychotraumatic experience of the first labor. Optimization of the relation of psychogestational dominant types in the group of patients, who preserved the reproductive function, forms favourable attitude to realize it and assists in successful termination of wanted pregnancy.

Key words: critical obstetric conditions, psychotraumatic experience of the first labor, reproductive losses, medical and psychological aid.

Введение

Создание оптимальных условий для осуществления женщиной функции материнства, рождения здорового потомства, а также сохранения ее репродуктивного здоровья по-прежнему остаются основными задачами службы родовспоможения. Не требует доказательств, что их решение возможно лишь при условии ранней диагностики, своевременного проведения адекватных лечебных мероприятий и профилактики различных патологических состояний, осложняющих течение беременности, родов и послеродового периода [1-4]

Ежегодно в Ростовской области более 1 тысячи женщин, переживших репродуктивные потери, приобретают психотравмирующий опыт беременности и родов. Каковы же возможности в получении квалифицированной, выходящей за рамки акушерско-гинекологической, помощи у данного контингента пациенток?

С 1 июня 2007 года в России вступил в силу приказ МЗиСР N389 «О мерах по совершенствованию организации медико-социальной помощи в женских консультациях». Одним из его положений являлось создание в женских консультациях кабинета медико-социальной помощи «…с целью реализации медико-социальных мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья женщин, их медико-социальную защиту, поддержку, профилактику и снижение заболеваемости, формирование устойчивых стереотипов здорового образа жизни». Важной функцией данного кабинета являлось оказание медико-психологической помощи женщинам и членам их семей на основе индивидуального подхода с учетом особенностей личности.

Реалии сегодняшнего дня таковы. Из 15 женских консультаций г. Ростова-на-Дону лишь в 2-х осуществляется консультативная помощь медицинского психолога. В территориальных женских консультациях таковые специалисты отсутствуют. В результате сложный период адаптации/дезадаптации к факту потери ребенка пациентки переживают без тактически грамотной по существу и оперативной по времени квалифицированной медико-психологической помощи, а формирующиеся внутриличностные противоречия и «блокировки» адекватных мотивов материнства существенно пролонгируют сроки принятия решения о реализации репродуктивной функции [5,6].

Оценка качества жизни в акушерско-гинекологической практике, как правило, основывается на синтезе экономического, социального и психо-эмоционального ущерба, нанесённого пациентке каким-либо заболеванием. Потерю ребёнка или репродуктивного органа сложно перевести на «язык экономических расчётов». В связи с этим для оценки «нематериальных затрат» репродуктивных потерь и обоснования значимости программы реабилитационных мероприятий в комплексе лечебно-диагностического процесса для женщин, переживших различные виды репродуктивных потерь и имевших психотравмирующий опыт первых родов (ПТОПР), исследование их социально-психологического профиля представляется актуальным [6].

Цель работы: обосновать необходимость проведения личностно-ориентированной психо-коррекционной программы реабилитации пациенткам, пережившим критические акушерские состояния.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 85 женщин (основная группа), перенесших критические акушерские состояния и имевших ПТОПР, сопровождавшийся различными вариантами репродуктивных потерь: I подгруппа (n=42) — потеря ребенка (плода), II подгруппа (n=25) — потеря репродуктивного органа, III подгруппа (n=18) — потеря ребенка и репродуктивного органа. К началу исследования пациентки I подгруппы находились на диспансерном учете в связи с наступившей желанной беременностью в сроках до 12 недель.

Проведение комплекса психодиагностических мероприятий у пациенток основной группы позволило детально определить социально-психологический профиль обследуемых, а также выявить специфические негативные факторы, формирующие ПТОПР и в зависимости от этого организовать личностно-ориентированную психотерапевтическую помощь. При этом учитывался уровень воздействия выявленных психотравмирующих факторов (личностный, эмоциональный, когнитивный, поведенческий).

Реализацию данных психокоррекционных занятий осуществляли совместно с клиническим психологом и врачом-психотерапевтом, проводили индивидуальную работу с каждой пациенткой и со всей семьей в целом. Клиническая беседа в форме полуструктурированного интервью включала в себя диагностику содержания материнской сферы и ее онтогенеза, выявление содержания ценности ребенка, выявление «внедряющихся» ценностей, наблюдение за поведением в диагностически значимых ситуациях. Во время клинической беседы обсуждались предположения о характере родов и течении послеродового периода, представления о ребенке и взаимодействии с ним.

В группу сравнения были включены повторнобеременные женщины (контрольная группа nконтр.= 45), едва не погибшие в предыдущую беременность от акушерских осложнений и имевшие ПТОПР после потери ребенка. Сроки настоящей беременности были сопоставимыми с I подгруппой. В данной группе пациенток психокоррекционная программа реабилитации на проводилась. Срок давности ПТОПР в обеих группах составлял 1,8 ±0,04 года.

Аналитическое ретроспективное изучение медицинской документации пациенток основной и контрольной групп проведено с учетом рекомендаций ВОЗ [4], разработавшей критерии для возможных, но реально не произошедших материнских летальных исходов – «near miss», и определившей подходы к их анализу. Проспективное наблюдение за периодом беременности в группах включало стандартные общеклинические и специальные методы, согласно Порядку оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (Приказ МЗ РФ от 1 ноября 2012 г. N 572н г. Москва).

Психологическое многомерное исследование пациенток, имевших ПТОПР, осуществлялось по Шкале сниженного настроения – субдепрессии (ШСНС) (опросник В. Зунга, адаптация Т.Н. Балашовой). Исследования по Шкале ситуативной и личностной тревожности (State-Trate-Anxiety-Inventory – STAI) проводились по C.D. Spielberger, адаптация Ю.Л. Ханина. Госпитальные шкалы тревоги и депрессии (HADS) [7] представлялись тремя областями значений: «нормой» (то есть отсутствием достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии), субклинически выраженной тревогой/депрессией и клинически выраженной тревогой/депрессией. Использовался опросник «Анализ семейной тревоги» (АСТ) [8].

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере типа IBM PC/AT с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 и электронных таблиц Excel 2003. Для определения значимости статистических различий количественных показателей в сформированных группах применялся t – критерий Стьюдента и непараметрические методы – критерий Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Средний возраст исследуемых женщин основной группы составил 27,2 лет (контрольной группы - 26,8 лет). На момент анкетирования в браке состояло 81,2% (69 женщина), в гражданском браке находилось 2,35% (2 женщины), разведенными являлись 2,35% (2 женщины) и в статусе одиноких пребывало 14,1% (12 женщин). Нами не получено принципиальных различий по данным социального статуса женщин-респондентов основной и контрольной групп: в период исследования в контрольной группе в браке состояло 77,6% (66 женщин), в гражданском браке - 5,9% (5 женщин), расторгнутым был брак у 4,7% (4 женщины) и одинокими были 11,8% (10 женщин) респондентов.

Средний срок гестации при постановке на учет в женскую консультацию в связи с наступившей желанной беременностью у респондентов I подгруппы составлял 12,8 недели, контрольной - 8,7.

Наблюдение за пациентками обеих групп осуществлялось при своевременной оценке факторов акушерского и перинатального риска, лечебно-диагностические мероприятий в интересах матери и плода имели патогенетическую основу.

Проведение комплекса психодиагностических мероприятий показало следующее.

В I подгруппе пациенток (с утратой ребенка) преобладало незначительное, но отчетливо выраженное снижение настроения в 40,48%, состояние без сниженного настроения выявлялось у 33,3%, а глубокое снижение настроения отмечалось лишь в 2,38% случаев.

Во II подгруппе (потеря репродуктивного органа) отмечено сопоставимое с I подгруппой распределение данных по Шкале сниженного настроения. Однако глубоко сниженное настроение выявлялось в 3,4 раза чаще, чем в предыдущей подгруппе - 8,0%. В III подгруппе пациенток (сочетание потери плода и репродуктивного органа) с наибольшей частотой встречалось отчетливо выраженное снижение настроения в 33,3%, а глубокое снижение настроения регистрировалось в 2 раза чаще, чем во II (16,7%), и в 7 раз, чем в I подгруппе (2,4%) ($p<0,05$).

Отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги (66,6%) и депрессии (73,8%) с наибольшей частотой встречалось в группе пациенток с потерей ребенка (I подгруппа), ($p<0,05$). При этом отсутствие достоверно выраженных симптомов депрессии во II и III подгруппах было сопоставимым (32,0% и 44,4%). Клинически выраженная депрессия обнаруживалась у 7,14% исследуемых пациенток I подгруппы, а в подгруппе с одновременной потерей ребенка и репродуктивной функции (III подгруппа) - 11,11%. Среди пациенток этой группы отмечалась наиболее высокая частота субклинически выраженной депрессии (64,0%), превышающая таковую в группе пациенток с потерей репродуктивного органа (44,4%).

Наиболее высокими оказались уровни личностной и ситуативной тревожности во II подгруппе женщин (потеря репродуктивного органа) - 52,0% и 56,0%, а также в III подгруппе (с сочетанием репродуктивных потерь) -55,6 и 55,6%. В I подгруппе частота низкого уровня личностной и ситуативной тревожности составляла соответственно 50,0% и 35,7%.

Таким образом, для всех женщин основной группы характерным являлся значимый уровень тревожности, что четко прослеживалось по результатам используемых нами опросников.

Социально-психологический портрет пациенток, потерявших ребенка, но сохранивших репродуктивный орган (I подгруппа), был наиболее близок усредненному профилю нормативных значений, однако имел ряд существенных отличий. Прежде всего, обращал на себя внимание низкий удельный вес оптимального типа психологического компонента гестационной доминанты (ПКГД), что выражалось в ряде характерных клинико-психологических особенностей. Высокий удельный вес тревожного и депрессивного типов ПКГД определялся рядом характерных клинико-психологических особенностей. Так, для большинства представительниц данной подгруппы была характерна высокая степень раздражительности и аффективной лабильности, болезненное самолюбие, эгоцентрическое зацикливание на себе, необоснованно завышенная самооценка, слабая способность к быстрому переключению и концентрации внимания. Это во многом коррелировало с клинически выявляе-

мыми признаками инфантильности и личностной незрелости, влияющими на формирование различных негативных типов ПКГД. Динамика психологического содержания материнской сферы также отличалась замедлением и различными нарушениями формирования адекватного образа «себя как матери» и «образа ребенка». Психологический стиль переживания беременности отличался некритическим отношением к возможным проблемам беременности и материнства. Факт наступившей беременности данными пациентками активно использовался для манипуляции близким семейным окружением в решении тех или иных социально-психологических проблем.

Идентификация беременности в данной группе пациенток сопровождалась амбивалентными эмоциями – волнением и радостным беспокойством, перемежающейся тревогой и страхом за исход предстоящей беременности и родов. Соматический компонент был выражен по типу болезненного состояния, с эпизодами ситуационно-обусловленной тревожности, шевеления плода сопровождались страхами за здоровье будущего ребенка. Динамика эмоционального состояния характеризовалась прогрессивным нарастанием тревожно-депрессивного компонента, сопровождающимся кошмарными сновидениями и представлениями о гибели ребенка или своей в родах. Достаточно характерным было переживание беременности как экзистенциальной обреченности, обусловленной тяжкой необходимостью реализации своего «материнского предназначения». Резко обостренной являлась иррациональная вера в различные приметы, сны и пророчества. Тревожный фон настроения доминировал, эпизоды нормального настроения были ситуативными и кратковременными. По мере приближения к сроку будущих родов данные пациентки старались избегать разговоров о будущем ребенке, чтобы «не сглазить». «Образ ребенка» в переживаниях был мало оформлен, зачастую вообще отсутствовал.

Соматический компонент переживания беременности у пациенток данной подгруппы был выражен незначительно, характерны ссылки на внешние обстоятельства, якобы мешающие благополучному течению беременности. Вину за случившуюся предыдущую репродуктивную потерю однозначно делегировали клиницистам, занимая при этом абсолютно резистентную к логическим аргументам позицию. Преобладающей для женщин данной подгруппы являлась акцентуация по истеро-демонстративному типу с характерным механизмом психологической защиты в виде вытеснения.

В социально-психологическом профиле женщин II подгруппы (с благоприятным исходом для плода, но потерей репродуктивного органа) уровень выявления тревожного и депрессивного типов многократно превышал аналогичные показатели в I подгруппе. Отличительным признаком этой подгруппы являлся высокий уровень базальной личностной тревожности, сочетающийся с клинически выраженной тенденцией к формированию депрессивного типа реагирования. Для большинства представительниц характерна впечатлительность, ранимость, недоверчивость, повышенная утомляемость, повышенная зависимость от окружающих и страх перед их неодобрением, болезненная центрированность на проблеме материнского долга, воспитании детей и образцовом ведении домашнего хозяйства. Явно преобладала акцентуация по тревожному и гипостеническому типу реагирования, что определяло склонность к острому и длительному переживанию неудач, фиксацию на негативных фактах и тенденцию к пессимистическому восприятию происходящего. Динамика психологического содержания материнской сферы отличалась явной идеализацией «образа ребенка» и завышенными нереалистичными притязаниями в отношении образа «себя как матери».

Социально-психологический портрет женщин III подгруппы (с сочетанием потери плода и репродуктивного органа) максимально отличался от такового у пациенток I и II подгрупп.

Переживание данного вида репродуктивной потери отличалось тяжелым и затяжным течением, требовало активного участия не только клинических психологов, но и подключения антидепрессивной психофармакотерапии. Внешне обвинительный характер делегирования вины и осуждающий стиль взаимодействия с семейным окружением зачастую приводил к прекращению супружеского взаимодействия, распаду супружества и последующей социальной отчужденности, вплоть до длительной самоизоляции.

С учетом того, что характерной чертой перенесенной репродуктивной потери являлась фиксация на негативных переживаниях, а также страх смерти ребенка и себя в родах, одной из главных задач психокоррекционной программы является создание благоприятного эмоционального фона, уверенности в благополучном течении и исходе беременности и родов, формирование позитивного настроя на грудное вскармливание и на материнство в целом.

Проведение психокоррекционной программы у пациенток I подгруппы способствовало редукции негативных последствий переживания психотравмирующего опыта родов (потеря ребенка), снижению повышенного уровня тревоги, а также купированию имевшихся невротических состояний, что характеризовалось положительной динамикой основных тестовых показателей, оптимизацией соотношения доминирующих типов психогестационной доминанты (рисунки 1,2,3), развитию благоприятной установки на реализацию репродуктивной функции и наступлению желанной беременности.

Привлечение к психотерапевтической работе всех членов семьи в формате семейной системной терапии способствовало улучшению межличностных взаимодействий, снижению у женщин уровня агрессии и чувства вины, стабилизации общего фона настроения и гармонизации супружеских отношений в целом.

Проанализировав течение и исходы беременности в исследуемых группах, мы отметили высокую клиническую эффективность проведенной психокоррекционной программы реабилитации в комплексе с акушерским мониторингом, основанным на стратегии перинатального риска.

Так, во втором триместре беременности в I подгруппе отмечалась существенно более низкая частота обострений экстрагенитальных заболеваний (16,7%) по сравнению с контрольной группой (86,7% $p<0,05$), фетоплацентарной недостаточности (соответственно 26,2% и 84,4%), осложнений гестоза (соответственно 4,7% и 22,2%), анемии у беременных (соответственно 4,7% и 37,8%).

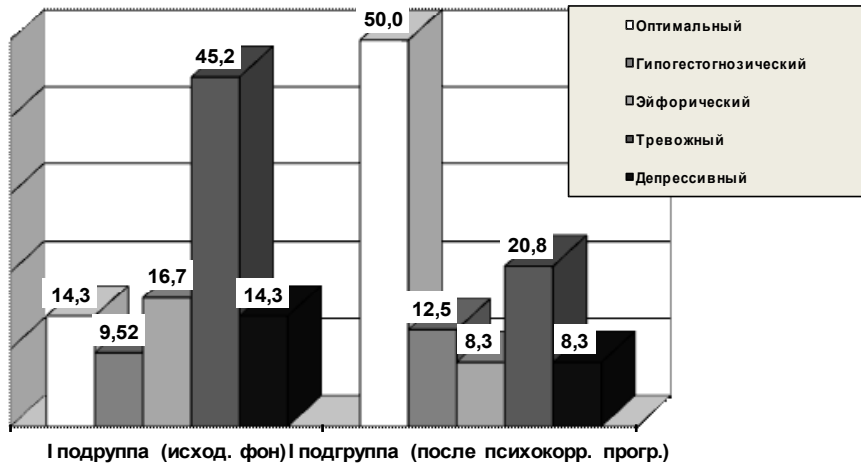

Рисунок 1. Доминирующие типы психологического компонента гестационной доминанты (%).

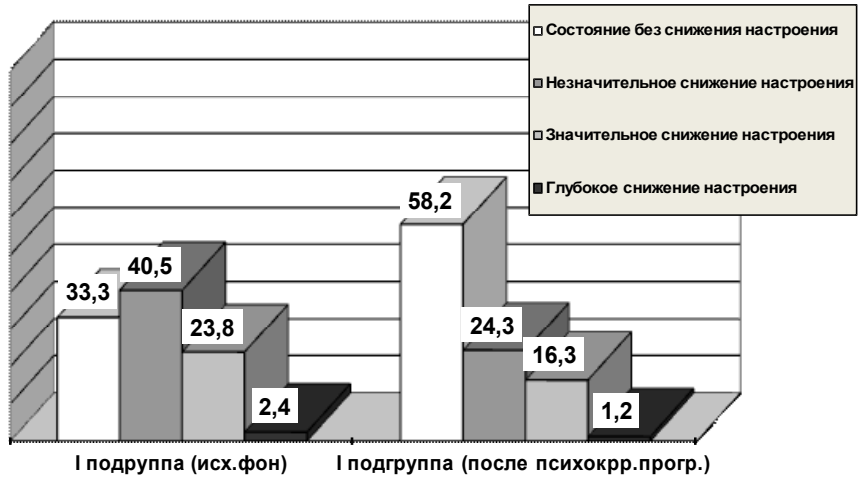

Рисунок 2. Выраженность снижения настроения по ШСНС (%)

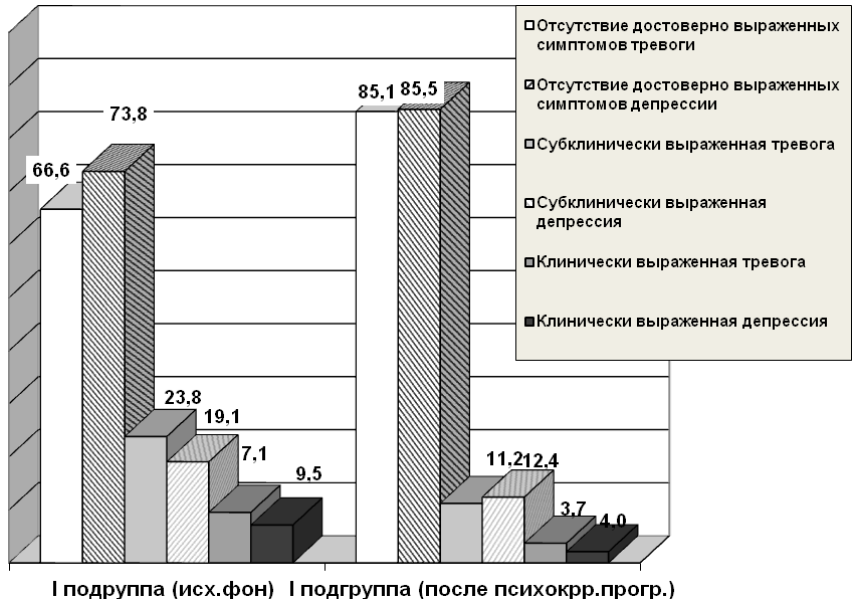

Рисунок 3. Выраженность тревоги и депрессии по HADS (%)

В подгруппе после проведенной психокоррекции срочных родов было в 1,3 раза больше, а преждевременных – в 3 раза меньше, чем в контроле. Такие осложнения родов в контрольной группе, как слабость родовой деятельности и акушерские кровотечения встречались в достоверно более высоком проценте случаев по сравнению с I подгруппой, что закономерно приводило к более высокому проценту оперативных родоразрешений (таблица 1). В I подгруппе не отмечалось развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, послеродовых кровотечений, а также других осложнений, требовавших экстренных органоуносящих оперативных вмешательств (таблица 1).

Таблица 1

Сроки и способы родоразрешения в исследуемых подгруппах

	Контрольная группа n=45	I подгруппа n=42
Срочные роды	21 (46,7%)	34 (80,9%)*, p=0,032
Преждевременные роды	18 (40,0%)	4 (9,5%)*, p=0,031
Самопроизвольный аборт	6 (13,3%)	4 (9,5%)
Роды через естественные родовые пути	23 (51,1%)	36 (85,7), p=0,066
Оперативное родоразрешение	16 (35,6%)	4 (16,7%), p=0,073
Экстренное оперативное родоразрешение	13 (81,3%)	-
Экстирпация матки	5 (11,1%)	-

Отмечались существенные различия не только в частоте оперативных родоразрешений, но и в соотношении плановых и экстренных кесаревых сечений. При этом экстренных оперативных вмешательств в данной I подгруппе пациенток не было. Плановые операции кесарева сечения были выполнены по совокупности относительных показаний: тазовое предлежание плода, крупный плод, состояние после консервативной миомэктомии, оперативное родоразрешение в анамнезе.

Из 45 исследуемых пациенток контрольной группы благоприятный исход для плода отмечен у 29 из 39 женщин (у 6 пациенток произошел самопроизвольный аборт) - 74,4% случаев.

Крайне неблагоприятные исходы для плода составили 10 случаев (25,6%) (4 доношенных (40,0%) и 6 недоношенных новорожденных (60,0%): антенатальные потери 7 (70,0%), 3 (30,0%) интранатальные. В I подгруппе неблагоприятные исходы беременности отмечались у 6 женщин – 14,3% (4 самопроизвольных аборта, 2 ранние неонатальные смерти среди недоношенных новорожденных).

Выводы

Таким образом, проведение личностно-ориентированной психотерапевтической программы на основании определения социально-психологического профиля пациенток, переживших репродуктивные потери, редуцирует негативные последствия переживания психотравмирующего опыта первых родов, оптимизирует соотношение типов психогестационной доминанты, формирует благоприятную установку на реализацию репродуктивной функции и в сочетании с адекватным мониторингом беременности и родов способствует благополучной реализации желанной беременности в 85,7% случаев. Отсутствие в учреждениях службы родовспоможения Ростовской области психотерапевтической помощи существенно пролонгирует у пациенток с психологической незавершенностью переживания психотравмирующего опыта репродуктивных потерь сроки принятия решения о реализации функции воспроизводства, поддерживает неосознанную субъективную «боязнь материнства». Полученные результаты определяют необходимость участия в процессе реабилитации по восстановлению репродуктивной функции у пациенток, переживших потерю плода, медицинских психологов. Востребованность медико-психологической помощи пациенткам, перенесшим акушерскую катастрофу, является обоснованием для пересмотра штатных и временных отраслевых нормативов деятельности амбулаторно-поликлинического звена службы родовспоможения Ростовской области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурдули Г.М., Фролова О.Г. Причины и технология анализа репродуктивных потерь /Г.М. Бурдули, О.Г. Фролова. – М.: Триада-Х, 2008. – 128с.
2. Фролова О.Г. Региональные аспекты материнской смертности в Российской Федерации (2010) / Фролова О.Г., Гусева Е.В., Шувалова М.П., Долгушина Н.В. // Методическое письмо. – М., 2011. – 32с.
3. Лебеденко Е.Ю. Пути снижения акушерских потерь / Лебеденко Е.Ю., Милованов А.П., Михельсон А.Ф. // Журнал акуш. и гин. – 2012. - №4-1. – С. 74-78.
4. Souza J.P. An emerging «maternal near-miss syndrome»: narratives of women who almost died during pregnancy and childbirth : Department of Obstetrics and Gynecology, University of Campinas, Campinas, Brazil / Souza J.P., Cecatti J.G., Parpinelli M.A., et al.// Birth. 2009 Jun. 36(2). P.149-58.
5. Костерина Е.М. Психологическое сопровождение перинатальных потерь // Перинатальная психология и психология родительства. - 2009. - № 2, с. 94–107.
6. Аверина Ю.В. Особенности подготовки к родам женщин, имеющих психотравмирующий опыт рождения первенца // Перинатальная психология и психология родительства. – 2010 - №4. – С. 84-89
7. Zigmond A.S. The hospital anxiety and depression scale / Zigmond A.S., Snaith R.P. //Acta Psychiatr. Scand.-1983.-Vol.67. - P. 361-370.
8. Эйдемиллер Э.Г. Психология и психотерапия /Эйдемиллер Э.Г., Юстицкис В. - Спб., 1999. - С. 38, 555-556.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 616.43:616.8-055.2

А.В. Московкина, В.А. Линде, О.З. Пузикова

ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ СТРЕССЕ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E- mail: moskangel@bk.ru

Цель: Выявление особенностей нейроэндокринной регуляции при психоэмоциональном стрессе и их роли в формировании менструальной дисфункции у девочек пубертатного возраста с гиперандрогенией (ГА).

Материалы и методы: У 84 пациенток 15-17 лет с различными проявлениями ГА и 30 девочек соответствующего возраста без проявлений ГА в ходе мягкого интеллектуально-эмоционального стресса исследовалось содержание базального и стрессового уровня дофамина, андрогенов, гонадотропных гормонов и половых стероидов в крови.

Результаты: Выявлены существенные отличия уровня базального и стрессового дофамина у пациенток с ГА по сравнению с контрольной группой. У девочек с ГА и нарушениями менструального цикла по сравнению с пациентками без менструальной дисфункции наблюдались более выраженные нарушения секреции дофамина, проявляющиеся достоверным увеличением как его базального уровня, так и достоверным изменением его секреции в ответ на вызванный стресс. Установлена достоверная прямая корреляция уровня дофамина с избытком секреции адреналовых андрогенов, АКТГ и ЛГ, и обратная – с уровнем эстрадиола, что свидетельствовало о патогенетической связи гормонов стресса и ряда звеньев нейроэндокринной регуляции системы репродукции.

Выводы. Результаты проведенного исследования подтверждают важную роль нарушений нейроэндокринной регуляции при стрессе в генезе формирования овариальной дисфункции при синдроме гиперандрогении.

Ключевые слова: дофамин, стресс, гиперандрогения, девочки-подростки, овариальная дисфункция

A.V. Moskovkina, V.A. Linde, O.Z. Puzikova

PECULIARITIES OF NEUROENDOCRINE REGULATION DURING STRESS IN TEENAGE GIRLS WITH HYPERANDROGENIC SYNDROME

Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E- mail: moskangel@bk.ru

Purpose: To reveal peculiarities of neuroendocrine regulationduring psychoemotional stress and their role in the formation of menstrual dysfunction in girls of puberty age with hyperandrogenism.

Materials and methods.In 84 patientsattheageof 15-17 withdifferentmanifestations of hyperandrogenism and in 30 girls of the corresponding age without manifestations of hyperandrogenism the content of basal and stress level of dopamine, androgens, gonadotropic hormones and sex steroids in blood was studied in the course of mild intellectual and emotional stress.

Results: Considerable differences in the level of basal and stress dopamine in the patients with hyperandrogenism in comparison with control group were revealed. In the girls with hyperandrogenism and menstrual disorders as compared to the patients without menstrual dysfunction more greatly expressed disorders of dopamine secretion were observed; they manifested themselves in the form of reliable increase in its basal level as well as reliable change in its secretion in response to the caused stress. A reliable direct correlation of the dopamine level with the excess secretion of adrenal androgens, adrenocorticotropic hormones and luteinizing hormones, and inverse correlation – with the level of estradiol were determined that indicated pathogenetic connection between stress hormones and a number of components of neuroendocrine regulation of reproductive system.

Summary: The results of the conducted research confirm an important role of neuroendocrine regulation disturbances during stress in the genesis of ovarian dysfunction formation in case of hyperandrogenic syndrome.

Keywords: dopamine, stress, hyperandrogenism, teenage girls, ovarian dysfunction.

Введение

Синдром гиперандрогении (ГА) – одна из актуальных проблем эндокринологии и гинекологии. Манифестация симптомов ГА может происходить в различные возрастные периоды, однако у большинства женщин первые предпосылки к развитию заболевания проявляются в период пубертата. [1]. Учитывая сложный комплекс взаимосвязанных нарушений на фоне ГА, необходимо всегда проводить диагностический поиск тех патологических звеньев в эндокринной системе, которые могут обусловливать развитие всей гаммы функциональных и морфологических изменений со стороны других органов и систем. В настоящее время 70% населения России живет в состоянии хронического стресса, обусловленного различными внешними и внутренними факторами [2]. Репродуктивная система женщины претерпевает изменения на протяжении всей жизни, что не может не сказаться на функции системы, обеспечивающей реакцию организма на стресс. Первые значительные изменения происходят в пубертатный период, т.е. во время постепенного становления функции половых желез. В это время система, обеспечивающая реакцию организма на стресс, испытывает периодическое и все нарастающее влияние эстрадиола. В период полового созревания организм особенно уязвим для различных воздействий и заболеваний, связанных с нарушением секреции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Становление регуляции менструального цикла у девушек, подвергшихся воздействию психоэмоционального стресса, сопровождается высокой частотой задержки сроков наступления менархе, нарушений менструального цикла на завершающих стадиях полового развития и в дальнейшем, при этом частота проявлений ГА на стадии Р5 достигает 13,2-20,6% [3]. Современные исследования показывают, что мозг ребенка и подростков намного более чувствителен к стрессу, чем мозг взрослых [4]. Все нейроэндокринные реакции на стресс у человека осуществляются с участием катехоламинергической системы. Одним из важнейших гормонов этой системы является дофамин, вырабатываемый мозговым веществом надпочечников и другими тканями. По химической структуре дофамин относят к катехоламинам и является биохимическим предшественником норадреналина.

Таким образом, представляется актуальным исследование взаимосвязи между уровнями психоэмоционального состояния и нейроэндокринными реакциями, а также их клинического использования в качестве диагностических критериев для раннего выявления регуляторных расстройств, лежащих в основе овариальной дисфункции у пациенток пубертатного возраста с ГА.

Цель исследования - выявить особенности нейроэндокринной регуляции при психоэмоциональном стрессе и их роль в формировании менструальной дисфункции у девочек пубертатного возраста с гиперандрогенией.

Материалы и методы исследования

Проведено обследование 104 девочек-подростков в возрасте от 15 до 17 лет. I группу составили 42 пациентки с регулярным менструальным циклом, клиническими проявлениями синдрома ГА (акне, гирсутизм различной степени тяжести) и нормальным индексом массы тела. Во II группу были включены 42 девочки-подростка с аналогичными клиническими проявлениями ГА, нормальным индексом массы тела и нарушениями менструального цикла (НМЦ) преимущественно по типу олигоменореи. В III (контрольную) группу вошли 30 обследуемых 15-17 лет с нормальным менструальным циклом и без клинических проявлений ГА.

Для оценки адаптационных возможностей организма к стрессу исследовался уровень дофамина в плазме крови. Предложенный мягкий интеллектуально-эмоциональный стресс заключался в публичном обратном арифметическом счете в течение одной минуты. Обследование осуществлялось по единому протоколу, включавшему исследование на 4-5 день менструального цикла методом иммуноферментного анализа содержания в сыворотке крови базальных (с 8 до 9 часов утра) и стимулированных в результате стресса показателей дофамина (ДАу и ДАс), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола (Э2), пролактина, свободного тестостерона (Тс), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭАС), 17-гидроксипрогестерона (17-ОП) и адренокортикотропного гормона (АКТГ). Для изучения особенностей психоэмоциальной сферы у обследуемых подростков анализировалась частота встречаемости субклинической депрессии при помощи шкалы депрессии НИИ им. Бехтерева с вычислением уровня депрессии (УД) по соответствующей формуле. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0. Применяли многофакторный анализ главных компонент и корреляционный анализ по Спирмену. Достоверность показателей определена по коэффициенту Стьюдента (t). За критический уровень значимости принято значение $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ структуры нарушений менструальной функции у девочек-подростков показал, что наибольший удельный вес занимали различные проявления гипоменструального синдрома (81,2%), чаще всего в виде первичной или вторичной олигоменореи (78,1%). Частота вторичной аменореи составила 3,1%. У небольшого числа девочек отмечались нарушения менструального цикла по типу маточных кровотечений (18,7%). Основной дилеммой диагностики тяжести ГА являлось то, что в пубертате умеренная андрогензависимая дермопатия, себорея, кратковременная нерегулярность менструаций и эхографическая картина мультифолликулярных яичников являются у некоторых девочек-подростков вариантами физиологической нормы [5]. Длительность этого периода ранее составляла 3-5 лет, однако многие авторы в последнее время рекомендуют сократить этот срок до 1 года [6]. Клинические проявления ГА выявлялись у всех пациенток обеих клинических групп, при этом у 68,7% девочек-подростков отмечался гирсутизм различной степени выраженности, акне – у 57,8% обследуемых. У 40,2% пациенток с ГА степень гирсутизма по шкале Ферримана-Галлвея превышала 14 баллов, что свидетельствовало о гирсутизме средней и высокой степени. Тяжесть гирсутизма может не всегда соответствовать степени биохимической гиперандрогении. Незначительное повышение уровня андрогенов в периферической крови может сопровождаться выраженным гирсутиз-

мом, и, напротив, выраженная биохимическая ГА может не сопровождаться явлениями гирсутизма. Такое несоответствие между уровнем андрогенов и степенью избыточного роста волос отражает разную индивидуальную чувствительность волосяных фолликулов к тестостерону [7].

Общность происхождения клеток, формирующих корковое вещество надпочечников и клеток, составляющих вещество яичников, обуславливает сходство синтезируемых в них гормонов и идентичность ряда ферментов, принимающих участие в стероидогенезе. В результате обследования было выявлено достоверное повышение у всех пациенток с гиперандрогенией по сравнению с контрольной группой концентрации 17-ОП (p=0,034), ДГЭА-С (p=0,041), Тсв (p=0,057), подтверждавшее усиление продукции андрогенов в основной группе больных. Анализ базальной секреции андрогенов по клиническим группам показал достоверное повышение уровня 17-ОП (p=0,017), ДГЭА-С (p=0,034), Тсв (p=0,054) в сыворотке крови во II группе больных по сравнению с I группой, что указывало на более глубокие нарушения в продукции андрогенов у пациенток с нарушенным менструальным циклом. При этом повышение уровня 17-ОП только в 4% случаев было обусловлено результатом точечных генных мутаций, выявленных методом молекулярно-генетического анализа, в связи с чем этим пациенткам был установлен диагноз неклассической формы врожденной гиперплазии надпочечников (ВГН).

Уровень базального ДАу в плазме в общей группе пациенток с ГА почти в два раза превышал контрольные значения [4120 (1930,0; 5400,0) пг/мл и 2350 (1030,0; 2900,0) пг/мл, соответственно, p=0,04], при этом у девочек-подростков с НМЦ уровень ДАу (табл.1) достоверно превышал соответствующие значения у пациенток без нарушений менструального цикла (p=0,044).

Таблица 1.

Показатели суточного ритма дофамина в плазме крови у подростков клинических групп (медианы, квартили)

Дофамин (пг\мл) / Группы пациенток (n=84)	Базальный	Стрессовый
1-я группа (n=42)	3975,3 (1930,0;5700,0)	2435,8 (1090,0;4630,0)
2-я группа (n=42)	6346,3 (950,0;8820,0)	3810,6 (1800,0;4700,0)
Контрольная группа (n=30)	2350,0 (1150,0;3250,0)	2650,0 (1150,0;3025,0)
p 1	0,037	0,251
p2	0,015	0,072
p 3	0,044	0,031

Примечание: p – статистические различия между группами: p1 – 1-й и контрольной группой; p2 – 2-й и контрольной группой; p3 –1-й и 2-й группой

У девочек-подростков II клинической группы уровень базальной секреции ДА превышал средние показатели контрольной группы более чем в 2,5 раза (p=0,015). Эти данные подтверждают мнение о том, что нарушение дофаминергической регуляции у обследуемых пациенток может явиться фактором, отягощающим синдром ГА. Причиной данного состояния, возможно, служит исходно неблагоприятный фон, приводящий к активации дофаминергических механизмов и повышению уровня дофамина. Напротив, период функциональной неустойчивости репродуктивной системы подростков и несоответствие адаптационного резерва нуждам созревающего организма приводит к нарушениям системы регуляции и избыточной активации нейрогормональной реакции на стресс. Ранее данный факт был доказан у взрослых женщин с ГА [8].

Исследование стрессовой секреции ДА у девочек-подростков выявило значительное возрастание его уровня у 52,9% пациенток с НМЦ, превысив более чем в 1,5 раза соответствующие показатели у девочек с регулярным менструальным циклом (p=0,031). У 47,1% пациенток с клиническими проявлениями ГА и НМЦ было выявлено снижение уровня ДА после стресс-теста по сравнению с ДАу, в то время как подобная динамика уровня ДА определялась лишь у 19,7% обследуемых с ГА и нормальным менструальным циклом (p=0,024).

Примечательно, что 42,1% пациенток с ГА в нашем исследовании исходно имели клинические проявления эмоциональных нарушений в виде повышения тревожности и/или наличия субклинической депрессии, что возможно и явилось одним из факторов изменения реакции организма на стресс и вызвало «обеднение» дофаминергического ответа. Так признаки легкой депрессии невротического генеза (УД от 50 до 59 баллов) были зарегистрированы у 13,1% пациенток I группы и у 28,9% II группы, в то время как среди пациенток контрольной группы – только у 5,5% (p=0,05 и p=0,01 соответственно). При данном виде нарушений эмоциональной сферы клинические проявления слабо выражены и могут проявляться лишь отдельные черты (моносимптомы) — утомляемость, астенизация, нарушение сна, нарушения аппетита. Иногда депрессивные проявления могут быть замаскированы другими психопатологическими расстройствами (тревожно-фобическими, ипохондрическими, вегетативными, алгическими и др.). Также у 29,1% обследуемых с ГА имелось указание на предшествующую длительную психотравмирующую ситуацию (утрата близких, развод родителей, неблагополучие в семье), что является косвенным подтверждением участия хронического эмоционального стресса в развитии нарушений менструального цикла. Известно, что в период полового созревания организм особенно уязвим для различных воздействий и заболеваний, связанных с нарушением функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, таких как неврозы, депрессия, расстройства аппетита, сезонные аффективные расстройства, синдром хронической усталости, последствия постоянных чрезмерных спортивных нагрузок [9].

Изучение корреляции базального и стрессового уровня ДА с показателями гормонов позволило выявить достоверную прямую связь его содержания с базальной концентрацией в сыворотке крови 17-ОП, ДЭАС, АКТГ (табл.2,3).

Данный факт объясним тем, что стрессовые обстоятельства, чрезвычайная эмоциональная лабильность и

воздействие раздражителей даже невысокой интенсивности у подростков с исходным высоким уровнем тревожности способно настолько резко повышать активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, способны спровоцировать нарушение выработки АКТГ и, как следствие, к активации адреналовых гормонов, приводящим к снижению функции яичников.

Таблица 2.

Результаты корреляционной связи базального и стрессового дофамина в крови с базальными показателями некоторых гормонов у девочек-подростков с НМЦ

Показатели у / Показатели корреляции	17-ОП		ДЭАС		АКТГ		ЛГ		ФСГ		Э2	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
Дофамин базальный	0,17	0,09	0,13	0,04	0,78	0,03	0,17	0,06	0,13	0,18	-0,56	0,02
Дофамин стрессовый	0,34	0,05	0,07	0,20	0,51	0,02	0,27	0,04	0,09	0,27	-0,67	0,01

Примечание: R – коэффициент корреляции по Спирмену:
знак (-) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака – о прямой корреляционной связи;
p – значимость корреляционной связи по Спирмену

Таблица 3.

Результаты корреляционной связи базального и стрессового дофамина со стрессовыми показателями гормонов у девочек-подростков с НМЦ

Показатели (с) / Показатели корреляции	17-ОП		ДЭАС		АКТГ		ЛГ		ФСГ		Э2	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
Дофамин базальный	0,74	0,05	0,23	0,03	0,90	0,01	0,71	0,05	0,27	0,10	-0,36	0,07
Дофамин стрессовый	0, 51	0,03	0,02	0,09	0,90	0,06	0,71	0,02	0,06	0,24	-0,44	0,05

Примечание: R – коэффициент корреляции по Спирмену:
знак (-) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака – о прямой корреляционной связи;
p – значимость корреляционной связи по Спирмену

Наличие прямой корреляционной связи базального и постстрессового ДА с постстрессовым уровнем ЛГ в сыворотке крови у подростков с НМЦ возможно обусловлено патогенетической связью между повышением реактивности нейроэндокринной системы на стресс и изменением цирхорального ритма секреции гонадолиберина [10]. Изменение циклической секреции гонадотропинов в свою очередь приводит к гиперплазии стромы, тека-ткани на фоне уже имеющегося ферментного дефекта стероидогенеза, вследствие чего концентрация эстрадиола в крови не достигает необходимого уровня и имеет монотонный характер. Значимых корреляционных связей дофамина с ФСГ, свободным тестостероном, пролактином у пациенток с ГА выявлено не было. Необходимо также отметить, что у девочек-подростков без нарушений менструального цикла значимых корреляционных связей ДА с вышеуказанными гормональными показателями выявлено не было.

Заключение

Таким образом, у пациенток с клинической ГА наблюдаются более выраженные нарушения дофаминергической регуляции, проявляющиеся в увеличении уровня базального дофамина и значимым изменением секреции дофамина в ответ на психоэмоциональный стресс. Наличие более выраженных изменений секреции дофамина у девочек с менструальной дисфункцией, корреляция дофамина с повышением секреции адреналовых андрогенов и снижением значений эстрадиола подтверждает патогенетическое участие нейрогуморальной реакции на стресс в формировании овариальной дисфункции у девочек-подростков с ГА. Возможными механизмами взаимосвязи стресса и нарушения функции яичников при синдроме ГА являются избыточная стрессорная активации гипофизарно-надпочечниковой системы и нарушения ритма секреции гонадотропинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петеркова В.А., Семичева Т.В. Диагностика и лечение синдрома гиперандрогении у девочек-подростков: Методические рекомендации. –– М., 2005. ––15 с.
2. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2007. – №3. – С. 28 – 37.
3. Абдурахманова Ф.М., Рафиева З.Х. Репродуктивная система девушек, подвергшихся воздействию психоэмоционального стресса // Вестник Авиценны. – 2008. – №2. – С. 34-37.
4. Goel N., Bale T. Identifying early behavioral and molecular markers of future stress sensitivity // Endocrinology. 2007. Vol. 10. №148. P. 4585– 4591.
5. Уварова Е.В., Григоренко Ю.П. Актуальные вопросы синдрома поликистозных яичников (обзор литературы) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. –– 2007. –№ 6. – С. 41-61.
6. Шаргородская А.В., Пищулин А. А., Мельниченко Г. А. Синдром поликистозных яичников в возрастном аспекте (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2003. – № 1. – 28 с.
7. Назаренко Т. А. Синдром поликистозных яичников: современные подходы к диагностике и лечению бесплодия. - М.: МЕДпресс-информ, 2005. –– 208 с.
8. Татарчук Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины // Междунар. эндокринол. журн. 2006. — № 3.–– С. 2–9.
9. 9. Davis J. Prolactin and reproductive medicine // Curr. Opin. Obstet. Gyn. 2004. Vol.16. № 3.—P. 331–337.
10. Laroche J, L Gasbarro, Herman, J.P. Enduring Influences of Peripubertal/Adolescent Stressors on Behavioral Response to Estradiol and Progesterone in Adult Female Mice // Endocrinology. 2009. Vol.8. №150. P. 3717–3725.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 612.017.1+616-003.266:576.172.6+618.396

М.Г. Некрасова, В.А. Кулакова, Т.Н. Погорелова, Н.А. Друккер, В.А. Линде

ФАКТОРЫ КЛЕТОЧНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МАТКИ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ РОДОВОМ АКТЕ И ПРИ СЛАБОСТИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail: biochem@rniiap.ru

Цель: разработка способа прогнозирования первичной слабости родовой деятельности на основе изучения динамики содержания цитокинов и вазоактивных биорегуляторов.

Материалы и методы: исследована кровь, взятая в конце беременности (38-40 недель), а также в I периоде родов в динамике у 23 женщин с физиологическим родовым актом и у 19 - со слабостью родовой деятельности.

Результаты. При первичной слабости родовой деятельности наблюдается повышение в 2 раза продукции релаксина и уменьшение продукции ФНО-α: до родов – в 1,5 раза, в процессе родов – в 2 раза, относительно данных при физиологических родах. Разнонаправленные изменения содержания ТФР-β1 и ИЛ-1β – повышение первого и снижение второго – являются одной из причин низкой генерации оксида азота в результате снижения активности NO-синтазы под действием этих цитокинов. Высокий уровень релаксина нейтрализует действие эндогенного окситоцина, а снижение продукции ФНО-α и оксида азота обусловливают изменения в содержании внутриклеточного кальция в клетках миометрия.

Заключение. Выявленный характер нарушения внутриклеточной регуляции сократительной активности матки является основой развития слабости родовых сил.

Ключевые слова: слабость родовой деятельности, цитокины, релаксин, оксид азота, NO-синтаза.

M.G. Nekrasova, V.A. Kulakova, T.N. Pogorelova, N.A. Drukker, V.A. Linde

THE FACTORS OF CELLULAR REGULATION OF THE UTERUS CONTRACTIVE ACTIVITY BY PHYSIOLOGICAL ACT OF DELIVERY AND BY UTERINE INERTIA

Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: biochem@rniiap.ru

Purpose. To develop a method of prediction of primary uterine inertia on the basis of study of cytokine and vasoactive bioregulator content dynamics.

Materials and methods. The material for the research was blood of women taken in the end of gestation (38-40 weeks) and also in the I period of delivery over time from 23 women with physiological act of delivery and from 19 – with uterine inertia.

Results. By primary uterine inertia there is an increase of relaxin production by 2 times and a decrease of TNF-α production: before delivery – by 1.5 times, during delivery – by 2 times, relative to the data by physiological delivery. Differently directed changes of TGF-β1 and IL-1β content – increase of the first one and decrease of the second one – are one of the reasons of low generation of nitric oxide as a result of reduction of NO-synthase activity under the action of these cytokines. High level of relaxin neutralizes the endogenous oxytocin action and the decrease of TNF-α and nitric oxide production causes changes in the content of intracellular calcium in myometrium cells.

Summary: The detected character of the intracellular regulation disturbance of the uterus contractive activity is a basis for the development of uterine inertia.

Key words: uterine inertia, cytokines, relaxin, nitric oxide, NO-synthase.

Введение

Нарушение родовой деятельности зачастую сопровождается изменением маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровообращения, вызывает затяжное течение родов, повышенную частоту акушерского травматизма, нередко патологическую кровопотерю в последовом и раннем послеродовом периодах. Однако наиболее грозными осложнениям являются перинатальная заболеваемость и смертность [1]. В настоящее время частота аномалий родовой деятельности не имеет тенденции к снижению и колеблется от 7 до 33% по отношению ко всем родам. Это обусловлено отсутствием единых критериев диагностики данной патологии, разнообразием клинических проявлений, отсутствием чёткой клинико-патофизиологической классификации [2].

Причины возникновения аномалий родовой деятельности на современном этапе развития медицины, по-видимому, следует искать на клеточном уровне. Известно, что сократительная деятельность матки координируется сочетанным действием различных биоактивных веществ, выступающих в качестве её ингибиторов или активаторов [3]. Нарушение продукции этих компонентов может обусловливать изменение контрактильной способности гладкомышечных клеток миометрия.

Все вышеизложенное определяет актуальность комплексного изучения динамики различных биоактивных регуляторов сократительной активности матки при физиологически протекающих родах и при слабости родовой деятельности.

Цель исследования - разработка способа прогнозирования первичной слабости родовой деятельности на основе изучения динамики содержания цитокинов и вазоактивных биорегуляторов.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 42 женщины, у 19 из них в родах наблюдалась слабость родовой деятельности (I группа), у 23 – роды протекали без осложнений (II группа). Среди женщин I группы у 11 в течение беременности отмечена угроза прерывания в I триместре. Средний возраст пациенток этой группы составил 25,0±3,0 года, во II - 24±4 года. Среди последних - 52,2% были первобеременными, в контрольной (II группа) – 78,8%. Удельный вес перенесённых воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин I группы был в 1,4 раза выше, чем в контрольной группе. Число беременных с экстрагенитальной патологией, таких как нарушение функции щитовидной железы, надпочечников, гестационного сахарного диабета и синдрома гиперандрогении было на 7% выше, чем в контрольной группе. Следует отметить, что по клиническим данным представленные группы были репрезентативны. У всех пациенток развилась спонтанная родовая деятельность, роды велись под кардиомониторным контролем. Лечение слабости родовой деятельности проводились внутривенным введением окситоцина (5 ЕД). В I группе у 11 (57%) роды завершились через естественные родовые пути после соответствующей коррекции, у 8 (43%) - кесаревым сечением в виду некупируемой слабости родовой деятельности.

Материалом для исследования служила кровь женщин, взятая в конце беременности (38-40 недель), а также в I периоде родов в динамике. При физиологически протекающих родах изучаемые показатели определяли в начале и конце активной фазы родов; в родах с аномалиями родовой деятельности – при постановке диагноза и после лечения. В полученной сыворотке крови определяли содержание фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α), интерлейкина-1β (ИЛ-1β) и трансформирующего факто-

ра роста-бетта (ТФР-β1) иммуноферментным методом, наборами фирмы Cytimmune Systems (USA). Эндогенный уровень метаболитов оксида азота (NOx) определяли в этих же образцах с помощью реактива Грисса. Активность нитрооксидсинтазы (NO-синтазы) измеряли по увеличению продукции оксида азота из L-аргинина в присутствии никотинамиддинуклеотидфосфата восстановленного (НАДФН). Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью лицензионного пакета программ Statistica (версия 5.1 Stat Soft). Достоверность различий между сравниваемыми показателями определяли по критерию Стьюдента в случае нормального распределения и однородности дисперсий и критерию Манна-Уитни, его анализу, для непараметрических распределений. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования у рожениц со слабостью родовых сил свидетельствуют о том, что динамика показателей клеточных биорегуляторов отличалась от таковой у женщин контрольной группы (табл. 1).

Таблица 1.

Содержание цитокинов, метаболитов оксида азота, NO-синтазы, релаксина в сыворотке крови женщин с физиологическими родами и со слабостью родовой деятельности

Показатель	Физиологические роды			Слабость родовой деятельности		
	до родов	I период, начало активной фазы	I период, конец активной фазы	до родов	при постановке диагноза, до лечения	после лечения
ТФР-β1 (пг/мл)	114,0±7,0	129,3±9,1	118,4±12,8	251,3±18,2•	334,9±21,7* •	401,3±28,4*•
ФНО-α (пг/мл)	327,9±35,9	586,4±33,0*	643,0±42,0*	220,4±36,6•	257,4±31,7•	261,4±29,7•
ИЛ-1β (пг/мл)	347,7±36,6	179,5±28,0*	191,3±11,5*	109,5±21,8•	75,7±10,4*•	53,1±12,8*•
NOx (мкмоль/л)	45,1±4,1	48,0±3,8	51,0±5,8	43,0±2,9	33,4±3,1*•	21,5±1,7*•
NO-синтаза (мкмоль/л)	48,0±4,2	45,9±2,6	49,2±2,4	41,5±2,8	30,1±1,1*•	25,6±2,4*•
Релаксин (пг/мл)	246,0±31,9	221,0±22,7	229,0±19,9	494,6±43,0•	512,0±41,1•	481,6±38,9•

*- достоверные отличия от показателей до родов внутри группы ($p<0,05$);

• - достоверные отличия от показателей при физиологических родах ($p<0,05$).

Содержание ФНО-α в сыворотке крови женщин II группы накануне родов в 1,5 раза ниже показателей при физиологических родах. В процессе родов этот фактор остаётся в 2 раза сниженным по сравнению с данными женщин контрольной группы ($p<0,05$). Поскольку ФНО-α является одним из цитокинов, опосредованно контролирующих открытие кальциевых каналов в клетках миометрия, модификация его продукции при слабости родовых сил несомненно изменяет физиологическое соотношение внеклеточного и внутриклеточного кальция [4], тем самым вызывая нарушение сократительной активности миометрия.

Продукция оксида азота у женщин II группы перед родами соответствовала нормальным величинам. В процессе родов у пациенток данной группы наблюдалось снижение этого показателя в 1,4 раза до лечения и в 2,4 раза после проведения родостимуляции ($p<0,05$). Уменьшение содержания метаболитов оксида азота (NOx) после лечения снизило его утерорелаксирующий эффект, и концентрация ФНО-α в данный момент родов оказалась достаточной для восстановления физиологической контрактильной активности матки. Это подтверждается одинаковым соотношением ФНО-α/метаболиты оксида азота после лечения слабости родовой деятельности и в конце активной фазы первого периода физиологических родов.

Основной причиной уменьшения содержания метаболитов оксида азота у женщин II группы в процессе родов, очевидно, является обнаруженное нами достоверное ($p<0,05$) снижение активности NO-синтазы по сравнению с показателем до родов. Кроме того, определённый вклад в динамику продукции оксида азота может вносить изменение количества субстрата NO-синтазной реакции – аргинина и активности ещё одного фермента, участвующего в метаболизме этой важнейшей аминокислоты – аргиназы. Снижение уровня аргинина при слабости родовых сил в результате повышения активности аргиназы в плаценте [5], по-видимому, также способствует уменьшению количества оксида азота при данном нарушении родовой деятельности.

В свою очередь, снижение активности NO-синтазы в родах у женщин II группы может быть связано с нарушением баланса между уровнем ИЛ-1β и ТФР-β1. Как показали наши исследования, содержание ИЛ-1β как накануне родов, так и в процессе родовой деятельности у данного контингента пациенток достоверно снижено

(p<0,05) по сравнению с физиологическими величинами. Достоверное уменьшение его уровня (p<0,05) происходит в процессе родов относительно данных до родов внутри группы. Учитывая индуцирующее влияние этого интерлейкина на активность NO-синтазы, можно полагать, что направленность его динамики при слабости родовых сил способствует уменьшению активности фермента. Повышение концентрации ТФР-β_1, оказывающее противоположное (ингибирующее) действие на NO-синтазу [6], усиливает эффект ИЛ-1β, также способствуя снижению продукции оксида азота. Результаты определения содержания ТФР-β_1 показали его повышение у женщин этой группы в 2,2 раза накануне родов, в 2,6 раза - в процессе патологических родов, до начала терапии, и в 3,4 раза после лечения, по сравнению с аналогичными параметрами при физиологических родах (p<0,05). Известно также, что ТФР-β1 индуцирует активность аргиназы [7] и, следовательно, повышение количества этого фермента и, как следствие, падение уровня L-аргинина, являющегося субстратом для NO-синтазной реакции.

В числе прочих факторов снижение активности NO-синтазы, на наш взгляд, может явиться результатом анемии, выявленной у большинства этих женщин во время настоящей беременности. Известно, что для реализации процесса трансформации L-аргинина в оксид азота необходим кислород [8], дефицит которого, несомненно, имеет место у рожениц со слабостью родовой деятельности. Выработка оксида азота у женщин II группы может также замедляться под влиянием супероксиданиона, с которым он вступает в реакцию, образуя пероксинитрит, что особенно характерно в условиях кислородной недостаточности.

Значительный интерес для понимания механизмов развития слабости родовых сил представляет динамика релаксина. Его содержание в сыворотке крови женщин II группы как накануне родов, так и в течение всего родового акта было повышенным в 2 раза по сравнению с аналогичными величинами в контрольной группе (p<0,05). Вероятно, низкая сократительная активность миометрия при слабости родовой деятельности объясняется высоким содержанием релаксина в сыворотке крови этих женщин. Известно, что его действие осуществляется через специфические рецепторы LGR7 и LGR8 [9] и приводит к повышению уровня цАМФ, который редуцирует активность киназы лёгкой цепи миозина, в результате чего ингибируется активность миометрия. В цепи воздействий, осуществляемых релаксином, следует выделить блокирование действия окситоцина на миометрий через механизмы вовлечения G-белка [10]. Таким образом, повышенная продукция релаксина у женщин со слабостью родовых сил, очевидно, блокировала действие эндогенного окситоцина, необходимого для развития физиологической родовой деятельности, но была недостаточной для подавления действия экзогенного, используемого для стимуляции родов. Поэтому своевременно проведённое лечение с применением окситоцина позволило завершить роды у женщин II группы через естественные родовые пути.

Выводы

Для развития и поддержания физиологической родовой деятельности необходим определённый баланс активаторов сократительной активности матки и релаксантов. При первичной слабости родовой деятельности наблюдается повышение в 2 раза продукции релаксина и уменьшение продукции ФНО-α: до родов – в 1,5 раза, в процессе родов – в 2 раза, относительно данных при физиологических родах (p<0,05). Разнонаправленные изменения содержания ТФР-β1 и ИЛ-1β – повышение первого и снижение второго – являются одной из причин низкой генерации оксида азота в результате снижения активности NO-синтазы под действием этих цитокинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельева Г.М. Ведение физиологических и осложненных родов / Г.М. Савельева, М.А. Курцер, Е.Я. Караганова и др. // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 3. – С. 4–10.
2. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – М.: Изд–во журнала Status Praesens, 2011. – 688 с.
3. Hutching G. Myometrial interstitial cells and the coordination of myometrial contractility / G. Hutching, O. Williams, D. Cretoiu eds. // J. Cell. Moll. Med. – 2009. – Vol. 174. – P. 73–77.
4. Sadlonov V. Participation of BKCa2+ and KATP potassium ion channels in the contractility of human term pregnant myometrium in vitro conditions / V. Sadlonov, S. Franova, K. Dokus et al. // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2011. –Vol. 37, N 3. – P. 215–221.
5. Rafikov R. eNOS activation and NO function: structural motifs responsible for the posttranslational control of endothelial nitric oxide synthase activity / R. Rafikov, F.V. Fonseca, S. Kumar et al. // J. Endocrinol. – 2011. – Vol. 210, N 3. – P. 271–284.
6. Zhang Y. Modulating endothelial nitric oxide synthase: a new cardiovascular therapeutic strategy / Y. Zhang, S.P. Janssens, K. Wingler et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2011. – Vol. 301, N 3. – P. H634–646.
7. Бондаренко О.Н. Метаболизм L–аргинина у больных сахарным диабетом с диабетической полинейропатией / О.Н. Бондаренко, Г.Р. Галстян, Т.В. Кузнецова, А.Г. Кобылянский, М.Б. Анциферов // Проблемы эндокринологии. – 2004. – Т. 50, №1. – С. 3–9.
8. Северина И.С. NO: новый взгляд на механизм действия старых лекарств / И.С. Северина // Биомедицинская химия. – 2005. – Т. 51, Вып. 1. – С. 1929.
9. Vodstrcil L.A. Decreased expression of the rat myometrial relaxin receptor (RXFP1) in late pregnancy is partially mediated by the presence of the conceptus / L.A. Vodstrcil, O. Shynlova, J.W. Verlander et al. // Biol. Reprod. – 2010. – Vol. 83, N 5. –P. 818–824.
10. Chen B. Relaxin increases elastase activity and protease inhibitors in smooth muscle cells from the myometrium compared with cells from leiomyomas / B. Chen , Y. Wen, X.Y. Yu // Fertil. Steril. . – 2009. – Vol. 91, N 4. – P. 1351–1354.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 577.1+618.2+615

А.А. Никашина[1], И.И. Крукиер[1], А.Е. Кудаев[2], Н.К. Ходарева[2], С.В. Круглова[2]

АКТИВНОСТЬ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЖЕНЩИН С БЕРЕМЕННОСТЬЮ ВЫСОКОГО РИСКА И ПРИ ДЕЙСТВИИ ИНФОРМАЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ

[1]Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail : biochem@rniiap.ru
[2]Медицинский центр инновационных технологий «Артемида»
Россия, 344012, г. Ростов-на-Дону, пер Доломановский 179. E-mail : artemida61@mail.ru

Цель: изучение активности свободнорадикальных процессов и ферментов антирадикальной защиты в сыворотке крови женщин с невынашиванием беременности, а также действии информационных препаратов на сыворотку крови женщин указанного контингента (в эксперименте).

Материалы и методы: исследованы сыворотки крови 48 женщин в первом триместре беременности. Для оценки состояния свободнорадикального окисления использовали следующие показатели: уровень метаболитов оксида азота (NOx), пероксинитрита, NO-глутатиона, NO-тирозина и активность каталазы.

Результаты: рассчитан коэффициент пероксинитрит/ NO-тирозин. Представлены также данные о влиянии информационных препаратов (ИП) на свободнорадикальные процессы сыворотки крови женщин с осложненной беременностью.

Выводы: указанный коэффициент (пероксинитрит/ NO-тирозин) может быть использован в качестве диагностического критерия угрозы прерывания беременности, а также оценки эффективности лечения данного осложнения беременности.

Ключевые слова: свободнорадикальные процессы, осложнённая беременность, информационные препараты, окислительный стресс.

A.A. Nikashina[1], I.I. Krukier[1], A.E. Kudaev[2], N.K. Khodareva[2], S.V. Kruglova[2]

FREE RADICAL PROCESSES ACTIVITY IN BLOOD SERUM OF WOMEN WITH HIGH-RISK PREGNANCIES AND ON THE IMPACT OF INFORMATION PRODUCTS

[1]Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: biochem@rniiap.ru
[2]Medical Center innovation technology «Artemida»
179 Dolomanovsky st., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: artemida61@mail.ru

Purpose: To study the activity of free radical processes and anti-radical defense enzymes in the serum of women with miscarriage, as well as the effect of information drug serum of women said the contingent (in the experiment).

Materials and methods: Blood serum of 48 women in the first trimester of pregnancy was studied. To assess the state of free radical oxidation the following indicators used: the level of nitric oxide (NOx), peroxynitrite, NO-glutathione, NO-tyrosine and the activity of catalase.

Results: The coefficient of peroxynitrite / NO-tyrosine was calculated. Also the data on the impact of information products (IP) on free radical processes in blood serum of women with high-risk pregnancies is contains.

Summary: The coefficient (peroxynitrite / NO-tyrosine) can be used as a diagnostic criterion of threatened abortion and evaluating the effectiveness of treatment of pregnancy complications.

Key words: free-radical process, abnormal pregnancy, information drugs, oxidative stress.

Введение

В России каждая пятая беременность самопроизвольно прерывается, что приводит не только к медицинским, но и демографическим потерям. В этой ситуации приобретают особую значимость дискуссионные аспекты лечения беременности высокого риска [1]. Основная задача акушерства и перинатологии – создание оптимальных условий для осуществления женщиной функции материнства и обеспечение рождения здорового потомства. Преждевременное прерывание беременности – одно из самых частых и серьезных осложнений гестации. Установлено, что около 25% всех женщин репродуктивного возраста по крайней мере хотя бы один раз имели случай невынашивания в анамнезе, поэтому потеря беременности является на данный момент одной из актуальнейших проблем современного акушерства [2].

Интегральным проявлением различных осложнений беременности, в том числе и её невынашивания, является плацентарная недостаточность (ПН), формирующаяся на фоне усиления свободнорадикальных процессов, крайним проявлением которых может явиться окислительный стресс. Вырабатываемый в этих условиях пероксинитрит является результатом взаимодействия таких мощных свободных радикалов, как супероксиданион и оксид азота (NO), проявляющего при этом свои цитотоксические свойства.

Большинство активных форм азота (АФА) являются соединениями азота с кислородом, но выделение в отдельную группу подчеркивает их особенность среди других активных форм соединений кислорода (АФК), обусловленную присутствием атома азота в их составе. АФК и АФА играют в организме двойственную роль. С одной стороны, они при низких концентрациях могут, как правило, регулировать и стимулировать клеточные процессы; с другой стороны, эти активные интермедиаты при высоких концентрациях способны приводить к подавлению функций, разрушению структур и гибели клеток и тканей [3].

Однако в последние годы появилось много экспериментальных и теоретических фактов, свидетельствующих о необходимости поддержания определенного уровня АФК и АФА в организме для его нормальной жизнедеятельности [4]. Оказалось, что АФК и АФА, включая активные формы соединений кислорода с азотом, участвуют в трансдукции различного рода сигналов в клетке, индуцируют процессы программируемой гибели клеток (апоптоза), регулируют активность иммунной системы организма, транспорта кислорода, формирования адаптационной защиты от агрессивных факторов внешней среды и т.п. Важной для организма активной формой соединений азота с кислородом является, как указывалось выше, пероксинитрит, выступающий в качестве интегрального звена, объединяющего две системы активных низкомолекулярных соединений (АФК и АФА), возникающих в клетках и тканях.

Пероксинитрит, в свою очередь, может вступать в реакцию с тирозиновыми остатками белков с образованием нитротирозина и с тиолами альбумина или глутатиона, образуя S-нитрозотиолы. Взаимодействие с тиолами может предотвращать токсические эффекты пероксинитрита, но при этом снижается биодоступность оксида азота. Следует отметить, что нитрозилирование тиолов и, прежде всего, глутатиона, а также тирозиннитрирование – важные проявления клеточного действия оксида азота. Когда эти реакции происходят с белковосвязанными тирозином и цистеином (NO- протеиновая модификация), то изменяется конформация белков и их функциональная активность, что приводит в конечном итоге к дисбалансу обменных процессов во всем организме [5].

Для успешной имплантации и плацентации (первые этапы развития беременности) необходима низкая активность антиоксидантных ферментов, катаболизирующих АФК, которые способны влиять на пролиферативный рост трофобласта [6]. Генерация АФК является физиологическим процессом, направленным на обеспечение разнообразных функций организма. Активные формы кислорода и ферменты антирадикальной защиты образуют единую саморегулирующуюся систему. В зависимости от интенсивности функционирования этой системы и обеспечивается тот необходимый уровень АФК, который в данный момент требуется организму. Модификация свободнорадикальных процессов (СРП) в эмбриональных тканях может являться одним из механизмов нарушения пролиферативных процессов, приводящих к прерыванию беременности. Продукция СРП контролируется рядом антиоксидантных веществ и ферментов: супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой, глутатион-редуктазой. Функция каталазы – предотвращение накопления перекиси водорода, образующегося при дисмутации супероксидного аниона и при аэробном окислении флавопротеидов.

Цель работы - изучение активности свободно-радикального окисления и ферментов антирадикальной защиты в сыворотке крови женщин с привычным невынашиванием беременности, а также действии информационных препаратов на сыворотку крови женщин указанного контингента (в эксперименте).

Материалы и методы

Исследованы сыворотки крови 48 женщин в первом триместре беременности: 20 – с неосложненным течением гестации (контрольная группа) и 28 – с угрозой прерывания беременности, в анамнезе у которых наблюдалось от 2 до 4 преждевременных прерываний беременности (основная группа).

Для оценки состояния свободнорадикального окисления в сыворотке крови использовали следующие показатели: уровень метаболитов оксида азота (NOx) определяли с помощью классической реакции Грисса, концентрацию пероксинитрита, NO-глутатиона и NO-тирозина определяли спектрофотометрически при длинах волн 302нм, 338нм и 438нм соответственно, с использованием молярных коэффициентов экстинкции.

Активность каталазы (К.Ф. 1.11.1.6) измеряли по скорости утилизации перекиси водорода в реакционной смеси, в которую вносили биологический материал, содержащий фермент; об интенсивности утилизации перекиси водорода судили по скорости снижения экстинкции при длине волны 260 нм.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием лицензионного пакета программ Statistica (версия 5.1, фирмы StatSoft. Inc.). Однородность дисперсий проверяли по критерию Фишера. Достоверность различий между сравниваемыми показателями определяли по критерию Стьюдента и его аналогу для непараметрических распределений – критерию Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований активности свободнорадикальных процессов в крови женщин с невынашиванием беременности (табл. 1) свидетельствуют о том, что данная беременность сопровождается повышением уровня оксида азота и его производных - пероксинитрита, NO-глутатиона на 92% и 89% соответственно, при этом продукция NO-тирозина снижалась на 33% по сравнению с контрольными величинами. В то же время происходило и снижение активности фермента антиоксидантной защиты – каталазы (на 50%). Усиление свободнорадикальных процессов в организме вызывает истощение антиоксидантной системы, а дефицит антиоксидантов ускоряет образование перекисей, способствует дезорганизации клеточного метаболизма и основных клеточных функций.

Таблица 1

Содержание оксида азота (NOx), пероксинитрита, NO-глутатиона, NO-тирозина и активности каталазы в сыворотке крови женщин с осложненной беременностью

M±m

Показатели	Физиологическая беременность	Осложненная беременность
Оксид азота (мкмоль/л)	14,5±0,58	27,9±0,9*
Пероксинитрит (нмоль/мг белка)	71,91±7,25	135,81±8.2*
NO-глутатион (нмоль/мг белка)	36,72±2,58	72,3±3,5*
NO-тирозин (нмоль/мг)	3,19±0,58	2,15±0,66*
Активность каталазы (мкмоль H2O2/мин•мл)	0,22±0,01	0,41±0,01*

Примечание: *- отличия достоверны от показателей при физиологической беременности

Известно, что каталаза относится к ферментам, инициирующим процессы оксигенации гемоглобина [6], изменение их активности у пациенток с данной патологией, согласно нашим представлениям, отражается на кислородно-транспортной функции эритроцитов, что реализуется в развитие гипоксии. Что касается пероксинитрита, участвующего в регуляции кислородсвязывающих свойств гемоглобина, то его высокий уровень, по-видимому, также является следствием гипоксии, имеющей место у женщин с угрозой прерывания беременности.

Активация процессов свободнорадикального окисления при невынашивании беременности, по-видимому, приводит к нарушению мембранных структур ворсин хориона, а изменение активности ферментов антирадикальнорй защиты модифицирует кислородный режим эмбриональных тканей. Подтверждением этих положений являются данные А.П. Милованова и соавт. [7], выявивших структурные признаки незавершенности первой волны цитотрофобластической инвазии, обусловливающей формирование ранней плацентарной недостаточности, что служит непосредственной причиной гибели эмбриона и выкидыша в ранние сроки гестации.

Развитие осложненной беременности (угрозы её прерывания) сопровождалось также повышением рассчитанного нами коэффициента пероксинитрит/NO-тирозин в 2,8 раза, по сравнению с нормальными показателями (за счет увеличения продукции цитотоксического пероксинитрита).

Для определения возможности коррекции свободнорадикальных процессов в сыворотке крови женщин указанного контингента проведена экспериментальная работа на основе информационных технологий. Для этого все сыворотки крови беременных женщин основной группы были разделены на 2 подгруппы: опытная (14 проб) и контрольная (14 проб). Измерение всех показателей в этих подгруппах проводилось до начала эксперимента и после окончания его (табл. 2).

Сыворотки крови опытной группы были обработаны информационным препаратом (ИП) – электронной копией микроэлементов с использованием аппаратно-программного комплекса «Имедис-Эксперт» [8] (регистрационное удостоверение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития № ФС 022а 3066/0414-04). Сыворотки контрольной группы не подвергались никакому воздействию.

Таблица 2

Содержание оксида азота (NOx), пероксинитрита, NO-глутатиона, NO-тирозина и активности каталазы в сыворотке крови женщин при воздействии ИП

M±m

Показатели	Контрольная подгруппа	Опытная подгруппа
Оксид азота (мкмоль/л)	14,58±0,78	17,2±0,22*
Пероксинитрит (нмоль/мг белка)	74,5±8,54	47,2±5,5*
NO-глутатион (нмоль/мг белка)	34,55±5,56	22,1±1,58*
NO-тирозин (нмоль/мг)	3,50±0,97	3,41±1,08
Активность каталазы (мкмоль H2O2/мин•мл)	0,23±0,01	0,29±0,02*

Примечание: * - отличия достоверны от показателей группы контроля

Продукция оксида азота, пероксинитрита и NO-глутатиона в опытной группе достоверно уменьшалась на 21%, 36% и 35% соответственно, в то же время уровень нитротирозина в этих условиях не отличался от контроля. Активность каталазы, напротив, повышалась на 26% по сравнению с группой контроля.

Отношение пероксинитрита к NO-тирозину после воздействий информационными препаратами снижалось в 1,5 раза, что свидетельствует о нормализующем их влиянии на изученные показатели свободнорадикальных процессов в сыворотке крови женщин с угрозой прерывания беременности, и, по-видимому, может дать возможность проведения дополнительного лечения данного осложнения беременности до появления клинических признаков.

Различная по интенсивности и степени модификация уровня производных оксида азота (пероксинитрита и тиолов) при осложненной угрозой прерывания беременности (в обычных условиях и эксперименте), очевидно,

вносит определенный вклад в характер регуляторных процессов и компенсаторных механизмов, определяющих исход гестации [9]. Вполне вероятно также, что имеется различный набор механизмов, которые могут изменяться при действии окислительного стресса и антиоксидантов, что создаёт для исследователей, пытающихся понять эти процессы, образно выражаясь, «ящик Пандоры» [10] .

Выводы

Таким образом, показана возможность влияния ИП на изучаемые показатели свободнорадикальных процессов, а указанный коэффициент (пероксинитрит/ NO-тирозин) может быть использован в качестве диагностического критерия угрозы прерывания беременности и оценки эффективности лечения данного осложнения беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский В. Е., Тотчиев Г.Ф. Комментарий к статье «Применение дидрогестерона для лечения угрозы прерывания беременности в I триместре» //Гинекология. – 2008. – Т.10, № 6 – С. 26.
2. Левкович М.А., Стояненко О.О., Орлов В.И. Диагностическая значимость определения провоспалительных цитокинов в прогнозировании исхода беременности // Российский иммунологический журнал. – 2005. – Т.9, № 2. – С. 273.
3. Зинчук В.В., Максимович Н.А., Козловский В.И. Дисфункция эндотелия: фундаментальные и клинические аспекты. - Гродно, 2006. – 183 с.
4. Стародубцева М.Н. Пероксинитрит в физиологии и патологии клеток крови. - Изд-во Либриком, 2011. – 200 с.
5. Mohiuddin I., Chai H., Lin P.H. Nitrotyrosine and chlorotyrosine: clinical significance and biological function in the vascular system //J. Surg. Res. – 2006. - Vol.2. – P.143-149.
6. Смирнова Л.П., Кондакова И.В. Зависимость активности антиоксидантных ферментов от выраженности процессов пролиферации и типа тканевой организации карциномы Эрлиха // Биомедицинская химия. – 2004. – Т.50, №6. – С. 566-576.
7. Милованов А.П., Радзинский В.Е., Болтовская М.Н. и др. Роль микроокружения в жизнеобеспечении эмбриона человека //Акуш. и гин. – 2004. – №4. – С. 15-18.
8. Кудаев А.Е., Мхитарян К.Н., Ходарева Н.К. Многоуровневая системная адаптивная диагностика и терапия. - Ростов-н/Д.: СКНЦ ВШ ЮФУ АПСН, 2009. – 306 с.
9. Кудаев А.Е., Крукиер И.И., Ходарева Н.К. Влияние действия информационных препаратов на свободнорадикальные процессы сыворотки крови женщин с угрозой прерывания беременности //Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т.16, №2, ч.2 . – С. 225-226.
10. Day B.J. Antioxidant Therapeutics: Pandora's Box /J. Free Radic. Biol. Med. – 2013. - Vol.13. – P. 1016-1019.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 618.7-005.1-02:618.15-003.215

В.А. Новикова, Е.В. Асеева, К.В. Филина, Ф.Ш. Казибекова, В.А. Хорольский

РОЛЬ ПОСЛЕРОДОВЫХ ГЕМАТОМ ВЛАГАЛИЩА В РАЗВИТИИ ОСТРОЙ МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРИ

Кубанский государственный медицинский университет,
Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: vladislavan@mail.ru

Цель: оценить эффективность своевременной ультразвуковой диагностики послеродовых гематом влагалища у женщин с варикозной болезнью вен нижних конечностей.

Материалы и методы: обследовано 120 женщин с варикозной болезнью вен нижних конечностей. Через 2 часа после родов женщинам проводилось трансперинеальное УЗИ влагалища, промежности.

Результаты: гематома влагалища определена у 31 (25,8%) женщин, только у 10 (8%) отмечалось нарушение целостности слизистой оболочки. Установлено, что гематомы влагалища размером 10,1± 3,6 см способны в начале формирования быть бессимптомными, что может явиться причиной недооценки общей кровопотери у женщин с послеродовым кровотечением вследствие различных других конкурирующих причин.

Выводы: применение обезболивания родов затрудняет своевременную диагностику послеродовых вульво-вагинальных гематом.

Ключевые слова: послеродовое кровотечение, массивная кровопотеря, гематомы влагалища

V.A. Novikova, E.V. Aseeva, K.V. Filina, F.Sh. Kazibekova

THE ROLE OF POSTPARTUM VAGINAL BRUISING IN THE DEVELOPMENT OF ACUTE MASSIVE BLOOD LOSS

Kuban State Medical University
Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology
Faculty of Postgraduate Education
4 Sedin st., Krasnodar, 350063, Russia. E-mail: vladislavan@mail.ru

Purpose: To estimate the efficiency of the ultrasound diagnosis of postpartum vaginal hematoma in women with varicose veins of the lower extremities

Materials and Methods: 120 women with varicose veins of the lower extremities were examined. In 2 hours after birth for women was conducted transperineal ultrasound - research by vaginal and perineal ultrasound scanner PHILLIPS HD- 11.

Results: Vaginal hematoma was detected in 31 (25.8%) women , and only 10 (8 %) had a damage of integrity of the mucous membrane. The study found that vaginal hematoma size 10,1±3,6 cm at the beginning of the formation can be asymptomatic , which may cause underestimation of the total blood loss in women with postpartum hemorrhage due to a variety of other competing causes.

Summary: The use of analgesia in labor hinders timely diagnosis of postpartum hematomas of vulva and vagina.

Keywords: post-partum hemorrhage, massive blood loss, vaginal hematoma.

Введение

Кровотечения входят в «большую пятерку» причин материнской смертности, состоящую из: сепсиса, эклампсии, клинически узкого таза и «опасного» аборта [1]. Острая массивная кровопотеря – это потеря более 1000 мл крови, или 15% объёма циркулирующей крови (ОЦК), или 1,5 % от массы тела. Тяжёлое, угрожающее для жизни кровотечение - это потеря 100% ОЦК в течение 24 часов, или 50% ОЦК за 3 часа; либо кровопотеря со скоростью 150 мл/мин., или 1,5 мл/ (кг/мин.) (за время более 20 мин.); либо одновременная кровопотеря 1500-2000 мл, или 25-35% ОЦК [1-3].

На сегодняшний день существует широкий арсенал снижения периоперационной кровопотери, основанный на сочетании хирургических и анестезиологических методов сбережения крови. Это совершенствование техники оперативных вмешательств с применением малоинвазивных технологий, возможность временной или постоянной блокады магистрального сосуда, эмболизация сосудов, снабжающих операционную зону; тщательный гемостаз во время операции с минимизацией кровопотери – рассечение тканей с использованием современной коагулирующей техники: микроволновые коагулирующие скальпели, лазерные скальпели, аргонно-лучевые коагуляторы, электрокоагуляторы, применение местных гемостатических средств; тип анестезии; режим нормо- и гиперволемической гемодилюции; интраоперационный контроль за ОЦК и свертывающей системой крови с использованием допустимых методов аутотрансфузий; создание условий для улучшения доставки кислорода и снижение его потребления тканями; использование кровезаменителей; реинфузия потерянной аутокрови за счет сбора ее с операционного поля, позволяющая наиболее рационально использовать кровь пациента; нормотермия и т.д. [2,4].

Тем не менее, 530 000 женщин умирают в мире в связи с беременностью и родами, около 200 000 умирают от кровотечений [5]. Всего в мире от причин, связанных с беременностью и родами, в среднем, умирает одна женщина в минуту; по причине же акушерских кровотечений умирает одна женщина каждые три минуты. Из них 50% вызваны гипо- или атонией матки в послеродовом периоде [6].

Основными факторами риска кровотечения в послеродовом периоде являются предлежание плаценты; удлинение третьего периода родов; задержка плаценты и ее частей в полости матки; преэклампсия; срединно-латеральная эпизиотомия; послеродовое кровотечение в анамнезе; многоплодие; слабость родовой деятельности; травма мягких родовых путей; крупный плод; затяжные роды; оперативное вагинальное родоразрешение; срединная эпизиотомия [4-6]. Особенность акушерских кровотечений заключается в риске массивности и внезапности возникновения. Иногда вследствие кровотечения страдает плод, что требует срочного родоразрешения, не дожидаясь стойкой стабилизации гемодинамических показателей. При наличии гестоза, с возможным исходным дефицитом объёма циркулирующей крови, острая массивная кровопотеря до 1000 мл может явиться причиной гиповолемического шока [2,4].

Немаловажную роль в развитии послеродового кровотечения с острой массивной кровопотерей в том числе играют ятрогенные факторы, связанные с «акушерской агрессией» в процессе родов: немотивированная индукция и стимуляция родовой деятельности, амниотомия при «незрелой» шейке матки, использованием метода Кристеллера, способствующего травматизму родовых путей [5].

Однако острая массивная кровопотеря может быть обусловлена и формированием гематом, формирующихся вследствие травмы сосудов влагалища. Гематомы осложняют послеродовый период с частотой 1:1000 – 1:4000 родов. В 85-90% являются осложнением эпизиотомии. Доказанными факторами риска для формирования гематомы являются: инструментальные вагинальные роды, первые роды, преэклампсия, многоплодная беременность, крупный плод, длительный потужной период, варикозная болезнь [7,8].

В плане острой массивной кровопотери представляют опасность супралеваторная гематома, которая не имеет фиброзных границ, формируется при повреждении ветвей маточных артерий, половой артерии или нижней артерии мочевого пузыря, распространяется на широкую связку, пресакральное и забрюшинное пространство [7,8].

Особенности инфралеваторной гематомы заключается в том, что она ограничена сверху мышцами, поднимающими задний проход, медиально – сухожильным центром промежности, латерально – фасцией Коллеса и широкой связкой. При данной локализации гематома может распространяться на седалищно-прямокишечную ямку. Инфралеваторные гематомы образуются при травме сосудов малых половых губ, вульвы, нижней пузырной или влагалищной ветвей маточных артерий или ветвей нижних прямокишечных артерий. Возможно консервативное лечение при размере гематомы менее 3 см. При нарастающих и больших гематомах перед эвакуацией гематомы необходимо восполнение дефицита ОЦК. При ревизии гематомы обязательно адекватное обезболивание, хорошее освещение, необходима помощь ассистента. Поврежденные сосуды необходимо перевязать до полного гемостаза, ушить мертвое пространство. Обязателен динамический контроль, так как риск возможного рецидива крайне высок [7].

Проблема послеродовых гематом заключается в том, что возможна травма варикозно расширенных вен влагалища при отсутствии нарушения целостности его слизистой оболочки, отсутствие яркой клинической симптоматики при использовании обезболивания родов (ДЭА), обезболивания после ушивания рассеченных или поврежденных тканей промежности. Полиморфизм и неспецифичность клинических проявлений варикозной болезни вен малого таза обусловливают грубые диагностические ошибки [3].

Варикозное расширение вен малого таза, захватывающее промежность и вульву, отмечается у 30% женщин во время беременности. К основным причинам относят нарушение тонико-эластических свойств венозной стенки на фоне увеличения уровня женских половых гормонов и компрессия крупных вен забрюшинного пространства (нижней полой и подвздошных вен) беременной маткой [9].

Варикозное расширение вен является проявлением недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [1].

Органические и функциональные изменения в венозной системе малого таза при варикозном расширении вен малого таза характеризуются прогредиентной дилатацией основных венозных коллекторов малого таза (маточных, яичниковых, внутренних подвздошных и аркуатных вен); прогредиентным снижением скорости венозного кровотока в русле маточных вен; нарушением микроциркуляции в бассейне малого таза. Недифференцированные формы дисплазии соединительной ткани являются одним из факторов развития варикозного расширения вен малого таза у женщин [10].

Вот почему проблема прогнозирования развития и превентивных мер профилактики острой массивной кровопотери в акушерской практике особенно актуальна. Необходимость прогнозирования острой массивной кровопотери в акушерстве дает реализовать органосохраняющую тактику при кровотечении, является серьёзной мерой профилактики не только осложненного течения послеродового периода, но и снижения частоты материнской заболеваемости и смертности.

Цель исследования - оценить эффективность своевременной ультразвуковой диагностики послеродовых гематом влагалища у женщин с варикозной болезнью вен нижних конечностей.

Материалы и методы.

Поводом для проведения настоящего исследования явился анализ восьми клинических случаев послеродовых гематом с острой массивной кровопотерей - 1850±239,58 мл, выявленных в родильных домах г. Краснодара и Краснодарского края за период 2006-2009 гг. При выявлении основных причин развития острой массивной кровопотери вследствие послеродовых гематом выяснилось, что во всех случаях гематомы формировались без нарушения целостности слизистой влагалища; у абсолютного числа женщин имелось варикозная болезнь вен различной локализации; всем женщинам проводилось обезболивание родов путем длительной эпидуральной анальгезии (ДЭА).

В 2009-2011 гг. на базе Перинатального Центра (ПЦ) МУЗ ГБ №2 КМЛДО проведено комплексное обследование 120 женщин с варикозной болезнью вен нижних конечностей. Группу контроля составили 100 женщин без варикозной болезни нижних конечностей. Женщины групп сравнения были сопоставимы по среднему возрасту: 24,2 ± 5,12 лет; по весу: 74,03± 11,25 кг; по прибавке веса за настоящую беременность: 15,61± 4,88 кг. У всех женщин беременность наступила самостоятельно. Срок беременности у женщин групп сравнения составил 38,20 ± 1,09 недель. У 26 (21,7%) женщин предстояли первые роды, у 40 (78,3%) – повторные (в анамнезе 2,94± 2,53 (2-8) родов). Во всех случаях роды были консервативными, начались спонтанно. В послеродовом периоде (через 2 часа после родов) женщинам проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) влагалища, промежности линейным датчиком 7,5 МГ промежностным доступом на ультразвуковом сканере PHILLIPS HD-11.

Результаты и обсуждение

Рассматривая варикозное расширение вен нижних конечностей как проявление дисплазии соединительной ткани, у женщин основной группы были выявлены дополнительные висцеральные фенотипические маркеры дисплазии соединительной ткани: пролапс митрального клапана обнаружен у 38 (31,7%) женщин ($p<0,05$), дефект межпредсердной перегородки - у 4 (3%), гипермобильность суставов - у 31 (25,8%) ($p<0,05$), эластоз кожи - у 56 (46,7%) ($p<0,05$).

Действительно, ДСТ является следствием нарушения развития органов и тканей в эмбриональном и постнатальном периодах. ДСТ отражает снижение содержания некоторых видов коллагена или нарушение соотношения между ними, что ведет к снижению прочности соединительной ткани в организме в целом. Макроскопически ДСТ может проявляться в виде стигм дисэмбриогенеза с очевидными уродствами или малозаметными признаками [1]

Варикозное расширение вен малого таза у женщин является заболеванием, ассоциированным с недифференцированными формами дисплазии соединительной тка-

ни, фенотипические проявления которой обнаружены у 88% девушек юношеского возраста, у 66% женщин репродуктивного возраста, у 70,2% женщин в периоде беременности, у 53,5% женщин в периоде пременопаузы и постменопаузы. При варикозном расширении вен малого таза у девушек юношеского возраста и у женщин в периоде беременности выявлены маркеры нарушения метаболизма соединительной ткани, укладывающиеся в показатели легкой степени тяжести диспластического процесса – повышение уровня сиаловых кислот в сыворотке крови и преобладание экскреции свободного оксипролина и гликозаминогликанов [10].

В настоящем исследования у женщин основной группы достоверно чаще (p<0,05) выявлены осложнения беременности, характерные для ДСТ. Угрожающий самопроизвольный аборт отмечен в различные сроки беременности у 120 (100%) (p<0,01), при этом у 25 (20,8%) женщин на основании УЗИ выявлена истмико-цервикальная недостаточность, что потребовало в 6 (5%) наложения шва на шейку матки, в 19 (15%) - применения разгружающего акушерского пессария.

Поздний гестоз осложнил беременность у 63 (52,5%) женщин основной группы (p<0,05). Данное осложнение беременности являлось фактором риска по коагулопатическим расстройствам в послеродовом периоде, тем более требовало своевременной диагностики послеродовых гематом влагалища, промежности или дефектов гемостаза в зоне наложения швов после эпизиотомии или ушивания разрывов мягких тканей родовых путей.

Хроническая плацентарная недостаточность диагностирована у 75 (62,5%) (p<0,05) женщин основных групп, обращает на себя внимание преобладание в 50 (41,7%) наблюдениях плодово – плацентарных нарушений (СДО a. umb. 3,31 ± 0,02 у.е.). В отечественных исследованиях также приводятся сведения о том, что при варикозном расширении вен малого таза чаще наблюдается нарушение маточно-плацентарного кровотока у 41,7% женщин, при варикозном расширении вен нижних конечностей у 10,8% женщин. Нарушение маточно-плодово-плацентарной гемодинамики выявляется только у 3,3% беременных с варикозным расширением вен малого таза [11].

Количество крупных плодов было сопоставимо в обеих группах.

При анализе родовой деятельности было выявлено достоверное увеличение частоты аномалий родовой деятельности у женщин основной группы: слабость родовой деятельности определена у 28 (23,3% женщин (p<0,05), быстрые роды - у 18 (15%) женщин (p<0,05), стремительные роды - у 8 (6,7%).

Особый интерес заслуживалась оценка родового травматизма. Так, разрыв стенок влагалища различной степени был обнаружен у 35 (29%) женщин (p<0,05), разрыв промежности I степени - у 24 (20%) (p<0,05) женщин. Поводился тщательный хирургический гемостаз с ревизией швов при переводе в послеродовое отделение, динамической оценкой клинической симптоматики возможного формирования гематом.

Тем не менее, при УЗИ через 2 часа после родоразрешения гематома влагалища определена у 31 (25,8%) женщин, и только у 10 (8%) отмечалось нарушение целостности слизистой оболочки, у 21 (17 %) нарушения целостности слизистой влагалища не было. Ни в одном случае женщина не предъявляла характерных для формирования гематом жалоб.

Обращает на себя внимание, что диаметр гематомы по данным УЗИ составил 10,1± 3,6 см (от 5 до 15 см). Таким образом выяснилось, что гематомы влагалища размером до 15 см в наибольшем диаметре в раннем послеродовом периоде могут протекать бессимптомно. Представляет риск массивной кровопотери при переводе таких женщин в послеродовое отделение без своевременной диагностики послеродовых гематом влагалища, промежности или дефектов гемостаза в зоне наложения швов после эпизиотомии или ушивания разрывов мягких тканей родовых путей, особенно при коагулопатии вследствие преэклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, наследственных дефектах гемостаза и др. Наличие бессимптомной послеродовой гематомы влагалища может явиться причиной недооценки общей кровопотери у женщин с послеродовым кровотечением вследствие нарушения сократительной активности матки, задержке частей последа в полости матки, коагулопатическом кровотечении, разрывах шейки матки и т.д. Этот риск увеличивается особенно при обезболивании родов, применения наркоза для ревизии полости матки, ушивания разрывов мягких тканей родового канала. Тем более необходимо учитывать, что даже при полноценном хирургическом гемостазе возможен рецидив формирования гематом, особенно у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Выводы

У женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани увеличен риск формирования послеродовых гематом. Бессимптомное начало формирования послеродовой гематомы влагалища может явиться причиной недооценки общей кровопотери. Наличие других конкурирующих причин послеродового кровотечения (преходящая гипотония матки, разрыв шейки матки, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и др.) в совокупности с кровопотерей вследствие нарастания объёма гематомы может быть высокообъёмной, острой массивной, особенно у женщин с весом 60 кг и менее, с дефицитом массы тела, нарушением в системе гемостаза (гипокоагуляция, активация фибринолиза) и т.д. Применение обезболивания родов затрудняет своевременную диагностику послеродовых гематом влагалища, промежности или дефектов гемостаза в зоне наложения швов после эпизиотомии или ушивания разрывов мягких тканей родовых путей. УЗИ в послеродовом периоде трансперинеальным доступом позволяет своевременно обнаружить гематому влагалища. У женщин с варикозной болезнью вен повышен риск формирования гематомы влагалища без повреждения его слизистой оболочки как следствие дисплазии соединительной ткани. Рассматривая варикозное расширение вен как висцеральный фенотипический маркер недифференцированной дисплазии соединительной ткани, у женщин с другими проявлениями дисплазии соединительной ткани, дифференцированной или недифференцированной, необходимо в раннем послеродовом периоде с целью профилактики острой массивной кровопотери в послеродовом периоде выполнять УЗИ трансперинеальным доступом для исключения гематом влагалища.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ильина И.Ю. Варикозное расширение вен малого таза у женщин как одно из проявлений дисплазии соединительной ткани // Российский вестник акушера-гинеколога. -№2. - 2009. – С. 39-42
2. Сухих Г.Т., Серов В.Н., Савельева Г.М. и др. Профилактика и терапия массивной кровопотери в акушерстве. Медицинская технология ФС№ 2010/141 от 29.04.2010.
3. Артымук Н.В. Варикозное расширение вен органов малого таза у женщин// Российский вестник акушера-гинеколога.- N 6. - 2007- С.74-77.
4. Клинические рекомендации Акушерство и гинекология. – 4-е изд., перераб. и доп. / под ред. В.Н.Серова, Г. Т. Сухих. – М. : ГОЭТАР-Медиа, 2014. – С. 499-514.
5. Айламазян Э. К., Кулаков В. И., Радзинский В. Е., Савельева Г. М. Акушерство: национальное руководство/ под редакцией Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой. – М.: ГОЭТАР – Медиа, 2007. – 1200 с.
6. WHO recommendations for prevention and treatment of postpartum hemorrage, 2012.
7. Акушерство и гинекология. Дифференциальная диагностика от А до Я./ Под редакцией Тони Холлингуорт. – М.: ГОЭТАР – Медиа, 2010. - 400 с.
8. Daliakopoulos S. Gigantic retroperitoneal hematoma as a complication of anticoagulation therapy with heparin in therapeutic doses: a case report. Journal of Medical Case Reports 2008, 2:162
9. Богачев В.Ю. Варикозная болезнь вен малого таза// Consilium medicum. - №1, Т. 1. – 2006. – С. 20—23.
10. Мозес В.Г. Варикозное расширение вен малого таза у женщин в основные возрастно-биологические периоды жизни: Автореф. дис. докт. мед. наук. – Томск, 2006. – 39 с.
11. Бабаджанова Г.С., Хабибуллаева М.Ф. Диагностика и лечение варикозного расширения вен малого таза у беременных // Здоровье женщины. - №4 (40). – 2009. –С. 28-30.

ПОСТУПИЛА 10.10.2013

УДК 616.83-0.53.3-06:618.36-005.4

Т.Г. Плахотя, В.А. Линде, М.А. Левкович, И.И. Крукиер, Д.И. Созаева

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА У БЕРЕМЕННЫХ С ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С УЧЕТОМ ТЯЖЕСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ИХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43

Цель. Изучение иммунологических механизмов гипоксически-ишемических церебральных нарушений различной степени тяжести у новорожденных от матерей с плацентарной недостаточностью.

Материалы и методы. Проведено клинико-лабораторное обследование 58 беременных женщин с плацентарной недостаточностью в сроке 38-39 недель беременности. Обследуемые разделены на подгруппы: 1а – перинатальное поражение ЦНС со средней степенью тяжести, клинически выявляемые с рождения (n = 31), 1б - перинатальное поражение ЦНС с лёгкой степенью тяжести, клинически выявляемые через 1 месяц после рождения (n = 27). Контрольную группу составили пациентки с физиологическим течением беременности и родов (n = 19).

Результаты. Выявлено, что критерием гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных является повышение в крови матери уровня CD16+ NK-клеток, маркеров активации Т-лимфоцитов CD69+,CD25+, маркеров апоптоза CD95+, AnnexinV+, AnnexinV+PI+, смещение цитокинового баланса в сторону продукции провоспалительных цитокинов(TNF-α, IL -6 , IFN-γ), как в сыворотке крови, так и в околоплодных водах.

Выводы. Развитие гипоксически-ишемических церебральных нарушений у новорожденных детей от матерей с плацентарной недостаточностью происходит на фоне нарушения механизмов иммунного ответа.

Ключевые слова: беременность, плацентарная недостаточность, церебральные нарушения.

T.G. Plahotya, V.A. Linde, M.A. Levkovich, I.I. Krukier, D.I. Sozaeva

ASSESSMENT OF THE STATUS OF THE IMMUNE RESPONSE IN PREGNANT WOMEN WITH PLACENTAL INSUFFICIENCY TAKING INTO ACCOUNT THE SEVERITY OF CEREBRAL PATHOLOGY IN THEIR NEWBORN

Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia.

Purpose. The study of immunological mechanisms of hypoxic-ischemic brain damage of varying severity in infants born to mothers with placental insufficiency.Materials and methods. A clinical and laboratory examination of 58 pregnant women with placental insufficiency in the period 38-39 weeks of pregnancy. The subjects were divided into subgroups: 1a - perinatal CNS lesions with an average degree of severity, clinically detectable at birth (n = 31), 1b - perinatal CNS damage with mild severity, clinically detectable at 1 month after birth (n = 27). The control group consisted of patients with physiological pregnancy and childbirth (n = 19).

Results. It was revealed that the criterion of hypoxic-ischemic central nervous system in newborns is to increase the mother's blood level of CD16 + NK-cell activation markers of T-cell CD69 +, CD25 +, apoptosis markers CD95 +, AnnexinV +, AnnexinV + PI +, shift the cytokine balance in favor of pro-inflammatory cytokines (TNF-α, IL -6, IFN-γ), both in serum and amniotic fluid.

Conclusions. The development of hypoxic-ischemic brain damage in newborn infants of mothers with placental insufficiency occurs against violations of the mechanisms of immune response..

Keywords: pregnancy, placentary insufficiency, cerebral infringements.

Введение

Перинатальные поражения ЦНС являются наиболее частой причиной гипоксически-ишемических церебральных нарушений в неонатальном периоде и влияют на последующее нервно-психическое развитие ребенка. По данным Комитета экспертов ВОЗ инвалидизация в более старшем возрасте сопровождается высокой частотой психоневрологических расстройств во всех возрастных группах [1, 2]. При этом к одному из ведущих компонентов в числе патогенетических процессов формирования указанной патологии относят симптомокомплекс фетоплацентарной недостаточности с нарушением общей и церебральной гемодинамики и реологических свойств крови у плода и новорожденного, предопределяющие развитие энергетического дефицита, запускающих каскад патологических реакций в условиях оксидантного стресса, фокальной ишемии и эйксатоксичности [3]. Это приводит к развитию неврологического дефицита не только сразу после рождения, но и в отдаленные периоды постнатального онтогенеза, характер и степень выраженности которого определяется локализацией патологического процесса в мозговом веществе [4]. Иммунные медиаторы играют особую роль в запуске реакций воспаления и нарушений микроциркуляции, повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). При ишемии тканей мозга, в связи с гипоксической активацией возникает и апоптоз нейронов. Нарушение проницаемости ГЭБ обусловливает возможность выхода нейроспецифических белков (НСБ), обладающих высокой антигенностью, в интерстициальное пространство, распространение током ликвора и поступление в кровь в повышенной концентрации [5]. Иммунокомпетентные клетки, не обладающие толерантностью к этим белкам, реагируют синтезом аутоантител различной нейроспецифичности. Развивается нейроиммунный процесс, вызванный повреждением эндотелия сосудов системы микроциркудяции – острый иммунный эндотелиоз. При этом возникшие морфологические изменения ведут к высвобождению первичных медиаторов воспаления, что сопровождаются рядом клинических симптомов [6]. Таким образом, углубленное изучение различных механизмов патогенеза гипоксически-ишемических церебральных нарушений у новорожденных от матерей с плацентарной недостаточностью представляет несомненный интерес.

Цель исследования - изучение иммунологических механизмов гипоксически-ишемических церебральных нарушений различной степени тяжести у новорожденных от матерей с плацентарной недостаточностью.

Материалы и методы

В исследование включены 58 беременных женщин с плацентарной недостаточностью (субкомпенсированная форма) в сроке 38-39 недель беременности. С учетом сроков клинической манифестации и тяжести церебральной патологии у их новорожденных обследуемые были разделены на подгруппы: 1-а – перинатальное поражение центральной нервной системы со средней степенью тяжести церебральной патологии, клинически выявляемое с рождения (n = 31), 1-б - перинатальное поражение центральной нервной системы с лёгкой степенью тяжести церебральной патологии, клинически выявляемое через 1 месяц после рождения (n = 27). Контрольную группу составили пациентки с физиологическим течением беременности и родов (n = 19).

Определение популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови, уровень экспрессии маркеров активации проводили методом фенотипирования, используя реагенты фирмы Immunotex (Франция), Caltag (США): FITC - меченые CD16+ и

PE(фикоэритрин) - меченые CD 95+, CD25+, CD69+. Количество лимфоцитов, вступивших в апоптоз, выявляли с использованием диагностического набора, включающего Аннексин-V+, меченый FITC и пропидиум йодид (PI+), (Caltag, США). Результаты учитывали на проточном цитофлюориметре BECKMAN COULTER EPICS XL-II (США), используя стандартные протоколы. Определение в периферической крови и околоплодных водах беременных уровня IL-6, TNF-α, IFN-γ проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов "Цитокин", Санкт-Петербург. Для оценки состояния фетоплацентарного комплекса проводилось ультразвуковое и доплерометрическое исследование. При определении статистической обоснованности различия исследуемых групп применялся критерий Манна-Уитни и Вилкоксона при максимально допустимом уровне ошибки первого рода p=0,05.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ факторов риска у пациенток исследуемых групп показал, что в 1а подгруппе по сравнению с контрольной группой и подгруппой 1б достоверно чаще (p<0,05) регистрировали гипертоническую болезнь, ожирение, хронический пиелонефрит, нарушение менструальной функции, хронические воспалительные заболевания органов малого таза. Частота угрозы прерывания беременности, хронической внутриутробной гипоксии плода, ОПГ-гестоза, синдрома задержки внутриутробного развития плода в этой группе статистически обоснованно отличалась от показателей контрольной группы (p<0,01).

В настоящее время не подлежит сомнению, что иммунная система играет ведущую роль в патогенезе гипоксических заболеваний у новорождённых детей, а механизмы формирования компенсаторно-адаптационных и структурных нарушений в ЦНС обусловлены иммунопатологическими цитокин-индуцированными реакциями. В этой связи было проведено их определение на системном и локальном уровнях. В результате проведенных исследований установлено, что развитие гипоксически-ишемического поражения ЦНС новорожденных от матерей с плацентарной недостаточностью сопровождалось значительными изменениями показателей иммунного статуса .

Известно, что при физиологической беременности отмечается резкое снижение в крови численности CD16+ NK-клеток, т.к. CD16+ является единственным Fcγ-рецептором, ответственным за антителозависимую клеточную цитотоксичность NK- и T-лимфоцитов [7]. Анализируя показатели содержания натуральных киллеров (CD16+ лимфоцитов) в подгруппе Iа по сравнению с контрольной группой и подгруппой 1б отмечено достоверное увеличение их относительного и абсолютного количества, а также усиление экспрессии маркеров ранней активации CD25+ на их поверхности (11,8±0,9% против 5,1±0,4% и 6,1±0,3% соответстенно (p<0,05). При этом выявлена прямая корреляционная зависимость между количеством CD16+ и содержанием в сыворотке крови TNF–α (rs=0,56, p=0,02) и IFN-γ (rs=0,60, p=0,05), что можно объяснить усилением цитолитической функции, направленной, в том числе, и на клетки трофобласта.

Анализ функционального состояния клеток иммунной системы показал, что в подгруппе Iа по сравнению с контрольной группой и подгруппой 1б достоверно повышалось содержание лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности маркеры ранней активации CD69+ (3,7±0,7% против 1,4±0,2% и 1,7 ±0,1, соответственно,(p<0,05) и CD25+ (3,7±0,6% против 1,0±0,4% и 1,6±0,2% соответственно, p<0,05). При этом выявлена прямая корреляционная зависимость между количеством лимфоцитов, экспрессирующих CD69+ и содержанием IL-6 в околоплодных водах (rs=0,83, p<0,05). Увеличение количества лимфоцитов, несущих маркер CD25+, отражает их готовность к пролиферации, может свидетельствовать об активации Th1-типа иммунного ответа. Повышение указанных показателей может способствовать нарушению нормального течения беременности за счёт изменения динамического иммунологического баланса в системе мать-плацента-плод.

Значительную роль в механизмах сохранения клеточного баланса, регулируемой клеточной гибели играет апоптоз. С помощью механизма апоптоза удаляются аутоспецифичные клоны и клетки, реализуется клеточно-опосредованный цитолиз [8]. Учитывая важное значение процессов апоптоза в поддержании гомеостаза, было проанализировано содержание лимфоцитов, экспрессирующих Fas рецептор CD95+, как маркер поздней активации, характеризующий готовность к апоптозу. Оказалось, что в подгруппах Iа и 1б по сравнению с контрольной группой отмечалось достоверное повышение CD95+ (11,9±0,2% и 10,4±0,2% против 5,2 ±0,1 соответственно, p<0,05), а также ранних (AnnexinV+) и поздних (AnnexinV+ PI+) маркеров апоптоза, наиболее выраженные отличия отмечены в подгруппе 1а (13,2±2,2% против 5,8±0,5%, p<0,05).

TNF-α усиливает постишемическое повреждение мозга, оказывая провоспалительное и прокоагулянтное действие на эндотелий, что ведет к нарушению микроциркуляции [9]. В 1а и 1б подгруппах по сравнению с контрольной обнаружены статистически значимые различия содержания TNF-α как в периферической крови (68,2± 8,2 пг/мл и 53,2± 7,7пг/мл против 18,6±7,8 пг/мл соответственно), так и в околоплодных водах (89,2± 5,7 пг/мл и 70,2± 12,7 пг/мл против 28,2±7,8 пг/мл соответственно, p<0,01). Биологический эффект данного цитокина выражается в прогрессировании гипоксии, стимулировании синтеза других цитокинов и проникновении лейкоцитов в очаг ишемии.

IL-6 является главным медиатором белков острой фазы, активирует коагуляционные реакции. Достоверное повышение его уровня отмечено в подгруппе Iа по сравнению с контрольной группой и подгруппой 1б (140, 4±38,3 пг/мл против 17,7±4,1 пг/мл и 31,6 ±11,2 пг/мл соответственно, p<0,01).Многообразие изученных свойств IFN-γ свидетельствует о его регуляторном влиянии на все основные клетки иммунной системы. IFN-γ причастен к регуляции развития плода, вносит значительный вклад в развитие децидуальной ткани и сосудов матки. В то же время IFN-γ может быть вовлечен в патогенез осложнений беременности. При плацентарной недостаточности может иметь место гиперфункция Th-1 клеток, продуцирующих провоспалительные цитокины в том числе и IFN-γ, что может приводить к избыточно выраженным воспалительным реакциям. IFN-γ - основной цитокин, связанный с развитием демиелинизирующих процессов. Оверэкспрессия IFN-γ в белом веществе мозга ведет к полному отсутствию миелина, кроме того усиливает процессы апоптоза и некроза. Исследование содержания IFN-γ выявило достоверные однонаправленные отличия

его содержания в подгруппе Iа по сравнению с контрольной группой и подгруппой 1б как в сыворотке крови, так и в околоплодных водах (77,4±12,4 пг/мл против 24±3,1 пг/мл и 35±5,2 пг/мл соответственно, p<0,05, и 78,4±12,1 пг/мл против 15±3,1 пг/мл и 19±7,1 пг/мл соответственно, p<0,05).

Выводы

1) Критерием риска развития перинатального поражения ЦНС у новорожденных от матерей с плацентарной недостаточностью является повышение в крови матери уровня CD16+ NK-клеток, маркеров активации CD69+,CD25+ Т-лимфоцитов, маркеров апоптоза CD95+, AnnexinV+, AnnexinV+PI+, смещение цитокинового баланса в сторону продукции провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL -6, IFN-γ), как в сыворотке крови, так и в околоплодных водах, что свидетельствует о существенной роли иммунологических изменений на системном и локальном уровне.

2) Выявление характера иммунного ответа у беременных с плацентарной недостаточностью позволит разработать прогностические критерии степени тяжести и сроков реализации гипоксически-ишемического поражения ЦНС у их новорожденных, что будет способствовать повышению эффективности терапевтических мероприятий и снижению детской инвалидизации путем раннего назначения патогенетической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барашнев Ю.И., Розанов А.В., Панов В.О., Волобуев А.И. Роль гипоксически-травматических повреждений головного мозга в формировании инвалидности с детства // Рос. вестник перинат. и педиатрии. — 2006. — № 4. — С. 41-46.
2. Холичев Д. А. , Боженов Ю. А. Особенности течения воспалительной реакции у новорожденных детей с церебральной ишемией различной степени тяжести// Дальневосточный медицинский журнал. - 2008. - №1. - С. 44-46.
3. Сидорова И.С., Макаров И.О. Клинико–диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности.– М.: Медицинское информационное агентство, 2005.–296с.
4. Рогалева Т.Е., Белокрицкая Т.Е., Короленко Т.Г. Патогенетические механизмы развития перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных от матерей с гестозами // Забайкальский мед. вестник.-2008.-№ 1.-С. 12-14.
5. Neerhof M.G., Thaete L.G. The fetal response to chronic placental insufficiency. // Semin. Perinatol.–2008.– Vol. 32.– P.201–205.
6. Филькина О.М., Чаша Т.В., Самсонова Т.В. и др. Перинатальные поражения нервной системы и их последствия у детей: клиника, прогнозирование, диагностика, профилактика и коррекция, соматическое здоровье. – Иваново: ОАО «Издательство «Иваново», -2007. -240 с.
7. Воробьев А.А., Быков А.С., Караулов А.В. Иммунология и аллергология. – М.: Практическая медицина, 2006. – С. 77-79.
8. 8. Сотникова Н.Ю. Анциферова Ю.С., Кудряшова А.В. Иммунологическая загадка беременности.– Иваново, 2005. – С. 130-132.
9. Крукиер И.И. Динамика цитокинов в разные сроки развития плаценты при физиологической и осложненной беременности //Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.-2005.- № 1.-С.18-21.

ПОСТУПИЛА 10.10.2013

УДК 618.2+618.36+618.3-06+577.1

Т.Н. Погорелова, В.О. Гунько, В.А. Линде

БЕЛКОВЫЙ СОСТАВ СУБКЛЕТОЧНЫХ ФРАКЦИЙ СИНЦИТИОТРОФОБЛАСТА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, отдел медико-биологический проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии Россия, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43. E-mail: rniiap@yandex.ru

Purpose: identify changes in the composition of cytoplasmic and membrane proteins of syncytiotrophoblast during placental insufficiency (PI).

Materials and methods: we examined 64 women, the study group consisted of 34 patients with PI, a control group of 30 women with physiological pregnancy. Analysis of proteins was performed using a one-dimensional electrophoresis and gel-chromatography.

Results: carried out researches have allowed to establish in PI reliable differences in the quantity and the mobility of cytoplasmic and membrane proteins of syncytiotrophoblast with different molecular weights. For membrane proteins is also a change in the degree solubilize various detergents.

Summary: detected modification of the composition and properties of proteins syncytiotrophoblast expands our understanding of the molecular mechanisms of development of PI.

Keywords: placenta, cytoplasmic and membrane proteins of syncytiotrophoblast, placental insufficiency.

T.N. Pogorelova, V.O. Gunko, V.A. Linde

THE PROTEIN COMPOSITION OF SUBCELLULAR FRACTIONS SYNCYTIOTROPHOBLAST DURING PHYSIOLOGICAL PREGNANCY AND PLACENTAL INSUFFICIENCY

Rostov Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics,
department of medical-biological problems in obstetrics, gynecology and pediatrics
43 Mechnikova St., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: rniiap@yandex.ru

Purpose: identify changes in the composition of cytoplasmic and membrane proteins of syncytiotrophoblast during placental insufficiency (PI).

Materials and methods: we examined 64 women, the study group consisted of 34 patients with PI, a control group of 30 women with physiological pregnancy. Analysis of proteins was performed using a one-dimensional electrophoresis and gel-chromatography.

Results: carried out researches have allowed to establish in PI reliable differences in the quantity and the mobility of cytoplasmic and membrane proteins of syncytiotrophoblast with different molecular weights. For membrane proteins is also a change in the degree solubilize various detergents.

Summary: detected modification of the composition and properties of proteins syncytiotrophoblast expands our understanding of the molecular mechanisms of development of PI.

Keywords: placenta, cytoplasmic and membrane proteins of syncytiotrophoblast, placental insufficiency.

Введение

Проблема плацентарной недостаточности (ПН) является одной из актуальных в современном акушерстве, что связано, прежде всего, с высоким риском перинатальных потерь и заболеваемости новорожденных. Несмотря на возрастающее количество исследований, посвященных указанной проблеме, частота данной патологии остается достаточно высокой [1,2]. Это обосновывает актуальность дальнейшего исследования клеточно-молекулярных механизмов формирования и развития ПН. Участие плаценты в интеграции практически всех обменных процессов между организмами матери и плода обеспечивает нормальное функционирование системы мать-плацента-плод на протяжении всей беременности.

Одним из приоритетных направлений в изучении патогенетических аспектов недостаточности плаценты является анализ ее белков, играющих ключевую роль в метаболизме клеток и их структурных составляющих. Функционирование плацентарного барьера во многом определяется состоянием белкового компонента клеточных мембран. Мембранные белки играют важную роль в механизмах активного транспорта, контактных взаимодействий, рецепции различных биоактивных соединений и сигнальных биомолекул, ответственных за процессы внутри- и межклеточной регуляции. Не менее важное значение имеют цитоплазматические белки синцитиотрофобласта, выполняющие трофические, ферментативные функции и включающие различные специфические протеины беременности. Ранее неизвестные сведения о белках анализируемого объекта дают возможность не только углубить теоретические представления о путях развития патологического процесса, но и повысить практические возможности его диагностики. Цель работы - изучение растворимых и мембранных белков синцитиотрофобласта при физиологической беременности и ПН.

Материалы и методы

В проспективное исследование включены 64 женщины в возрасте 24-32 лет (в среднем 26,1±0,4 года), у 30 из которых беременность протекала без осложнений и закончилась своевременными родами (контрольная группа), у 34 – доношенная беременность осложнилась ПН компенсированной и субкомпенсированной форм (основная группа), верифицированной после родов. Критериями при постановке диагноза (и для включения в исследование) служили: выявление анамнестических факторов риска, снижение фето- и маточно-плацентарного кровотока при допплерометрии, отставание роста плода по данным ультразвуковой биометрии, снижение сывороточной ак-

тивности специфического плацентарного изофермента глутаматдегидрогеназы, обнаружение признаков гипоксии внутриутробного плода при проведении кардиотокографии и по показателям гуанина+ксантина в крови.

В контрольной группе 14 (46,7%) женщин были первобеременными и первородящими. У 16 (53,3%) повторнобеременных и повторнородящих имели место 2 и более прерывания беременности по желанию женщин. У 32 (20%) пациенток в анамнезе наблюдались воспалительные заболевания органов малого таза. В основной группе первобеременные и первородящие составили 47,4% (16 женщин). У 18 (52,6%) повторнобеременных и повторнородящих имели место 2 и более прерывания беременности по желанию женщины. У 10 (29,4%) пациенток основной группы в анамнезе были воспалительные заболевания органов малого таза. По возрасту, индексу массы тела, паритету беременностей и родов, соматическому и акушерско-гинекологическому анамнезу пациентки обследуемых групп были сопоставимы. Критериями исключения из исследования являлись декомпенсированные формы соматических заболеваний, многоплодная беременность, декомпенсированная ПН, антенатальная гибель плода, отсутствие информированного согласия женщины участвовать в исследовании. Для большей объективности полученных данных деление на группы проводили до биохимического исследования плаценты. Все пациентки наблюдались в женской консультации по месту жительства и в консультативной поликлинике ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» по программе «Акушерский мониторинг», предусматривающей расширенный протокол обследования. Беременные были родоразрешены в родильном отделении института.

Материалом исследования служили плаценты, взятые сразу после родов в сроке 39-40 недель при соблюдении холодового режима. Из гомогенатов плаценты методом дифференциального центрифугирования, разработанным для этой ткани, выделяли мембраны микроворсин синцитиотрофобласта [3]. Супернатант после ультрацентрифугирования в градиенте сахарозы при 110 тыс.g содержал цитоплазматические белки. Чистоту фракций проверяли микроскопически, а также по активности маркерных ферментов (5'-нуклеотидазы, Na+K+–АТФазы).

Цитоплазматические и мембранные (после последовательной солюбилизации растворами детергентов) белки разделяли методом электрофореза в полиакриламидном геле (ПААГ), используя прибор Protean II xi Multi-Cell («Bio-Rad», США). Количественную оценку электрофореграмм после окрашивания кумасси бриллиантовым голубым R-250 проводили на денситометре «Camag» TLC Scanner II» (Швейцария) с интегратором фирмы «Hewlett Packard» (США). Для выявления природы белков часть гелей окрашивали пиронином Г (нуклеотпротеины), суданом черным (липопротеины) и реактивом Шиффа (гликопротеины).

Гель-хромотографию цитоплазматических белков проводили на колонках с сефадексом G-200. Для определения молекулярных масс белков колонки калибровали коммерческими препаратами белков с известными молекулярными массами (от 12,5 до 420 кДа).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью лицензионного пакета программ Statistica (версия 5.1. фирмы StatSoft. Jnc.). Достоверность различий между сравниваемыми показателями определяли по критерию Стьюдента (t-критерий) и его аналогу для непараметрических распределений – критерию Манна-Уитни. Результаты оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о высокой гетерогенности как цитоплазматических, так и мембранных белков плаценты. По данным одномерного электрофореза в ПААГ цитоплазматические белки синцитиотрофобласта женщин контрольной группы представлены 24-26 фракциями (рис.1). Четыре фракции по ЭФ- подвижности (Rm) подобные преальбуминам сыворотки крови (0,6-1,0) содержат 0,96±0,01 мг/г ткани. Область альбуминов представлена двумя фракциями с количеством белка 5,02±0,03 мг/г ткани. В области α-глобулинов (0,39-0,35) выявлено 3 фракции, содержащие 2,9±0,02 мг/г ткани. В зоне трансферринов обнаруживаются 2 фракции (0,23-0,25) с количеством белка около 2,9±0,01 мг/г ткани. Посттрансферриновая зона белков включает в себя 5 фракций, каждая из которых содержит 1-1,5 мг/г ткани. Область белков с ЭФ-подвижностью гаптоглобинов (0,05-0,10) состоит из 4 фракций, суммарное количество белка в которых равно 6,5±0,03 мг/г ткани. В зоне белков, обладающих ЭФ-подвижностью макроглобулинов (в том числе γ-глобулинов) располагается 4 фракции с содержанием белка 7,2±0,06 мг/г ткани.

Сопоставление содержания белков в плаценте, взятой после родов в 39-40 недель, с полученными нами данными в более ранние сроки гестации [4] свидетельствует о достоверном снижении в доношенной плаценте уровня белков преальбуминовой, альбуминовой и α-глобиновой областей и повышении содержания слабо мигрирующих белков γ-глобулиновой зоны. Это, очевидно, имеет определенный биологический смысл и связано с уменьшением в указанный период потребности плаценты в пластическом материале и в то же время с необходимостью повышения иммунокомпетентности плода перед его рождением.

Для белков плаценты характерно образование комплексов с различными небелковыми соединениями. Специфическая окраска ПААГ позволила выявить в спектре цитоплазматических белков наличие нуклео-, липо- и гликопротеинов. Особенно широко в синцитиотрофобласте ворсин представлены углеводно-белковые комплексы, обнаруживающиеся почти во всех ЭФ-зонах, что, вероятно, связано с их важной ролью в осуществлении функций плаценты. Причем весьма много гликопротеиновых фракций выявлено и среди белков плазматических мембран, где они в значительной степени обеспечивают межклеточные контакты, необходимые для полноценного функционирования органа.

Одним из показателей разнокачественности физико-химических свойств белков плаценты является распределение их по молекулярным массам. Результаты проведенных нами исследований показали, что при гельхроматографии цитоплазматических белков плаценты на колонках сефадекса G-200 обнаруживаются три пика с максимумами оптической плотности, соответствующими значениям молекулярной массы 330 кДа, 85 кДа, 22 кДа и относительным содержанием белка в них 63%, 26% и 11% (рис. 2).

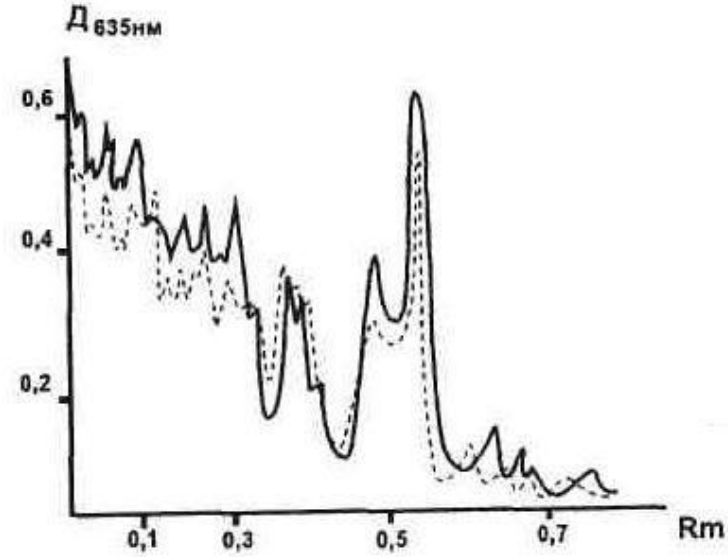

Рис. 1. Денситограммы цитоплазматических белков синцитиотрофобласта при физиологической (–––) и осложненной (- - -) беременности.

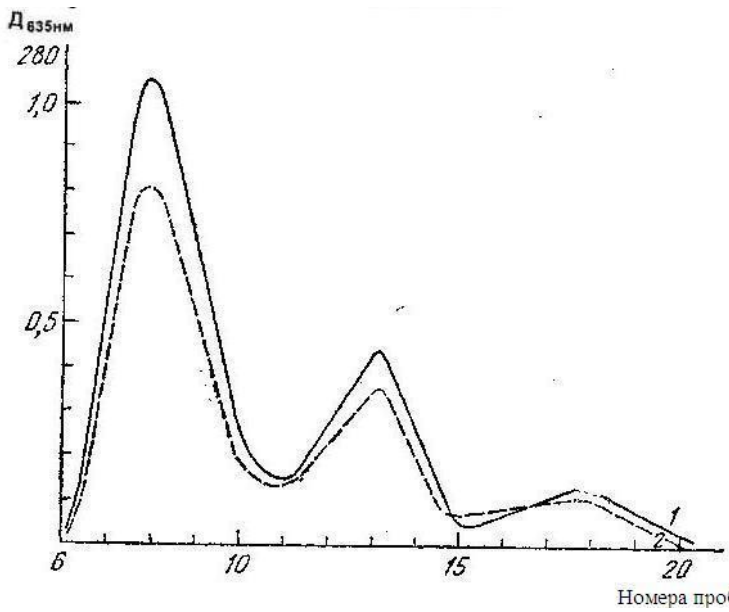

Рис. 2. Профили гель-хроматографии на сефадексе G-200 цитоплазматических белков синцитиотрофобласта при физиологической (––––) и осложненной (- - -) беременности.

Последующее разделение белков из разных гель-хроматографических фракций методом электрофореза в ПААГ позволило обнаружить в них зоны белков с одинаковой ЭФ-подвижностью. Такое несоответствие между молекулярной массой (по данным гель-хроматографии) и ЭФ-подвижностью в ПААГ можно объяснить тем, что некоторые цитоплазматические белки находятся в виде надмолекулярных комплексов, частично диссоциирующих при электрофорезе.

Что касается белков плазматических мембран ворсин синцитиотрофобласта, то их спектр также достаточно гетерогенен (рис.3). Белки, экстрагированные тритоном Х-100 (общее содержание 32,1±1,8 мг/г ткани), разделяются в ПААГ на 12-13 фракций, расположенных в зонах с ЭФ-подвижностью от 0 до 42. Дальнейшая обработка мембранных белков (не экстрагируемых тритоном-100) раствором додецилсульфата натрия способствовала дополнительной солюбилизации еще 20% белков (22,3±±1,2 мг/г ткани), которые разделялись на 9-10 фракций (ЭФ от 0 до 0,4). Относительное количество белка во фракциях с аналогичной подвижностью в образцах, солюбилизированных различными детергентами, значительно отличается. Очевидно, такая ситуация объясняется тем, что использованные детергенты в соответствии с особенностями их структуры солюбилизируют из мембранных препаратов плаценты белки с разными физико-химическими свойствами.

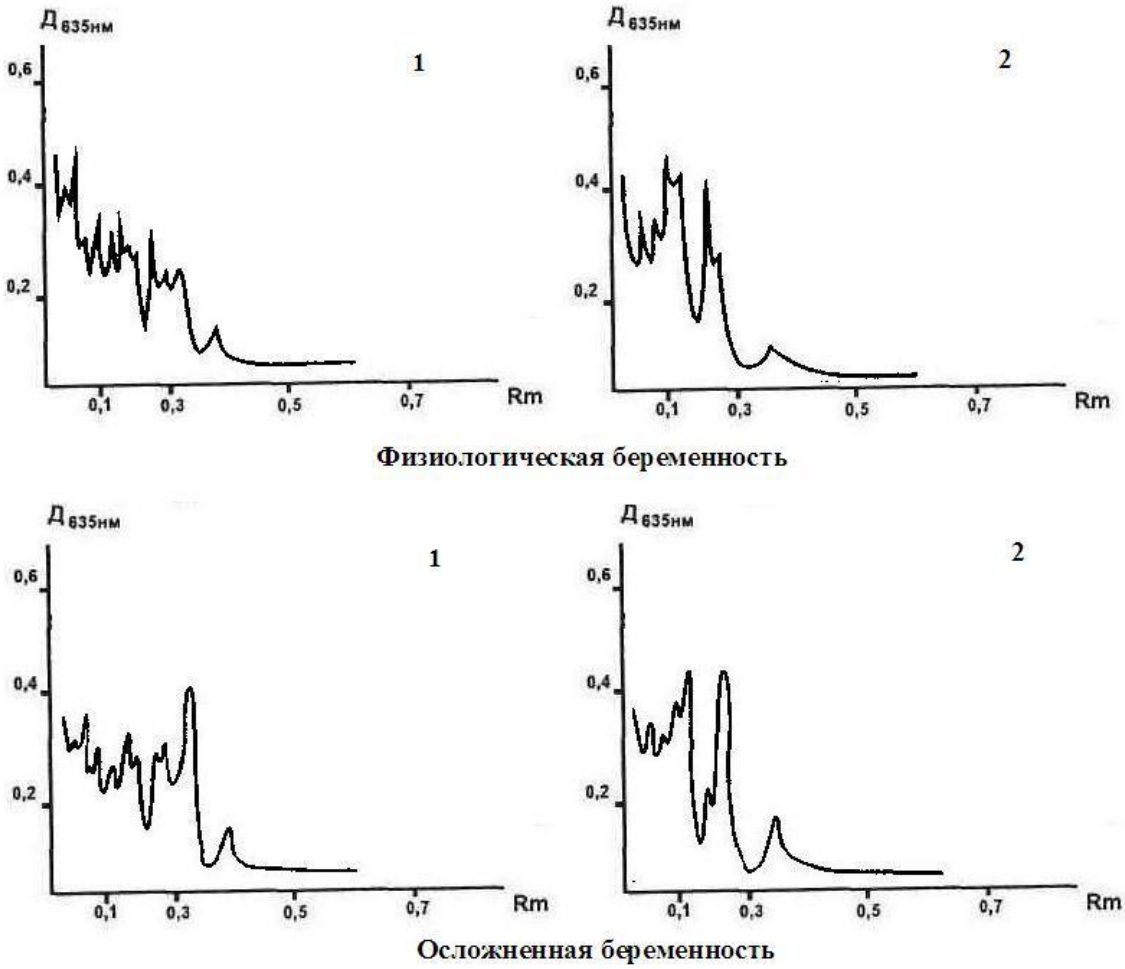

Рис. 3. Денситограммы мембранных белков синцитиотрофобласта, экстрагированных тритоном Х-100 (1) и додецилсульфатом натрия (2), при физиологической и осложненной беременности.

При беременности, осложнившейся ПН, содержание цитоплазматических белков синцитиотрофобласта снизилось на 21%. Число фракций на электрофореграммах при ПН не отличается о такового в контрольной группе, однако относительный уровень белка и ЭФ-подвижность отдельных фракций претерпевают определенные изменения. Так, содержание белка в максимально мигрирующей фракции уменьшается в среднем на 40% ($p<0,01$), ЭФ-подвижность снижается с 0,80±0,01 до 0,77±0,01. Уменьшение количества белка на 32% ($p<0,05$) при осложненной беременности имеет место и во фракции, аналогичной альбумину. Для белков с подвижностью α1-глобулинов, напротив характерно повышение содержания (на 45%, $p<0,05$). Такая же направленность динамики установлена и для белков посттрансферриновой зоны: их относительное количество возрастает в среднем на 34% ($p<0,05$). Содержание трансферринов и медленно мигрирующих гаптоглобинов, подобно уровню белков преальбуминовой и альбуминовой зон, снижается на 36% ($p<0,05$) и 41% ($p<0,01$) соответственно относительно контрольных показателей.

Антиоксидантные функции гаптоглобина и трансферрина позволяют полагать, что снижение их содержания вносит определенный вклад в нарушение баланса про- и антиоксидантов в фетоплацентарной системе, в усиление хронической гипоксии и развитие окислительного стресса, имеющих место при ПН [5]. Уменьшение количества альбумина, очевидно, будет отрицательно сказываться на динамике роста плода, способствуя развитию у него гипотрофии.

Наряду с изменениями электрофоретического спектра цитоплазматических белков синцитиотрофобласта модифицируется и профиль их гель-хроматограмм (рис.2). Снижается уровень белков первого пика с молекулярными массами выше 300 кДа (особенно в области «стартовых» нуклеопротеинов) и повышается количество белковых фракций в низкомолекулярной зоне (мол. массы ниже 60 кДа) третьего хромотографического пика, что, по-видимому, указывает на возможность диссоциации белковых комплексов, характерных для нормально развивающейся плаценты. Модификация затрагивает и ЭФ-подвижность: высокая анодная подвижность ряда фракций второго и третьего пиков при ПН уменьшается, что подтверждает изменения не только количественных, но и качественных характеристик цитоплазматических белков, свидетельствующие о нарушении физико-хими-

ческих свойств и, следовательно, биологических функций белков.

Развитие ПН сопровождается также изменениями белкового компонента плазматических мембран ворсин синцитиотрофобласта. Содержание мембранных белков, экстрагированных тритоном Х-100, снижается по сравнению с контрольной величиной на 22,6% и составляет 24,8±1,4 мг/г ткани (p<0,05), для белков, экстрагированных додецилсульфатом натрия, снижение содержания составляет 27,2% (16,2±1,1 мг/г ткани). Наряду с абсолютным уменьшением содержания мембранных белков изменяется соотношение между уровнем белков, солюбилизированных разными детергентами. Перераспределение белков при их экстракции, очевидно, свидетельствует о модуляции гидрофобных взаимодействий в белково-липидных компонентах мембран.

Определенные отличия обнаружены и в содержании мембранных белков в отдельных фракциях, а также в ЭФ-подвижности некоторых их них (рис.3). Уровень высокомолекулярных белков тритонового экстракта с наименьшей ЭФ-подвижностью (мол.масса 250 кДа) снижается на 25%, а белков с наибольшей анодной подвижностью (мол. масса 25-30 кДа) увеличивается в 1,5 раза относительно аналогичных данных при нормальной гестации. При этом установлено отсутствие одной белковой фракции в зоне белков с молекулярными массами 150-160 кДа. Для спектра белков, экстрагированных додецилсульфатом натрия, также имеет место более чем двукратное повышение содержания «быстрых» низкомолекулярных фракций и уменьшение количества стартовых белков. Подвижность в ПААГ одной из фракций, равная в норме 0,12±0,01, увеличивается до 0,15±0,01. Уменьшение содержания белков в медленно мигрирующих высокомолекулярных фракциях, очевидно, свидетельствует о дезагрегации белковых ассоциатов мембранных структур плаценты. Сдвиги в белковом составе мембран плаценты могут быть вызваны различными причинами, в том числе усилением атакуемости пептид-гидролазами, которое имеет место при ПН [6]. Обнаруженные изменения, по-видимому, являются молекулярной основой нарушений транспортных функций плаценты, особенно активного транспорта, сопряженного с функционированием определенных ферментативных систем. Как показали наши исследования, наряду со структурными перестройками мембран плаценты уменьшается активность мембраносвязанного фермента Na+, K+ –АТФазы [7]. Известно, что натрий-калий-зависимая транспортная система, представленная в плазматических мембранах синцитиотрофобласта и зависящая от активности этого фермента, обеспечивает значительный объем межклеточного перехода веществ, прежде всего, аминокислот [8]. Необходимо учитывать, что изменение состава и структуры мембран существенно модифицирует ответ клетки на те или иные воздействия за счет регуляции не только ферментативной активности, но и характера рецепции. Поэтому можно полагать, что нарушение баланса биоактивных клеточных компонентов в плаценте при ее недостаточности зависит как от нарушения их продукции [9], так и от изменения чувствительности рецепторов на уровне узнавания и связывания биорегуляторов, вызванного модификацией мембран. Очевидно, что повреждение нативного состояния клеточных мембран плаценты в результате модификации их белков, ухудшает обмен веществ в фетоплацентарной системе и нарушает процессы роста и развития плода.

Заключение

Резюмируя полученные данные можно заключить, что при ПН происходят значительные изменения в белковом спектре цитоплазмы и плазматических мембран ворсин синцитиотрофобласта, которые могут явиться молекулярной основой метаболических и, как следствие, функциональных нарушений в плаценте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стрижаков А.Н., Тимохина Т.Ф., Баев О.Р. Фетоплацентарная недостаточность: патогенез, диагностика, лечение // Вопр. гин. акуш. и перинатол. – 2003. – Т.2, N 2. – С. 53–64.
2. Сидорова И.С., Макаров И.О. Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности. – М.: МИА, 2005.– 296 с.
3. Smith N.C., Brush M.G., Luckett S. Preparation of human placental villous surface membrane // Nature. –1974. – Vol. 252. – P. 302-303.
4. Pogorelova T.N., Gunko V.O., Linde V.A., Elzhorukaeva Zh.A. The impact of the modification of composition and physicochemical properties of placental proteins on the development of preterm labor // J. Perinat. Med. – 2013. – Vol.41. – P.638.
5. Ванько Л.В., Сафронова В.Г., Матвеева Н.К., Сухих Г.Т. Оксидативный стресс в генезе акушерских осложнений. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2010. – 264 с.
6. Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Друккер Н.А., Крукиер И.И., Аллилуев И.А. Усиление активности пептидгидролазных систем плаценты как фактор развития осложненной беременности // Мат. VII международного конгресса по репродуктивной медицине. – Москва, 2013. – С. 199-201.
7. Погорелова Т.Н., Линде В.А. Метаболизм плаценты и молекулярные механизмы его регуляции. Клинико-экспериментальное исследование. – LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012. – 200 с.
8. Hoeltzli S.D., Kelley L.K., Moe A.J., Smith C.H. Anionic amino acid transport systems in isolated basal plasma membrane of human placenta // Am. J. Physiol.–1990.–Vol.259.–P.C47–C55.
9. Крукиер И.И., Погорелова Т.Н. Продукция сосудисто-эндотелиального фактора роста и эндотелина в плаценте и пуповине при нормальной и осложненной беременности // Бюл. экспер. биол. и мед.- 2006. -N 2.- С. 177-179.

ПОСТУПИЛА 27.07.2013

УДК 612.822-001-07:616-005.4-07

Н.Н.Попова, А.В. Орлов, Г.В. Смолянинов, Е.О. Шкотова

ДИАГНОСТИКА ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ЦНС НОВОРОЖДЕННОГО

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии,
Акушерско-гинекологический отдел
Россия, 344012, г.Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail: vytamynka@mail.ru

Цель: определить диагностическую значимость допплерометрии во взаимосвязи с нейроспецифическими соединениями в течении раннего неонатального периода в зависимости от тактики родоразрешения.

Материалы и методы: обследованы 65 беременных и новорождённых. Ретроспективно разделены на три клинических группы, сформированные по окончательному диагнозу неонатологов у новорождённых. У беременных перед родами проводилось допплерометрическое исследование.

Результаты: при прогрессирующей гипоксемии происходит дилатация СМА плода, приводящая к повышению оксигенации ткани мозга плода и повышению специфических маркёров неврологических нарушений.

Заключение: определение нейроспецифических белков в крови пуповины новорождённых является ранним способом выявления поражения ЦНС, позволяющим своевременно диагностировать патологические состояния и прогнозировать отсроченную манифестацию церебральных нарушений независимо от способа родоразрешения.

Ключевые слова: гипоксия, нейроспецифические белки, вазоактивные пептиды, допплерометрия.

N.N. Popova, A.V. Orlov, G.V. Smolyaninov, E.O. Shkotova

DIAGNOSIS OF HYPOXIC-ISCHEMIC CENTRAL NERVOUS SYSTEM INJURIES IN A NEWBORN BABY

Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics,
Obstetrics and Gynecology Department.
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: vytamynka@mail.ru

Purpose: to determine the diagnostic value of Doppler velocimetry with reference to neurospecific compounds during the early neonatal period depending on the delivery management.

Materials and methods: 65 pregnant women and newborns were examined. They were retrospectively divided into three clinical groups formed according to neonatologists`s final diagnosis in newborns. Before delivery pregnant women had Doppler velocimetry.

Results: by progressing hypoxemia there is a dilation of the medial cerebral artery of the fetus resulting in the increase of oxygenation of brain tissue of the fetus and in the increase of specific markers of neurologic disturbances.

Conclusion: determination of neurospecific proteins in umbilical blood in newborns is an early method of detection of the central nervous system injury permitting to diagnose pathological conditions and prognosticate a delayed manifestation of brain damages on time without reference to the delivery method.

Key words: hypoxia, neurospecific proteins, vasoactive peptides, Doppler velocimetry.

Введение

Одной из основных задач современного акушерства является снижение перинатальной заболеваемости и смертности. Согласно современным представлениям большинство патологических состояний, приводящих к страданию к гибели плода и новорожденного, возникают в период внутриутробного развития. В структуре перинатальной заболеваемости и смертности на долю хронического нарушения состояния плода невыясненной этиологии приходится около половины всех случаев, а примерно 40-60% хронического страдания плода являются результатом нарушения плацентарного кровотока [1].

В России в конце XX – начале XXI веков сложилась крайне неблагополучная демографическая ситуация.

Одной из основных задач демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года является сокращение уровня материнской, перинатальной и младенческой смертности, укрепление репродуктивного здоровья населения, здоровья детей и подростков. Согласно данным Минздравсоцразвития Ростовской области, особенно неблагоприятной является ситуация с перинатальной смертностью, показатель который на протяжении многих лет остается стабильно более высоким, чем в целом по Российской Федерации. Так в 2011 году перинатальная смертность в Ростовской области составила 7,7 на 1000 родившихся живыми против общероссийского 7,16 [2].

Перинатальная смертность является одним из основных показателей уровня медицинской помощи. За последние 25-30 лет перинатальная смертность в экономически развитых странах снизилась в 4-5 раз. Наиболее низок ее уровень в Финляндии (6,4‰), Швейцарии (7,5‰), Германии (7,8‰), Японии (8,0‰), Великобритании (9,3‰).

На протяжении последних десятилетий отмечается неуклонный рост числа детей с патологией нервной системы [3]. По данным ВОЗ до 10% детей страдают нервно-психическими заболеваниями, 80% из которых имеют перинатальный генез. Это требует дальнейшего углубленного изучения отдельных звеньев патогенеза гипоксических состояний у новорожденных и разработки методов их профилактики и лечения.

Основной причиной перинатального поражения центральной нервной системы плода и новорожденного является фетоплацентарная недостаточность, возникающая в результате нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов плаценты. Не вызывает сомнения, что показатели перинатальной смертности и младенческой заболеваемости находятся в прямой зависимости от рационального ведения родов [4].

Вместе с тем вопросы централизации кровотока у плода изучены недостаточно: этапность, степень выраженности, сохранение резервных возможностей, методы их оценки – далеко не полный перечень вопросов, которые требуют изучения и клинического осмысления. В настоящее время в связи с интенсивным развитием радиоиммунологических и иммуноферментных методов диагностики открываются широкие возможности изучения роли нейропептидов (Ca2+ связывающий белок астроцитарной глии (S 100β), нейроспецифическая енолаза (NSE) в ранней диагностике гипоксически-ишемических поражений мозга плода и степени его поражения. S 100β присутствует в высоких концентрациях в глиальных и Шванновских клетках. NSE присутствует в цитоплазме нейронов и в клетках нейроэндокринной дифференцировки. При ишемии мозга происходит разрушение астроглиальных клеток в зоне ишемизации и выброс нейропептидов из некротических глиальных клеток. Мозговые белки проходят через ослабленный вследствие ишемии, гемато-энцефалический барьер и попадают в периферическую кровь [5].

Относительно недавно обнаружен эндогенный «физиологический» конкурентный ингибитор фермента NOS - асимметричный диметиларгинин (АДМА). Его инактивация осуществляется при помощи внутриклеточного фермента диметиларгинин-диметиланимогидролазы (ДДАГ), метаболизирующей его в цитруллин, выводящийся почками. Повышение уровня АДМА отмечается при снижении клубочковой фильтрации, активности ДДАГ, усилении гидролиза метилированных протеинов. Имеется связь между концентрацией АДМА в плазме крови и уровнем общей продукции NO. Аккумуляция при различных патологических состояниях ADMA существенно нарушает синтез оксида азота [6].

Цель исследования - изучение роли вазоактивных и нейроспецифических маркеров в оценке адаптационно-компенсаторных резервов центральной нервной системы плода накануне родов. Изучить уровень вазоактивных маркеров (эндотелин-1, оксид азота, ассиметричный диметиларгинин) и нейропептидов (S 100 b, NSE) пуповинной крови и крови новорожденных в раннем неонатальном периоде с учётом состояния мозговой гемодинамики плода.

Материалы и методы

При обследовании беременных использовали общепринятые методы: сбор анамнеза, жалобы, осмотр, общелабораторные исследования. При сборе анамнеза особое внимание уделялось наследственному и семейному анамнезу, паритету родов, абортов, особенностям течения постабортных и послеродовых периодов, перенесенным гинекологическим заболеваниям и оперативным вмешательствам. Обращалось также внимание на менструальную функцию, бесплодие в анамнезе, наличие у женщины соматических заболеваний, эндокринной патологии, вредных привычек, профессиональных вредностей, инфекционному статусу пациенток до наступления беременности и в течение всего периода гестации.

Особое внимание уделялось оценке мозгового и пуповинного кровотока плода накануне родов (38-40 недели беременности), а также проводился тщательный анализ предыдущих ультразвуковых и допплерометрических исследований. При поступлении беременной в родильное отделение производился допплерометрический контроль средней мозговой и артерии пуповины плода для оценки резервных возможностей плода накануне родоразрешения. Сразу после рождения производился забор крови из пуповины для определения вазоактивных пептидов (Эндотелин-1 действует преимущественно на эндотелиальные ET-B-1 рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации и проявляя свойства вазодилататора, NO оксид азота – это наиболее изученный вазодилататор, ADMA асимметричный диметиларгенин, играет важную роль в регуляции биодоступности NO и, таким образом, в регуляции функции эндотелия сосудов) [7] и нейроспецифических белков (NSE - гликолитический нейронспецифический изофермент енолазы, фермент присутствует в клетках нейроэктодермального происхождения, нейронах головного мозга и периферической нервной ткани), S100β- нейроспецифическая изоформа белка S100, является Ca2+-связывающим белком. Синтезируется глией и имеет преимущественно глиальную локализацию (цитоплазма астроцитов), а также обнаружен в синаптических структурах и телах отдельных нейронов. S100 является признанным маркером клеточной целостности астроглии [8]. Повышенные уровни S100 наблюдаются при повреждении головного мозга - травме, болезни Альцгеймера, - а также острых психотических формах шизофрении, методом иммуноферментного анализа наборами фирмы CanAg

Diagnostics (Швеция). Состояние новорождённого оценивалось по шкале Апгар, проводилась оценка неврологического статуса, нейросонограмма. На 5-е сутки жизни производился забор венозной крови новорожденного для определения концентрации нейроспецифических белков (NSE, S100β).

Обработка данных осуществлялась с использованием пакетов STATISTICA версии 6.0, EXCEL 2003 с надстройкой AtteStat, MedCalc и пакетом Deductor Studio Pro версии 5.2. Достоверность полученных результатов рассчитывалась при доверительной вероятности 0,95 и точности 0,05.

Для решения поставленных задач обследованы 65 женщин, родоразрешенных через естественные родовые пути. Среди этих пациенток находились женщины с отягощённым гинекологическим, акушерским и соматическим анамнезом. Выделены 3 группы, сформированные при окончательном диагнозе неонатологов у новорожденных при выписке из родильного дома: практически здоров («N») (n=34), церебральная ишемия I степени («ЦИ-I») (n=16), церебральная ишемия-IIстепени («ЦИ- II») (n=15).

Возраст обследованных женщин составлял от 14 до 42 лет. После формирования групп производилась разработка информативных критериев оценки состояния центральной нервной системы (ЦНС) плода, основанных на изучении вазоактивных и нейроспецифических маркёров с показателями фетальной мозговой гемодинамикой для выбора времени и тактики родоразрешения.

Результаты исследования

Наши исследования начались с изучения состояния гемодинамики в средней мозговой артерии (СМА) и пуповинной артерии (aUmb) плода накануне родов. Оценка гемодинамики плода в вышеуказанных сосудах производилась с помощью систоло-диастолического отношения (СДО, S\D) (Таблица 1).

Таблица 1.

Систоло-диастолическое отношение в сосудах плода

Показатели	I группа		
	N	Церебральная ишемия I степени (ЦИ I)	Церебральная ишемия II степени (ЦИ II)
СМА	3,64 # (3,20; 3,90)	3,43 (3,10; 3,69)	3,20 ° (3,0; 3,45)
aUmb	2,10 (2,0; 2,29)	2,0 # (2,0; 2,09)	2,2 * (2,08; 2,28)

° - достоверные различия медиан (p<0,05) с подгруппой «N»
*- достоверные различия медиан (p<0,05) с подгруппой «ЦИ I»
#- достоверные различия медиан (p<0,05) с подгруппой «ЦИ II»

Из приведенных выше данных в группе обследуемых обнаружено, что при прогрессирующей гипоксемии происходит дилатация СМА плода, приводящая к повышению оксигенации ткани мозга плода. При анализе показателей СДО кривых скоростей кровотока (КСК) СМА значение 3,43 - может свидетельствовать, по нашему мнению, о так называемом пределе физиологической переносимости плода и ограниченности ресурсов в противостояние родовому стрессу.

В то же время обращает внимание отсутствие значимых изменений в артерии пуповины.

Для определения степени выраженности гипоксемического поражения ЦНС в конце II периода родов производился забор пуповинной крови новорожденного до первого его вдоха для определения уровня сосудисто-эндотелиальных факторов (Эндотелин-1 (ЭТ-1), NO, ADMA) и нейроспецифических белков (S100β и NSE). Нами выявлена прямая корреляционная связь между содержанием ЭТ-1, NO и степенью гипоксемии плода. Содержание ADMA в крови пуповины практически не изменялось и не зависело от степени гипоксемии плода (p<0,05).

Повышение концентрации NO и ЭТ-1 свидетельствует об усилении гипоксемии и напрямую коррелируют с показателями мозговой гемодинамики плода накануне родов (p<0,05).

Для определения степени выраженности гипоксемического поражения ЦНС в конце II периода родов производился забор пуповинной крови новорожденного до первого его вдоха с целью определения уровня нейроспецифических белков (S100β и NSE) (Таблица 2).

Таблица 2.

Концентрация S 100β и NSE в пуповинной крови

Белки	I группа		
	N	ЦИ I	ЦИ II
S 100β	545,40 *# (371,60; 797,80)	1428,50 °# (1242,5; 1894,25)	3360,0 °* (2987,5; 4124,0)
NSE	17,29 *# (8,06;39,54)	135,1 ° (73,99; 166,83)	115,2 ° (65,34; 131,75)

° - достоверные различия медиан (p<0,05) с подгруппой «N»
* - достоверные различия медиан (p<0,05) с подгруппой «ЦИ I»
#- достоверные различия медиан (p<0,05) с подгруппой «ЦИ II»

Как показали проведённые исследования, повышение содержания S 100β и NSE в пуповинной крови зависит от степени тяжести деструктивных процессов, повреждающих головной мозг плода, обусловленных недостатком кислорода, вызывающим изменения на уровне клетки (p<0,05).

При сравнении допплерометрических исследований беременных накануне родов и концентрации в одноименных группах нейроспецифических белков (S 100β и NSE) нами обнаружена прямая зависимость между показателями СДО КСК СМА и нейропептидов (p<0,05).

Обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о высокой диагностической значимости СДО КСК СМА в сочетании с содержанием S 100β и NSE в пуповинной крови для ранней диагностики неврологических поражений новорожденного.

В I группе обследуемых новорожденных к 5 суткам жизни при ретроспективном анализе наблюдается увеличение концентрации NSE в подгруппе «N» в 6,6 раза

и уменьшение концентрации NSE в подгруппе «ЦИ-I» в 1,2 раз и подгруппе «ЦИ-II» в 1,6 раза (Таблица 3).

Таблица 3.

Концентрация S 100β и NSE в венозной крови на 5 сутки

Белки	I группа		
	N	ЦИ I	ЦИ II
S 100β	1095,0* (797,7; 2299,0)	2246,37° (1215,75; 3293,75)	1511,19 (1253,06; 1905,97)
NSE	114,7 (50,47; 217,8)	162,12# (120,27; 221,05)	71,69* (66,65; 75,56)

° - достоверные различия медиан (p<0,05) с подгруппой «N»
* - достоверные различия медиан (p<0,05) с подгруппой «ЦИ I»
#- достоверные различия медиан (p<0,05) с подгруппой «ЦИ II»

Таким образом, можно свидетельствовать о клинической недооценке состояния новорожденных в подгруппах «N» и «ЦИ-I». По нашему мнению, у этих детей существует угроза дальнейшего развития неврологической симптоматики в течение первого года жизни. В то же время в подгруппе «ЦИ-II» своевременная диагностика неврологических нарушений позволила провести необходимую коррекцию выявленных нарушений, о чем свидетельствует динамическое снижение нейроспецифических белков (S 100β и NSE).

Выводы

Состояние мозговой гемодинамики накануне родов зависит от содержания нейроспецифических маркеров и выраженности гипоксемии.

Увеличение концентрации ЭТ-1 и АДМА в пуповинной крови является прогностически неблагополучным признаком, указывающим на усиление экспрессии гипоксемических маркеров поражения мозга плода и ухудшение мозговой гемодинамики.

Включение в алгоритм обследования беременных накануне родов допплерометрии СМА будет способствовать повышению качества наблюдения за беременными, выбору оптимального срока и метода родоразрешения, своевременному выявлению патологических состояний новорожденных.

По нашему мнению, комплексное обследование плода и новорожденного, включающее допплерометрическое обследование накануне родов и определение нейроспецифических маркеров поражения головного мозга плода при рождении и на 5-6 сутки жизни в сочетании с проведением УЗ нейросонографии для детей с клиническими признаками неврологических нарушений, позволит улучшить показатели здоровья детей первого года жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Щеплягина Л.А., Ильин А.Г. Состояние здоровья детей как фактор национальной безопасности // Российский педиатрический журнал.— 2005.— № 2.—С. 4-7.
2. Феоктистова Т.Е. Мониторинг адаптационных реакция плода в III триместре беременности, осложненных гестозом : Автореф. дис. канд. мед. наук.— Ростов на Дону, 2009. — 21 с.
3. Голосная Г.С. Изменение уровня белка S-100 у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС // Педиатрия.— 2004. — № 1.— С. 10-15.
4. Афанасьева Н.В., Стрижаков А.Н. Исходы беременности и родов при ФПН различной степени тяжести // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2004. — Т.3, № 2. — С. 7-13.
5. Gazzolo D. S100B Protein is increased in asphyxiated term infants developing intraventricular hemorrhage / D. Gazzolo, R. Di Iorio, E. Marinoni // Crit. Care Med. — 2002. Vol. 30. — P. 1356–1360.
6. Meynaar I.A. Serum neuron-specific enolase predicts outcome in post-anoxic coma: a prospective cohort study / I.A. Meynaar, H.M. Oudemans-van Straaten, P. van der Wetering // Int Care Med. — 2003. Vol. 29. — P. 189–195.
7. Викторов И.В. Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга // Вестник РАМН. — 2000. — № 4. — С. 5–11.
8. Пальчик А. Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных : руководство для врачей / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов. — Санкт- Петербург : Питер, 2000. — 224 с.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 616.155.32-94+612.648

М.Г. Пухтинская, В.В. Эстрин

ПРОФИЛАКТИКА БАКТЕРИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ КОРРЕКЦИЕЙ АПОПТОЗА Т-ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail: puhmar@mail.ru

Цель: снижение частоты развития бактериальных осложнений у новорожденных с респираторной патологией, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Материалы и методы: в рандомизированое, контролируемое, слепое клиническое исследование включено 69 новорожденных с респираторной патологией на ИВЛ, родившихся в сроке 39,2±1,1 недель, с массой 3650±421, оценкой по Апгар 2,3±1,1, без клинических признаков инфицирования, с содержанием лимфоцитов крови в раннем (AnnexinV-FITC+PI-) и позднем (AnnexinV-FITC+PI+) апоптозе свыше 9,59% и 0,56% (соответственно), распределенных на группы: пациенты I (n=39) получали чр-ГКСФ 10 мкг/кг/сутки внутривенно в течение первых 3 суток; во II группе (n=30) чр-ГКСФ не назначали. При поступлении на 3-5 сутки и в исходе заболевания методом ИФА изучали содержание Г-КСФ, ФРФ, sFas-L; субпопуляционный состав лимфоцитов крови методом проточной цитометрии на проточном цитометре Beckman Coulter Epics XL (США).

Результаты: статистический анализ результатов подтвердил снижение относительного содержания лимфоцитов с активированным Fas-рецептором (CD95) и лимфоцитов, находящихся в раннем и позднем апоптозе; увеличение стволовых клеток в периферической крови, возрастание уровня ФРФ и антиапоптогенного sFAS после введения чр-ГКСФ; снижение частоты развития септических осложнений.

Выводы: своевременная коррекция апоптоза Т-лимфоцитов крови чр-ГКСФ эффективно и безопасно профилактирует развитие сепсиса у новорожденных с респираторной патологией, находящихся на ИВЛ.

Ключевые слова: апоптоз, цитокины, сепсис, новорожденный.

M.G. Puchtinskaya, V.V. Estrin

PREVENTION OF BACTERIAL COMPLICATIONS CORRECTION APOPTOSIS OF T-LYMPHOCYTES IN NEWBORNS WITH RESPIRATORY DISEASE

Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: puhmar@mail.ru

Purpose: prevention of bacterial complications correction apoptosis of T lymphocytes with human recombinant granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF-par).

Materials and Methods: In randomized, controlled, blind clinical study included 69 neonates with respiratory pathology on mechanical ventilation who were born at term 39,2 ± 1,1 weeks, with a mass of 3650 ± 421, Apgar score 2,3±1,1, no clinical signs of infection, containing lymphocytes in early (AnnexinV-FITC + PI-) and late (AnnexinV-FITC + PI +) apoptosis than 9.59% and 0.56% (respectively) distributed in groups: patients I (n = 39) received G-CSF is a par-10 mg / kg / day intravenously for the first 3 days, in group II (n = 30) par-G-CSF was not given. On admission, for 3-5 days and in the outcome of the disease by ELISA studied the content of G-CSF, FGF, sFas-L; subpopulations of lymphocytes by flow cytometry on a flow cytometer, Beckman Coulter Epics XL (USA).

Results: Statistical analysis of the results confirmed the reduction of the relative amount of lymphocytes activated Fas-receptor (CD95) and lymphocytes repositories early and late apoptosis, increasing stem cells in peripheral blood, elevated levels of FGF and antiapoptogennogo sFAS after administration par-GCSF, decrease the incidence of septic complications.

Summary: Timely correction of apoptosis of T-lymphocytes par-G-CSF is effective and safe profilaktiruet onset sepsis in neonates with respiratory disorders who are on mechanical ventilation.

Keywords: apoptosis, cytokines, sepsis, newborn.

Введение

Одной из проблем современного здравоохранения является рождение новорожденных с тяжелой респираторной патологией (синдром аспирации, перинатальное поражение центральной нервной системы), требующей проведения продленной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [1]. Известно, что у этих пациентов по целому ряду причин и несмотря на постоянное совершенствование методов профилактики неонатального сепсиса, велика вероятность развития бактериальных осложнений [2,3]. Именно поэтому лечение новорожденных, находящихся в условиях реанимационного отделения на ИВЛ, представляет большие трудности во всем мире [2].

Из общего числа новорожденных, находящихся на ИВЛ, особого внимания клиницистов заслуживают дети с развитием нейтропении, так как снижение абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) служит неоспоримым лабораторным признаком присоединения бактериальных осложнений и вероятного неблагоприятного исхода заболевания, в том числе у потенциально излечимых пациентов [3]. Терапевтические возможности в данной ситуации достаточно ограничены, так как чаще всего инфекционные осложнения вызваны антибиотикорезистентной нозокомиальной флорой, а назначение препаратов иммуногло-

булинового ряда требует значительных финансовых затрат и не всегда приносит желаемый результат [4]. В этой связи коррекция нейтропении у новорожденных на ИВЛ человеческим рекомбинантным гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (чр-ГКСФ), о которой впервые сообщил E. R. Gillan с соавторами в 1994 году, представляет большой научный и практический интерес [5].

На сегодняшний день данные Кохрейновских обзоров подтверждают безопасность использования чр-ГКСФ в терапии септической инфекции у новорожденных при развитии нейтропении; но не подтверждают достоверного снижения летальности среди пациентов, получавших цитокинотерапию чр-ГКСФ [6].

В ходе собственных исследований по изучению патогенеза развития нейтропении у новорожденных с респираторной патологией, находящихся на ИВЛ, нами было установлено, что одной из причин ее развития является активация апоптоза Т-лимфоцитарного звена иммунокомпетентных клеток крови [7, 8, 9].

Таким образом, с разрешения этического комитета и письменного согласия родителей пациентов, проведено контролированное, рандомизированное, слепое клиническое испытание эффективности и безопасности коррекции апоптоза Т-лимфоцитов чр-ГКСФ с целью профилактики развития бактериальных осложнений у новорожденных с респираторной патологией, находящихся на ИВЛ.

Материалы и методы

В исследование включены 69 новорожденных с респираторной патологией, поступивших в реанимационное отделение на ИВЛ, родившихся в сроке гестации 39±1,1 недель, с массой тела 3650±421 грамм, с оценкой по Апгар 2,3±1,1 балла, без клинических признаков инфицирования и относительным содержанием лимфоцитов крови в раннем и позднем апоптозе свыше 9,59% и 0,56% (соответственно).

Рандомизация осуществлялась методом конвертов. Новорожденные были разделены на две группы. Пациенты I (n=39) получали чр-ГКСФ в дозе 10 мкг/кг/сутки внутривенно в течение первых 3 суток госпитализации. Дети II группы (n=30) чр-ГКСФ не получали.

Помимо стандартного клинико-лабораторного обследования пациентам при поступлении, на 3-5 сутки и в исходе заболевания определяли:

- плазменный уровень эндогенного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), фактора роста фибробластов (ФРФ), антиапоптогенного (sFas-лиганда) методом иммуноферментного анализа (ИФА) на многофункциональном программируемом счетчике для иммунологических исследований с компьютером и программным обеспечением (Victor, Финляндия), используя тест-системы фирмы Cytimmune sciences inc. (США) и Bender MedSystems GmbH (Австрия, Вена);

- субпопуляционный состав лимфоцитов крови методом однопараметрического иммунофенотипирования, используя реагенты фирмы Immunotech Beckman Coulter (США): фитц-меченные CD 3, CD 4, CD 8, CD 14, CD 19, CD 34, CD 56, CD 69, CD 71, CD 95, HLA-DR моноклональные антитела;

- относительное содержание лимфоцитов, находящихся в раннем (AnnexinV-FITC+PI-) и позднем (AnnexinV-FITC+PI+) апоптозе, методом проточной цитометрии (АннексинV+, меченный FITK и пропидиум йодид (PL+), меченный PE, Caltag, США), с учетом результатов на цитометре Beckman Coulter Epics XL (США), используя стандартные протоколы с выделением пула лейкоцитов крови путем использования лизирующего раствора OptiLyse C Beckman Coulter (США) по прилагаемому протоколу.

В исследовании основанием для постановки диагноза «сепсис» служило сочетание не менее двух симптомов системной воспалительной реакции организма (СВРО) с наличием любого гнойно-воспалительного очага, или с положительной гемокультурой, или с наличием клинических симптомов инфекции [10].

Безопасность оценивали документальным протоколированием всех побочных эффектов и динамикой лабораторных данных. Легкие случаи неблагоприятных эффектов определялись как любое изменение существующего состояния пациента, происходящее во время терапии чр-ГКСФ. Серьезное неблагоприятное воздействие - как любой опыт, предполагающий угрозу жизни или приводящий к продлению госпитализации.

В качестве маркеров эффективности чр-ГКСФ использовали уровень стволовых клеток (CD 34), абсолютное число нейтрофилов (АЧН), содержание лимфоцитов крови в раннем (AnnexinV-FITC+PI-) и позднем (AnnexinV-FITC+PI+) апоптозе, частоту развития сепсиса, длительность проведения ИВЛ и летальность.

Результаты исследования оценивали методом вариационной статистики с использованием выборочного среднего, стандартного отклонения, средней квадратичной ошибки, доверительных интервалов, медианы и ошибки медианы. Для подтверждения достоверности различия отдельных выборок использовали непараметрический критерий Вилкоксона. Абсолютный и относительный риск развития неонатального сепсиса и летального исхода оценивали методом построения четырехпольных таблиц. Сравнительный анализ длительности ИВЛ в обеих группах анализировали построением графиков Каплана-Мейера. Достоверность полученных результатов оценивали критерием Гехана-Вилкоксона. Достоверность предположений подтверждали посредством точного теста Фишера-Ирвина при 5% уровне значимости в отношении двухсторонней альтернативы. Статистическая мощность исследования составила 80% ($\alpha \leq 0,05$). В исследовании общие статистические показатели определяли используя Excel-2000; для оценки достоверного различия выборок и вида распределения эмпирических данных применяли пакет прикладных программ «Мегастат». Для оценки долей по методу Фишера-Ирвина и расчета мощности исследования использовали пакет Statistica-6.

Результаты и обсуждение

При поступлении в отделение, помимо высокого содержания лимфоцитов, находящихся в раннем и позднем апоптозе, у всех пациентов отмечались повышенное содержание лимфоцитов с ранним активационным маркером апоптоза (CD95), сниженное содержание стволовых клеток (CD34) и низкие уровни эндогенного Г-КСФ, пролиферативного ФРФ, антиапоптогенного растворимого sFas-лиганда (таблица 1). Полученные данные свидетельствовали о том, что у обследованных детей процесс альтерации иммунокомпетентных клеток превышал пролиферативную активность. То есть на момент поступления

в реанимацию эти новорожденные имели высокий риск развития нейтропении, бактериальных осложнений и неблагоприятного исхода заболевания [11].

Не случайно в представленном исследовании во II группе у 27 пациентов к 3-5 суткам госпитализации было отмечено развитие нейтропении 2,32±0,41кл/мм^3; отмечались динамическое нарастание относительного содержания лимфоцитов в апоптозе, снижение уровня эндогенного Г-КСФ и CD34 (p<0,05). Диагноз сепсис был подтвержден у 25 детей, 16 из которых погибло.

К 3-5 суткам у пациентов, получивших чр-ГКСФ, статистически значимо снизилось содержание лимфоцитов с активированным Fas-рецептором (CD95) и лимфоцитов, находящихся в раннем и позднем апоптозе; повысилось содержание стволовых клеток, вырос уровень ФРФ и антиапоптогенного sFAS-L (таблица 1). Кроме того, отмечался кратковременный лейкоцитоз со снижением лейкоцитов в гемограмме до нормальных значений после окончания курса терапии чр-ГКСФ. Однако в нашем исследовании не выявлено статистически значимого увеличения эндогенного Г-КСФ. Вероятно, вводимый рекомбинантный аналог Г-КСФ полностью связывался с поверхностными мембранными белками клеток.

У всех пациентов этой группы течение заболевания не осложнилось развитием сепсиса. Не отмечено каких-либо клинических или лабораторных признаков неблагоприятного воздействия препарата на организм новорожденного. Летальные исходы (4) не имели связи с терапией чр-ГКСФ, что было подтверждено клинико-лабораторным обследованием и результатами патологоанатомического вскрытия. Сократилась длительность проведения ИВЛ (p<0,05).

Таблица 1

Статистическая значимость различий некоторых иммунологических показателей крови у новорожденных с респиратоной патологией на ИВЛ до и после терапии чр-ГКСФ

1 сутки	CD34 (%)	CD95 (%)	Annexin VFITC+PI- (%)	Annexin VFITC+ PI+ (%)	К-во лейкоцитов /л	АЧН	Г-КСФ (пг/мл)	sFas-L (пг/мл)	ФРФ (пг/мл)
Медиана	0,2	9,8	16,1	1,3	6,8	183,0	2,4	1135,0	15,1
1 квартиль	0,1	5,6	13,7	0,9	5,2	87,6	0,5	805,0	10,1
3 квартиль	0,3	11,7	21,3	2,4	10,1	440,7	15,8	2627,5	20,5
3-5 сутки	CD34 (%)	CD95 (%)	Annexin VFITC+PI- (%)	Annexin VFITC+ PI+ (%)	К-во лейкоцитов /л	АЧН	Г-КСФ пг/мл	sFas- L пг/мл	ФРФ пг/мл
P	0,001	0,00048	8E-05	7,8E-05	8,4E-05	0,0002	0,31	0,00015	0,00048
Медиана	0,5	4,5	7,8	0,1	11,6	490,7	2,1	6360,0	31,8
1 квартиль	0,3	2,9	5,5	0,1	9,7	360,3	1,5	5705,0	24,7
3 квартиль	0,7	5,3	9,6	0,4	18,1	746,3	4,3	9040,0	47,0

Выводы

У новорожденных с тяжелой респираторной патологией чр-ГКСФ не только увеличивает содержание зрелых активных нейтрофилов в периферической крови, но и снижает негативную активацию иммунокомпетентных клеток, нормализует процесс апоптоза, активирует клеточную пролиферацию и усиливает антиапоптогенную активность.

Своевременная коррекция апоптоза Т-лимфоцитов крови чр-ГКСФ эффективно и безопасно профилактирует развитие сепсиса у новорожденных с респираторной патологией, находящихся на ИВЛ.

Новорожденных с респираторной патологией на ИВЛ, имеющих при поступлении в отделение реанимации высокое содержанием лимфоцитов в раннем (более 9,59%) и позднем (более 0,56%) апоптозе, следует относить к группе риска по развитию нейтропении и бактериальных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стародубов В.И., Цыбульская И.С., Суханова Л.П. Охрана здоровья матери и ребенка, как приоритетная проблема современной России // Современные медицинские технологии. – 2009. – №2. – С. 11-16.2.
2. Антонов А.Г., Володин Н.Н., Гребенников В.А. и др. Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом: Метод. рекомендации. - М.: Б. и., 2002. - С. 14 -18.
3. Дементьева Г.М. Пульмонологические проблемы в неонато-

логии // Пульмонология.- 2002. - № 12.- С. 6 -12.
4. Gessler P., Luders R., Konig S. et al. Neonatal neutropenia in low birthweight premature infants // Am. J. Perinatol. - 1995. Vol.12. - P. 34-38.
5. Gillan E.R., Christensen R.D., Yu Suen et al. A randomized, placebo–controlled trial of recombinant human granulocyte colony–stimulating factor administration in newborn infants with presumed sepsis: significant induction of peripheral and bone marrow neutrophilia // Blood. – 1994. –Vol. 84. – P. 1427–1433.
6. Carr R., Modi N., Doré C. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections. // Cochrane Database Syst Rev. 2003; (3).
7. Эстрин В.В., Пухтинская М.Г., Ефанова Е.А. Профилактика и терапия бактериальных осложнений рекомбинантным гранулоцитарным колониестимулирующим фактором у новорожденных в критических состояниях. – Ростов-на-Дону: Изд. Феникс, 2007. – С. 64-69.
8. Пухтинская М.Г., Эстрин В.В. Критерии назначения чр-ГКСФ новорожденным с РДС. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. - № 6. – С. 11-12.
9. Manroea B.L., Weinberg A.G., Rosenfeld C.R., Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells // J. Pediatr. – 1979. – Vol. 95. – P. 89–98.
10. Исаков Ю. Ф., Белобородова Н. В. Сепсис у детей.- М.: Изд. Мокеев, 2001. - С. 44-45.
11. Эстрин В.В., Пухтинская М.Г., Ефанова Е.А. Профилактика и терапия бактериальных осложнений рекомбинантным гранулоцитарным колониестимулирующим фактором у новорожденных в критических состояниях. – Ростов-на-Дону: Изд. Феникс, 2007. – С. 154-199.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 612.014.4+618.2:618:36:618.29+618.3

Н.А. Рогова, Т.Л. Боташева, А.В. Черноситов, Л.В. Каушанская, Е.М. Александрова

ОСОБЕННОСТИ СЕЗОННЫХ БИОРИТМОВ РАЗЛИЧНЫХ ЗВЕНЬЕВ СИСТЕМЫ «МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД» В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕЕ СТЕРЕОФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail:secretary@rniiap.ru

Цель: изучение сезонной периодичности возникновения стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса, массы тела новорожденных, хроноструктуры мезоритмов контрактильной активности правых и левых отделов матки.

Материалы и методы: ретроспективно проанализированы 2215 обменных карт и историй родов женщин. Изучен характер течения беременности, родов, весо-ростовые показатели новорожденных, протоколы ультразвукового исследования, механогистерографическое исследования матки.

Результаты: обнаружено, что частота встречаемости угрозы преждевременных родов, а также двустороннего паттерна маточной активности, характерного для нее, имела период 7 мес. Увеличение числа крупных детей отмечалось осенью и зимой, в летний период чаще рождались дети с низкой массой тела.

Заключение: факторы внешней среды, меняющиеся в различные сезоны года, через эпифизарно-гипоталамические и центропериферические взаимоотношения влияют на функциональные процессы в различных звеньях функциональной системы «мать-плацента-плод», способствуют инициации маточной активности, могут ускорять или замедлять процессы созревания плода, влиять на период подготовки организма к родам и характер самих родов.

Ключевые слова: физиологическое и осложненное течение беременности, сезонные биоритмы, функциональная система «мать-плацента-плод», плацентарная латерализация.

N.A. Rogova, T.L. Botasheva, A.V. Chernositov, L.V. Kaushanskaya, E.M. Alexandrova

PECULIARITIES OF SEASON BIORHYTHMS IN DIFFERENT PARTS OF FUNCTIONAL SYSTEM MOTHER-PLACENTA-FETUS IN DEPENDENCE ON ITS STEREOFUNCTIONAL ORGANIZATION IN PHYSIOLOGICAL AND COMPLICATED PREGNANCY

Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: secretary@rniiap.ru

Purpose: studying seasonal periodicity of stereoisomerism of uteroplacental complex, the dynamics of body weight of infants, studying the chronostructure of mezorhythms of contractive activity of right and left parts of the uterus.

Material and Methods: We analyzed 2215 pregnancy stories and birth stories retrospectively. We analyzed the pregnancy flow and childbirth peculiarities, weight and growth rates of newborns. the results of mechanohysterographic of the uterus contractive activity, ultrasound investigation was also taken into account.

Results: Duration of seasonal biorhythms Increase in the number of women with uterine activity, both its localized homogeneous forms, and bilateral generalized contractions (typical for preterm labor), occurred every 7 months. . The increase in the number of large children was observed in autumn and winter, in summer more children were born with low birth weight.

Summary: Environmental factors, varying in different seasons of the year, affect functional processes in the various parts of a functional system «mother-placenta-fetus» through the epiphyseal-hypothalamic and central-peripheral relationships, promoting the initiation of uterine activity, accelerating or decelerating the process of maturation of the fetus, and can also influence the periods of preparedness the body for labor and birth character themselves.

Key words: physiological and complicated pregnancy, season biorhythms, functional system mother-placenta-fetus, placental lateralization.

Введение

Профилактика и своевременная диагностика гестационных осложнений базируется на понимании основных механизмов функционирования системы «мать-плацента-плод» [1]. Взаимоотношения всех ее элементов имеют континуумный характер и манифестируются пространственно-временными характеристиками, которые в подсистеме «мать» про- являются латеральным поведенческим профилем, а в маточно-плацентарно-плодовом комплексе - асимметричным расположением плаценты и асимметрией контрактильной активности матки [1,2,3]. От пространственного соотношения исходных морфофункциональных асимметрий материнского организма (латерального поведенческого профиля) и гестационной асимметрии – в частности, латерализации плаценты, в значительной степени зависит течение беременности и исходы родов [1]. Временная организация функций различных звеньев функциональной системы «мать-плацента-плод» находит свое отражение в биоритмах различной периодичности, в том числе окологодовых (циркануальных) или сезонных [4]. Циклические изменения различных факторов внешней среды (температуры, напряженности магнитного поля, продолжительности светового дня), вызывают значительную перестройку в деятельности женского организма, влияющие на функциональное состояние системы «мать-плацента-плод» [5]. Так, интенсивность энергетического обмена больше в зимне-весенний период по сравнению с летом, а теплоотдача с поверхности кожи имеет обратную направленность [6]. В зависимости от сезона года отмечается значительная разница температурной реакции организма на тепловую или холодовую нагрузку [5]. Устойчивость по отношению к тепловым нагрузкам повышается летом и снижается зимой. Имеются данные о сезонных колебаниях в нейроэндокринной системе: так активность симпато-адреналовой системы максимальна в зимние месяцы, а активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы - в весенние [7]. Сезонным биоритмам принадлежит ведущая роль в регуляции процессов размножения у большинства биологических видов [8], периодичности наступления родов [9].

Цель исследования: изучение сезонной периодичности возникновения стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса, массы тела новорожденных, хроноструктуры мезоритмов контрактильной активности правых и левых отделов матки и частоты обнаружения акушерской патологии у женщин с осложненным течением беременности.

Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы 2215 обменных карт и историй родов женщин, наблюдавшихся по системе «Акушерский мониторинг». Анализировали характер течения беременности и родов, весо-ростовые показатели новорожденных. На основании протоколов ультразвукового исследования определяли пространственную направленность плацентарной латерализации (область преимущественного расположения плаценты относительно

сагиттальной оси матки); по результатам механогистерографического исследования контрактильной активности правых и левых отделов матки были составлены и проанализированы периодограммы маточной активности в различные сезоны года. При обработке данных применяли методы гармонического анализа и цифрового спектрального оценивания. Обработка временных рядов осуществлялась с использованием пакета STATISTICA версии 10 и EXCEL 2007, с модулем статистических расчётов, реализованным на языке VISUAL BASIC, входящего в MICROSOFT OFFICE. С их помощью были получены описательные статистики исходных временных рядов, на основе которых были смоделированы производные ряды, состоящие из усреднённых величин, которые в последующем преобразовывались в ряды Фурье при помощи дискретного временного преобразования, а затем строились диаграммы спектра и начальных фаз (по сдвигу фаз гармоник с одинаковой частотой, содержащихся в кривых, можно судить о процессе, происшедшем в организме в течение времени регистрации), анализ которых лёг в основу построения моделей для данной работы.

Результаты и обсуждение

При анализе мезоритмов зачатий, нидации и развития плаценты в правых или левых отделах матки обнаружено, что между частотой зачатий с различными вариантами плацентарной латерализации отмечено фазовое смещение 3 недели. Пики акрофаз были расположены в следующей временной последовательности: амбилатеральная, правосторонняя и левосторонняя латерализация. Такой порядок сохранялся постоянно и повторялся через каждые 7 месяцев (период мезоритмов при всех формах плацентарной латерализации был постоянным). Период сезонных биоритмов зачатий с учетом фактора «пол плода» составил 2,5 месяца. Хронограммы зачатия мальчиков и девочек находились в противофазе: подъему зачатий мальчиков соответствовал спад зачатий девочек и наоборот.

Увеличение числа женщин с маточной активностью, как ее локализованных однородных форм, так и генерализованных двусторонних контракций (характерных для угрозы преждевременных родов), наступало через каждые 7 месяцев. При анализе частоты возникновения угрозы преждевременных родов период мезоритма составил 7 месяцев, тогда как нарастание частоты встречаемости плацентарной недостаточности было зафиксировано через каждые 3,5 месяца. Наибольший мезор и амплитуда мезоритма отмечены при неосложненной беременности (мезор 0,535±0,024, амплитуда 0,052). Хорошо выраженный мезоритм регистрировался и при угрозе прерывания беременности (мезор 0,262±0,029, амплитуда 0,068). Наиболее сглаженные параметры сезонного биоритма имела плацентарная недостаточность (0,068±0,018).

При исследовании сезонности темпов роста и массы новорожденных, частоты рождения недоношенных детей при различной латерализации плаценты установлено, что масса тела новорожденных уменьшалась параллельно увеличению продолжительности светлого периода суток в различные сезоны года (табл.1). Такая же закономерность отмечалась в изменениях частоты родов крупными детьми. В осеннее и зимнее время года, когда темный период суток преобладает над светлым, родилось 68,9% всех крупных новорожденных, а в весенне-летнее время года – 31,1%.

Фактор плацентарной латерализации определял наибольшие показатели массы тела у новорожденных, выношенных при амбилатеральном расположении плаценты. Снижение росто-весовых показателей отмечалось при левостороннем расположении плаценты, особенно весной и летом (табл. 1).

Таблица 1

Сезонная фотопериодичность динамики массы тела новорожденных при различной латерализации плаценты

Показатель	Плацентация	Частота патологии и различные сезоны года					
		Зима	Весна	Лето	Осень	Всего	
Число родов M±m	Правостороннее расположение плаценты	185 ± 21	165 ± 25	249 ± 25	271 ± 15	2215	
	Амбилатеральное расположение плаценты	167 ± 24	157 ± 19	194 ± 22	187 ± 23		
	Левостороннее расположение плаценты	71 ± 15	166 ± 18	191 ± 21	112 ± 15		
Средняя масса новорожденных (M±m), r	Правостороннее расположение плаценты	3740±170	3620±105	3410 ± 142	3795 ± 124	3640 ± 135	
	Амбилатеральное расположение плаценты	3800±132	3703 ± 94	3510 ± 175	3860 ± 54	3718 ± 113	
	Левостороннее расположение плаценты	3250 ± 85	3180 ± 56	2850 ± 86	3420 ± 102	3175 ± 82	
Число (%) родов крупными детьми (массой более 4000г)	Правостороннее расположение плаценты	15 (33,3)	10 (22,2)	5 (11,1)	15 (33,3)	116	45 (37,8)
	Амбилатеральное расположение плаценты	18 (37,5)	12 (25)	8 (16,7)	10 (20,8)		48 (41,4)
	Левостороннее расположение плаценты	9(39,1)	3 (13)	3 (13)	8 (34,9)		23 (19,8)

Факторы внешней среды, меняющиеся в различные сезоны года, через эпифизарно-гипоталамические и центро-периферические взаимоотношения влияют на функциональные процессы в различных звеньях функциональной системы «мать-плацента-плод», способствуют инициации маточной активности, могут ускорять или замедлять процессы созревания плода, влиять на период подготовки организма к родам и характер самих родов. Можно предположить, что в условиях более длительного светового дня блокируется активность шишковидного тела и синтез мелатонина, что обеспечивает более высокую активность гипоталамических центров и, таким образом, – повышение метаболической активности в организме плода. Так, согласно данным литературы [9], частота угрозы выкидыша или преждевременных родов, а также масса плода увеличивается при укорочении светлого времени суток, но в сезон года, когда преобладает светлый период суток и когда метаболические процессы протекают более интенсивно. Существование различной периодичности в функционировании правоориентированных, левоориентированных и комбинированных типов функциональной системы «мать-плацента-плод», по-видимому, объясняется асимметрией рецепции к внешним управляющим воздействиям среды, которые зависят от регуляторной роли асимметрично расположенной гестационной доминанты в контрлатеральном по отношению к плаценте полушарии мозга [3].

Выводы:

1. Установлено, что исходная и связанная с латерализацией плаценты функциональная асимметрия сосудистых и контрактильных механизмов правых и левых отделов матки модулируется сезонными факторами и имеет периодичность 7 месяцев.

2. Масса и рост новорожденных детей, независимо от латерализации плаценты увеличивается по мере укорочения светлого времени суток в различные сезоны года. Это наиболее выражено у женщин с амбилатеральным расположением плаценты в конце осени и зимой.

3. Наименьшая масса плода отмечается у женщин с левосторонним расположением плаценты в летний период.

4. Увеличение частоты возникновения угрозы преждевременных родов и плацентарной недостаточности зависит от сезонного фактора с периодом 7 и 3.5 месяца, акрофазы которых приходятся на различные сезоны года и зависят от стереоизомерии функциональной системы «мать-плацента-плод».

ЛИТЕРАТУРА

1. Боташева, Т.Л. Хронофизиологические и стереофункциональные особенности системы «мать–плацента–плод» при нормальном и осложненном течении беременности: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / Т.Л. Боташева. – М., 1999.– 37 с.
2. Орлов, В.И. Межполушарная асимметрия мозга в системной организации процессов женской репродукции. Функциональная межполушарная асимметрия / Орлов В.И., Черноситов А.В., Сагамонова К.Ю. // Глава хрестоматии.- М.: Научный мир, 2004.- С.411-443.
3. Черноситов, А.В. Неспецифическая резистентность, функциональные асимметрии и женская репродукция / А.В. Черноситов. - Р/Д. : Изд. СКНЦ ВИ, 2000. - 193с.
4. Комаров, Ф.И. Хронобиология и хрономедицина / Ф.И. Комаров. - М.: Медицина, 1989. - 399 с.
5. Деряпа, Н.Р. Проблемы медицинской биоритмологии. / Н.Р. Деряпа, М.П. Мошкин, В.С. Постный. – М. : Медицина, 1985. - 208 с.
6. Меерсон, Ф.З. Адаптация к стессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшенникова - М., Медицина, 1988,- 256 с.
7. Агаджанян, Н.А. Хронофизиология хронофармакология и хронотерапия / Н.А. Агаджанян, В.И. Петров, И.В. Радыш, С.И. Краюшкин. – М.; Волгоград, 2005. –335 с.
8. Агаджанян, Н.А. Проблемы адаптации и учение о здоровье: Учеб.пособие. / Н.А. Агаджанян, Р.М. Баевский, А.П. Берсенева - М.: Издательство РУДН, 2006. - 284 с.
9. Михайленко, Е.Т. Индукция родов и их регуляция: монография / Е.Т. Михайленко, М.Я. Чернега. — Киев: Здоров'я, 1988. — 192 с.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 618.145 - 007

К.В. Слесарева, Н.В. Ермолова, В.А. Линде, Л.Р. Томай, Л.В. Колесникова, Н.Н. Скачков, И.В. Маркарьян

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, акушерско-гинекологический отдел
Россия, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43

Цель: изучить особенности клинического профиля пациенток репродуктивного возраста, страдающих наружным генитальным эндометриозом (НГЭ).

Материалы и методы: проведен анализ клинических проявлений заболевания и лабораторных исследований у 96 пациенток, из них 74 пациентки с НГЭ и 22 женщины без эндометриоза.

Результаты: Представлены данные о характере менструального цикла, перенесенных оперативных вмешательств, воспалительных заболеваниях органов малого таза и инфекций передаваемых половым путем, а также обсуждение течения настоящего заболевания.

Выводы: в клиническом профиле пациенток с НГЭ значение имеет отягощенный гинекологический анамнез в виде перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза и оперативных вмешательств.

Ключевые слова: эндометриоз, анамнез, клинический профиль.

K.V. Slesareva, N.V. Ermolova, V.A. Linde, L.R. Tomay, L.V. Kolesnikova, N.N. Skachkov, I.V. Markaryan

PECULIARITIES OF CLINICAL PROFILE OF PATIENTS OF REPRODUCTIVE AGE WITH EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Department of Obstetrics and Gynecology
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia.

Purpose: To study peculiarities of the clinical profile of patients of reproductive age suffering from external genital endometriosis (EGE).

Materials and methods: Analysis of clinical presentations of the disease and laboratory examination in 96 patients was performed, among them 74 patients had EGE and 22 patients did not have endometriosis.

Results: The data about the type of menstrual cycle, surgical interventions, inflammatory diseases of pelvic organs and venereal infections were presented and the course of this disease was discussed.

Summary: Burdened gynecological history in the form of past inflammatory diseases of pelvic organs and surgical interventions is of importance in the clinical profile of the patients with EGE.

Keywords: endometriosis, medical history, clinical profile.

Введение

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) - заболевание, характеризующееся распространением ткани эндометрия вне функционального слоя матки [1]. Это заболевание приводит к функциональным и структурным изменениям в репродуктивной системе, нередко оказывая отрицательное влияние на психоэмоциональное состояние женщины, значительно ухудшая качество жизни. По данным разных авторов, эндометриоз регистрируют у 5-70% женщин репродуктивного возраста 25-40 лет [2,3]. Частыми симптомами наружного генитального эндометриоза являются: хронические тазовые боли, дисменорея и диспареуния [4]. Для постановки диагноза эндометриоза визуальный осмотр малого таза и брюшной полости при помощи ла-

пароскопии является «золотым стандартом» в клинической практике [5,6].

По классификации различают наружный и внутренний генитальный эндометриоз. К НГЭ относятся: перитонеальный, при котором поражаются яичники, маточные связки и трубы, брюшина малого таза, и экстраперитонеальный, сопровождающийся поражением влагалища, шейки матки и наружных половых органов. Внутренний эндометриоз (аденомиоз) характеризуется поражением матки, и длительное время существовало устойчивое мнение, что он является отдельным заболеванием с другим патогенетическим развитием и клинической картиной, так как развивается в результате пенетрации железистого и стромального компонентов базального слоя эндометрия в подлежащий миометрий.

Цель исследования – изучить особенности клинического профиля пациенток репродуктивного возраста, страдающих НГЭ.

Материалы и методы

Для изучения клинического профиля пациенток репродуктивного возраста, страдающих НГЭ, анализ клинических проявлений заболевания и лабораторных исследований проведен у 96 пациенток, из них 74 пациентки с НГЭ и 22 женщины без эндометриоза (контрольная группа), проходивших обследование и лечение в отделении гинекологии ФГБУ РНИИАП с 2010 по 2012 гг. Больные были разделены на 3 клинические группы: I группу составили 28 больных с I-II стадиями НГЭ по классификации r-AFS (1985; 1996), II группу – 46 пациенток с III-IV стадиями заболевания, III контрольную группу составили 22 пациентки без эндометриоза. По основным клиническим параметрам - возрасту, жалобам, особенностям репродуктивной системы, распространенности процесса – больные с НГЭ и контрольной группах не различались. Для изучения анамнеза были собраны жалобы, данные о перенесенных заболеваниях, существующей патологии на момент обследования, наличии наследственных заболеваний, аллергии, выполненных лечебно-диагностических манипуляциях, оперативных вмешательствах. Особое внимание уделялось сопутствующим соматическим заболеваниям и стадиям процессов в настоящее время.

Расчёт необходимого числа наблюдений произведен исходя из данных «общей теории статистики» [7]. Объём выборки в представленной работе полностью соответствует диапазону получения доверительного интервала вероятности 0,95 и точности расчёта статистических показателей 0,05.

Результаты и обсуждение

Возраст женщин всех групп находился в пределах от 18 до 42 лет. Средний возраст женщин I группы составил 29,3±0,1года, II группы - 29,9±0,3 года, III группы – 27,5±0,2 года.

Менструальную функцию оценивали по таким параметрам, как возраст наступления менархе, время установления регулярного цикла, продолжительность менструального цикла. Нами обнаружено, что в группах пациенток с НГЭ наступление менархе приходилось, в основном, на период с 11 до 14 лет (у 59 из 74 пациенток). Средний возраст начала менструации у женщин I группы составил 12,9±0,11 лет, II группы - 13,5±0,19 лет, в III группе - 13±0,1лет. По нашим данным можно констатировать, что регулярность менструального цикла отмечалась у подавляющего числа пациенток и в среднем составила 28-30 дней. Результаты оценки продолжительности менструального цикла свидетельствуют о том, что средняя продолжительность менструального цикла в I группе (НГЭ I-II стадиями) составила 28,3±1,3 дня, во II группе (НГЭ III-IV стадиями) - 29,3±1,5 дня, в III группе (контрольной) - 28,3±1,4 дня. Дисменорея имела место у 49 (66,0%) больных с НГЭ с менархе, причем у 23 (82,0%) пациенток с НГЭ I-II стадиями и у 26 (57,0%) больных с НГЭ III-IV стадиями. В контрольной группе частота встречаемости дисменореи составила в 3 (13,6%) случаев, что достоверно ниже по сравнению с группами пациенток с НГЭ ($p<0,05$).

Первичное бесплодие имело место у 33 (44,6%) больных с НГЭ, причем у пациенток с НГЭ I-II стадиями в 16 (57,1%) случаях, тогда как в группе с НГЭ III-IV стадиями в 17 (37,0%). Вторичное бесплодие было обнаружено у 20 (27,0%) пациенток с НГЭ, при этом в I группе больных – у 9 (32,1%), во II группе - у 11 (24,0%). У 3 (13,6%) женщин контрольной группы проводилась стерилизация, первичное бесплодие выявлено у 16 (72,7%) пациенток. Таким образом, у больных с НГЭ преобладает первичное бесплодие. По нашим данным у 8 (28,6%) пациенток I группы имела место одна беременность, тогда как более одной беременности было только у 1 (3,6%) больной, при этом у 10 (21,7%) женщин II группы была одна беременность, а более одной - у 11 (24,0%). В III группе имело место только более одной беременности – у 3 (13,6%) Роды в срок через естественные родовые пути в анамнезе отмечены у 1 (3,6%) пациентки I группы, во II группе - у 13 (28,4%) пациенток, а в III группе у 2 (9,0%). Число медицинских абортов у пациенток I группы отсутствовали, тогда как у пациенток II группы выявлено у 8 (17,4%) случаев, а в III группе - у 2 (9,0%) пациенток.

Число неразвивающихся беременностей было одинаковым у пациенток I и II групп: 2 (7,16%) и 2 (4,3%) соответственно, тогда как в III группе они отсутствовали. А также частота самопроизвольных абортов была одинакова у пациенток с НГЭ: I группа составила 5 (17,6%) случаев, II группа – 5 (10,9%) женщин, тогда как в III группе, только у 3 (13,6%) пациенток, что достоверно ниже по сравнению с пациентками с НГЭ ($p<0,05$).

По инфекционному статусу у пациенток с НГЭ I-II стадиями (I группа) инфекции, передаваемые половым путем, (ИППП) имели место у 18 (64,2%), хронические воспалительные процессы - у 23 (82,1%) больных, тогда как во II группе пациенток с НГЭ III-IV стадиями ИППП были обнаружены у 8 (32,6%), а воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) – у 36 (78,3%) женщин, что достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). При этом гипофункция яичников развилась у 4 (14,3%) пациенток I группы и у 1 (2,2%) II группы. У пациенток III группы (контрольной) ИППП имели место у 3 (13,6%) пациенток, ВЗОМТ – у 3 (13,6%) больных. При этом гипофункция яичников развилась у 15 (68,2%) женщин. Фоновые заболевания шейки матки были выявлены у 6 (21,4%) больных с НГЭ I-II стадиями, у 16 (34,8%) пациенток с НГЭ III-IV стадиями, тогда как дисплазия шейки матки обнаружена у 1 (3,6%) пациентки I группы и у 16 (24,0%) пациентов II группы.

В контрольной группе пациенток фоновая патология

шейки матки обнаружена у 2 (9,0%), а дисплазии шейки матки – 3 (13,6%) женщин. Таким образом, у больных с НГЭ имел место неблагоприятный фон в виде наличия в анамнезе перенесенных ИППП и ВЗОМТ.

В структуре перенесенных ВЗОМТ и ИППП обращает на себя внимание высокий удельный вес дисбиоза – 23 (82,1%) пациентки I группы и 36 (78,3%) пациенток II группы, тогда как в III группе обнаружено только у 3 (13,6%) пациенток, что достоверно ниже по сравнению с группами НГЭ ($p<0,05$); уреаплазмоз и микоплазмоз у пациенток I группы обнаружен в 4 (14,3%), а у пациенток II группы в 3 (6,5%) и 4 (8,9%) случаев соответственно, что достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$), тогда как в III группе наблюдалось отсутствие данного заболевании; хламидиоз в I группе – 5 (17,8%), во III группе – 4 (8,9%) и в III группе у 1 (4,5%) пациентки; трихомониаз 5 (17,8%), 4 (8,9%) и 2 (9,1%) соответственно.

Наши данные свидетельствуют о том, что у 6 (13,0%) больных с III - IV стадиями НГЭ в анамнезе имела место лапаротомия, в 7 (15,2%) случаях – лапароскопия и в 6 (13,6%) была проведена резекция яичников, у пациенток с I-II стадиями 5 (17,9%), 1 (3,6%) и 1 (3,6%) соответственно, тогда как в контрольной группе лапаротомия выполнена у 1 (4,5%) пациентки, резекция яичников также, а лапароскопия не проводилась, что достоверно ниже по сравнению с группами НГЭ ($p<0,05$). Перенесенные ранее операции на придатках и яичниках у пациенток с III-IV стадиями НГЭ (особенно резекции яичников) являются тем неблагоприятным фоном, на котором происходит формирование НГЭ.

По экстрагенитальной патологии у пациенток с НГЭ наиболее часто встречались заболевания мочевыделительной системы в 13 (17,5%) случаях, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта - 6 (8,1%), эндокринопатии – 7 (9,5%), хронический тонзиллит отмечен у 3 (4,0%) больных. Заболевания сердечно-сосудистой системы и варикозная болезнь наблюдалось только у пациенток с III-IV стадиями НГЭ, что достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$).

Заболевания щитовидной железы были выявлены только у 3 (6,5%) пациенток II группы. ВДКН была обнаружена у 2 (7,1%) больных с I-II стадиями НГЭ. Гиперпролактинемия в стадии компенсации была выявлена у 3,6% (1) пациенток I группы и у 1 (2,2%) больной II группы. Синдром гиперандрогении в стадии компенсации и синдром поликистозных яичников (СПКЯ) имел место у 2 (7,1%) больных с I-II стадиями НГЭ.

На этапе клинического обследования особое внимание обращали на жалобы больных и данные анамнеза в сравниваемых группах. У пациенток, как правило, одновременно выявлялись 2-3 жалобы, у 51 (68,9%) больной с НГЭ имели место периодические боли перед или во время менструации, обильные, длительные менструации у 22 (29,7%), диспареуния – у 6 (8,1%).

При выполнении хирургического лечения (лапаро-, гистероскопии) нами обнаружено, что объем перитонеальной жидкости у пациенток с НГЭ составил 46,3±0,5 мл, у пациенток контрольной группы - 18 ±0,6 мл, что достоверно ниже ($p<0,05$).

Наиболее высокой (62,2%) в нашем исследовании оказалась частота эндометриоидных кист, что свидетельствует о несвоевременной диагностике эндометриоза яичников. Поверхностные очаги эндометриоза на яичниках были обнаружены в 10,8% случаев. При гистологическом исследовании у 10 (13,5%) пациенток с двусторонними эндометриомами были обнаружены желтые тела.

Обращает на себя внимание факт наличия большого количества подкапсулярных желтых тел у 23 (31,8%) пациенток с эндометриоидными кистами яичников (ЭКЯ), обнаруженными нами при лапароскопии. На брюшине малого таза эндометриоз был обнаружен в 20,4% случаев на крестцово-маточных связках, в 46,7% случаев в прямокишечно-маточном углублении, тогда как пузырно-маточное пространство имело очаги только в 11,5% случаев. Широкая связка матки была поражена очагами эндометриоза в 35,5% случаев.

Миома матки выявлена у 3 (10,7%) пациенток с НГЭ I-II стадиями и у 7 (15,2%) женщин с НГЭ III-IV стадиями. В контрольной группе обнаружена миома матки у 2 (9,0%) пациенток, что достоверно ниже ($p<0,05$). А аденомиоз был выявлен только у 7 (15,2%) пациенток с НГЭ III-IV стадиями. Гиперпластический процесс эндометрия выявлен у 13 (46,2%) пациенток I группы и у 25 (54,3%) больных II группы, тогда как в контрольной группе эта патология была обнаружена у 8 (36,4%) женщин, что достоверно ниже по сравнению с пациентками с НГЭ ($p<0,05$).

Наличие спаечного процесса разной степени нами было обнаружено у 41 (55,4%) пациентки с НГЭ, тогда как в контроль группе спаечный процесс отсутствовал, что достоверно ниже ($p<0,05$). По мере прогрессирования стадии заболевания – увеличивается степень спаечного процесса. Имеет место типичный характер спайкообразования: между яичниками и брюшиной яичниковой ямки, между брюшиной прямокишечно-маточного углубления и яичником. Обращает на себя внимание наличие выраженного спаечного процесса III и IV степени, обнаруженного нами у пациенток с III-IV стадиями НГЭ (III степень – 15,2%, IV – 28,3%), а также наблюдалась облитерация позади-маточного пространства в 17,6% случаев.

С целью верификации диагноза выполнено 18 (24,3%) биопсий яичников, 44 (59,5%) – брюшины малого таза, у 70 (94,6%) больных проведена коагуляция очагов эндометриоза, у 48 (64,9%) пациенток - удаление кист яичников (размеры кист составили от 3 до 10 см в диаметре).

Выводы

Проведенный анализ клинического профиля пациенток, страдающих НГЭ, выявил отсутствие популяционно-специфических особенностей. Обращает на себя внимание превалирование неблагоприятных исходов беременности у пациенток с НГЭ при любой стадии данного заболевания, также выявленная у большинства обследованных женщин в анамнезе высокая частота перенесенных ВЗОМТ и ИППП. Наиболее распространенными жалобами, по нашим данным, является тазовая боль. По результатам лапароскопии следует отметить высокий процент эндометриоидных кист яичников. Следует отметить, что знание особенностей клинических проявлений заболевания может помочь врачу разобраться в конкретной клинической ситуации и сократить временной промежуток между первым обращением, постановкой диагноза и последующим назначением адекватной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза /Адамян Л.В., Сонова М.М., Тихонова Е.С., Антонова С.О. // Проблемы репродукции, -2011. – N 6. - С. 78-81.
2. Линде В.А., Татарова Н.А. Эндометриозы. Патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение. – М., 2010. - 192 с.
3. Марченко Л.А., Ильина Л.М. Современный взгляд на отдельные аспекты патогенеза эндометриоза // Пробл. репрод. – 2011. – N 1. –С. 61-66.
4. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: руководство для врачей.– М.:Медицина, 2006. – 416 с.
5. Kennedy S., Bergqvist A., Charpon C. et al. ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. // Hum. Reprod. – 2005.– Vol. 20. – P. 2698-2704.
6. Fuldeore M. Surgical procedures and their cost estimates among women wiyh newly diagnosed endometriosis: a US database study / Fuldeore M., Chwalisz K., Marx S., Wu N., Boulanger L., Ma L., Lamothe K. // J Med Econ. – 2011. - Vol. 14.- P. 115-123.
7. Боярский А.Я. Общая теория статистики / Боярский А.Я., Громыко А.Г. - М.: Московский университет, 1985. - 376 с.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 616-097. 618.4: 618.1

Ж.А. Эльжорукаева

РОЛЬ АНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ РОСТА В НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. e-mail: elzhorukaeva@mail.ru

Цель: Изучить динамику продукции и рецепции ангиогенных факторов роста (эпидермального фактора роста (ЭФР), трансформирующего фактора роста-β (ТФР- β) и растворимого рецептора трансформирующего фактора роста-β (Smad-4), доказать роль мужского фактора в невынашивании беременности.

Материалы и методы: В исследование включены 180 беременных (I триместр), разделенных на 3 клинические группы. Материалом для исследования служила сыворотка крови, взятая в сроке гестации 8-10 недель беременности.

Результаты: При невынашивании беременности повышается экспрессия ТФР-β и снижается выработка Smad-4. В 60% случаев ключевую роль в невынашивании беременности играет мужской фактор.

Заключение: Для снижения риска репродуктивных потерь всем пациенткам с привычным невынашиванием беременности необходимо рекомендовать обследование супружеской пары с целью предгравидарной подготовки.

Ключевые слова: невынашивание беременности, ангиогенез, сперматогенез.

Zh.A. Elzhorukaeva

THE ROLE OF ANGIOGENIC GROWTH FACTORS IN MISCARRIAGES

Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia e-mail: elzhorukaeva@mail.ru

Purpose: To study the dynamics of production and reception of angiogenic growth factors (epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor-β (Smad-4)), to prove the role of a male factor in miscarriage.

Materials and methods: 180 pregnant women (trimester I) divided into 3 clinical groups were included in the research. The material for the research was the blood serum taken in the gestation term of 8-10 weeks of pregnancy.

Results: In case of miscarriage, the expression of the transforming growth factor-β (Σμαδ–4) δεχρεασεσ. Ιν 60% οφ χασεσ τηε κεψ ρολε ιν μισχαρριαγεσ πλαψσ τηε μαλε φαχτορ.

Summary: In order to reduce the risk of reproductive losses, it is necessary to recommend couple examination to all patients with recurrent miscarriagefor pregravid preparation.

Keywords: miscarriage, angiogenesis, spermatogenesis.

Введение

К концу XX века перинатальная медицина стала основой для улучшения здоровья будущих поколений во всех странах мира. Завершается переход от стремления снизить перинатальную смертность к главной цели – улучшению здоровья плода и новорожденного [1].

В последние годы сфера научных интересов в перинатальной охране плода сместилась к ранним срокам беременности – к первому триместру, так как именно в этот период происходит формирование фето-плацентарной системы, закладка органов и тканей плода, экстраэмбриональных структур и провизорных органов, что в большинстве случаев определяет дальнейшее течение беременности [2]. Кроме того, в более поздние сроки беременности при возникновении осложнений и наличия у женщины экстрагенитальной патологии усложняются вопросы оценки состояния фето-плацентарной системы и плода и выбор акушерской тактики.

Исследования последних лет показали, что формирование акушерских осложнений начинается с ранних сроков беременности, образуется единая, функциональная система «мать-плацента-плод», образующаяся сразу после зачатия, обеспечивающая поддержание оптимальных условий развития эмбриона и плода в организме беременной женщины [3].

Нормальное развитие функциональной системы «мать-плацента-плод», по данным литературы [4], зависит от достаточной оксигенации и обмена веществ в месте инвазии синцитиотрофобласта. По мнению автора, для этого необходима соответствующая трансформация спиральных артерий миометрия и образование новых сосудов - неоангиогенез.

Процессы неоваскулогенеза (ангио- и васкулогенез) находятся под контролем факторов роста и вазоактивных соединений [5]. В то же время отсутствие в доступной литературе систематизированных сведений о роли факторов роста в формировании акушерских осложнений в ранние сроки беременности, возможностях диагностики, профилактики и главное этиотропной терапии выявленных нарушений обосновали необходимость изучения некоторых звеньев патогенеза.

Одной из наиболее частых причин формирования хронического страдания плода являются угрожающее и начавшееся прерывание беременности, наиболее часто отмечаемые у женщин с привычной потерей беременности [6]. Следовательно, медицинская и социальная значимость проблемы невынашивания беременности, влияние ее на репродуктивное здоровье женщин ставит научные исследования в этой области в ряд важнейших задач современной фундаментальной и клинической медицины [7].

Проблема невынашивания беременности не может быть решена только в ходе гестационного процесса. В настоящее время все большее значение отводится необходимости прегравидарной подготовке супружеской пары при планировании беременности. В современной литературе есть работы, в которых отмечено, что отсутствие реабилитационных мероприятий после перенесенного случая невынашивания беременности в 50% случаев приводит к выкидышу при повторной беременности [8]. В литературе проблема прегравидарной подготовки супружеской пары при планировании беременности рассматривалась задолго до ее наступления, однако этот вопрос был направлен преимущественно на женщину, а «мужской» фактор в этих работах не учитывался [9].

Роль «мужского» фактора в генезе невынашивания беременности, перинатальной патологии изучалась в работах еще в 2000 годы [10], где показано, что отец имеет «прямое, в равной степени с матерью» отношение к самопроизвольным выкидышам.

Исключительная важность вышеуказанных факторов в процессе беременности и отсутствие достаточных знаний об их роли в формировании акушерской патологии определили цель настоящего исследования: изучить динамику продукции и рецепции ангиогенных факторов роста, доказать роль мужского фактора в невынашивании беременности.

Материалы и методы

В исследование включены 180 женщин, алгоритм обследования которых включал использование всех современных методов оценки функционального состояния плода и матери в I триместре. Пациентки были разделены на три клинические группы. 1 группу составили 60 пациенток с физиологическим течением беременности, во 2 группу были включены 60 женщин с угрозой прерывания беременности и 3 клиническую группу составили 60 пациенток с неразвивающейся беременностью.

Материалом для исследования служила сыворотка крови, взятая в сроке гестации 8-10 недель беременности. У женщин III клинической группы на момент забора крови беременность развивалась.

Все пациентки давали информированное согласие на проведение обследования. По возрасту, паритету родов, соматическому анамнезу все группы были сопоставимы. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом.

Содержание эпидермального фактора роста (ЭФР), трансформирующего фактора роста-β (ТФР- β) и растворимого рецептора трансформирующего фактора роста-β (Smad-4) определяли методом иммуноферментного анализа в соответствии с протоколами исследования фирм разработчиков. Сдача спермограммы осуществлялась после 3-5 дневного воздержания, определялись показатели согласно принятому протоколу.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием лицензионного пакета программ Statistica (версия 5.1, фирма StatSoft. Inc). Однородность дисперсий определяли с помощью критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна-Уитни. Достоверными считались различия при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Как следует из таблицы 1, в сыворотке крови обследованных женщин содержание эпидермального фактора роста, играющего ключевую роль в имплантации, росте и дифференцировке плаценты, при невынашивании беременности выше в 2 раза (II и III группы), чем при физиологической беременности. Аналогичная, хотя и менее выраженная направленность изменений имеет место и для ТФР- β, концентрация которого в группе с невынашиванием беременности в 1,8 в группе женщин с угрозой прерывания и 1,6 раз - в группе пациенток с неразвивающейся беременностью выше соответствующих величин

при физиологической беременности. Вероятно, нарушение экспрессии ТФР-β, на ранних этапах беременности приводит к нарушению процессов гестации, и может привести даже к потере беременности.

Таблица 1

Содержание факторов роста, их рецепторов и прогестерона при физиологическом течении и невынашивании беременности

Показатель/группы	Физиологическая беременность	Угроза прерывания беременности	Неразвивающаяся беременность
ЭФР, пкг/мл	160±16,1	320±22,3	320±22,2
ТФР- β, пкг/мл	114±6,5	206±16	182,4±12,9
Рецептор ТФР- β, пкг/мл	0,7±0,03	1,77±0,12	1,5±0,09
Достоверность	P<0,05	P<0,05	P<0,05

Анализ спермограмм показал, что в группе беременных с физиологическим течением беременности, в спермограмме нарушения отмечали только у 5% супругов, в группе с угрозой прерывания беременности у 63% женщин супруг имел нарушения сперматогенеза, а в группе с неразвивающейся беременностью у 85% супругов отмечали астенозооспермию. Для полноты анализа и исключения инфекционного фактора невынашивания беременности проведен мониторинг пациенток всех клинических групп на наличие инфекции (табл. 2).

Таблица 2

Инфекционный статус пациенток клинических групп

Инфекционный статус	I группа n=50		II группа n=50		III группа n=50	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дисбиоз цервикального канала	15	30	30	60	36	72
Урогенитальный хламидиоз	-	-	16	32	17	34
Трихомониаз	-	-	7	14	6	12

Анализ полученных данных позволил установить, что инфекции, передаваемые половым путем, выявлялись только у беременных II и III групп (в 46%). Урогенитальный хламидиоз являлся доминирующим заболеванием в исследуемых группах (32% и 34%). Трихомониаз встречался в 14% и 12% случаев у женщин II и III групп соответственно. Важно отметить, что дисбиоз цервикального канала наблюдался у беременных всех клинических групп.

Выводы:

- Патологическая экспрессия эпидермального и ТФР-β отмечается при осложненном течении беременности, что может свидетельствовать о нарушении процессов ангиогенеза в месте инвазии трофобласта;

- При невынашивании беременности, повышается экспрессия ТФР-β и снижается выработка Smad-4;

- В 60% случаев ключевую роль в невынашивании беременности играет мужской фактор;

- Для снижения риска репродуктивных потерь всем пациенткам с привычным невынашиванием беременности необходимо рекомендовать обследование супружеской пары с целью предгравидарной подготовки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Д.М. Значение нарушений гемодинамики в матке в генезе невынашивания беременности в I триместре / Д.М. Белоусов, Н.М. Побединский // Акушерство и гинекология. – 2006. – №4. – С. 27–31.
2. Кулаков В.И. Инфекции передаваемые половым путем: проблема настоящего и будущего // Генитальные инфекции и патология шейки матки // Клинические лекции. Под.ред. В.И. Прилепской, Е.Б. Рудановой.- Омск - ИПЦОмГМА, 2004.- С. 5-11.
3. Курцер М.А. Перинатальная смертность и пути ее снижения: Автореф. дис. д–ра мед. наук.- М.А. Курцер. – М., 2001. – 36 с.
4. Посисеева Л.В., Васильева Т.П. Компьютерные технологии на современном уровне // Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья женщин // Материалы пленума Росс.

ассоц. врачей акушеров-гинекологов. - М.: 2000.- С. 56-57.
5. Радзинский В.Е. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности / В.Е. Радзинский, А.П. Милованов. – М.: МИА, 2004. – 393 с.
6. Серова О.Ф. Предгравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности (патогенетическое обоснование, критерии эффективности) : автореф. дис. …докт.мед.наук /О.Ф. Серова. - М:, 2000.-43с.
7. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему / В.М. Сидельникова // Российский вестник акуш.–гин. – 2007. – №2. – С. 62–65.
8. Соколов Д.И. Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты / Д.И. Солколов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. 54, №3. – С.129–133.
9. Geva E. Human placental vascular development: vasculogenic and angiogenic (branching and nonbranching) transformation is regulated by vascular endothelial grouth factor–A, angiopoietin–1, and angiopoietin–2 / E. Geva, D.G. Ginzinger, C.J. Zaloudek et al. // J. Clin. Endocrinol. Vetab. – 2002. – Vol. 87, N 9. – P. 4213–4224.
10. Wulff C. Hemochorial placentation in the primate: expression of endothelial growth factor, angio–poetins and their receptors throughout pregnancy / C. Wulff, S.E. Dickson, H. Wilson, S.J. Wiegand // Biol. of Reprod. – 2002. – Vol. 66. – P. 802–812.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 616.155.32-94+612.648

В.В. Эстрин, А.В. Симонова, Е.Я. Каушанская

ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ НАСЫЩЕНИЕМ КИСЛОРОДА В ТКАНИ МОЗГА, ОПРЕДЕЛЕННЫМ МЕТОДОМ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ОКСИМЕТРИИ, И МОЗГОВЫМ КРОВОТОКОМ У ЗДОРОВЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail: anuta84@hotmail.com.

Цель: изучение корреляционных взаимосвязей между параметрами мозгового кровотока, измеренными методом доплерографии, и насыщением кислорода в мозговой ткани, определенным методом церебральной оксиметрии у здоровых новорожденных.

Материалы и методы: Исследование проведено 24 новорожденным, родившимся в родильном доме НИИ акушерства и педиатрии, с массой тела не менее 2500г., оценкой по Апгар 7-10 баллов, на сроке гестации 38-40 недель. Всем детям на 1,3,5 сутки жизни проводилась церебральная оксиметрия, измерялись скорости кровотока в мозговых артериях методом импульсной доплерографии.

Результаты: статистический анализ результатов подтвердил наличие корреляционных связей между показателями церебральной оксиметрии и импульсной доплерографии сосудов мозга.

Заключение: метод церебральной оксиметрии достоверен и может широко применяться в неонатологии.

Ключевые слова: новорожденные, мозговой кровоток, транскраниальная церебральная оксиметрия.

V.V. Estrin, A.V. Simonova, E.Ya. Kaychanskaya

RELATIONSHIP BETWEEN THE SATURATION OF OXYGEN IN BRAIN TISSUE DETERMINED BY TRANSCRANIAL CEREBRAL OXIMETRY AND CEREBRAL BLOOD FLOW IN HEALTHY NEWBORNS

Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: anuta84@hotmail.com

Purpose: To study the dynamics of production and reception of angiogenic growth factors (epidermal growth factor (EGF), traPurpose: To study the correlation relationships between the parameters of cerebral blood flow measured by Doppler and the saturation of oxygen in brain tissue, determined by the method of cerebral oximetry in healthy infants.

Materials and Methods: The study was conducted in 24 babies born in the maternity ward Institute of Obstetrics and Pediatrics, weighing at least 2500 g., Apgar score 7-10 points at 38-40 weeks of gestation. All children on 1,3,5 day of life was carried cerebral oximetry, blood flow velocity was measured in the cerebral arteries using pulsed Doppler.

Results: Statistical analysis of the results confirmed the presence of correlations between cerebral oximetry and pulsed Doppler blood vessels of the brain.

Summary: The method of cerebral oximetry is reliable and can be widely used in neonatology.

Keywords: newborn, cerebral blood flow, transcranial cerebral oximetry.

Введение

Частота патологии центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных составляет 60-80% [1]. Ключевым патогенетическим моментом в развитии всех патологических состояний ЦНС перинатального периода являются цереброваскулярные повреждения головного мозга, формирующиеся вследствие перенесенной антенатальной гипоксии и асфиксии в родах. В свою очередь, смена дефицита перфузии фазой реперфузии высокооксигенированной кровью при антеи интранатальной гипоксии приводит к формированию "оксидантного стресса", что связано с недостаточностью системы антиоксидантной защиты у новорожденных. Неадекватная реакция церебральных сосудов в ответ на гипероксию может сопровождаться региональным сосудистым спазмом, усилением ишемии или развитием феномена " неравномерной церебральной перфузии " [2,3]. Это требует внедрения новых методов диагностики и мониторинга, позволяющих в режиме реального времени контролировать оксигенацию головного мозга, что, в свою очередь, позволит прогнозировать и профилактировать развитие цереброваскулярной патологии. Бурный технический прогресс второй половины XX века позволил создать и внедрить в клиническую практику такие методы диагностики, как компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография, магнитно-резонансная томография с ангиографическими и венографическими режимами, функциональным картированием. Однако все эти методики, требующие значительных экономических вложений, высокопрофессиональной подготовки кадров, не являются скрининговыми, позволяющими врачу экстренно реагировать на изменение состояния пациента и быстро принимать верное тактическое решение. В последнее десятилетие в неонатологической практике для выявления нарушений церебральной гемодинамики широко используется методика цветного доплеровского картирования (ЦДК), позволяющая визуализировать магистральные сосуды вилизиева круга и крупные венозные коллекторы головного мозга. Однако с помощью ЦДК можно исследовать только динамические параметры кровообращения, что в полной мере не дает представления о гомеостазе мозговых структур. В настоящее время единственной доступной технологией, позволяющей своевременно обнаружить гипоксию или гипероксию мозга, является транскраниальная церебральная оксиметрия. Данный метод основан на детекции параинфракрасного излучения естественными хромофорами (оксигенированный и дезоксигенированный гемоглобин) и позволяет получить достоверную информацию о насыщении церебральной ткани кислородом [4]. Точность метода подтверждена путём сравнительного анализа методики церебральной оксиметрии с другими известными методиками отображения, такими как позитронно-эмиссионная томография [5] и магнитно-резонансная томография [6]. Однако в доступной нам литературе мы не нашли данных о наличии корреляционных связей между показателями церебральной оксиметрии и доплерографией сосудов мозга у здоровых новорожденных, что стало целью настоящего исследования.

Материалы и методы

Исследование выполнено в родильном отделении научно-исследовательского института акушерства и педиатрии. С согласия этического комитета и информированного согласия родителей обследовано 24 здоровых новорожденных, родившихся в сроке гестации 38-40 недель, с массой тела не менее 2500г., оценкой по Апгар 7-10 баллов. На момент обследования новорожденные находились в спокойном состоянии (физиологический сон после кормления). Дети не включались в исследование в случае наличия любой врожденной генетической патологии, либо врожденных пороков развития. Всем детям в течение часа на 1, 3, 5 сутки жизни осуществлялось динамическое клинико-лабораторное обследование, включающее:

1.измерение степени насыщения кислорода в мозговой ткани методом транскраниальной церебральной оксиметрии

2. проведение пульсоксиметрии и определение параметров центральной гемодинамики (пульса, систолического, диастолического и среднего артериального давления) осциллометрическим методом на мониторах"Nihon Kohden"(Япония).

3.измерение основных параметров кровотока в передней, средней, эадней мозговых, внутренних сонных, базилярных артериях, вене Галена: максимальная систолическая, конечно диастолическая скорости кровотока и индексы резистентности, методом импульсной доплерографии на аппарате "Titan TM"(США). Оценка кривых скоростей мозгового кровотока проводилась стандартно в сагиттальной и коронарной плоскости.

4.Эхокардиографическое обследование электронным секторным датчиком 5 МГц для новорожденных на аппарате "Titan TM"(США).

Процедура определения насыщения кислорода в мозговой ткани при помощи церебрального оксиметра"Foresight" осуществлялась следующим образом:

-монитор настраивался под определенного пациента (устанавливался возраст и вес пациента)

-подсоединялись одноразовые кабели датчики монитора на область лба слева и справа на чистую, сухую кожу.

-убедившись, что прибор готов к работе, приступали к мониторированию: SctL -насыщение кислорода в мозговой ткани с левого полушария головного мозга, Sct R - с правого полушария.

В работе использовался церебральный оксиметри “Fore-sight”(США), который отличается от известных аналогов новой запатентованной лазерно-диодной технологией световой волны “Laser –sight” с проекцией лазерного света в 4х длинах волн (690, 780, 805, 850 нм). Регистрацию получаемых в виде тренда кривых насыщенности мозговой ткани кислородом осуществляли на бумаге с помощью принтера и построением графиков.

Статистический анализ полученных данных выполнялся с помощью пакета программ Statistica 6.0, Excel -2000. Результаты исследования оценивали методом вариационной статистики с использованием выборочного среднего, стандартного отклонения, средней квадратичной ошибки, доверительных интервалов, медианы и ошибки медианы. Статистическая мощность исследования составила 80% ($\alpha \leq 0,05$). Для определения нормальности распределения в данной выборке использовался критерий Шапиро-Уилка, обладающий большей мощностью перед широким выбором альтернативных критериев нормальности. Исследование показало, что не все переменные распределены по нормальному закону, поэтому для расчетов были использованы методы непараметрической статистики. Расчет коэффициентов корреляции проводился с помощью рангового критерия Спирмена.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных показал соответствие показателей центральной гемодинамики и пульсоксиметрии у обследуемых детей возрастной норме, что позволяет отнести их к группе условно здоровых. Выявлено наличие достоверных корреляционных связей между показателями насыщения кислорода в мозговой ткани правого полушария головного мозга (Sct R1, Sct R5) и максимальной систолической скоростью кровотока в правой внутренней сонной артерии (BCAdVmax1, BCAdVmax5) на 1 и 5 сутки жизни (таблица 1). Уменьшение этой зависимости к 5 суткам жизни может объясняться превалированием симпатикотонии и становлением ауторегуляторного динамического звена к концу 1 суток жизни новорожденных детей. Также установлена достоверная корреляционная связь между показателями насыщения кислородом мозговой ткани в левом полушарии головного мозга (Sct L1, Sct L3) с индексами резистентности в левой задней мозговой артерии (ZMAsRI1, ZMAs RI3) на 1 и 3 сутки жизни (таблица 2). Это подтверждает наличие тесной взаимосвязи между кровообращением в лобном отделе головного мозга и вертебробазилярном бассейне.

Таблица 1

Корреляционная зависимость между показателями насыщения кислородом мозговой ткани в правом полушарии(Sct R1, Sct R5) и максимальной систолической скоростью кровотока в правой внутренней сонной артерии (BCAdVmax1, BCAdVmax5) на 1 и 5 сутки жизни

Ранговые корреляции Спирмена . Отмеченные корреляции значимы на уровне p <,05000.

Показатели	SctR1 (%)	SctR3 (%)	SctR5 (%)
BCAdVmax1 (мкс)	0,534225	-0,143170	0,313569
BCAdVmax3 (мкс)	0,315631	0,201880	0,431325
BCAdVmax5 (мкс)	0,150886	-0,074099	0,233919

BCAdVmax1(мкс) – максимальная систолическая скорость кровотока в правой внутренней сонной артерии на 1 сутки жизни.
BCAdVmax3(мкс) – максимальная систолическая скорость кровотока в правой внутренней сонной артерии на 3 сутки жизни.
BCAdVmax5(мкс) – максимальная систолическая скорость кровотока в правой внутренней сонной артерии на 5 сутки жизни.
SctR1(%) - насыщение кислорода в ткани мозга справа на 1 сутки жизни.
SctR3(%) - насыщение кислорода в ткани мозга справа на 3 сутки жизни.
SctR5(%) - насыщение кислорода в ткани мозга справа на 5 сутки жизни.

Таблица 2

Корреляционная зависимость между показателями насыщения кислородом мозговой ткани в левом полушарии(Sct L1, Sct L3) с индексами резистентностив левой задней мозговой артерии на 1 и 3 сутки жизни(ZMAsRI1, ZMAs RI3)

Ранговые корреляции Спирмена. Отмеченные корреляции значимы на уровне p <,05000			
Показатели	SctL1 (%)	SctL3 (%)	SctL5 (%)
ZMAsRI1	-0,489315	0,045304	-0,295774
ZMAsRI3	0,074375	0,448283	0,288590
ZMAsRI5	-0,128319	0,001769	-0,169281

ZMAsRI1 - индекс резистентности, левая задняя мозговая артерия, 1 сутки жизни.
ZMAsRI3 - индекс резистентности, левая задняя мозговая артерия, 3 сутки жизни.
ZMAsRI5 - индекс резистентности, левая задняя мозговая артерия, 5 сутки жизни.SctR1(%) - насыщение кислорода в ткани мозга справа на 1 сутки жизни.
SctR3(%) - насыщение кислорода в ткани мозга справа на 3 сутки жизни.
SctR5(%) - насыщение кислорода в ткани мозга справа на 5 сутки жизни.

Выводы:

Наличие корреляционных связей между показателями мозгового кровотока, измеренными при помощи метода импульсной доплерографии, и показателями насыщения кислорода в мозговой ткани, определенными методом транскраниальной церебральной оксиметрии, позволяет говорить о достоверности церебральной оксиметрии. Неинвазивность метода, простота использования, возможность непрерывного прикроватного мониторинга позволяет широко применять данный метод в неонатологии. Это дает возможность вовремя начать лечение и провести более детальную диагностику патологии головного мозга, что, в конечном итоге, улучшит прогноз и выживаемость новорожденных с перинатальными поражениями центральной нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барашнев Ю.И. Клинико-морфологическая характеристика и исходы церебральных расстройств при гипоксически-ишемических энцефалопатиях // Акушерство и гинекология. - 2000. - № 5.- С. 39-42.
2. Volpe JJ. Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection// MRDD Research Reviews. – 2001. - № 7. – P.56-64.
3. Vannucci RJ. Glucose, lactic acid and perinatal hypoxic-ischemic brain damage// pediatr Neurol. - 1992. - №8. – P.3-12.
4. Ferrari M, Mottola L, Quaresima Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy// V.Can J Appl Physiol. – 2004. – Vol.29, № 4. – P. 63-87.
5. Ohmae E.Cerebral hemodynamics evaluation by near-infrared time-resolved spectroscopy: correlation with simultaneous positron emission tomography measurements//Neuroimage. - 2006 . – Vol. 29, №3. - P. 697-705.
6. Strangman G., et al. A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation// Neuroimage. – 2002. - Vol.17, № 2. – P.19-31.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК: 378.2+614.1:616-053.3:618.439

А.А. Афонин, В.В. Васильева, С.С. Пиджакова

УЧЕБНЫЙ ЦЕНТР ПОСЛЕВУЗОВСКОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ФГБУ «РНИИАП». ЗАДАЧИ, ИТОГИ, ПЕРСПЕКТИВЫ

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail: Vasiljeva@rniiap.ru

В статье сформулированы задачи Учебного центра послевузовского образования РНИИАП, подводятся итоги его деятельности за последние три года, а также намечены перспективы развития. Делается вывод, что необходима дальнейшая планомерная работа по повышению квалификации кадров, поскольку перспективы развития здравоохранения и проблемы качества медицинской помощи в значительной мере зависят от профессионального уровня и качества подготовки медицинских кадров как главного ресурса здравоохранения.

Ключевые слова: послевузовское профессиональное образование, ординатура, курация территорий.

A.A. Afonin, V.V. Vasilieva, S.S. Pidzhakova

TRAINING CENTRE OF POSTGRADUATE EDUCATION OF FEDERAL STATE BUDGETARY INSTITUTION “ROSTOV SCIENTIFIC AND RESEARCH INSTITUTE OF OBSTETRICS AND PEDIATRICS”. TASKS, RESULTS, PROSPECTS

Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: Vasiljeva@rniiap.ru

The authors of the article define the tasks of the Training Centre of Postgraduate Education of Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, summarize the results of its activities for the last three years and also outline the prospects for future development. It is concluded that there is a necessity of further methodical work to improve staff qualification as the prospects of health care development and the problems of medical aid quality to a considerable extent depend on the professional level and quality of training of the medical staff representing the main health care resource.

Key words: postgraduate education, residency, territory supervision.

Учебный центр послевузовского образования в соответствии с лицензией Рособрнадзора на право ведения образовательной деятельности осуществляет организацию и обеспечение, совместно с научными и клиническими подразделениями РНИИАП, процесса послевузовского профессионального образования (аспирантура, ординатура) по образовательным программам и специальностям: акушерство и гинекология, анестезиология и реаниматология, неонатология, педиатрия, детская эндокринология. Ежегодно в ординатуре и аспирантуре РНИИАП обучается 30 - 40 человек.

Сегодня во всем мире идет осмысление того, каким должно быть медицинское образование, каковы его миссия, роль и место в укреплении здоровья населения. Опыт последних десятилетий показывает, что по окончании вуза совершенствование знаний и практических навыков медицинских работников является основополагающим условием эффективной работы здравоохранения. Это верно потому, что нарастающий объем медицинской информации, стремительное появление новых методов диагностики, профилактики и лечения с развивающимся процессом непрерывного образования и качественными изменениями содержания образовательных мероприятий и технологий их предоставления обязывают врача XXI века поддерживать высокий уровень знаний.

Согласно новым федеральным государственным требованиям [1, 2] специалистами Учебного центра РНИИАП, совместно с ведущими специалистами научных отделов, разработаны обновленные образовательные программы послевузовского профессионального образования по всем специальностям. Важным элементом новых программ является широкое использование электив-

ных курсов, во многом восполняющих пробелы базовых и профильных курсов и позволяющих учесть индивидуальные запросы обучающихся, в том числе с учетом регионального компонента. Необходимым этапом контроля качества подготовки специалистов является итоговая государственная аттестации выпускников, для обеспечения которой сформирован банк тестовых заданий, ситуационных клинических задач и др. В результате полной переработки всех материалов по новым образовательным программам послевузовского образования (аспирантура и ординатура) в июле 2013 года была получена аккредитация образовательной деятельности по всем заявленным специальностям.

Научный, образовательный и организационный потенциал Ростовского НИИ акушерства и педиатрии позволяет реализовывать основные мероприятия, направленные на повышение компетентности работников медицинской сферы. Подлинно научный характер открытий может быть обеспечен лишь тогда, когда молодые ученые проводят исследования в рамках существующих научных коллективов, динамично развивающихся научных школ. В преподавании программ послевузовского профессионального образования принимают участие 28 научно-педагогических работников, из них: 9 - докторов медицинских наук, 19 - кандидатов медицинских наук. Согласно договорам о сотрудничестве проводится совместная педагогическая работа с кафедрами Ростовского медицинского университета, с учреждениями и органами здравоохранения, привлекаются ведущие специалисты отрасли, что позволяет внедрять в практику новые медицинские технологии, оптимизировать условия обучения. ФГБУ РНИИАП проводит индивидуальное обучение (стажировку) на рабочих местах, овладение высокотехнологичными методиками по таким специальностям, как акушерство и гинекология, детская гинекология, анестезиология и реаниматология, неонатология, детская эндокринология, лабораторное дело. Всего предлагается 28 тематических стажировок, которые за последние три года прошли 152 врача.

Основное назначение центра – создание единого образовательного пространства в сочетании с повышением качества высшего медицинского образования за счет генерации актуальных для медицинской отрасли инновационных знаний и их распространения на базе новейших дистанционных образовательных технологий. В институте создается информационно-технологическая платформа, направленная на повышение качества образования, уровня научных исследований и на интеграцию в национальную и мировую систему образования. Формируется система электронного обучения, электронные среды социального и организационного взаимодействия, обеспечивающие централизованное хранение информации (диссертационных работ, статей сотрудников), электронные обсуждения, форумы, электронные журналы и др. Такая деятельность позволяет не только закреплять полученные знания и умения, но и формировать элементы дальнейшего самообразования и профессиональной работы.

С 2014 года некоторые виды образовательных услуг планируется осуществлять Учебным центром на базе online (видеотрансляций) по спутниковым Интернет-каналам, обеспечивающим высокое качество передаваемого сигнала; посредством мультимедийных учебных материалов на DVD, учебного веб-портала; интерактивных консультации (врачей-клиницистов или преподавателей). Для успешного решения поставленных задач Учебный центр послевузовского образования оснащен современным компьютерным оборудованием, имеет в своем распоряжении две аудитории-студии для записи мультимедийного образовательного контента и технологическую линию для его обработки; трансляционную аудиторию для проведения дистанционного on-line обучения в режиме реального времени, а также приема on-line трансляций из региональных центров; мобильную студию для организации трансляций из любой точки РНИИАП (учебного класса, клиник и отделений института, конференцзала на 100 мест и т.п.) в приемные студии региональных медицинских центров. Благодаря применению инновационных технологий, учебный процесс в ФГБУ РНИИАП строится как комбинация вышеперечисленных универсальных модулей, позволяющих «конструировать» программы любой сложности и конфигурации, обеспечивающих возможность оперативного реагирования на изменение запросов рынка образовательных услуг.

В современных условиях инновационные процессы и инновационная деятельность являются важнейшими инструментами повышения качества и конкурентоспособности образования. Одним из направлений деятельности Учебного центра является организация и проведение научно-практических конференций и семинаров, в том числе телеконференций. Так, за последние три года для врачей города, Ростовской области, ЮФО и СКФО были проведены обучающие мероприятия по актуальным вопросам акушерства, гинекологии, неонатологии и репродуктологии, здоровья детей и подростков. Так же рассматривались проблемы наследственной патологии в детском возрасте, перинатальных пороков развития ЦНС у детей, проблемы инфекционной патологии периода новорожденности. Были предложены к рассмотрению темы по организации неотложной помощи и интенсивной терапии в неонатологии, освещались вопросы эндокринопатий беременных.

В период с 2011 по сентябрь 2013 года при непосредственном участии сотрудников Учебного центра РНИИАП проведено 30 научно-практических обучающих мероприятий для врачей, которые посетили более 2000 специалистов лечебно-профилактических учреждений города Ростова-на-Дону, Ростовской области, ЮФО и СКФО. С 2013 года одной из форм проведения конференций становятся телеконференции. В текущем году в этой форме общения освещались вопросы детской гинекологии, патологии новорожденных детей раннего возраста, эндоскопических операций при лечении пролиферативных процессов в органах малого таза; была проведена телетрансляция «Школа пациентов ЭКО».

Одной из задач учебного центра послевузовского образования РНИИАП, в соответствии с приказом Минздрава РФ и РАМН [3], является курация ЮФО и СКФО по вопросам охраны материнства и детства. В рамках этой задачи специалисты центра совместно с врачами профильных отделений осуществляют сбор и обработку информации о структуре региональных медицинских учреждений детства и родовспоможения, их кадровом составе, материально-техническом обеспечении и лечебно-диагностическом потенциале; принимают участие в рецензировании медицинской документации материнской и младенческой смертности по согласованию с территориями ЮФО и СКФО; регулярно анализируют

показатели материнской и младенческой смертности и заболеваемости в территориях округов, качество специализированной медицинской помощи женщинам и детям.

В настоящее время в ЮФО и СКФО, как и по всей стране, проводятся мероприятия, укрепляющие и совершенствующие службу родовспоможения и детства. В округах получила развитие система перинатальной помощи: начали функционировать и строятся специализированные родильные дома и детские больницы, перинатальные центры, проводится реструктуризация учреждений родовспоможения и детства, внедряются современные перинатальные технологии. В течение последних лет значительно укрепилась материально-техническая база детских и родовспомогательных учреждений в большинстве территорий округа. Так, В Р.Северная Осетия-Алания проведена реконструкция неонатального корпуса ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», одного из корпусов ВМБУЗ «Роддом №2», продолжается реконструкция родильного отделения ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», планируется строительство перинатального центра на 150 коек. В рамках программы модернизации системы акушерско-гинекологического профиля в 2011-2012 гг. с вводом в эксплуатацию ГБУЗ «ВОКПЦ № 2» г. Волгограда сформирована трехуровневая система оказания медицинской помощи беременным группы риска. В Чеченской Республике в крупных специализированных центрах и межрайцентрах дополнительно развертываются койки для новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии. В 2010 г. открыт МУ «Детский клинико-диагностический центр» на 120 коек, где оказывается реабилитационная помощь детям, в Шалинской ЦРБ построен и функционирует типовой трехэтажный акушерско-гинекологической корпус, где имеются индивидуальные родовые залы, инфекционно-изоляционное отделение и отделение анестезии и реанимации. В рамках реализации мероприятий фередальной целевой программы «Юг России» проводится строительство в г. Нальчик Кабардино-Балкарской Республике, типового здания перинатального центра со всеми структурными подразделениями [4]. В настоящее время в Р. Калмыкия завершается капитальный ремонт перинатального центра, в составе которого будут организованы консультативная поликлиника, отделение второго этапа выхаживания недоношенных детей, дистанционный центр мониторинга беременных с выездными анестезиолого-реанимационными акушерскими бригадами.

В Р. Ингушетия реализуются мероприятия федеральной целевой Программы «Социально-экономическое развитие Р. Ингушетии на 2010-2016 гг.», в рамках которой предусмотрено строительство 13 объектов здравоохранения. На базе Центра охраны материнства и детства открыты отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных детей на 12 коек. В Р. Дагестан за счет Государственной программы «Развитие Северо-Кавказского федерального округа до 2025 г.» запланировано строительство Республиканского Перинатального центра на 150 коек, строительство корпуса Республиканской детской клинической больницы на 300 коек. В плане оптимизации коечной сети за счет перепрофилизации расширен фонд реанимационных коек для новорожденных как в родовспомогательных учреждениях, так и в детских больницах. Увеличилось число коек 2-го этапа выхаживания недоношенных до 176. В апреле 2011г. в г. Краснодаре открыт краевой перинатальный центр, расположенный на базе ГБУ «Детская краевая клиническая больница». С 2010 г. введен в строй типовой перинатальный центр в Ростовской области.

На территориях округов проводится реструктуризация коечного фонда, увеличение числа коек патологии беременных, сокращение высокозатратных и маломощных коек круглосуточного функционирования, развитие стационарозамещающих технологий (дневные стационары). Организованы межрайонные центры для оказания медицинской, в том числе реанимационной, помощи новорожденным детям. Совершенствуются выездные формы оказания медицинской помощи детям (экстренной, неотложной, консультативной). В Р. Адыгея на базе ГБУЗ АРДКБ внедрена система мониторинга, позволяющая отслеживать состояние детей, находящихся в жизнеугрожающих ситуациях. В Р. Калмыкия функционируют 2 выездные бригады при РКЦ БУ РК «РДБ»: реанимационная детская и неонатальная с информационной программой «Динар». В целях повышения качества и доступности оказания медицинской помощи женскому и детскому населению Ставропольского края в 2012 году на базе ГБУЗ СК «Ставропольской краевой клинический перинатальный центр» создан третий дистанционный реанимационно-консультативный центр по оказанию экстренной и специализированной помощи женщинам и детям. В Краснодарском крае работает краевой детский реанимационный консультативный центр на базе ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница», специалисты которого осуществляют мониторинг детей, находящихся в реанимационных отделениях ЛПУ края, осуществляют консультацию их на выездах и транспортировку в профильные ЛПУ. В Волгоградской области организованы и действуют центры для оказания консультативной помощи детям, находящихся в ЛПУ, динамического дистанционного наблюдения за детьми и их транспортировки: реанимационно-консультативной центр ГБУЗ «Волгоградская областная детская клиническая больница» и дистанционный консультативный центр ГБУЗ «ВОКПЦ №1 им. Л.И.Ушаковой».

Во всех территориях ЮФО и СКФО функционируют медико-генетические консультации. Организованы межрегиональные центры на базе Ростовского НИИ акушерства и педиатрии, в г. Краснодаре, г.Ставрополе, Р.Дагестан для проведения медико-генетического консультирования и неонатального скрининга. В 2012 г. охват новорожденных неонатальным скринингом составил 99,4% от всех новорожденных и аудиологоическим скринингом – 97,8%. В Р.Карачаево-Черкесская и Р.Кабардино-Балкарская этот охват составил 100%. В ЮФО отмечается тенденция к увеличению количества коек патологии беременных с 32,7% в 2009 г. до 47,5% в 2012 г. (РФ - 47,8%). В СКФО увеличение коек незначительное – с 22,5% до 39,1%.

Современные демографические процессы в ЮФО и СКФО отражают положительную динамику, как и в целом по России. В 2012 г. рождаемость в ЮФО увеличилась на 6,8% в сравнении с 2011 г. и составила 12,6 на 1000 населения. А в территориях СКФО несколько снизилась на 0,6%, однако данный показатель превышает среднероссийский на 30,8% и составил в 2012 г. 14,7‰. Традиционно высокой рождаемостью отличаются республики Северного Кавказа: Чеченская Р. – 26,2‰, Ингушетия – 21,4‰, Дагестан -19,1‰. Естественная убыль в ЮФО ниже среднероссийского – 0,8 (РФ -0,9), а в СКФО положительный прирост +9,1.

Несмотря на некоторые положительные тенденции демографических процессов в ЮФО и СКФО в течении последних лет наблюдается рост гинекологической заболеваемости женщин детородного возраста. В 2012 г. уровень заболеваемости на 100 000 женского населения эндометриозом увеличился на 6,1%, расстройством менструации на 21,2%, на 7,4% увеличилась частота осложнений беременностей, родов, послеродового периода; на 5,0% - воспалительные заболевания придатков матки. В территориях СКФО заболеваемость эндометриозом и воспалительными заболеваниями придатков матки не имеют тенденции к росту, но увеличилась частота осложнений беременностей, родов, послеродового периода на 7,9%. Показатель заболеваемости сальпингитом и оофоритом в целом по ЮФО на 100000 женского населения выше среднероссийского и составил в 2012 г. 1698,5 против 1511,7 в 2010 г., т.е. на 12,4% выше (РФ – 1179,9); осложнения беременности, родов, послеродового периода соответственно 9036,2 против 8367,5, т.е на 7,4% выше (РФ – 9847,5). В территориях СКФО показатель заболеваемости сальпингитом и оофоритом выше среднероссийского и составил в 2011 г. 1236,7, осложнения беременности, родов, послеродового периода – 9904,1 на 100000 женского населения. Наблюдаются также рост новообразований у женщин ЮФО и СКФО, среди которых ведущее место занимают злокачественные опухоли репродуктивной системы. Негативная тенденция в состоянии здоровья наблюдается и у беременных. Частота нормальных родов в ЮФО составила 36,4%, в СКФО – 35,2% (РФ – 37,4%). В 2011 г. их доля варьировала от 17,5% в Волгоградской области до 67,8% в Р. Карачаево-Черкесская.

На состояние репродуктивного здоровья существенное влияние оказывает соматическое здоровье женщин. У значительного числа беременных диагностируется анемия. За последние 3 года в СКФО заболеваемость анемией снизилась на 2,6% к числу закончивших беременность, однако этот процент превышает среднероссийский на 44,4% и составил в 50,1% 2011 г. против 34,7% по РФ. Наиболее высокое показатели частоты анемии в Чеченской Республике – 74,4%, Дагестан – 52, 4%. Ингушетия – 52,8%, Калмыкия – 40,2%. В ЮФО преобладают болезни кровообращения и мочеполовой системы. Анализ показателей акушерской помощи в родах является важнейшей характеристикой состояния организации и качества службы родовспоможения. За прошедшие 3 года снизились некоторые показатели осложнений при родах: на 6,8% снизился показатель кровотечений в связи с предлежанием плаценты в ЮФО и на 20,3% - в СКФО; нарушения родовой деятельности соответственно на 4,0% и 2,8%.

Оперативное родоразрешение в акушерских стационарах в целом в ЮФО и СКФО имеет тенденцию к росту: операция кесарево сечения на 2,1%, наложение щипцов на 5,7%. Вместе с тем снижаются плодоразрушающие операции. Организация в женских консультациях специализированных кабинетов по планированию семьи и профилактике абортов отразилась на снижении числа абортов. За последние 5 лет в ЮФО снизилось число абортов на 37,9% (с 95,1 в 2007г. до 59,0 в 2011г.) и в СКФО соответственно – на 29,2% (с 39,0 до 28,0) за такой же период, среднероссийский показатель составил 67,0 на 100 родов (2011 г). Стабильно низкий уровень абортов отмечается в Республиках Северного Кавказа. Внедрение современных эффективных методов контрацепции является альтернативой искусственному аборту. По статистическим данным в ЮФО и СКФО за период 2010-2011 гг. отмечено увеличение абсолютного числа женщин, использующих контрацепцию (в ЮФО на 41,9%, СКФО на 30,2%). В соответствии с этим средний показатель охвата средствами контрацепции в процентах к числу женщин фертильного возраста возрос с 19,9% до 39,8% по территориям (РФ -29,8%).

Важнейшими критериями эффективности медицинской помощи, состояния здоровья женщин и детей является показатель материнской, перинатальной и младенческой смертности. Несмотря на сложную социально-экономическую обстановку, уровень материнской смертности в ЮФО и СКФО от медицинских, в т.ч. от акушерских факторов неуклонно и достоверно снижается. По данным Росстата в 2012 г. показатель материнской смертности в ЮФО составил 12,6 на 100000 родившихся живыми и снизился на 23,6% в сравнении с 2011г. (16,5). В СКФО данный показатель снизился на 11,5% за аналогичный период (с 15,7 до 13,9 на 100000 родившихся живыми). Наиболее значительное снижение произошло в Р. Калмыкия – в 3 раза, в Краснодарском крае на 48,6%, в Р.Кабардино-Балкарской на 53,0%, Р.Дагестан - 35,2%, т.е. снижение уровня материнской смертности произошло в 4-х территориях ЮФО и 4-х территориях СКФО. В 2012 г. материнская смертность не зарегистрирована в Р.Адыгея, Р.Ингушетия, Карачаево-Черкесская. Рост данного показателя зарегистрирован в Волгоградской области - на 67,4%, в Ростовской области - на 6,0%, в Чеченской Р. - на 44,7%, в Ставропольском крае - на 63,9%. В двух территориях ЮФО (Краснодарский край и Астраханская обл.) и трех территориях СКФО (Р.Дагестан, Кабардино-Болкарская Р., Северная Осетия- Алания) уровень материнской смертности ниже среднероссийского за 2012г. (11,5 на 100000 родившихся живыми).

Причины материнской смертности по отдельным территориям ЮФО и СКФО различаются. В большинстве территорий основной причиной материнской смертности явились кровотечения, экстрагенитальные заболевания, гестозы и аборты. Большинство умерших женщин это жительницы сельских территорий (58,7% – 65,9%). В 2012 г. младенческая смертность возросла в ЮФО на 16,9%, в СКФО - на 14,0% в сравнении с предыдущим годом. Показатель младенческой смертности по РФ в 2012 г. – 8,7 на 1000 родившихся живыми. Рост отмечается во всех административных территориях. Рост младенческой смертности был прогнозирован и обусловлен переходом с марта 2012 г. на регистрацию деторождения по критериям ВОЗ (выхаживание с экстремальной массой тела с 22 нед. беременности). Сохраняются существенные различия в уровнях младенческой смертности. Высокие показатели, превышающие средние по ЮФО и РФ, отмечались в 3-х территориях: Волгоградская – 11,1‰, Астраханская – 9,4‰, Ростовская обл. – 9,0‰. В 3-х территориях младенческая смертность также возросла, но ниже средних по ЮФО и РФ: Р.Адыгея – 7,8‰, Р.Калмыкия – 7,3‰, Краснодарский край – 6,6‰.

Основными причинами младенческой смертности в ЮФО и СКФО явились:

- отдельные состояния, возникшие в перинатальном периоде до 67,6%. В ЮФО показатель составил 43,2, СКФО – 101,0 на 10 000 родившихся живыми (РФ – 48,1);
- врожденные аномалии развития (пороки) до 20,8%. В ЮФО показатель составил 18,7, СКФО – 22,5 на 10 000 родившихся живыми (РФ – 18,5);

- болезни органов дыхания, внешние причины, инфекционные заболевания.

В возрастной структуре младенческой смертности возрос удельный вес новорожденных, в т.ч. недоношенных. Среди них недоношенных с низкой массой и экстремально низкой массой тела от 22,7% в Р.Адыгея до 58,0% в Волгоградской обл. Перинатальная смертность в 2012 г. в ЮФО возросла на 35,2% (с 6,93 до 9,37 на 1 000 родившихся живыми и мертвыми), в СКФО на 20,5% с 11,05 до 13,32 на 1 000 родившихся живыми и мертвыми) при среднероссийском – 9,98‰. Показатель мертворождаемости вырос в ЮФО на 34,2% (4,41 до 5,92 на 1 000 родившихся живыми и мертвыми), в СКФО на 20,9% (с 4,41 до 5,33). РФ – 6,3‰. Ранняя неонатальная смертность возросла соответственно в ЮФО на 36,9% (с 2,52 до 3,45 на 1 000 родившихся живыми), в СКФО на 20,3% (с 6,64 до 7,99). В РФ – 3,64‰. Уровень и структура перинатальной смертности является одним из основных критериев здоровья рождающегося потомства и в то же время характеризуют состояния неонатальной и акушерской службы. Анализ смерти детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела (по неполным данным с территорий), показывает, что основными причинами смерти явились так называемые «эндогенные причины», которые обусловлены нежизнеспособностью плода, связанные с состоянием здоровья матери, патологическим течением беременности и родов, пороками развития плода, несовместимыми с жизнью и др. В связи с этим, в экспертной оценке неонатальной смертности наиболее трудным остается вопрос предотвратимости смерти.

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшей планомерной работы по повышению квалификации кадров на базе Ростовского НИИ акушерства и педиатрии, поскольку перспективы развития здравоохранения и проблемы качества медицинской помощи в значительной мере зависят от профессионального уровня и качества подготовки медицинских кадров как главного ресурса здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Минобрнауки России «Об утверждении федеральных государственных требований к структуре основной профессиональной образовательной программы послевузовского профессионального образования (аспирантура)» № 1365 от 16 марта 2011 г. Зарегистрирован в Минюсте России от 10 мая 2011 г. № 20700
2. Приказ Минздравсоцразвития России «Об утверждении федеральных государственных требований к структуре основной профессиональной образовательной программы послевузовского профессионального образования (ординатура)» от 5 декабря 2011 г. Зарегистрирован в Минюсте России от 21 декабря 2011 г. № 1475н
3. Приказ Министерства Здравоохранения РФ и Российской Академии Медицинских Наук от 4 июня 2001г. № 201/51 «О закреплении Федеральных округов за научно-исследовательскими институтами акушерско-гинекологического и педиатрического профиля»
4. Постановление Правительства РФ от 14 января 2008 г. N 10 «О федеральной целевой программе «Юг России (2008 – 2013 годы)».

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 61+316.422:377.352

Л.В. Каушанская, А.А. Афонин, В.А. Баринов, А.В. Ширинг, А.А. Михельсон, А.А. Фролов, Д.В. Прометной

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ОБУЧЕНИЮ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПЕРЕПОДГОТОВКЕ ПЕРСОНАЛА НА БАЗЕ СИМУЛЯЦИОННОГО ЦЕНТРА

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии,
Симуляционный Центр
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail:Kaushan60@mail.ru

Одной из приоритетных задач современного здравоохранения является обеспечение населения высокотехнологичной помощью. Проблема практической подготовки кадров для работы с высокотехнологичным оборудованием очень важна. Современные требования к практической подготовке врача диктуют пересмотр идеологии обучения. Мировые тенденции в совершенствовании обучающих технологий акцентируются на широком внедрении виртуальных симуляторов и манекенов. Традиционная система практической подготовки в сфере здравоохранения имеет ряд недостатков. Приобретение практических навыков осуществляется на пациентах с риском для их здоровья. Перед нашим здравоохранением неизбежно открывается путь, по которому многие годы идут западные коллеги – развитие симуляционных центров.

Ключевые слова: симуляционный центр, новейшие технологии, высокотехнологичное оборудование, подготовка кадров в здравоохранение.

L.V. Kaushanskaya, A.A. Afonin, V.A. Barinov, A.V. Shiring, A.A. Mikhelson, A.A. Frolov, D.V. Prometnoy

INNOVATIVE APPROACH TO TRAINING AND PROFESSIONAL RETRAINING OF PERSONNEL ON THE BASE OF SIMULATION CENTRE

Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
Simulation Centre
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: Kaushan60@mail.ru

One of priority tasks of modern health care is to provide people with high-technology help. The problem of practical training of the staff to work with high-technology equipment is very important. Modern requirements for practical training of a physician dictate revision of training ideology. Global tendencies towards perfection of training technologies place emphasis on wide introduction of virtual simulators and manikins. Traditional system of practical training in the sphere of health care has some shortcomings. Acquisition of practical skills is realized on patients with the risk to their health. The way, which has been used for many years by our western colleagues – development of simulation centres, inevitably opens in front of our health care.

Key words: simulation centre, advanced technologies, high-technology equipment, staff training in health care.

Медицина XXI века - сплав высоких технологий и специалистов высшей квалификации. Одной из приоритетных задач здравоохранения является обеспечение населения высокотехнологичной медицинской помощью. Объем ассигнований на высокотехнологичные виды медицинской помощи в рамках приоритетного проекта «Здоровье» за последние годы увеличен в несколько раз.

Обеспечить квалифицированными кадрами, способными работать на современном высокотехнологичном оборудовании, - одна из главных задач, которую необходимо решать здравоохранению. Проблема практической подготовки кадров, в том числе для работы с высокотехнологичной техникой, стала как никогда острой.

С появлением на отечественном рынке новейших технологий возникла потребность создания и широкого внедрения инновационного подхода к обучению и профессиональной переподготовке персонала. Требования нашей эпохи и объективные условия для практической подготовки врача требуют коренного пересмотра идеологии обучения. Сегодня освоение большинства навыков, манипуляций, особенно сопряженных с риском осложнений при их проведении, возможно лишь в теоретическом формате. И при этом каждый выпускник ВУЗа обязан достаточно уверенно осуществлять целый ряд технических приемов, направленных прежде всего, на спасение жизни.

Мировые тенденции в совершенствовании обучающих технологий акцентируются на широком внедрении виртуальных симуляторов и манекенов. Тренинг подобного рода уже не одно десятилетие проводится в медицинских школах развитых стран. Муляжи и виртуальные модели применяются не только в образовании, но и для определения уровня практической последипломной подготовки врача.

Традиционная система практической подготовки в сфере здравоохранения имеет целый ряд недостатков [1]:

- Высокий риск развития осложнений, вызванных действиями начинающего врача;
- Зависимость учебного процесса от графика работы медицинского учреждения и наличия профильных больных;
- Обязательность присутствия преподавателя или опытного врача, готового в любой момент вмешаться и скорректировать действия обучаемого;
- Отсутствие возможности повторить сложный или переделать неудачно выполненный этап манипуляции;
- Отсутствие количественных и качественных характеристик оценки – объективного тестирования уровня практической подготовки;
- Недостаточная эффективность подготовки по традиционной методике: длительной и в силу этого дорогой.

Изучение уровня практической подготовки начинающих врачей выявило, что он не отвечает требованиям высокотехнологичной медицинской помощи. Более 50% выпускников вузов не считают, что они освоили необходимые медицинские манипуляции в надлежащем объеме [2].

Сходные проблемы наблюдаются и у специалистов, уже работающих в клиниках. Более половины анестезиологов, приступивших к самостоятельной работе, не могут выполнить жизненно важных манипуляций, обязательные к освоению [3]. Приобретение практических навыков осуществляется на пациентах с риском для их здоровья и жизни, а неумелые действия молодого специалиста могут привести к летальному исходу.

Перед нашим здравоохранением открывается путь, по которому уже многие годы идут западные коллеги – развитие симуляционного обучения. В настоящее время у нас в стране уже действует несколько симуляционных центров высокого класса, по уровню оснащенности сопоставимых с ведущими зарубежными центрами.

На основании постановление Правительства Российской Федерации от 21 декабря 2011 г. №1069 «О финансовом обеспечении за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета создания обучающих симуляционных центров в федеральных государственных учреждениях» на базе ФГБУ «РНИИАП Минздрава России» в ноябре 2012 г. открыт симуляционный центр.

Начиная с ноября 2012 г. основной функцией данного подразделения является не только обучение, но и научно обоснованное повышение эффективности обучающих симуляционных технологий в области неонатологии, акушерства и гинекологии, реанимации и анестезиологии.

Симуляционный центр включает в себя четыре учебные зоны, которые воссоздают условия работы в родильном зале, эндоскопической операционной, отделении реанимации и интенсивной терапии для новорожденных, отделении анестезиологии и реанимации. В учебных зонах установлено современное лечебное и диагностическое оборудование, подключенное к электрическим и газовым коммуникациям. Специальные, в том числе дистанционно управляемые, манекены помогают обучать врачей наиболее сложным приемам родовспоможения, реанимации и анестезии, а также дают возможность медицинским работникам самостоятельно отрабатывать инвазивные процедуры. Каждая из учебных зон сопряжена со своим аудиторным залом, оснащенным мультимедийным оборудованием. Компьютеризированная система видео-мониторинга, расположенная в учебных зонах, позволяет записывать и анализировать действия, как отдельных специалистов, так и всей медицинской бригады. Это существенно повышает эффективность образовательного процесса. Компьютеризированные тренажеры достоверно имитируют состояние матери и плода в течение нормальных и осложненных родов, воспроизводят процессы острой неонатальной адаптации и дизадаптации как доношенных, так и недоношенных новорожденных. Все это в комплексе позволяет моделировать неотложные клинические ситуации в акушерстве, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии, эффективно тренировать и закреплять навыки индивидуальной и совместной работы врачей разных специальностей. Закрепление полученных практических навыков продолжается в профильных клиниках института.

- На базе симуляционного центра проводятся тематические курсы:
- «Клиническое акушерство» (практический курс с использованием симуляционных платформ и тренажеров родов)
- «Лапароскопия в акушерстве и гинекологии» (практический курс с использованием симуляционных тренажеров)
- «Интенсивная терапия в неонатологии – практические навыки и умения»(на базе обучающего симуляционного центра)
- «Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в

акушерском и гинекологическом стационарах» (на базе обучающего симуляционного центра).

За период с ноября 2012 г. по июнь 2013 г. в центре проучено 190 врачей из ЮФО и СКФО; 112 - акушеров – гинекологов, 70 - неонатологов, 8 анестезиологов – реаниматологов.

Прошедшие циклы показали необходимость данного обучения. По мнению курсантов, использование фантомов и манекенов в учебном процессе имеет больший эффект, чем просто лекционный формат обучения.

Симуляционные центры, безусловно, не могут в полном объеме решить проблемы медицинского образования. В первую очередь требуется решить проблемы обучения в клинике. Тем не менее, в плане отработки мануальных навыков, командных действий и т.п. симуляционные центры позволяют значительно повысить уровень подготовки врачей, добиться снижения количества врачебных ошибок. Бесценным преимуществом является отсутствие какой-либо опасности для пациента в ходе подготовки врача.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горшков М.Д. «Классификация по уровням реалистичности оборудования для обучения эндохирургии» / М.Д. Горшков, А.В. Федоров // Виртуальные технологии в медицине. - 2012. - №1(7). –С.35-40.
2. Шубина Л.Б. «Развитие медицинского образования в условиях инновационной экономики» / Л.Б. Шубина, М.А. Мещерякова, Н.Н. Камынина, Г.Ю.Уткина // Социальные аспекты здоровья населения. - 2010.- №1 (13). – С. 20-23.
3. Созюнов А.С. «Виртуальный больной – взгляд в будущее или игрушки для интеллектуалов?» / Созюнов А.С., Булатов С.А. // Виртуальные технологии в медицине. - 2010. - №1 (3). – С.19-24.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

Правила оформления рукописей статей в научно-практическом журнале «Медицинский вестник Юга России»

1. Журнал принимает для публикации обзорные статьи по актуальным проблемам медицины, лекции, клинические исследования, рефераты зарубежных изданий, результаты оригинальных клинических и экспериментальных исследований, редкие клинические случаи, информацию о юбилейных и памятных датах, истории медицины.
2. В начале первой страницы в верхнем левом углу указывается УДК, затем по центру фамилии и инициалы авторов, название статьи (заглавными буквами), полное название учреждения и отдела (кафедры, отделения, лаборатории), в котором выполнялась работа, почтовый адрес с индексом учреждения, E-mail или телефон контактного лица.

   УДК: 612.23:616.12
   Микашинович З.И., Гридасова Р.А., Олемпиева Е.В., Коваленко Т.Д.
   НОВЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ИНФАРКТА МИОКАРДА
   Ростовский государственный медицинский университет,
   кафедра общей и клинической биохимии № 1,
   Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: olempieva@yandex.ru

3. Далее размещается краткое резюме объемом до 16 строк на русском и английском языках с указанием фамилий и инициалов авторов, названия статьи, учреждения. Текст резюме оригинальных статей следует структурировать с указанием подзаголовков: цель, материалы и методы, результаты, заключение. В резюме обзора и лекции отразить основное содержание. В конце резюме указать не более 5 ключевых слов.
4. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц печатного текста, случая из практики 5 страниц, лекции и обзора 20 страниц.
5. Рукопись печатается в текстовом редакторе Word. Шрифт Times New Roman, размер 12, междустрочный интервал 1,5. Поля: левое – 2 см, верхнее – 2 см, нижнее – 2 см, правое – 2 см.
6. Оригинальные статьи должны содержать следующие разделы: введение (актуальность проблемы, цель исследования), материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение, краткое заключение или выводы (только по собственному материалу).
7. Таблицы и иллюстрации (рисунки, диаграммы, чертежи, фотографии) размещаются по ходу текста. Фотографии таблиц и диаграмм не принимаются. Каждая таблица и иллюстрация должны иметь порядковый номер, название и пояснение. Все пояснения, включая расшифровку аббревиатур, указываются в примечании.
8. Общее количество таблиц и иллюстраций в оригинальной статье не более трех, в лекции и обзоре не более пяти.
9. Список литературы печатается в конце статьи по требованиям ГОСТ № 7.1-2003. Все работы перечисляются в порядке цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте дается ссылка на порядковый номер литературного источника [в квадратных скобках]. Статья предполагает не более 10 источников, обзор – не более 40. Не допускаются ссылки на работы, которых нет в тексте статьи, на диссертации, авторефераты, неопубликованные работы, а также на работы многолетней давности (> 10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.
10. В конце статьи необходимо указать фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция может вести переписку, точный почтовый адрес с индексом, телефон, факс, адрес электронной почты.
11. В редакцию статья представляется только в электронном варианте.
12. Все статьи, принятые к рассмотрению, рецензируются независимыми экспертами. Для автора рецензия анонимна. Статья может быть опубликована только при наличии положительной рецензии.
13. Статьи следует направлять по адресу: 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, редакция журнала «Медицинский вестник Юга России». E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru