

На правах рукописи

СКОВОРОДИНА

Татьяна Вячеславовна

**ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЖЕНЩИН С
ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКИ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
кандидат биологических наук

Шмаков Роман Георгиевич
Высоких Михаил Юрьевич

Официальные оппоненты:

Кузьмин Владимир Николаевич - доктор медицинских наук, профессор Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, кафедра репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования, профессор

Шалина Раиса Ивановна - доктор медицинских наук, профессор Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии, профессор

Ведущая организация: ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2019 года в 13.00 на заседании диссертационного совета Д 208.125.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации http://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/SkovorodinaTV_diss.pdf

Автореферат разослан «__» _____ 2019 года

Ученый секретарь

диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Калинина Елена Анатольевна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Частота развития преэклампсии (ПЭ) составляет 2-8 % и не имеет тенденции к снижению [Минздрав России, 2015]. Согласно классификации МКБ-Х и Федеральным клиническим рекомендациям, утвержденным Минздравом России, клинически целесообразно различать умеренную ПЭ и тяжелую ПЭ. Она может манифестировать до 33-34 недель (раннее начало) и после 33-34 недель беременности (позднее начало) [З.С. Ходжаева, 2015].

Помимо известных маркеров ПЭ, существуют пока что недостаточно хорошо изученные биологические активаторы, т.н. связанные с повреждениями митохондриальные молекулярные паттерны (damage-associated molecular patterns (DAMPs)), - молекулы, которые высвобождаются из митохондрий во внеклеточное пространство во время гибели клеток и включают в себя белки, ДНК или липиды [Collett1 G.P., 2018].

В последнее время появляется все больше исследований, показывающих роль митохондриальных DAMPs в развитии «больших акушерских синдромов», таких как привычное невынашивание, СЗРП, преждевременные роды, ПЭ [Romero R., 2011; McCarthy CM., 2016]. Измерение уровня митохондриальных DAMPs у беременных может быть диагностически важным для прогнозирования заболевания или эффективности ответа на терапию.

В настоящее время активно ведется поиск фармакологических препаратов и методик купирования симптомов ПЭ с целью пролонгирования беременности, особенно в случаях ранней тяжелой ПЭ [И.С.Сидорова,2013; Sibai BM.,2013]. Одним из перспективных подходов является CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) – терапия [Tantrakul V.,2013], при которой постоянное положительное давление (CPAP) в дыхательных путях при сонном апноэ положительно влияет на все патофизиологические механизмы, ответственные за сердечно-сосудистые заболевания. Рано

начатое лечение при помощи СРАР во время беременности снижает уровень артериального давления у женщин с ПЭ [Royares D.,2007].

Существующие исследования доказывают положительный эффект применения интенсивной терапии с респираторной поддержкой СРАР у беременных женщин с ПЭ [Guilleminault C.,2007; Whitehead C.,2015].

Таким образом, предварительные результаты о воздействии СРАР у беременных женщин с ПЭ являются обнадеживающими и обуславливают необходимость проведения дальнейших научных исследований в этой области.

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день патогенез гипертензивных расстройств во время беременности остается не до конца изученным. В патогенезе развития ПЭ придается большое значение окислительному стрессу, развивающему в организме матери, и эндотелиальной дисфункции [Romero R., 2008]. Поскольку ПЭ является тяжелым осложнением беременности, приводящим к инвалидизации и заболеваемости матерей и их детей, то одним из важнейших направлений является разработка оптимальной тактики ведения беременности и родов у таких пациенток.

Цель исследования

Клинико-патогенетическое обоснование СРАР-терапии в комплексном лечении тяжелой преэклампсии и определение роли митохондриальных DAMPs при гипертензивных расстройствах во время беременности.

Задачи исследования:

1. Оценить клиническую эффективность и динамику изменения уровня митохондриальных DAMPs при СРАР-терапии тяжелой преэклампсии.
2. Сравнить исходы для новорожденных при ранней тяжелой преэклампсии при выжидательной тактике ведения в зависимости от применения СРАР-терапии у матери.
3. Оценить влияние выжидательной тактики при ранней тяжелой преэклампсии на длительность регресса симптомов заболевания.

4. Провести сравнительный анализ количественного и качественного (TFAM, OPA1, VDAC1) состава митохондриальных DAMPs в плазме женщин с преэклампсией и гестационной артериальной гипертензией.
5. Выявить корреляцию между уровнем митохондриальных DAMPs и другими рутинными лабораторными маркерами (уровни АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, количество тромбоцитов; протеинурия) у женщин с тяжелой преэклампсией, умеренной преэклампсией и гестационной артериальной гипертензией.
6. На основании полученных данных разработать показания для применения СРАР-терапии и длительность пролонгирования беременности у пациенток с тяжелой преэклампсией.

Научная новизна

Впервые изучен количественный и качественный состав митохондриальных DAMPs в плазме здоровых беременных женщин, а также у пациенток с тяжелой ПЭ, умеренной ПЭ и гестационной артериальной гипертензией (ГАГ) и оценена их роль в прогрессировании гипертензивных нарушений во время беременности. Было показано, что у пациенток с тяжелой ПЭ существенно возрастает количество митохондриальных DAMPs в периферическом кровотоке, тем самым инициируя дисфункцию эндотелия и окислительный стресс. Также была показана эффективность применения респираторной поддержки СРАР у женщин с тяжелой ПЭ на основании клинико-лабораторных данных и выявленных уровней митохондриальных DAMPs, оцененных до и после курсов СРАР-терапии. Выжидательная тактика ведения беременности с применением респираторной поддержки в дополнение к стандартной медикаментозной терапии в лечении симптомов тяжелой ПЭ позволила быстрее купировать проявления ПЭ, более длительно пролонгировать беременность, тем самым улучшая перинатальные исходы и снижая заболеваемость новорожденных.

Теоретическая и практическая значимость

Изучение уровня митохондриальных белков позволило рассматривать некоторые из них, как новые прогностические маркеры гипертензивных осложнений во время беременности. На основании полученных результатов была выявлена взаимосвязь уровня данных белков с уже существующими предикторами ПЭ, такими как плацентарный фактор роста (PlGF), sFlt-1 (растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1) и уровнем протеинурии (ПУ). На основании полученных данных возможна более ранняя диагностика и терапия ПЭ и ГАГ.

При определении оптимальной тактики ведения беременности при раннем начале тяжелой ПЭ было показано, что применение респираторной поддержки в дополнение к стандартной медикаментозной терапии улучшает исходы как для матери, так и для новорожденного.

Методология и методы исследования

В работе использован ретроспективный и проспективный анализ данных историй родов пациенток, с гипертензивными расстройствами, ассоциированными с беременностью. В ходе исследования использованы клинические, инструментальные, лабораторные, аналитические и статистические методики.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение СРАР-терапии в качестве дополнительного метода лечения тяжелой ПЭ позволяет снизить медикаментозную нагрузку, дольше пролонгировать беременность, при этом достоверно снижается концентрация митохондриальных DAMPs как маркеров окислительного стресса.

2. Применение СРАР-терапии в качестве дополнительного метода лечения тяжелой ПЭ при выжидательной тактике ведения позволяет улучшить перинатальные исходы даже при более раннем дебюте развития заболевания и необходимости более раннего родоразрешения. При выжидательной тактике снижалась заболеваемость новорожденных (сепсис,

НЭК), достоверно снижалась частота геморрагического синдрома и развития РДС.

3. Митохондриальные DAMPs (белки OPA1, TFAM, pre-TFAM) являются ПЭ-ассоциированными, имеется достоверная корреляция уровней pre-TFAM с уровнем протеинурии и данные белки могут быть использованы как в диагностике, так и для определения сроков родоразрешения при тяжелой ПЭ.

Личный вклад автора

Автором проведена систематизация литературных данных по теме диссертации, осуществлен отбор женщин в исследуемые группы, разработано информированное согласие для включения пациенток в исследование. Автор принимал участие в лечении и родоразрешении беременных, анализировал полученные данные. Лично осуществлял забор и подготовку биологического материала (плазма крови), выделение микровезикул и подготовку их к дальнейшему изучению на базе лаборатории митохондриальной медицины. Статистический анализ и обработка полученных данных проведен автором самостоятельно.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 4 и 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность выполненного исследования определяется достаточным количеством пациенток, включенных в исследование (103 женщины) и применением современных методов описательной статистики. Результаты данной диссертационной работы представлены на I и II Всероссийских научно-практических конференциях «Неотложные состояния в акушерстве» (Москва, 2017, 2018), IX и X Всероссийских образовательных

конгрессах «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2016,2017), XI региональном научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Ярославль, 2018г), XIX Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва,2018), а также на 26th European Congress of the European Board & College of Obstetrics and Gynaecology (Париж, 2018), the 26th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI) (Лондон,2018). Диссертационная работа доложена на межклинической конференции акушерского отдела (03.05.2018) и заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (14.05.2018).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены и используются в практической работе акушерских отделений, отделения реанимации и интенсивной терапии, лаборатории митохондриальной медицины ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертация построена по традиционному плану, включает в себя введение, 5 глав (обзор литературы, материалы и методы, клиническая характеристика групп, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов), выводы, практические рекомендации, список литературы и приложения. Работа изложена на 107 страницах машинописного текста, содержит таблицы, схемы и рисунки. Библиография включает 116 литературный источник, в том числе 23 – на русском и 93 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 28 таблицами, 14 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Был проведен проспективный анализ историй родов женщин, родоразрешенных в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с октября 2015г. по февраль 2018г. В исследование было включено

103 женщины, которые были разделены на 4 группы: I группа - 25 пациенток с тяжелой ПЭ, которые были разделены на 2 подгруппы (IA – 12 женщин с тяжелой ПЭ, с респираторной поддержкой СРАР, IB – 13 женщин с тяжелой ПЭ, без респираторной поддержки СРАР), II группа - 26 пациенток с умеренной ПЭ, III группа - 22 пациентки с ГАГ, IV группа (контрольная) - 30 соматически здоровых пациенток с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и физиологическим течением данной беременности. Также для сравнения выжидательной с активной тактикой ведения была ретроспективно выбрана группа из 20 женщин с ранней тяжелой ПЭ, с активной тактикой ведения, получающих только стандартную медикаментозную терапию (IV). Диагноз ПЭ и ГАГ устанавливали на основании общепринятых критериев МКБ X.

С целью выявления факторов риска развития гипертензивных расстройств проведен анализ данных анамнеза, паритета, исходов предыдущих беременностей, течение настоящей беременности, особенностей родоразрешения и течения послеродового периода.

Критерии исключения из исследования: беременность, наступившая в результате применения ВРТ, тяжелая соматическая патология (кроме ХАГ), хромосомные аномалии и пороки развития у плода, многоплодная беременность, онкологические заболевания, аутоиммунные заболевания, проведенные инвазивные пренатальные исследования в течение беременности.

В проведенной работе были использованы общеклинические и УЗ методы исследования, а также специальные методы исследования: выделение микровезикул и анализ количества митохондриальных DAMPs, исследование их состава методами иммунохимического анализа.

Статистический анализ полученных результатов проводили на персональном компьютере при помощи электронных таблиц Microsoft Office Excel 2010 и пакета прикладных программ Prism 7.0 (Graph Pad, США) и Statistica 6.0 (StatSoft, США).

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Изучение анамнестических данных, исходов предыдущих беременностей, течение данной беременности, родов показало, что фактором риска развития ПЭ является ожирение, которое достоверно чаще встречалось в группах с тяжелой ПЭ (44%) по сравнению контрольной группой (3,3%) ($p < 0,05$). Также достоверно чаще в группах с ПЭ встречалась неразвивающаяся беременность в анамнезе – в группе с тяжелой ПЭ в 12% и в группе с умеренной ПЭ в 23% ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание, что в группе с умеренной ПЭ в анамнезе статистически значимо чаще встречались преждевременные роды, ПЭ и плацентарная недостаточность: в 26%, 19% и 13 % случаев соответственно (по сравнению с группами тяжелой ПЭ и ГАГ) ($p < 0,05$). При этом ни одна из пациенток группы с умеренной ПЭ в последствии не развила тяжелую ПЭ. Можно сделать вывод, что грамотная предгравидарная подготовка, постоянный контроль за состоянием беременной и плода, своевременное назначение необходимых лекарственных препаратов (все 26 пациенток группы умеренной ПЭ получали антигипертензивную терапию, 7 пациенток получали антикоагулянтную терапию с ранних сроков беременности) снижают риски развития тяжелой ПЭ у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом.

Во II триместре угроза прерывания беременности примерно с одинаковой частотой отмечены в группах с тяжелой и умеренной ПЭ. Повышение АД, регистрировалось в группах с гипертензивными расстройствами – в группе с тяжелой ПЭ у 14(56%) женщин, с умеренной – у 14(53,8%), в группе с ГАГ – 13 (59%) женщин ($p < 0,01$). Обращает на себя внимание появление статистически значимых значений ПУ, частоты отеков и тромбоцитопении во II триместре в группе с тяжелой ПЭ. Также нарушение ФПК и МПК по данным УЗ-доплерометрии встречалось во всех группах с гипертензивными осложнениями, но в группах с ПЭ достоверно чаще – в группе с тяжелой ПЭ у 12 (48%) пациенток, а в группе с умеренной ПЭ у 3 (11,5%) ($p < 0,001$).

В III триместре беременности, наравне с отеками и ПУ, отмечалась статистически значимо более высокая частота нарушений кровотока по данным УЗ-доплерометрии плода в группах с ПЭ – с тяжелой у 8 (44%) женщин, с умеренной у 5 (19,2%)($p < 0,05$). СЗРП чаще встречалась также в группах с ПЭ, в группе с тяжелой ПЭ - у 6(24%)($p < 0,01$) и в группе с умеренной ПЭ – у 4(15,3%) пациенток ($p < 0,05$), по сравнению с группами ГАГ и нормой. Значимое снижение уровня тромбоцитов было только в группе у пациенток с тяжелой ПЭ и составило 4 (22%) случаев, причем в 3 случаях из 4 тромбоцитопения сочеталась с HELLP-синдромом.

Терапия гипертензивных нарушений включала в себя одно, 2-х и 3-х компонентные схемы антигипертензивной терапии, а также магниальную, инфузионную и антикоагулянтную терапии. Закономерно, магниальная терапия применялась в 100% случаев у пациенток с тяжелой ПЭ, по сравнению с группой с умеренной ПЭ (19,3%)($p < 0,001$). Антикоагулянтная терапия до родоразрешения также применялась в 100% случаев у пациенток группы с тяжелой ПЭ, что достоверно чаще, чем в группах с умеренной ПЭ и ГАГ ($p < 0,001$). На однокомпонентной схеме гипертензивной терапии находилось 22 (100%) пациентки в группе с ГАГ и 21(80,3%) в группе с умеренной ПЭ, что достоверно выше, чем в группе с тяжелой ПЭ, где все пациентки получали или 2-х, или 3х-компонентную терапию. На 2х-компонентной схеме антигипертензивной терапии находилось 21 (84%) пациенток группы с тяжелой ПЭ и 5 (19,3%) пациенток с умеренной ПЭ. 3х-компонентная терапия использовалась в 4 случаях только в группе с тяжелой ПЭ ($p < 0,001$).

Анализируя перинатальные исходы, важно отметить, что все дети родились живорожденными, даже несмотря на тяжесть состояния беременных и ранние сроки родоразрешения в группе с тяжелой ПЭ. Вследствие более раннего родоразрешения в группе с тяжелой ПЭ, масса новорожденных в этой группе была достоверно меньше, чем в других группах (947,52±620 гр в группе с тяжелой ПЭ, 2514±779 г в группе с

умеренной ПЭ, 2709 ± 890 г в группе с ГАГ и $3315,66 \pm 402$ г в контрольной группе) ($p < 0,05$). Низкая масса при рождении и оценка по шкале Апгар, связана не только с тяжестью ПЭ, но и наиболее вероятно со сроками родоразрешения пациенток, что согласовывается с данными других авторов [Madazli R., 2014]. В 76% случаев дети из группы тяжелой ПЭ были недоношенными, что статистически значимо больше по сравнению с остальными группами, и такие осложнения как СЗРП достоверно чаще встречались в группах с ПЭ – с тяжелой у 14 (56%) женщин, с умеренной – у 7 (26%) женщин. РДС плода и ВУИ были достоверно выше в группе с тяжелой ПЭ – 15 (60%) и 15 (60%) ($p < 0,05$), что, безусловно, обусловлено более ранним сроком родоразрешения, чем в других группах и недоношенностью. Также постнатальная смертность встречалась только в группе с тяжелой ПЭ в 3 случаях.

Длительность пролонгирования беременности при тяжелой ПЭ зависела от эффективности проводимой антигипертензивной терапии и состояния плода по данным функциональных методов обследования. В большинстве случаев, женщины, развившие тяжелую ПЭ, особенно после 32 недели, родоразрешались в кратчайшие сроки, для снижения осложнений со стороны матери.

Однако ведение беременности и возможность пролонгирования беременности при ранней тяжелой ПЭ остается дискуссионным вопросом. Сторонники выжидательной тактики отмечают лучшие исходы для новорожденных (Sibai V.M., 2013). В проведенном исследовании мы сравнили 2 тактики ведения ПЭ: активную (родоразрешение в первые 2 суток) и выжидательную (длительность пролонгирования более 2 суток).

Критериями для выжидательной тактики при ранней тяжелой ПЭ являлись: стабилизация состояния женщины (контролируемый уровень АД, ПУ), проведение комплексной антигипертензивной, магниальной и антикоагулянтной терапии, а также отсутствие выраженных нарушений состояния плода. Критериями для срочного родоразрешения при ранней

тяжелой ПЭ являлись: срок беременности <24 или >33 недель беременности, неконтролируемая тяжелая гипертензия, неврологический дефицит, ДВС-синдром, тяжелая прогрессирующая тромбоцитопения (<100 тыс), HELLP-синдром, олигурия (<500 мл/24 часа) или сывороточный креатинин $\geq 1,5$ мг/дл, отек легких, приступ эклампсии, отслойка плаценты. Показаниями к родоразрешению в группе с активной тактикой был сам факт развития тяжелой ПЭ.

Основываясь на нескольких уже проведенных исследованиях, в которых отмечена положительная роль СРАР-терапии в пролонгировании беременности у женщин с тяжелой ПЭ [Guilleminault С., 2007; Whitehead С., 2015], в нашем исследовании 12 женщинам с ранней тяжелой ПЭ также применялась СРАР-терапия, в дополнение к основной медикаментозной нагрузке, в качестве дополнительного способа терапии ПЭ. СРАР-терапия применялась в условиях ОРИТ и проводилась курсами, средняя продолжительность одного курса терапии – 6-8 часов ночного сна.

Симптомы тяжести ПЭ в подгруппах с активной и выжидательной тактиками при включении в исследование были аналогичны (табл. 1).

Таблица 1 - Симптомы тяжести преэклампсии при поступлении в ОРИТ

	Выжидательная тактика (n=25)				Активная тактика (n=20)	
	IА группа СРАР-терапия (n=12)		IБ группа Стандартная медикаментозная (n=13)		I В (n=20)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Гипертензия (САД>160 или ДАД>110)	12	100%	12	92%	18	90%
Тромбоцитопения	3	25%	1	7,6%	3	15%
Повышение ферментов печени	10	83%	8	61%	3	15%
Тяжелая задержка роста плода <3 перцентилей	6	50%*	5	38%	3	15%

Отрицательный кровоток в АУ, Нулевой кровоток в DV	6	50%*	5	38%	1	5%
Маловодие	5	41%	6	46%	3	15%

* $p < 0,05$ по сравнению с группой IB

При распределении в группы с СРАР-терапией и без был выявлен конфаундер – сроки беременности проявления тяжелой ПЭ были более ранними в группе с СРАР- терапией. Время манифестации повышения АД и значимой ПУ в 1А подгруппе было достоверно раньше, чем во 1Б подгруппе ($p < 0,05$) (табл. 2), соответственно СРАР-терапия применялась в основном у женщин с более ранним дебютом ПЭ. Т.е. можно говорить о более тяжелом течении ПЭ в подгруппе с СРАР-терапией.

Таблица 2 - Сроки появления гипертензии и протеинурии в группах с тяжелой преэклампсией

	Выжидательная тактика		Активная тактика
	IA группа СРАР-терапия (n=12)	IB группа Стандартная медикаментозная (n=13)	IV (n=20)
Повышение АД (срок)	22,7±4,7*	26,5±6,49	27,25±3,29
Систолическое АД (мм рт.ст.)	158±13,8	159±9,2	156±10,4
Диастолическое АД (мм рт.ст.)	102,8±5,34	100±5,34	100±4,48
ПУ (срок)	26,74±2,16 *	27,8±3,6	27,9±2,9
Уровень ПУ (г/л)	2,63±1,61	2,91±1,8	2,75±1,78

* $p < 0,05$ по сравнению с группой IB и IV

В обеих группах с выжидательной тактикой ведения основными причинами родоразрешения явились ухудшение состояния плода по данным тестов функциональной диагностики- отрицательный/нулевой кровоток в

артерии пуповины и нулевой/отрицательный кровоток в венозном протоке (7 случаев (58%) в 1А группе, 3 (23%) случаев во 1Б группе) и нарастание степени тяжести ПЭ, несмотря на проводимую интенсивную терапию (4(33%) случая в 1А группе и 9(69%) случаев во 1Б группе, в том числе развитие HELLP-синдрома в 2 случаях в 1А группе и в 1 случае в 1Б группе) (табл.3).

Таблица 3 - Причины родоразрешения в группе с ранней тяжелой ПЭ при выжидательной тактике

Причина родоразрешения	1А группа СРАР-терапия (n=12)	1Б группа Стандартная медикаментозная (n=13)
Отсутствие эффекта от проводимой терапии	4(33%)	9(69%)**
Ухудшение состояния плода по данным тестам функциональной диагностики	7(58%)*	3(23%)
Другие причины (ПИОВ и пр)	1(8,3%)	1(7,6%)

* $p < 0,01$ по сравнению с группой 1Б

** $p < 0,05$ по сравнению с группой 1А

Следует подчеркнуть, что именно дистресс плода являлся основной причиной окончания выжидательной тактики с применением СРАР-терапии, а не ухудшение состояния матери при тяжелой ПЭ.

Таким образом, можно предположить, что применение, в дополнение в медикаментозной терапии, постоянного положительного давления в дыхательных путях достоверно чаще и прогрессивнее купирует симптомы ПЭ, при этом не оказывая достоверного положительного влияния на гемодинамику системы мать-плацента-плод.

Магнезиальная применялась в 100% случаев у всех пациенток. Антикоагулянтная терапия до родоразрешения также применялась в 100% случаев у пациенток групп 1А и 1Б, и лишь у 15% в группе 1В. Согласно таблице 4, нет достоверного различия между применением

антигипертензивных препаратов среди обеих подгрупп выжидательной тактики – на двухкомпонентной схеме антигипертензивной терапии находилось 11 (90%) пациенток 1А группы и 10 (80%) пациенток 1Б группы. 3х-компонентная терапия использовалась в 1 и 3 случаях соответственно. При этом в группе с активной тактикой наиболее часто применялась однокомпонентная схема антигипертензивной терапии (85% случаев). Родоразрешение проводилось, в зависимости от показаний, в 1А группе минимально через 2-е суток, максимально – через 12 суток от момента поступления в ОРИТ. В 1Б группе – минимально через 2-е суток, максимально – через 7 дней от момента поступления. При выжидательной тактике ведения срок пролонгирования беременности у пациенток в группе 1А был выше в среднем на 3,8 суток, чем в группе 1Б. При активной тактике родоразрешение проводилось через 2-29 часов (в среднем 0,8 суток).

Таблица 4 - Терапия ранней тяжелой ПЭ

	Выжидательная тактика				Активная тактика	
	1А группа СРАР-терапия (n=12)		1Б группа Стандартная медикаментозная (n=13)		1В (n=20)	
Длительность пролонгирования беременности, среднее значение	6,3 дня (2-12 дней)*		2,5 дня (2-7 дней)*		0,8 суток	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Магнезиальная терапия	12	100%	13	100%	20	100%
1-компонентная схема	-	-	-	-	17	85%
2-х компонентная схема	11	90%	10	80%	4	20%
3-х компонентная схема	1	10%	3	20%	-	-
Антикоагулянтная терапия до родов	12	100%	13	100%	3	15%

*p< 0,05 по сравнению с группой 1В

При анализе данных лабораторных исследований в 1А группе было отмечено достоверное снижение уровней sFlt-1, PlGF, отношения sFlt-1/PlGF, АЛТ в крови беременных даже при проведении одного курса СРАР- терапии (рис.1). Отмечалось достоверное снижение и протеинурии. В 1Б группе на протяжении всего времени пролонгирования не отмечалось снижения уровня печеночных ферментов, равно как ПУ и sFlt-1, PlGF, отношения sFlt-1/PlGF.

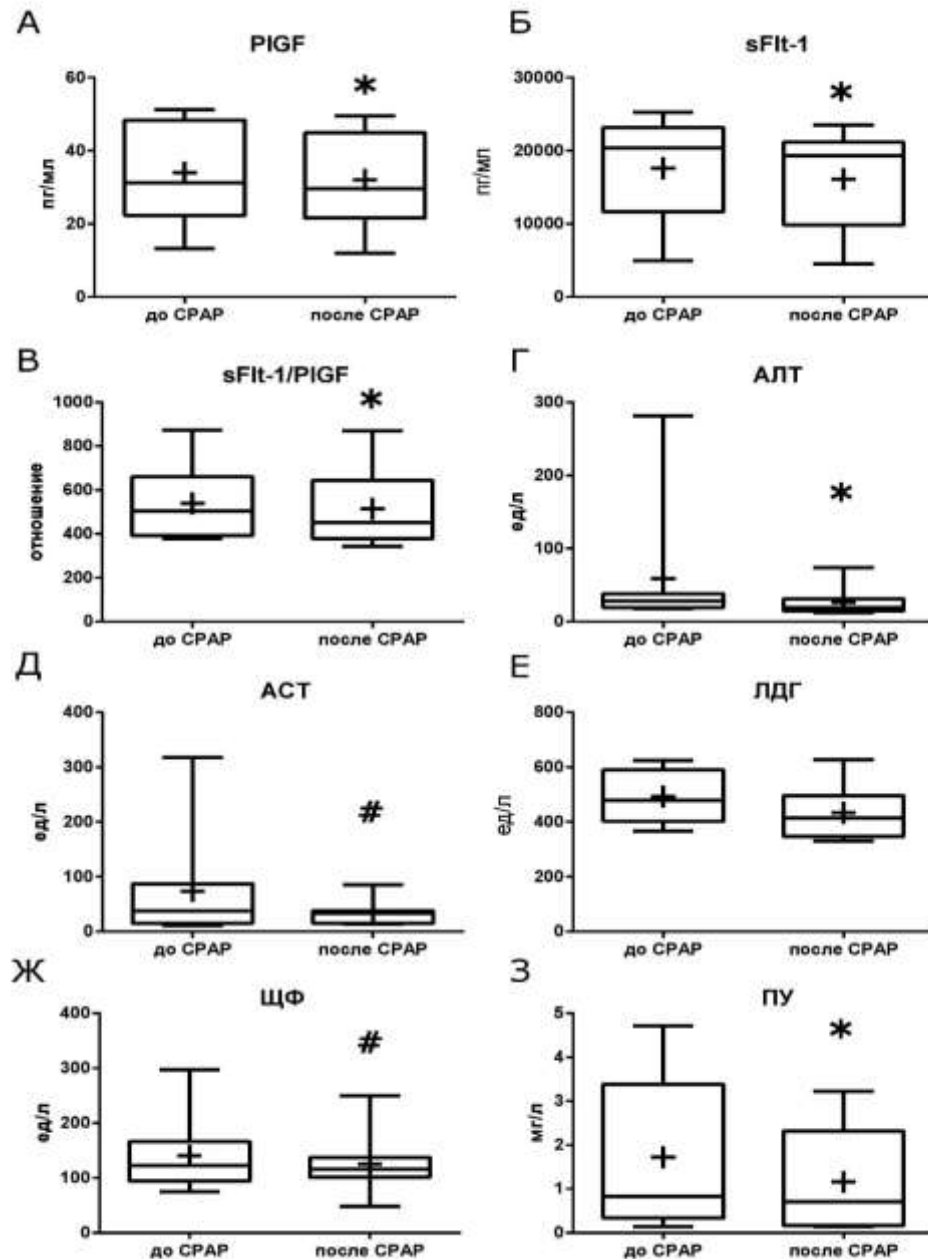


Рисунок 1. Сравнение клинических показателей до и после 1-го курса СРАР-терапии.

* $p < 0,05$, # $p = 0,06$

При детальном анализе исходов для новорожденных в группах у пациенток с тяжелой ПЭ было выявлено, что антропометрические показатели при рождении были более низкие в группе 1А, что обусловлено более ранним сроком родоразрешения, чем в группах 1Б и 1В. Однако, при дальнейшем анализе выявилось, что, несмотря на более ранний срок родоразрешения в 1А группе, в группе 1А достоверно снизилась необходимость проведения инвазивных методов дыхательной поддержки у новорожденных (8,3%), тогда как в группе 1Б стандартная ИВЛ применялась в 30,7% случаев, а в группе 1В – в 40%($p<0,05$), а также достоверно снизилась потребность в введении сурфактанта – в 66,6% в группе 1А, по сравнению с группами 1Б и 1В – в 84% и в 75% соответственно($p<0,05$). Пребывание в отделении реанимации новорожденных не была статистически значима различна.

Постнатальная смертность также значимо не отличалась и составила 2 случая в 1А группе, 1 случай во 1Б группе и 2 случая в 1В группе(табл.5).

Таблица 5 - Исходы для новорожденных при выжидательной и активной тактике ведения тяжелой ПЭ

	Выжидательная тактика		Активная тактика
	1А группа СРАР-терапия (n=12)	1Б группа Стандартная медикаментозная (n=13)	1В (n=20)
Срок беременности	28,49±2,1	30,8±3,6	30,2±2,04
Масса тела	807,2 ± 134,79 г	1088,00 ± 109,79 г*	980,4±36
Рост плода	32,65±2,9	34±4,3	34,5±6,3
Апгар на 1 минуте	6,2±1,2	6,3±1,5	6,6±0,6
Апгар на 5 минуте	7,4±1,01	7,5±0,9	7,8±0,6
Продолжительность пребывания в ОРИТН	33,8±9,45	33,5±7,6	35,6±8,4
Респираторная поддержка различными методами	11(91,6%)	13(100%)	20(100%)
НСРАР	5(41,6%)	5(38,4%)	6(30%)
ИВЛ	1(8,3%)**	4(30,7%)	8(40%)

Biphasic	5(41,6%)	4(30,7%)	6(30%)
Курсорф	8(66,6%)**	11(84%)	15(75%)
Постнатальная смертность	2(16%)	1(7,6%)	2(10%)

* $p < 0,05$ по сравнению с группой 1А и 1В

** $p < 0,05$ по сравнению с группой 1Б и 1В

При анализе заболеваемости новорожденных было выявлено более редкое число случаев геморрагического синдрома у новорожденных с выжидательной тактикой ведения – в 1А группе 41,6%, в 1Б группе – 30,7%, против 70% у пациенток с активной тактикой ведения беременности ($p < 0,05$). Некротизирующий энтероколит также чаще встречался у новорожденных с активной тактикой ведения – в 35 % случаев. Конъюгационная желтуха реже встречалась в группе с активной тактикой – 25%, тогда как в группах с выжидательной тактикой встречалась в 50% (1А группа) и 38,4% (1Б группа) соответственно ($p < 0,05$).

Достоверных отличий по заболеваемости новорожденных между группами с выжидательной тактикой ведения беременности, выявлено не было.

При анализе течения послеродового периода, было выявлено, что нормализация АД произошла до 7 дней у 4 (33%) женщин из группы с применением СРАР-терапии, у 4 (30%) женщин из группы со стандартной медикаментозной терапией, и только у 4(20%) женщин из группы с активной тактикой ведения. В основном нормализация АД происходила в период времени от 7 дней до 6 недель – в группах с выжидательной тактикой у 6(50%) женщин из группы 1А и у 8 (61%) женщин из группы 1Б ($p < 0,05$), а в группе с активной тактикой – у 12 (60%) ($p < 0,05$). В сроке более 6 недель нормализация АД происходила у большего количества женщин из группы с активной тактикой – у 4, тогда как у женщин из групп с выжидательной тактикой – в 2 и 1 случае (в группах 1А и 1Б соответственно). При этом важно отметить факт, что последние 3 женщины из групп с выжидательной тактикой, имели ХАГ до беременности, а новых случаев развития ХАГ в

течении 6 месяцев после перенесенной тяжелой ПЭ в данных группах зафиксировано не было.

Сроки исчезновения ПУ достоверно не различались в обеих группах с выжидательной тактикой – на $5,14 \pm 2,04$ сутки в группе IA и на $5,22 \pm 1,39$ в группе IB, тогда как в группе с активной тактикой ПУ исчезала лишь на $6,23 \pm 2,24$ сутки ($p < 0,05$).

Выписка женщин из групп IA и IB значимо не отличалась и составила $6,29 \pm 1,28$ и $6,11 \pm 0,41$ сутки, соответственно. При этом в группе IB выписка осуществлялась позже всего, и происходила на $7,8 \pm 1,56$ ($p < 0,05$).

Таким образом, регресс клинической симптоматики и выписка из стационара происходили достоверно медленнее в группе с активной тактикой ведения.

Неблагоприятные исходы ПЭ связаны как с большой частотой преждевременных родов, и, как следствие рождением недоношенных детей, так и с осложнениями ПЭ. Поэтому необходим поиск новых маркеров для предикции этого грозного осложнения беременности. Согласно последним исследованиям, при развитии ПЭ при окислительном стрессе происходит интенсивный распад синцитиотрофобласта, что приводит к повышению циркуляции в материнской плазме множественных провоспалительных факторов плацентарного происхождения, а именно внеклеточных везикул и фрагментов митохондрий – DAMPs [Collett1 G.P.,2018]. Активация врожденной иммунной системы с помощью mtDAMPs облегчает внутрицитоплазматический редокс-сигнальный каскад, который запускает выработку провоспалительных цитокинов с последующим стимулированием адаптивного иммунитета. В связи с этим усугубляются проявления оксидативного стресса и, как следствие, утяжеляются клинические проявления ПЭ.

В нашей работе было изучено несколько белков, претендующих на звание DAMPs – белки OPA1 (2 формы: L и S), VDAC1, TFAM, а также, его цитоплазматический предшественник – pre-TFAM.

При определении концентрации микровезикул в плазме крови было выявлено достоверное увеличение их содержания в группе с тяжелой ПЭ по сравнению с остальными группами.

Было обнаружено, что в группе с тяжелой ПЭ экспрессия OPA1-S и OPA1-L была достоверно выше, чем в остальных группах, и составила 1761,7 и 1295,2 относительных единиц соответственно, что в 5 раз выше, чем в контрольной группе (рис.2). Также в группе тяжелой ПЭ наблюдалось достоверное повышение экспрессии белков TFAM и pre-TFAM по сравнению с контрольной группой и составило 3858,3 и 17933,5 относительных единиц ($p < 0.05$), соответственно (рис.3).

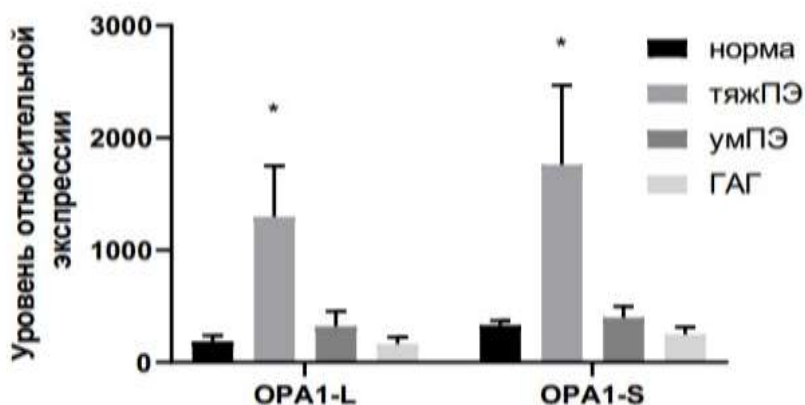
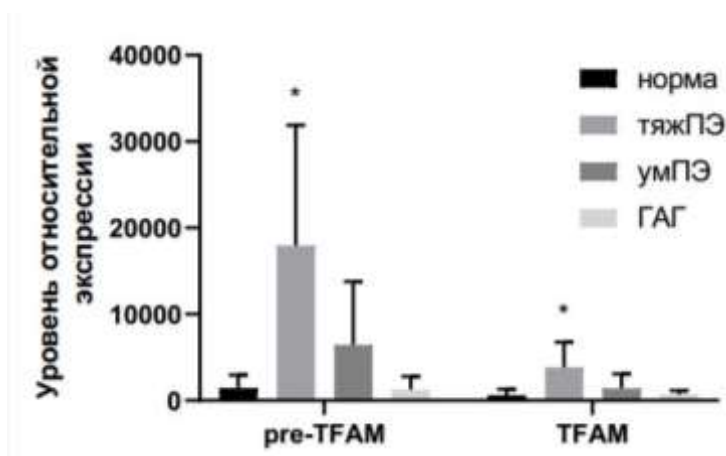


Рисунок 2. Данные представляют уровень относительной экспрессии OPA1-L и OPA1-S.

* $p < 0.05$



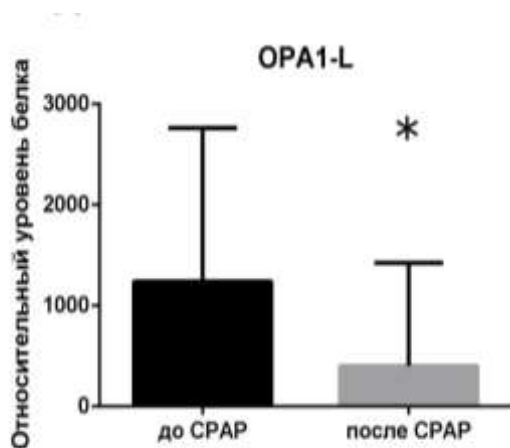
* $p < 0,05$

Рисунок 3. Данные представляют уровень относительной экспрессии белка предшественника pre-TFAM и зрелой формы - TFAM.

Можно сделать вывод, что помимо мтДНК, концентрация которой при ПЭ возрастает в 5 раз, по данным McCartney [2016], к важнейшим митохондриальным факторам, говорящим о развитии патологии, можно отнести белки OPA1 и TFAM.

При проведении сравнительного анализа уровней митохондриальных DAMPs и классических лабораторных показателей ПЭ, была обнаружена статистически значимая корреляция содержания белка pre-TFAM и уровня ПУ при рассмотрении всех пациенток из исследуемых групп.

При изучении влияния СРАР-терапии на уровни DAMPs нами было обнаружено, что относительное содержание белка OPA1-L снижалось в 2 раза по сравнению с исходным уже после 1 курса СРАР-терапии у пациенток с тяжелой ПЭ (рис.4). Вероятно, действие прооксидантной терапии методом СРАР опосредовано снижением частиц синцитиотрофобласта на территории легких в условиях избыточного содержания кислорода и последующим снижением уровня митохондриальных DAMPs и системного провоспалительного действия.



* $p < 0,05$

Рисунок 4. Сравнение относительного содержания mtDAMPs OPA1-L до и после СРАР-терапии.

Полученные результаты говорят о важной роль митохондриальных белков микровезикулярной фракции крови во внутритканевом сигналинге

системы мать-плацента-плод, а также о необходимости изучения их роли в патогенезе ПЭ и гипертензивных расстройствах беременности. Ряд белков может претендовать на звание mtDAMPs и служить возможными предикторами развития тяжелой ПЭ.

ВЫВОДЫ

1. Основными факторами риска развития ПЭ являются наличие антенатальной гибели плода, преэклампсии, плацентарной недостаточности в анамнезе, а также наличие метаболического синдрома и хронической артериальной гипертензии до наступления беременности.

2. На фоне СРАР-терапии ранней тяжелой ПЭ отмечено снижение медикаментозной нагрузки, уменьшение уровней печеночных ферментов и маркеров ПЭ (sFlt-1, PlGF). Применение СРАР-терапии в качестве дополнительного метода лечения тяжелой ПЭ позволило достоверно дольше пролонгировать беременность на 3,8 дня по сравнению с традиционной терапией.

3. Перинатальные исходы при тяжелой ПЭ зависели от тактики ведения беременности (выжидательная/активная). Выжидательная тактика при ранней ПЭ оказывала положительное влияние на неонатальные исходы, достоверно снижая частоту РДС синдрома (90% при активной тактике, 72% - при выжидательной), сокращала необходимость проведения инвазивных методов дыхательной поддержки, снижалась частота геморрагического синдрома, а также некротизирующего энтероколита и врожденного сепсиса.

4. Применение СРАР-терапии в качестве дополнительного метода лечения тяжелой ПЭ при выжидательной тактике ведения достоверно снижало необходимость проведения инвазивных методов дыхательной поддержки у новорожденных, а также достоверно снижало потребность в введении сурфактанта по сравнению с детьми, матерям которых была проведена только стандартная медикаментозная терапия.

5. Митохондриальные белки OPA1 и TFAM, а также его незрелая форма pre-TFAM являются ПЭ-ассоциированными DAMPs, поскольку их

концентрация в плазме материнской крови возрастает более чем в 5 раз у женщин с ПЭ по сравнению с группой женщин, беременность которых протекает без осложнений, а также обнаружена достоверная корреляция уровней pre-TFAM с уровнями протеинурии у женщин с гипертензивными осложнениями беременности.

6. Создание постоянного положительного давления в дыхательных путях женщин с тяжелой ПЭ позволило эффективно снизить концентрацию митохондриальных DAMPs более, чем в 2 раза, что обуславливает использование данного метода лечения в качестве патогенетического.

7. Регресс клинической симптоматики у женщин, перенесших тяжелую ПЭ, происходил достоверно медленнее в группе с активной тактикой ведения. Также было зафиксировано 4 новых случая развития ХАГ в течении 6 месяцев после родоразрешения в данной группе, тогда как в группах с выжидательной тактикой ведения новые случаи ХАГ выявлены не были.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью возможного прогнозирования развития гипертензивных нарушений, целесообразно исследование митохондриальных белков OPA1 и TFAM плазмы крови беременной, т.к. они могут служить маркерами тяжести ПЭ.

2. При тяжелой ПЭ, особенно при раннем ее дебюте, в перинатальных центрах 3 уровня при соблюдении критериев и показаний к возможному пролонгированию беременности предпочтительна выжидательная тактика ведения беременности в связи с достоверным улучшением неонатальных исходов и отсутствием влияния на материнскую заболеваемость.

3. Критериями для выжидательной тактики при ранней тяжелой ПЭ являются: стабилизация состояния женщины (контролируемый уровень АД, протеинурии), проведение комплексной антигипертензивной, магниевой и противотромботической терапии, а также отсутствие выраженных

нарушений состояния плода. При ранней тяжелой ПЭ показаниями для родоразрешения со стороны матери являются: срок беременности <24 или >33 недель беременности, неконтролируемая тяжелая гипертензия, неврологический дефицит, ДВС-синдром, тяжелая прогрессирующая тромбоцитопения (<100 тыс), HELLP-синдром, олигурия (<500 мл/24 часа) или сывороточный креатинин $\geq 1,5$ мг/дл, отек легких, приступ эклампсии, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

4. При ранней тяжелой ПЭ показаниями для родоразрешения со стороны плода являются: тяжелая задержка роста плода ≤ 5 перцентили и отсутствие роста плода в течении 1-2 недель, повторяющиеся поздние и выраженные переменные децелерации, отрицательный кровоток в артерии пуповины, выраженное маловодие (<5 см) в двух исследованиях с интервалом в 24 часа.

5. СРАР-терапия при тяжелой ПЭ должна проводиться в условиях ОРИТ, курсами, средняя продолжительность одного курса терапии - 6-8 часов ночного сна. При этом у пациенток на фоне применения СРАР-терапии целесообразно поддерживать уровень целевого АД – 140-150 для систолического и 90-100 мм.рт.ст для диастолического.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Outcomes Of Newborns Born By Mothers With Early Onset Severe Preeclampsia / E. S. Polushkina, **T. V. Skovorodina**, E. S. Syhobokova, R.G. Shmakov, V. V. Zubkov // 6th edition of the International Conference on Clinical Neonatology. - 2016, abstract id 105, s 74.

2. Роль митохондриальных маркеров в патогенезе преэклампсии и оценка эффективности респираторной терапии в лечении преэклампсии / **Сковородина Т.В.**, Вишнякова П.А., Шмаков Р.Г., Высоких М.Ю. // Акушерство и гинекология. – 2017. - № 6. – С. 5-9.

3. Роль митохондриальных молекул, ассоциированных с повреждением, в манифестации гипертензивных осложнений беременности /

Сковородина Т.В., Вишнякова П.А., Цвиркун Д.В., Шмаков Р.Г., Высоких М.Ю. // *Акушерство и гинекология*. – 2017. - № 12. – С. 84-88.

4. Выжидательная и активная тактика ведения женщин с ранней тяжелой преэклампсией: акушерские и неонатальные исходы / **Сковородина Т.В.**, Шмаков Р.Г. // *Мать и дитя : материалы 19-го всероссийского научного форума*. - Москва, 2018. – С. 50.

5. Влияние неинвазивной респираторной терапии у беременных с ранней тяжелой преэклампсией на уровни маркеров преэклампсии и митохондриальных DAMPs / **Сковородина Т.В.**, Вишнякова П.А., Цвиркун Д.В., Шмаков Р.Г., Высоких М.Ю., Калачин К.А., Пырегов А.В. // *Акушерство и гинекология*. – 2018. - № 10. – С. 52-58.

6. Active versus expectant management in woman with severe preeclampsia / **Skovorodina T.V.**, Polushkina E.S., Shmakov R.G. // *Materials of the 26th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI) 2018*, s.80-81.

7. Поиск митохондриальных маркеров преэклампсии в микровезикулах крови / Вишнякова П.А., **Сковородина Т.В.**, Цвиркун Д.В., Шмаков Р.Г., Высоких М.Ю. // *Материалы 13-го Международного конгресса по репродуктивной медицине*. - Москва, 2019. – С. 160-161.

8. Clinical management of severe preeclampsia / **Skovorodina T.**, Polushkina E., Ivanova O., Shmakov R. // *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology (March 2019)*, Vol. 234, e28.