

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»**

На правах рукописи

УДК: 618.3-008.6:(577.16+577.169)

ГУТИКОВА ЛЮДМИЛА ВИТОЛЬДОВНА

**ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ МАТЬ-
ПЛАЦЕНТА-ПЛОД ПРИ ПОЗДНЕМ ГЕСТОЗЕ С УЧЕТОМ ГОРМОНОВ
И ЛИПОРАСТВОРИМЫХ АНТИОКСИДАНТОВ**

14.00.01 – акушерство и гинекология

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

Гродно 2004

Работа выполнена в УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Научный руководитель:

Кандидат медицинских наук, доцент Егорова Татьяна Юрьевна Гродненский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор Занько С.Н. Витебский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии

Доктор медицинских наук, профессор Воскресенский С.Л. Белорусская медицинская академия последипломного образования, кафедра акушерства и гинекологии

Оппонирующая организация: ВУО «Белорусский государственный медицинский университет»

Защита состоится 24 июня 2004 года в 12⁰⁰ часов на заседании Совета по защите диссертаций (К.03.17.02) при УО «Гродненский государственный медицинский университет» (230015, Гродно, ул. Горького, 80, тел. [0152] 33-36-01).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Автореферат разослан 20 июня 2004 г.

Ученый секретарь
Совета по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук
доцент



М.А.Добродей

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

Актуальность проблемы гестозов обусловлена серьезными последствиями этой патологии, т.к. у большинства женщин, перенесших это заболевание, формируется хроническая патология почек, гипертоническая болезнь, эндокринные нарушения [Герасимович Г.И., 2002, Колгушкина Т.Н. и др., 2000].

В настоящее время одни авторы предполагают, что возникновение гестозов обусловлено нарушением прооксидантно-антиоксидантного равновесия, в регуляции которого участвуют витамины-антиоксиданты [Абрамченко В.В., 2001, Ветров В.В., 2002]. Другие исследователи считают, что гестозы развиваются вследствие измененного гормонального фона в период беременности [Баграмян Э.П., 1985, 1988]. Будучи посредником в создании гормонального комплекса системы мать-плод, плацента играет роль железы внутренней секреции, синтезируя гормоны с участием материнских и плодовых предшественников. Вместе с плодом она формирует единую эндокринную систему. Гормональная функция плаценты способствует сохранению и прогрессированию беременности, изменениям активности эндокринных органов матери [Федорова М.В., Калашникова Е.П., 1986].

Данные об особенностях молекулярных и клеточных механизмов плацентарного гомеостаза и адаптационно-гомеостатических реакций плаценты немногочисленны [Савченков Ю.И., 1987, Williams M.A., 2003] и касаются исследований регуляторных механизмов, обеспечивающих рост [Павина О.Б. и др., 2003], структуру [Савченков Ю.И., Михайлов Л.А., 1989] и функционирование всего фетоплацентарного комплекса [Ларичева И.П. и др., 1980, Савельева Г.М. и др., 1991]. Таким образом, несмотря на сведения литературы о патогенетической роли витаминов [De-Vriese S.R., 2001, Viana M., 1999], гормонов [Быстрицкая Т.К., 1996, Takanashi K., 2003] и активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) [Абрамченко В.В., 2002, Серов В.Н., 2002, Regan C.L., 2001] при позднем гестозе, эти данные широкого применения в клинической практике не получили.

Анализ имеющихся данных литературы свидетельствует о необходимости комплексного исследования системы мать-плацента-плод с учетом непрерывно изменяющегося характера их взаимных влияний друг на друга. В настоящей работе предложена система оценки степени тяжести позднего гестоза, основанная на определении характера нарушений эндокринного и прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза.

Связь работы с крупными научными программами и темами

Работа выполнена в рамках Государственной программы фундаментальных исследований «Изучение этиопатогенеза наиболее распространенных и вновь возникающих заболеваний человека и разработка на их основе новых медицинских технологий» в разделе «Комплексная оценка здоровья матери и ребенка, изучение патогенетических механизмов развития патологических процессов, разработка способов профилактики и реабилитации», зарегистрированной в Центре государственной регистрации НИОКР Республики Беларусь № 20021621. Работа входила в кафедральную тему ГрГМУ «Особенности течения гестозов в современных условиях» и являлась фрагментом темы Госзаказа МЗ РБ «Разработать и внедрить новый протокол прогноза и лечения поздних гестозов беременных».

Цель и задачи исследования

Цель настоящего исследования – разработка новых эффективных критериев диагностики степени тяжести позднего гестоза, основанных на определении характера нарушений эндокринного и прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза в системе мать-плацента-плод.

При этом были поставлены следующие задачи:

1. Оценить степень выраженности метаболических нарушений при позднем гестозе различной степени тяжести по содержанию эстрадиола, кортизола, фолликулостимулирующего гормона, липорастворимых витаминов А и Е, малонового диальдегида в периферической крови беременных и рожениц.
2. Определить формирование отдельных метаболических звеньев патогенеза позднего гестоза на основе исследования уровня и характера взаимосвязи липорастворимых витаминов А и Е, малонового диальдегида, эстрадиола, кортизола, фолликулостимулирующего гормона в системе мать-плацента-плод.
3. Изучить характер изменений концентраций липорастворимых витаминов А и Е, малонового диальдегида в плацентарной ткани и их взаимосвязь с морфогистологической картиной плацент в норме и при позднем гестозе.
4. Провести сравнительный анализ наиболее распространенных биохимических тестов, применяемых в повседневной практике, в сравнении с показателями гормонального и прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза для оценки степени тяжести позднего гестоза.
5. Разработать и внедрить в акушерскую практику новый диагностический алгоритм для оценки степени тяжести позднего гестоза.

Объект и предмет исследования

Объектом исследования явились беременные и роженицы с физиологическим течением беременности и с поздним гестозом в зависимости от его степени тяжести в сроке от 30 до 41 недели, а также дети, рожденные от этих женщин.

Предмет исследования: периферическая кровь, пуповинная кровь, плацента. Показатели: малоновый диальдегид, липорастворимые антиоксиданты (витамины А и Е), гормоны: эстрадиол, кортизол и фолликулостимулирующий гормон в плазме крови матери и новорожденного. Клинический анамнез, функциональное состояние плода.

Гипотеза

Одним из механизмов развития метаболических нарушений при гестозе в поздние сроки беременности является нарушение прооксидантно-антиоксидантного равновесия вследствие изменения концентрации липорастворимых антиоксидантов, малонового диальдегида, а также уровня гормонов, что способствует дезорганизации клеточного метаболизма и основных функциональных взаимосвязей в системе мать – плацента – плод.

Методология и методы проведенного исследования

Методологической базой исследования является концепция комплексного этиопатогенетического подхода, основанного на одновременном изучении показателей, характеризующих различные аспекты прооксидантно-антиоксидантного и гормонального гомеостаза в системе мать-плацента-плод при позднем гестозе. С этой целью изучено содержание липорастворимых витаминов А и Е, малонового диальдегида в плазме периферической и пуповинной крови, ткани плаценты; эстрадиола, кортизола в периферической и пуповинной крови; фолликулостимулирующего гормона в периферической крови.

В работе использованы следующие методы:

1. Общеклинические методы обследования.
2. Радиоиммунологические методы.
3. Спектрофлуориметрические методы.
4. Спектрофотометрические методы.
5. Общепринятые методы вариационной статистики с использованием компьютерных программ «STATISTICA 6.0», «Microsoft Excel».
6. Дискриминантный анализ.

Научная новизна полученных результатов

Впервые проведено углубленное исследование гормонального, про- и антиоксидантного гомеостаза у женщин с поздними гестозами и определено формирование отдельных метаболических звеньев патогенеза позднего гестоза

в процессе исследования уровня липорастворимых витаминов А и Е, малонового диальдегида, эстрадиола, кортизола, фолликулостимулирующего гормона в системе мать-плацента-плод.

Новыми являются результаты по комплексному и одновременному исследованию показателей, характеризующих состояние ПОЛ и их взаимосвязь в организме матери и фетоплацентарном комплексе. Впервые установлено различие метаболической реакции организма при гестозах разной степени тяжести. Впервые обнаружена зависимость между степенью тяжести позднего гестоза и показателями обмена липорастворимых витаминов, малонового диальдегида, кортизола, эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона в системе мать-плацента-плод.

Впервые выявлены корреляционные связи между содержанием гормонов в плазме крови женщины, плода и плаценты, показателями прооксидантно-антиоксидантного равновесия и течением позднего гестоза.

Впервые обнаружена взаимосвязь между содержанием липорастворимых витаминов в плаценте с ее структурными изменениями. Впервые установлено, что гистологическая картина ткани плаценты и исследуемые биохимические показатели системы мать-плацента-плод свидетельствуют о более выраженных изменениях на клеточном и тканевом уровнях, которые носят скрытый характер и не выявляются при общеклинических традиционных исследованиях.

Новым является предложенный диагностический алгоритм для оценки степени тяжести позднего гестоза, основанный на определении характера нарушений эндокринного, про- и антиоксидантного гомеостаза. Внедрены в акушерскую практику ряд новых методических разработок:

1. Способ забора плацентарной ткани для биохимических исследований (рац. предложение № 85 от 12.12. 2003г);
2. Способ оценки степени компенсации патологического процесса при позднем гестозе (рац. предложение № 84 от 12.12. 2003г);
3. Способ оценки эндотоксемии у женщин с поздними гестозами (рац. предложение № 83 от 12.12. 2003г);
4. Способ оценки степени тяжести позднего гестоза по соотношению липорастворимых антиоксидантов в плазме крови (рац. предложение № 82 от 12.12. 2003г).

Практическая значимость работы

Усовершенствованы и адаптированы биохимические тесты по определению витаминов А, Е, ФСГ в плазме крови для использования в акушерской практике. Благодаря модификации способа забора плацентарной ткани для биохимических исследований снижена трудоемкость и увеличена точность и скорость проведения анализа. Предлагаемый новый

диагностический алгоритм, основанный на определении показателей гормонального, про- и антиоксидантного гомеостаза, может быть использован в клинических лабораториях для адекватной оценки степени тяжести позднего гестоза. Разработанные новые лабораторные диагностические критерии позволяют в интегральном виде оценить многообразие клинических проявлений изучаемой патологии и наметить конкретные меры по предупреждению осложнений течения беременности, родов, послеродового и раннего неонатального периодов, что имеет существенное значение для профилактики репродуктивных и материнских потерь, связанных с недооценкой степени тяжести позднего гестоза.

Основные данные работы используются в лечебной работе акушерско-гинекологических стационаров г. Гродно и Гродненской области, в научно-исследовательском и учебном процессе ГГМУ. Имеется 8 актов внедрения по научно-прикладным аспектам данной работы.

Экономическая значимость полученных результатов

Рассчитанная нами экономическая эффективность нового диагностического алгоритма определялась как общая удельная экономия от сокращения потерь валового продукта в результате снижения продолжительности временной нетрудоспособности, экономии средств социального страхования в результате снижения объема выплат по временной нетрудоспособности, сокращения частоты обращаемости за медицинской помощью в послеродовом периоде. Полученные данные рассчитывались по ценам 2003 года в рублях Национального банка РБ.

Согласно нашим расчетам, размер однодневного экономического ущерба составил 270430 руб., а однодневного предотвращенного экономического ущерба - 148630 руб. Таким образом, предлагаемый нами диагностический алгоритм экономически выгоден ввиду полной окупаемости затрат на его реализацию. Экономическая эффективность применения предлагаемого нами диагностического алгоритма обеспечит предотвращение экономического ущерба от затрат на лечение осложнений течения беременности, родов, послеродового и раннего неонатального периодов, связанных с недооценкой степени тяжести позднего гестоза, а также репродуктивных и материнских потерь.

В расчетные показатели не вошли экономические издержки, связанные с амбулаторными вариантами обращения за медицинской помощью без выдачи больничного листа, и затраты на самолечение в домашних условиях. Эти материальные затраты не подлежат количественному учету, хотя составляют существенную часть семейного бюджета пациента.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Показатели обмена липорастворимых витаминов А и Е, малонового диальдегида, кортизола, эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона отражают степень выраженности метаболических нарушений при позднем гестозе.
2. Гистологическая картина ткани плаценты и исследуемые биохимические показатели системы мать-плацента-плод свидетельствуют о выраженных изменениях на клеточном и тканевом уровнях, которые носят скрытый характер и не выявляются при общеклинических традиционных исследованиях.
3. Нарушения прооксидантно-антиоксидантного и эндокринного гомеостаза в системе мать – плацента - плод являются основой для формирования отдельных метаболических звеньев патогенеза позднего гестоза и взаимосвязаны с морфологическими и гистологическими изменениями в ткани плаценты.
4. Новый диагностический алгоритм, основанный на комплексном и одновременном исследовании показателей гормонального (эстрадиол, кортизол, фолликулостимулирующий гормон), про- (малоновый диальдегид) и антиоксидантного (витамины А и Е) гомеостаза, позволяет с высокой степенью достоверности и диагностической эффективности выявить легкую, среднюю и тяжелую степень позднего гестоза.

Личный вклад соискателя

Автором диссертации лично выполнены: курация всех беременных и рожениц от момента поступления в стационар, во время родов и раннего послеродового периода в физиологическом и наблюдательном отделениях; забор крови у беременных из локтевой вены и новорожденных из пуповины; фиксирование и макроскопическая морфометрия плацент; исследование показателей обмена липорастворимых витаминов А и Е, малонового диальдегида, кортизола, эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона в плазме периферической крови беременных, рожениц и новорожденных; определение концентрации липорастворимых витаминов А и Е, малонового диальдегида в ткани плаценты; исследование функционального состояния плода; все оперативные вмешательства; клинический анализ историй болезни; интерпретация полученных результатов; статистическая обработка полученных данных.

Научный руководитель оказывал помощь в разработке стратегии исследований, постановке цели и задач, обобщении и трактовке полученных результатов.

Апробация результатов диссертации

Основные результаты исследований, включенные в диссертацию, представлялись в виде сообщений и обсуждены на Международном конгрессе по кольпоскопии и патологии шейки матки (Краков, 2003), республиканской научной конференции студентов и аспирантов «НИРС 2003» (Минск, 2003), республиканской научно-практической конференции «Беларусь: 10 лет после Каирской Международной конференции по народонаселению и развитию» (Минск, 2003), юбилейной научно-практической конференции, посвященной 40-летию ИНИЛ и 55-летию СНО ВГМУ (Витебск, 2003), XI Российском Национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2004), 6-м международном симпозиуме гепатологов Беларуси (Минск, 2004), республиканской научно-методической конференции «Культура, наука, образование в современном белорусском обществе» (Гродно, 2004).

Опубликованность результатов

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них: 9 статей (из них 7 – без соавторов) в рецензируемых научных изданиях (6 статей в журналах, 3 статьи в сборниках), 4 тезисов докладов на международных симпозиумах (Краков, 2003; Минск, 2004; Москва, 2004) и 1 тезисы на научно-практической конференции (Минск, 2004). Общее количество страниц опубликованных материалов – 48.

Структура и объём диссертации

Работа состоит из введения, общей характеристики и 4 глав, включающих литературный обзор, 3 глав собственных исследований и заключения, а также списка использованных источников. Диссертация изложена на русском языке на 108 страницах машинописного текста, иллюстрирована 39 таблицами и 4 рисунками. Список использованных источников занимает 16 страниц и включает 239 источников, в том числе 78 работ иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа проводилась на базе кафедры акушерства и гинекологии Гродненского государственного медицинского университета, Гродненского областного клинического родильного дома и городской женской консультации № 2 г. Гродно за период с 2000 по 2003 годы. В основу работы положены результаты обследования 131 беременной женщины.

Все обследованные нами женщины были разделены на 4 группы. Контрольную группу составили женщины с физиологически протекающей беременностью (48). Женщины с поздними гестозами были разделены на 3 основные группы (по шкале Виттлингера): I группа – поздний гестоз легкой

степени тяжести (34), II группа – поздний гестоз средней степени тяжести (28), III группа – поздний гестоз тяжелой степени (21).

Проведена клинико-биохимическая характеристика женщин контрольной и основных групп при сроке беременности 30-34 недели (1 лабораторное обследование), в I периоде родов (2 лабораторное обследование). Для биохимических исследований производился забор пуповинной крови (3 лабораторное обследование) и плацентарной ткани (4 лабораторное обследование).

Для клинической характеристики выявленных структурных и функциональных изменений в системе мать-плацента-плод у всех обследованных рожениц проведен углубленный клинический анализ течения беременности, родов, послеродового и раннего неонатального периодов по историям родов, обменным картам и историям развития новорожденных.

У всех 131 беременных, составивших основную и контрольную группу, произведены общеклинические исследования: анализ крови и мочи, анализ мочи по Зимницкому и Нечипоренко; биохимический анализ крови (общий белок, белковые фракции, фибриноген, протромбиновый индекс, мочевины, креатинин, холестерин, глюкоза, билирубин, аминотрансферазы), гемостазиограмма, анализ влагалищного содержимого на микрофлору и степень чистоты. Проведен комплекс функциональных методов обследования, включающий: ультразвуковое исследование, кардиотокографию, электрокардиографию. Осуществлены консультации окулиста и терапевта. Произведена оценка состояния новорожденных, матери которых находились под нашим динамическим наблюдением: по параметрам физического развития и неврологическому статусу.

У обследуемых групп беременных были определены специальные биохимические показатели следующими методами: спектрофлуориметрическое определение токоферола (Kharb S. et al., 1998), ретинола (Jiang Y. et al., 1994), спектрофотометрическое малонового диальдегида (Ricc-Evans C. et al., 1994) в плазме периферической, пуповинной крови, ткани плаценты, а также определение эстрадиола, кортизола в плазме периферической и пуповинной крови, фолликулостимулирующего гормона в плазме периферической крови с использованием наборов реактивов для радиоиммунологического определения гормонов плазме крови человека.

Всего выполнено 131 комплексное исследование, включающее определение липорастворимых витаминов А и Е, МДА, гормонов и гистологическое исследование плацентарной ткани.

Материал диссертации обработан на персональном компьютере с использованием компьютерных программ «STATISTICA 6.0», «Microsoft

Excel». Для выявления корреляционной связи определялся коэффициент корреляции r . Учитывая наличие широкого индивидуального разброса в содержании исследуемых показателей у беременных женщин, для более глубокой и однозначной интерпретации полученных данных был использован метод дискриминантного анализа.

Результаты собственных исследований

Проведенные исследования позволили выявить ряд особенностей течения гестозов у обследованных женщин, а именно: наличие трех симптомов (отеки, повышение артериального давления, протеинурия) отмечено у 25 человек (30,12%), двух – у 37 человек (44,58%), одного – у 21 (25,30%). При отсутствии типичной триады признаков наиболее частым явилось сочетание гипертензии и протеинурии. Отмечалось раннее начало гестоза, преобладание сочетанных форм (у 61,76% женщин первой, у 78,57% второй и у 85,71% женщин третьей группы), превалирование первородящих (у 58,76; 64,71 и 90,48% соответственно в I, II и III группах), зависимость между степенью тяжести и частотой различных осложнений (угроза прерывания отмечена у 8,81% женщин контрольной группы; у 26,23%, 38,18% и 56,79% женщин с легкой, средней и тяжелой степенью гестоза соответственно). Оценка состояния фетоплацентарной системы пациенток сравниваемых групп выявило хроническую внутриутробную гипоксию плода у каждой третьей беременной с поздним гестозом. Сочетание гестоза и железодефицитной анемии обнаружено у каждой четвертой беременной.

Антиоксидантный статус системы мать-плацента-плод при поздних гестозах.

Нами проведена оценка про- и антиоксидантного гомеостаза в системе мать-плацента-плод. Выявлено достоверное снижение липорастворимых витаминов А и Е в плазме периферической крови. Содержание ретинола у беременных с поздними гестозами было достоверно снижено в I группе на 12%, во второй группе на 36%, в третьей группе на 54% по сравнению с физиологически протекающей беременностью. В первом периоде родов содержание этого витамина в первой группе было ниже на 7%, во второй на 16% ($p < 0,05$), в третьей на 38% ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Содержание витамина Е у беременных с поздними гестозами снижено на 38, 44 и 64% ($p < 0,05$) в I-III группах соответственно. В первом периоде родов содержание витамина Е возрастало на 36 и 17% ($p < 0,05$) в I и II группах соответственно и было достоверно ниже в третьей группе по сравнению с контролем. Однако следует отметить, что у всех обследованных женщин в первом периоде родов отмечалось возрастание содержания витамина А на 11, 36 и 40%, витамина Е на 86, 108 и 83% в I, II и III группах соответственно.

При оценке показателя, характеризующего перекисное окисление липидов, обнаружено выраженное накопление малонового диальдегида у беременных с поздними гестозами по сравнению с неосложненной беременностью во второй (на 61%) и третьей (на 173%) группах ($p < 0,05$). У рожениц выявлено снижение МДА на 14, 17 и 20%. Однако сохранялось достоверное увеличение конечного продукта ПОЛ от первой группы к третьей по сравнению с физиологически протекающей беременностью.

Отмечалось достоверное снижение липорастворимых антиоксидантов (А и Е) и возрастание малонового диальдегида в плазме пуповинной (рис. 1) крови у поворожденных основных групп по сравнению с контрольной группой.



Рис. 1. Содержание витаминов А, Е и МДА в плазме крови из сосудов пуповины.

Так, содержание ретинола уменьшалось в I группе на 15%, во второй на 44%, в третьей – на 57% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Содержание α-токоферола в пуповинной крови было меньше в I группе на 32, во II на 48, а в III на 73% по сравнению с физиологически протекающей беременностью. Уровень МДА прогрессивно нарастал от первой группе к третьей, а именно: на 38, 76 и 189% соответственно.

В плацентарной ткани основных групп обнаружено достоверное возрастание ретинола, α-токоферола и МДА (рис.2).

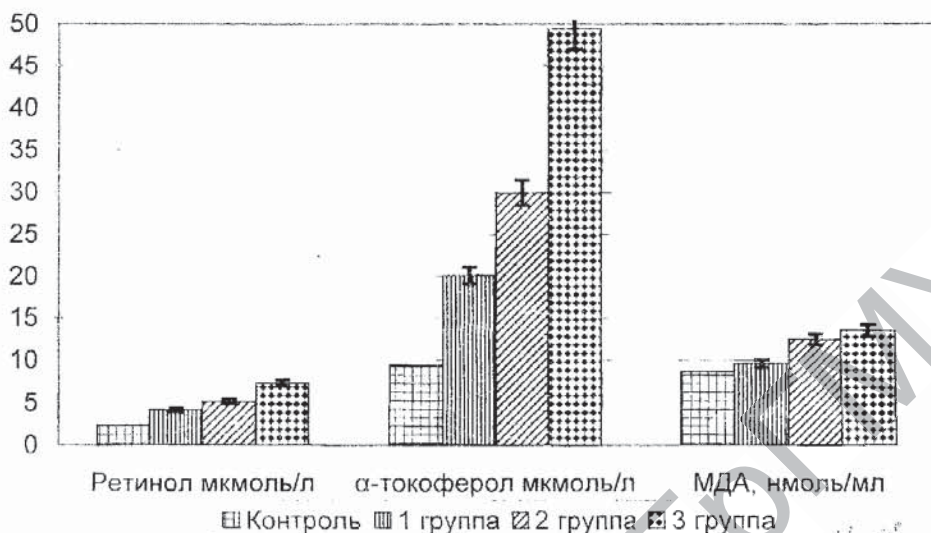


Рис. 2. Содержание витаминов А, Е и МДА в ткани плаценты.

Так в плацентарной ткани женщин с гестозами повышено содержание МДА на 10, 43 и 56% в I, II и III группах соответственно. Следует отметить, что у рожениц с легкой степенью тяжести гестоза выявляется лишь тенденция к росту концентрации МДА, а в плаценте женщин с гестозом, как средней степени тяжести, так и тяжелым установлено достоверное повышение уровня МДА в сравнении с контрольной группой. Кроме того, в третьей группе обследованных женщин в плаценте выявлено достоверное увеличение ретинола, α-токоферола по отношению как к контролю, так и к первой и второй группам.

Не исключено, что плацента является «ловушкой» липорастворимых витаминов при поздних гестозах, что приводит в конечном итоге к накоплению антиоксидантов в ткани плаценты и развитию витаминной недостаточности в периферической и пуповинной крови. Особенно это характерно для поздних гестозов тяжелой степени. Эти данные нашли подтверждение при гистологическом исследовании плацент.

Морфологические и гистологические изменения в ткани плаценты при поздних гестозах характеризуются появлением пролиферации синцитиотрофобласта с образованием "узлов", признаков дистрофии, инфарктов, очагов некробиоза и некроза ворсин, отложений солей кальция различных размеров. Как правило, частота выявления этих нарушений увеличивается с нарастанием степени тяжести позднего гестоза.

Будучи максимально выраженными при тяжелых гестозах и минимально при гестозах в легкой форме, изменения в содержании липорастворимых

Индекс А и Е, МДА прямо пропорциональны нарушениям гистологической структуры плаценты. Анализируя полученные данные, нами выявлено, что клинический диагноз и морфофункциональное состояние плаценты не всегда совпадают по степени тяжести, а именно: гистологическая картина ткани плаценты и исследуемые биохимические показатели системы мать-плацента-плод свидетельствуют о более выраженных изменениях на клеточном и тканевом уровнях, которые носят скрытый характер и не выявляются при общеклинических традиционных исследованиях. При гестозе легкой степени такое несовпадение наблюдалось в 11,76% случаев, средней – в 21,43%. Для тяжелого гестоза наиболее характерные морфологические изменения плацентарной ткани находят подтверждение со стороны клинической картины заболевания.

Эндокринные материнско-плодные взаимоотношения при поздних гестозах.

В периферической крови женщин с поздними гестозами содержание эстрадиола было достоверно ниже по сравнению с контрольной группой, а содержание кортизола было достоверно выше. Выявленные изменения сохранились и у рожениц в первом периоде родов. В плазме крови новорожденных контрольной группы средний уровень содержания эстрадиола составил $27,62 \pm 3,08$ нмоль/л, что превышает уровень в плазме крови матери ($p < 0,05$). Так во второй и третьей группе новорожденных отмечалось достоверное снижение этого гормона по сравнению с контрольной и первой (рис. 3).

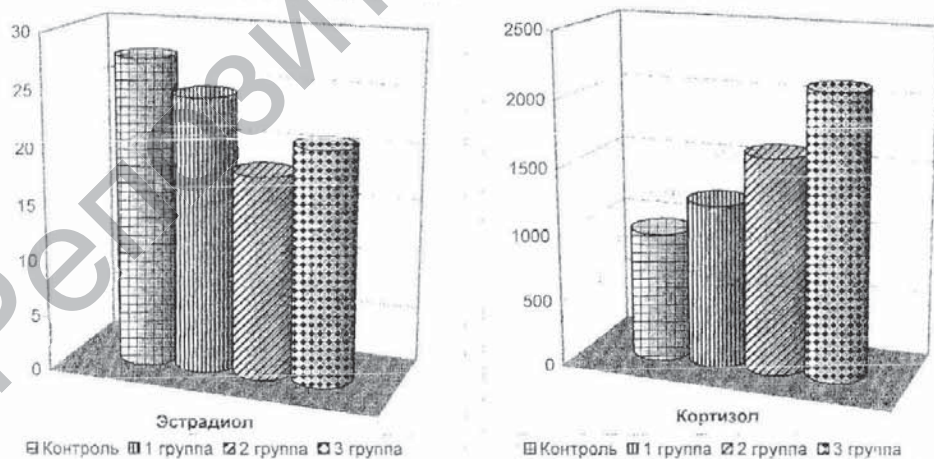


Рис. 3. Содержание эстрадиола и кортизола в пуповинной крови (нмоль/л).

Наблюдается достоверное увеличение уровня содержания кортизола в плазме крови плодов во всех основных группах по сравнению с контролем.

Показатели системы гемостаза и функции печени у женщин с поздними гестозами.

Полученные нами данные указывают на признаки гиперкоагуляции у беременных с поздними гестозами соответственно степени тяжести.

Об активации внутреннего и внешнего путей гемостаза свидетельствовало снижение показателей активированного частичного тромбопластинового и про- и тромбинового времени. Одновременно увеличивалась агрегационная и адгезивная способность тромбоцитов, нарастала концентрация фибриногена.

У женщин 1-3 групп наблюдалось достоверное снижение общего белка крови, перераспределение альбуминов и глобулинов. Наличие гипопротеинемии отражает нарушение белоксинтезирующей функции печени и усиленный протеолиз в результате развития гестозов. У женщин с поздними гестозами выявлено достоверное снижение АлАТ и АсАТ, изменено также содержание билирубина: его уровень достоверно выше в третьей группе за счет увеличения доли непрямого, что свидетельствует о накоплении эндогенных соединений токсического характера.

Корреляционные взаимосвязи в системе мать-плацента-плод.

Для выявления взаимосвязей между исследуемыми показателями с учетом степени тяжести поздних гестозов нами проведена углубленная математическая обработка с привлечением корреляционного анализа. При проведении исследований гормонального гомеостаза нами обнаружены прямые корреляционные связи, во всех группах сравнения, между содержанием эстрадиола в крови беременных и его уровнем в пуповинной крови ($r=0,75$; $p<0,01$; $r=0,77$; $p<0,001$; $r=0,84$; $p<0,01$ соответственно).

В контрольной группе выявлена отрицательная достоверная взаимосвязь между кортизолом и эстрадиолом и положительная между кортизолом и МДА в периферической крови беременных, рожениц и пуповинной крови. В первой группе обнаруженные корреляционные взаимосвязи меняются на противоположные. Во второй группе ряд корреляционных взаимосвязей соответствует показателям контроля. В третьей группе отмечается исчезновение значимых связей между кортизолом и эстрадиолом, а также появление достоверных положительных корреляционных взаимосвязей между этим гормоном и МДА в периферической крови беременных и рожениц и отрицательной взаимосвязи с витамином Е.

Применение корреляционного анализа дало возможность с высокой вероятностью определить парные взаимосвязи (отрицательные или

показатели), которые возникают в организме женщин в результате развития гестоза.

Значимость каждого исследуемого показателя мы оценивали, исходя из данных лабораторных исследований и частоты встречаемости выявленных нами значимых корреляционных взаимосвязей между парными показателями у обследованных женщин. В последующем эти показатели подверглись дискриминантному анализу. На основании компьютерной обработки данных нами были получены числовые значения вероятности повышения или уменьшения величины соответствующих показателей при различной степени тяжести позднего гестоза.

Полученные нами результаты с углубленной математической обработкой послужили основанием для разработки и внедрения в акушерскую практику нового диагностического алгоритма (табл. 1).

Таблица 1

Диагностический алгоритм для оценки степени тяжести позднего гестоза

Показатель	Здоровые беременные	Степени тяжести позднего гестоза		
		легкая	средняя	тяжелая
Эстрадиол (нмоль/л)	18,0–30,0	14,5–18,1	10,8–14,4	10,7 и ниже
Кортизол (пмоль/л)	220–749	750–1623	1624–2141	2142 и выше
ФСГ (нмоль/л)	менее 3,4	3,5–12,4	12,5–16,3	16,4 и выше
Ретинол (мкмоль/л)	1,7–2,2	1,5–1,6	1,1–1,4	1,0 и ниже
α-токоферол (мкмоль/л)	6,3–9,4	5,2–6,2	4,1–5,1	4,0 и ниже
МДА (нмоль/мл)	менее 7,1	7,2–7,8	7,9–9,2	9,3 и выше
ЛИИ (усл. ед.)	менее 1,2	1,3–2,8	2,9–4,5	4,6 и выше

На основании проведенных исследований гормонального, про- и антиоксидантного гомеостаза в системе мать-плацента-плод определено формирование отдельных метаболических звеньев патогенеза позднего гестоза (рис. 4).

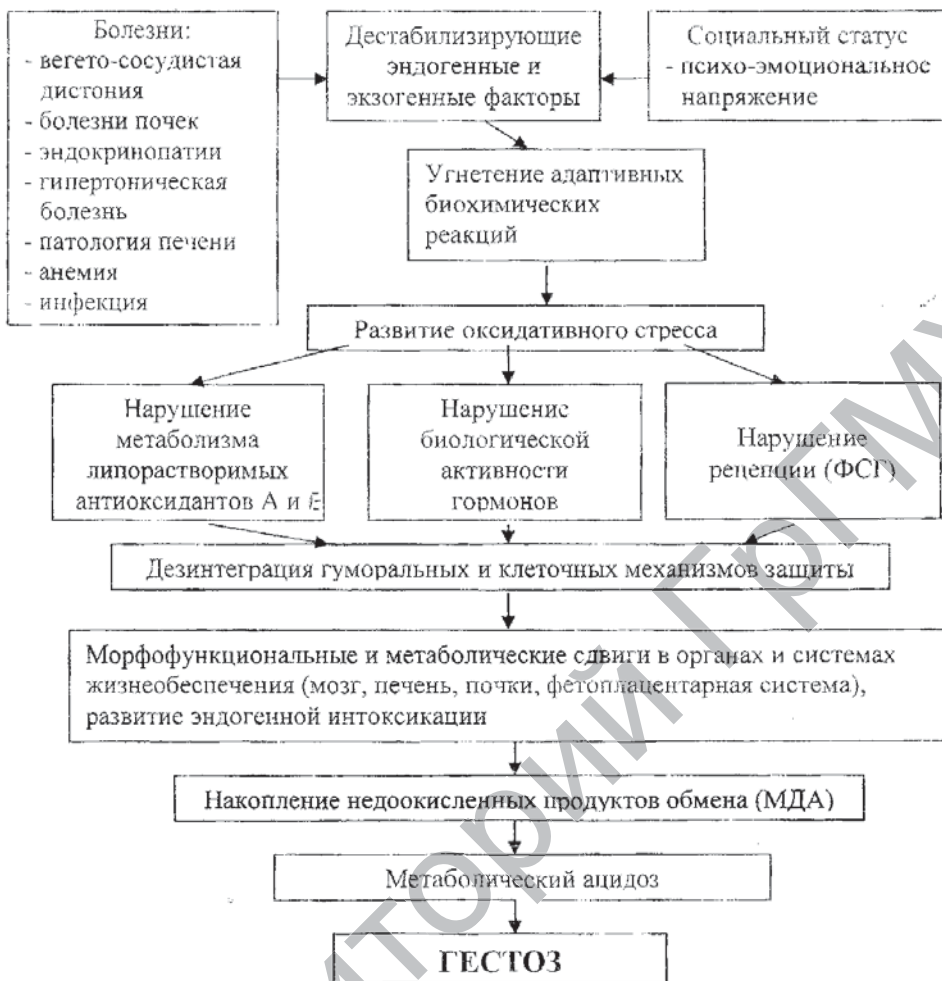


Рис.4. Схема отдельных метаболических звеньев патогенеза позднего гестоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поздние гестозы являются одной из основных причин материнской смертности и определяют уровень перинатальной заболеваемости и смертности. Их частота остается высокой и не имеет тенденции к снижению. В данной работе проведено комплексное и одновременное исследование показателей гормонального, про- и антиоксидантного гомеостаза в системе мать-плацента-плод с целью разработки новых методов диагностики степени тяжести позднего гестоза. Обнаружена зависимость между степенью тяжести позднего гестоза и показателями обмена липорастворимых витаминов, малонового диальдегида, кортизола, эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона в системе мать-плацента-плод.

На основании полученных данных, можно сделать ряд **выводов**:

1. Степень выраженности метаболических нарушений при позднем гестозе различной степени тяжести обусловлена изменением гормонального и

оксидантно-антиоксидантного гомеостаза, проявляющегося в уменьшении содержания липорастворимых витаминов А и Е, эстрадиола и увеличении уровня кортизола, фолликулостимулирующего гормона, малонового диальдегида и лейкоцитарного индекса интоксикации в плазме крови беременных и рожениц [1,2,5,9,10].

2. Во всех звеньях функциональной системы мать-плацента-плод при поздних гестозах происходят изменения процессов перекисного окисления липидов, что проявляется в увеличении уровня малонового диальдегида. Одновременно увеличивается содержание кортизола, падает уровень эстрадиола, α -токоферола и ретинола в плазме периферической и пуповинной крови, прогрессивно увеличивается содержание фолликулостимулирующего гормона в плазме крови беременных и рожениц с поздними гестозами и возрастает количество α -токоферола и ретинола в плацентарной ткани. Эти нарушения могут явиться основой для формирования отдельных метаболических звеньев патогенеза позднего гестоза. Корреляционные взаимосвязи показателей прооксидантно-антиоксидантного и гормонального гомеостаза системы мать-плацента-плод при этой патологии беременности носят разнонаправленный характер [3,4,6].
3. Изменения гистологической структуры плаценты при позднем гестозе (пролиферация синцитиотрофобласта с признаками дистрофии, отложение фибриноида, хорангиоз сосудов, инфаркты, кальциноз) взаимосвязаны с увеличением содержания ретинола (в 2-3 раза), α -токоферола (в 3-5 раз) и малонового диальдегида (на 10, 43 и 56% в I, II и III группах соответственно) и максимально выражены при тяжелых формах гестоза [7,8].
4. Показатели гормонального (эстрадиол, кортизол, фолликулостимулирующий гормон) и про- (малоновый диальдегид) и антиоксидантного (витамины А и Е) гомеостаза являются информативными наряду с общепринятыми биохимическими тестами, применяемыми в клинической практике для оценки степени тяжести позднего гестоза [2,4,11-14].
5. Разработанный новый диагностический алгоритм, основанный на определении показателей гормонального (эстрадиол, кортизол, фолликулостимулирующий гормон), про- (малоновый диальдегид) и антиоксидантного (витамины А и Е) статуса, позволяет с высокой степенью достоверности (95,6%) и диагностической эффективности (ДЭ) выявить легкую (ДЭ - 89,3%), среднюю (ДЭ - 93,7%) и тяжелую (ДЭ - 95,2%) степень позднего гестоза [2,4,5,8,14].

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

Статьи

1. Гутикова, Л.В. Психосоматический статус женщин при завершающих сроках беременности в норме и на фоне гестозов // Беларусь: 10 лет после Каирской Международной конференции по народонаселению и развитию: Материалы конференции. - Минск, 2003.- С. 137-139.
2. Гутикова Л.В. Антиоксидантный гомеостаз у беременных с поздними гестозами // Журнал Гродненского государственного медицинского университета.-2003.- № 4. – С. 48-49.
3. Гутикова Л.В., Егорова Т.Ю. Содержание витаминов А и Е, малонового диальдегида в системе мать-плацента-плод при поздних гестозах // Материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 40-летию ЦНИЛ и 55-летию СНО ВГМУ. - Витебск, 2003.- С. 345-348.
4. Гутикова Л.В., Егорова Т.Ю. Показатели гормонального статуса функциональной системы мать - плод при поздних гестозах // Журнал Гродненского государственного медицинского университета.-2003.- № 4. – С. 77-79.
5. Гутикова Л.В. Показатели витаминно - гормонального статуса у беременных с поздним гестозом // Медицинские новости.- 2004.- № 1.- С. 94-96.
6. Гутикова Л.В. Взаимосвязь некоторых биохимических показателей в системе мать - плод при поздних гестозах // Медицинские новости.- 2004.- № 2.- С. 81-84.
7. Гутикова Л.В. Структурно- биохимические особенности плаценты при гестозах // Здоровоохранение.- 2004.- № 2.- С. 46-48.
8. Гутикова Л.В. Липорастворимые антиоксиданты и малоновый диальдегид в системе мать- плацента плод при поздних гестозах // Здоровоохранение.- 2004.- № 4.- С. 56-58.
9. Гутикова Л.В. Обоснование включения новых диагностических алгоритмов в методические рекомендации при изучении темы «Гестозы» в медицинских вузах // Республиканская научно-методическая конференция «Культура, наука, образование в современном белорусском обществе»: Материалы конференции, Гродно, 13 мая 2004г. / Гродно, 2004. – С. 57-60.

Тезисы

10. Гутикова Л.В. Витаминный гомеостаз при завершающих сроках беременности в норме и на фоне гестозов // VIII Республиканская научно-техническая конференция студентов и аспирантов «НИРС-2003»: Тезисы докладов, Минск, 9-10 декабря 2003г. / Минск, 2003. - Т.7, С. 162-163.
11. Гутикова Л.В., Жлобич М.В. Применение вульвоскопии для выявления патологии нижних отделов женских половых органов у женщин с гестозами в сроке 37-40 недель беременности // «Twoj Magazyn medyczny - Ginekologia»: Zjazd Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy 05-08.06.2003 г. – Krakow. - 2003, № 1.- P. 92.
12. Гутикова Л.В. Обоснование использования актопротекторов при гестозах // XI Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов, Москва, 19-23 апреля 2004 г. / Москва, 2004. – С. 516.
13. Мороз С.С., Гутикова Л.В. Клинико-биохимическое обоснование использования гепатопротекторов при гестозах // 6-й международный симпозиум гепатологов Беларуси: Тезисы докладов, Минск, 22-23 апреля 2004г./ Минск, 2004.- С. 102-104.
14. Гутикова Л.В. Гормональный спектр крови беременных с поздними гестозами как показатель изменений метаболического вектора печени // 6-й международный симпозиум гепатологов Беларуси: Тезисы докладов, Минск, 22-23 апреля 2004г./ Минск, 2004.- С. 41-43.