

На правах рукописи

СИМУХИНА МАРИЯ АЛЕКСЕЕВНА

**ТЯЖЕЛЫЕ ФОРМЫ ПРЕЭКЛАМПСИИ.
КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

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

Москва - 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Шалина Раиса Ивановна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Баев Олег Радомирович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 1-ое родильное отделение, руководитель отделения

доктор медицинских наук

Гурьева Вера Маратовна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области, акушерское физиологическое отделение, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019г. в 14:00 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.072.15 на базе ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117977, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117977, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 и на сайте: <http://rsmu.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2019г.

Ученый секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Хашукоева Асият Зульчифовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Преэклампсия (ПЭ) представляет собой осложнение беременности, для которого свойственно глубокое расстройство функций жизненно важных органов и систем. Это наиболее частое заболевание из группы гипертонических расстройств беременности, характеризующееся высокой вероятностью материнской и перинатальной заболеваемости и смертности (Сидорова И.С. и соавт., 2016; Pereira R.D. и соавт., 2015).

В настоящее время по данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) ПЭ осложняет в среднем течение 2,2% беременностей и имеется тенденция роста частоты её встречаемости, вне зависимости от экономического развития страны (FIGO, 2016). По данным ВОЗ, в структуре материнской смертности ПЭ и эклампсия занимают второе место после кровотечений, а в Российской Федерации – 3 место и не имеют тенденции к снижению (Гурьева В.М. и соавт. 2018; Phipps E. и соавт., 2016).

За последние 5 лет во всем мире в 5-6 раз возросло число кровоизлияний в головной мозг у пациенток с гипертензивными расстройствами беременности, в том числе – с летальным исходом, а самый частый симптом поражения центральной нервной системы (ЦНС) при ПЭ – головная боль (The FIGO textbook of pregnancy hypertension, 2016).

Наиболее существенными факторами, влияющими на исходы беременности у пациенток с ПЭ, являются своевременная, максимально ранняя ее диагностика, а также грамотная оценка степени ее тяжести, что влияет на дальнейшую тактику ведения (Гурьева В.М. и соавт., 2018; Negro A. и соавт., 2017).

Существует ряд объективных причин, зачастую препятствующих своевременной диагностике ПЭ и затрудняющих оценку степени ее тяжести. К ним относится отсутствие точных знаний об этиологии и патогенезе, ориентирование на небольшое количество критериев (артериальная гипертензия (АГ) и протеинурия, узкий диапазон характеристик заболевания –

умеренная и тяжелая) [Цахилова С.Г. и соавт., 2017; Sibai В.М. и соавт., 2015; Park Н. J. и соавт., 2016].

Подход к ранней диагностике и своевременной корректной оценке степени тяжести преэклампсии должен строиться на оптимальном использовании уже существующих и разрабатываемых современных методов и методиках, отражающих патогенез, в том числе – механизм развития полиорганной недостаточности (Баев О.Р. и соавт., 2017; Цахилова С.Г. и соавт., 2018). Одним из ведущих звеньев этого является оксидативный стресс (ОС) [Сидорова И.С. и соавт., 2018; Can M. и соавт., 2016]. В ряде работ показана различная степень его выраженности в зависимости от течения заболевания, однако на данный момент нет объективных методик оценки, применяемых в клинической практике. Это диктует необходимость поиска современных методов оценки уровня ОС и его корреляции со степенью тяжести заболевания.

Степень разработанности темы исследования

Проблеме преэклампсии посвящены труды как отечественных, так и зарубежных авторов – Г.М. Савельева, Сидорова И.С., Баев О.Р., Гурьева В.М., Цахилова С.Г., Ходжаева, З.С., Sibai В.М., Phipps E., Pereira R.D., Park Н. J. Проведенные исследования и систематические анализы позволили приблизиться к пониманию этиологии и патогенеза преэклампсии.

Однако, исследования, в основном, не затрагивали проблему атипичных форм преэклампсии, высокая частота которых, в сочетании с переходом на узкий диапазон характеристик заболевания (умеренная и тяжелая) и ориентирование на небольшое количество критериев диагностики (артериальная гипертензия и протеинурия) привела к необходимости поиска новых подходов к оценке степени тяжести заболевания и использования современных технологий в диагностике ее тяжелых форм и профилактике осложнений.

Вышесказанное послужило основанием для настоящего исследования.

Цель исследования

Выявить наиболее значимые клинические, лабораторные показатели и данные инструментальных методов исследования, объективно отражающие тяжесть ПЭ в современных условиях.

Задачи исследования

1. По данным про- и ретроспективного анализа течения тяжелых форм преэклампсии выявить их наиболее значимые клинические особенности, а также лабораторные показатели и данные инструментальных методов исследования, отражающие тяжесть ПЭ в современных условиях.
2. Оценить данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга при тяжелых формах заболевания и перспективу использования данного метода в своевременной оценке степени тяжести ПЭ.
3. Определить показания к проведению МРТ головного мозга у пациенток с преэклампсией.
4. Проанализировать значимость изменений прооксидантно-антиоксидантного статуса плазмы с использованием модифицированной методики люминол-активированной хемилюминисценции в патогенезе ПЭ.
5. Выявить значимость изменений функциональной активности фагоцитов плазмы с использованием модифицированной методики люминол-активированной хемилюминисценции в уточнении степени тяжести ПЭ.
6. Выработать оптимальный подход к диагностике ПЭ и оценке степени её тяжести путем выделения атипичной формы заболевания и понятия «критической стадии», а так же внедрения МРТ головного мозга и новых хемилюминисцентных методик.

Научная новизна

На основании изучения особенностей течения тяжелых форм заболевания у пациенток с ПЭ, включая случаи с летальными исходами, было установлено, что в настоящее время изменилось клиническое течение заболевания. ПЭ в 74,0% имеет атипичное течение, а проявляется «классическим» (38,2%), «центральный» (42,1%) и «печеночным» синдромами (14,5%).

Исследование оксидантно-антиоксидантного статуса плазмы и функциональной активности нейтрофилов с использованием новых методик позволило уточнить патогенез ПЭ.

Изменения в ЦНС при ПЭ, носящие характер острых (синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – 40,0%) или хронических (очаги сосудистого генеза – 60,0%) имеют важное значение в увеличении частоты кровоизлияний в головной мозг у пациенток с ПЭ, которые могут быть выявлены при своевременном проведении МРТ головного мозга.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенной работы, выявлены предикторы тяжелого течения ПЭ, являющиеся показанием к экстренному родоразрешению, вне зависимости от степени выраженности основных клинических критериев заболевания.

Сформулировано определение «критической» стадии ПЭ и обосновано внедрение его в клиническую практику.

Для своевременной диагностики осложнений со стороны ЦНС, определены показания к МРТ головного мозга у пациенток с преэклампсией. Проведение МРТ головного мозга и оценки функциональной активности фагоцитов методом активированной хемилюминисценции (ХЛ) позволят проводить своевременную и адекватную оценку степени тяжести ПЭ и выработать оптимальную тактику лечения и родоразрешения, что способствует снижению частоты осложнений преэклампсии, и может быть рекомендовано к внедрению в практику лечебно-профилактических учреждений.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала анализ характера течения беременности и родов у пациенток с тяжелой преэклампсией. Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор больных и статистическая обработка результатов). Работа выполнена в дизайне сплошного двухэтапного (ретроспективный и проспективный) исследования с

использованием клинических, инструментальных, лабораторных и статистических методов исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. В оценке степени тяжести ПЭ, наряду с уровнем АГ и протеинурии, следует учитывать ряд дополнительных критериев, усугубляющих течение данного заболевания (отеки, снижение диуреза, жалобы на головную боль/нарушения зрения; боли в эпигастрии; диспепсические расстройства (тошнота, рвота); изменение лабораторных показателей (тромбоцитопения, повышение трансаминаз печени, гипопропротеинемия). Для установления степени тяжести ПЭ, уровень артериального давления (АД) следует оценивать с учетом исходных значений, к которым адаптирована пациентка.
2. Клиническое течение ПЭ у большинства пациенток (83,6%) в настоящее время укладывается в рамки 3 основных форм: «классической» (38,5%), преимущественно «центральной» (33,6%) и «печеночным» (11,8%) синдромами.
3. С целью своевременного отказа от пролонгирования беременности, который может привести к тяжелым осложнениям, в том числе – летальному исходу, необходимо выделение «критической» стадии ПЭ.
4. По данным МРТ головного мозга, у 42,8% пациенток с ПЭ выявляются изменения, связанные с АГ, в том числе – острые состояния: PRES, ОНМК. Проведение МРТ головного мозга может быть дополнительно рекомендовано пациенткам с преэклампсией при наличии неврологической симптоматики вне зависимости от степени выраженности других симптомов заболевания.
5. По результатам оценки функциональной активности фагоцитов методом активированной ХЛ, выявлены статистически значимые изменения коэффициентов праймирования и активации нейтрофилов (НФ) у пациенток с положительным эффектом от проводимой терапии и с отсутствием такового. Оценка функциональной активности фагоцитов, показана пациенткам с тяжелой преэклампсией как прогностический критерий эффективности проведения терапии.

Степень достоверности результатов исследования

Оценка полученных результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ «SPSS 22». Количественные и качественные данные предоставлялись с использованием метода описательной статистики. Различия между группами, характеризующие качественные данные, анализировались с использованием критерия таблицы сопряженности с использованием значения величины критерия χ^2 . Количественные данные анализировались с использованием методов непараметрической статистики.

Апробация работы

Основные результаты диссертации доложены на: X Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, сентябрь 2017); XVIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, сентябрь 2017); Craiova International Medical Students` Conference (Румыния, ноябрь 2017); II общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. Весенние чтения» (Москва, март 2018); II Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния в акушерстве» (Москва, апрель 2018); XXIV Всероссийском конгрессе с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» (Москва, апрель 2018).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедры акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова», врачей ГБУЗ ЦПСИР ДЗМ (протокол №14 от 27 июня 2018).

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в выборе направления исследования, постановке задач, клиническом обследовании и определении тактики ведения беременных с тяжелыми формами ПЭ, их родоразрешении. Диссертантом проводилось исследование функциональной активности

фагоцитов и общей антиоксидантной активности плазмы с использованием модифицированной методики люминол-активированной хемилюминисценции. Самостоятельно проведен клинический анализ и статистическая обработка полученных данных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2, 4, 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Реализация и внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в лечебную практику ГБУЗ ЦПСиР ДЗМ, Клинического Госпиталя «Лапино», Перинатального медицинского центра «Мать и дитя».

Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 4 публикации в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 138 страницах печатного текста и состоит из 4 глав. Диссертация иллюстрирована 10 таблицами и 21 рисунком. Библиографический указатель содержит 226 работ, из них 60 – отечественных и 166 – зарубежных авторов.

Материалы и методы исследования

Работа выполнялась в период с 2015 по 2018 гг. на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (зав. кафедрой – д.м.н., профессор, академик РАН Курцер М.А.). Клинические наблюдения и исследования осуществлялись в ГБУЗ ЦПСиР ДЗМ (главный врач – к.м.н. Латышкевич О.А.), ПМЦ «Мать и

дитя» (главный врач – Нормантович Т.О.), лаборатории кафедры медицинской биофизики факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова Минздрава России (заведующий кафедрой – д.б.н., профессор, академик РАН – Владимиров Ю.А.), ФГБНУ Морфологии Человека (заведующая лабораторией морфологии – д.м.н., профессор Михалева Л.М.).

Проведено комплексное исследование, направленное на совершенствование системы диагностики тяжелой преэклампсии.

На **первом этапе** был проведен ретроспективный анализ особенностей течения тяжелых форм ПЭ на основании исследования 152 историй родов. В I группу вошли 130 пациенток с тяжелой ПЭ, во II группу – 12 пациенток, у которых на фоне ПЭ развился приступ эклампсии. III группу составили 10 пациенток, погибших от осложнений тяжелой ПЭ: эклампсия – 3, кровоизлияние в головной мозг – 3, полиорганная недостаточность – 2, HELLP-синдром – 2.

На **втором этапе** было проведено 2 проспективных исследования:

1. Анализ течения заболевания у 36 пациенток с ПЭ, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с жалобами на головную боль, которым было проведено МРТ головного мозга. МР-томография головного мозга и МР-ангиография проводилась на высокопольном МР-томографе (Siemens Magnetom MPT 1,5 Т, Германия). Проводилась серия FLAIR, DWI, Немо, T1- и T2- взвешенных томограммах головного мозга с получением изображений суб- и супратенториальных структур.

2. У 40 пациенток с тяжелой ПЭ и 40 пациенток с неосложненным течением беременности проведена оценка оксидантно-антиоксидантного статуса плазмы и функциональной активности НФ с использованием модифицированной методики люминол-активированной ХЛ. Регистрацию хемилюминесценции осуществляли на одноканальном хемилюминометре (Lum-100, ДИСофт, Россия). С использованием люминола, водного раствора АБАП (2,2'-азо-бис(2-амидинопропан)гидрохлорид), стабилизированного раствора Хенкса, 4β-

форбол-12-миристат-13-ацетат (ФМА) – стимул I, N-формил-метионил-лейцил-фенилаланин (фМЛФ) – стимул II.

Критериями включения пациенток в исследование на первом и втором этапах работы являлись: тяжелая ПЭ диагностированная на момент госпитализации в стационар, в родах, в послеродовом периоде. Критериями исключения были: тяжелая сопутствующая соматическая патология (онкологические заболевания, системная красная волчанка), генетические заболевания плода, диагностированные ранее органические поражения головного мозга.

Результаты исследований и их обсуждение

Особенности течения ПЭ в современных условиях. Проведен ретроспективный анализ 152 историй родов пациенток с тяжелой преэклампсией и эклампсией: 130 (85,5%) пациенток с тяжелой ПЭ (I группа), 12 (7,9%) пациенток, у которых развился приступ эклампсии (II группа), 10 (6,6%) пациенток (III группа), погибших во время беременности (3 – 30,0%), родов (2 – 20,0%) и послеродовом периоде (5 – 50,0%).

Выявлено, что у 30 (19,7%) беременность ближайших родственников по материнской линии осложнилась ПЭ, что косвенно может указывать на генетическую предрасположенность к заболеванию.

В ходе проведенного анализа было выявлено, что соматический анамнез был отягощен у каждой второй пациентки. Чаще остальных наблюдались нарушения жирового обмена (НЖО) – у 75 пациенток (49,3%), заболевания мочевыделительной системы – у 75 (49,3%), АГ – у 57 (37,5%). Частота экстрагенитальной патологии у пациенток с тяжелыми формами ПЭ в 2 раза выше среднепопуляционной.

По результатам проведения внутригруппового анализа, получено, что 68 (52,3%) из 130 пациенток с тяжелой ПЭ поступили в стационар в доношенном сроке беременности, при этом 42 (32,3%) пациентки имели срок в 32-36,6 недель и 20 (15,4%) пациенток срок в 28 – 31,6 недель. Среди 12 пациенток с эклампсией у 5 был доношенный срок беременности, 5 – 32-36,6 недель, 2 – 28-

31,6 недель. Из числа 5 погибших во время беременности 3 были госпитализированы в доношенном сроке, 2 – в 32-36,6 недель. Почти у половины пациенток (71 – 46,7%) были в последующем индуцированные преждевременные роды.

В ходе анализа у пациенток исследуемых групп выявлена АГ различной степени тяжести: тяжелая – у 107 (70,4%), умеренная – у 47 (230,9%). Обращает на себя внимание, то у 4 (40,0%) погибших пациенток повышения АД отмечено не было.

При этом немаловажным фактом является то, что значение АД, согласно действующим клиническим рекомендациям оценивалось без учета исходных (нормальных для пациентки) его значений. Так, у 33 пациенток с тяжелой ПЭ, 8 – с эклампсией и 7 погибших пациенток показатели были пределах границы нормы (110-130/80 мм рт.ст.) или умеренная АГ, однако по отношению к исходным значениям АД выявлено, что у 2/3 из них установлено повышение систолического АД (САД) на 40 мм рт.ст. и более. Приведенные данные свидетельствуют о том, что наиболее оптимальным является учет исходного уровня АД пациенток, к которому они адаптированы, а считать значимым повышение САД от 20-30 мм рт. ст., и диастолического АД (ДАД) от 10-15 мм рт. ст. по отношению к исходному. Кроме того, при учете нормальных для пациентки значений АД, а также постановке диагноза АГ начиная с уровня САД 130-139 и/или ДАД 80-89 мм рт.ст., значительно возрастает частота АГ в целом и тяжелой ее степени в частности, что способствует более адекватной оценке тяжести ПЭ (рис. 1).

Второй из основных симптомов ПЭ – протеинурия, которая отмечалась у 105 пациенток в анализируемой группе. Статистически достоверной разницы в степени тяжести протеинурии как внутри групп, так и между ними выявлено не было ($p > 0,05$ по критерию χ^2). Полученный результат может свидетельствовать о целесообразности учитывать любое количественное определение белка в моче при постановке диагноза ПЭ.



Рисунок 1 – Степень артериальной гипертензии у пациенток с тяжелой ПЭ и Э с учетом исходных значений и новых критериев АГ

Примечание: *p<0,05 по критерию χ^2 при сравнении частоты встречаемости умеренной и тяжелой АГ внутри выделенных групп.

До недавнего времени третьим классическим симптомом ПЭ являлись отеки. В настоящий момент отеки не учитываются при постановке диагноза ПЭ и в оценке степени ее тяжести, так как принято считать, что они сопровождают до 80% физиологически протекающих беременностей. По итогам проведенного исследования патологические отеки отмечены у трети пациенток с тяжелой ПЭ, половины – с эклампсией и у 2/3 погибших пациенток, то есть у пациенток II и III групп патологические отеки отмечены достоверно чаще, чем в I группе (p<0,05 по критерию χ^2). Указанная ранее частота умеренных значений АГ и протеинурии у пациенток с тяжелыми формами ПЭ ставит под сомнение выведение отеков из критериев ПЭ. Отеки любой степени выраженности (скрытые и явные), особенно если они сочетаются с отрицательным диурезом, более правильно с клинических позиций рассматривать патологическим явлением.

Важное значение для диагностики ПЭ и оценки степени ее тяжести имеют жалобы пациенток. Достоверно чаще в структуре жалоб отмечена головная боль (у 64 – 42,1%, p<0,01 по критерию χ^2). Кроме головной боли, в структуре жалоб при поступлении отмечены нарушения зрения (у 23 – 15,1%), боли в эпигастрии (у 22 – 14,5%), тошноту и рвоту (у 15 – 9,8%). Статистически

значимых отличий частоты встречаемости этих жалоб между группами выявлено не было.

Оценивая дополнительные лабораторные критерии ПЭ, обращает на себя внимание, что тромбоцитопения отмечена у 53 (34,9%), гиперкоагуляция – 29 (19%), гипоальбуминемия – 50 (32,9%), повышение трансаминаз печени – у 49 (32,2%). Достоверно чаще ($p < 0,05$) гиперкоагуляция наблюдалась у пациенток с тяжелой ПЭ.

У 40 (26,3%) обследованных диагностировано нарушение маточно-плацентарного кровотока и внутриутробная задержка роста плода II-III степени: 31 (23,8%) – при тяжелой ПЭ, у 4 из 12 с эклампсией и у 5 из 10 погибших пациенток.

Представленные данные свидетельствуют о значимости всех дополнительных критериев заболевания при тяжелой преэклампсии и эклампсии.

Проанализировав структуру жалоб и симптомов ПЭ и их наиболее частые сочетания, по результатам нашего исследования мы выделили 3 основные формы течения тяжелой ПЭ: «классическая», с преимущественно «центральной» и «печеночным» синдромами. Классическая форма отмечена у 58 (38,2%) и клинически выражается тяжелой АГ и выраженной протеинурией в сочетании с отеками и лабораторными изменениям или без них. «Центральный» синдром у 51 (33,6%) пациентки представляет собой сочетание АГ различной степени тяжести и головной боли, в то время как протеинурия и отеки отмечены у 1/3. «Печеночный» синдром у 18 (11,8%) включает в себя жалобы на тошноту или боли в эпигастрии, АГ и протеинурию различной степени выраженности, патологические отеки, тромбоцитопению, повышение трансаминаз печени.

Своевременная диагностика тяжелой ПЭ так же сопряжена с выделением понятия «атипичной» преэклампсии. Анализ показал, что у 74,0% пациенток с тяжелыми формами заболевание протекало атипично – значения АГ и выраженность протеинурии не соответствовали тяжести состояния у 45

(29,6%), АГ без протеинурии – у 34 (22,4%), протеинурия без АГ в сочетании с отеками и дополнительными лабораторными критериями ПЭ – у 21 (13,8%). При этом у наиболее тяжелых пациенток (II и III групп) частота сочетания тяжелой АГ и выраженной протеинурии отмечена не более чем у 1/3, в связи с чем тяжесть их состояния была недооценена, несмотря на целый ряд дополнительных критериев (массивные отеки, снижение числа тромбоцитов, повышение уровня трансаминаз печени и другие).

По итогам исследования, с учетом большого числа атипично протекающих форм ПЭ, видится целесообразным включить в существующую классификацию понятие «критической стадии», представляющую собой сочетание различных симптомов, жалоб, изменений по данным лабораторных и инструментальных методов исследования, свидетельствующих о развитии полиорганной недостаточности.

Таким образом, расширение понятия «тяжелая преэклампсия» с учетом вариантов ее атипичного течения и выделения понятия «критическая стадия» позволит своевременно диагностировать состояния, требующие экстренной помощи и снизить уровень материнской смертности.

Магнитно-резонансная томография в диагностике изменений головного мозга у пациенток с тяжелой преэклампсией. Объективным методом оценки состояния головного мозга является МРТ. Было проведено комплексное ретроспективное исследование 36 пациенток с ПЭ, которым было проведено МРТ головного мозга. 16 МРТ ГМ проведено во время беременности, 20 – в раннем послеродовом периоде. В исследование были включены беременные и родильницы с ПЭ и жалобами на головную боль. Критерием исключения было наличие в анамнезе установленных ранее органических поражений головного мозга по данным МРТ.

У 29 беременных (80,6%) по данным анамнеза умеренная ПЭ была диагностирована до настоящей госпитализации. Срок манифестации симптомов ПЭ был 30-32 недели у 9 (25%), 34-36 недель – у 20 пациенток (55,6%). Все они получали антигипертензивную терапию и наблюдались амбулаторно.

В последующем пациентки были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с симптомами ПЭ и жалобами на головную боль из приемного (16 человек) или послеродового отделения (20 человек). У одной, поступившей после родов, помимо головной боли отмечалась частичная потеря зрения правым глазом.

На момент поступления в ОРИТ уровень АД был 130/90 – у 4, 140-159/100 – у 18, 160-180/100-100 – у 14 пациенток. Протеинурия выявлена у 22: умеренная – у 13 (59,1%), массивная – у 9 (40,9%). Из дополнительных симптомов ПЭ почти у всех беременных (28 – 77,7%) отмечены отеки ног и кистей; у 16 (44,4%) определена тромбоцитопения ($110-150 \times 10^9/\text{л}$); повышение уровня трансаминаз печени в 2-3 раза – у 8 (22,2%). По данным ультразвукового исследования плода и доплерометрии кровотоков в маточно-плацентарном комплексе, задержка роста плода I степени диагностирована у 4 (13,8%) беременных, умеренное маловодие – у 7 (24,1%), нарушение кровотоков в маточных артериях – 8 (27,6%).

Более чем у половины пациенток (24 – 66,7%) ПЭ протекала атипично: уровень АД и протеинурии – «классических» критериев ПЭ – не соответствовал реальной тяжести состояния пациенток (рис. 1), которая была обусловлена их сочетанием с дополнительными критериями (отеки, тромбоцитопения, повышения уровня трансаминаз печени – рис. 2) и признакам поражения ЦНС (головная боль).

По результатам проведенного МРТ головного мозга у 17 (47,2%) диагностированы различные изменения ГМ, у 19 (52,8%) патологических изменений ГМ по данным МРТ выявлено не было. Достоверно чаще ($p < 0,05$ по критерию χ^2) изменения по данным МРТ выявлены в послеродовом периоде, чем во время беременности.

Учитывая атипичный характер течения ПЭ у более чем половины пациенток, было уделено особое внимание анализу особенностей течения и проявлений данного заболевания у пациенток с наиболее опасными изменениями со стороны ГМ.

PRES, который по результатам нашего исследования выявлен как во время беременности (у 3 пациенток), так и в послеродовом периоде (у 2 пациенток), характеризуется обратимой лейкоэнцефалопатией при отсутствии существенной деструкции белого вещества. Обращает на себя внимание, что 3 из 5 пациенток с PRES поступали в стационар с первым за время беременности эпизодом подъема АД, а уровень его на момент приступа головной боли варьировал в пределах 130-159/90-100 мм рт.ст., в то время как АД, к которому они адаптированы – 100-110/70 мм рт.ст. Протеинурия отмечена лишь у 2, у всех – умеренная. Из дополнительных критериев ПЭ у всех – отеки голеней и стоп, у 2 из 5 – тромбоцитопения. Учитывая выявленные изменения, 3 беременных родоразрешены путем операции кесарева сечения в экстренном порядке, 2 родильницы переведены в ОРИТ, то есть результаты МРТ головного мозга позволили уточнить степень тяжести состояния, избежать необоснованного пролонгирования беременности и провести адекватную терапию в послеродовом периоде.

Очаги сосудистого генеза, выявленные в нашем исследовании у 2 беременных и 6 родильниц, отражают ишемию тканей ГМ на фоне периодических подъемов АД; у всех 8 пациенток АГ диагностирована до беременности, терапию получали нерегулярно. Выявление таких очагов чаще всего характерно для пациенток с гипертонической болезнью в анамнезе, для гипертонических расстройств беременности, особенно на фоне кризового течения, отсутствия или неадекватной антигипертензивной терапии. Хотя данный вид изменений ГМ не является острым состоянием и зачастую протекает бессимптомно, при несвоевременном назначении адекватной антигипертензивной терапии, в зонах ишемии может развиваться ОНМК. Учитывая выявленные изменения, обе беременные были родоразрешены путем операции кесарева сечения, а 6 родильницам была проведена коррекция терапии.

Таким образом, применение МРТ ГМ, наряду с объективной оценкой состояния ЦНС, позволило более точно определить степень тяжести ПЭ, что

способствовало проведению своевременного родоразрешения и адекватной терапии.

Из вышеуказанного следует, что применение МРТ ГМ дает возможность своевременно выявлять изменения в ЦНС при ПЭ, что способствует выработке адекватной тактике ведения пациентки и снижению тяжелых осложнений, в частности, кровоизлияний в головной мозг. Полученные нами данные согласуются с таковыми в мировой литературе: большинство ОНМК, ассоциированных с беременностью, происходят в послеродовом периоде (Nationwide Inpatient Sample, 2016), кроме того, показана связь ишемического и геморрагического инсультов при ПЭ с PRES (Burnett M.M. и соавт., 2010; Hu D. и соавт., 2018).

Оценка прооксидантно-антиоксидантного статуса плазмы и функциональной активности фагоцитов с использованием модифицированной методики люминол-активированной ХЛ. Хемилюминесцентный анализ рутинно применяется для обнаружения определенных катализаторов, разлагающих пероксид водорода с образованием свободных радикалов. В нашем исследовании, оценка общего состояния оксидантно-антиоксидантной системы плазмы крови была основана на регистрации кинетики ХЛ в системе «АБАП+люминол».

Был проведен анализ 40 образцов плазмы крови, взятых у пациенток, поступивших в ОРИТ с тяжелой ПЭ. Группу контроля составили 40 пациенток с физиологически протекающей беременностью. Все пациентки были сопоставимы по возрасту, паритету и сроку беременности на момент госпитализации и забора образца крови

В антиоксидантном профиле каждого образца плазмы определялись 2 параметра – общая антиоксидантная емкость сильной фракции плазмы и прооксидантная активность ее белковой фракции. Оба параметра имеют достоверные различия у пациенток с тяжелой ПЭ по отношению к контрольной группе (по критерию Манна-Уитни): общая антиоксидантная емкость сильной фракции плазмы (усл. ед.) – 252 у пациенток с неосложненной беременностью

и 651 у пациенток тяжелой преэклампсией; прооксидантная активность белковой фракции плазмы (усл. ед.): 0,0099 и 0,0056 у пациенток с неосложненной беременностью и пациенток с тяжелой преэклампсией соответственно.

Аналитический показатель, отражающий емкость сильной антиоксидантной фракции (мочевая кислота, билирубин, аскорбат) в нашем исследовании имел достоверное отличие ($p < 0,05$) у пациенток с тяжелой ПЭ по сравнению с группой неосложненной беременности, что свидетельствует о повышенном уровне оксидативного стресса у них. Полученные результаты могут быть интерпретированы как подтверждение более высокого уровня оксидативного стресса у пациенток с ПЭ, в ответ на который и происходит мобилизация эндогенных антиоксидантов.

Прооксидантная активность белковой фракции плазмы (альбумин, глобулины) так же имеет достоверное различие ($p < 0,05$ по критерию Манна-Уитни) у пациенток с ПЭ и с неосложненной беременностью. Среднее значение данного параметра в 1,7 раз ниже у пациенток с ПЭ. Повышение прооксидантной активности белков плазмы свидетельствует о хроническом окислительном стрессе (Владимирова Ю.А. и соавт., 2016). Вероятно, снижение значений данного параметра у пациенток с ПЭ в нашем исследовании относительно и связано с гипопроотеинемией, отмеченной у 28 (70,0%) пациенток.

Так же была проведена оценка функциональной активности НФ у пациенток с ПЭ по 4 основным аналитическим: спонтанной интенсивности свечения, коэффициента праймирования, коэффициента активации и коэффициента затухания.

Уровни спонтанного свечения НФ и коэффициента затухания достоверно не отличались между пациентками с ПЭ и физиологически протекающей беременностью, что согласуется с теорией о том, что данные параметры отражают фагоцитарную активность при инфекционном процессе, который не был отмечен у пациенток, включенных в исследование.

Обращает на себя внимание статистически достоверная разница ($p < 0,05$ по критерию Манна-Уитни) между коэффициентом праймирования: 5,21 у пациенток с неосложненной беременностью и 75,41 у пациенток с тяжелой преэклампсией. Повышение среднего значения данного параметру пациенток с ПЭ в 15 раз по сравнению с контрольной группой свидетельствует о выраженной преактивации НФ провоспалительными цитокинами, циркулирующими в крови.

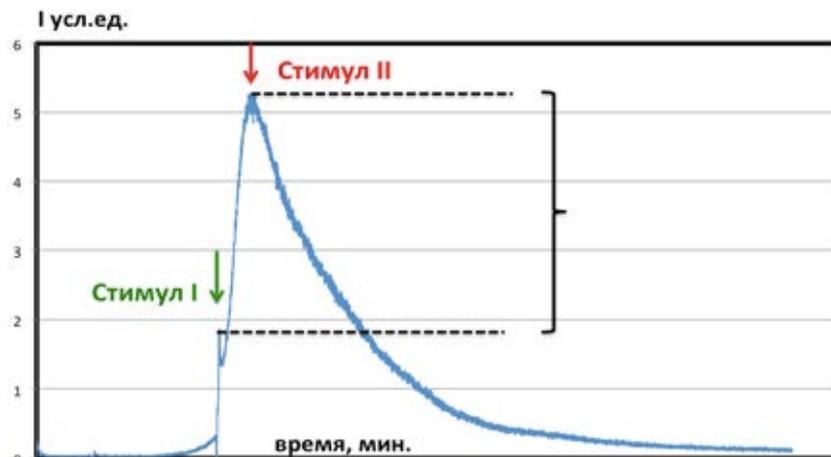
Коэффициент активации так же имеет достоверные различия ($p < 0,05$ по критерию Манна-Уитни): 91,18 и 177,96 у пациенток с неосложненной беременностью и пациенток с тяжелой преэклампсией соответственно. Данный показатель отражает активность нейтрофилов в крови. Его высокие значения у пациенток с ПЭ свидетельствует о качественном изменении НФ при развитии данного осложнения беременности и их повышенной активности.

В процессе анализа полученных данных в группе пациенток с ПЭ было выделено 2 вида кривых ХЛ: с преимущественным ответом на предстимуляцию ФМА (стимул I) и с преимущественным ответом на основную стимуляцию фМЛФ (стимул II).

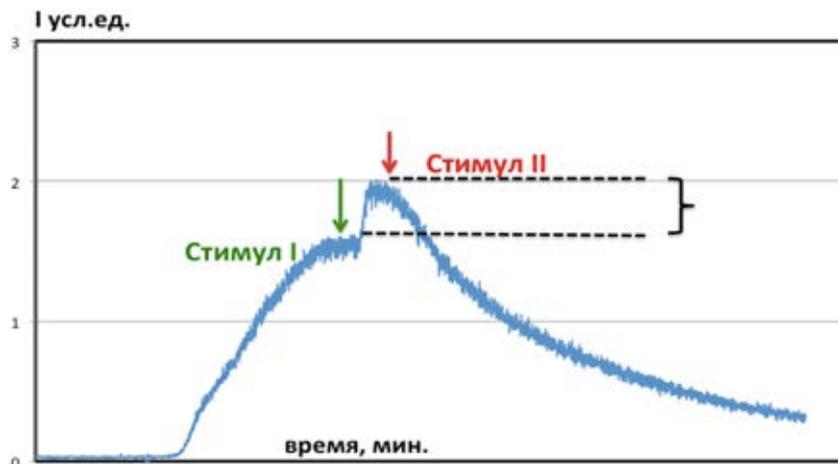
В соответствии с формой кривой ХЛ все пациентки с ПЭ были ретроспективно разделены на 2 группы. Первую составили 22 пациентки, у которых при анализе формы ХЛ был выявлен преимущественный ответ на введение основного стимула – фМЛФ, вторую – 18 пациенток с преимущественным ответом на предстимуляцию ФМА (рис.2).

Был проведен анализ особенностей течения беременности и родов пациенток выделенных групп. Достоверных отличий в выраженности основных критериев ПЭ – АГ и протеинурии между группами выявлено не было. Обращает на себя внимание, что у пациенток с максимальным ответом на предстимуляцию достоверно чаще отмечены выраженные отеки и сочетание АГ и протеинурии (любой степени выраженности) с дополнительными лабораторными симптомами ПЭ (тромбоцитопении, повышение уровня трансаминаз печени, коагулопатии). Указанное свидетельствует о более

тяжелом течении ПЭ у пациенток данной группы, что подтверждается статистически значимым различием по еще одному параметру – эффективность проводимой терапии. У пациенток 2 группы – с максимальным ответом на предстимуляцию – достоверно реже отмечен положительный эффект от терапии ПЭ: из 22 пациенток 1 группы, комплексная терапия ПЭ была эффективна у 20, а из 18 пациенток второй группы 17 были родоразрешены путем операции учитывая тяжесть ПЭ и неэффективность проводимой терапии.



2А



2Б

Рисунок 2 – (А, Б) Выделенные виды кривых ХЛ:
А. Преимущественный ответ на введение основного стимула – фМЛФ (стимул II);
Б. Преимущественный ответ на предстимуляцию ФМА (стимул I).

При проведении сравнения ранее выделенных 4х аналитических показателей кривой активированной ХЛ НФ, между выделенными группами достоверные отличия выявлены по 1 показателю: коэффициент праймирования ($p < 0,05$ по критерию Манна-Уитни): 30,91 и 111,01 у пациенток с неосложненной беременностью и пациенток с тяжелой преэклампсией соответственно.

Повышение Кп у пациенток 2 группы отражает выраженную преактивацию НФ и согласуется с клиническими данными.

Как следует из представленных результатов, коэффициент праймирования является перспективным прогностическим критерием эффективности терапии тяжелой ПЭ, что важно для своевременного родоразрешения.

Таким образом, вопрос преэклампсии сложен. Снижение частоты ее тяжелых форм и осложнений требует своевременной диагностики заболевания, адекватной оценки степени его тяжести и выработки оптимальной тактики ведения пациенток с использованием современных инструментальных и лабораторных методов обследования.

Проведенное нами исследование дает основу для дальнейшей разработки протокола оценки степени тяжести преэклампсии и выбора тактики ведения пациенток, в том числе благодаря расширению показаний к МРТ головного мозга и модификации методики оценки люминол-активированной хемилюминисценции нейтрофилов для использования в клинической практике.

Выводы

1. В современных условиях основной особенностью течения ПЭ является ее атипичность (74,0%) и синдромальность (94,8%), быстрое прогрессирование симптомов, отсутствие поэтапного развития основных проявлений заболевания, что является основной причиной недооценки тяжести заболевания и материнской смертности.
2. МРТ головного мозга является объективным методом оценки состояния поражения головного мозга у пациенток с тяжелой ПЭ и неврологической

симптоматикой, позволяющим выявить острые изменения, связанные с АГ, и способствующим своевременному родоразрешению, проведению адекватной терапии в послеродовом периоде.

3. МРТ головного мозга показано всем пациенткам с ПЭ и неврологической симптоматикой, вне зависимости от степени выраженности основных классических симптомов ПЭ.

4. Оценка общей антиоксидантной активности плазмы с использованием модифицированной методики люминол-активированной хемилюминисценции свидетельствует о повышении уровня оксидативного стресса у пациенток с тяжелой ПЭ, что подчеркивает его роль в патогенезе заболевания.

5. Использование модифицированной методики люминол-активированной хемилюминисценции для оценки функциональной активности фагоцитов является перспективным методом прогностической оценки эффективности терапии тяжелой ПЭ, что позволит избежать необоснованного пролонгирования беременности и своевременного родоразрешения.

6. При диагностике и оценке степени тяжести преэклампсии следует помнить о высокой частоте ее атипичных форм и оценивать уровень АД относительно исходных значений, учитывать любое количественное определение белка в моче, патологические отеки как критерий заболевания, данные МРТ головного мозга, дополнительные критерии ПЭ, свидетельствующие о тяжелом течении заболевания (вне зависимости от степени выраженности основных классических симптомов), а так же выделять «критическую стадию» заболевания, представляющую собой сочетание различных симптомов, жалоб, лабораторных изменений, свидетельствующих о дисфункции жизненно важных органов и требующее экстренного оперативного родоразрешения при отсутствии эффекта от проводимой терапии.

Практические рекомендации

1. При постановке диагноза ПЭ и оценке степени ее тяжести следует:
 - Учитывать исходные цифры АД, к которым адаптирована пациентка;

- Считать значимым повышение САД на 20-30 мм рт. ст., и ДАД на 10-15 мм рт. ст. от исходного;
 - Учитывать любое количественное определение белка в моче как симптом преэклампсии;
 - Считать отеки, особенно массивные в сочетании с отрицательным диурезом, симптомом ПЭ;
 - Степень тяжести выставлять в соответствии с наиболее измененным симптомом ПЭ;
 - Ввести понятие «критическое состояние», представляющее собой сочетание различных симптомов, жалоб, изменений по данным лабораторных и инструментальных методов исследования, свидетельствующих о развитии полиорганной недостаточности, при котором показано экстренное родоразрешение.
2. Для своевременной диагностики поражения головного мозга при ПЭ и предотвращения тяжелых осложнений – проводить МРТ головного мозга пациенткам с неврологическими симптомами вне зависимости от степени выраженности основных критериев заболевания.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Курганская (Симухина) М.А. Синдром задней обратимой энцефалопатии в течение атипичной преэклампсии и эклампсии / Шалина Р.И., Курцер М.А., Штабницкий А.М., Курганская М.А., Платицын И.В. // **Акушерство и гинекология.** – М., 2017, №1. – С. 89-93.
2. Симухина М.А. Особенности течения тяжелых форм преэклампсии в современных условиях / Шалина Р.И., Михалева Л.М., Симухина М.А., Коноплянников А.Г., Штабницкий А.М. // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – М., 2017, Т.16. №6. – С. 16-23
3. Симухина М.А. Преэклампсия и эклампсия: новые подходы к диагностике и оценке степени тяжести / Савельева Г.М., Шалина Р.И., Коноплянников А.Г., Симухина М.А. // **Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.** – М., 2018, №4(22). – С. 25-30.
4. Симухина М.А. Влияние результатов магнитно-резонансной томографии головного мозга на тактику ведения пациенток с преэклампсией / Симухина М.А., Шалина Р.И. // *Russian journal of rehabilitation medicine (Российский журнал восстановительной медицины).* – М., 2018. №3.- С.26-31.
5. Симухина М.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике изменений головного мозга у пациенток с тяжелой преэклампсией / Шалина Р.И., Курцер М.А., Симухина М.А., Латышкевич О.А., Лебедев Е.В., Штабницкий А.М., Платицын И.В. // **Акушерство и гинекология.** – М., 2019, №1. – С. 68-73.