

Игитова М.Б., Горбачева Т.И., Немцева Г.В., Мегрелидзе Е.В.
Алтайский государственный медицинский университет,
г. Барнаул

КОРРЕКЦИЯ РАННИХ НАРУШЕНИЙ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОГО ГОМЕОСТАЗА У ЖЕНЩИН С УГРОЖАЮЩИМ АБОРТОМ

Проведено исследование концентрации стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови у 82 пациенток с угрожающим абортom в I триместре и 80 женщин с физиологическим течением ранних сроков гестации. На фоне угрожающих абортов концентрация стабильных метаболитов оксида азота была существенно снижена и составила $9,06 \pm 0,31$ мкмоль/л (в группе сравнения – $9,98 \pm 0,29$ мкмоль/л, $p = 0,023$), что свидетельствует о нарушении маточно-плацентарного гомеостаза на фоне осложненного течения ранних сроков беременности. В процессе терапии прогестагенами произошло возрастание показателя до уровня неосложненной беременности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: беременность; угрожающий аборт; оксид азота.

Igitova M.B., Gorbacheva T.I., Nemtseva G.V., Megrelidze E.V
Altay State Medical University, Barnaul

CORRECTION OF EARLY UTERO-PLACENTAL HOMEOSTASIS DISORDERS IN WOMEN WITH THREATENED ABORTION

A study of concentrations of stable metabolites of nitric oxide in the blood serum of 82 patients with threatened abortion in the first trimester and 80 women with physiological early gestation was conducted. Stable metabolites of nitric oxide concentrations has been significantly reduced and amounted $9,06 \pm 0,31$ mcmol/l in women with threatened abortion (in the comparison group – $9,98 \pm 0,29$ mcmol/l, $p = 0,023$), that reflecting utero-placental homeostasis disorders in complicated early pregnancy. Stable metabolites of nitric oxide concentrations has an increased to the level of an uncomplicated pregnancy in the progestogen therapy.

KEY WORDS: pregnancy; threatened abortion; nitric oxide.

Основным достижением современного этапа изучения патогенеза акушерских осложнений является кардинальное расширение представлений об ангиогенном дисбалансе и сосудистых нарушениях, сопутствующих начальным стадиям гестационных осложнений, а также определение значения эндотелиальной дисфункции в их клинической манифестации [1, 2]. Эндотелиальный покров сосудов является высокоспециализированным монослоем клеток, обладает множественным набором функций, посредством которых поддерживается агрегатное состояние крови, происходит регуляция пролиферативных процессов и сосудистого тонуса. Среди вазоактивных соединений, синтезируемых локально эндотелиальными клетками, важнейшим вазодилататором является оксид азота (NO), достаточная продукция которого способствует становлению адекватной маточно-плацентарной гемодинамики и полноценной плацентарной перфузии. Высокая базальная индукция NO в дистальных маточно-плацентарных артериях приводит к ослаблению их вазопрессорной чувствительности [3]. Для сохранения низкого сосудистого сопротивления в системе плодово-плацентарного кровообращения в синцитиотрофобласте и эндотелии капилля-

ров ворсин плаценты продуцируется NO-синтаза [4]. Имеются данные, что невынашивание беременности может быть обусловлено полиморфизмом гена NO-синтазы [5].

Известно, что у женщин с угрозой прерывания беременности существенно чаще наблюдаются преждевременные роды, задержка роста плода и регистрируются более высокие показатели перинатальной смертности [6]. В последние годы появились данные, что использование прогестагенов в комплексе лечения угрожающих абортов способствует не только снижению количества самопроизвольных прерываний беременности, но и улучшению перинатальных исходов [7]. Однако механизм позитивного влияния гормонотерапии с целью коррекции ранних нарушений маточно-плацентарного гомеостаза до конца не установлен.

Цель исследования – определить динамику концентрации стабильных метаболитов оксида азота у женщин с угрожающим абортom в ранние сроки беременности на фоне терапии прогестагенами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено исследование концентрации стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови у 162 беременных в возрасте от 17 до 40 лет, в том числе у 82 пациенток, беременность которых осложнилась угрожающим абортom в I триместре (I группа), и у 80 женщин с физиологическим течением ранних сроков гестации (II группа).

Средний возраст беременных I группы составил $26,4 \pm 0,7$ лет, II группы – $25,8 \pm 0,6$ лет ($p = 0,724$). Первородными были 22 женщины I группы (26,8 %) и 38 пациенток II группы (47,5 %; $p = 0,089$), первородящими – 59 (71,9 %) и 60 (75,0 %) беременных, соответственно ($p = 0,959$). Анамнез, осложненный искусственными абортами, имели 35 пациенток I группы (42,7 %) и 30 женщин II группы (37,5 %; $p = 0,769$). Самопроизвольные аборты в анамнезе значительно чаще регистрировались у женщин I группы: у 26 беременных (31,7 %), во II группе – у 9 женщин (11,3 %; $p = 0,018$). Частота экстрагенитальных заболеваний в группах сравнения была одинаковой (71,9 % и 71,3 %; $p = 940$).

Определение концентрации стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови. Короткий период полураспада и низкие концентрации NO in vivo затрудняют использование в практике прямых и косвенных методов количественного определения его уровней. Указанные трудности устраняются путем измерения устойчивых метаболитов NO. Определение концентрации стабильных метаболитов NO осуществляли посредством калориметрии после ферментного превращения нитрата в нитрит в реакции Грисса с помощью стандартных наборов «Total NO/Nitrite/Nitrate Assay R&D systems».

Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы Sigma Plot 11,0 для Windows. Результаты работы представлены в виде значений M (средняя арифметическая показателя) \pm m (ошибка средней). Оценка достоверности различий количественных показателей производилась по критерию t таблиц Стьюдента. Критический уровень достоверности (p) принимался равным 0,05. Диагностический порог сывороточной концентрации стабильных метаболитов NO, чувствительность, специфичность теста и отношение правдоподобия, а также показатель относительного риска осложнений определяли посредством ROC-анализа с использованием программы MedCalc 9.1.0.1 для Windows [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение беременных с угрожающим абортom проводилось в соответствии с порядками оказания медицинской помощи (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. № 572н): 36 женщин получали в составе терапии дидрогестерон и 46 пациенток – производные прегнена. Лечение прогестагенами проводилось до сроков беременности 18-20 недель. У всех обследованных женщин лечение угрожающего аборта было эффективным, однако у 14 пациенток данной группы (17,1 %) беременность завершилась преждевременными родами. Плацентарная дисфункция с формированием задержки роста плода наблюдалась у 11 женщин (13,4 %). Во II группе женщин преждевременные роды имели место в 6 случаях (7,5 %; $p = 0,161$), задержка роста плода зарегистрирована у 9 пациенток (11,2 %; $p = 0,894$).

Показатели концентрации стабильных метаболитов оксида азота в I триместре беременности у женщин I группы находились в диапазоне от 5,6 мкмоль/л до 13,6 мкмоль/л, у женщин II группы – от 5,8 мкмоль/л до 11,8 мкмоль/л.

У пациенток с физиологическим течением ранних сроков беременности концентрация стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови в ранние сроки гестации (5-8 недель) составила $9,98 \pm 0,29$ мкмоль/л и существенно превысила показатель женщин с угрожающим абортom ($9,06 \pm 0,31$ мкмоль/л; $p = 0,023$). Полученные результаты полностью согласуются с данными других авторов об увеличении риска самопроизвольного аборта при снижении синтеза оксида азота [9, 10].

Учитывая более высокий показатель частоты неблагоприятных перинатальных исходов у женщин с угрожающим ранним абортom, были проведены расчет диагностического порога сывороточной концентрации стабильных метаболитов оксида азота и оценка перинатального риска при использовании данного

Сведения об авторах:

ИГИТОВА Марина Борисовна, доктор мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: igitova-2011@mail.ru

ГОРБАЧЕВА Татьяна Ивановна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: tg72@bk.ru

НЕМЦЕВА Галина Викторовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: akgin1@agmu.ru

МЕГРЕЛИДЗЕ Елена Викторовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: emegrelidze@bk.ru

Information about authors:

IGITOVA Marina Borisovna, doctor of medical sciences, professor, chair of obstetrics and gynecology N 2, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: igitova-2011@mail.ru

GORBACHEV Tatyana Ivanovna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: tg72@bk.ru

NEMTSEVA Galina Viktorovna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: akgin1@agmu.ru

MEGRELIDZE Elena Viktorovna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: emegrelidze@bk.ru

диагностического теста. Диагностический порог концентрации стабильных метаболитов NO составил 8,2 мкмоль/л, чувствительность теста – 37,2 % (95% ДИ 23,0-53,3 %), специфичность – 93,0 % (95% ДИ 80,9-98,5 %), отношение правдоподобия – 5,33. Перинатальный риск при показателе $\leq 8,2$ мкмоль/л увеличивался в 2,8 раза (ОР = 2,76; 95% ДИ 1,82-4,18).

Концентрация стабильных метаболитов NO ниже диагностического порога (8,2 мкмоль/л) регистрировалась до начала терапии прогестагенами у 14 пациенток с угрожающим абортom (17,1 %); во II группе – у 4 женщин (5,0 %; $p = 0,05$). Показатели маркера в динамике на фоне терапии и после ее завершения во II триместре гестации у женщин с угрожающим ранним абортom и в группе сравнения представлены в таблице. Значимой динамики исследуемых параметров в процессе формирования, развития и функционирования плаценты у женщин с физиологическим течением ранних сроков беременности выявлено не было, тогда как у пациенток I группы на фоне терапии прогестагенами произошло значительное возрастание показателя в начале II триместра гестации: концентрация стабильных метаболитов оксида азота увеличилась до $10,23 \pm 0,47$ мкмоль/л ($p = 0,041$ в сравнении с показателем ранних сроков). В целом, в течение II триместра беременности существенных различий в показателях концентрации стабильных метаболитов NO у женщин сравниваемых групп не установлено: $10,16 \pm 0,35$ мкмоль/л в I группе и $9,69 \pm 0,21$ мкмоль/л во II группе ($p = 0,224$).

Сравнительная оценка эффективности прогестагенов показала, что на фоне терапии дидрогестероном отмечено более значимое увеличение показателя стабильных метаболитов оксида азота, в сравнении со II группой пациенток, при сроках беременности 22-28 недель ($n = 22$): концентрация маркера составила $10,83 \pm 0,39$ мкмоль/л ($p = 0,025$). При лечении производными прегнена ($n = 12$) подобной законо-

Таблица
Концентрация стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови на фоне лечения угрожающих абортов, мкмоль/л

Сроки гестации	Пациентки с угрожающим абортom в I триместре		Женщины с физиологическим течением I триместра		p
	n	M \pm m	n	n	
9-14 недель	46	9,90 \pm 0,37	46	46	0,397
15-21 недель	30	10,23 \pm 0,47	30	30	0,336
22-28 недель	34	10,06 \pm 0,48	34	34	0,475

мерности не выявлено, показатель составил $9,55 \pm 0,72$ мкмоль/л ($p = 0,853$). Данный факт может быть обусловлен более высокой селективностью дидрогестерона в отношении прогестероновых рецепторов в сравнении с другими прогестагенами [7].

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить возможность компенсаторного увеличения синтеза основного вазоактивного медиатора на фоне терапии прогестагенами с целью адекватной вазодилатации и поддержания должного уровня кровотока в области плацентарного ложа во избежание редукции беременности.

ВЫВОДЫ:

1. У пациенток с угрожающим абортom в первом триместре гестации концентрация стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови была существенно снижена в сравнении с показателем женщин с физиологическим течением ранних сроков беременности, что свидетельствует о нарушении маточно-плацентарного гомеостаза на фоне угрожающего аборта.
2. В процессе терапии прогестагенами концентрация стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови увеличилась до уровня физиологической беременности.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Вихляева, Е.М. Доклинические проявления системных нарушений, клинические исходы и отдаленные последствия преэклампсии // Е.М. Вихляева // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 1. – С. 3-6.
2. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии / Г.Т. Сухих, Е.М. Вихляева, Л.В. Ванько и др. // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 3-7.
3. Авдеева, М.В. Особенности нейрогуморальной регуляции системы кровообращения при физиологической беременности / М.В. Авдеева, Л.В. Щеглова // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 4. – С. 3-5.
4. Сигнальные молекулы – маркеры зрелости плаценты / И.М. Кветной, Э.К. Айламазян, Е.А. Лапина, А.В. Колобов. – М.: МЕДпрессинформ, 2005. – 96 с.
5. Nitric oxide levels and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in Turkish women with idiopathic recurrent miscarriage / E. Ozturk, O. Balat, S. Pehlivan et al. // J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc. – 2011. – N 4. – P. 234-238.
6. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review / L. Saraswat, S. Bhattacharya, A. Maheshwari // BJOG. – 2010. – V. 117. – P. 245-257.
7. Ших, Е.В. Клинико-фармакологические аспекты применения дидрогестерона для сохранения беременности [Текст] / Е.В. Ших // Акушерство. Гинекология. Репродукция. – 2010. – Т. 4, № 2. – С. 6-9.
8. Florkowski, C.M. Sensitivity, Specificity, Receiver-Operating Characteristic (ROC) Curves and Likelihood Ratios: Communicating the Performance of Diagnostic Tests / C.M. Florkowski // Clin. Biochem. Rev. – 2008. – V. 29, N 1. – P. 83-87.
9. Nitric oxide levels in women with missed and threatened abortion: results of a pilot study / R. Paradisi, R. Fabbri, C. Battaglia et al. // Fertil. Steril. – 2007. – V. 88, N 3. – P. 744-748.
10. Nitric oxide platelet production in spontaneous miscarriage in the first trimester / F. Raffaelli, L. Nanetti, A. Vignini et al. // Fertil. Steril. – 2010. – V. 93, N 6. – P. 1976-1982.

