

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 618.3-056.257:[611.018.74:616.155.1]:618.36-008.64

**ПИСАРЕНКО**  
**Елена Анатольевна**

**ЗНАЧИМОСТЬ СОЧЕТАННЫХ НАРУШЕНИЙ СОСТОЯНИЯ  
ЭНДОТЕЛИЯ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ  
ЭРИТРОЦИТОВ В ФОРМИРОВАНИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С ОЖИРЕНИЕМ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

14.01.01 – акушерство и гинекология  
14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика

Минск 2016

Научная работа выполнена в государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

**Научные руководители:** **Пересада Ольга Анатольевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

**Камышников Владимир Семенович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

**Официальные оппоненты:** **Дивакова Татьяна Семеновна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и переподготовки кадров учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы Народов медицинский университет»

**Таганович Анатолий Дмитриевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологической химии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Оппонирующая организация:** учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 15 июня 2016 года в 10.00 на совете по защите диссертаций Д 03.18.01 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, тел. 275-55-98. E-mail: bsmu@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 года.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций,  
кандидат медицинских наук



О.Н. Волкова

## ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия в структуре экстрагенитальной патологии возросла роль нейроэндокринных заболеваний – ожирения и метаболического синдрома [Башмакова Н.В., 2007; Михалевич С.И., 2011]. Частым осложнением при ожирении матери является нарушение плацентарного кровообращения, обусловленное высоким уровнем экстрагенитальной и акушерской патологии [Новикова С.В. и др., 2008; Можейко Л.Ф., 2009].

Патогенетические механизмы развития плацентарной недостаточности (ПН) сложны и до конца не изучены. По современным представлениям, ведущее значение отводится гипоперфузии плаценты, связанной с изменением реологических и коагуляционных свойств крови матери; инволютивно-дистрофическим изменениям ткани плаценты [Милованов А.П., 2010 и др.; Макацирия А.Д., 2008 и др.]. Снижение уровня влияния факторов эндотелиальной релаксации способно обусловить спазм сосудов плацентарной системы и «отграничение» материнского кровотока от фетального [Климов В.А., 2008].

При обсуждении генеза большинства акушерских осложнений в литературе все большее внимание уделяется функциональному состоянию эндотелия сосудов [Липатов И.С. и др., 2011; Сидоренко В.Н., 2008]. Определена роль оксидантного стресса при гестозе, приводящего к повышенной продукции свободных радикалов, активных форм кислорода, оказывающих повреждающее действие на эндотелиальные клетки [Прокопенко В.М., 2007].

Состоятельность микроциркуляции, в том числе и в сосудах плаценты, определяется способностью мембран клеток крови к деформируемости [Вохминцев А.П., 2004]. В большей мере это относится к мембранам эритроцитов, составляющих основной, многочисленный пул клеток крови.

Изучение влияния факторов дисфункции эндотелия, морфофункционального состояния эритроцитов на кровоток в маточно-плацентарных сосудах и межворсинчатом пространстве позволит уточнить их вклад в формирование плацентарных нарушений, в том числе у беременных с ожирением, найти новые лабораторные критерии диагностики, оценки прогноза заболевания, а также разработать схемы эффективной патогенетической коррекции.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Связь работы с крупными научными программами и темами.** Диссертационная работа выполнена в рамках, финансируемых целевым назначением тем научно-исследовательских работ (НИР):

– задания Белорусского Республиканского Фонда Фундаментальных исследований (БРФФИ): «Изучение взаимосвязи нарушений функции

эндотелия и липидного обмена при осложненном течении беременности у женщин с ожирением, возможности коррекции», зарегистрированной в Центре государственной регистрации научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ Республики Беларусь (ЦГР НИОКР РБ), № 20092129, дата регистрации – 12.08.2009 г., срок выполнения – 2009–2011 гг.;

– задания БРФФИ: «Изучить ангиогемические механизмы формирования недостаточности кровоснабжения при гипоксии тканей различного генеза», зарегистрирована в ЦГР НИОКР РБ, № 20131496, дата регистрации – 15.07.2013 г., срок выполнения – 2013–2015 гг.;

– задания Государственной комплексной программы научных исследований «Современные технологии в медицине»: «Изучение молекулярно-клеточных и системных механизмов регуляции окислительно-восстановительного потенциала крови в системе мать-плацента-плод при фетоплацентарной недостаточности для разработки комплексного алгоритма прогнозирования, превентивной патогенетической коррекции гипоксических состояний плода», зарегистрированной в ЦГР НИОКР РБ, № 20091432, дата регистрации – 31.03.2009 г., срок выполнения – 2009–2010 гг.

**Цель исследования:** повысить эффективность диагностики, профилактики и лечения плацентарной недостаточности у беременных с ожирением на основе комплексной оценки гемодинамических нарушений, вызванных дисфункцией эндотелия и изменением структурно-функционального состояния эритроцитов.

**Задачи исследования:**

1. Установить значимые клиничко-анамнестические факторы перинатального риска у беременных с ожирением.

2. Изучить особенности морфофункционального состояния фетоплацентарной системы у беременных с ожирением и плацентарными нарушениями.

3. Определить параметры липидного и липопротеинового спектра сыворотки крови у беременных с нормальной массой тела, ожирением, с отсутствием и клиническими проявлениями ПН; выявить наиболее значимые маркеры формирования плацентарных нарушений при ожирении матери.

4. Оценить значение нарушений функции эндотелия в развитии ПН у беременных с нормальной массой тела и ожирением по результатам комплексной оценки уровня эндотелина-1, гомоцистеина, тромбксана и оксида азота.

5. Исследовать структурно-функциональное состояние эритроцитов и их мембран, реологические свойства крови, состояние гемостаза и оценить роль этих факторов в развитии ПН у беременных с ожирением.

6. Разработать базирующийся на комплексе установленных лабораторных критериев метод диагностики и прогнозирования ПН у беременных с ожирением, а также метод патогенетической коррекции данного осложнения

беременности с использованием средств, нормализующих функцию эндотелия, структурно-функциональные изменения эритроцитов.

Объектом исследования явились 160 женщин в третьем триместре гестации: 40 беременных с нормальной массой тела, 40 беременных с ожирением, 40 беременных с нормальной массой тела и диагностированной ПН и 40 беременных с сочетанием ожирения и ПН.

Предметом исследования явилось функциональное состояние маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения (по данным ультразвукового, доплерометрического, биофизического, морфологического исследования), а также вазотоническая функция эндотелия сосудистой стенки, структурно-метаболическое состояние эритроцитов, коагуляционный потенциал, реологические свойства и липидный спектр крови.

#### **Научная новизна:**

1. Впервые в отечественной науке и практике выявлена значимость сочетанных нарушений состояния эндотелия и структурно-функциональных свойств эритроцитов в формировании ПН у беременных с ожирением.

2. Установлен липидный метаболический профиль у беременных с ожирением по результатам определения холестерина, триглицеридов, липопротеинов.

3. Определена направленность и величина изменений показателей дисфункции эндотелия у беременных с ожирением, ПН и их сочетанием.

4. Разработан метод диагностики ПН у беременных с ожирением, состоящий в комплексной оценке изменений показателей маркеров дисфункции эндотелия и холестеринового коэффициента атерогенности липопротеинового спектра сыворотки крови.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Значимыми клиничко-анамнестическими факторами перинатального риска у беременных с ожирением являются: отягощенный наследственный анамнез; отягощенный акушерский анамнез – самопроизвольные выкидыши, неразвивающиеся беременности; сопутствующая экстрагенитальная патология – соматоформная вегетативная дисфункция (СВД) с гипертоническим синдромом, артериальная гипертензия (АГ), варикозное расширение вен (ВРВ) нижних конечностей; сопутствующая гинекологическая патология – нарушение менструальной функции, бесплодие в анамнезе, миома матки; осложненное течение беременности – гестоз.

2. Функционирование фетоплацентарного комплекса у беременных с ожирением сопровождается напряжением, а в дальнейшем – истощением компенсаторно-приспособительных механизмов, имеющих свое подтверждение при морфологическом исследовании ткани плацент и инструментальном обследовании пациенток.

3. Состояние липидного и липопротеинового спектра сыворотки крови беременных с ожирением характеризуется дислипидемией с повышением атерогенных фракций аполипопротеинов. Плацентарные нарушения у беременных с ожирением сопряжены с дальнейшим усугублением атерогенных нарушений.

4. Формирование ПН у беременных с нормальной массой тела и ожирением сопряжено с прогрессированием дисфункции эндотелия (ростом концентрации эндотелина, гомоцистеина, тромбоксана, снижением уровня оксида азота в сыворотке крови), более выраженным у пациенток с ожирением.

5. Развитию микроциркуляторных нарушений в работе фетоплацентарного комплекса у беременных с ожирением способствуют изменения структурно-функциональных свойств эритроцитов, усугубление реологических сдвигов и активация коагуляционного потенциала крови.

6. С целью прогнозирования и диагностики ПН у беременных с ожирением целесообразным является определение маркеров дисфункции эндотелия и холестеринowego коэффициента атерогенности липопротеинового спектра сыворотки крови. Комплексная терапия ПН с включением препарата янтарной кислоты (цитофлавина) нормализует показатели плодово-материнской гемодинамики; снижает активность процессов перекисного окисления липидов; стабилизирует состояние сосудистого эндотелия и эритроцитарных мембран, оказывая, таким образом, патогенетически направленную коррекцию плацентарных нарушений.

**Личный вклад соискателя.** Формулировка темы диссертации, выводов, практических рекомендаций, постановка цели и задач исследования, а также их методическое решение проведены совместно с научными руководителями – вклад автора 80%. Диссертантом самостоятельно проведен патентно-информационный поиск, набор клинического материала на базе акушерского стационара учреждения здравоохранения «б-я городская клиническая больница» г. Минска, сформирована компьютерная база данных обследований, осуществлены анализ, теоретическое обобщение, статистическая обработка полученных результатов, оформлены главы диссертации – вклад автора 100%. Забор биологического материала, подготовка проб для лабораторного исследования проводились автором самостоятельно – вклад автора 100%.

В проведении ряда лабораторных и биофизических исследований помощь соискателю оказывали сотрудники клинико-диагностической лаборатории учреждения здравоохранения «б-я городская клиническая больница» г. Минска и научно-исследовательской лаборатории ГУО «БелМАПО» (оценка липидного статуса и маркеров функции эндотелия), биохимической лаборатории ГУ «РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий» (изучение окислительно-восстановительного статуса эритроцитов), лаборатории

медицинской биофизики ГНУ «Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси» (оценка состояния эритроцитарных мембран) при непосредственном участии в выполнении исследований и под контролем автора в рамках утвержденных научных проектов БРФФИ – вклад автора 70%.

По материалам диссертации опубликованы статьи и тезисы в сборниках научных трудов, материалах конференций, в которых отражены этиопатогенетические аспекты, особенности течения беременности и родов, функциональное состояние фетоплацентарного комплекса у женщин с ожирением [8]; состояние функции эндотелия и липидного обмена [2, 3, 4, 5, 10, 11, 12]; оценка структурно-функционального состояния эритроцитов у беременных с ожирением [6, 9]; возможности ранней диагностики и коррекции плацентарных нарушений [1, 7, 13] – вклад соискателя 85%.

На основании результатов научного исследования диссертантом совместно с научными руководителями разработана и утверждена инструкция по применению [14], получено уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента Республики Беларусь – вклад соискателя 80 %.

**Апробация результатов диссертации и информация об использовании ее результатов.** Основные положения работы доложены на: девятом съезде акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь (Минск, 2012); городской научно-практической конференции «Новые методы лечения в акушерстве и гинекологии» (Минск, 2011); Республиканской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Минский консилиум 2014» (Минск, 2014); научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в службе крови» (Минск, 2014); X Ежегодном Конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» (Москва, 2014).

Результаты исследования использованы при разработке инструкции по применению «Метод диагностики плацентарных нарушений у беременных с ожирением» № 069-0715 от 04.10.15 г., утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь, алгоритмов лабораторного скрининга беременных с ожирением и внедрены в акушерскую практику. По результатам работы оформлено 8 актов внедрения в работу учреждений здравоохранения.

**Опубликованность результатов диссертации.** Результаты диссертационной работы представлены в научных публикациях общим объемом 3,8 авторских листа: 9 статей в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень изданий, утвержденных приказом ВАК Республики Беларусь (общий объем – 3,7 авторских листа), тезисов, докладов в материалах конференций и съездов – 4, 1 инструкция по применению. В единоличном авторстве опубликованы 4 работы, объемом 1,7 авторских листа.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, описания материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка и 5 приложений. Работа изложена на 179 страницах машинописного текста. В диссертацию включено 36 таблиц и 15 рисунков объемом 9 страниц. Список литературы представлен 295 источниками (216 русскоязычных и 79 иностранных) и 14 публикациями соискателя.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Для решения поставленных задач за период 2008–2015 гг. было проведено комплексное проспективное исследование беременных в третьем триместре гестации; сформированы четыре группы наблюдения: Гр-1 (контрольная) – беременные с нормальной массой тела (индекс массы тела (ИМТ) $<25$ ); Гр-2 – беременные, страдающие ожирением (ИМТ $>30$ ); Гр-3 – беременные с диагностированной ПН (ИМТ $<25$ ); Гр-4 – беременные с ожирением и ПН.

Критерием отбора в группы явился ИМТ, формула расчета:  $ИМТ = \text{Вес, кг} / \text{рост, м}^2$ . Среднее значение ИМТ в Гр-1 составило  $22,19 \pm 1,16$ ; в Гр-3 –  $22,31 \pm 1,41$ ; в Гр-2 –  $34,2 \pm 3,32$ ; в Гр-4 –  $35,17 \pm 2,99$ . Критерием включения в группы (Гр-3 и Гр-4) явился установленный клинически диагноз хронической ПН на основании результатов клинических, инструментальных исследований, подтвержденный при морфологическом исследовании ткани плацент. Критериями исключения явились многоплодная беременность, сахарный диабет 1-го и 2-го типа, эндокринное ожирение, инфекционный анамнез, I–II триместры беременности.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) и доплерометрия проводились на аппарате «Аloka-630» (Япония), кардиотокографическое исследование (КТГ) – на аппарате «Oxford team Care 8000» (Великобритания) с автоматическим анализом данных. Гематологическое исследование проводилось на автоматическом анализаторе «Micros ABX» (Франция) по стандартным позициям. Исследование липидного спектра сыворотки крови проводилось на биохимическом анализаторе «Architect C-8000» (США). Для определения общего холестерина (ОХС) использовался метод ферментативного исследования с p-аминоантипирином (ПАП-метод), для определения холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) – метод прямой энзиматической колориметрии без осаждения, для определения концентрации аполипопротеинов – метод иммунотурбидиметрии на иммунотурбидиметре фирмы «Бекман» (США). Определение уровня эндотелина (ЭТ-1), продуктов деградации оксида азота (NO), тромбоксана (ТХВ2) сыворотки крови проводилось методом иммуноферментного анализа на автоматическом



плащечном анализаторе «Seac Brio Sirio» (Италия), гомоцистеина (ГЦ) – иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Architecte C-8000» (США). Показатели агрегационной активности эритроцитов определялись турбидиметрическим методом на анализаторе AP 2110 («Солар», Беларусь). Исследование реологических свойств крови проводилось на ротационном вискозиметре АКР-2 (разработка МП «Космед», Россия). Исследование вязкости цельной крови проводилось при скоростях сдвига 198, 99, 26,4 с<sup>-1</sup>. Исследование окислительно-восстановительного статуса эритроцитов включало в себя оценку состояния процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – по уровню накопления продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой в условиях спонтанного (ПОЛ спонт.) и индуцированного (в Fe<sup>2+</sup>-аскорбатной среде) окисления (ПОЛ инд.); антиокислительной активности – по уровню резерва липидов мембран эритроцитов, способных вступать в процесс перекисного окисления (РЛПО),  $RЛПО\% = (ПОЛ\ инд. - ПОЛ\ спонт. / ПОЛ\ инд.) \times 100\%$ ; с расчетом показателя проокислительной активности (ПОА),  $ПОА\% = ПОЛ\ спонт. / ПОЛ\ индуц. \times 100\%$  и коэффициента прооксидантно-антиоксидантного баланса (Кпаб)  $Кпаб = ПОЛ\ спонт. / (ПОЛ\ инд. - ПОЛ\ спонт.)$  [Давыдовский А.Г., 2009]. Исследование биофизических параметров мембран эритроцитов проводилась методом спектрально-люминесцентного анализа на спектрофлуориметре SM2203 («Солар», Беларусь) с использованием флуоресцентных зондов: -1-(4-триметиламмоний)-6-фенил-1,3,5-гексатриен (ТМА-ДФГ); -6-додеканол-2-диметиламинонафтален (лаурдан); -пирен, N-(1-пирен)-малеимид (ПМ) [Слобожанина Е.И. и др., 2005]. Материал анализирован с помощью пакета команд для статистической обработки Microsoft Excel и стандартных компьютерных программ Statistica 6,0. Различия между критериями считали достоверными, если степень вероятности (P) была менее 0,05.

### **Результаты собственных исследований**

**Характеристика клинико-anamnestических факторов.** Отягощенная наследственность (АГ, СД, ожирение) констатирована у 86,25% беременных с ожирением и ПН, в контрольной группе – у 33,75% (P<0,01). Частота самопроизвольных выкидышей (42,5%) и неразвивающихся беременностей в анамнезе (30%) у беременных с сочетанной патологией была значимо выше показателя контрольной группы (12,5% и 7,5% соответственно) (P<0,05). Основное место среди соматической патологии беременных с ожирением и плацентарными нарушениями занимают заболевания сердечно-сосудистой системы – СВД с гипертоническим синдромом (27,5%), АГ (20%), ВРВ нижних конечностей (27,5%), которые значимо чаще отмечены в этой группе беременных, чем в контрольной группе (5%, 2,5% и 7,5% соответственно) (P<0,05). Анализ данных гинекологической патологии выявил значимо

большую частоту встречаемости миомы матки (20%), дисфункции яичников (37,5%) и первичного бесплодия в анамнезе (22,5%) у беременных с ожирением и плацентарными нарушениями в сравнении с данными группы контроля (2,5%, 10% и 5% соответственно) ( $P < 0,05$ ). При изучении течения беременности выявлено преобладание гестоза у беременных Гр-2, Гр-3 и Гр-4 в сравнении с контрольной ( $P < 0,01$ ).

**Характеристика морфофункционального состояния фетоплацентарного комплекса беременных исследуемых групп.** Наиболее значимыми явились показатели амплитуды осцилляций; амплитуды, продолжительности и среднего количества акцелераций за час (отмечено достоверное снижение указанных показателей в Гр-4 в сравнении с контролем,  $P < 0,05$ ), таблица 1.

Таблица 1. – Показатели КТГ у беременных исследуемых групп ( $X \pm Sx$ )

Показатель	Группы пациентов				P
	К-1, n=40	Гр-2, n=40	Гр-3, n=40	Гр-4, n=40	
Базальная частота, уд/мин	144,77±4,4	143,43±3,9	141,98±3,48	142,2±3,38	$P > 0,05$
Амплитуда осцилляций, уд/мин	14,48±2,62	12,88±2,57	9,67±2,36	8,2±1,9	$P_{1-4} < 0,05$
Среднее число акцелераций за 1 час	12,95±1,6	11,48±1,83	9,35±1,71	8,25±1,49	$P_{1-4, 2-4} < 0,05$
Амплитуда акцелераций, уд/мин	26,55±4,6	23,23±4,15	19,3±3,04	18,53±2,67	$P_{1-4} < 0,01$ $P_{1-3, 2-4} < 0,05$ $P_{1-4} < 0,01$
Продолжительность акцелераций, мин	8,82±1,59	8,91±1,66	6,43±1,09	5,99±1,07	$P_{1-4, 1-3} < 0,05$ $P_{2-4} < 0,05$
Среднее число децелераций в час	0	0	0,575±0,5	0,675±0,47	$P_{3-4} > 0,05$

Примечание –  $P < 0,05$  – различия между группами статистически значимы; указаны номера групп, между которыми проводится сравнение.

В группе беременных с нормальной массой тела и ПН значимо снижены показатели амплитуды и продолжительности акцелераций в сравнении с контролем ( $P < 0,05$ ).

Выявлены значимые сдвиги показателей доплерометрии маточно-плацентарно-плодового кровотока в исследуемых группах (таблица 2).

У беременных с ожирением значимо повышены индексы резистентности (ИР) маточных артерий, артерии пуповины и снижен пульсационный индекс (ПИ) в средней мозговой артерии плода (СМА), чем у беременных из группы контроля ( $P < 0,01$ ), находясь при этом в пределах нормальных значений.

Клинико-инструментальные диагностические критерии ПН подтверждены морфологически при исследовании плацент. У беременных с ПН (Гр-3 и Гр-4) морфологическими критериями диагноза явились: задержка созревания ворсин хориона, редукция сосудистого русла, стаз форменных элементов крови,

склерозирование ворсин, ишемические инфаркты, которые значительно чаще отмечены в плацентах пациенток с плацентарными нарушениями и ожирением, чем в группе контроля ( $P < 0,05$ ).

Таблица 2. – Данные доплерометрии у беременных исследуемых групп ( $X \pm Sx$ )

Показатель	Группы пациентов				P
	Гр-1, n=40	Гр-2, n=40	Гр-3, n=40	Гр-4, n=40	
ИР правой маточной артерии	0,47±0,03	0,54±0,04	0,63±0,09	0,65±0,07	P1-2;1-3;1-4;2-4<0,01
ИР левой маточной артерии	0,45±0,04	0,49±0,03	0,57±0,07	0,59±0,05	P1-2;1-3;1-4;2-4<0,01
ИР артерии пуповины	0,58±0,04	0,62±0,05	0,72±0,09	0,75±0,08	P1-2;1-3;1-4;2-4<0,01
ПИ в СМА	2,06±0,3	1,94±0,25	1,87±0,16	1,81±0,16	P1-2;1-3<0,05 P1-4<0,01

Примечание –  $P < 0,05$  – различия между группами статистически значимы; указаны номера групп, между которыми проводится сравнение.

Анализ показателей гемограммы беременных выявил: средний объем эритроцита (MCV) у беременных Гр-2 составил  $88,97 \pm 3,50$  фл, Гр-3 –  $88,26 \pm 2,61$  фл, Гр-4 –  $89,89 \pm 2,44$  фл и оказался значительно больше ( $P < 0,01$ ), чем у беременных контрольной группы –  $84,88 \pm 2,36$  фл. Эритроциты беременных с ожирением и ПН имели больший средний объем и связанную с этим более низкую способность прохождения мельчайших капилляров.

Результаты исследования липидного спектра сыворотки крови беременных (таблица 3) подтверждают формирование дислипидемии атерогенного характера у матерей с ожирением, что отражается статистически значимым повышением уровней ОХС, триглицеридов, коэффициента атерогенности (КА), атерогенного апо-В липопротеина, снижением уровня антиатерогенного апо-А липопротеина ( $P < 0,01$ ).

У беременных с ожирением и ПН отмечено смещение баланса сосудорегулирующих свойств эндотелия в сторону вазоконстрикции, а также угнетение атромбогенной функции эндотелия (таблица 4).

Дисбаланс концентрации ЭТ-1 и NO отмечен в Гр-2, Гр-3 и в большей степени проявился в группе беременных с сочетанной патологией ( $P < 0,01$  в сравнении с контролем). Уровни ГЦ и ТХВ2 сыворотки крови у беременных с ожирением (Гр-2) и плацентарными нарушениями (Гр-3) были значительно выше, чем в группе контроля ( $P < 0,01$ ), находясь при этом в пределах референтных значений. В группе беременных с сочетанной патологией уровни указанных маркеров превысили пороговые значения показателя (для ГЦ – 12 мкмоль/л, для ТХВ2 – 11 мкг/л) и были значительно выше уровней маркеров пациенток группы контроля, Гр-2 и Гр-3 ( $P < 0,01$ ).

Таблица 3. – Показатели липидного и липопротеинового распределения сыворотки крови беременных исследуемых групп ( $X \pm Sx$ )

Показатель	Группы сравнения				P
	Гр-1, n=40	Гр-2, n=40	Гр-3, n=40	Гр-4, n=40	
ОХС, ммоль/л	4,04±0,24	5,69±0,46	4,42±0,54	6,37±0,42	P3-4<0,05 P1-2;1-4<0,01
ТГ, ммоль/л	1,23±0,27	2,08±0,28	1,39±0,21	2,07±0,25	P1-2;1-4<0,01
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,38±0,22	1,31±0,13	1,32±0,07	1,19±0,08	P1-4<0,05
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1,66±0,49	2,64±0,4	1,81±0,53	2,76±0,43	P1-2;1-4<0,01
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,53±0,15	0,91±0,11	0,63±0,12	0,9±0,17	P1-2;1-4<0,01
КА	2,04±0,2	3,09±0,43	2,38±0,36	3,89±0,54	P1-2;1-4<0,01 P2-4<0,01
Апо А-липопротеины, г/л	1,69±0,25	1,44±0,2	1,58±0,2	1,38±0,19	P1-2<0,05 P1-4;3-4<0,01
Апо В-липопротеины, г/л	0,85±0,15	1,1±0,22	0,88±0,15	1,18±0,2	P1-2<0,05 P1-4<0,01

Примечание –  $P < 0,05$  – различия между группами статистически значимы; указаны номера групп, между которыми проводится сравнение.

Таблица 4. – Содержание факторов, отражающих функцию эндотелия в сыворотке крови беременных исследуемых групп ( $X \pm Sx$ )

Лабораторные тесты	Группы пациентов				P
	К-1; n=40	Гр-2; n=40	Гр-3; n=40	Гр-4; n=40	
Эндотелин (ЭТ-1), нг/л	2,48±1,4	5,73±2,44	5,26±1,88	11,49±3,64	P1-2;1-3;1-4;2-4<0,01
Общий NO, мкмоль/л	23,92±4,25	18,8±2,88	17,11±2,23	13,7±2,95	P1-2;1-3,1-4,2-4;3-4<0,01
Гомоцистеин, мкмоль/л	5,58±1,59	8,63±2,35	8,89±3,28	13,57±4,53	P1-2;2-4<0,05 P1-3,1-4<0,01
Тромбоксан В2, мкг/л	4,75±1,59	6,87±2,52	6,71±2,23	12,22±3,59	P1-2;1-3,1-4,2-4;3-4<0,01

Примечание –  $P < 0,05$  – различия между группами статистически значимы; указаны номера групп, между которыми проводится сравнение.

При уменьшении диаметра сосуда снижается вязкость крови, что связано со структурными изменениями формы эритроцитов [Спасов А.А., 2000], в связи с чем проводилось изучение вязкости крови беременных Гр-1, Гр-2 и Гр-4 при разных скоростях сдвига, моделирующих кровотоки в сосудах различного калибра (таблица 5).

У беременных с ожирением отмечено значимое повышение агрегационной активности эритроцитов, вязкости крови при высоких скоростях сдвига, характеризующих микроциркуляторное русло в сравнении с группой контроля ( $P < 0,05$ ). У беременных с сочетанием ожирения и ПН отмечено повышение агрегационной активности эритроцитов, вязкости крови как при

высоких, так и при низких скоростях сдвига (характеризуют кровотоки в крупных сосудах) в сравнении с группой контроля и Гр-2 ( $P < 0,01$ ).

Таблица 5. – Анализ показателей вязкости крови беременных ( $X \pm Sx$ )

Показатель	Группы пациентов			P
	К-1, n=20	Гр-2, n=20	Гр-4, n=20	
СкАэ; %/мин	17,04±1,05	18,86±1,69	22,46±2,29	P1-4;2-4<0,01 P1-2<0,05
СтАэ; %	78,18±1,41	80,63±2,31	82,49±2,94	P1-2;1-4<0,01 P2-4>0,05
Вязкость, сдв. V 198 с <sup>-1</sup> ; сПз	4,02±0,07	4,25±0,08	4,58±0,16	P1-2;1-4<0,01 P2-4<0,01
Вязкость, сдв. V 26,4 с <sup>-1</sup> ; сПз	4,43±0,07	4,58±0,11	4,79±0,15	P1-4;2-4<0,01 P1-2>0,05
ИД; усл. ед.	1,102±0,024	1,078±0,027	1,045±0,017	P1-4;2-4<0,01 P1-2>0,05
ЭДК; усл. ед.	8,57±0,43	8,28±0,24	7,78±0,27	P1-4;2-4<0,01 P1-2>0,05

Примечание –  $P < 0,05$  – различия между группами статистически значимы; СкАэ – скорость агрегации эритроцитов, СтАэ – степень агрегации эритроцитов; сдв. V – скорость сдвига; ИД – индекс деформируемости эритроцитов; ЭДК – коэффициент эффективности доставки кислорода; указаны номера групп, между которыми проводится сравнение.

Индекс деформируемости (ИД) эритроцитов – отношение вязкости крови при скорости сдвига 26,4 с<sup>-1</sup> к вязкости крови при 198 с<sup>-1</sup>; индекс был значимо ниже у беременных с сочетанной патологией (Гр-4) в сравнении с Гр-1 и Гр-2 ( $P < 0,01$ ), в связи с чем эритроциты имели меньшую способность к прохождению мелких капилляров, что также способствовало развитию плацентарных нарушений. Коэффициент эффективности доставки кислорода (ЭДК) – отношение гематокрита к значению вязкости крови при скорости сдвига 198 с<sup>-1</sup>, г/л×сПз; коэффициент имел значимое снижение у беременных Гр-4 в сравнении с контрольной группой и Гр-2 ( $P < 0,01$ ).

У беременных с ожирением преобладают окислительные процессы в мембранах эритроцитов над антиокислительными, что в большей степени отмечено в группе беременных с ожирением и ПН (таблица 6).

Свободные радикалы кислорода у беременных с ожирением способны повреждать клетки эндотелия, инициируя процессы эндотелиальной дисфункции, а также эритроцитарные мембраны, нарушая функцию эритроцитов.

Выявлено повышение флуоресценции зонда ТМА–ДФГ и лаурдана у беременных с ожирением в сравнении с контролем ( $P < 0,01$ ), с большей степенью выраженности у беременных с сочетанной патологией (таблица 7).

Таблица 6 – Показатели оценки состояния окислительных процессов эритроцитарных мембран у беременных исследуемых групп ( $X \pm Sx$ )

Показатели	Группы пациентов			P
	К-1, n=20	Гр-2, n=20	Гр-4, n=20	
ПОЛ спонт.; мкмоль/л	0,372±0,057	0,442±0,485	0,529±0,050	P1-4;2-4<0,01 P1-2<0,05
ПОЛ инд.; мкмоль/л	0,515±0,070	0,578±0,071	0,667±0,061	P2-4;1-4<0,01 P1-2>0,05
РЛПО; %	26,811±3,622	23,924±3,751	20,232±2,263	P1-4;2-4<0,05 P1-2>0,05
ПОА; %	72,132±3,027	76,495±2,40	79,386±2,490	P1-2;1-4<0,01 P2-4=0,052
Кпаб	2,652±0,450	3,294±0,433	3,947±0,598	P1-2;1-4<0,01 P2-4<0,05

Примечание –  $P < 0,05$  – различия между группами статистически значимы; указаны номера групп, между которыми проводится сравнение.

Таблица 7 – Показатели флуоресцентного зондирования мембран эритроцитов беременных ( $X \pm Sx$ )

Биофизические тесты	Группы пациентов			P
	К-1, n=20	Гр-2, n=20	Гр-4, n=20	
ТМА–ДФГ; отн. ед.	0,671±0,03	0,734±0,04	0,752±0,04	P1-2;1-4<0,01 P2-4>0,05
Лаурдан, GP; отн. ед.	0,323±0,070	0,376±0,03	0,382±0,03	P1-2;1-4<0,01 P2-4>0,05

Примечание –  $P < 0,05$  – различия между группами статистически значимы; указаны номера групп, между которыми проводится сравнение.

Факт повышения флуоресценции зонда ТМА–ДФГ «говорит» о снижении текучести липидного слоя мембраны эритроцитов, а повышения флуоресценции зонда лаурдана – о переходе мембраны в гель-фазу, следовательно, о снижении ее пластичности и деформируемости.

На основании проведенных исследований предложен метод диагностики плацентарных нарушений по результатам лабораторного определения маркеров дисфункции эндотелия и КА в сыворотке крови с расчетом диагностического индекса P по формуле, разработанной с применением математического дискриминантного анализа:

$$P = 0,091X_1 - 0,314X_2 - 0,283X_3 + 0,296X_4 - 1,663X_5 + 5,154,$$

где  $X_1$  – концентрация ГЦ, мкмоль/л;

$X_2$  – концентрация ЭТ-1, нг/л;

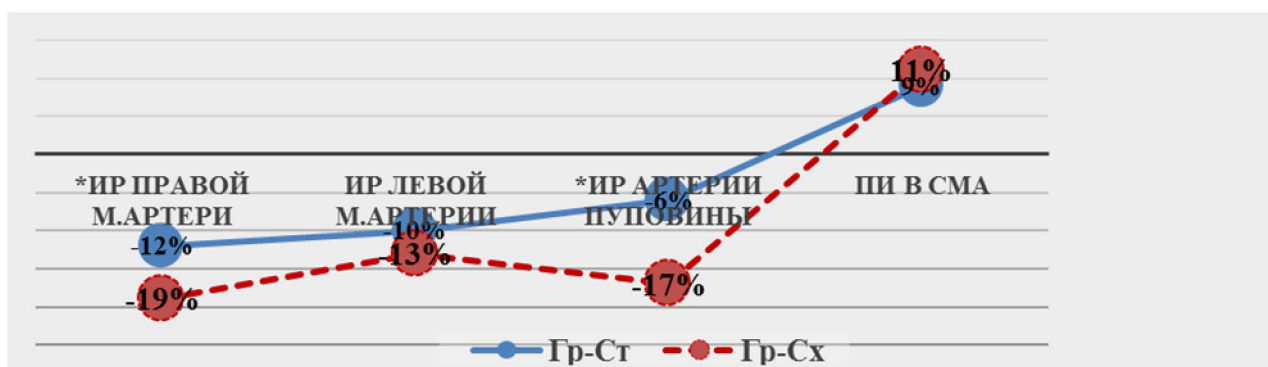
$X_3$  – концентрация ТХВ2, мкг/л;

$X_4$  – концентрация общего NO, мкмоль/л;

$X_5$  – КА.

Значение индекса  $P < 0$  указывает на наличие плацентарных нарушений у беременных с ожирением (в 77,5% случаев), значение индекса  $P \geq 0$  указывает на отсутствие данного осложнения беременности (в 87,5% случаев).

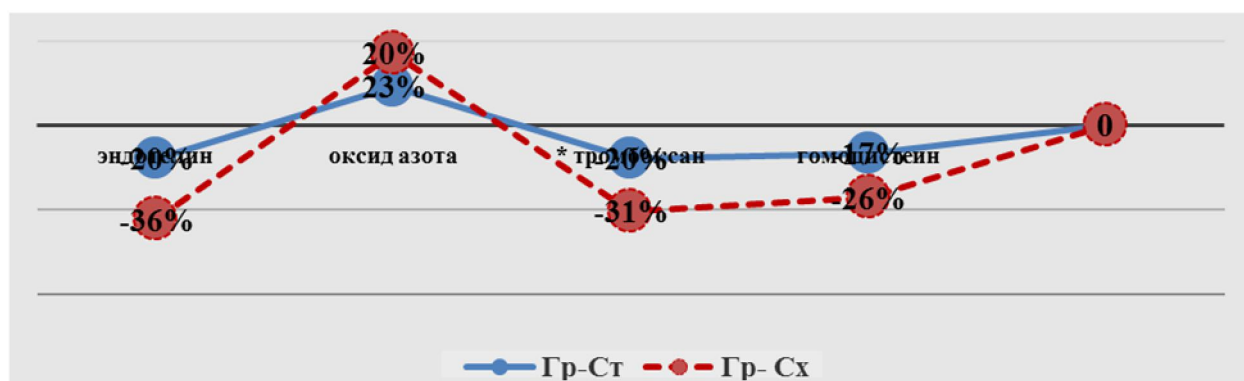
В комплексе лечения ПН беременные из Гр-Ст ( $n=20$ ) получали инфузии актовегина, из Гр-Сх ( $n=20$ ) – инфузии цитофлавина. Беременные двух групп не имели различия по возрасту, сопутствующей патологии и клиническому проявлению плацентарных нарушений на основании данных УЗИ и доплерометрии ( $P > 0,05$ ). Курс лечения цитофлавином привел к значимому снижению индексов резистентности в правой маточной и пуповинной артериях в сравнении с аналогичными показателями после лечения актовегином (рисунок 1).



\* статистически значимые отличия между группами

**Рисунок 1. – Показатели доплерометрии в зависимости от проведенной терапии плацентарных нарушений по стандартной схеме (Гр-Ст) и с применением цитофлавина (Гр-Сх) (%)**

Лечение цитофлавином в большей степени способствовало нормализации функции сосудистого эндотелия (рисунок 2).



\* статистически значимые отличия между группами

**Рисунок 2. – Показатели маркеров дисфункции эндотелия в зависимости от проведенной терапии плацентарных нарушений по стандартной схеме (Гр-Ст) и с применением цитофлавина (Гр-Сх) (%)**

Снижение уровней тромбоксана сыворотки крови ( $P < 0,05$ ) может быть связано с нормализацией окислительно-восстановительного статуса и стабилизацией мембран тромбоцитов на фоне лечения цитофлавином.

Анализ гемореологических показателей до и после проведенной терапии с применением цитофлавина выявил значимое ( $P < 0,05$ ) снижение агрегационной активности эритроцитов; вязкости крови в сосудах микроциркуляторного русла; повышение коэффициента ЭДК; ИД эритроцитов; снижение окислительного потенциала эритроцитов; повышение текучести и пластичности эритроцитарных мембран, что в значительной степени способствовало улучшению реологических свойств крови и активизации фетоплацентарного кровообращения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Статистически значимыми ( $P < 0,05$ ) клинико-анамнестическими факторами перинатального риска у беременных с ожирением в сравнении с показателями группы контроля, являются: отягощенный наследственный анамнез по заболеваниям АГ, СД, ожирение (82,5% и 27,5% случаев), отягощенный акушерский анамнез – частота самопроизвольных выкидышей в анамнезе (42,5% и 12,5%); преобладание частоты сопутствующей сердечно-сосудистой патологии – СВД по гипертоническому типу (22,5% и 5%), АГ (16,25% и 2,5%), ВРВ нижних конечностей (23,75% и 8%); высокая частота гинекологической патологии – нарушение менструальной функции (32,5% и 10%), бесплодие в анамнезе (20% и 5%), миома матки (18% и 2,5%); высокая частота осложненного течения беременности – гестоз (66,25% и 7,5%). Значимым клинико-анамнестическим фактором развития плацентарных нарушений у беременных с ожирением явился гестоз, в группе беременных с ожирением и ПН его частота составила 77,5%, в группе беременных с ожирением без плацентарных нарушений – 55% ( $P < 0,01$ ) [5, 8].

2. Морфологическими проявлениями ПН при ожирении матери явились следующие изменения в плацентах: задержка созревания ворсин (52,5%, в контроле – 10%), редукция сосудистого русла (35%, в контроле – 5%), стаз форменных элементов (67,5%, в контроле – 15%), склерозирование ворсин (40%, в контроле – 7,5%), ишемические инфаркты (35%, в контроле – 10%) ( $P < 0,05$ ); что соответствовало данным инструментальной диагностики: кардиотокография – снижение амплитуды осцилляций на 43%, амплитуды акцелераций на 30%, среднего числа акцелераций в час на 36% и средней продолжительности акцелераций в час на 32% ( $P < 0,05$ ); доплерометрия – повышение ИР правой маточной артерии на 38%, левой маточной артерии – на



31%, повышение ИР артерии пуповины на 29%, снижение ПИ в СМА плода на 12% ( $P<0,01$ ) [8].

**3. Метаболический статус беременных с ожирением характеризуется дислипидемией,** проявляющейся значимым повышением уровня ОХС в 1,4 раза, ТГ – в 1,7 раза, ХС-ЛПНП – в 1,6 раза, ХС-ЛПОНП – в 1,7 раза, КА – в 1,5 раза в сравнении с показателями контрольной группы ( $P<0,01$ ); повышением уровней атерогенных апо-В липопротеинов в 1,3 раза и снижением уровней антиатерогенных апо-А липопротеинов в 1,2 раза в сравнении с соответствующими показателями контрольной группы ( $P<0,05$ ). Плацентарные нарушения у беременных с ожирением сопряжены с усугублением дислипидемии, ростом коэффициента атерогенности в 1,3 раза в сравнении с показателями беременных с ожирением без ПН ( $P<0,01$ ) [2, 4, 10].

**4. Формирование ПН у беременных с ожирением сопряжено** с прогрессированием дисфункции эндотелия, состоящим в увеличении содержания в сыворотке крови эндотелина-1 в 2 раза, тромбксана – в 1,8 раз, гомоцистеина – в 1,6 раз и снижении уровня оксида азота в 1,4 раза в сравнении с показателями пациенток с ожирением без ПН ( $P<0,01$ ); у беременных с нормальной массой тела – в повышении содержания эндотелина-1 в 2 раза, тромбксана – в 1,4 раза, гомоцистеина – в 1,5 раза и снижении уровня оксида азота в 1,4 раза в сравнении с показателями группы контроля ( $P<0,01$ ). При субкомпенсированной ПН у беременных с ожирением и нормальной массой тела отмечено значимое снижение уровней оксида азота сыворотки крови в 1,2 раза в сравнении с показателем при компенсированной ПН ( $P<0,05$ ). У беременных с ожирением отмечено смещение баланса сосудорегулирующих факторов эндотелия в сторону вазоконстрикции и снижение атромбогенной функции эндотелия, находящиеся в прямой зависимости от степени ожирения [3, 4, 5, 6, 11, 12, 13].

**5. Формированию ПН у беременных с ожирением способствуют** особенности структурно-функциональных свойств эритроцитов (увеличение среднего объема и снижение содержания гемоглобина в эритроците); повышение агрегационной активности эритроцитов (скорости агрегации – на 32%, вязкости крови в микроциркуляторном русле – на 14%, снижение индекса эффективности доставки кислорода (ЭДК) на 10%); активизация процессов ПОЛ в мембранах эритроцитов (спонтанного – на 42%, индуцированного – на 30%, рост коэффициента проксидантно-антиоксидантного баланса (Кпаб) на 42%); снижение деформируемости эритроцитарных мембран (снижение текучести липидного слоя на 12%, упорядоченности расположения липидов на 18%) в сравнении с показателями контрольной группы ( $P<0,01$ ). Развитие и прогрессирование плацентарных нарушений у беременных с ожирением сопряжено с повышением скорости агрегации эритроцитов на 19% ( $P<0,01$ ),

повышением вязкости крови в микроциркуляторном русле на 8%, снижением ЭДК на 6%, повышением Кпаб на 20% ( $P < 0,05$ ) в сравнении с показателями группы женщин с ожирением без ПН. Плацентарные нарушения у беременных с ожирением сопряжены с активацией коагуляционного потенциала крови (ростом Д-димеров на 31%) в сравнении с показателем группы женщин с ожирением без ПН ( $P < 0,01$ ) [6, 9].

**6. Комплексный показатель, включающий данные исследования маркеров дисфункции эндотелия и коэффициента атерогенности** предложен для диагностики плацентарных нарушений у беременных с ожирением. Прогностическими критериями плацентарных нарушений у беременных с ожирением являются уровни маркеров, отражающих функцию эндотелия: ГЦ  $> 10$  мкмоль/л, ЭТ-1  $> 8$  нг/л, ТХВ2  $> 9$  мкг/л, NO  $< 16$  мкмоль/л.

**Комплексная терапия плацентарной недостаточности с включением цитофлавина** нормализует показатели плодово-материнской гемодинамики; снижает агрегационную активность эритроцитов (степень агрегации – на 13%); вязкость крови в сосудах микроциркуляторного русла – на 9%; активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ спонтанного – на 15 %, Кпаб – на 8%); уровень тромбксана сыворотки крови – на 31%; стабилизирует эритроцитарные мембраны (за счет снижения вязкости липидного слоя мембраны эритроцита), оказывая, таким образом, патогенетически направленную коррекцию плацентарных нарушений [1, 7, 13, 14].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Беременных с ожирением следует относить к группе высокого перинатального риска.

2. В комплексе мероприятий по диагностике плацентарных нарушений у беременных с ожирением предложен интегральный диагностический индекс Р, расчет которого проводится на основании определения уровней маркеров эндотелиальной дисфункции (гомоцистеина, эндотелина, тромбксана, оксида азота) и коэффициента атерогенности в сыворотке крови пациентки.

3. При наблюдении беременных с ожирением рекомендуется исследование липидного и аполипопротеинового спектра крови, определение уровней гомоцистеина, эндотелина, тромбксана и оксида азота с целью прогнозирования гемодинамических плацентарных нарушений.

4. В комплексе лечебных мероприятий беременным с плацентарной недостаточностью целесообразно и патогенетически обосновано назначение метаболического препарата цитофлавин.

**СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ****Статьи в рецензируемых журналах**

1. Пересада, О.А. Комплексная профилактика и терапия плацентарной недостаточности в амбулаторных и стационарных условиях / О.А. Пересада, Е.А. Писаренко // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2009. – № 1. – С. 49–55.
2. Писаренко, Е.А. Особенности липидного обмена у беременных с ожирением / Е.А. Писаренко // ARS medica. Искусство медицины. – 2010. – № 4. – С. 84–86.
3. Писаренко, Е.А. Состояние функции эндотелия и показатели липидного обмена при развитии фетоплацентарной недостаточности у беременных с повышенной массой тела / Е.А. Писаренко // Медицинские новости. – 2011. – № 8. – С. 80–85.
4. Писаренко, Е.А. Дисфункция эндотелия и дислипидемия как факторы фетоплацентарной недостаточности и гемодинамических нарушений у беременных с ожирением / Е.А. Писаренко, О.А. Пересада, В.С. Камышников // ARS medica. Искусство медицины. – 2011. – № 14. – С. 312–314.
5. Писаренко, Е.А. Роль гипергомоцистеинемии и других факторов, отражающих функцию эндотелия, в развитии фетоплацентарных нарушений у беременных с ожирением / Е.А. Писаренко // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2012. – № 2. – С. 58–67.
6. Писаренко, Е.А. Комплексное исследование метаболического состояния эндотелия, структурно-функциональных свойств эритроцитов и липидного спектра сыворотки крови как потенциальных факторов формирования ангиогемических фетоплацентарных нарушений у беременных с ожирением / Е.А. Писаренко, Е.И. Слобожанина, В.С. Камышников // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2014. – № 2. – С. 46–61.
7. Писаренко, Е.А. Сравнительная оценка коррекции плацентарных нарушений с применением цитофлавина / Е.А. Писаренко, О.А. Пересада // Медицинские новости. – 2015. – № 10. – С. 56–59.
8. Писаренко, Е.А. Функциональное состояние фетоплацентарного комплекса при ожирении матери / Е.А. Писаренко, О.А. Пересада // Медицинские новости. – 2015. – № 12. – С. 46–50.
9. Писаренко, Е.А. Особенности изменений реологических свойств крови при плацентарных нарушениях у беременных с ожирением / Е.А. Писаренко // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2015. – № 3–4. – С. 68–80.

### **Материалы конференций**

10. Камышников, В.С. Влияние сочетанных нарушений функции эндотелия и липидного обмена на течение беременности у женщин с ожирением / В.С. Камышников, Е.А. Писаренко // Обеспечение доступности современных клинических лабораторных исследований: аналитические возможности, клинические потребности, организационно-экономические условия: науч.-практ. конф. [опубл. в журн.] Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 10. – С. 17.

11. Писаренко, Е.А. Гипергомоцистеинемия как фактор эндотелиальной дисфункции у беременных с ожирением / Е.А. Писаренко, Ю.И. Степанова, В.С. Камышников // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: материалы VII Междунар. науч.-практ. конф. – Витебск, 2012. – С. 150–152.

12. Писаренко, Е.А. Состояние функции эндотелия и показатели липидного обмена при фетоплацентарной недостаточности у беременных с ожирением / Е.А. Писаренко, В.С. Камышников // Минский консилиум – 2014: сб. материалов науч.-практ. конф. молодых ученых с междунар. участием, Минск, 10–1 июня, 2014 г. / БелМАПО; ред. кол.: Ю.Е. Демидчик и др. – Минск, 2014. – С. 186–188.

13. Писаренко, Е.А. Прогностическое значение факторов дисфункции эндотелия для оценки развития плацентарных нарушений у беременных с ожирением / Е.А. Писаренко, О.А. Пересада, В.С. Камышников // Современная перинатология: организация, технологии, качество: материалы IX Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины, Москва, 22–23 сентября, 2014 г. – С. 19.

### **Инструкция по применению**

14. Пересада, О.А. Метод диагностики плацентарных нарушений у беременных с ожирением / О.А. Пересада, В.С. Камышников, Е.А. Писаренко; утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 04.10.2015, рег. № 069-0715. – Минск, 2015. – 3 с.

**Пісарэнка Алена Анатоляеўна**

**Значнасць спалучаных парушэнняў стану эндатэлію і структура-функцыянальных уласцівасцяў эрытрацытаў у фарміраванні плацэнтарнай недастатковасці ў цяжарных з атлусценнем**

**Ключавыя словы:** атлусценне, плацэнтарная недастатковасць, дысфункцыя эндатэлію, эндатэлін, трамбаксан, гомацыстэін, аксід азоту, эрытрацыты, мембраны, дыягностыка, цытафлавін.

**Мэта даследавання:** павысіць эфектыўнасць дыягностыкі, прафілактыкі і лячэння плацэнтарнай недастатковасці ў цяжарных з атлусценнем на аснове комплекснай ацэнкі гемадынамічных парушэнняў, выкліканых дысфункцыяй эндатэлію і змяненнем структура-функцыянальнага стану эрытрацытаў.

**Аб'ект даследавання:** 160 цяжарных у трэцім трыместры гестацыі.

**Метады даследавання:** клінічныя, інструментальныя, спектрафотаметрычныя, імунаферментныя, біяфізічныя, спектральна-люмінесцэнтныя, статыстычныя.

**Выкарыстаная апаратура:** аўтаматычныя аналізатары: гематалагічныя «Micros ABX» (Францыя), біяхімічны «Metrolab 2300» (Аргенціна), імунаферментны «Seac Brio Sirio» (Італія), спектрафлуарыметр CM2203 (Беларусь), каагулометр «Мінілаб-701» (Расія), вісказіметр АКР-2 (Расія), ультрагукавы сканер «Алока-630» (Японія), кардыятограф «Oxford team Care 8000» (Вялікабрытанія).

**Атрыманыя вынікі і іх навізна.** Раскрыта роля дысфункцыі эндатэлію і структура-функцыянальных змяненняў эрытрацытаў у патогенезе плацэнтарных парушэнняў у цяжарных з атлусценнем. З мэтай дыягностыкі плацэнтарнай недастатковасці ў гэтых пацыентак прапанаваны разлік інтэгральнага індэкса Р, на падставе вызначэння ў сываратцы крыві ўзроўняў эндатэліну, гомацыстэіну, трамбаксану, аксиду азоту і каэфіцыента атэрагеннасці. Прапанавана патогенетычная карэкцыя плацэнтарных парушэнняў з уключэннем комплекснага прэпарата цытафлавін, якая аказвае стабілізуючае дзеянне на эрытрацытарныя мембраны, сасудзісты эндатэлій, нармалізуе паказчыкі матчынай і пладовай гемадынамікі.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні.** Распрацаваныя і укаранёныя метады дыягностыкі і лячэння дазваляюць своєчасова выяўляць і праводзіць эфектыўную карэкцыю плацэнтарных парушэнняў у цяжарных з атлусценнем.

**Галіна прымянення:** акушэрства, лабараторная дыягностыка.

**РЕЗЮМЕ**

**Писаренко Елена Анатольевна**

**Значимость сочетанных нарушений состояния эндотелия и структурно-функциональных свойств эритроцитов в формировании плацентарной недостаточности у беременных с ожирением**

**Ключевые слова:** ожирение, плацентарная недостаточность, дисфункция эндотелия, эндотелин, тромбоксан, гомоцистеин, оксид азота, эритроциты, мембраны, диагностика, цитофлаavin.

**Цель исследования:** повысить эффективность диагностики, профилактики и лечения плацентарной недостаточности у беременных с ожирением на основе комплексной оценки гемодинамических нарушений, вызванных дисфункцией эндотелия и изменением структурно-функционального состояния эритроцитов.

**Объект исследования:** 160 беременных в третьем триместре гестации.

**Методы исследования:** клинические, инструментальные, спектрофотометрические, иммуноферментные, биофизические, спектрально-люминесцентные, статистические.

**Использованная аппаратура:** автоматические анализаторы: гематологический «Micros ABX» (Франция), биохимический «Metrolab 2300» (Аргентина), иммуноферментный «Seac Brio Sirio» (Италия), спектрофлуориметр SM2203 (Беларусь), коагулометр «Минилаб-701» (Россия), вискозиметр АКР-2 (Россия), ультразвуковой сканер «Aloka-630» (Япония), кардиотокограф «Oxford team Care 8000» (Великобритания).

**Полученные результаты и их новизна.** Раскрыта роль дисфункции эндотелия и структурно-функциональных изменений эритроцитов в патогенезе плацентарных нарушений у беременных с ожирением. С целью диагностики плацентарной недостаточности у этих пациенток предложен расчет интегрального индекса R, на основании определения в сыворотке крови уровней эндотелина, гомоцистеина, тромбоксана, оксида азота и коэффициента атерогенности. Предложена патогенетическая коррекция плацентарных нарушений с включением комплексного препарата цитофлаavin, оказывающая стабилизирующее действие на эритроцитарные мембраны, сосудистый эндотелий, нормализующая показатели материнско-плодовой гемодинамики.

**Рекомендации по использованию.** Разработанные и внедренные методы диагностики и лечения позволяют своевременно выявлять и проводить эффективную коррекцию плацентарных нарушений у беременных с ожирением.

**Область применения:** акушерство, лабораторная диагностика.

## SUMMARY

**Pisarenko Elena Anatolievna**

### **Importance of multisystem damages of endothelium state and structured and functional properties of erythrocytes in shaping placental insufficiency with pregnant having fatty degeneration**

**Key words:** fatty degeneration, placental insufficiency, endothelium dysfunction, endothelin, thromboxane, homocysteine, nitrogen oxide, erythrocytes, membranes, diagnostics, cytoflavinum.

**Goal of research:** to increase effectiveness of diagnostics, preventive measures and treatment of placental insufficiency with pregnant having fatty degeneration on the basis of comprehensive assessment of hemodynamic disorders caused by endothelium dysfunction and changes in structured and functional state of erythrocytes.

**Subject of research:** 160 pregnant women in third trimester of gestation.

**Methods of examination:** clinical, instrumental, spectrofluorimetric, immunoenzymometric, biophysical, spectral and luminescent, statistical.

**Used equipment:** automatic analyzers: hematological «Micros ABX» (France), biochemical «Metrolab 2300» (Argentina), immunoenzymometric «Seac Brio Sirio» (Italy), spectrofluorometer CM2203 (Belarus), coagulometer «Minilab-701» (Russia), rheometer AKP-2 (Russia), supersonic scanner «Aloka-630» (Japan), fetal monitoring «Oxford team Care 8000» (Great Britain).

**Results obtained and their novelty.** The role of endothelium dysfunction and structured and functional changes in erythrocytes is discovered in pathogenesis of placental disorders with pregnant having fatty degeneration. For the purpose of diagnostics of placental insufficiency with these female patients calculation of integrated index R is offered, on the ground of detection of endothelin, homocysteine, thromboxane, nitrogen oxide levels and atherogenic index in blood serum. Pathogenic correction of placental disorders is offered using complex medication Cytoflavinum, that effects stabilizing action on red blood cell membranes, vascular endothelium and improves figures of maternal and fetal haemodynamics.

**Recommendations for use.** Developed and implemented diagnostic and treatment methods allow to discover on time and carry out effective correction of placental insufficiency with pregnant having fatty degeneration.

**Field of application:** maieutics, laboratory diagnostics.

Подписано в печать 12.05.16. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,29. Тираж 60 экз. Заказ 273.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.