

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 618.36-008.6-07-08

**ФУРС
ВИКТОРИЯ ВАЛЕРЬЕВНА**

**ПЛАЦЕНТАРНЫЕ НАРУШЕНИЯ:
МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Минск 2018

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Научный руководитель: **Егорова Татьяна Юрьевна**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Официальные оппоненты: **Арестова Ирина Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Сидоренко Валентина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Защита состоится 28 ноября 2018 года в 10.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; e-mail: uchsovet@bsmu.by; телефон 8 (017) 277 16 21.

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

Автореферат разослан « _____ » октября 2018 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.18.01,
кандидат медицинских наук, доцент



О.Н.Волкова

ВВЕДЕНИЕ

В патогенезе хронических плацентарных нарушений ведущую роль играют нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов совместно с циркуляторными нарушениями, инволюционно-дистрофическими изменениями и воспалением, обусловленным заболеваниями во время беременности или обострением, прогрессированием и декомпенсацией хронического воспалительного процесса. Разные формы фетоплацентарной дисфункции характеризуются объединением гемодинамических нарушений в системах маточно-плацентарного и плодово-пуповинного кровотоков, которые выявляются при проведении фетоплацентометрии, доплерометрии, а далее подтверждаются морфологическими исследованиями плаценты [Н. В. Афанасьева, 2004; С. Л. Воскресенский, 2008; Л. Д. Аллан, 2018].

Актуальность проблемы обусловлена как ростом заболеваемости беременных данной патологией, а также пропорционально увеличивающимся числом детей с задержкой роста и развития, несмотря на разработку новых научно-медицинских подходов и технологий, направленных на сохранение здоровья матери и ребенка [И. В. Тихоненко, 2014].

Большое число факторов риска развития плацентарной недостаточности свидетельствует о полиэтиологичности плацентарной недостаточности. Разнообразие патологических состояний, приводящих к его возникновению, повышает значение своевременной диагностики нарушений внутриутробного состояния плода и правильной оценки их тяжести для снижения перинатальной заболеваемости и смертности. До настоящего времени не сформулировано целостное представление о патогенезе плацентарной недостаточности, что сказывается на методах и подходах терапии хронической плацентарной недостаточности. Несмотря на обширный спектр препаратов, предлагаемый для лечения данной патологии беременности, в литературе продолжается дискуссия по вопросу выбора рациональной и адекватной терапии [В. М. Сидельникова, 1998, О. А. Пересада, 2010]. Противоречивы мнения авторов о сроках и длительности терапии, о критериях постановки диагноза [Л. В. Иванова, 2010]. Традиционные методы диагностики и лечения плацентарной недостаточности не всегда эффективны, что обуславливает необходимость поиска новых методов диагностики и коррекции хронической фетоплацентарной недостаточности, направленных на профилактику рождения маловесных детей [Г. М. Демиденко, 2006].

Большой интерес вызывает изучение обмена аминокислот при различных патологиях. Особое внимание привлекают такие аминокислоты, как триптофан и тирозин, немаловажно значение их метаболитов. Доказана связь гестоза с

экскрецией серотонина [А. В. Рулева, 2007], роль в репродуктивной функции мужчин и женщин [Е. В. Любовцева, 2005].

Одними из первых симптомов плацентарных нарушений являются признаки внутриутробной гипоксии плода [Ю. В. Рец, 2008]. При отсутствии ранней диагностики и своевременного лечения, направленного на патологический процесс, возможно губительное действие на центральную нервную систему плода, что приведет к росту как соматической, так и инфекционной патологии новорожденного [О. А. Пересада, 2010].

Дальнейшее изучение нарушений, происходящих в системе «мать-плацента-плод» позволит разработать новые методы диагностики и профилактики, позволит диагностировать ранние проявления внутриутробного страдания плода, своевременно корректировать и начать профилактические меры, предупредить формирование синдрома задержки развития плода и снизить перинатальную заболеваемость и смертность. Это в дальнейшем уменьшит социальные и экономические затраты на лечение детей с тяжелой неврологической патологией, улучшит демографическую ситуацию в Республике Беларусь [К. У. Вильчук, 2007].

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами и темами

Диссертация выполнена в рамках научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» по теме «Разработка методов диагностики и коррекции плацентарной недостаточности», номер госрегистрации 20090037 от 12.01.2009.

Цель исследования – разработать новый метод диагностики и коррекции плацентарных нарушений на основании исследования биогенных аминов.

Задачи исследования:

1. Определить особенности обмена биогенных аминов и их метаболитов во время физиологически протекающей беременности и родов.
2. Определить особенности обмена биогенных аминов и их метаболитов во время беременности, осложненной плацентарными нарушениями.
3. Разработать новый метод диагностики плацентарных нарушений, основанный на определении значений уровней биогенных аминов и их предшественников.
4. Доказать клиническую эффективность нового метода комплексного лечения плацентарных нарушений, включающего применение системного вентоника диосмина.

Объект исследования: 163 беременные женщины в сроке беременности от 28 до 38 недель, из них 61 беременная с физиологическим течением беременности; 102 пациента, течение беременности которых осложнилось плацентарными нарушениями, возникшими в сроки от 28 до 38 недель беременности.

Предмет исследования: анамнестические данные, результаты клинических, инструментальных (УЗИ плодово-плацентарного комплекса, доплерометрия сосудов матки, пуповины, сосудов головного мозга плода; кардиотокография) и лабораторных (определение концентрации триптофана, 5-гидрокситриптофана, серотонина, 5-гидроксииндолуксусной кислоты, тирозина; 3,4-диоксифенилаланина; 3,4-диоксифенилуксусной кислоты, гомованилиновой кислоты) исследований.

Научная новизна

Изучен обмен триптофана и тирозина при физиологически протекающей беременности и изменения концентрации метаболитов в плазме крови в зависимости от срока беременности. Изучены изменения биогенного статуса плазмы крови беременной при плацентарных нарушениях.

В результате исследований обмена триптофана и тирозина впервые установлена диагностическая достоверность плазменной концентрации серотонина и 5-гидрокситриптофана в отношении развития плацентарных нарушений.

Разработан и внедрен новый метод диагностики плацентарных нарушений, основанный на определении уровней биогенных аминов в плазме венозной крови беременных в сроке 28-38 недель.

Впервые клинически доказан высокий положительный эффект от включения в комплексную терапию системного венотоника диосмина при плацентарных нарушениях. Применение комплексной терапии приводит к нормализации показателей концентраций обмена триптофана и тирозина, которые не отличаются после лечения от таковых при физиологически протекающей беременности.

Доказано, что применение новой комплексной терапии в коррекции плацентарных нарушений в сроке 28-38 недель улучшает перинатальные исходы по сравнению с традиционной терапией.

Разработанные методы прогнозирования и коррекции плацентарных нарушений являются рациональными и целесообразными, дают возможность решать задачу коррекции плацентарных нарушений по всем основным направлениям – патогенетическому, диагностическому, терапевтическому и медико-социальному.

Положения, выносимые на защиту:

1. Течение физиологической беременности с ростом гестационного срока от 28 до 38 недель характеризуется снижением уровня триптофана с 51862,4 до 41316,2 нмоль/л, тирозина с 50992,1 до 42761,4 нмоль/л, гомованилиновой кислоты с 442,8 до 333,2 нмоль/л и увеличения уровня серотонина с 29,9 до 51,4 нмоль/л в плазме крови с ростом срока гестации.

2. Эффективным методом диагностики плацентарных нарушений с высокой степенью чувствительности (98%) и специфичности (85%) является определение концентрации серотонина и 5-гидрокситриптофана. Диагностически значимыми маркерами формирования плацентарных нарушений являются пороговый уровень серотонина $\geq 74,3$ нмоль/л и концентрация 5-гидрокситриптофана $\geq 3,0$ нмоль/л.

3. Комплексная терапия плацентарных нарушений с включением диосмина улучшает биогенный статус по сравнению с традиционной терапией: уровень триптофана соответствует его содержанию при физиологически протекающей беременности, концентрация серотонина снижается и достигает уровня, сравнимого с таковым в плазме крови здоровых беременных в сроке 35-38 недель.

4. Разработанная схема диагностики и лечения плацентарных нарушений, включающая выявление изменений биогенного статуса и применение венотоника диосмина, является эффективной и позволяет достичь положительного клинического эффекта: уменьшения частоты осложнений беременности и родов; увеличения массо-ростовых показателей новорожденных и улучшения их оценки в неонатальном периоде по шкале Апгар (94,1% детей родились с оценкой 8/9 баллов).

Личный вклад соискателя

Диссертант лично наблюдал всех пациентов, включённых в данное исследование. Проведение исследований, обоснование и применение терапии во время беременности, а также методов контроля над лечением в стационаре и в амбулаторных условиях, проведено лично автором. Произведён анализ литературы по проблеме плацентарных нарушений, механизмам их возникновения и влияния на внутриутробное развитие плода. Статистическая обработка полученных данных, анализ результатов, формулировка выводов, практических рекомендаций, разработка предложенной схемы диагностики и лечения плацентарных нарушений выполнены автором лично.

Основные научные результаты, представленные в диссертации, опубликованы в научных работах: результаты исследований обменных процессов при физиологической беременности представлены в публикациях [1, 2, 4, 7, 12]; вклад диссертанта – 75%. Исследования обмена биогенных аминов при плацентарных нарушениях освещены в публикациях [1, 3, 4, 8];

вклад диссертанта – 80%. Диагностические критерии постановки диагноза плацентарных нарушений представлены в инструкции по применению и материалах конференции [15, 16]; вклад диссертанта – 70%. Клиническая эффективность, восстановление биогенного статуса пациента после комплексной терапии с использованием диосмина представлена в статьях и материалах конференций [3, 4, 6, 8, 10, 13, 14]; вклад диссертанта – 75%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Материалы диссертации изложены и обсуждены на республиканской научно-технической конференции «Современные подходы к ведению беременности и родов у женщин с экстрагенитальной патологией» (Минск, 2010); республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Гродно, 2011); X съезде акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь (Минск, 2017).

Разработана инструкция по применению «Метод диагностики плацентарных нарушений», утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь (регистрационный № 029–0317 от 14.04.2017) [16], которая внедрена в лечебный процесс УЗ «Брестский областной родильный дом», УЗ «Пинский межрайонный родильный дом», УЗ «Лидская центральная районная больница», УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр» и в учебный процесс УО «Гродненский государственный медицинский университет», что подтверждено 5 актами внедрения.

Получен положительный результат предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение «Способ диагностики хронической плацентарной недостаточности» № 20160395 от 08.12.2016.

Опубликование результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных журналах, включённых в перечень изданий, утверждённых ВАК Республики Беларусь – общим объемом 2,1 авторских листа (в том числе 2 – единолично); 11 статей в сборниках материалов конференций и тезисов докладов объемом 0,9 авторских листа; инструкция по применению метода диагностики.

Структура и объем диссертации

Диссертационное исследование написано на русском языке и состоит из введения, общей характеристики работы, 5 глав, заключения, библиографического списка, приложений. Объем диссертации – 117 страниц текста. Диссертационная работа иллюстрирована 26 рисунками на 5 страницах, содержит 22 таблицы на 38 страницах. Библиографический список (18 страниц) включает 147 работ русскоязычных авторов, 58 зарубежных и 16 авторских

научных работ. Приложение занимает 9 страниц и включает инструкцию по применению, 5 актов внедрения результатов исследования в практическое здравоохранение и учебный процесс, уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное исследование у 163 женщин во время беременности в сроке 28-38 недель (рисунок 1). Из них – 61 беременная с физиологическим течением гестационного периода (контрольная группа) и 102 пациента – с плацентарными нарушениями (основная группа). В зависимости от примененного лечения пациенты с плацентарными нарушениями были разделены на две группы (А и В). Пациенты группы А, В и контрольной обследовались в сроке 28-34 недели (1 подгруппа) и 35-38 недель (2 подгруппа).

Диагностические мероприятия проводились у всех пациенток во время беременности и в родах в соответствии с разработанным алгоритмом диагностики плацентарных нарушений (рисунок 2).

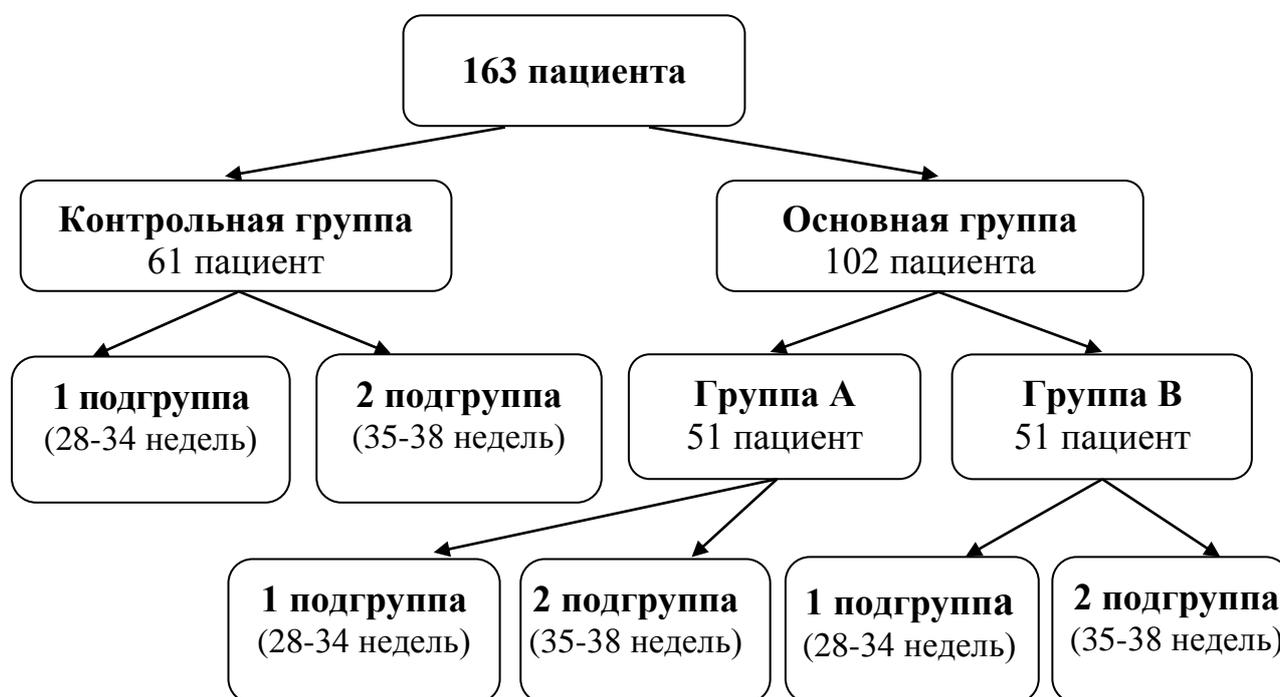


Рисунок 1. – Дизайн исследования



Рисунок 2. – Алгоритм диагностических мероприятий

Беременные группы А получали традиционное лечение, которое включало назначение раствора пентоксифиллина (внутривенно, капельно) и дипиридамола (в таблетках). Беременным группы В была назначена комплексная терапия, включающая раствор пентоксифиллина (внутривенно, капельно), дипиридамола (в таблетках) и системный венотоник диосмин (в таблетках).

Критериями исключения беременных из исследования служили выраженные изменения функции жизненно важных органов, активные формы сопутствующих заболеваний, наличие онкологических заболеваний любой локализации, поливалентная аллергия, хронические и острые инфекции, многоплодная беременность, острая и декомпенсированная форма плацентарных нарушений, тяжелые формы преэклампсии и эклампсии, отказ от участия в исследовании.

Для подтверждения диагноза плацентарные нарушения использовались УЗИ плода, плаценты; доплерометрия сосудов матки, пуповины и среднемозговой артерии плода; кардиотокография плода.

Всем пациенткам были проведены общеклинические, лабораторные исследования, которые включали определение концентрации триптофана, 5-гидрокситриптофана (5-НТФ), серотонина, 5-гидроксииндолуксусной кислоты, тирозина, 3,4-диоксифенилаланина (ДОРА); 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (ДОРАС), гомованилиновой кислоты с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Уровни триптофана, 5-гидрокситриптофана, серотонина, 5-гидроксииндолуксусной кислоты, тирозина, ДОРА, ДОРАС, гомованилиновой кислоты определяли с помощью высокоэффективной хроматографии с флюоресцентной детекцией на аппарате «Agilent1100». Для определения используется колонка диаметром 2,1-4,6 мм и длиной 150-250 мм с эндкепированным обращенно-фазным сорбентом типа C_{18} . Скорость потока элюента 0,2 мл/мин (при диаметре колонки 2,1 мм). Используется подвижная фаза, содержащая 0,1 М дигидрофосфат натрия, 21 ммоль/л уксусной кислоты, 110 ммоль/л октансульфоната натрия, 5,2 об.% ацетонитрила. Для калибровки используются эталонные растворы. Идентификация определяемых соединений и количественная обработка хроматограмм проводится с использованием метода внутреннего стандарта (ванилиновая кислота).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica 10.0» (StatSoftStatistica v 10.0 Multilingual). Для проверки нормальности распределения данных использовался критерий Шапиро-Уилкса. При отсутствии согласия данных с нормальным распределением массива, статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов. Учитывая, что распределение полученных данных не соответствовало нормальному закону распределения, результаты представлены в виде медианы (Me), нижней и верхней квартилей. Для сравнения двух независимых выборок применялся непараметрический метод Манна-Уитни. В случае сравнения более двух групп использовался метод Краскела-Уоллиса. Для сравнения двух зависимых выборок использовался Т-критерий Уилкоксона. Если зависимых групп было более двух, применяли критерий Фридмана. Корреляционный анализ производили по Спирмену. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали 0,05.

Расчет точности, чувствительности и специфичности способа проводился в соответствии с методическими рекомендациями Н. А. Павловской, 2001.

Результаты собственных исследований

Изучение обмена триптофана и тирозина при физиологически протекающей беременности и при плацентарных нарушениях. Нами был обследован 61 пациент с физиологическим течением беременности в сроке 28-38 недель.

Концентрация триптофана в сроке 28-34 недель 51862,4 нмоль/л, что достоверно больше ($p < 0,05$), чем в 35-38 недели, в которой уровень составил 41316,2 нмоль/л. Концентрация серотонина в плазме у женщин с меньшим сроком была меньше ($p < 0,05$), чем в подгруппе со сроком беременности 35-38 недель. В сроке 28-34 недель уровень серотонина составил 29,9 нмоль/л, а во второй подгруппе (34-38 недель) медиана равнялась 51,4 нмоль/л, что в 1,7 раз больше. Снижение уровня триптофана и повышение концентрации серотонина может свидетельствовать об увеличении распада триптофана по гидроксилазному пути с ростом срока гестации.

Статистически значимые различия в группах выявлены и при сравнении обмена тирозина. При меньшем сроке (28-34 недель) медиана содержания тирозина оказалась больше ($p < 0,05$) 50992,1 нмоль/л, чем при большем сроке (35-38 недель) – 42761,4 нмоль/л. Уровень гомованилиновой кислоты в более позднем сроке значимо ($p < 0,05$) ниже, чем в первой подгруппе (28-34 недель).

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что при физиологически протекающей беременности с ростом гестационного срока уровень триптофана, тирозина и гомованилиновой кислоты в плазме крови уменьшается, а концентрация серотонина увеличивается ($p < 0,05$).

В первой (28-34 недели) и второй (35-38 недель) подгруппах основной группы (пациенты с плацентарными нарушениями) концентрации серотонина и 5-гидрокситриптофана были статистически выше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе (пациенты с физиологическим течением беременности). У женщин 1 подгруппы (28-34 недели) медиана серотонина равнялась 157,6 нмоль/л, что в 7,5 раза больше медианы контроля в соответствующей подгруппе. В 1 подгруппе (28-34 недель) концентрация 5-гидрокситриптофана 14,5 нмоль/л, что в 7,6 раза больше, чем в контрольной группе соответствующего срока. Во 2 подгруппе (35-38 недель) уровень серотонина 150,1 нмоль/л, что в 3,7 раза выше ($p < 0,05$), чем у здоровых женщин с соответствующим гестационным сроком. Концентрация 5-гидрокситриптофана 4,5 нмоль/л, что в 1,9 раз больше, чем у пациентов группы контроля с соответствующим сроком гестации.

После построения «древа» классификации и ROC-кривой, были подсчитаны риски развития плацентарных нарушений. Как видно из рисунка 3, общее число обследуемых – 163 беременные (с плацентарными нарушениями и физиологически протекающей беременностью).

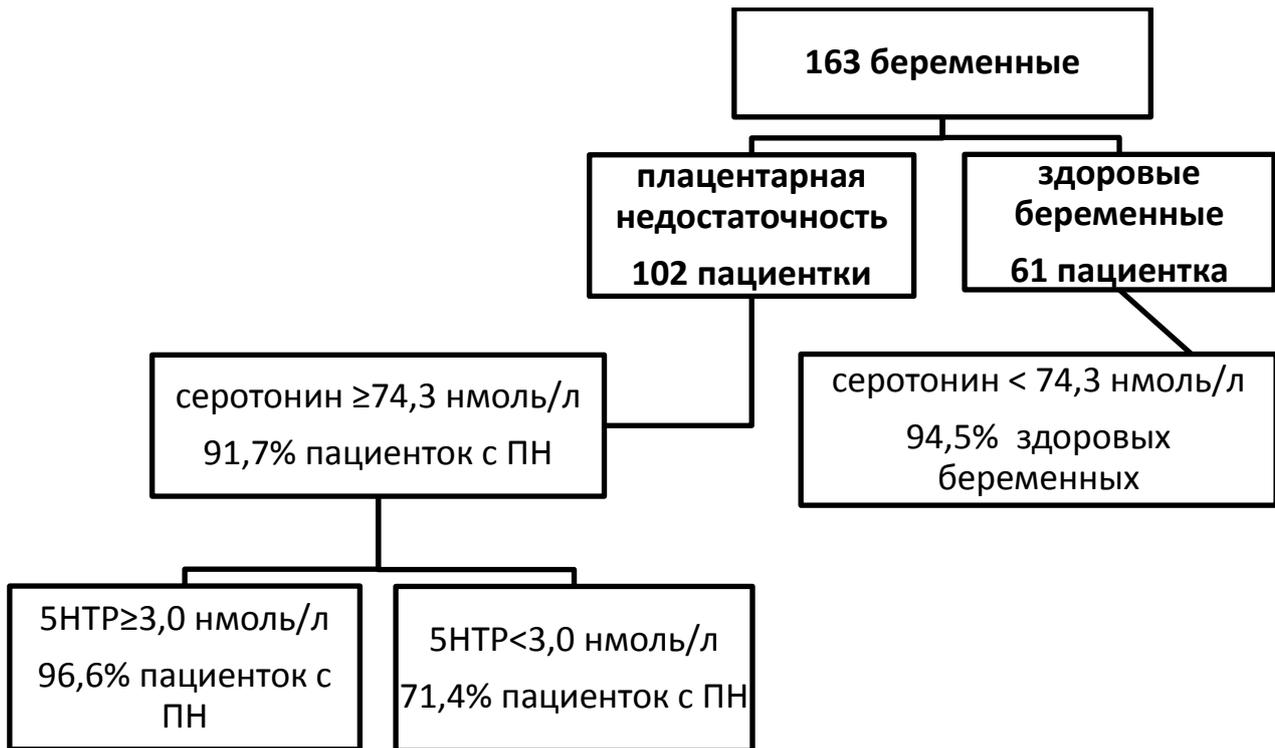


Рисунок 3. – «Древо» классификаций (5НТР – 5-гидрокситриптофан)

У 55 женщин уровень серотонина был $<74,3$ нмоль/л, 94,5% из этих пациенток оказались из группы контроля. У 108 беременных женщин уровень серотонина оказался $>74,3$ нмоль/л, из них – 91,7% беременных имели установленный диагноз плацентарных нарушений. У 87 обследованных беременных помимо повышенного уровня серотонина концентрация 5-гидрокситриптофана $\geq 3,0$ нмоль/л, из них 96,6% были беременные с ПН. У 21 из обследуемых женщин концентрация серотонина определялась $\geq 74,3$ нмоль/л и 5-гидрокситриптофана – $< 3,0$ нмоль/л.

Диагноз плацентарные нарушение в сроке 28-38 недель выставляется беременным, у которых определяемая концентрация в плазме крови серотонина $\geq 74,3$ нмоль/л и уровень 5-гидрокситриптофана $\geq 3,0$ нмоль/л.

Сравнение групп беременных с плацентарными нарушениями до и после комплексного лечения. Беременные группы А получали традиционную терапию, которая включала назначение раствора пентоксифиллина 2% 5,0 мл внутривенно капельно и дипиридамола в таблетках 25 мг 3 раза в сутки. В подгруппе В пациентки дополнительно к стандартному лечению (раствор пентоксифиллина 2% 5,0 мл внутривенно капельно и дипиридамола в таблетках 25 мг 3 раза в сутки) принимали диосмин по 600 мг в таблетках два раза в день внутрь в течение 14 дней.

Пациенты были обследованы в различные сроки: в 1 подгруппу группы А вошли 23 женщины со сроком 28-34 недели, во 2 группу 28 пациенток со сроком 35-38 недель беременности; в 1 подгруппу группы В вошли 24 женщины со сроком 28-34 недели, во 2 группу 27 пациенток со сроком 35-38 недель беременности.

В ходе клинических исследований пациенты с плацентарными нарушениями получали традиционную терапию (группа А) и комплексную терапию с диосмином (группа В). У пациентов первой подгруппы, получавших традиционное лечение, достоверно ($p \leq 0,05$) ниже стали концентрации 5-гидрокситриптофана – в 2,4 раза и серотонина – в 2,8 раза по сравнению с концентрацией таковых у женщин после комплексной терапии с диосмином. Во второй подгруппе (35-38 недель) содержание триптофана и тирозина снизилось с 38602,21 нмоль/л до 33368,50 нмоль/л и с 45486,09 нмоль/л до 38355,44 нмоль/л соответственно ($p \leq 0,05$). Концентрация серотонина после терапии оказалась ниже в 2,4 раза ($p \leq 0,05$). У женщин в 1 подгруппе (28-34 недели) после проведения комплексной терапии с диосмином достоверно снизился уровень 5-гидрокситриптофана – в 2,1 раза и серотонина – в 2 раза. У женщин 2 подгруппы (35-38 недель) после проведения комплексной терапии с диосмином концентрация серотонина снизилась в 2 раза, уровень DOPAC достоверно вырос с 149,80 нмоль/л до 254,45 нмоль/л.

Если до лечения достоверные отличия с контролем в концентрации 5-гидрокситриптофана были выявлены в обеих группах А и В кроме 2 подгруппы (35-38 недель) с традиционной терапией, то после лечения именно в этой подгруппе наблюдалось снижение ($p \leq 0,05$) концентрации 5-гидрокситриптофана по сравнению со здоровыми женщинами. Концентрация серотонина после лечения в группе А (после традиционного лечения) и В (после комплексной терапии с диосмином) снизилась. После лечения с применением комплексной терапии с диосмином в группе В во второй подгруппе (35-38 недель) уровень серотонина в плазме беременной статистически достоверно не отличался от группы контроля.

Медиана тирозина у пациентов 2 подгруппы (35-38 недель), получавших комплексную терапию с диосмином после лечения стала достоверно выше, чем в контрольной и женщин 2 подгруппы (35-38 недель), получавших традиционное лечение ($p < 0,05$).

Концентрация серотонина после проведенного лечения плацентарной недостаточности в сроке 28-38 недель снижается, но не достигает уровня у пациентов контрольной группы. Применение диосмина в комплексном лечении плацентарной недостаточности позволяет поддерживать уровень триптофана и тирозина в плазме крови на уровне соответствующем концентрации при физиологически протекающей беременности. Включение системного

венотоника диосмина в комплексное лечение плацентарных нарушений позволяет в более поздних сроках (35-38 недель) достичь уровня серотонина, сравнимого с таковым у здоровых беременных.

Масса новорожденных ($3418,0 \pm 4,9$ г) от матерей контрольной группы и от матерей, получавших комплексное лечение с диосмином ($3260,7 \pm 63,7$ г), была достоверно выше, чем у детей от матерей, получавших традиционную терапию ($2968,8 \pm 82,7$ г) ($p \leq 0,05$). Средняя длина тела детей от матерей группы контроля составила $52,6 \pm 0,21$ см. Дети от женщин, получавших комплексную терапию плацентарных нарушений с диосмином, имели длину тела $52,3 \pm 0,34$ см; пациенты, получавшие традиционную терапию – $50,5 \pm 0,53$ см, что статистически меньше, чем в двух вышеизложенных группах ($p \leq 0,05$).

При оценке состояния новорожденных при рождении по шкале Апгар оценка 8/9 баллов на первой/пятой минутах выставлена всем новорожденным контрольной группы. Оценка 8/9 баллов была выставлена 41 (80,4%) ребенку от матерей группы, получавших общепринятое лечение, и 48 (94,1%) новорожденным – от матерей, принимавших комплексное лечение с включением диосмина ($p < 0,05$). Оценка по шкале Апгар 8/8 баллов была у 8 (15,7%) новорожденных от матерей группы А и у 3-х (5,9%) новорожденных группы В. У матерей группы А 2 новорожденных в связи с ухудшением состояния на 5-й минуте после рождения были переведены на ИВЛ. Рождение 94,1% детей с высокой оценкой по шкале Апгар, наличие у них удовлетворительных массо-ростовых коэффициентов, отсутствие новорожденных в состоянии асфиксии от матерей с плацентарными нарушениями после комплексного лечения с применением диосмина подтверждает эффективность данного метода терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Во время физиологически протекающей беременности с ростом гестационного срока уровень аминокислот (триптофана и тирозина) снижается. В срок от 28 до 38 недель снижается уровень триптофана с $51862,4$ до $41316,2$ нмоль/л, тирозина с $50992,1$ до $42761,4$ нмоль/л ($p \leq 0,05$). Концентрация гомованилиновой кислоты снижается с $442,8$ до $333,2$ нмоль/л ($p \leq 0,05$). С ростом срока беременности растет значение гидроксилазного пути распада триптофана. Уровень серотонина возрастает к концу физиологической беременности. Происходит увеличение уровня серотонина с $29,9$ до $51,4$ нмоль/л в плазме крови с ростом срока гестации от 28 до 38 недель ($p \leq 0,05$) [1, 2, 4, 5, 7, 12].

2. Установлены риски развития плацентарных нарушений и пороговые уровни концентраций серотонина и 5-гидрокситриптофана в плазме крови беременных с данной патологией. Риск развития фетоплацентарной недостаточности появляется при концентрации серотонина в плазме крови беременной $\geq 74,3$ нмоль/л. Концентрация серотонина $\geq 74,3$ нмоль/л и уровень 5-НТР $\geq 3,0$ нмоль/л в плазме крови беременных в сроке 28-38 недель свидетельствует о высоком риске (96,6%) развития плацентарных нарушений. Низкий риск (5,5%) развития плацентарной недостаточности имеют беременные с уровнем серотонина в плазме крови $< 74,3$ нмоль [4, 15, 16].

3. При плацентарных нарушениях происходит накопление серотонина в плазме крови и уровень его повышается по сравнению с концентрацией в плазме крови женщин с физиологическим течением беременности ($p \leq 0,05$). В сроке 28-34 недель в контрольной группе концентрация серотонина в плазме крови – 29,9 нмоль/л, в плазме крови у пациенток с плацентарными нарушениями возрастает до 153,4 нмоль/л ($p \leq 0,05$). В сроке 35-38 недели в контрольной группе концентрация серотонина в плазме крови – 51,4 нмоль/л, в плазме крови у пациенток с плацентарной недостаточностью увеличивается до 150,7 нмоль/л ($p \leq 0,05$). При плацентарных нарушениях происходит накопление 5-гидрокситриптофана в плазме крови. Уровень 5-гидрокситриптофана повышается ($p \leq 0,05$) по сравнению с концентрацией его в плазме крови женщин с физиологическим течением беременности. В сроке 28-34 недели в контрольной группе концентрация 5-гидрокситриптофана в плазме крови – 2,8 нмоль/л, в плазме крови у пациенток с плацентарной недостаточностью – 13,8 нмоль/л ($p \leq 0,05$). В сроке 35-38 недели в контрольной группе концентрация 5-гидрокситриптофана в плазме крови – 2,9 нмоль/л, в плазме крови у беременных с плацентарными нарушениями – 4,4 нмоль/л ($p \leq 0,05$). Концентрация триптофана в плаценте при плацентарных нарушениях 13050,9 нмоль/л достоверно ниже, чем в плаценте группы рожениц с физиологическим течением беременности (32775,5 нмоль/л) ($p \leq 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о дисбалансе биогенного статуса в плаценте и плазме крови беременных при формировании плацентарных нарушений [1, 3, 4, 8].

4. При применении диосмина в комплексном лечении плацентарных нарушений изменения концентраций аминокислот (тирозина и триптофана) в плазме крови беременной не происходит. При применении стандартной терапии в сроке 35-38 недель наблюдается снижение концентрации триптофана на 6904,1 нмоль/л, тирозина на 9867,1 нмоль/л ($p \leq 0,05$), что достоверно ниже, чем у здоровых пациентов и после применения терапии с диосмином ($p \leq 0,05$). Применение новой методики терапии плацентарных нарушений позволяет снизить уровень 5-гидрокситриптофана до его уровня, соответствующего

таковому в плазме крови здоровых беременных, при этом уровень 5-гидрокситриптофана после традиционной терапии оставался статистически достоверно более высоким по сравнению со здоровыми беременными [3, 4, 6, 8, 10, 13, 14].

5. Комплексная терапия плацентарных нарушений с применением диосмина способствует уменьшению осложнений беременности и родов: снижению частоты слабости родовых сил – в 1,5 раза, частоты оперативного родоразрешения и несвоевременного разрыва плодных оболочек, рождению новорожденных с большей массой по сравнению с детьми пациенток, получавших стандартное лечение ($p \leq 0,05$). Положительный эффект использования диосмина в комплексном лечении плацентарных нарушений подтверждается повышением оценочных критериев новорожденных по шкале Апгар (94,1% детей родились с оценкой 8/9 баллов) [4, 9, 11].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Учитывая высокую частоту встречаемости плацентарных нарушений и большую массу беременных женщин, которые относятся к группе риска, низкий эффект от лечения при развитии осложнений и проблемы терапевтических мероприятий во время беременности, а так же перинатальные исходы, имеется необходимость в эффективной системе диагностики и выявлении плацентарной недостаточности в сроке 28-38 недель.

Исследования показали, что при плацентарных нарушениях происходят изменения в обменных процессах в частности триптофана. Установлена диагностическая достоверность плазменной концентрации серотонина и 5-гидрокситриптофана в отношении развития плацентарных нарушений.

Для диагностики плацентарных нарушений необходимо произвести определение уровней серотонина и 5-гидрокситриптофана в плазме крови. При концентрации серотонина больше или равной 74,3 нмоль/л и концентрации 5-гидрокситриптофана больше или равной 3,0 нмоль/л в плазме крови беременной в сроке 28-38 недель выставляется диагноз плацентарных нарушений [16].

При выставлении диагноза плацентарных нарушений в сроке 28-38 недель беременности на основании прогностических критериев, характеризующих отдельное звено патогенеза, целесообразным является применение диосмина по 600 мг в таблетках 2 раза в сутки в течение 14 дней, для повышения эффективности лечения плацентарных нарушений в составе комплексной терапии в дополнение к традиционному лечению.

Своевременная диагностика плацентарных нарушений на амбулаторном этапе повышает качество ранней диагностики плацентарных нарушений, что

позволяет сформировать группы риска для организации мероприятий по своевременному лечению.

Разработанные методы прогнозирования и коррекции плацентарных нарушений являются рациональными и обоснованными. Практические рекомендации предназначены для врачей-акушеров-гинекологов, неонатологов, врачей лабораторной диагностики и врачей прочих специальностей организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь беременным в сроке 28-38 недель на амбулаторном этапе и в стационарах.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ**Статьи в рецензируемых журналах**

1. Фурс, В. В. Роль биогенных аминов при беременности, осложненной плацентарной недостаточностью / В. В. Фурс // Журн. ГрГМУ. – 2010. – № 4 (32). – С. 12-17.
2. Фурс, В. В. Некоторые показатели обмена триптофана при физиологически протекающей беременности / В. В. Фурс, Е. М. Дорошенко // Журн. ГрГМУ. – 2011. – № 4 (36). – С. 36-38.
3. Фурс, В. В. Комплексная терапия плацентарной недостаточности с применением системного вентоника / В. В. Фурс // Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. – 2013. – № 1 (23). – С. 29-36.
4. Фурс, В. В. Новый подход в лечении плацентарных нарушений и его влияние на обмен аминокислот / В. В. Фурс, Т. Ю. Егорова, Е. М. Дорошенко // Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. – 2017. – Т. 7, № 4. – С. 562-571.

Статьи в сборниках научных статей и материалов конференций

5. Фурс, В. В. Изменение уровня триптофана в плазме крови беременных женщин в зависимости от срока гестации / В. В. Фурс, Е. М. Дорошенко // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 50-летию каф. акушерства и гинекологии УО "ГрГМУ", 20-21 окт. 2011г./ [отв. ред. Т. Ю. Егорова]. – Гродно : ГрГМУ, 2011. – С. 140-142.
6. Фурс, В. В. Опыт применения препарата "Флебодиа" (Диосмин) для лечения хронической плацентарной недостаточности (ХПН) и некоторые механизмы его действия / В. В. Фурс, Е. М. Дорошенко, Ж. К. Авер // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 50-летию каф. акушерства и гинекологии УО "ГрГМУ", 20-21 окт. 2011 г. / [отв. ред. Т. Ю. Егорова]. – Гродно : ГрГМУ, 2011. – С. 142-145.
7. Фурс, В. В. Уровень аминокислот в плазме крови при физиологически протекающей беременности / В. В. Фурс, Т. Ю. Егорова, Е. М. Дорошенко // Актуальные проблемы медицины : [материалы ежегод. итоговой науч. конф., г. Гродно], 15-16 дек. 2011 г. / [редкол.: М. Н. Курбат (отв. ред.) и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2011. – С. 30-32.
8. Фурс, В. В. Современные подходы к лечению хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН) / В. В. Фурс, Ж. К. Авер // Охрана материнства и детства. – 2011. – № 2 (18). – С. 108-109.

9. Гипотрофия плода: реалии и перспективы: тезисы IX съезда акушеров, гинекологов и неонатологов Республики Беларусь «Инновации в акушерстве, гинекологии и неонатологии», Минск, 15-16 ноября 2012 г. / Т. А. Колесникова, В. В. Фурс, Л. Н. Кеда, Т. Ю. Егорова, Т. В. Новицкая // Репродуктивное здоровье. Вост. Европа. – 2012. – № 5 (23). – С. 321-323.

10. Егорова, Т. Ю. Исходы родов при лечении хронической плацентарной недостаточности системным венотоником / Т. Ю. Егорова, В. В. Фурс // Педиатрия XXI века: проблемы и перспективы : материалы Респ. науч.-практ. конф, посвящ. 50-летию каф. дет. болезней УО "ГрГМУ", 14 дек. 2012 г. / [Н. С. Парамонова и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2012. – С. 85.

11. Фурс, В. В. Плацентарная недостаточность и роды крупным плодом / В. В. Фурс, О. И. Межуева // Проблемы и перспективы современной медицины : сб. науч. ст. IV Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых (Гомель, 19-20 апр. 2012 г.) : в 4 т. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Гомел. гос. мед. ун-т ; [редкол.: А. Н. Лызилов [и др.]. – Гродно : ГомГМУ, 2012. – Т. 4. – С. 100-101.

12. Фурс, В. В. Концентрация триптофана в разные сроки и периоды беременности / В. В. Фурс, Т. Ю. Егорова, Е. М. Дорошенко // Актуальные проблемы медицины [Электронный ресурс] : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., 26-27 янв. 2017 г./ [редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, Н. М. Курбат]. – Электрон. текстовые дан. (8, 5 Мб). – Гродно : ГрГМУ, 2017. – С. 933-934. – 1 эл. опт.диск.

13. Фурс, В. В. Преимущества применения в комплексной терапии венотоника диосмина при хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН) / В. В. Фурс, Т. Ю. Егорова // Актуальные проблемы медицины [Электронный ресурс] : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., 26-27 янв. 2017 г. / [редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, Н. М. Курбат]. – Электрон. текстовые дан. (8, 5 Мб). - Гродно : ГрГМУ, 2017. – С. 931-934. – 1 эл. опт.диск.

14. Фурс, В. В. Новый подход в лечении хронической фетоплацентарной недостаточности / В. В. Фурс, Т. Ю. Егорова, Е. М. Дорошенко // Актуальные проблемы медицины [Электронный ресурс] : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., 26-27 янв. 2017 г./ [редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, Н. М. Курбат]. – Электрон. текстовые дан. (8, 5 Мб). – Гродно : ГрГМУ, 2017. – С. 928-930. – 1 эл. опт. диск.

15. Новый подход в диагностике плацентарных нарушений: материалы X съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь, Минск, 9-10 ноября 2017 г. / В. В. Фурс, Т. Ю. Егорова, Е. М. Дорошенко, В. Б. Белуга // Репродуктивное здоровье. Вост. Европа. – 2017. – Т. 7, № 5. – С. 980-983.

Инструкция по применению

16. Метод диагностики плацентарных нарушений: инструкция по применению № 029 – 0317 утв: МЗ РБ 14.04.2017 / Т. Ю. Егорова, В. В. Фурс, Е. М. Дорошенко – Гродно: ГрГМУ. – 2017. – 3с.



РЭЗІЮМЭ**Фурс Вікторыя Валер'еўна****Плацэнтарныя парушэнні: метады дыягностыкі і лячэння**

Ключавыя словы: цяжарнасць, плацэнтарныя парушэнні (ПП), метады дыягностыкі плацэнтарных парушэнняў, сератанін, 5-гідрокситрыптафан (5-НТР), трыптафан, біягенныя аміны, венатонік.

Мэта даследавання: распрацаваць новы метады дыягностыкі карэкцыі плацэнтарных парушэнняў на падставе даследавання біягенных амінаў.

Метады даследавання: клінічны, біяхімічны, статыстычны.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Даследаванні паказалі, што пры плацэнтарных парушэннях адбываюцца змяненні ў абменных працэсах, у прыватнасці, у абмене трыптафану. Упершыню выяўлена дыягнастычная сапраўднасць плазменнай канцэнтрацыі сератаніну і 5-НТР у адносінах развіцця ПП.

Вызначэнне ўзроўняў біягенных амінаў для пастаноўкі дыягназу плацэнтарных парушэнняў на этапе дыспансернага вядзення цяжарных. У тэрміне цяжарнасці 28-38 тыдняў у групе рызыкі або пры прыкметах плацэнтарных парушэнняў неабходна праводзіць вызначэнне ўзроўняў сератаніну і 5-НТР у плазме крыві жанчыны. Дадзены метады дыягностыкі дазваляе пацвердзіць наяўнасць ПП.

Пры выяўленні высокай рызыкі плацэнтарных парушэнняў у тэрміне 28-38 тыдняў цяжарнасці на выснове прагнастычных крытэрыяў, якія характарызуюць асобнае звязно патагенезу, мэтазгодным з'яўляецца прымяненне дыясміну па 600 мг у таблетках 2 разы на суткі на працягу 14 дзён, для павышэння эфектыўнасці лячэння плацэнтарных парушэнняў у складзе комплекснай тэрапіі ў дапаўненні да традыцыйнага лячэння.

Распрацаваны метады прагназавання і карэкцыі плацэнтарных парушэнняў з'яўляюцца рацыянальнымі і мэтазгоднымі, даюць магчымасць вырашаць задачу карэкцыі плацэнтарных парушэнняў па ўсіх асноўных накірунках – патагенетычным, дыягнастычным і тэрапеўтычным, медыкасацыяльным.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: распрацаваны метады дыягностыкі і комплекснага лячэння плацэнтарных парушэнняў рэкамендуецца для выкарыстання ў практычнай працы ўрачоў-акушэраў-гінеколагаў ва ўмовах паліклінік і стацыянараў.

Галіна прымянення: акушэрства і гінекалогія.

РЕЗЮМЕ**Фурс Виктория Валерьевна****Плацентарные нарушения: методы диагностики и лечения**

Ключевые слова: беременность, плацентарные нарушения (ПН), метод диагностики плацентарных нарушений, серотонин, 5-гидрокситриптофан (5-НТФ), триптофан, биогенные амины, венотоник.

Цель исследования: разработать новый метод диагностики и коррекции плацентарных нарушений на основании исследования биогенных аминов.

Методы исследования: клинический, биохимический, статистический.

Полученные результаты и их новизна: исследования показали, что при плацентарных нарушениях происходят изменения в обменных процессах в частности в обмене триптофана. Впервые установлена диагностическая достоверность плазменной концентрации серотонина и 5-НТФ в отношении развития ПН.

Определение уровней биогенных аминов для постановки диагноза плацентарные нарушения на этапе диспансерного ведения беременных. В сроке беременности 28-38 недель в группе риска или при признаках плацентарных нарушений необходимо проводить определение уровней серотонина и 5-НТФ в плазме крови женщины. Данный метод диагностики позволит подтвердить или опровергнуть наличие ПН.

При выявлении высокого риска плацентарных нарушений в сроке 28-38 недель беременности на основании прогностических критериев, характеризующих отдельное звено патогенеза, целесообразным является применение диосмина по 600 мг в таблетках 2 раза в сутки в течение 14 дней, для повышения эффективности лечения плацентарных нарушений в составе комплексной терапии в дополнение к традиционному лечению.

Разработанные методы прогнозирования и коррекции плацентарных нарушений являются рациональными и целесообразными, дают возможность решать задачу коррекции плацентарных нарушений по всем основным направлениям – патогенетическому, диагностическому и терапевтическому, медико-социальному.

Рекомендации по использованию: разработанный метод диагностики и комплексного лечения плацентарных нарушений рекомендуется для использования в практической работе врачей-акушеров-гинекологов в условиях поликлиник и стационаров.

Область применения: акушерство и гинекология.

SUMMARY

Furs Viktoryia Valerevna

Placental disorders: methods of diagnosis and treatment

Keywords: pregnancy, placental disorders, methods of diagnosis of placental disorders (PD), serotonin, 5-hydroxytryptophan (5-HTP), tryptophan, biogenic amines, veinotonic.

Aim of the research: to develop a new method for diagnosis and correction of placental disorders based on the study of biogenic amines.

Methods of the research: the clinical method, the biochemical method, the statistical method.

Obtained results and their novelty: the research showed that placental disorders are accompanied by metabolic changes, particularly by changes in tryptophan metabolism. The diagnostic accuracy of plasma concentration of serotonin and 5-HTP in relation to PD development was established for the first time.

It is worthwhile to determine the levels of biogenic amines in order to diagnose placental disorders at the stage of dispensary observation of pregnant women. At 28-38 weeks of gestation it is necessary to determine the levels of serotonin and 5-HTP in plasma of pregnant women at risk or those with signs of placental disorders. The above diagnostic method will help to confirm or deny the presence of PD.

In cases of high risk of PD, detected at 28-38 weeks of gestation on the basis of prognostic criteria, which characterize a certain component of pathogenesis, it is advisable to administer diosmin in tablets at a dose of 600 mg twice a day for 14 days in addition to conventional treatment as a part of combined therapy in order to increase the efficacy of treatment of placental disorders.

The developed methods of prognosis and correction of placental disorders are efficient and appropriate; they permit to solve the problem of correction of placental disorders at such major levels as pathogenetic, diagnostic, therapeutic and medico-social ones.

Recommendations for use: the developed method of diagnosis and combined treatment of placental disorders is recommended for use in clinical practice of obstetricians-gynecologists in outpatient and inpatient clinics.

Area of application: obstetrics and gynecology.

Научное издание

**ФУРС
ВИКТОРИЯ ВАЛЕРЬЕВНА**

**ПЛАЦЕНТАРНЫЕ НАРУШЕНИЯ:
МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Ответственный за выпуск С. Б. Вольф

Подписано в печать 23.10.2018.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Ризография.
Усл. печ. л. 1,40. Уч.-изд. л. 1,12. Тираж 70 экз. Заказ 191.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013.
Ул. Горького, 80, 230009, Гродно.