

Профилактическая терапия на доклинической стадии гестоза с использованием метода прерывистой нормобарической гипокситерапии

И. А. Блощинская

Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск

Проведена комплексная оценка функционального состояния эндотелия у беременных на доклинической стадии гестоза до, и после воздействия гипокситерапии. Доказана высокая профилактическая эффективность метода нормобарической гипокситерапии и возможность уменьшения вероятности развития гестоза после использования гипокситерапии.

Ключевые слова: беременность, нормобарическая гипокситерапия, микроциркуляция, эндотелиальная дисфункция, оксид азота, белки теплового шока.

В решении проблемы гестоза существует два направления: проведение патогенетической терапии и своевременное родоразрешение, и доклиническая диагностика с проведением профилактических мероприятий. Снижение частоты гестоза наиболее перспективно при проведении профилактических мероприятий с доклинической стадии у беременных группы риска, что позволяет снизить частоту развития тяжелых форм гестоза в 2,5 раза, перинатальную смертность в 1,8 раза, перинатальную заболеваемость в 2,9 раза [7].

Возможность предотвращения позднего гестоза беременных связана, прежде всего, с выявлением факторов, способствующих формированию данной патологии, изучением механизмов его развития и доклинической диагностикой на ранних этапах с целью осуществления профилактических и лечебных мероприятий. Необходимо отметить, что в настоящее время, медикаментозная терапия осложнений беременности, как на ранних сроках, так и при более поздних, представляет собой сложную задачу акушерства и клинической фармакологии [7]. Связано это с высокими требованиями безопасности фармакологических препаратов для организма беременной

женщины и плода. Поэтому, применение различных немедикаментозных методов терапии, для усиления приспособительно-компенсаторных механизмов организма беременных с целью профилактики развития гестоза у женщин высокого риска, по-прежнему сохраняет свою актуальность [8].

В патогенезе гестоза ведущее место занимает острое повреждение системы микроциркуляции с нарушением функции клеток эндотелия, тромбоцитов и эритроцитов с развитием гипоксемии, гиповолемии, вазоконстрикции, расстройствами регионального кровотока и возникновением ДВС синдрома [3]. Указанные процессы способствуют недостаточному кровоснабжению тканей, кислородному голоданию клеток с накоплением недоокисленных продуктов обмена и возникновению ацидоза и, как следствие, прогрессирующим нарушениям в жизненно важных органах [4].

Установлено, что кратковременное воздействие умеренных степеней гипоксии стимулирует аэробный обмен в большинстве органов и тканей, повышает общую неспецифическую резистентность организма, способствует развитию адаптации к различного рода не-

благоприятным воздействиям. Обладая ярко выраженным эффектом воздействия на микроциркуляцию, реологию крови, гормональные и иммунологические механизмы адаптации, метод периодической адаптации к гипоксии широко используется для профилактики сердечно-сосудистой патологии, является безопасным для матери и плода [9, 11].

Целью работы: установить возможность коррекции эндотелиальной дисфункции на доклинической стадии гестоза путем воздействия на организм беременной мягких гипоксических стимулов, используя метод нормобарической гипокситерапии (НБГТ).

Материалы и методы

На основании разработанного нами способа доклинической диагностики гестоза в сроке беременности 16-20 недель была отобрана группа из 75 беременных женщин с прогнозом высокого риска развития гестоза. Средний возраст обследованных беременных составил $24,1 \pm 3,4$ года. С профилактической целью 40 беременных (группа I) получали лечение НБГТ. Остальные 35 беременных (группа II) по тем или иным причинам отказались от профилактического лечения в связи с хорошим самочувствием. Эти пациентки рассматривались в качестве группы сравнения.

Для проведения НБГТ использовали газовую смесь, содержащую 11 % кислорода и 89 % азота в циклично-фракционированном режиме. Первоначально один цикл включал дыхание смесью в течение 3 мин., затем дыхание атмосферным воздухом — также 3 мин. Постепенно в течении 10 сеансов ежедневно дыхание газовой смесью доводили до 40-60 мин. за сеанс [9]. Лечение осуществляли на гипоксикаторе «Эльбрус-10-А» (НОПЦ «Горный воздух», Москва).

Атромбогенные свойства сосудистого эндотелия оценивали путем определения

спонтанной агрегации тромбоцитов (САТ), лизиса эуглобулинов (ЛЭ), лизиса, индуцированного стрептазой (ЛИС), XIIa-зависимого лизиса (XIIa), количества антитромбина III (АIII), протеина С (ПрС) и фактора Виллебранта (ФВ) до и после компрессионной «манжеточной пробы» с расчетом индексов атромбогенности (ИА) [1]. Исследование эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) осуществляли по методу D. Celermajer et al. [10] на аппарате «Simens Sonoline 1700» с помощью линейного датчика 7,5 Мгц. Диаметр плечевой артерии и скорость кровотока в ней измеряли исходно и после 5-и минутной окклюзии (реактивная гиперемия). Оценивали процент прироста указанных показателей после окклюзии. Содержание ЭТ-1,2 в плазме определяли радиоиммунным методом с помощью наборов фирмы «Amersham» — RPA 535 (Англия). Активность NO-системы оценивали по содержанию в плазме и суммарной экскреции с суточной мочой стабильных метаболитов NO — нитратов и нитритов. Интенсивность окраски измеряли спектрофотометрическим методом при длине волны 540 нм [14]. Содержание стресс-белков (HSP70) в лейкоцитах и в плазме крови определяли методом вестерн-блот анализа с использованием реактивов и оборудования фирмы «Bio-Rad» (США). Содержание HSP70 оценивали по ширине и интенсивности окрашивания полос связывания антител, об их количестве судили по плотности пятна, выраженному в пикселях [6]. Изучение состояния микроциркуляторного (МКЦ) русла осуществляли методом конъюнктивальной биомикроскопии и определяли внесосудистый (КИ1), внутрисосудистый (КИ2), сосудистый (КИ3) и общий конъюнктивальный индексы (КИО) [2, 12].

Результаты исследования и обсуждение

Исходно обе группы беременных не отличались между собой по основным изучаемым параметрам. Вместе с тем, по окончании курса НБГТ у беременных группы I происходила нормализация антиагрегационной активности сосудистого эндотелия, о чем свидетельствовало достоверное увеличение ИАСАТ (табл. 1). Наряду с эти улучшались, первоначально нарушенные, фибринолитические свойства эндотелия (возрастание ИАЛЭ, ИАЛИС и ИАХП-f). Это, способствовало уменьшению признаков патологической гиперкоагуляции, что проявлялось в снижение содержания продуктов паракоагуляции по данным ОФ-теста с $13,3 \pm 0,6$ до $8,1 \pm 0,6 \times 10^{-2}$ г/л ($p < 0,01$). Вместе с тем, каких-либо существенных сдвигов в антикоагулянтных свойствах эндотелия сосудов после проведенного курса НБГТ не произошло.

Изучение влияние НБГТ на состояния ЭЗВД в данных группах беременных показало (табл. 2), что у женщин группы I, несмотря на исходно достаточно высокий прирост диаметра плечевой артерии — $9,38 \pm 1,2$ %, после курса НБГТ происходило еще большее увеличение его диаметра в ответ на «реактивную гиперемия» — $14,7 \pm 2,1$ % ($p < 0,05$). Следовательно, организм беременной женщины в ответ на прерывистую кратковременную гипоксию отвечал адекватным увеличением кровотока в магистральных сосудах.

Проведение беременным курса НБГТ не оказало какого либо существенного влияния на содержания ЭТ-1,2 и метаболитов NO в плазме (табл. 3). Вместе с тем, у беременных группы-I после НБГТ отмечали достоверное увеличение концентрации суммарных метаболитов NO в суточной моче. После проведение курса НБГТ наблюдали также достоверное снижение HSP70 в плазме по сравне-

нию с исходным состоянием и группой-II.

Известно, что периодически повторяющиеся непродолжительные гипоксические воздействия умеренной интенсивности сопровождаются транзиторным повышением концентрации внутриклеточного кальция, который активирует эндотелиальную NO-синтазу. По мере развития адаптации, примерно через 2 недели, в кровеносных сосудах увеличивается экспрессия гена NO-синтазы, что делает адаптацию более долговременной и надёжной [13]. На основе этих механизмов адаптация к физиологическим и только у 6 (15,0 %) осложнилась к сроку доношенной беременности отёками лёгкой степени. Более того, у пациенток группы I ни в одном случае не отмечено проявлений фето-плацентарной недостаточности или неблагоприятного исхода беременности и родов.

Таким образом, проведенное исследование показало, что применение беременным на доклинической стадии развития гестоза в сроке беременности 16-20 недель НБГТ для профилактики развития позднего гестоза, носило приспособительно-адаптационный характер, направленный на повышение устойчивости организма женщины к вынашиванию беременности. Последнее проявлялось в нормализации атромбогенных и вазорегулирующих свойств сосудистого эндотелия, увеличении содержания NO, улучшении показателей состояния МКЦ и HSP70. В свою очередь, клинически, это приводило к снижению частоты развития гестоза в III триместре беременности.

ТАБЛИЦА 1. Атромбогенные свойства сосудистого эндотелия у беременных с риском развития гестоза до и после НБГТ

Показатели активности	Группа I (n=40)		Группа II (n=35)
	До лечения	После лечения	
Антиагрегационная			
ИАсаг	0,71±0,08	0,72±0,05*	0,72±0,05*
ИАфв	0,95±0,02	0,98±0,02	0,98±0,02
Антикоагулянтная			
ИААП	1,0±0,03	1,0±0,02	1,0±0,02
ИАПрС	0,99±0,02	0,99±0,03	0,99±0,03
Фибринолитическая			
ИАЛЭ	0,99±0,01	0,99±0,02*	0,99±0,02*
ИАЛИС	1,01±0,01	1,0±0,03*	1,0±0,03*
ИАХII-f	1,0±0,03	1,01±0,03*	1,01±0,03*

Примечание: * – p<0,05 между группой I и II после лечения

ТАБЛИЦА 2. Показатели ЭЗВД у беременных с риском развития гестоза до и после НБГТ

Показатели ЭЗВД		Группа I (n=40)		Группа II (n=35)
		До лечения	После лечения	
Диаметр артерии, мм	исходно	3,72±0,1	3,73±0,1	3,71±0,1
	Через 15 сек	4,04±0,1	4,42±0,1*	4,09±0,1
	% изменений	9,38±1,2	14,7±2,1*	9,69±1,1^
Скорость кровотока, мл/мин	исходно	0,73±0,06	0,77±0,096	0,73±0,6
	Через 15 сек	0,95±0,09	0,99±0,05	1,07±0,09
	% изменений	32,1±7,9	36,1±7,8	41,1±7,9

Примечание: * – p<0,05 в группе I до и после лечения; ^ – p<0,05 между группами I и II после лечения

Таблица 3. Содержание эндотелина 1, 2 и стабильных метаболитов NO в плазме крови и мочи, белков HSP70 в лейкоцитах и плазме у беременных с риском развития гестоза до и после НБГТ

Показатели	Группа I (n=40)		Группа II (n=35)
	До лечения	После лечения	
Эндотелин 1,2, пг/мл	12,1±0,6	11,8±1,3	12,4±1,1
Нитраты/Нитриты плазмы, мкмоль	14,2±1,6	14,7±1,9	13,9±1,7
Нитраты/Нитриты мочи, мкмоль/л	172,2±24,5	240,7±22,7*	177,6±21,5^
HSP70 в лейкоцитах, пиксель	127,1±16,6	121,3±9,9	129,7±14,2
HSP70 в плазме, пиксель	141,5±6,8	119,1±5,9*	139,8±7,1^

Примечание: * – p<0,05 в группе I до и после лечения; ^ — p<0,05 между группой I после лечения и группой II

Выводы

1. У беременных на доклинической стадии гестоза, отобранных с помощью предложенного способа прогнозирования гестоза, после проведения профилактического курса НБГТ происходит коррекции эндотелиальной дисфункции на доклинической стадии гестоза. Это проявляется возрастанием ЭЗВД плечевой артерии на фоне увеличения содержания метаболитов NO в моче и снижения HSP70 в плазме, восстановлением антиагрегантных и фибринолитических

свойств сосудистого эндотелия и нормализацией показателей МКЦ.

2. С целью профилактики развития гестоза у женщин группы риска, либо на выявленной любым из разработанных способов доклинической стадии гестоза показано проведение НБГТ в сроке беременности 16-20 недель в течение 10 дней с выходом на суммарное дыхание кислородно-азотной газовой смесью 40-60 мин. В случаях осложнения преды-

дущей беременности тяжелыми формами гестоза возможно повторение сеансов НБГТ в сроке беременности 32-34 недели в течении 10 дней.

3. Наблюдение за дальнейшим течением беременности у женщин с высоким риском развития гестоза, леченных и не леченных НБГТ, подтверждает достоверные различия в его возникновении на основании используемого способа профилактического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда В. П., Соколов Е. И., Балуда М. В., Макаров В. А. и др. Манжеточная проба в диагностике функционального состояния сосудистого звена гемостаза // Гематол. трансфузиол. — 1987. — Т. 32. — № 9. — С. 51-53.
2. Волков В. С., Высоцкий Н. Н., Троцюк В. В., Мишин В. И. Оценка состояния микроциркуляции методом конъюнктивальной биомикроскопии // Клин. мед. — 1976. — № 7. — С. 115-119.
3. Дюгеев А. Н., Фомин М. Д. Патогенетические аспекты гемоваскулярных нарушений при гестозе // Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики гестоза: Тез. докл. Междунар. симпоз. — М., 1998. — С. 34-35.
4. Егорова Е. Б., Чижов А. Я. Влияние стимуляторов и ингибиторов сократительной активности на напряжение кислорода в тканях матки и внутриутробного плода // Ак. и гин. — 1987. — № 1. — С. 41-43.
5. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. — М.: ГЭОТАР-Мед., 2001. — 86 с.
6. Пшеничникова М. Г., Белкина Л. М., Бахтина Л. Ю., Байда Л. А. Стресс-белки HSP70, оксид азота и устойчивость к инфаркту миокарда у крыс линии Август и крыс Вистар // Бюлл. эксп. биол. мед. — 2001. — Т. 132. — С. 153-155.
7. Савельева Г. М., Шалина Р. И. Современные проблемы гестозов // Новые подходы к терминологии, профилактике и лечению гестозов: Тез. докл. 1-го Междунар. симпоз. — М., 1997. — С. 21-22.
8. Серов В. Н., Пасман Н. М. Патогенетическое обоснование гестоза как болезни адаптации // Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики гестоза: Тез. докл. Междунар. симпоз. — М., 1998. — С. 27-28.
9. Стрелков Р. Б., Чижов А. Я. Прерывистая нормобарическая гипоксия в профилактике, лечении и реабилитации. — Екатеринбург, 2001. — 396 с.
10. Celermajer D. S., Sorensen K. E., Spiegethalter D. J. et al Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age – related declining, women // J. Am. Coll. Cardiol. — 1994; 24: 471-476.
11. Lind L., Granstam S. O., Milgard L. Endothelium – dependent vasodilatation in hypertension: a review // Blood Pressure. — 2000; 9:4-15.
12. Maggio E. Microhemocirculation. Observation of variables and their biological control. — Springfield, 1965. — 304 p.
13. Manukhina E. B., Malyshev I. Yu., Smirin B. V., Mashina S. Yu. et al. Production and storage of nitric oxide in adaptation to hypoxia // Nitric Oxide. — 1999; 3:393-401.
14. Moshage H., Kok B., Huizenga R., Jansen P., Nitrite and nitrate determination in plasma: A critical evaluation // Clin. Chem. — 1995; 41:892-896.

I. A. Bloshinskaya

Preventive therapy on before clinical stage of gestosis with using a method intermittent normobaric hypoxitherapy

Conducted complex evaluation of functional condition of endothelium beside pregnant on before clinical stage of gestosis before, and after the influence of hypoxitherapy. Proved high preventive efficiency of method of normobaric hypoxitherapy and possibility of reducing probability of development of gestosis after using hypoxitherapy