

На правах рукописи

Туманян Сергей Сергеевич

**ВЛИЯНИЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ НА
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У ЖЕНЩИН С
АЛИМЕНТАРНЫМ ОЖИРЕНИЕМ**

14.01.01 - акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Волгоград, 2017г.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России на кафедре акушерства и гинекологии №1

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Рымашевский Александр Николаевич.

Официальные оппоненты:

Аксененко Виктор Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Апресян Сергей Владиславович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Защита диссертации состоится « »_____ 2017 года в ___ часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.008.10 при Волгоградском государственном медицинском университете (400131, Волгоград, пл. Павших борцов,1).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Волгоградского государственного медицинского университета (400131, Волгоград, пл. Павших борцов,1) и на сайте www.volgmed.ru, а с авторефератом - на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ www.vak.ed.gov.ru.

Автореферат разослан « »_____ 2017 года.

Ученый секретарь Диссертационного совета
Д 208.008.10, д.м.н., профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Преэклампсия (ПЭ), в реалиях современной медицины, относится к числу особо серьезных гипертензивных нарушений в связи с ее воздействием на здоровье матерей и новорожденных, не имея устойчивой тенденции к снижению. Она является одним из основных причин материнской и перинатальной смертности и заболеваемости по всему миру. Частота развития осложнений от ПЭ находится в пределах от 2 до 8% (Duley L., 2009; WHO Department of Maternal and Child Health, 2011; Lowe S.A. et al., 2009).

Алиментарное ожирение (АО) у беременных рассматривается в качестве независимого фактора риска возникновения ПЭ. Несмотря на непрерывное совершенствование системы охраны материнства и детства, число беременных с ожирением в экономически развитых странах достигает 15–25% и постоянно увеличивается, в связи с чем, актуальность этой проблемы приобретает особую значимость (Петунина Н.А., Кузина И.А., 2013; Denison F., Price J., 2008). Актуальность также объясняется и тем, что у женщин с избыточной массой тела гестационный процесс, роды и лактация осложняются значительно чаще, чем у женщин с нормальной массой тела (ACOG Committee Opinion number 549. Obesity in pregnancy, 2013). Частота ПЭ у женщин с АО примерно в три раза выше, чем у женщин с нормальной массой тела (Хромылев, А.В., 2014; Чухарева Н.А., Рунихина Н.К., Дудинская Е.Н., 2013). Нарушение плацентации и дисбаланс между ангиогенезом и антиангиогенными факторами оказываются основными причинами при ПЭ и сопутствующем АО. Немаловажную роль в развитии и исходах ПЭ оказывают гормоны ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), стресс-гормоны - кортизол, инсулин, а также гормон жировой ткани лептин.

Так, в исследованиях Valleau J. C., Sullivan E. L., 2014; Misra V.K, Trudeau S., 2011 показано, что повышение уровня циркулирующего лептина при ПЭ было выявлено еще до клинической манифестации. В тоже время увеличение концентрации лептина на каждые 10 нг/мл связано с 30% повышением риска возникновения ПЭ. Известно, что гормоны РААС играют центральную роль в поддержании сосудистого тонуса и водно-солевого обмена (De Kloet A. D., Krause E. G., Woods S. C., 2010). У беременных

нарушение РААС способствует снижению реабсорбции натрия и воды, а с ростом срока гестации нарастанию относительной гиповолемии (DeMarco V. G., Aroor A. R., Sowers J. R., 2014). Дисбаланс РААС способствует достижению определенной критической величины гиповолемии приводящей к вазоспазму, являющимся причиной повреждения эндотелия сосудов, развитию синдрома «ишемии-реперфузии» органов брюшной полости, малого таза и плаценты. Эти изменения сопровождаются высокой уязвимостью функциональной способности почек, проявляющейся патологическим увеличением проницаемости клубочкового фильтра для белков плазмы и/или недостаточной их реабсорбции в почечных канальцах. Выявлено, что у 92% беременных начальные проявления ПЭ, связаны с нарушением водно-электролитного обмена (Сидорова, И.С., 2013). Нарушается работа юкстагломерулярного аппарата почек, соответствующая тяжести течения ПЭ (Маланина Е.Н. и соавт., 2013). Появляются характерные морфологические изменения, специфические в клубочковом аппарате и неспецифические в канальцевой системе - гломерулярно-капиллярный эндотелиоз, отложение в мезангиальном матриксе фибриноподобного материала и иммуноглобулинов классов М и, реже, G, приводящее к уменьшению просвета капиллярных петель клубочков (Сидорова, И.С., 2013).

Ведущими патогенетическими факторами развития патологического процесса в почках при ПЭ являются эндотелиальная дисфункция, ишемия, нарушение микроциркуляции, гипоксия (Conrad K. P., Davison J. M., 2014; Ferreira Felizardo R. J., 2014). Так же дисфункция эндотелия, при ПЭ, может проявиться, как один из основных патогенетических механизмов формирования ожирения и метаболического синдрома. В связи с этим, становится важным оценка функционального состояния почек, как органа, регулирующего водно-электролитный гомеостаз. Изучения в этом направлении, в основном, проводились в третьем триместре осложненной ПЭ беременности на фоне нагрузочных проб, позволяя оценить резервные возможности органа в экстремальных условиях (Ueki N. et al., 2015; Anton L., Brosnihan K. B., 2008).

Вместе с тем, исследования учитывающее целостную картину патогенетических взаимодействий функционального состояния почек с углеводным, жировым, гормональным гомеостазом и кровообращением у женщин с ПЭ и АО разрознены и не нашли должного отражения в печати. Учитывая высокую частоту почечной дисфункции и перспективу ее дальнейшего прогрессирования у женщин с ПЭ и АО, можно

предположить реакцию этой системы на родоразрешение. Поэтому не вызывает сомнения и актуальность выбора подготовки, направленной на улучшение функционального состояния почек у этой категории женщин перед родоразрешением.

Степень разработанности темы.

В работе представлены современные данные отечественных и зарубежных авторов, затрагивающие вопросы отдельных аспектов патогенеза ПЭ и подготовки беременных с АО перед родоразрешением (Левченко В.Г. и соавт., 2010; Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2013; Макаров О.В. и соавт., 2012; Цахилова С.Г. и соавт., 2012; Торчинов А.М. и соавт., 2010; Калинкина О.Б., Спиридонова Н.В., 2012; Agostinis C. et al., 2012; Pennington K. A. et al., 2012; Kanasaki K., Kalluri R., 2009; Mancía G. et al., 2007; Srinivas S.K. et al., 2009)

Несмотря на определенные успехи и достижения в этой области, заболеваемость и смертность от данной патологии продолжает сохранять весомые позиции (Wilson A. et al., 2011; Steegers E.A. et al., 2010; Duley L., 2009; Kidney E. et al., 2009).

Однако, существующие на сегодняшний день в литературе сведения о ПЭ у женщин с АО разобщены, и не представляют единые представления патогенетической взаимосогласованности различных органов и систем в этих условиях. Исследование регуляторного взаимодействия и взаимного влияния на почечную функцию липидного и углеводного обмена, гормонального фона, и адаптационных ресурсов кровообращения у этой категории беременных освещены в малой степени или отсутствуют вовсе (Калинкина О.Б., Спиридонова Н.В., 2012; Бериханова Р. Р., Хрипунова Г.И., 2007; Srinivas S.K. et al., 2009; Mancía G. et al., 2007).

Значительная вероятность возникновения почечных осложнений у женщин с ПЭ и АО и дальнейшее их прогрессирование в последствии, диктует учитывать изменения функционального состояния почек перед родоразрешением. Между тем эффективность использования современных принципов подготовки направленной на предупреждение развития почечной дисфункции у этой категории женщин перед родоразрешением ПЭ, по данным разных авторов, значительно варьируется (Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2013; Паньшина М.В. и соавт., 2013; Okusanya V.O. et al., 2016; Ueki N. et al., 2015; Duley L. et al., 2010). Поэтому поиск путей оптимизации и повышения эффективности

подготовки этой категории беременных остается актуальной проблемой акушерства и представляет значительный интерес.

Цель исследования: повышение эффективности подготовки беременных с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением перед родоразрешением на основе изучения функционального состояния почек.

Задачи исследования:

1. Оценить особенности акушерского, гинекологического и соматического анамнеза у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением.

2. У беременных с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением определить изменения клубочковой фильтрации, осморегулирующей и тубулярной функции почек.

3. У женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением исследовать взаимосвязь и роль звеньев гормонального гомеостаза - лептина, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, стресс гормонов - инсулина и кортизола, а также их влияние на функциональное состояние почек.

4. У беременных с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением провести анализ состояния адаптационных реакций кровообращения, и их влияние на функциональное состояние почек.

5. У женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением изучить структуру и характер изменений общих адаптационных реакций

6. На основании полученных результатов оптимизировать подготовку женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением перед родоразрешением, преимущественно направленную на улучшение функции почек.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

1. С учетом исследования особенностей акушерского, гинекологического и соматического анамнеза, клубочковой фильтрации, осмотической и тубулярной функции почек, РААС, жирового и углеводного обмена, регуляторных механизмов

кровообращения уточнен патогенез почечных нарушений у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением.

2. Впервые изучена роль и взаимосвязь лептина, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и стресс-гормонов, в патогенезе преэклампсии средней степени тяжести и их влияние на функциональное состояние почек у женщин с сопутствующим алиментарным ожирением.

3. Изучены механизмы адаптационных процессов, их взаимодействие в патогенезе преэклампсии средней степени тяжести и влияние на функциональное состояние почек у женщин с сопутствующим алиментарным ожирением

4. С учетом функционального состояния почек впервые предложены новые принципы дифференцированной подготовки, позволяющей уменьшить влияние преэклампсии средней степени тяжести на почечную функцию, гормональный профиль и регуляторные механизмы адаптации у женщин с сопутствующим алиментарным ожирением.

5. Обосновано, что под воздействием дифференцированной подготовки у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и ожирением увеличивается клубочковая фильтрация, улучшается осмотическая и тубулярная функция почек, стабилизируется гормональный профиль, совершенствуются регуляторные механизмы адаптации.

Практическая значимость исследования

Доказан дифференцированный подход подготовки женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением к родоразрешению. Предложен оптимальный диапазон значений магниезальной и инфузионной подготовки, способствующей коррекции нарушений функционального состояния почек у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением, что позволит улучшить качество подготовки перед родоразрешением этой категории беременных в родильных стационарах.

Методология и методы исследования.

В исследование вошли 93 беременных женщины в сроки гестации 37-40 недель. Из них первую группу составили 30 здоровых женщин с физиологически протекающей беременностью. Вторую группу составили 63 беременных с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением (ПЭССТ АО).

Перед родоразрешением в первой группе женщин проведение сопроводительной подготовки не потребовалось. С целью оптимизации подготовки к родоразрешению, во второй группе женщин проведено рандомизированное исследование с использованием таблиц случайных чисел. В этой группе беременные были разделены на две подгруппы. В первую подгруппу (группа IIa) вошли 30 беременных с ПЭССТ АО, которым проводили магниальную и инфузионную терапию, которая соответствовала рекомендациям большинства авторов монографий и клинических протоколов (Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации, 2013; GAIN. Management of Severe Pre-eclampsia and Eclampsia. Guidelines and Audit Implementation Network. 2012 RCOG; Guideline The Management of Severe Preeclampsia/Eclampsia 2010; NICE. Clinical Guideline: Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy, 2010; Duley L. et. al., 2010).

Во второй подгруппе (группа IIб) 33 женщинам с ПЭССТ АО перед подготовкой к родоразрешению предварительно определяли клиренс осмотически свободной воды и коллоидно-онкотическое давление. Подготовку начинали с последовательного введения гемодилютанта и сернокислой магнезии.

Диагностика ПЭ осуществлялась согласно клиническим и лабораторным критериям согласно требованиям ВОЗ, в соответствии с МКБ 10-го пересмотра и с учетом предложения Президиума правления Российского общества акушеров-гинекологов. Тяжесть диагностированной ПЭ оценивали по шкале Goecke в модификации Г.М. Савельевой.

У всех беременных в динамике выполнены общеклинические и специализированные биохимические анализы крови и мочи, комплекс анамнестических, инструментальных и статистических методов исследования. Это позволило оценить общее состояние рожениц, клинические параметры течения ПЭ, степень ее тяжести, состояние различных органов и систем, характер распределения жировой ткани.

Положения, выносимые на защиту:

1. Нарушение жирового и углеводного обмена, у беременных с ПЭССТ и АО, следует рассматривать как факторы, значительно осложняющие течение беременности и

способствующие срыву адаптационных процессов матери и плода перед родоразрешением.

2. У беременных с ПЭССТ АО имеют место сочетанные нарушения секреторно-экскреторной функции почек, связанные с вазоконстрикторным процессом в тубулярном аппарате почек запускающим каскад РААС, который играет ключевую роль в развитии почечных осложнений и их дальнейшем прогрессировании.

3. У беременных с ПЭССТ и АО, наблюдается дезрегуляция взаимосвязей сердечно-сосудистой системы, способствующих значительному увеличению ее энергетических затрат и ослаблению адаптационных возможностей почечного кровообращения в преддверии родов.

4. Дифференцированный подход, учитывающий функциональный потенциал почек, при подготовке женщин с ПЭССТ и АО перед родоразрешением, позволяет перестроить регуляторные механизмы углеводного, жирового, гормонального обмена, кровообращения, способствующие уменьшению проявлений почечной дисфункции.

Степень достоверности и апробация результатов.

Научные положения диссертации базируются на собственных исследованиях и данных литературы. Результаты исследования подтверждены на достаточном количестве клинического материала – 30 здоровых женщин с физиологически протекающей беременностью и 63 женщины с ПЭССТ и АО. Методологически правильно использован широкий спектр современных клинико-лабораторных методов исследования. Достоверность научных положений и выводов подтверждаются результатами анализа клинических и лабораторных данных, статистической обработкой полученных результатов исследования, соответствует поставленным целям и задачам.

Основные положения работы доложены на VI Всероссийском образовательном Конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (26–29 ноября 2013г., г. Москва), на XI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (18-20 мая, 2014г., г. Геленджик), на III Международной научно-практической конференции «Теоретические и прикладные аспекты современной науки» (30 сентября, 2014г., г. Белгород), на региональной научно-практической конференции с международным участием «Малоинвазивная и бескровная хирургия – реальность XXI

века» (24-25 января, 2014г., г. Владикавказ), а также на 2-ой Итоговой Научной Сессии молодых ученых РостГМУ (4 июля, 2015 г., г. Ростов-на-Дону) .

Результаты исследования и основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-координационном совете и расширенном заседании кафедры акушерства и гинекологии №1 Ростовского государственного медицинского университета, протокол №4 от 20 декабря 2016г.

Материалы результатов исследования включены в курс практических занятий, лекций и семинаров кафедры акушерства и гинекологии №1 Ростовского государственного медицинского университета.

По теме диссертации опубликовано 10 работ, из них 4 статьи в журналах, рецензируемых ВАК. Получен патент на изобретение «Способ лечения преэклампсии средней степени тяжести у женщин с алиментарным ожирением» № 2549668.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста и состоит из введения, цели и задач исследования, обзора литературы, 2 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 24 таблицами и 15 диаграммами. Список литературы содержит 82 отечественных и 106 иностранных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение Материалом послужили результаты исследования 93 беременных в сроке гестации 37-40 недель. Из них первую группу составили 30 здоровых женщин с физиологически протекающей беременностью. Вторую группу - 63 беременных с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением. Средний возраст в обеих группах пациенток составил $28,6 \pm 0,5$ и $29,7 \pm 0,6$ лет соответственно.

Диагностика ПЭ осуществлялась по клиническим и лабораторным критериям согласно требованиям ВОЗ (1989), в соответствии с МКБ 10-го пересмотра (1999), учетом предложения Президиума правления Российского общества акушеров-гинекологов (2005). Тяжесть диагностированной ПЭ оценивали по шкале Гоеске в модификации Г.М. Савельевой, учитывающей как степень проявления заболевания, так и его длительность. ПЭССТ диагностировали при сумме 8-11 баллов.

В первой группе женщин перед родоразрешением подготовки не потребовалось. Во второй группе женщин подготовка к родоразрешению носила целенаправленный характер и была сконцентрирована как на снижение осложнений, обусловленных ПЭ в целом, так и на улучшение функционального состояния почек, в частности. С целью оптимизации подготовки к родоразрешению, во второй группе женщин проведено рандомизированное исследование. Эта группа была разделена на две подгруппы. В первую подгруппу (группа IIa) вошли 30 беременных с ПЭССТ АО, которым проводили магниезальную и инфузионную подготовку, соответствовавшую рекомендациям большинства авторов монографий и методических рекомендаций. Доза сернокислой магнезии, зависела от величины среднего динамического давления (СДД). При повышении СДД 120 и более мм.рт.ст. магниезальная терапия проводилась из расчета $2 \pm 0,2$ г сухого вещества в час. Скорость внутривенного введения препарата составляла не более 10,0 мл/час. Максимальное введение 25% раствора магнезии составляло не более 12 г/сутки. При необходимости предусматривалось использование нормоволемической гемодилюции с контролируемой артериальной нормотензией. Также в стандарт лечения входило применение антагонистов кальция, альфа-адреномиметиков, ганглиоблокаторов, вазодилататоров.

Во второй подгруппе (группа IIб) у 33 женщин с ПЭССТ АО перед подготовкой к родоразрешению предварительно определяли клиренс осмотически свободной воды (C_{H_2O}) и коллоидно-онкотическое давление (КОД). Если уровень C_{H_2O} составлял менее 0,45 мл/мин, а КОД - менее 18 мм.рт.ст., то подготовку начинали с введения гемодилютанта в дозе 6,5 мл/кг/сутки и скоростью – 350 мл/ч. Сразу после окончания инфузии, начинали введение 25% раствора сернокислой магнезии шприцевым дозатором в дозе 0,75 мл/кг/сутки и скоростью 2,8 мл/ч. Лечение во всех подгруппах проводили в течение суток. Патент на изобретение № 2549668.

Для решения основных задач исследования применялись специальные методы мониторинга различных клинико-биохимических показателей. Изучение скорости клубочковой фильтрации осуществляли при помощи пробы Реберга-Тареева. О состоянии тубулярной функции почек судили по концентрации β_2 -микроглобулина мочи (β_2 -МГм). Осмотическую функцию почек оценивали по концентрационному коэффициенту, клиренсу осмолярности и клиренсу свободной воды, состояние

гуморальных регуляторных систем и метаболизма - по концентрации в крови и экскреции гормонов РААС, липидный обмен - по содержанию лептина и инсулина. В качестве оценки неспецифической адаптационной реакции женщин на формирование ПЭ изучен стресс-гормон – кортизол. Формирование системного воспалительного ответа оценивали по β_2 – микроглобулину в плазме крови (β_2 -МГпл). С целью определения уровня стрессорного воздействия и формирования адаптационных реакций исследовали лейкоцитарную формулу крови.

Изучение особенностей акушерского, гинекологического и соматического анамнеза у женщин с ПЭССТ и АО показало, что возраст наступления первой менструации у большинства женщин первой (73,7%) и второй (89,6%) групп приходился на 11 – 14 лет. Однако наступление менархе в возрасте 11-14 лет было достоверно ниже во второй группе по отношению к первой ($P < 0,05$). В свою очередь, наступления менархе в возрасте старше 15 лет был достоверно выше во второй группе ($P < 0,05$). Нарушения менструального цикла имели место в обеих группах, однако достоверное их увеличение было зафиксировано только у женщин с альгогипоменореей во II группе.

В процессе исследования было подтверждено, что течение беременности и родов у пациенток II группы имело больший процент осложнений, чем в I группе. Так, угроза прерывания в первой половине беременности во II группе наблюдалось у $12,7 \pm 2,1$ беременных, а угроза преждевременных родов у $17,5 \pm 3,4$ беременных и носила достоверный характер по отношению к I группе ($P < 0,05$). На этом фоне во II группе возрастало количество кесаревых сечений и эпизиотомий ($P < 0,05$). Однако, отмеченное увеличение числа эпизиотомий, хоть носило достоверный характер, но было несколько ниже в I группе, чем во II. Результаты проведенных исследований показали, что у женщин с ПЭССТ АО, такие осложнения в родах, как преждевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности, высокая частота абдоминального родоразрешения возникают значительно чаще, чем у женщин с физиологической беременностью. Также отмечено, что у женщин во II группе в большей степени чем в I преобладали хронические заболевания ЖКТ, органов дыхания и аллергия ($P < 0,05$). В меньшем проценте случаев встречались анемии и остеохондроз позвоночника.

Анализируя результаты антропометрических данных и характер распределения жировой массы у женщин II группы было установлено, что нарушение жирового обмена

отмечалось в 95,3% случаев еще до беременности, а достаточно заметная прибавка в весе – у 55,9% женщин. На этом фоне индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) превышал норму беременности на 209,5% ($P < 0,05$), свидетельствуя о выраженной инсулинорезистентности и нарушении углеводного обмена. В этой же группе отмечено увеличение концентрации лептина в плазме крови по сравнению с I группой на 159,6% ($P < 0,05$), указывая на наличие выраженной дисфункции метаболизма липидов. Следовательно, лептин играя существенную роль в самом процессе беременности, по-видимому, первоначально увеличивает свою концентрацию, способствуя поддержанию энергетического материнского метаболизма на адекватном уровне при ПЭ. Вероятно, поэтому, во время беременности у II группы концентрация лептина повышается непропорционально увеличению веса тела и объему жировой ткани. С другой стороны, у женщин с АО, беременность которых осложнилась ПЭ, увеличивается не только его концентрация, но и формируется качественно другой изомер лептина, который не способен обеспечить нормальный метаболизм и обменные процессы у плода во время беременности. Необходимо также отметить, что выявленные увеличенные концентрации лептина у II группы беременных, оказывали прямое повреждающее действие на тубулярный аппарат почек, подтверждающееся корреляционной взаимосвязью между β_2 -МГ_м и лептином ($r=0,75$ $P<0,05$). Следовательно, у этой категории женщин беременность сопровождается как увеличением жировой массы тела и характером ее распределения, так и нарушением регуляторно-приспособительных механизмов липидного обмена, оказывающего повреждающее действие на функцию почек.

Нарушение жирового и углеводного обмена, обнаруженные в 95,3% следует рассматривать как дезадаптацию липидного и углеводного обмена, в ответ на ПЭ, значительно осложняющие течение беременности, способствующие срыву адаптационных процессов энергетического метаболизма матери и плода. В этих условиях активация и сохранение резервных возможностей почек, является одним из важнейших механизмов адаптации организма женщины к изменившимся условиям их функционирования при развитии ПЭ.

Согласно результатам проведенных исследований выявлено, что у 93,7% беременных II группы, имелись выраженные нарушения тубулярной, осмотической и

гуморально-метаболической функции почек. На эти изменения указывали изменения секреторно-экскреторной функции почечных канальцев и ауторегуляции почечного кровообращения. Поэтому, с большой долей вероятности, можно говорить о том, что данные изменения связаны с ишемическим и вазоконстрикторным процессом тубулярного аппарата почек, сочетанными нарушениями жирового обмена, белковой дисфункции и коллоидно-онкотического гомеостаза. Ишемия почек увеличивала секрецию ренина, запуская каскад РААС. При этом запуск каскада РААС и, в частности, увеличение концентрации АГ-Ппл способствовало развитию и поддержанию генерализованного спазма микроциркуляторного русла, который в свою очередь приводит, как к прогрессированию почечной дисфункции, так и развитию инсулинорезистентности.

Следует отметить, что увеличение уровня ренина является одним из ключевых факторов активации РААС. Выявленную активность РААС, по-видимому, следует рассматривать как возможность данной гормональной оси, сбалансированно компенсировать натрийуретический эффект прогестерона в условиях ПЭ, и «попытаться» вернуть организм беременной в состояние физиологической гиперволемии, что подтверждалось корреляционным анализом связи альдостерона и скорости клубочковой фильтрации ($r=0,67$ $P < 0,05$). На этом фоне экскреция гормонов почками также претерпевала существенные изменения. Уровень кортизола_м, ангиотензина II мочи (АГ-Пм) и альдостерона_м в моче достоверно увеличивался. Следовательно, степень изменений функции почек находится в прямой зависимости от функциональных нарушений РААС. Это подтвердили результаты корреляционного анализа, выявив высокую корреляционную взаимосвязь между ренином и клиренсом свободной воды ($r=0,73$ $P < 0,05$), β_2 -МГ_м и АГ-Ппл ($r=0,76$ $P < 0,05$). Концентрация кортизола в плазме крови у этой категории беременных повышалась, на фоне которой наблюдалось увеличение содержания β_2 -МГ_{пл}. Достоверный характер зафиксированных изменений, указывал, на то, что активность РААС формировалась на фоне как системного воспалительного, так и стресс ответа.

Подводя итоги, можно отметить, что у женщин II группы, наряду с реакцией системного воспалительного ответа, РААС играет одну из центральных позиций, как в развитии почечных нарушений, так и их дальнейшем прогрессировании. Выявленные

нарушения РААС, системного воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции носят сочетанный характер, оказывающий существенное влияние на нарушение функционального состояния почек. Дезадаптацию гормонального метаболизма у женщин с АО, по всей вероятности, следует рассматривать как компенсаторно-приспособительную реакцию, направленную на возможность регуляции и поддержание нормального обмена веществ у плода в ответ на ПЭ.

Анализ проведённых результатов адаптационных возможностей системы кровообращения у беременных II группы выявил увеличение потребления кислорода миокардом, артериальную гипертензию, свидетельствуя о довольно значительной гипоксии миокарда, в условиях которой снижались компенсаторно-приспособительные механизмы кровообращения и появлялись признаки истощения ее адаптационно-энергетических резервов. При этом отмечена трансформация вегетативных реакций системы кровообращения, проявляющаяся в прогрессировании ваготонии по сравнению с I группой.

Указанные изменения на фоне активности РААС ухудшали системное и почечное кровообращение у этой категории женщин. Это подтверждалось высокой корреляционной взаимосвязью между скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), ангиотензином II плазмы (АГ-Ипл) и индексом функциональных изменений (ИФИ) ($r=0,69$ $P < 0,05$), СДД — ишемическим индексом (ИИ) — β_2 -МГ_м ($r=0,74$ $P < 0,05$).

Таким образом, у женщин II группы, дезрегуляция механизмов межсистемных и внутрисистемных взаимодействий и взаимосвязей системного и почечного кровообращения, способствует возникновению органной ишемии и гипоксии. Указанные изменения реакций кровообращения содействовали напряжению и истощению адаптационно-приспособительных возможностей почечного кровообращения, и значительного увеличения ее энергетических затрат в преддверии родов.

Анализируя результаты проведенных исследований фоновых значений адаптационных реакций у беременных II группы, следует отметить, что в их структуре, идентифицированы все типы адаптационных реакций, кроме переактивации: стресс, тренировка, спокойная и повышенная активация.

Было отмечено, что доля антистрессорных реакций у женщин составила лишь 13,9%. Величина кластера стресс реакций у этой категории женщин составляла большую часть ответа организма женщин на ПЭ, достигая в сумме 86,1% случаев. Идентификация реакции стресса выявила наличие как острой, так и хронической формы, которые распределились почти равномерно. Помимо стресса, развивались дисгармоничные реакции антистрессорного характера низких уровней реактивности, сопряженные с высокими энергозатратами и ослаблением резистентности. Следовательно, у данной категории беременных женщин на фоне ПЭ и ожирения, наблюдалось развитие перенапряжения и срыв адаптационных механизмов организма.

В этих условиях важную роль играет проведение дифференцированной подготовки, направленной на формирование как общей адаптационной реакции в целом, так и улучшение адаптационных возможностей почек, и сохранение резервных механизмов организма беременных перед родами.

Течение родов и послеродового периода у женщин во Па группе сопровождалось достаточно длительным периодом нахождения в АРО и послеродовой палате, свидетельствуя о менее компенсированном течении ПЭ на фоне АО. Использование дифференцированной подготовки во Пб группе способствовали более короткому сроку пребывания указанной категории женщин в стационаре.

Проведение различных вариантов подготовки разнообразно сказывалось и на перинатальных исходах в сравниваемых группах. Так новорожденные у женщин Па группы в раннем неонатальном периоде были в значительной степени подвержены кардио-респираторной депрессии, с развитием гипоксии и перинатальных поражений ЦНС (ППЦНС), нарушением периода адаптации. Напротив, использование дифференцированной подготовки у женщин Пб группы способствовало снижению у новорожденных частоты ППЦНС и улучшению ресурсов их адаптации.

Анализ антропометрических данных и липидного обмена во Па группе подтверждал, что базовая подготовка, с позиций ее влияния на липидный обмен, не была эффективна. А вот компенсирующие ее возможности в коррекции углеводного обмена беременных, с точки зрения срочной адаптации была достаточно результативна. Сохраняющийся при этом высокий уровень лептина, следует рассматривать как

компенсаторный механизм поддержания энергетического метаболизма беременных в ответ на ПЭ.

У женщин Пб группы оценка результатов исследования антропометрии и липидного обмена показала, что после дифференцированной подготовки отмечено уменьшение инсулинорезистентности. Этот факт свидетельствовал о значительном снижении потребности материнского организма в увеличении расхода энергии для поддержания беременности в ответ на ПЭ. Следовательно, данный вариант подготовки, с точки зрения воздействия ближайших результатов лечения на липидный обмен, был достаточно оптимизирован.

Заключая можно отметить, что у беременных Пб группы проведение дифференцированной подготовки способствовало значительной редукции дезадаптационных процессов углеводного и липидного обмена, обуславливая стабилизацию обеспечения энергетических потребностей беременных.

Результаты проведенных исследований после проведения базовой подготовки показали, что у 58% у беременных Па отмечено уменьшение проявлений гиповолемии, восстановление осмотической и тубулярной функции почек. Базовая терапия, в этой группе беременных усиливала водовыделительную функцию почек. Надо полагать, что проводимая подготовка способствовала поступлению белка в сосудистое русло, тем самым повышая КОД. У 42% этой категории женщин указанные изменения произошли частично.

Дифференцированная подготовка перед родами у Пб группы способствовала улучшению работы почек у 87,5% беременных. Нарушения ее осмотической и метаболической функции были выражены в меньшей степени, чем у женщин после базовой терапии. Восстанавливалась тубулярная функции почек, увеличивалась клубочковая фильтрация. Повышалась осмоляльность плазмы и мочи, минутный диурез, указывая на стабилизацию коллоидно-осмотического гомеостаза и оптимизацию почечного кровообращения.

Анализ результатов исследований показал, что базовая подготовка способствовала некоторому улучшению, дезадаптационных изменений гормонального метаболизма у женщин Па группы. Отмечено снижение концентрации ренина, уменьшение проявлений системного воспалительного ответа и эндотелиальной

дисфункции. Таким образом, следует признать, что базовая терапия, несомненно, оказывала достаточно позитивных эффект при подготовке этой категории женщин к родоразрешению.

Результаты проведенных исследований гормонального фона у женщин во Пб группе после проведения дифференцированной подготовки выявили существенные изменения изучаемых показателей. Отмечено выраженное снижение концентрации ренина, уменьшение проявлений системного воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции. Об этом свидетельствовала прямая корреляционная зависимость между уровнем $\beta 2$ -МГпл, и концентрацией ренина в плазме крови ($r=0,86$ $P <0,05$). На этом фоне достоверно снижалась и экскреция гормонов почками. Следовательно, снижение экскреции гормонов свидетельствовало с одной стороны о нормализации функции почек, с другой об уменьшении проявлений ПЭ и восстановлении экскреции гормонов, приближающейся к норме беременности. Также следует отметить, что, несмотря на то, что гормональный фон у женщин с ПЭССТ и АО нормализовался как после базовой, так и дифференцированной подготовки, сравнительный межгрупповой анализ показал достоверные отличия в сторону последней и, как следствие, снижение стресс-ответа беременных женщин в ответ на ПЭ во Пб группе.

Указанные положения подтверждало исследование кровообращения. Системная гемодинамика у беременных Па группы после базовой подготовки, и в частности, на используемый режим инфузии сернокислой магнезии, изменялась неоднозначно и не достигала желаемых результатов. Так несмотря на положительную динамику, и умеренную трансформацию метаболизма миокарда с «кислородного голодания» на процессы его реперфузии и уменьшение процессов тканевой гипоксии, исследуемые показатели указывали на недостаточно стойкий эффект проводимой подготовки. ИФИ и вегетативный индекс Кердо (ВИК), указывали на сохраняющуюся парасимпатикотонию и неудовлетворительную резерв адаптационных возможностей кровообращения.

У беременных Пб группы результаты исследований указывали на достаточно позитивную реакцию системы кровообращения. Заметные изменения гемодинамики, коррелировавшие с улучшением почечной функции в этой группе беременных, свидетельствовали об эффективности проводимой подготовки. Это подтверждалось как снижением и СДД на 18,5% ($P <0,05$), так и корреляцией между СДД и Ссг ($r = 0,92$ P

$<0,05$), подтверждая улучшение работы почечного кровотока. При этом ИФИ указывал на адаптацию кровообращения, снижаясь на 34,9% ($P<0,05$). Тип саморегуляции кровообращения (ТСК) приближался к исходным значениям, обеспечивая наиболее оптимальный сердечно-сосудистый вариант кровообращения. Таким образом, использование предложенной терапии у женщин Пб группы перед родами позволяет увеличить резервы кровообращения, способствуя ее перестройке и адаптации, обеспечивая более прогнозируемое родоразрешение у женщин с ПЭССТ АО.

В период завершения базовой подготовки у женщин Па группы структура общих неспецифических адаптационных реакций содержала все типы реакций. По сравнению с исходными значениями, на 15,9% снизилась частота развития реакций острого стресса. На 28,3% уменьшился кластер хронического стресса, который трансформировался как в реакцию острого стресса, так и в каждую из антистрессорных реакций с преобладанием реакции тренировки. Однако анализ вариации величины кластеров одноименных реакций до и после базовой подготовки свидетельствовал о том, что ее проведение в полной мере не снимает стрессового влияния ПЭ у женщин с АО. Результаты проведенных исследований у Пб группы показали, что после использования дифференцированной терапии у женщин перед родами было отмечено, снижение реакций острого и хронического стресса. Причем развитие реакции острого стресса снизилось на 23,3%, а выявляемость реакции хронической его формы – на 46% по отношению к исходным значениям. При этом закономерно увеличивалась доля антистрессорных реакций. При этом формировалась значительная часть кластера реакции тренировки, и спокойной активации. Межгрупповые отличия $K_{AC\setminus C}$ изменялись в 1,6 раза, что также определяло антистрессорное и адаптогенное преимущество этого вида подготовки. Таким образом, после проведения базовой и дифференцированной подготовки у беременных с ПЭССТ и АО перед родами вырабатывается повышение адаптивного потенциала за счет формирования реакций тренировки и спокойной активации. Однако степень выраженности антистрессорных изменений различна: в группе женщин $K_{AC\setminus C}$ превышает исходные значения после базовой подготовки в 2,5 раза, а после дифференцированной подготовки в 4 раза.

Заключая, можно отметить, что доминирование в структуре общих неспецифических адаптационных реакций, таких как нормотипы тренировки и

спокойной активации, сочетается с мобилизацией жирового и углеводного обмена, стабилизацией РААС, повышением эффективности кровообращения, способствуя улучшению функциональной активности почек, качества течения беременности и действенности лечения у женщин с ПЭССТ и АО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило сделать следующие **выводы**:

1. У женщин II группы, по отношению к I, угроза прерывания беременности и угрожающие преждевременные роды отмечались в 12,7 и 17,5% случаев соответственно. Аномалии родовой деятельности наблюдались в 4,8%, а частота кесарева сечения - в 23,7%.
2. У 95,3% II группы, регистрируются нарушения регуляторно-приспособительных механизмов углеводного и липидного обмена, выражающееся в повышении индекса НОМА-IR на 209,5%, увеличении концентрации лептина на 159,6%, оказывающих повреждающее действие на тубулярный аппарат почек.
3. У 93,7% с II группы отмечено нарушение осмотического и тубулярного аппарата почек, проявляющееся снижением C_{H_2O} на 76,9%, C_{Cr} на 47,3%, значительным повышением экскреции β_2 -МГ_м на 190,8%.
4. У беременных II группы выявлены нарушения, связанные с процессами ишемии и вазоконстрикции в тубулярном аппарате почек, находящиеся в прямой зависимости от степени истощения механизмов ауторегуляции РААС, подтверждающееся высокой корреляционной взаимосвязью между ренином и C_{H_2O} ($r=0,73$ $P<0,05$), β_2 -МГ_м и АГ-Шпл. ($r=0,76$ $P<0,05$).
5. У беременных с АО в ответ на ПЭ, увеличивается кластер стресс реакций на 86,1%, трансформируются адаптационно-компенсаторные механизмы липидного, углеводного и гормонального гомеостаза, системного и почечного кровообращения, с существенным усилением их энергетических затрат в преддверии родов, подтверждающаяся корреляционным анализом между C_{Cr} – АГ-Шпл-ИФИ ($r=0,69$ $P<0,05$), СДД—ИИ— β_2 -МГ_м ($r=0,74$ $P<0,05$), оказывающих негативное влияние на функциональный потенциал почек.

6. Использование общепринятой подготовки перед родоразрешением обеспечивает восстановление осмотической и тубулярной функции почек у 58% беременных ПА группы. Проведение дифференцированной подготовки способствовало улучшению функциональной активности почек у 87,5% беременных ПБ группы, качеству родоразрешения, доминированию адаптационных реакций тренировки и спокойной активации, сочетающемуся со стабилизацией жирового и углеводного обмена, РААС, повышению эффективности регуляции кровообращения.

Полученные результаты позволяют дать **практические рекомендации:**

1. В ходе лечебных мероприятий при подготовке беременных с ПЭССТ и АО к родоразрешению необходимо учитывать функциональный потенциал почек.
2. Предварительно, перед проведением подготовки, у беременных с ПЭССТ и АО надлежит определить осмотическую функцию почек и коллоидно-онкотическое давление (КОД).
3. Если у женщин с ПЭССТ и АО перед началом подготовки клиренс осмотически свободной воды $\leq 0,45$ мл/мин, а КОД ≤ 18 мм.рт.ст., следует вводить 25% раствор сернокислой магнезии шприцевым дозатором со скоростью 2,8 мл/ч (в дозе 0,75 мл/кг/сутки).
4. Указанные мероприятия позволяют перестроить и оптимизировать регуляторно-приспособительные механизмы кровообращения, гормонального фона, углеводного и жирового обмена у женщин с ПЭССТ и АО, обеспечивая у них уменьшение проявлений почечной дисфункции перед родоразрешением.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Туманян С.В., Туманян С.С. Влияние интенсивной терапии на функциональное состояние почек у беременных с ожирением и нефропатией // Материалы VI Всероссийского образовательного Конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии». – М., 2013. – С. 47-49.

2. Туманян С.С., Туманян С.В. Интенсивная терапия и функциональное состояние почек у женщин с преэклампсией и алиментарным ожирением // Материалы региональной научно-практической конференции с международным участием

«Малоинвазивная и бескровная хирургия – реальность XXI века». – Владикавказ, 2014. – С. 65-67.

3. Туманян С.С., Туманян С.В. Преэклампсия, функциональное состояние почек и интенсивная терапия у женщин с алиментарным ожирением // Вестник интенсивной терапии. – 2014. – №5. – С.107-110.

4. Рымашевский А.Н., Туманян С.С. III Функциональное состояние почек и магниезальная терапия у женщин с преэклампсией // Международная научно-практическая конференция «Теоретические и прикладные аспекты современной науки». – Белгород, 2014. – С. 165-167.

5. Туманян С.С., Рымашевский А.Н., Туманян С.В. Интенсивная терапия и функциональное состояние почек у женщин с преэклампсией // Первый конгресс Анестезиологов и реаниматологов Юга России «Безопасность больных в анестезиологии-реаниматологии, высокотехнологичные и инновационные методы интенсивной терапии». – Ростов-на-Дону, 2014г. – С. 122-123.

6. Туманян С.С., Туманян С.В., Рымашевский А.Н. Предикторы почечной дисфункции и возможности интенсивной коррекции у женщин с преэклампсией и алиментарным ожирением // Журнал Анестезиология и реаниматология. – 2015. – №1. – С.42-44.

7. Туманян С.С., Рымашевский А.Н., Туманян С.В. Сернокислая магnezия. Новые подходы к коррекции почечной дисфункции у женщин с преэклампсией // Врач-аспирант. – 2015. – №2 (69). – С.30-34.

8. Туманян С.С., Рымашевский А.Н., Туманян С.В., Келлер О.В. Преэклампсия у женщин с алиментарным ожирением и терапия почечной дисфункции перед родоразрешением // Медицинский вестник юга России. – 2015. – №3. – С.104-107.

9. Туманян С.С., Рымашевский А.Н., Туманян С.В. Реакции адаптации вегетативной нервной системы, кровообращения и почек у женщин с преэклампсией, как критерии эффективности терапии // Врач-аспирант. – 2015. – № 3.1(70). – С.205-212.

10. Туманян С.С. Адаптационные ресурсы у женщин с преэклампсией. Возможности терапии // Сборник 2-й Итоговой научной сессии молодых ученых РостГМУ. – Ростов-на-Дону, 2015г. – С. 140-141.

11. Туманян С.С., Рымашевский А.Н., Туманян С.В. Способ лечения преэклампсии средней степени тяжести у женщин с алиментарным ожирением / Патент РФ на изобретение № 2549668. Опубл.: 27.04.2015г.

ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ-Ппл – ангиотензина II плазмы

АГ-Пм – ангиотензина II мочи

ВИК -вегетативный индекс Кердо

ГЭК – гидроксипропилированный крахмал

ИИ – ишемический индекс

ИФИ – индекс функциональных изменений

КОД – коллоидно-онкотическое давление

К_к – концентрационный коэффициент

МОЖТ – масса общей жировой ткани

ППЦНС – перинатальные поражения центральной нервной системы

ПЭССТ – преэклампсия средней степени тяжести

ПЭССТ АО – преэклампсия средней степени тяжести с алиментарным ожирением

СДД – среднее динамическое давления

ТСК – тип саморегуляции кровообращения

β_2 -МГпл – β_2 –микроглобулин плазмы крови

β_2 -МГм – β_2 –микроглобулин мочи

Ссг – скорость клубочковой фильтрации

С_{н2о} – клиренс осмотически свободной воды

Сосм – клиренс осмолярности

НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности