

## ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ МАТКИ

Каримова Ф.Д., Раджабова З.А., Рахманова И.И.

Кафедра Акушерства и гинекологии

Центр Развития повышения квалификации медицинских работников

**Аннотация:** В статье представлены современные возможности диагностики нарушений микроциркуляции матки. Представлен комплекс фармакологической коррекции гипоксических изменений микроциркуляции и протекции прогестерона для оптимизации процессов прегравидарной подготовки.

Кровоснабжение матки, анатомические особенности внеорганного кровоснабжения изучены довольно подробно, даны детальные описания топографии артериальных и венозных стволов, межсосудистых анастомозов, в течение полового цикла и при беременности [5, 7]. Однако внутриорганное кровеносное русло матки несравненно реже становится предметом исследований. Малочисленны и противоречивы сведения по микроциркуляторному руслу органа, тогда как именно микроциркуляторное русло реализует важнейшую функцию кровеносной системы – доставку к тканям питательных веществ и разгрузку их от метаболитов. Основным звеном во внутриорганном перераспределении потоков крови и создании необходимых условий для взаимоотношений между кровью и тканью служит МЦР. В функциональном отношении в матке можно выделить три взаимосвязанных звена системы микроциркуляции: 1) притока и распределения крови (артериолы и прекапилляры); 2) обмена (капилляры); 3) дренажнодепонирующее звено (посткапилляры, венулы). Безусловно, центральное место в этой системе занимают капилляры, которые осуществляют все сложнейшие и тончайшие процессы обмена веществ между кровью и тканью [4, 8]. Структурная организация внутриорганной кровеносной сети матки исследована нами с использованием методов биомикроскопии, а также на срезах после окраски их гематоксилинэозином. В прекапиллярных артериолах (прекапилляры, терминальные артериолы, метартериолы) имеются гладкомышечные клетки, которые либо контактируют между собой – обычно в проксимальных сегментах сосуда, либо, чаще в дистальных его сегментах, находятся на некотором расстоянии друг от друга.

Для матки характерен сетевой тип строения МЦР. Обычно он сопутствует только тем органам, чья работа отличается резкими колебаниями функциональной нагрузки. К таким органам в полной мере можно отнести и матку, деятельность которой тесно связана с уровнем овариальных гормонов в крови, значительно меняющимся в процессе полового цикла, резко усиливающимся во время беременности и родов [5, 7]. Сетевой тип строения кровеносного русла матки способствует поддержанию адекватной микроциркуляции в различных условиях жизнедеятельности. Более того, органоспецифические признаки кровообращения матки (асинхронность кровотока в сосудах, сложный вазомотивный характер гемодинамики, постоянные изменения числа функционирующих капилляров) также могут быть реализованы лишь при сетевом типе МЦР. Для создания оптимального взаимодействия между кровью и рабочими элементами органа необходимо, чтобы в гемодинамическом отношении система микроциркуляции отвечала определенным требованиям. Во первых, обладала механизмами для создания равных возможностей функционирования многочисленным капиллярам. Во вторых, могла реализовать высокую надежность микроциркуляции особенно на уровне капиллярного звена. В третьих, могла обеспечить высокоэффективный обмен веществ между кровью и тканью в различных условиях жизнедеятельности. В четвертых, имела приспособительные механизмы для быстрых изменений кровотока в отдельных участках органа. Что абсолютно невозможно без определенных условий.

Изучение газообразных посредников – оксида азота (NO), монооксида углерода (CO) и сероводорода ( $H_2S$ ) – в генеративных и сосудистых компонентах женской половой системы началось сравнительно недавно. Но уже первые работы позволили рассматривать эти сигнальные молекулы в качестве важных регуляторных механизмов в женской репродуктивной системе [3, 6, 8]. Первым газотрансмиттером, идентифицированным в женских половых органах, был оксид азота, который считается одной из наиболее важных сигнальных молекул, участвующих во множестве физиологических и патологических процессов в репродуктивной системе. Вазоцептивная функция этого газа изучена лучше других газотрансмиттеров. Установлено, что он участвует в регуляции таких сложных процессов, как вазодилатация, агрегация тромбоцитов, проницаемость капилляров [4, 6, 10]. Оксид азота препятствует адгезии циркулирующих тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию, тормозит клеточную пролиферацию, задерживая образование неоинтимы и утолщение сосудистой стенки, за счет чего оказывает антиатеросклеротическое действие снижает риск повышенной ломкости сосудистой стенки.

В репродуктивных органах у женщин выделены все три изоформы NOS, однако в большинстве структур оксид азота синтезируется при помощи eNOS. Наличие eNOS установлено в миометрии, где оксид азота контролирует тонус матки во время беременности и родов. Предполагается, что в матке eNOS опосредует действие рецепторов эстрадиола и прогестерона. Оксид азота играет роль основного вазодилататора, препятствующего тоническому сокращению приносящих сосудов матки. Его эффекты зависят от концентрации и места образования, степени диффузии через сосудистую стенку, способности взаимодействовать с кислородными радикалами и т.д. В артериях определяются два уровня секреции этого газа: базальный, когда в нормально функционирующем эндотелии постоянно высвобождается небольшое количество оксида азота для поддержания кровеносных сосудов в состоянии некоторой дилатации и обеспечения неадгезивности эндотелия. Действует оксид азота очень быстро. Образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) происходит через 5 с, а начало расслабления гладких мышц – через 10 с, но NO химически нестабилен. В сосудистом эндотелии он представляет собой короткоживущий (не более 1 с) вазоактивный субстрат, который играет ключевую роль в эндотелийзависимой релаксации, снижении миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, ингибировании адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию и окислении липопротеинов низкой плотности [3, 5]. Есть основания полагать, что регуляция тонуса сосудов осуществляется в тесном взаимодействии всех трех рассмотренных выше газотрансмиттеров, которые могут модулировать активность друг друга. Молекулы CO и NO имеют несомненное функциональное сходство, хотя вазомоторный эффект CO слабее, чем NO и H<sub>2</sub>S. CO продуцирующие ферменты, так же как eNOS, локализованы в эндотелии артериальных сосудов матки и через него способны влиять на сократительные клетки артерий. Монооксид углерода и оксид азота активируют растворимую гуанилатциклазу, что ведет к многократному увеличению концентрации цГМФ, хотя эта способность у CO почти в 30 раз ниже, чем у NO.

Несмотря на то, что физиологическое значение и механизмы вазомоторного действия газотрансмиттеров во многом близки, их нельзя назвать полными синергистами, так как в ряде случаев они подавляют активность друг друга, а их эффекты на одни и те же тканевые мишени нередко различаются.

В заключение можно сказать, что приведенные материалы, с одной стороны, подчеркивают значимость NO, CO и H<sub>2</sub>S в регуляции сократимости гладких мышц сосудов и проницаемости капилляров, с другой – указывают на необходимость комплексного подхода к изучению этой проблемы. По-видимому, приспособление МЦР матки к постоянно меняющимся условиям работы органа обеспечивается регуляторными механизмами, действующими опосредованно, путем изменения просвета приносящих и выносящих сосудов, или непосредственно через

структурные элементы стенки сосудов, преимущественно эндотелий, в реализации функций которого немаловажная роль принадлежит газотрансмиттерам.

Учитывая высокое значение изменений микроциркуляторного обеспечения матки во время беременности, влияния МЦК в обеспеченности миометрия нами предложена методика прегравидарной подготовки с целью реабилитации органа и адекватной реакции на предстоящую гестацию.

В исследование вошли 82 пациентки с невынашиванием беременности контрольную группу составили 50 здоровых женщин. Все пациентки были сопоставимы по возрасту, средний возраст составил  $25 \pm 1,5$  лет.

В основной группе за 3-5 месяцев до предстоящей беременности была начата комплексная терапия включавшая назначение микронизированного прогестерона Инжеста в дозировке 100 мг один раз в день с 16 по 26 день менструального цикла. В качестве цитопротектора, с выраженным антигипоксическим эффектом нами назначался Тивортин (Юрия-Фарм) вне зависимости от менструального цикла, начальная дозировка 100 мл в/в капельно в течении 10 дней с дальнейшим пероральным применением Тивортина аспартат (Юрия-фарм) по 10 мл x 2 раза в день во время еды. Длительность приема препаратов составляла 3-5 месяцев.

Во время приема комплекса прегравидарной подготовки никаких побочных явлений, неудобств приема препаратов со стороны пациентов выявлено небыло. По результатам назначения у 66 пациенток основной группы беременность наступила на 3 месяце прегравидарной подготовки, у остальных 16 пациенток беременность наступила на 5 курсе прегравидарной подготовки. Следует отметить, что после наступления беременности, нами рекомендовано продолжение приема прогестерона и Тивортина до срока 12 недель гестации.

Как показало исследование, у 47 пациенток основной группы беременность протекала без осложнений и роды произошли в доношенном сроке, у 35 пациенток отмечались признаки угрозы прерывания беременности в различные сроки, что потребовало назначения дополнительных доз прогестерона Инжеста 200 мг x 2 раза в день, и повторного назначения Тивортин по предложенной схеме. Все пациентки основной группы были родорешены в срок.

Интерес данного исследования представляли особенности родов, послеродового периода и состояние новорожденных родильниц основной группы в сравнительном аспекте с данными у беременных и рожениц в группе контроля.

Показатели	Основная группа п=82		Контроль п=50	
	абс	%	абс	%
Спонтанная родовая деятельность	68	82,2%	29	58
Дородовое излитие о/п вод	12	14,6	19	38
Индукция родов	7	8,5	14	28
Оперативное подоразрешение	2	2,4	7	14
Длительность родов (часы)	8±1,3		8±2,8	
Массо-ростовой индекс Кетле	58,6±3,4		60±3,3	
Оценка по Апгар	8-9 Б		7-7 Б	
Осложнения раннего п/рп	8	9,7	15	30
Кровопотеря (мл)	320±50		450±150	
ПРП	-	-	11	22

Так спонтанная родовая деятельность развилась у большинства беременных основной группы, что составило 82,2%, тогда как в контрольной группе данный



показатель был сравнительно ниже 58%, что потребовало дополнительной индукции родовой деятельности утеротониками в 28%. Дородовое излитие околоплодных вод как фактор аномалий родовой деятельности отмечен в 14,6% родильниц в основной и в 38% случаев в группе контроля. Стоит отметить, что в 2 случаях (2,4%) в основной группе родоразрешение произведено оперативным путем, показаниями явились рубец на матке и категорический отказ женщин от самостоятельного родоразрешения, в контрольной группе оперативные роды произошли в 7 случаях (14%), причем показаниями явились чрезмерно-бурная родовая деятельность с угрозой разрыва матки 1 случай и дисстресс плода в родах в 6 случаях. Средняя продолжительность самостоятельных родов составила в среднем 8-9 часов в обеих группах, массо-ростовой коэффициент новорожденных составил в среднем 58-65, что в принципе не имело групповых различий. Анализ течения послеродового периода показал, что кровотечения раннего послеродового периода отмечены в 8 (9,7%) случаях в основной и 15 (30%) группе контроля. В структуре осложнений в основной группе кровотечение обусловлено разрывом промежности в 6 случаях и задержкой плаценты в 2 случаях, что удалось быстро купировать, что сказалось на общей кровопотере  $320 \pm 50$  мл, тогда как в контрольной группе в основном кровотечения раннего послеродового периода были по причине гипотонии матки 9 случаев, в 4 случаях отмечен дефект последа и в 2 случаях разрыв промежности, кровопотеря в среднем составила  $450 \pm 150$  мл, что в отдельных случаях потребовало дополнительного восполнения ОЦК. В послеродовом периоде осложнения в виде субинволюции матки отмечены у 11 (22%) родильниц контрольной группы, тогда как в основной группе данного осложнения выявлено не было.

Все пациентки основной группы были выписаны домой в удовлетворительном состоянии на 4-5 сутки.

Таким образом проведенное исследование позволяет сделать вывод о целесообразности реабилитационной терапии микроциркуляции матки в прегравидарный период, за 3-5 месяцев до наступления беременности. Микронизированный прогестерон Инжеста позволит оптимизировать состояние эндометрия, нормальную имплантацию и развитие плодного яйца, снизить риск повторной потери беременности, Тивортин в свою очередь обладая мембраностабилизирующим, антигипоксическим эффектом способствует адекватному обеспечению микроциркуляторного русла эндо и миометрия, что способствует оксигенации гладкой мускулатуры матки и нормализует контрактильную функцию мышечного аппарата во время родов и оптимизирует инволютивные процессы миометрия в послеродовом периоде. Общий потенциал применения комплекса терапии реабилитации матки еще в прегравидарном периоде позволит значительно снизить показатели преждевременных родов и послеродовых кровотечений.

В заключение можно сказать, что приведенные материалы, с одной стороны, подчеркивают значимость NO, CO и H<sub>2</sub>S в регуляции сократимости гладких мышц сосудов и проницаемости капилляров, с другой – указывают на необходимость комплексного подхода к изучению этой проблемы. По-видимому, приспособление МЦР матки к постоянно меняющимся условиям работы органа обеспечивается регуляторными механизмами, действующими опосредованно, путем изменения просвета приносящих и выносящих сосудов, или непосредственно через структурные элементы стенки сосудов, преимущественно эндотелий, в реализации функций которого немаловажная роль принадлежит газотрансмиттерам.

#### Литература:

1. Афанасьев А.А., Черток В.М. Использование автоматизированной системы анализа изображений ALLEGRO-MC для количественной биомикроскопии микроциркуляторного русла // Тихоокеанский медицинский журнал. 2004. № 2. С. 82–86. Afanasiev A.A., Chertok V.M. Application of automated system of image analysis AllegroMC for quantitative biomicroscopy of micro-circulatory channel // Pacific Medical Journal. 2004. No. 2. P. 82–86.
2. Гецова В.М. Проницаемость барьеров матки и плаценты для серотонина и флуоресцина натрия: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 1972. 19 с.
3. Гусакова С.В., Ковалев И.В., Смаглий Л.В. [и др.]. Газовая сигнализация в клетках млекопитающих // Успехи физиологических наук. 2015. Т. 46, № 4. С. 53–73.
4. Козлов В.И. Капилляроскопия в клинической практике. М.: Практическая медицина, 2015. 232 с.
5. Коков Л.С., Ситкин И.И., Самойлова Т.Е. Артериальное кровоснабжение матки и ее придатков в норме, в различные возрастные периоды и при патологических состояниях применительно к эндоваскулярной окклюзии маточной артерии // Гинекология. 2004. Т. 6, № 5. С. 259–262.
6. Tropea T., De Francesco E.M., Rigracciolo D. [et al.]. Pregnancy Augments G Protein Estrogen Receptor (GPER) Induced Vasodilation in Rat Uterine Arteries via the Nitric Oxide - cGMP Signaling Pathway // PLoS One. 2015. Vol. 10, No. 11. P. e0141997.
7. Väisänen-Tommiska M., Butzow R., Ylikorkala O., Mikkola T.S. Mifepristone-induced nitric oxide release and expression of nitric oxide synthases in the human cervix during early pregnancy // Hum. Reprod. 2006. Vol. 21, No. 8. P. 2180–2184.
8. Wang H., Wang A.X., Aylor K. [et al.]. Nitric oxide directly promotes vascular endothelial insulin transport // Diabetes. 2013. Vol. 62, No. 12. P. 4030–4042.
9. Woidacki K., Jensen F., Zenclessen A.C. Mast cells as novel mediators of reproductive processes // Front. Immunol. 2013. Vol. 4. P. 29–36.