

УДК 618.3-06-009.24-07:575

DOI: 10.55359/2782-3296.2023.45.20.015

ПОЛИОРГАННЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ – НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Джоджуа Т.В., Говоруха И.Т.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет
имени М. Горького» МЗ РФ, г. Донецк

Актуальность. Основной особенностью синдрома полиорганных нарушений у пациенток с преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии является неудержимость процесса повреждения жизненно-важных органов от утраты их способности к поддержанию жизненных функций до структурных органических повреждений, что создает необходимость в формировании нового направления интенсивной терапии – профилактики прогрессирования полиорганных нарушений.

Цель работы заключалась в улучшении результатов интенсивной терапии пациенток с преэклампсией наложившейся на хроническую гипертензию путем профилактики полиорганных нарушений на основании уточнения механизмов их формирования.

Материал и методы. Наблюдали 88 (16,73%) пациенток с дисфункцией вегетативной нервной системы (ВСД) и 102 (19,39%) беременные, у которых ПЭ развилась на фоне гипертонической болезни (ГБ). В качестве базисного гипотензивного препарата использовался допегит - 2-4 г/сут. Наряду с этим применяли антагонисты кальция (нифедипин по 5-10 мг через рот, коринфар ретард по 20-40 мг/сут.). Для выявления мутаций (полиморфизмов) анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» производства НПФ «Литех» (Москва, Россия). Анализ полиморфных ДНК-локусов осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК с последующей электрофоретической детекцией.

Результаты. Были установлены три генотипа: два гомозиготных, один по аллелю D, другой по аллелю I, и гетерозиготный по обоим аллелям D и I. Отличительными особенностями генетических характеристик беременных с ПЭ, является наименьшая концентрация генотипа I/I ACE (12,90%) в сравнении с женщинами контрольной группы (30,00%), этот генотип выступает протективным фактором развития ПЭ. Наибольшая частота генотипа D/D имела место в (51,60%), в контрольной группе (26,70%). Прогнозирование неблагоприятного течения беременности можно ожидать у женщин с генетическим маркером D ACE.

Выводы. Применение разработанной индивидуально ориентированной технологии диагностики и интенсивной терапии полиорганных нарушений у больных преэклампсией, наложившейся на хроническую гипертензию, позволила снизить материнскую смертность с 1,8 % до 0,68 %, сократить продолжительность регресса СПОН с 12 до 3 суток и продолжительность ИВЛ с 3-4 суток до 2 часов.

Ключевые слова: преэклампсия, хроническая гипертензия, профилактика полиорганных нарушений, генетика

MULTIPLE ORGAN DISORDERS IN PATIENTS WITH PREECLAMPSIA – A NEW DIRECTION OF INTENSIVE CARE

Jojua T.V., Govorukha I.T.

Federal state Budgetary Educational Institution of Higher Education «Donetsk State Medical University named after M. Gorky», Donetsk

Topicality. The main feature of the syndrome of multiple organ disorders in patients with preeclampsia against the background of extragenital pathology is the irrepressibility of the process of damage to vital organs from the loss of their ability to maintain vital functions to structural organ damage, which creates the need for the formation of a new direction of intensive care - the prevention of the progression of multiple organ disorders.

The aim of the work was to improve the results of intensive care of patients with preeclampsia superimposed on chronic hypertension by preventing multiple organ disorders based on clarifying the mechanisms of their formation.

Material and methods. There were 88 (16.73%) patients with dysfunction of the autonomic nervous system (VVD) and 102 (19.39%) pregnant women who developed PE against the background of hypertension (GB). As a basic antihypertensive drug, dopegit was used - 2-4 g / day. Along with this, calcium antagonists were used (nifedipine 5-10 mg by mouth, corinfar retard 20-40 mg / day). To detect mutations (polymorphisms), genomic DNA isolated from whole blood leukocytes using the DNA-Express-Blood reagent manufactured by SPF Litech (Moscow, Russia) was analyzed. The analysis of polymorphic DNA loci was carried out by polymerase chain reaction (PCR) of DNA synthesis followed by electrophoretic detection.

Outcomes. Threegenotypes have been established: two homozygous, one for allele D, the other for allele I, and heterozygous for both alleles D and I. Distinctive features of the genetic characteristics of pregnant women with PE are the lowest concentration of the I/I ACE genotype (12.90%) compared to women in the control group (30.00%), this genotype acts as a protective factor in the development of PE. The highest frequency of the D/D genotype took place in (51.60%), in the control group (26.70%). Prediction of an unfavorable course of pregnancy can be expected in women with the genetic marker D ACE.

Conclusions. The use of individually developed technology and diagnostics and intensive care of multiple organ disorders in patients with preeclampsia, superimposed on chronic hypertension, made it possible to reduce maternal mortality from 1.8% to 0.68%, reduce the duration of SPON regression from 12 to 3 days and the duration of mechanical ventilation from 3-4 days to 2 hours.

Keywords: *preeclampsia, chronic hypertension, prevention of multiple organ disorders, genetics*

АКТУАЛЬНОСТЬ И ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Преэклампсия развивается у 6-12% здоровых беременных и у 20-80% беременных на фоне экстрагенитальной патологии [1,2]. В основе формирования полиорганных нарушений лежат типовые процессы поражения органов и тканей

агрессивными медиаторами критического состояния, а иницирующий фактор, запускающий выброс медиаторов системного воспалительного ответа у пациенток с преэклампсией может иметь различные механизмы, в том числе их сочетание: генетические, ишемически-реперфузионные, инфекционные,

аутоиммунные [3-7]. Основной особенностью синдрома полиорганного нарушения у пациенток с преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии является неустойчивость процесса повреждения жизненно-важных органов от утраты их способности к поддержанию жизненных функций до структурных органических повреждений, что создает необходимость в формировании нового направления интенсивной терапии – профилактики прогрессирования полиорганного нарушения [8-14].

Цель работы заключалась в улучшении результатов интенсивной терапии пациенток с преэклампсией на хроническую гипертензию путем профилактики полиорганного нарушения на основании уточнения механизмов их формирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 915 беременных с гипертензией и/или протеинурией. В процессе обследования были сформированы группа сравнения (233 беременные) (2 группа - традиционный подход к диагностике, анестезии и ИТ) и основная группа (293 беременные) (1 группа - применялась разработанная нами программа профилактики полиорганного нарушения). В зависимости от вида экстрагенитальной патологии или осложнения беременности пациентки основной группы и группы сравнения были стратифицированы на 11 подгрупп. Кроме того, была обследована группа соматически здоровых беременных из 38 человек, которая составила контрольную группу (3 группа). Наблюдали 88 (16,73%) пациенток с дисфункцией вегетативной нервной системы (ВСД) и 102 (19,39%) беременные, у которых ПЭ развилась на фоне гипертонической болезни (ГБ). В качестве базисного гипотензивного препарата использовался допегит - 2-4 г/сут. Наряду с этим применяли антагонисты кальция (нифедипин по 5-10 мг через рот или под язык, коринфар ретард по 20-40 мг/сут.). Задержку внутриутробного развития плода на 2-3

недели наблюдали у 28 беременных в 1 группе и у 31 беременной во второй группе.

Для выявления мутаций (полиморфизмов) анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» производства НПФ «Литех» (Москва, Россия). В работе были использованы диагностические тест-системы «SNP-экспресс»: «Инсерции/делеции Alu-элемента в гене ангиотензин I – превращающего фермента ACE Alu Ins/Del I>D» и «Мутация-1 синтазы окиси азота 3 (NOS3 C786T)» с двумя парами аллель-специфичных праймеров, разработанные НПФ «Литех» (Москва, Россия). Анализ полиморфных ДНК-локусов осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК с последующей электрофоретической детекцией.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica For Windows 7.0». Все количественные величины представлены в виде $M \pm sd$ (средняя арифметическая \pm стандартное отклонение); Me (медиана), $Min - Max$ (минимальное – максимальное значение). При – сравнении зависимых или независимых групп по одному признаку были использованы методы непараметрической статистики Манн-Уитни, Крускала-Уоллиса, Вилкоксона. Для оценки влияния определенных факторов на развитие клинических событий были использованы расчеты отношения рисков – (RR) и шансов – (OR) развития событий, абсолютного и относительного риска развития событий в пределах 95 % доверительного интервала (ДИ). Для оценки эффективности лечения использованы вычисления снижения абсолютного риска – (ARR) развития события. Полученные результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Причины развития ПЭ зависят от многих факторов и до конца не изучены. В результате проведенного генетического

исследования у больных с ПЭ были установлены три генотипа: два гомозиготных, один по аллелю D, другой по аллелю I, и гетерозиготный по обоим аллелям D и I. Отличительными особенностями генетических характеристик беременных с ПЭ, является наименьшая концентрация генотипа I/I

ACE (12,90%) в сравнении с женщинами контрольной группы (30,00%), этот генотип выступает протективным фактором развития ПЭ. Наибольшая частота генотипа D/D имела место в (51,60%), в контрольной группе (26,70%) (табл.).

Таблица
Результаты проведенного генетического исследования у больных с ПЭ

Генотипы	Случаи (n=62)		Контроль (n=30)		P (F)	OR	95% ДИ	χ^2 df P (χ^2)
	n	%	n	%				
I/I	8	12,9	9	30,0	0,034	0,346	0,118-1,015	6,4
I/D	22	35,5	13	43,3	0,138	0,719	0,295-1,751	2
D/D	30	51,6	8	26,7	0,014	2,933	1,134-7,586	0,04

Полученные результаты свидетельствуют о важном патогенетическом значении генетического маркера I/D ACE в формировании артериальной гипертензии, одного из ведущих симптомов ПЭ. У беременных, имеющих в генотипе высокопродуктивный аллель D (генотипы D/D и I/D), уровень систолического АД 160 ± 15 мм рт. ст., диастолического 95 ± 10 мм рт. ст., статистически ($p \leq 0,05$) достоверно выше аналогичных показателей пациенток с низкопродуктивным генотипом I/I ACE: систолического АД 120 ± 10 мм рт. ст. и диастолического АД 80 ± 10 мм рт. ст.

Проведенные исследования выявили, что генетический маркер I/D ACE ассоциирован с уровнем протеинурии и содержанием креатинина плазмы у беременных. Пациентки с генотипом D/D ACE отличались более высоким содержанием белка в моче ($3,0 \pm 0,7$) г/л, по сравнению ($p=0,003$) с беременными с генотипом I/I ACE ($1,4 \pm 0,3$). Уровень креатинина у женщин с генотипом D/D ACE составлял ($240,8 \pm 64,2$) мкмоль/л, что статистически ($p=0,002$) достоверно выше аналогичного показателя беременных с генотипом I/I ACE ($148,3 \pm 42,4$) мкмоль/л.

В патогенезе артериальной гипертензии ПЭ увеличение активности ренин-ангиотензиновой системы и развивающаяся стойкая вазоконстрикция является одним из ведущих звеньев патогенеза. Прогнозирование неблагоприятного течения беременности можно ожидать у женщин с генетическим маркером D ACE.

ВЫВОДЫ

Разработана индивидуально ориентированная технология диагностики и интенсивной терапии полиорганной патологии у больных преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии, которая включала: тестирование генов предрасположенности, диагностику и компенсацию экстрагенитальной патологии, диагностику тяжести полиорганной патологии и своевременное родоразрешение. Это позволило снизить материнскую смертность с 1,8 % до 0,68 %, интранатальную смертность в 5,2 раза, раннюю неонатальную смертность в 1,6 раза, увеличить срок безопасной протекции беременности с 3 до 11 суток, сократить продолжительность регресса

СПОН с 12 до 3 суток и продолжительность ИВЛ с 3-4 суток до 2 часов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ворожищева А. Ю. Генетические факторы развития преэклампсии в популяциях различного этнического происхождения: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.02.07 / Ворожищева Анна Юрьевна. – Томск, 2014. – 24 с.

2. Преэклампсия: руководство / под ред. Г. Т. Сухих, Л. Е. Мурашко. – М.: GEOTAR-медиа, 2010. – 576 с.

3. Радьков О. В. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза, клиники, профилактики и лечения артериальной гипертонии у беременных: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01: 14.03.03 / Радьков Олег Валентинович. – М., 2012. – 48 с.

4. Arngrimsson R. Evidence for a familial pregnancy-induced hypertension locus in the eNOS-gene region / R. Arngrimsson, C. Hayward, S. Nadaud // *Am. J. Hum. Genet.* – 1997. – Vol. 61. – P. 354–362.

5. Фетисова И.Н., Панова И.А., Рокотянская Е.А., Ратникова С.Ю., Смирнова Е.В., Фетисов Н.С. Генетические факторы развития преэклампсии // *Вестник ИвГМА.* 2015. №3. С. р. 13-16. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-factory-razvitiya-preeklampsii> (дата обращения: 08.06.2023).

6. Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Страмбовская Н.Н. Молекулярно-генетические предикторы осложнений беременности у молодых здоровых женщин. *Дальневосточный мед. журн.* 2015; 3:29–30.

7. Haram K, Mortensen JH, Nagy B. Genetic aspects of preeclampsia and the HELLP syndrome. *J Pregnancy* 2014; 2014: 910751. DOI:10.1155/2014/910751.

8. Liao X, Wang W, Zeng Z et al. Association of alpha-ADD1 Gene and hypertension Risk: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit* 2015; 21:1634–41. DOI: 10.12659/MSM.893191.

9. Vamsi UM, Swapna N, Padma G et al. Haplotype association and synergistic effect of human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms causing susceptibility to essential hypertension in Indian patients. *Clin Exp Hypertens* 2016; 38 (8): 659–65. DOI:10.1080/10641963.2016.1200595.

10. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предикативной медицины. Под ред. В.С.Баранова. СПб.: Н-Л, 2009.

11. Al-Mutawa J. Interaction with angiotensin-converting enzyme-encoding gene in female infertility: Insertion and deletion polymorphism studies. *Saudi J Biol Sci* 2018; 25 (8): 1617–21. DOI: 10.1016/j.sjbs.2016.06.003.

12. Bahado-Singh R, Poon LC, Yilmaz A et al. Integrated Proteomic and Metabolomic prediction of Term Preeclampsia. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 16189. DOI: 10.1038/s41598-017-15882-9.

13. Moon JY, Moon MH, Kim KT et al. Cytochrome P450-mediated metabolic alterations in preeclampsia evaluated by quantitative steroid signatures. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 139: 182–91. DOI:10.1016/j.jsbmb.2013.02.014.

14. Ma L, Fan P, Liu XH et al. Interaction between GNB3 C825T and ACE I/D polymorphisms in pre-eclampsia. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2015; 46 (1): 118–22.

REFERENCES

1. Vorozhishcheva, A. YU. Geneticheskie faktory razvitiya preeklampsii v populyacijah razlichnogo etnicheskogo proiskhozhdeniya [Genetic factors of preeclampsia development in populations of different ethnic origin]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 03.02.07 / Vorozhishcheva Anna YUr'evna. – Tomsk, 2014. – 24 s.

2. Preeklampsiya [Preeclampsia]: rukovodstvo / pod red. G. T. Suhih, L. E. Murashko. – M.: GEOTAR-media, 2010. – 576 s.

3. Rad'kov, O. V. Molekulyarno-geneticheskie aspekty patogeneza, kliniki,

profilaktiki i lecheniya arterial'noj gipertonii u beremennyh [Molecular and genetic aspects of pathogenesis, clinic, prevention and treatment of arterial hypertension in pregnant women]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk: 14.01.01: 14.03.03 / Rad'kov Oleg Valentinovich. – M., 2012. – 48 s.

4. Arngrimsson, R. Evidence for a familial pregnancy-induced hypertension locus in the eNOS-gene region / R. Arngrimsson, C. Hayward, S. Nadaud // *Am. J. Hum. Genet.* – 1997. – Vol. 61. – P. 354–362.

5. Fetisova I.N., Panova I.A., Rokotyanskaya E.A., Ratnikova S.Yu., Smirnova E.V., Fetisov N.S. Geneticheskie faktory razvitiya preeklampsii [Genetic factors of preeclampsia development] // *Vestnik IvGMA.* 2015. №3, p. 13-16. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-faktory-razvitiya-preeklampsii> (data obrashheniya: 08.06.2023).

6. Frolova N.I., Belokrinickaya T.E., Strambovskaya N.N. Molekulyarno-geneticheskie prediktory oslozhenij beremennosti u molodyh zdorovyh zhenshchin [Molecular genetic predictors of pregnancy complications in young healthy women]. *Dal'nevostochnyj med. zhurn.* 2015; 3:29–30.

7. Haram K, Mortensen JH, Nagy B. Genetic aspects of preeclampsia and the HELLP syndrome. *J Pregnancy* 2014; 2014: 910751. DOI:10.1155/2014/910751.

8. Liao X, Wang W, Zeng Z et al. Association of alpha-ADD1 Gene and hypertension Risk: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit* 2015; 21:1634–41. DOI: 10.12659/MSM.893191.

9. Vamsi UM, Swapna N, Padma G et al. Haplotype association and synergistic effect of human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms causing susceptibility to essential hypertension in Indian patients. *Clin Exp Hypertens* 2016; 38 (8): 659–65. DOI:10.1080/10641963.2016.1200595.

10. Genetic passport – the basis of individual and predicative medicine. Pod red. V.S.Baranova. Saint Petersburg: N-L, 2009 (in Russian).

11. Al-Mutawa J. Interaction with angiotensin-converting enzyme-encoding gene in female infertility: Insertion and deletion polymorphism studies. *Saudi J Biol Sci* 2018; 25 (8): 1617–21. DOI: 10.1016/j.sjbs.2016.06.003.

12. Bahado-Singh R, Poon LC, Yilmaz A et al. Integrated Proteomic and Metabolomic prediction of Term Preeclampsia. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 16189. DOI: 10.1038/s41598-017-15882-9.

13. Moon JY, Moon MH, Kim KT et al. Cytochrome P450-mediated metabolic alterations in preeclampsia evaluated by quantitative steroid signatures. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 139: 182–91. DOI:10.1016/j.jsbmb.2013.02.014.

14. Ma L, Fan P, Liu XH et al. Interaction between GNB3 C825T and ACE I/D polymorphisms in pre-eclampsia. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2015; 46 (1): 118–22.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Джоджуа Татьяна Валентиновна

- ФГБОУ ВО ДонГМУ, кафедра анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО:

- доктор мед. наук, доцент

- e-mail: jojua18@mail.ru;

- Телефон: +7 949 405 74 73