

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА БАЗЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ЗАЩИТЫ

Х.М. Клементе Апумайта<sup>1</sup>, Г.О. Гречканёв<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова»,

<sup>2</sup>ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России»

*Гречканёв Геннадий Олегович – e-mail: grechkanev@nm.ru*

Обследовано 140 женщин в сроки беременности от 24 до 36 недель, которым проводилось изучение состояния перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы защиты (АОСЗ) крови. В группе беременных высокого риска по развитию хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН) наиболее информативным оказался метод биохемилюминиметрии. У больных с компенсированной ХФПН изменения оказались более выраженными, еще более отличались от нормальных исследуемые показатели у беременных с субкомпенсированной патологией. Таким образом, процессы свободнорадикального окисления и состояние АОСЗ у беременных могут служить как для прогнозирования развития ХФПН, так и для оценки степени тяжести патологического состояния, контроля эффективности проводимой терапии.

**Ключевые слова:** хроническая фетоплацентарная недостаточность, диагностика, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система защиты.

140 pregnant females with gestation from 24 to 36 weeks were examined. To every female several diagnostic were done as lipid peroxidation (LPO) tests, blood antioxidation system checking. The results of abnormal dates were found out by biochemiluminometrie in patients with risk factors of appearance of chronic placento-fetal insufficiency. When there was a kind of compensation of placento-fetal insufficiency the laboratory dates were worse. The third group (decompensation of placento-fetal insufficiency) of pregnant females have got the worst results checked by different techniques. We consider the controlling of LPO and antioxidation dates in pregnant females to be an adequate method for prognosis the appearance of placento-fetal insufficiency. Using the same figures we could control the severity of the process or effectiveness of therapy.

**Key words:** chronic placento-fetal insufficiency, diagnostics, lipid peroxidation, antioxidant protection system.

**Введение.** Хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) – клинический синдром, который проявляется нарушениями транспортной, трофической, эндокринной и метаболической функции плаценты [1, 2, 3].

Существует мнение, что первичные структурные и функциональные изменения при различных причинах ХФПН носят неспецифический характер и вызваны усилением процессов свободно-радикального и перекисного окисления низкомолекулярных и белковых молекул [1, 5, 6, 7]. Свободные радикалы, образующиеся в повышенных количествах при перекисном стрессе, токсичны для эндотелиальных клеток, приводят к нарушению трансмембранного транспорта кальция, натрия, магния, калия, способствуя в конечном итоге развитию ХФПН [8].

При этом открытым остаётся вопрос о методиках, позволяющих оценить риск развития ХФПН до наступления её клинических проявлений, а также контролировать процесс лечения уже развившейся патологии.

**Целью данного исследования** было установить возможность использования показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы защиты (АОСЗ) для оценки риска развития ХФПН и степени её тяжести.

**Материал и методы исследования.** Нами было обследовано 140 женщин в сроки беременности от 24 до 36 недель.

Возраст обследованных женщин колебался от 16 до 42 (M=29,5) лет.

Все пациентки были разделены на три группы. В первую группу вошли 40 беременных, имеющих хронические соматические заболевания (хронический пиелонефрит, анемия, заболевания сердечно-сосудистой системы, варикозная болезнь и т. п.) и относящихся к группе риска по развитию ХФПН. Вторая группа состояла из 64 пациенток с компенсированной формой ХФПН. Третью группу составили 36 больных с субкомпенсированной формой данной патологии. Верификацию диагноза проводили по балльной шкале оценки степени тяжести ХФПН и состояния фетоплацентарного комплекса.

Ведущими осложнениями у беременных с ХФПН были гестоз, анемия и угроза прерывания беременности, причём эта патология в 1,5 раза чаще диагностировалась при субкомпенсированной форме ХФПН. Следует отметить, что в первой группе основную долю составил гестоз легкого течения, тогда как во второй группе в половине случаев отмечен гестоз средней степени тяжести.

Помимо общепринятых физикальных, инструментальных и лабораторных исследований беременным проводилось изучение состояния ПОЛ и АОСЗ крови. В нашей работе использовался скрининговый метод индуцированной хемилюминесценции сыворотки крови. В качестве активаторов

использовали 0,05 М раствор сульфата железа и 2%-й раствор перекиси водорода. Измерение интенсивности свечения осуществляли в течение 30 секунд на приборе биохимиллюминометре БХЛ-06 по показателям  $I_{\max}$  в  $mv/сек.$ ,  $S$  в  $mv/сек.$ , ОАОА, где:

$I_{\max}$  – максимальная интенсивность свечения - дает представление о потенциальной способности биологического объекта, в том числе и сыворотки крови, к свободно-радикальному окислению липидов;  $S$  – светосумма за 30 секунд – в относительной степени отражает содержание радикалов, соответствующих обрыву цепи свободнорадикального окисления. Эта величина обратно пропорциональна антиоксидантной активности пробы. ОАОА – общую антиокислительную активность организма в сыворотке крови – рассчитывали по изменению светосуммы свечения индуцированной хемилюминисценции в течение 30 секунд.

Для оценки интенсивности процессов ПОЛ измеряли уровни молекулярных продуктов переокисления: первичных – диеновых конъюгатов (ДК) и конечных – оснований Шиффа (ОШ).

Содержание ДК определяли в метанол-гексановой липидной фракции (5:1) при длине волны поглощения 233 нм. Полученные результаты представлены в единицах оптической плотности на мг общих липидов (ед. опт. плотн./мг ОЛ). Количество ОШ анализировали с помощью флуориметра при длине волны возбуждения 365 нм и длине волны эмиссии 420 нм. Полученные результаты представлены в относительных единицах свечения на мг общих липидов (отн. ед./мг ОЛ).

Содержание общих липидов в сыворотке крови определяли при помощи диагностических наборов Lachema. Вычисляли также показатель соотношения ОШ/ДК, имеющий значение для оценки вероятности дальнейшей интенсификации липопероксидации.

С целью уточнения состояния антирадикальной системы защиты организма определяли уровень активности ферментов супероксиддисмутазы и каталазы в крови. Активность каталазы определяли спектрофотометрически по убыли перекиси водорода в среде, супероксиддисмутазы – в тесте с нитросиним тетразолием, единицы измерения – Ед./г Нв в мин.

### Результаты исследования и их обсуждение

Изучение интенсивности ПОЛ методом индуцированной хемилюминисценции сыворотки крови позволило выявить следующие результаты.

Все исследуемые показатели обнаружили отличия от нормы, причем степень этих отличий находилась в прямой зависимости от выраженности ХФПН (таблица). Даже у пациенток группы риска по развитию данного осложнения беременности  $I_{\max}$  превышал нормальные значения на 36% ( $p < 0,05$ ),  $S$  – на 40% ( $p < 0,05$ ), ОАОА при этом имела лишь тенденцию к снижению. У больных с компенсированной ХФПН изменения оказались более выраженными. Так,  $I_{\max}$  оказался выше нормы в 3 раза ( $p < 0,05$ ),  $S$  – в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ), причем данные изменения сочетались со снижени-

ем ОАОА на 19% ( $p < 0,05$ ). Еще более отличались от нормальных исследуемые показатели у беременных третьей группы, где  $I_{\max}$  был выше в 3,9 раза,  $S$  – в 2,5 раза, ОАОА – напротив, снижена на 32,7% ( $p < 0,05$  во всех случаях).

Анализ молекулярных продуктов ПОЛ выявил следующую картину. У пациенток, угрожаемых по развитию ХФПН, наблюдалась лишь тенденция к усилению ПОЛ – показатели находились в пределах нормы, однако стремясь к верхней её границе. Кровь больных с клиническими проявлениями компенсированной ФПН уже демонстрировала статистически достоверные изменения – уровень ДК был повышен на 75%, ОШ – на 34%, что сопровождалось снижением индекса ОШ/ДК на 12% ( $p < 0,05$  во всех случаях). Снижение индекса ОШ/ДК свидетельствует о накоплении первичных продуктов ПОЛ, их превалировании над конечными, т. е. незавершенности липопероксидации, высоком риске развертывания данного процесса.

Подтверждением данного положения служило то, что в группе с субкомпенсированной ХФПН названные изменения нарастали – ДК были повышены в 2,3 раза, ОШ – в 1,6 раза, индекс ОШ/ДК снижен уже на 20% ( $p < 0,05$  во всех случаях).

### ТАБЛИЦА.

**Показатели ПОЛ-АОСЗ у беременных группы риска по развитию ХФПН (первая группа), компенсированной формы ХФПН (вторая группа) и субкомпенсированной формы ХФПН (третья группа)**

Исследуемый показатель	Первая группа (n=40)	Вторая группа (n=64)	Третья группа (n=36)
$I_{\max}$ , $mv/сек.$	$0,30 \pm 0,04^{x,y}$	$0,68 \pm 0,02^{xy}$	$0,85 \pm 0,05^x$
$I_{\max}$ в норме, $mv/сек.$	0,22±0,02		
$S$ , $mv/сек.$	$1,24 \pm 0,09^{x,y}$	$1,86 \pm 0,07^{xy}$	$2,2 \pm 0,1^x$
$S$ в норме, $mv/сек.$	0,88±0,07		
ОАОА, отн. ед.	$0,095 \pm 0,002^y$	$0,089 \pm 0,003^{xy}$	$0,074 \pm 0,004^x$
ОАОА в норме, отн. ед.	0,11±0,01		
ДК, ед. опт. плотн./мг ОЛ	$0,30 \pm 0,02^y$	$0,42 \pm 0,03^{xy}$	$0,55 \pm 0,04^{x*}$
ДК в норме, ед. опт. плотн./мг ОЛ	0,24±0,06		
ОШ в норме, отн. ед./мг ОЛ	$29,3 \pm 2,2^y$	$32,3 \pm 1,1^{x*}$	$38,3 \pm 2,0^{x*}$
ОШ, отн. ед./мг ОЛ в норме	24,1±3,5		
Индекс ОШ/ДК	$86,1 \pm 2,2^{*y}$	$76,1 \pm 1,7^{xy}$	$69,3 \pm 2,0^{x*}$
Индекс ОШ/ДК в норме	86,6±5,7		
Каталаза, Ед./г Нв в мин.	$490,5 \pm 12,0^y$	$510,0 \pm 35,0^y$	$457,2 \pm 8,0^{x*}$
Каталаза в норме, Ед./г Нв в мин.	508,0±18,6		
СОД, Ед/г Нв в мин.	$572,2 \pm 9,^y$	$557,5 \pm 13,2^y$	$488,7 \pm 7,0^{x*}$
СОД в норме, Ед./г Нв в мин.	586,0±22,4		

$x$  – коэффициент достоверности различий по сравнению со здоровыми беременными;  $*$  – коэффициент достоверности различий со второй группой;  $y$  – коэффициент достоверности различий по сравнению с третьей группой.

Активность антиоксидантных ферментов (таблица 1) оказалась достоверно снижена по сравнению с нормой лишь в третьей группе – каталазы на 10%, супероксиддисмутаза – на 16,7% ( $p < 0,05$  в обоих случаях). В первой и второй группах данные параметры не отличались достоверно от нормативных, что, по-видимому, говорит об относительно сохранённом потенциале АОСЗ и его напряжении в условиях усиленного ПОЛ.

Полученные нами данные не противоречат литературным. В настоящее время доказано, что метаболизм в плаценте тесно связан с нарушением структуры и функции цитоплазматических мембран, состояние которых обусловлено равновесием между перекисным окислением липидов и системной антиоксидантной защитой в организме матери и плода [1, 4, 9]. В работах Г.М. Савельевой и соавт. [2, 10], С.О. Бурмистрова и соавт. [9] получены многочисленные данные, свидетельствующие о том, что образующиеся в процессе ПОЛ токсичные радикалы способны инактивировать действие эндотелиальных факторов релаксации (простациклин и оксид азота), тем самым провоцировать спастические реакции сосудов, усиливать агрегацию тромбоцитов, способствовать нарушению состояния микроциркуляции в тканях, в том числе и в плаценте. Кроме того, они оказывают повреждающее действие не только на липиды, но и на белки клеточных мембран, способствуя тем самым развитию ферментативной и гормональной недостаточности плаценты. В свою очередь, нарушения липидного и белкового обмена существенно изменяют иммунные реакции, синтез гормонов и простагландинов [10, 11]. Данные положения подтверждаются исследованиями, обнаружившими увеличение малонового диальдегида, диеновых конъюгатов в сочетании со снижением каталазы и витамина С в крови больных гестозом, урогенитальными инфекциями, другими осложнениями гестации [6, 12, 13].

В этой связи очевидно, что процессы свободнорадикального окисления и состояние АОСЗ у беременных могут служить как для прогнозирования развития ХФПН, так и для оценки степени тяжести патологического состояния, контроля эффективности проводимой терапии.

Следует отметить, что в группе беременных высокого риска по развитию ХФПН использованные методы диагностики продемонстрировали различную чувствительность. Так, наиболее информативным оказался метод биохемиллюминесценции, выявивший раннее превышение нормальных значений I max на 36% ( $p < 0,05$ ), S – на 40% ( $p < 0,05$ ). Уровни ДК и ОШ при этом имели лишь тенденцию к росту.

Исследование также показало, что рост ПОЛ при ХФПН коррелирует со степенью антиоксидантной недостаточности, которая имеет минимальные проявления в группе риска и нарастает по мере усиления клинических проявлений патологии. Биохемиллюминесцентный показатель ОАОА оказался и в этом случае более информативным по сравнению с

определением активности каталазы и супероксиддисмутаза и выявил снижение на 19–32,7% ( $p < 0,05$ ). Оказалось, что по мере прогрессирования ХФПН снижение антиоксидантных ферментов происходит с некоторым отставанием и проявляется уже у пациенток с субкомпенсированной недостаточностью.

### Выводы

Таким образом, на основании полученных результатов можно утверждать:

1. о высокой информативности метода биохемиллюминесценции в оценке вероятности развития ХФПН у беременных, относящихся к группе риска;
2. о прямой зависимости степени интенсификации процессов перекисного окисления липидов и ослабления антиоксидантной системы защиты, с одной стороны, и выраженности клинических проявлений ХФПН – с другой.

Резюмируя, следует подчеркнуть, что перечисленные критерии позволяют объективно оценить одно из важнейших звеньев патогенеза ХФПН и могут быть использованы в совокупности с другими в оценке состояния беременных.



### ЛИТЕРАТУРА

1. Торчинов А.М., Цахилова С.Г., Сарахова Д.Х. и др. Показатели ПОЛ у беременных с гестозом. //Мать и дитя: Матер. 2-го Регионального форума. Сочи. 2008. С. 90–91.
2. Бурмистров С.О., Опарина Т.И., Прокопенко В.М. и др. Показатели процесса деградации белков и антиокислительной системы при нормальной беременности. //Акуш. и гин. 2001. № 6. С. 17–20.
3. Друккер Н.А., Погорельцева Т.Н., Крукиер И.И., Гунько В.О. Роль пероксинитрита в патогенезе гестоза. //Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. М. 2008. С. 79.
4. Абрамченко В.В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве. СПб. 2001. 400 с.
5. Кореновский Ю.В., Горбенко Е.В., Фадеева Н.И. и др. Антиоксидантные ферменты в амниотической жидкости при перинатальной гипоксии новорожденных. //Мать и дитя: Матер. VII Всеросс. науч. форума. М. 2005. С. 106.
6. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Керимова З.М., и др. Внутритробная задержка развития плода. Ведение беременности и родов. //Акуш. и гинек. 1999. № 3. С. 10–15.
7. Кокolina В.Ф., Картелишев А.В., Васильева О.А. Фетоплацентарная недостаточность (патогенез, диагностика, терапия, профилактика): Руководство для врачей. М.: ИД «Медпрактика». 2006. 224 с.
8. Бегова С.В., Сатуева М.Б., Омаров С.–М.А. Исследование влияния биологически активной добавки «Ультраантиоксидантная формула» на показатели системы антиоксидантной защиты у беременных с гестозом. //Мать и дитя: Матер. VIII Всеросс. науч. форума. М. 2006. С. 37.
9. Беришвили М.В. Исследование механизмов действия антиоксидантов флавоноидов при лечении фетоплацентарной недостаточности. //Мать и дитя: Матер. VIII Всеросс. науч. форума. М. 2006. С. 39–40.
10. Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А., Сичинава Л.Г. Плацентарная недостаточность. М.: Медицина. 1991. 276 с.
11. Сидорова И.С., Макаров И.О. Современная диагностика, профилактика и лечение фетоплацентарной недостаточности при патологии беременности. //Мат. науч. форума «Новые технологии в акушерстве и гинекологии». М. 1999. С. 29–32.
12. Макаров И.О., Сидорова И.С. Современный взгляд на патогенез фетоплацентарной недостаточности. //Мать и дитя: Матер. VII Всеросс. науч. форума. М. 2005. С. 134.
13. Сидорова И.С., Макаров И.О. Фетоплацентарная недостаточность. Клинико-диагностические аспекты. М.: Знание. 2000. 127 с.