

## ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ГЕСТОЗА

© *Медведева И.Н., Воронцова Н.С., Конопля А.А., Лазарева Г.А.*

Кафедра акушерства и гинекологии ФПО  
Курского государственного медицинского университета, Курск  
E-mail: [wvas@mail.ru](mailto:wvas@mail.ru)

Целью исследования явилось установление нарушений иммунометаболического статуса у пациенток с гестозом различной степени тяжести до и после стандартного лечения. У пациенток с гестозом различной степени тяжести, проходивших стационарное лечение в ОБУЗ «Областной перинатальный центр» г. Курска и ОБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», установлены изменения иммунометаболического статуса на системном уровне в зависимости от степени тяжести гестоза. Использование стандартного лечения у пациенток с гестозом различной степени тяжести не оказывает выраженного корригирующего влияния на иммунометаболические нарушения особенно у пациенток с тяжелым гестозом.

**Ключевые слова:** гестоз, степень тяжести, иммунный статус, метаболический статус, стандартное лечение.

### IMMUNE AND METABOLIC DISTURBANCES IN GESTOSIS OF VARIOUS SEVERITIES

*Medvedeva I.N., Vorontsova N.S., Konoplya A.A., Lazareva G.A.*

Department of Obstetrics and Gynecology of FPE of Kursk State Medical University, Kursk

The research objective was the establishment of disturbances of the immune and metabolic status in patients with gestosis of various severities before standard treatment. In patients with gestosis of the various severities, who underwent hospitalization to the Regional perinatal centre of Kursk and Saint Jehosaph's regional hospital of Belgorod, the changes in the immune and metabolic status at the system level depending on the severity level of gestosis have been established. The use of the standard treatment in patients with gestosis does not affect the immune metabolic disturbances especially in patients with severe gestosis.

**Keywords:** gestosis, severity level, the immune status, the metabolic status, standard treatment.

Гестоз является актуальной проблемой современного акушерства и занимает ведущее место в структуре материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. По данным различных авторов, частота развития гестоза у беременных в нашей стране колеблется от 7 до 16% и не имеет тенденции к снижению. В структуре смертности беременных, рожениц и родильниц тяжелые формы гестоза занимают одно из первых мест [2, 8, 9].

Неудовлетворенность врачей практического здравоохранения результатами лечения гестоза – грозного осложнения течения беременности во многом связана с тем, что, несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению различных аспектов позднего гестоза беременных, до настоящего времени нет единой теории его этиологии и патогенеза [10, 12]. Указанное в значительной степени затрудняет своевременную диагностику, оценку степени тяжести и проведение профилактических мероприятий, являясь основой развития и прогрессирования этого осложнения течения беременности.

Обобщая существующие научные данные, можно констатировать, что патогенез гестоза укладывается в синдром системного воспалительного ответа, установлена значимость иммун-

ных нарушений и дисбаланса цитокиновой регуляции процессов гестации при позднем гестозе беременных [8, 9, 12, 13].

В настоящее время дискутируется роль иммуновоспалительного поражения эндотелия сосудистого русла при позднем гестозе беременных как значимого механизма, приводящего к системным нарушениям в организме беременных [10-13].

Однако участие различных звеньев иммунной системы и оксидантного статуса при различной степени тяжести гестоза, взаимосвязь иммунных и метаболических нарушений до настоящего времени изучено недостаточно.

Целью исследования явилось установление нарушений иммунометаболического статуса у пациенток с гестозом различной степени тяжести до и после стандартного лечения.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под постоянным наблюдением в ОБУЗ «Областной перинатальный центр» г. Курска и ОБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» находилось 66 беременных с гестозом различной степени тяжести. В качестве

контроля исследовали периферическую кровь 18 беременных женщин.

Диагноз устанавливали на основании анамнеза, данных клинических и инструментальных методов обследования. Включение больных в исследование осуществляли на основании информированного согласия.

Лабораторные методы исследования крови проводили по общепринятым методикам при поступлении больных в стационар и 15-е сутки. При оценке гемограмм за основу брали физиологические нормы, соответствующие международной системе единиц (СИ) в клинических исследованиях [7].

Содержание IgM, IgG и IgA в плазме крови определяли с помощью набора реагентов ProCon (ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Выраженность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) и ацилгидроперекисей (АГП) [1]. Кроме этого, в плазме крови определяли активность каталазы [5], супероксиддисмутазы (СОД) [6], уровень церулоплазмينا,  $\alpha_1$ -антитрипсина,  $\alpha_2$ -макроглобулина, стабильных метаболитов оксида азота, С-реактивного белка (СРБ) и общую антиокислительную активность сыворотки крови (ОАА) [4].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы, параметрический критерий Стью-

дента. Статистически значимыми считали различия с  $p < 0,05$  [3].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для клинициста акушера-гинеколога очень важно представлять механизм развития гестоза, поскольку только точные знания о патогенезе могут способствовать эффективной профилактике развития и прогрессирования заболевания. Тем не менее самым главным должно быть понимание, что независимо от причины развития гестоза результат – грозное осложнение беременности. Любая форма гестоза может быть очень коварной, быстро прогрессировать и даже при неярко выраженности одного или двух симптомов приводить к развитию осложнений, угрожающих жизни матери и плода. Поэтому диагноз гестоза должен быть главным при наличии его симптомов, а сопутствующие заболевания – дополнять общую картину гестоза [9]. Но при нельзя забывать о выраженных метаболических нарушениях, имеющих место при гестозе, и роли их в патогенезе и течении заболевания [2].

Так, у пациенток с легкой степенью тяжести гестоза в плазме крови повышен уровень МДА, церулоплазмينا,  $\alpha_1$ -антитрипсина и  $\alpha_2$ -макроглобулина, С-реактивного белка, активность каталазы и СОД, концентрация иммуноглобулинов классов М и G, но снижение IgA ниже уровня здоровых беременных женщин (табл. 1).

Таблица 1

Иммунометаболический статус у больных гестозом различной степени тяжести (M±m)

Показатели	1	2	3	4
	Здоровые	Пациентки с гестозом		
		Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
МДА, мкмоль/л	1,98±0,15	3,46±0,2 <sup>*1</sup>	4,0±0,12 <sup>*1,2</sup>	3,76±0,3 <sup>*1</sup>
АГП, усл. ед.	0,31±0,04	0,33±0,05	0,41±0,06	0,33±0,04
ОАА, %	50,1±0,99	50,51±1,54	44,0±2,30 <sup>*1,2</sup>	45,2±1,93 <sup>*1,2</sup>
СОД, усл. ед./мл	18,8±0,99	31,6±1,62 <sup>*1</sup>	31,2±1,77 <sup>*1</sup>	34,4±1,12 <sup>*1</sup>
Каталаза, кат/л	22,65±1,6	32,4±1,45 <sup>*1</sup>	29,60±2,38 <sup>*1</sup>	35,2±1,36 <sup>*1,3</sup>
Церулоплазмин, мг/дл	63,2±2,05	75,1±2,96 <sup>*1</sup>	69,2±6,15 <sup>*1,2</sup>	105,4±4,98 <sup>*1-3</sup>
Стабильные метаболиты NO, мкмоль/л	3,68±0,21	3,42±0,15	3,43±0,19	3,91±0,16 <sup>*2,3</sup>
$\alpha_1$ -Антитрипсин, г/л	2,16±0,08	2,83±0,13 <sup>*1</sup>	4,14±0,24 <sup>*1,2</sup>	4,64±0,25 <sup>*1,2</sup>
$\alpha_2$ -Макроглобулин, г/л	2,49±0,17	2,99±0,1 <sup>*1</sup>	5,42±0,32 <sup>*1,2</sup>	7,18±0,35 <sup>*1-3</sup>
СРБ, мг/дл	3,35±0,33	4,54±0,23 <sup>*1</sup>	5,36±0,34 <sup>*1,2</sup>	5,68±0,78 <sup>*1,2</sup>
IgM, мг/дл	221,2±7,27	278,7±14,91 <sup>*1</sup>	334,0±24,41 <sup>*1,2</sup>	424,0±24,62 <sup>*1-3</sup>
IgG, мг/дл	896,0±56,38	990,6±44,25 <sup>*1</sup>	1050,6±44,27 <sup>*1</sup>	1270,9±152,38 <sup>*1-3</sup>
IgA, мг/дл	187,6±27,94	89,0±15,05 <sup>*1</sup>	72,8±5,17 <sup>*1,2</sup>	63,3±7,6 <sup>*1,2</sup>

Примечание: здесь и в табл. 2-4 звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ( $p < 0,05$ ); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

У пациенток с гестозом средней степени тяжести по сравнению с легкой в плазме крови выше уровень МДА,  $\alpha_1$ -антитрипсина,  $\alpha_2$ -макроглобулина, СРБ, IgM, в меньшей степени повышен уровень церулоплазмينا и снижена ОАА (табл. 1).

У пациенток с тяжелым гестозом при поступлении в стационар в плазме крови в большей степени, чем в предыдущих группах, повышена активность каталазы и уровень церулоплазмينا,  $\alpha_2$ -макроглобулина, IgM, IgG и стабильных метаболитов NO (табл. 1).

Повышенная интенсификация процессов перекисного окисления липидов и активизация протеазных систем представляет собой важнейшие факторы, обуславливающие мембранодестабилизирующие явления [8, 9]. Полученные данные свидетельствуют, что у беременных с гестозом уровень первичных и вторичных молекулярных продуктов ПОЛ заметно повышен и сопряжен с тяжестью гестоза.

Обобщая существующие научные данные, можно констатировать, что патогенез гестоза укладывается в синдром системного воспалительного ответа, установлена значимость иммунных нарушений и дисбаланса цитокиновой регуляции процессов гестации при позднем гестозе беременных [9, 10].

В настоящее время дискутируется роль иммунновоспалительного поражения эндотелия сосудистого русла при позднем гестозе беременных как значимого механизма, приводящего к системным нарушениям в организме беременных, что необходимо учитывать при разработке эффективных способов фармакологической коррекции выявленных нарушений.

Использование стандартной фармакотерапии у пациенток с легкой степенью тяжести гестоза в плазме крови нормализуется концентрация имму-

ноглобулина класса G и корректируется уровень IgA, но повышается уровень церулоплазмينا,  $\alpha_1$ -антитрипсина,  $\alpha_2$ -макроглобулина, СРБ по сравнению со значениями до лечения (табл. 2).

Назначение пациенткам со средней степенью тяжести гестоза позволило нормализовать концентрацию IgM, IgG, не полностью корректировать уровень IgA, повысить активность СОД и концентрацию церулоплазмينا (табл. 3).

Комплексное стандартное лечение у больных тяжелым гестозом позволило корректировать уровень  $\alpha_2$ -макроглобулина, IgM, IgG и повысить концентрацию СРБ (табл. 4).

В проведенных лабораторных исследованиях установлено, что выраженность эндогенной интоксикации при гестозе сопряжена с изменениями показателей иммунометаболического статуса, в частности с изменением активности антиоксидантных систем, уровня протеаз, СРБ, иммуноглобулинов различных классов, а также интенсификацией процессов перекисного окисления липидов. Отмечено, что стандартизированная базисная терапия гестоза приводит только к незначительному лабораторному улучшению состояния беременных с гестозом [9, 12, 13].

В современных теориях патогенеза гестоза одним из значимых звеньев рассматривается эндогенная интоксикация, пропорциональная тяжести гестоза. При выраженном эндотоксикозе возможности естественных механизмов детоксикации, включающих монооксигеназную детоксицирующую систему печени, иммунную и выделительную системы, значительно ограничены вследствие срыва компенсаторных адаптационных механизмов, что обуславливает прогрессирование заболевания [2, 8]. В патогенезе синдрома эндогенной интоксикации важную роль играют многие факторы. В последнее время все большее внимание уделяется расстройствам метаболичес-

Таблица 2

Имунометаболический статус у пациенток с легкой степенью тяжести гестоза на фоне стандартного лечения ( $M \pm m$ )

Показатели	1	2	3
	Здоровые	Пациентки с гестозом легкой степени	
		До лечения	После лечения
МДА, мкмоль/л	1,98±0,15	3,46±0,2 <sup>*1</sup>	3,77±0,24 <sup>*1</sup>
СОД, усл. ед./мл	18,8±0,99	31,6±1,62 <sup>*1</sup>	33,44±0,99 <sup>*1</sup>
Каталаза, кат/л	22,65±1,6	32,4±1,45 <sup>*1</sup>	36,78±2,11 <sup>*1</sup>
Церулоплазмин, мг/дл	63,2±2,05	75,1±2,96 <sup>*1</sup>	81,33±5,97 <sup>*1,2</sup>
$\alpha_1$ -Антитрипсин, г/л	2,16±0,08	2,83±0,13 <sup>*1</sup>	3,82±0,16 <sup>*1,2</sup>
$\alpha_2$ -Макроглобулин, г/л	2,49±0,17	2,99±0,1 <sup>*1</sup>	3,8±0,32 <sup>*1,2</sup>
СРБ, мг/дл	3,35±0,33	4,54±0,23 <sup>*1</sup>	6,47±0,68 <sup>*1,2</sup>
IgM, мг/дл	221,2±7,27	278,7±14,91 <sup>*1</sup>	308,11±22,28 <sup>*1</sup>
IgG, мг/дл	896,0±56,38	990,6±44,25 <sup>*1</sup>	913,33±21,6 <sup>*2</sup>
IgA, мг/дл	187,6±27,94	89,0±15,05 <sup>*1</sup>	68,22±6,0 <sup>*1,2</sup>

Таблица 3

Иммунометаболический статус у пациенток со средней степенью тяжести гестоза на фоне стандартного лечения (M±m)

Показатели	1	2	3
	Здоровые	Пациентки с гестозом средней степени	
		До лечения	После лечения
МДА, мкмоль/л	1,98±0,15	4,0±0,12 <sup>*1</sup>	4,04±0,17 <sup>*1</sup>
ОАА, %	50,1±0,99	44,0±2,30 <sup>*1</sup>	48,40±2,58
СОД, усл. ед./мл	18,8±0,99	31,2±1,77 <sup>*1</sup>	34,20±2,15 <sup>*1</sup>
Каталаза, кат/л	22,65±1,6	29,6±2,38 <sup>*1</sup>	35,40±0,93 <sup>*1,2</sup>
Церулоплазмин, мг/дл	63,2±2,05	69,2±6,15 <sup>*1</sup>	78,60±3,84 <sup>*1,2</sup>
α <sub>1</sub> -Антитрипсин, г/л	2,16±0,08	4,14±0,24 <sup>*1</sup>	4,16±0,31 <sup>*1</sup>
α <sub>2</sub> -Макроглобулин, г/л	2,49±0,17	5,42±0,32 <sup>*1</sup>	5,64±0,5 <sup>*1</sup>
СРБ, мг/дл	3,35±0,33	5,36±0,34 <sup>*1</sup>	6,32±0,75 <sup>*1,2</sup>
IgM, мг/дл	221,2±7,27	334,0±24,41 <sup>*1</sup>	211,0±27,77 <sup>*2</sup>
IgG, мг/дл	896,0±56,38	1050,6±44,27 <sup>*1</sup>	768,0±68,51 <sup>*2</sup>
IgA, мг/дл	187,6±27,94	72,8±5,17 <sup>*1</sup>	95,40±8,32 <sup>*1,2</sup>

Таблица 4

Иммунометаболический статус у пациенток с легкой степенью тяжести гестоза на фоне стандартного лечения (M±m)

Показатели	1	2	3
	Здоровые	Пациентки с тяжелым гестозом	
		До лечения	После лечения
МДА, мкмоль/л	1,98±0,15	3,76±0,3 <sup>*1</sup>	3,81±0,14 <sup>*1</sup>
ОАА, %	50,1±0,99	45,2±1,93 <sup>*1</sup>	41,4±1,25 <sup>*1</sup>
СОД, усл. ед./мл	18,8±0,99	34,4±1,12 <sup>*1</sup>	35,0±1,0 <sup>*1</sup>
Каталаза, кат/л	22,65±1,6	35,2±1,36 <sup>*1</sup>	36,2±2,15 <sup>*1</sup>
Церулоплазмин, мг/дл	63,2±2,05	105,4±4,98 <sup>*1</sup>	108,4±6,0 <sup>*1</sup>
α <sub>1</sub> -Антитрипсин, г/л	2,16±0,08	4,64±0,25 <sup>*1</sup>	4,28±0,17 <sup>*1</sup>
α <sub>2</sub> -Макроглобулин, г/л	2,49±0,17	7,18±0,35 <sup>*1</sup>	6,31±0,28 <sup>*1,2</sup>
СРБ, мг/дл	3,35±0,33	5,68±0,78 <sup>*1</sup>	11,12±1,70 <sup>*1,2</sup>
IgM, мг/дл	221,2±7,27	424,0±24,62 <sup>*1</sup>	374,0±29,26 <sup>*1,2</sup>
IgG, мг/дл	896,0±56,38	1270,9±152,38 <sup>*1</sup>	1028,0±58,6 <sup>*1</sup>
IgA, мг/дл	187,6±27,94	63,3±7,6 <sup>*1</sup>	102,2±4,72 <sup>*1,2</sup>

кого обмена, связанным с интенсификацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активизацией фосфолипазных систем [2, 9].

При экстремальных состояниях и ряде заболеваний, в том числе и гестозе, активируется процесс липопериокисления, являющийся одним из главных механизмов повреждения мембран [11]. Для установления основ срыва адаптационных механизмов в организме матери к развивающейся беременности необходимы углубленные сведения по происходящим патофизиологическим процессам на клеточном и молекулярном уровнях [11]. В последнее время все больше внимания уделяется изучению морфофункционального состояния форменных элементов крови при различных патологических состояниях, что объясняется способностью клеток крови адекватно отражать общий статус организма, позволяя судить о выра-

женности мембранодестабилизирующих процессов в клеточных структурах организма, а также значимостью нарушений их функциональной активности в патогенезе основного патологического состояния, в частности гестоза [8].

Полученные данные показывают, что современные схемы терапии должны быть пополнены препаратами, обладающими способностью регулировать клеточный метаболизм, поскольку его восстановление позволит уменьшить выраженность мембранодеструктивных явлений – одного из основных источников продукции эндотоксинов и восстановить функциональное состояние иммунного гомеостаза.

Анализ данных клинических наблюдений и экспериментальных исследований позволили предложить гипотезу о том, что при гестозе развитие гемической гипоксии у матери сопровож-

дается нарушением процессов газообмена в системе «мать-плацента-плод» и сопровождается развитием гемической гипоксии. Одним из способов коррекции нарушений редокс-статуса клеток крови, прежде всего эритроцитов, может быть применение композиций антиоксидантов метаболического действия и их комбинаций с антигипоксантами.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Бенисевич В.И., Идельсон Л.И.* Образование перекисей непредельных жирных кислот в оболочке эритроцитов при болезни Маркиафава-Микели // *Вопр. мед. химии.* – 1973. – Т. 19, вып. 6. – С. 596-599.
2. *Вихляева Е.М.* Доклинические проявления системных нарушений, клинические исходы и отдаленные последствия преэклампсии // *Акушерство и гинекология.* – 2009. – № 1. – С. 3-6.
3. *Гублер Е.В., Генкин А.А.* Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. – Л.: Медицина, 1973. – 141 с.
4. *Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О.* Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов // *Лаб. дело.* – 1988. – № 5. – С. 59-62.
5. *Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г.* Метод определения активности каталазы // *Лаб. дело.* – 1988. – № 1. – С. 16-19.
6. *Макаренко Е.В.* Комплексное определение активности супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы в эритроцитах у больных хроническими заболеваниями печени // *Лаб. дело.* – 1988. – № 11. – С. 48-50.
7. *Меньшиков В.В.* Лабораторные методы исследования в клинике. – М.: Медицина, 1987. – 365 с.
8. *Степанова Р.Н., Макарова О.М.* Антинуклеарные аутоантитела у женщин, страдающих привычной потерей беременности // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* – 2010. – № 1. – С. 97-99.
9. *Трунова Л.А., Пекарев О.Г., Обухова О.О. и др.* Поздний гестоз беременных – значимость иммунобиохимических нарушений // *Сибирский медицинский журнал.* – 2010. – Т. 25, № 4, Вып. 2. – С. 112-114.
10. *Шеманаева Т.В., Сидорова И.С., Гурина О.И. и др.* Прогностическая значимость молекул адгезии клеток сосудов в оценке степени тяжести гестоза // *Акушерство и гинекология.* – 2008. – №2. – С. 16-18.
11. *Чибисов С.М., Тюрина Е.П., Дроздова Г.А. и др.* Расстройства липидного метаболизма у беременных с гестозом // *Современные проблемы науки и образования.* – 2012. – № 1. – URL: [www.science-education.ru/101-5539](http://www.science-education.ru/101-5539)
12. *Brewster J.A., Orsi N.M., Gopichandran N. et al.* Gestational effects on host inflammatory response in normal and preeclamptic pregnancies // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2008. – N1. – P. 21-26.
13. *Tsatsaris V., Fournier T., Winer N.* Pathophysiology of preeclampsia // *J. Gynecol. Obstet. Reprod. Biol.* – 2008. – N 1. – P. 16-23.