

*Е. П. Тюрин, А. Н. Кильдюшов,
А. П. Власов, Е. В. Котлова, Ю. В. Гордеева*

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ГЕСТОЗА

Аннотация. Клинико-биохимическими исследованиями установлена эффективность цитофлавина при гестозе различной степени тяжести. Использование препарата приводит к улучшению результатов лечения, что выражается в купировании отека, снижении уровня протеинурии, пролонгации беременности, снижении частоты осложнений в родах и послеродовом периоде. Одним из эффектов препарата, позволяющих улучшить плодово-плацентарное кровообращение, является его способность положительно влиять на функциональное состояние эритроцитов, что было зарегистрировано в виде восстановления основных функциональных характеристик их клеточных мембран. Вероятным механизмом реализации данного эффекта является способность цитофлавина снижать интенсивность перекисного окисления липидов и активность фосфолипазы А₂, восстанавливая собственный антиоксидантный потенциал эритроцитов и плазмы крови.

Ключевые слова: гестоз, эритроциты, липиды, цитофлавин.

*E. P. Tyurina, A. N. Kil'dyushov,
A. P. Vlasov, E. V. Kotlova, Yu. V. Gordeeva*

THE METABOLIC COMPONENT IN PATHOGENETIC THERAPIES OF PREGNANT WOMEN TOXICOSIS

Abstract. The clinical and biochemical researches established the efficiency of cytoflavin in the event of varying severity toxicosis. The preparation application leads to improvement of treatment results that is expressed in cupping of the edematous syndrome, decrease of proteinuria level, pregnancy prolongation, decrease of complications frequency in labors and in puerperal period. One of effects of the preparation, allowing to improve fetus and placental circulation, is the ability to improve a functional condition of erythrocytes that was registered in the form of recovery of main functional characteristics of their cellular membranes. The probable mechanism of the said effect realization is the ability of cytoflavin to reduce intensity of peroxidation of lipids and activity phospholipase A₂, restoring own antioxidatic potential of erythrocytes and blood plasma.

Key words: pregnant women toxicosis, erythrocytes, lipids, cytoflavinum.

Введение

До настоящего времени одной из значимых проблем в акушерстве является профилактика и терапия гестоза у беременных. Безусловно, этот вопрос может быть успешно решен при полном знании этиопатогенетических аспектов патологии [1–3]. В этом отношении проводятся фундаментальные исследования, направленные на углубленное изучение механизмов этого патологического состояния на молекулярном и клеточном уровнях. Особый акцент исследований в последние годы делается на изучение изменений липидного метаболизма при гестозе [4]. Основанием является то, что этот вид об-

мена определяет многие метаболические процессы в организме, а также функциональное состояние биомембран клеточных структур, от которого во многом зависит развитие плацентарной недостаточности [5]. В этой связи обоснованно определен вектор терапии, направленный на коррекцию основных агентов, участвующих в регуляции состояния мембранных липидных комплексов, – процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активность фосфолипазных систем [6]. В последнее время имеется определенный интерес к цитофлавину, который обладает рядом эффектов, в том числе и антиоксидантным, благодаря ему и нормализации коагуляционных свойств крови отмечено положительное влияние на состояние фетоплацентарного комплекса [7]. Однако до настоящего времени весьма ограничены сведения по влиянию препарата на липидный метаболизм и функционально-метаболическое состояние эритроцитов, от которых, безусловно, во многом зависит транспортная функция плаценты.

Цель работы – исследовать влияние метаболической терапии на основе цитофлавина на липидный метаболизм и функционально-метаболическое состояние эритроцитов беременных с гестозом.

1. Материалы и методы

Проведено открытое, контролируемое, рандомизированное, проспективное клинико-лабораторное исследование, одобренное локальным этическим комитетом, при наличии информированного согласия 86 беременных с гестозом в сроке гестации 32–36 недель, проходивших лечение в отделениях патологии беременности МУЗ «Городской родильный дом № 2» г. Саранска. Беременные, включенные в исследование, были отобраны методом сплошной выборки. Критерии включения: возраст беременных от 18 до 33 лет. Критерии исключения: возраст моложе 18 и старше 33 лет, выраженная сопутствующая общесоматическая патология. В зависимости от лечебной тактики обследованные беременные разделены на две группы. В первой группе ($n = 42$) пациентки получали стандартизированную комплексную терапию, включающую седативный, инфузионный, гипотензивный, реокорректирующий, спазмолитический и другие компоненты. Во второй группе ($n = 44$) беременным с гестозом базовую терапию дополняли цитофлавином: проводились ежедневные внутривенные инфузии 10 мл препарата в 200 мл 5 % раствора глюкозы в течение семи–десяти дней.

В каждой группе в соответствии с тяжестью гестоза выделены три подгруппы беременных: с легкой (I), средней (II) и тяжелой (III) степенью. В данной статье приводятся результаты обследования беременных со средней степенью тяжести гестоза.

В работе были использованы общеклинические, лабораторно-биохимические методы исследования. Функциональное состояние эритроцитов оценивали по сорбционной способности эритроцитов, их деформабельности, жесткости эритроцитарных мембран. Содержание малонового диальдегида (МДА) выявляли в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК), содержание диеновых конъюгатов определяли спектрофотометрическим методом при длине волны 232–233 нм. Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по способности фермента тормозить аэробное восстановление нитросинего тетразолия до формазана, каталазы – спектрофотометрическим методом, основанным

на способности перекисей образовывать с молибдатом аммония стойкий окрашенный комплекс. Активность фосфолипазы A_2 оценивали по каталитической деятельности фермента титриметрическим методом. Полученные цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента, корреляционную связь оценивали по критерию r .

2. Результаты исследований и их обсуждение

Изучение содержания ТБК-реагирующих продуктов в плазме крови в динамике гестоза на фоне общепринятой стандартизированной терапии показало существенное увеличение данного показателя относительно нормы на всех этапах наблюдения. Было выявлено, что содержание диеновых конъюгатов и малонового диальдегида превышало физиологически допустимый уровень на 62,50–83,33 и 37,94–43,87 % ($p < 0,05$) соответственно. Включение цитофлавина в терапию гестоза показало достоверное снижение выраженности процессов липоперекисления в организме беременных, что проявилось в снижении относительно результатов группы сравнения показателей первичных и вторичных продуктов ПОЛ. Так, уровень диеновых конъюгатов был меньше контрольного на 20,45 и 33,33 % ($p < 0,05$) соответственно на пятые и десятые сутки терапии. Содержание ТБК-активных продуктов снижалось по сравнению с контролем на 14,61 и 31,59 % ($p < 0,05$) соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Содержание продуктов ПОЛ, активность антиоксидантных энзимов и фосфолипазы A_2 в плазме крови у беременных с гестозом средней степени тяжести на фоне терапии цитофлавином ($M \pm m$)

Показатель	Подгруппа	Здоровые беременные	При поступлении	Этапы периода лечения	
				Пятые сутки	Десятые сутки
Диеновые конъюгаты, усл.ед./мг липидов	I	0,24 ± 0,014	0,41 ± 0,023*	0,44 ± 0,028*	0,39 ± 0,025*
	II		0,39 ± 0,027*	0,35 ± 0,021*	0,26 ± 0,018
ТБК-активные продукты, нмоль/г белка	I	2,53 ± 0,14	3,63 ± 0,21*	3,49 ± 0,14*	3,64 ± 0,17*
	II		3,44 ± 0,26*	2,98 ± 0,16*	2,49 ± 0,23
Активность фосфолипазы A_2 , мкмоль/с/г белка	I	0,081 ± 0,012	0,363 ± 0,031*	0,338 ± 0,027*	0,318 ± 0,026*
	II		0,377 ± 0,028*	0,232 ± 0,031*	0,184 ± 0,023*
СОД, усл. ед.	I	4,62 ± 0,18	3,49 ± 0,18*	3,72 ± 0,21*	3,67 ± 0,19*
	II		3,56 ± 0,21*	3,82 ± 0,23*	4,32 ± 0,18

Примечание. * – достоверность различия по отношению к группе здоровых беременных при $p < 0,05$; жирный шрифт – достоверность различия по отношению к группе сравнения при $p < 0,05$.

Особое место среди ферментов, участвующих в липидном обмене, занимает фосфолипаза A_2 . Считается, что за счет увеличения активности этого фермента происходит снижение уровня ненасыщенных жирных кислот в условиях повышенного образования их из фосфолипидов [8].

Определение активности фосфолипазы A_2 в плазме крови показало, что она при гестозе существенно превышала норму на 292,59–348,15 % ($p < 0,05$) в динамике патологического процесса. Использование цитофлавина в терапии данного состояния показало снижение активности фосфолипазы A_2 на 31,36 и 42,14 % ($p < 0,05$) соответственно на пятые и десятые сутки наблюдения.

Изучение состояния собственного антиоксидантного ферментного потенциала плазмы крови выявило снижение активности супероксиддисмутазы у беременных с гестозом на 19,48–24,46 % ($p < 0,05$) относительно физиологической нормы. При включении цитофлавина в схему терапии данный показатель превышал контроль на 17,71 % ($p < 0,05$) на конечном этапе наблюдения.

С учетом значимости функционально-метаболического статуса эритроцитов в транспортной функции плаценты проведено изучение активности процессов перекисного окисления липидов и липолитических ферментов, а также уровня антиоксидантной защиты данных форменных элементов крови при гестозе (табл. 2).

Таблица 2

Содержание продуктов ПОЛ, активность антиоксидантных энзимов и фосфолипазы A_2 в эритроцитах у беременных с гестозом средней степени тяжести на фоне терапии цитофлавином ($M \pm m$)

Показатель	Подгруппа	Здоровые беременные	При поступлении	Этапы периода лечения	
				Пятые сутки	Десятые сутки
Диеновые конъюгаты, усл.ед./мг липидов	I	$0,15 \pm 0,009$	$0,29 \pm 0,018^*$	$0,27 \pm 0,022^*$	$0,24 \pm 0,019^*$
	II		$0,31 \pm 0,017^*$	$0,21 \pm 0,018^*$	$0,16 \pm 0,022$
ТБК-активные продукты, нмоль/г белка	I	$2,31 \pm 0,15$	$4,62 \pm 0,21^*$	$4,51 \pm 0,25^*$	$4,22 \pm 0,27^*$
	II		$4,57 \pm 0,26^*$	$3,82 \pm 0,19^*$	$2,77 \pm 0,24$
Активность фосфолипазы A_2 , мкмоль/с/г белка	I	$0,38 \pm 0,019$	$1,36 \pm 0,11^*$	$1,28 \pm 0,11^*$	$1,31 \pm 0,10^*$
	II		$1,39 \pm 0,12^*$	$0,86 \pm 0,07^*$	$0,65 \pm 0,04^*$
Каталаза, мг H_2O_2 /мин/г белка	I	$0,019 \pm 0,0009$	$0,009 \pm 0,0007^*$	$0,008 \pm 0,0006^*$	$0,011 \pm 0,0008^*$
	II		$0,010 \pm 0,0006^*$	$0,013 \pm 0,0008^*$	$0,022 \pm 0,0023$
СОД, усл. ед.	I	$11,64 \pm 0,69$	$8,03 \pm 0,59^*$	$8,14 \pm 0,41^*$	$8,96 \pm 0,49^*$
	II		$8,07 \pm 0,46^*$	$10,01 \pm 0,57^*$	$11,32 \pm 0,48$

Примечание. * – достоверность различия по отношению к группе здоровых беременных при $p < 0,05$; жирный шрифт – достоверность различия по отношению к группе сравнения при $p < 0,05$.

Было выявлено, что содержание диеновых конъюгатов и ТБК-активных продуктов в эритроцитах при гестозе превосходило физиологическую норму на 60,0–93,33 и 82,68–101,12 % ($p < 0,05$) соответственно.

Применение цитофлавина в терапии гестоза способствовало быстрому и эффективному снижению выраженности процессов липоперекисления в

красных клетках крови. Так, содержание диеновых конъюгатов было меньше данных группы сравнения на 22,22 и 33,33 % ($p < 0,05$) соответственно на пятые и десятые сутки терапии. Показатель ТБК-активных продуктов в эритроцитах также снижался на пятые и десятые сутки лечения на 15,30 и 34,36 % ($p < 0,05$) соответственно.

Исследование активности липолитического фермента показало, что фосфолипазная активность увеличивалась относительно нормы на 236,84–257,89 % ($p < 0,05$). На фоне применения цитофлавина данный показатель был достоверно ниже такового в группе сравнения на 32,81 и 50,38 % ($p < 0,05$) соответственно на пятые и десятые сутки терапии.

Динамика активности антиоксидантных ферментов в эритроцитах была такова (рис. 1).

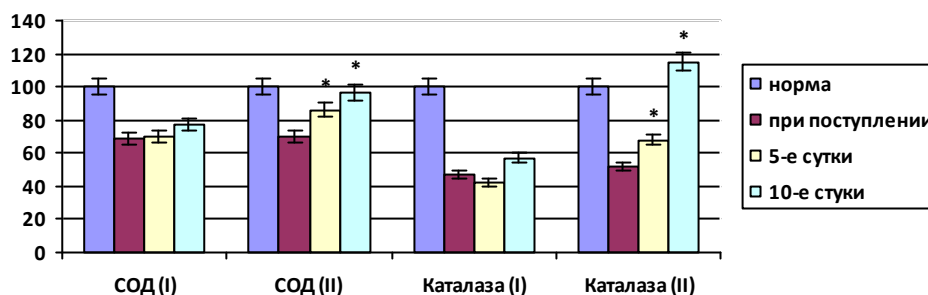


Рис. 1. Активность супероксиддисмутазы и каталазы эритроцитов при гестозе на фоне применения цитофлавина (I – группа сравнения, II – основная группа; * – достоверность отличия показателей I и II групп при $p < 0,05$)

Изучение функционального статуса эритроцитов при гестозе показало выраженные его изменения. Так, неспецифическая проницаемость эритроцитов возрастала относительно нормы на 17,73–21,78 % ($p < 0,05$), жесткость мембран красных клеток крови также увеличивалась на 12,48–17,75 % ($p < 0,05$), индекс деформабельности эритроцитов снижался относительно нормы на 15,19–22,78 % ($p < 0,05$) (табл. 3).

Применение цитофлавина в терапии гестоза способствовало восстановлению функциональной активности эритроцитов. Так, индекс деформабельности возрастал относительно результатов группы сравнения на 11,48 и 10,45 % ($p < 0,05$) соответственно на пятые и десятые сутки терапии. Показатель неспецифической проницаемости мембран красных клеток крови снижался относительно контрольного показателя на 11,67 и 16,93 % ($p < 0,05$) соответственно. Жесткость эритроцитарных мембран была ниже результата группы сравнения на 12,74 % ($p < 0,05$) на конечном этапе наблюдения.

При проведении статистического анализа установлено, что выраженность нарушения функциональной активности эритроцитов находится в достоверной корреляционной зависимости ($r = 0,63–0,97$) с интенсивностью ПОЛ, снижением антиоксидантного энзимного потенциала, активизацией фосфолипазных систем, что подтверждается и при использовании антиоксидантной терапии.

Показатели функционального состояния
эритроцитов у беременных с гестозом средней степени
тяжести на фоне терапии цитофлавином ($M \pm m$)

Показатель	Подгруппа	Здоровые беременные	При поступлении	Этапы периода лечения	
				Пятые сутки	Десятые сутки
Индекс деформабельности, усл. ед.	I	$0,79 \pm 0,041$	$0,64 \pm 0,032^*$	$0,61 \pm 0,028^*$	$0,67 \pm 0,022^*$
	II		$0,62 \pm 0,029^*$	$0,68 \pm 0,023^*$	$0,74 \pm 0,031$
Неспецифическая проницаемость, %	I	$36,22 \pm 1,55$	$44,11 \pm 1,96^*$	$43,18 \pm 2,12^*$	$42,64 \pm 2,11^*$
	II		$3,44 \pm 0,26^*$	$38,14 \pm 2,11^*$	$35,42 \pm 2,09$
Жесткость эритроцитарных мембран, %	I	$56,17 \pm 2,34$	$65,63 \pm 2,49^*$	$66,14 \pm 2,09^*$	$63,18 \pm 2,47^*$
	II		$64,77 \pm 2,56^*$	$64,13 \pm 2,55^*$	$55,13 \pm 2,31$

Примечание. * – достоверность различия по отношению к группе здоровых беременных при $p < 0,05$; жирный шрифт – достоверность различия по отношению к группе сравнения при $p < 0,05$.

Заключение

Таким образом, клинико-биохимические исследования показали эффективность цитофлавина при гестозе различной степени тяжести. Использование препарата приводит к улучшению результатов лечения, что выражается в купировании отекающего синдрома, снижении уровня протеинурии, пролангации беременности на две-три недели, снижении частоты осложнений в родах и послеродовом периоде. Одним из эффектов препарата, позволяющих улучшить плодово-плацентарное кровообращение, является его способность положительно влиять на функциональное состояние эритроцитов, что было зарегистрировано в виде восстановления основных функциональных характеристик клеточных мембран. Вероятным механизмом реализации данного эффекта является способность цитофлавина снижать интенсивность перекисного окисления липидов и активность фосфолипазы A_2 , восстанавливая собственный антиоксидантный потенциал эритроцитов и плазмы крови.

Полученный фактический материал обуславливает необходимость применения метаболической терапии при гестозе, вектор которой направлен на регуляцию липидного обмена в организме беременной женщины, что, безусловно, способствует улучшению результатов лечения.

Список литературы

1. Герасимович, Г. И. Поздний гестоз беременных / Г. И. Герасимович // Медицинские новости. – 2000. – № 3. – С. 3–16.
2. Савельева, Г. М. Проблема гестоза в современном акушерстве / Г. М. Савельева // Материалы 36-го ежегодного Конгресса Международного общества по изучению патофизиологии беременности организации гестоза. – М., 2004. – С. 194–195.
3. Серов, В. Н. Гестоз: современная лечебная тактика / В. Н. Серов // Фарматека. – 2004. – № 1. – С. 67–71.

4. **Медвинский, И. Д.** Синдром системного воспалительного ответа при гестозе / И. Д. Медвинский // Вестник интенсивной терапии. – 2000. – № 1. – С 21–26.
5. **Кильдюшов, А. Н.** Оптимизация комплексной терапии гестоза : автореф. дис. ... докт. мед. наук / Кильдюшов А. Н. – М., 2004. – 32 с.
6. Липидмодифицирующий компонент в патогенетической терапии / А. П. Власов, В. Г. Крылов, Т. В. Тарасова [и др.]. – М. : Наука, 2008. – 374 с.
7. **Качалина, Т. С.** Метаболический антигипоксикант Цитофлавин в комплексном лечении плацентарной недостаточности при гестозе / Т. С. Качалина, Н. В. Лебедева, Л. Н. Ильина // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. – 2007. – № 1. – С. 116–118.

References

1. **Gerasimovich G. I.** *Meditzinskie novosti* [Medical news]. 2000, no. 3, pp. 3–16.
2. **Savel'eva G. M.** *Materialy 36-go ezhegodnogo Kongressa Mezhdunarodnogo obshchestva po izucheniyu patofiziologii beremennosti organizatsii gestoza* [Proceedings of the 36th annual Congress of the International society for studying pregnancy pathophysiology and gestosis organization]. Moscow, 2004, pp. 194–195.
3. **Serov V. N.** *Farmateka*. 2004, no. 1, pp. 67–71.
4. **Medvinskiy I. D.** *Vestnik intensivnoy terapii* [Intensive care bulletin]. 2000, no. 1, pp. 21–26.
5. **Kil'dyushov A. N.** *Optimizatsiya kompleksnoy terapii gestoza : avtoref. dis.* [Optimisation of gestosis complex therapy: author's abstract of dissertation]. Moscow, 2004, 32 p.
6. **Vlasov A. P., Krylov V. G., Tarasova T. V. et al.** *Lipidmodifitsiruyushchiy komponent v patogeneticheskoy terapii* [Lipid-modifying component in pathogenetic therapy]. Moscow: Nauka, 2008, 374 p.
7. **Kachalina T. S., Lebedeva N. V., Il'ina L. N.** *Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im. I. I. Mechnikova* [Bulletin of Saint-Petersburg State Medical Academy named after I.I. Mechnikov]. 2007, no. 1, pp. 116–118.

Тюрина Елена Павловна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра акушерства и гинекологии,
Медицинский институт, Мордовский
государственный университет
им. Н. П. Огарева (г. Саранск,
ул. Пролетарская, 63)

E-mail: vap.61@yandex.ru

Tyurina Elena Pavlovna

Candidate of medical science, associate
professor, sub-department of obstetrics and
gynecology, Medical institute, Mordovia
State University named after N. P. Ogaryov
(Saransk, 63 Proletarskaya str.)

Кильдюшов Андрей Николаевич

доктор медицинских наук, заведующий
кафедрой акушерства и гинекологии,
Обнинский институт атомной
энергетики (Калужская область,
г. Обнинск, Студгородок, 1)

E-mail: asg.72@list.ru

Kil'dyushov Andrey Nikolaevich

Doctor of medical sciences, head
of sub-department of obstetrics
and gynecology, Obninsk institute
of nuclear power (Kaluga region,
Obninsk, 1 Studgorodok)

Власов Алексей Петрович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой факультетской
хирургии, Медицинский институт,
Мордовский государственный
университет им. Н. П. Огарева
(г. Саранск, ул. Пролетарская, 63)

E-mail: vap.61@yandex.ru

Vlasov Aleksey Petrovich

Doctor of medical sciences, professor,
head of sub-department of faculty surgery,
Medical institute, Mordovia State
University named after N. P. Ogaryov
(Saransk, 63 Proletarskaya str.)

Котлова Елена Валерьевна

соискатель, кафедра акушерства
и гинекологии, Медицинский институт,
Мордовский государственный
университет им. Н. П. Огарева
(г. Саранск, ул. Пролетарская, 63)

E-mail: vap.61@yandex.ru

Kotlova Elena Valer'evna

Applicant, sub-department of obstetrics
and gynecology, Medical institute,
Mordovia State University named
after N. P. Ogaryov (Saransk,
63 Proletarskaya str.)

Гордеева Юлия Владимировна

ординатор, кафедра акушерства
и гинекологии, Медицинский институт,
Мордовский государственный
университет им. Н. П. Огарева
(г. Саранск, ул. Пролетарская, 63)

E-mail: grita@hotmail.ru

Gordeeva Yuliya Vladimirovna

Resident, sub-department of obstetrics
and gynecology, Medical institute,
Mordovia State University named
after N. P. Ogaryov (Saransk,
63 Proletarskaya str.)

УДК 618.3-008.6:612.015.39

Тюрина, Е. П.

Метаболический компонент в патогенетической терапии гестоза /
Е. П. Тюрина, А. Н. Кильдюшов, А. П. Власов, Е. В. Котлова, Ю. В. Гордеева // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* – 2013. – № 2 (26). – С. 115–122.