

Информация об авторах: Юшков Антон Геннадьевич – к.м.н., врач-травматолог, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 29-03-44, e-mail: aush79@mail.ru; Шульгина Наталья Александровна – заведующий лабораторией; Гушина Алла Анатольевна – заведующий лабораторией; Юшков Геннадий Георгиевич – профессор, к.м.н.; Расулов Максуд Мухамеджанович – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.; Бенеманский Виктор Викторович – профессор, д.м.н.; Бун Марк Михайлович – с.н.с., к.б.н.

© ПРОТОПОПОВА Н.В., ОДАРЕЕВА Е.В. – 2012
УДК [616.8+616.43]-02:618.3-008.6

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Наталья Владимировна Протопопова^{1,2,3}, Елена Владимировна Одареева¹

(¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра перинатальной и репродуктивной медицины, зав. – д.м.н., проф. Н.В. Протопопова; ²Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, директор – член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Л.И. Колесникова, лаборатория вспомогательных репродуктивных технологий и перинатальной медицины, руководитель – д.м.н., проф. Н.В. Протопопова; ³Иркутская областная клиническая больница, гл. врач — к.м.н. П.Е. Дудин, Областной перинатальный центр, заместитель главного врача по родовспоможению — д.м.н., проф. Н.В. Протопопова)

Резюме. Проведено изучение механизмов и закономерностей развития гормонально-метаболических изменений у пациенток двух групп: 1-я – 75 женщин, у которых течение беременности осложнилось преэклампсией тяжелой степени, 2-я – 28 женщин с неосложненным течением беременности. Исследования показали, что важнейшими механизмами формирования нейроэндокринных нарушений у женщин после перенесенной преэклампсии являются изменения гормональной регуляции и активация процессов перекисного окисления липидов при одновременном снижении активности системы антиоксидантной защиты. Клинические проявления нейроэндокринных нарушений после перенесенной преэклампсии зависят от длительности течения преэклампсии (ПЭ), метода родоразрешения и могут сохраняться в течение 3-5 лет после родоразрешения.

Ключевые слова: беременность, преэклампсия, гипоталамо-гипофизарная система, антиоксидантная система, репродуктивное здоровье.

NEUROENDOCRINE DISORDERS IN WOMEN RECOVERING FROM PRE-ECLAMPSIA

N.V. Protopopova^{1,2,3}, E.V. Odareeva¹

(¹Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; ²Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences; ³Irkutsk Regional Clinical Hospital)

Summary. The study of the mechanisms and patterns of hormonal and metabolic changes was in patients of two groups: 1 – 75 women whose pregnancy was complicated by severe pre-eclampsia, 2 – 28 women with uncomplicated pregnancies. Studies have shown the most important mechanisms for the formation of neuroendocrine disorders in women recovering from pre-eclampsia are changes in hormonal regulation and activation of lipid peroxidation, while reducing the activity of the antioxidant defense system. Clinical manifestations of neuroendocrine disorders after pre-eclampsia depends on the duration of the PE, the method of delivery and may persist for 3-5 years after delivery.

Key words: pregnancy, preeclampsia, hypothalamic-pituitary system, antioxidant system, reproductive health.

Многочисленные данные литературы свидетельствуют о глубоком нарушении обменных процессов при тяжелых формах преэклампсии (ПЭ) [3,7]. Беременность, осложненная преэклампсией, значительно повышает риск развития гипертонической болезни, в 3 раза увеличивает риск инфаркта миокарда [6,8]. Ряд авторов указывает на взаимосвязь перенесенной преэклампсии и развитием в последующем нарушений репродуктивной системы [4,7].

Целью нашего исследования было изучение механизмов и закономерностей развития гормонально-метаболических нарушений у женщин после перенесенной преэклампсии тяжелой степени.

Материалы и методы

Нами изучено течение беременности и исходы родов для матери и плода у 103 женщин, родоразрешенных в ОПЦ г. Иркутска. Исследование проводилось в следующих группах: 1-я группа – основная – 75 женщин, у которых течение беременности осложнилось преэклампсией тяжелой степени (ПЭ); 2-я группа – контрольная – 28 женщин с неосложненным течением беременности. Наблюдение и обследование женщин проводилось через 1 месяц после родов и через 3-5 лет.

В зависимости от метода родоразрешения все пациентки основной группы, перенесшие преэклампсию тяжелой степени, были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 40 женщин, имевшие роды через естественные родовые пути; 2 группу составили 35 пациенток, родоразрешенных операциями кесарево сечение. Пациентки первой группы подразделялись на 2 подгруппы: 1а (10 пациенток) – после самопроизвольных родов и 1б (30 пациенток) после программированных.

Гормональное обследование включало определение в плазме крови уровня ПРЛ, ЛГ, ФСГ, эстрадиола, прогестерона, кортизола, АКТГ, ТТГ, Т3, Т4 методом иммуноферментного анализа с использованием анализатора «Cobas E11» (Швейцария).

Определение продуктов перекисного окисления липидов: по методу Гаврилова В.Б. и соавт. [1], антиокислительной активности сыворотки крови по методике Г.И. Клебанова и соавт. [2]; α-токоферола и ретинола – флуорометрическим методом (S.L.Taylor в модификации Черняускене, 1984 [5]).

Электрэнцефалография проводилась с целью регистрации биоэлектрической активности головного мозга на 16-канальном энцефалографе «Медикор».

Все пациентки дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Все результаты клинических и лабораторных исследований обработаны с использованием методов математической статистики в лицензионном пакете Statistica 6.1 StatSoft Inc. При сравнении групп выявили качественные показатели, имеющие статистически значимые различия по критерию Фишера (F), по t-критерию Стьюдента. Определялись коэффициенты соответствия (X) и коэффициент корреляции. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Нами проведено ретроспективное исследование по изучению факторов, предрасполагающих к развитию преэклампсии тяжелой степени. Статистически значимыми в прогнозировании развития преэклампсии тяжелой степени были следующие факторы: заболевания почек ($t=3,443$, $p_{1-2} < 0,001$), артериальная гипертензия ($t=2,315$, $p_{1-2} < 0,05$), курение ($t=2,768$, $p_{1-2} < 0,01$), нарушения репродуктивной функции ($t=3,068$, $p_{1-2} < 0,01$).

Содержание АКГТ, кортизола, пролактина у беременных с преэклампсией тяжелой степени

Показатель	Группа контроля (n=28)	Беременные с ПЭ тяжелой степени (n=75)	P_{1-2}
Кортизол, нмоль/л	$310,0 \pm 1,15$	$1676,20 \pm 59,95$	$p < 0,001$
АКГТ, нг/мл	$203,0 \pm 12,5$	$119,4 \pm 3,1$	$p < 0,05$
Пролактин, мЕд/мл	$1260,08 \pm 201,8$	$2092 \pm 121,0$	$p < 0,01$

У беременных с преэклампсией тяжелой степени установлено повышение содержания кортизола и пролактина в сыворотке крови. Снижение концентрации АКГТ у пациенток с преэклампсией тяжелой степени рассматривалась нами как снижение резервных возможностей симпат-адреналовой системы (табл. 1).

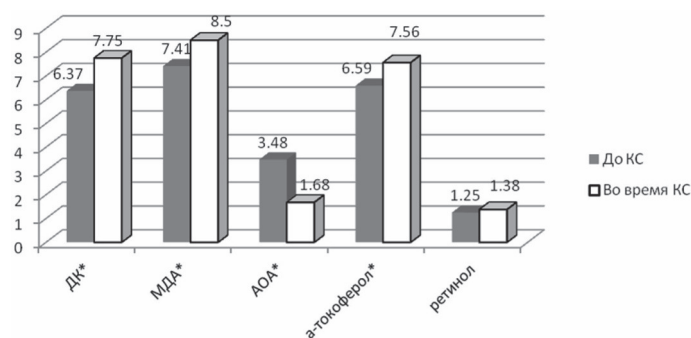
Показатели ПОЛ, α – токоферола и общей антиокислительной активности (АОА) у беременных с преэклампсией тяжелой степени

Показатель	Беременные с ПЭ тяжелой степени (n = 75)	Группа контроля (n = 28)	P_{1-2}
Диеновые конъюгаты, мкмоль/л	$4,87 \pm 0,24$	$2,96 \pm 0,26$	$p < 0,05$
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	$1,76 \pm 0,37$	$0,87 \pm 0,02$	$p < 0,05$
α -токоферол, моль/л	$9,8 \pm 1,6$	$27,8 \pm 1,1$	$p < 0,05$
Общая антиокислительная активность, усл.ед.	$6,53 \pm 1,26$	$10,11 \pm 2,01$	$p < 0,05$

Особенности реагирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы определяли и активацию процессов перекисного окисления липидов при преэклампсии тяжелой степени. При неосложненном течении беременности наблюдалось достоверное повышение уровня малонового диальдегида (МДА) на 35% и незначительное увеличение диеновых конъюгатов (ДК). У всех беременных с клиническими проявлениями преэклампсии тяжелой степени имела место активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) (табл. 2).

Установлено, что интенсивность процессов перекисного окисления липидов увеличивалась при родоразрешении беременных с преэклампсией тяжелой степени операцией кесарево сечение (рис. 1).

У женщин с неосложненным течением беременности в ходе операции кесарево сечение наблюдалось снижение активности процессов ПОЛ на фоне почти двукратного повышения общей антиокислительной активности сыворотки крови. Выявленный характер изменений в системе «ПОЛ – антиоксиданты» свидетельствовал о перенесенном оксидативном стрессе при оперативном родоразрешении беременных с преэклампсией тяжелой степени.



Примечание: * – статистически значимые различия ($p_{1-2} < 0,05$).
Рис. 1. Показатели ПОЛ, α – токоферола и АОА при родоразрешении беременных с ПЭ тяжелой степени операцией кесарево сечение.

Симптомы неврологических нарушений при преэклампсии тяжелой степени крайне разнообразны, могут сочетаться и образуют определенные клинические синдромы, степень выраженности которых зависит от степени тяжести ПЭ и длительности ее течения.

Наиболее часто выявляемыми симптомами при ПЭ тяжелой степени были гиперрефлексия сухожильных и периостальных рефлексов в сочетании с анизорефлексией (83,07%), симптом «белого пятна» (30,6%), симптом «росы» (20,6%), гиперстезии (25,3%), сглаженность носогубной складки, недостаточный объем движений мимической мускулатуры (40,0%). Клинический синдром очаговой пирамидной недостаточности (лево- или правосторонняя сухожильная гиперрефлексия, снижение брюшных или подошвенных рефлексов, появление патологических стопных рефлексов) наиболее часто регистрировался у беременных с длительностью ПЭ более 2 недель.

Исследования церебральной гемодинамики выявили межполушарную асимметрию кровенаполнения в вертебробазилярном бассейне в сочетании с нарушением венозного оттока у 15,3% беременных с ПЭ тяжелой степени.

Таблица 2

Исследованиями биоэлектрической активности головного мозга через 3-5 лет после родоразрешения установлено, что у 66,7% пациенток регистрируются умеренно диффузные изменения и признаки дисфункции стволовых структур без признаков локальной патологии. Нормальная ЭЭГ регистрировалась только у 33,3% пациенток. В 60,0% диагностировался доминирующий α -ритм, в 46,7% случаев – α -ритм высокой амплитуды, в 53,4% случаев – всплески

α -волн.

Нами была выявлена и подтверждена значениями коэффициента Пирсона и Спирмена зависимость между перенесенной преэклампсией тяжелой степени и развитием в последующем изменений веса, аппетита, либидо, артериального давления, сна, характера менструального цикла, появлением предменструального синдрома (табл. 3).

Таблица 3

Влияние ПЭ тяжелой степени на развитие нейроэндокринных нарушений

	Коэффициент Спирмена
Изменения массы тела	0,228*
Изменения аппетита	0,093
Изменения либидо	0,254*
Изменения АД	0,082
Изменения менструального цикла	0,232*
Изменения сна	0,234*
Появление ПМС	0,329*

Примечание: * – статистически значимые различия ($p_{1-2} < 0,05$).

С целью выявления взаимосвязей между ведущими звеньями патогенеза и клиническими симптомами преэклампсии, динамики изменений после родоразрешения были изучены клинико-лабораторные показатели через 1 месяц после родов и через 3-5 лет.

Динамика АКТГ, кортизола, пролактина и продуктов ПОЛ через 1 месяц после родов у женщин с ПЭ тяжелой степени

Показатель	В период родоразрешения	Через 1 мес. после родов	p_{1-2}
Кортизол, нмоль/л	$1676,2 \pm 59,95$	$446,8 \pm 26,4$	$p < 0,001$
АКТГ, пг/мл	$119,4 \pm 7,1$	$210,6 \pm 5,2$	$p < 0,01$
Пролактин, мЕд/мл	$2092,51 \pm 121,0$	$1876,78 \pm 146,2$	$p > 0,05$
ДК, ммоль/л	$4,87 \pm 0,24$	$7,12 \pm 1,10$	$p < 0,01$
МДА, ммоль/л	$1,76 \pm 0,37$	$1,76 \pm 0,36$	$p > 0,05$
АОА, усл.ед.	$6,53 \pm 1,26$	$7,42 \pm 0,86$	$p > 0,05$
α -токоферол, ммоль/л	$9,8 \pm 1,6$	$12,2 \pm 1,10$	$p < 0,05$

Нами было установлено, что через 1 месяц после родоразрешения сохраняются статистически значимые различия лабораторных показателей в сравниваемых группах (табл. 4).

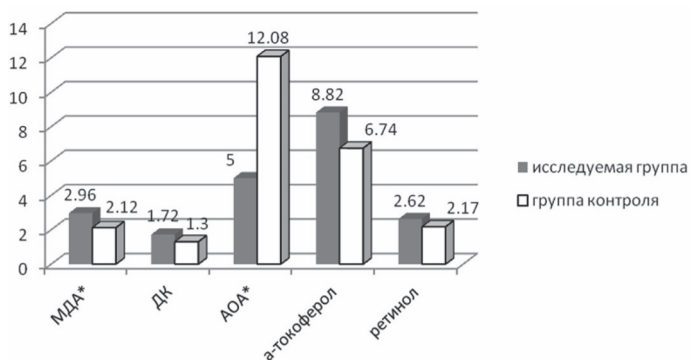
Показатели уровней продуктов ПОЛ свидетельствовали о продолжающемся течении процесса.

У пациенток, перенесших ПЭ тяжелой степени, через 3-5 лет при изучении содержания в сыворотке крови гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ), пролактина, гормонов щитовидной железы (Т3, Т4) и эстрадиола в сравниваемых группах нами не было выявлено статистически значимых различий.

Исследование содержания прогестерона в сыворотке крови у женщин, перенесших ПЭ тяжелой степени, показало, что на протяжении лютеиновой фазы уровень прогестерона составлял $32,56 \pm 0,82$ нмоль/л, что статистически значимо ниже ($p_{1-2} < 0,001$), чем у женщин с неосложненным течением беременности ($43,88 \pm 1,62$ нмоль/л).

При анализе динамики содержания кортизола в сыворотке крови установлено, что через 1 месяц после родов, осложненных ПЭ тяжелой степени, концентрация кортизола снизилась в 3,7 раза, а через 3 года – в 4,7 раза. При сравнении с группой пациенток с физиологическим течением беременности, содержание кортизола сохранялось повышенным на 30% и через 3 года.

После перенесенной ПЭ тяжелой степени в течение 3 лет было выявлено резкое угнетение систем антиоксидантной защиты, о чем свидетельствует АОА сыворотки крови – в 2,4 раза ниже по сравнению с группой контроля (рис. 2).



Примечание: * – статистически значимые различия ($p_{1-2} < 0,001$).

Рис. 2. Показатели системы «ПОЛ – антиоксиданты» через 3 года после родов.

После перенесенной преэклампсии тяжелой степени в течение 3 лет после родоразрешения сохранялась активация процессов ПОЛ на фоне резкого угнетения систем антиоксидантной защиты, а повышенное содержание α -токоферола в сыворотке крови этих женщин

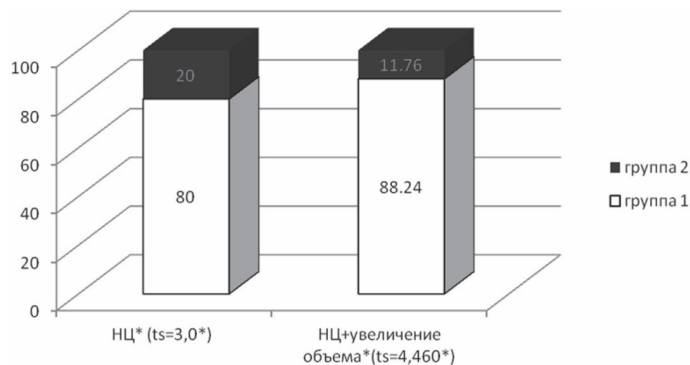
не способствовало достижению динамического равновесия в системе «ПОЛ – антиоксиданты».

Нами были изучены изменения липидного обмена, нейроэндокринные нарушения, менструальная функция у женщин, перенесших ПЭ тяжелой степени.

Индекс массы тела (ИМТ) значимо различался в группах сравнения и был равен в исследуемой группе $21,53 \pm 2,87$ в сравнении с $24,23 \pm 4,17$ в группе контроля ($t=2,12$; $F=1,472$; $p=0,041$). Статистически значимым различием стало снижение аппетита, о котором сообщили 18,67% женщин, перенесших ПЭ тяжелой степени ($t=4,149$, $p_{1-2} < 0,001$).

При исследовании процессов «сон – бодрствование» было установлено, что такие нарушения значительно чаще отмечаются в группе женщин с преэклампсией тяжелой степени в анамнезе. Изучение характера диссомнии показало, что пациентки исследуемой группы значительно чаще предъявляли жалобы на затрудненное засыпание (22,67% и 7,14% в группе контроля соответственно) и эти различия статистически значимые ($t=2,263$, $p_{1-2} < 0,01$).

Анализ характера изменений артериального давления показал, что в исследуемой группе основным нарушением являлось появление стойкой артериальной гипертензии (28,57% и 2,66% соответственно; $t=2,964$, $p_{1-2} < 0,01$). Артериальное давление сохранялось повышенным у 46,15% пациенток, перенесших ПЭ тяжелой степени.



Примечание: * – статистически значимые различия, $p_{1-2} < 0,01$; НЦ – нарушение цикличности.

Рис. 3. Структура нарушений менструальной функции в группах сравнения.

При изучении менструальной функции в группах сравнения были выявлены значительные различия (рис. 3).

После родов менструальный цикл не изменился в группе контроля у 53,57% женщин, в то время как в исследуемой группе отсутствие изменений выявлено только у 30,67% ($t=2,115$, $p_{1-2} < 0,05$). Частота выявления предменструального синдрома была в 1,85 раз выше в исследуемой группе (76,92% и 41,38% в группе контроля соответственно; $t=2,394$, $p_{1-2} < 0,05$).

Нами были изучены изменения липидного обмена, нейроэндокринные нарушения, менструальная функция у пациенток основной группы в зависимости от метода родоразрешения.

Снижение аппетита значительно чаще встречалось у пациенток после программированных родов (30,0%, $t=3,585$, $p_{1-16} < 0,01$) или оперативного родоразрешения (14,29% $t=2,415$, $p_{1-2} < 0,05$); чем после самопроизвольных (0,0%, $t=1,533$, $p_{1-2} > 0,05$) родов.

Отсутствие изменений массы тела в отдаленном периоде значительно чаще отмечено у пациенток после оперативных родов (31,57%, $t=2,020$, $p > 0,05$). Снижение массы тела после программированных родов по сравнению с оперативным родоразрешением встречалось в 2,79 раза чаще ($t=2,397$, $p < 0,05$).

Нарушения цикличности менструальных кровото-

чений в 2,18 раза чаще регистрировалось у женщин после оперативного родоразрешения (38,14%), чем после родов через естественные родовые пути (17,5%; $t=2,028$, $p>0,05$), при этом среди женщин после самопроизвольных родов указанные нарушения не встречались вообще ($t_{1a-16}=3,021$, $p<0,01$; $t_{1a-2}=4,547$, $p_{1a-2}<0,01$).

Установлено, что основными клиническими симптомами, характеризующими состояние гипоталамо-гипофизарной системы у женщин, перенесших ПЭ тяжелой степени, являются стойкая артериальная гипертензия ($t=2,964$, $p_{1-2}<0,01$), снижение аппетита ($t=4,149$, $p_{1-2}<0,001$), нарушения менструальной функции ($t=2,115$, $p_{1-2}<0,05$). Клинические проявления нейроэндокринных нарушений после перенесенной преэклампсии зависят от метода родоразрешения и чаще регистрируются после оперативных родов. Клинические

симптомы очаговой пирамидной недостаточности регистрируются при длительности течения преэклампсии свыше 2-4 недель и сохраняются в 66,7% случаев в виде дисфункции стволовых структур через 3-5 лет после родов. У беременных с преэклампсией тяжелой степени наблюдается повышение концентрации в сыворотке крови кортизола, АКГТ, пролактина, малонового диальдегида, диеновых конъюгатов со снижением общей антиокислительной активности сыворотки крови в два раза. Повышенное содержание продуктов ПОЛ через 1 месяц, 3 года после родов свидетельствует о продолжающемся патологическом процессе.

Таким образом, изложенные данные свидетельствуют о необходимости проведения комплекса лечебно-профилактических мероприятий, направленных на коррекцию выявленных метаболических нарушений после перенесенной преэклампсии тяжелой степени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперексидов липидов в плазме крови // Лабораторное дело. – 1983. – №3. – С.33-35.
2. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкина Ю.О. и др. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопропротеидов // Лабораторное дело. – 1988. – №5. – С.59-62.
3. Савельева Г.М. и др. Эклампсия в современном акушерстве и гинекологии. – М., 2010. – №6. – С.4-9.
4. Сутурина Л.В. Гипоталамический синдром: основные звенья

патогенеза, диагностика, патогенетическая терапия и прогноз: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Иркутск, 2002. – 45 с.

5. Черняускене Р.Ч., Варишквичене З.З., Грибаускас П.С. Одновременное определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови // Лабораторное дело. – 1984. – №6. – С.362-365.
6. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. – Петрозаводск: ИнтелТек, 2002. – 432 с.
7. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia // Semin Perinatol. – 2009. – Vol. 33. – P.130-137.
8. Steegers E.A.P., et al. Pre-eclampsia // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P.631-644.

Информация об авторах: 664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, ГБОУ ДПО ИГМАПО, тел./факс (3952) 407910, e-mail: doc_protodorova@mail.ru, Протопопова Наталья Владимировна – заведующая кафедрой, д.м.н., профессор; Одареева Елена Владимировна – доцент кафедры, к.м.н.

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ШЕЛЫГИН К.В. – 2012

УДК [614.1:314.144](470.1/2):613.81(470.1/2)

СМЕРТНОСТЬ ОТ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И ОТРАВЛЕНИЙ АЛКОГОЛЕМ НА ЕВРОПЕЙСКОМ СЕВЕРЕ РОССИИ

Кирилл Валерьевич Шелыгин

(Северный государственный медицинский университет, и.о. ректора – д.м.н., проф. С.В. Малявская, кафедра психиатрии и клинической психологии, зав. – акад. РАМН, д.м.н., проф. П.И. Сидоров)

Резюме. Цель исследования – охарактеризовать динамические тенденции общей и частной (язвенная болезнь желудка) смертности от заболеваний системы пищеварения в трех крупных регионах Европейского Севера России – Архангельской, Вологодской, Мурманской области за период 1975-2008 гг. Выявить взаимосвязь уровней алкоголизации населения и смертности от заболеваний системы пищеварения. С помощью методов анализа временных рядов (ARIMA), показана связь между демографическим индикатором алкоголизации населения (смертностью от отравлений алкоголем) и уровнем общей и частной смертности от заболеваний системы пищеварения на общепопуляционном уровне и в мужском населении.

Ключевые слова: смертность от заболеваний системы пищеварения, язвенная болезнь желудка, потребление алкоголя.

MORTALITY FROM DISEASES OF THE DIGESTIVE SYSTEM AND ALCOHOL POISONING IN THE EUROPEAN NORTH OF RUSSIA

K. V. Shelygin

(Northern State Medical University)

Summary. Aim – to describe the dynamics of mortality from diseases of the digestive system. By analyzing the time series