

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Х.М. Клементе Апумайта, ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова»

Клементе Апумайта Хесус Мануэль – e-mail: klemente2007@ya.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. Уже в группе беременных высокого риска по развитию хронической плацентарной недостаточности (ХПН) показатели отличались от нормальных. У больных с компенсированной ХПН 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 ХПН, так и для оценки степени тяжести патологического состояния, контроля эффективности проводимой терапии (озонотерапия, гипербаротерапия и др.). Установлено, что озонотерапия обладает наиболее высокой результативностью в отношении нормализации состояния системы ПОЛ-АОСЗ у беременных с ХПН.

Ключевые слова: хроническая плацентарная недостаточность, перекисное окисление липидов, озонотерапия, гипербарическая оксигенация.

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 already in patients with risk factors of appearance of chronic placental insufficiency. When there was a kind of compensation of placental insufficiency the laboratory dates were worsen. The third group (decompensation of placental insufficiency) of pregnant females have got the worst results. We consider the controlling of LPO and antioxidation dates in pregnant females to be an adequate method for prognosis the appearance of placental insufficiency. Using the same figures we could control the severity of the process or effectiveness of therapy (ozonotherapy, hyperbarotherapy et al). Ozonotherapy is most effective method of correction of LPO in patients with chronic placental insufficiency.

Key words: chronic placental insufficiency, lipid peroxidation, antioxidation system, ozonotherapy, hyperbarotherapy.

Одной из важнейших проблем современного акушерства является хроническая плацентарная недостаточность (ХПН), основными проявлениями которой являются гипоксия и внутриутробная задержка роста плода, ведущие к нарушению его развития, а в худшем случае – к гибели [1–3]. Отсюда очевидна значимость ранней диагностики ХПН, обеспечивающей своевременность и адекватность лечебных мероприятий, а также необходимость контролировать процесс лечения уже развившейся патологии. В ряде исследований [4, 5] была выявлена интенсификация свободнорадикального окисления липидов и угнетенное состояние антиоксидантной системы крови даже при неосложненной беременности. Также установлена [6] связь перинатальной гипоксии новорожденных и повышенной генерации оксидрадикалов и продуктов деградации жирных кислот (малонового диальдегида) в амниотической жидкости.

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

Материал и методы

Нами было обследовано 140 женщин в сроки беременности от 24 до 36 недель. Возраст обследованных женщин колебался от 16 до 42 лет.

Все пациентки были разделены на три группы. В первую группу вошли 40 беременных, имеющих хронические соматические заболевания (хронический пиелонефрит и другие инфекционные заболевания, анемия, заболевания сердечно-сосудистой системы, варикозная болезнь и т. п.) и относящихся к группе риска по развитию ХПН. Вторую и третью группы составили женщины с диагностированной хронической плацентарной недостаточностью. Вторая группа состояла из 64 пациенток с компенсированной формой хронической плацентарной недостаточности. Третью группу составили больные с субкомпенсированной формой хронической плацентарной недостаточности. Верификацию диагноза проводили по балльной шкале оценки степени тяжести ХПН и состояния фетоплацентарного комплекса [2]. Ведущими осложнениями у беременных с ХПН были гестоз, анемия и угроза прерывания беременности, причем эта патология в 1,5 раза чаще диагностировалась при субкомпенсированной форме ХПН. 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 для предварительной оценки интенсивности свободно-радикального окисления использовался скрининговый метод индуцированной хемилюминесценции сыворотки крови. В качестве активаторов использовали 0,05М раствор сульфата железа и 2% раствор перекиси водорода. Измерение интенсивности свечения осуществляли в течение 30 секунд на приборе биохемилюминометре 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.

Общую антиокислительную активность организма (ОАОА) в сыворотке крови рассчитывали по изменению светосуммы свечения индуцированной хемилюминесценции в течение 30 секунд.

Для оценки интенсивности процессов ПОЛ измеряли уровни молекулярных продуктов перекисления: первичных – диеновых конъюгатов и конечных – оснований Шиффа.

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.

Количество конечных продуктов ПОЛ – полимерных флуоресцирующих оснований Шиффа (ОШ) анализировали с помощью флуориметра при длине волны возбуждения 365 нм и длине волны эмиссии 420 нм. Полученные результаты представлены в условных единицах свечения на мг общих липидов. Содержание общих липидов в сыворотке крови определяли при помощи диагностических наборов «Lachema». Высчитывали 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 сыворотке крови. Активность каталазы определяли спектрофотометрически по убыли перекиси водорода в среде, супероксиддисмутазы – в тесте с нитросиним тетразолием, единицы измерения – Ед/г Нв в мин.

Забор крови из кубитальной вены производился в стандартных условиях: в 7–8 часов утра натощак в количестве 5 мл.

Статистическая обработка данных клинических и лабораторных исследований проводилась методами вариационной статистики с использованием пакета МЕДСТ, программы Статистика 6. Достоверность различия признаков устанавливали с помощью t-критерия Стьюдента, за достоверные признавали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Изучение интенсивности свободно-радикального окисления методом индуцированной хемилюминесценции сыворотки крови позволило выявить следующие результаты (таблица 1). Все исследуемые показатели обнаружили отличия от нормы, причем степень этих отличий находилась в прямой зависимости от выраженности ХПН. Даже у пациенток группы риска по развитию данного осложнения бере-

менности 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 ХПН изменения оказались более выраженными. Так, I max оказался выше нормы в 2 раза ($p < 0,05$), S – в 2,1 раза ($p < 0,05$), причем данные изменения сочетались со снижением ОАОА на 19% ($p < 0,05$). Еще более отличались от нормальных исследуемые показатели у беременных третьей группы, где I max был выше в 3,7 раза, S – в 2,5 раза, ОАОА, напротив, снижена на 32,7% ($p < 0,05$ во всех случаях).

ТАБЛИЦА 1.

Показатели биохемилюминесценции крови беременных группы риска по развитию ХПН (первая группа), компенсированной формы ХПН (вторая группа) и субкомпенсированной формы ХПН (третья группа)

| Исследуемый показатель | Первая группа | Вторая группа | Третья группа |
|--|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| I max, mv/сек. | 0,30±0,04 ^{x*} | 0,68±0,02 ^{xу} | 0,85±0,05 ^x |
| I max в норме у здоровых беременных, mv/сек. | 0,22±0,02 | | |
| S, mv/сек. | 1,24±0,09 ^{x*} | 1,86±0,07 ^{xу} | 2,2±0,1 ^x |
| S, mv/сек в норме у здоровых беременных | 0,88±0,07 | | |
| ОАОА, отн. ед. | 0,095±0,012 ^у | 0,089±0,003 ^{xу} | 0,074±0,004 ^x |
| ОАОА в норме у здоровых беременных, отн. ед. | 0,11±0,01 | | |

Примечание: x – коэффициент достоверности различий по сравнению со здоровыми беременными, * – коэффициент достоверности различий по сравнению со второй группой, y – коэффициент достоверности различий по сравнению с третьей группой.

Анализ молекулярных продуктов ПОЛ выявил следующую картину (таблица 2).

ТАБЛИЦА 2.

Показатели молекулярных продуктов ПОЛ беременных группы риска по развитию ХПН (первая группа), компенсированной формы ХПН (вторая группа) и субкомпенсированной формы ХПН (третья группа)

| Исследуемый показатель | Первая группа | Вторая группа | Третья группа |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| ДК, ед. опт. плотн./мг ОЛ | 0,34±0,04 ^{x*} | 0,42±0,03 ^{xу} | 0,55±0,04 ^{x*} |
| ДК в норме у здоровых беременных, ед. опт. плотн./мг ОЛ | 0,24±0,06 | | |
| ОШ, отн. ед./мг ОЛ | 29,3±2,2 ^у | 32,3±1,1 ^{x*} | 38,3±2,0 ^{x*} |
| ОШ, отн. ед./мг ОЛ в норме у здоровых беременных | 24,1±3,5 | | |
| Индекс ОШ/ДК | 86,1±2,2 ^{x*} | 76,1±1,7 ^{xу} | 69,3±2,0 ^{x*} |
| Индекс ОШ/ДК в норме у здоровых беременных | 86,6±5,7 | | |

Примечание: x – коэффициент достоверности различий по сравнению со здоровыми беременными, * – коэффициент достоверности различий по сравнению со второй группой, y – коэффициент достоверности различий по сравнению с третьей группой.

У пациенток с угрозой развития ХПН наблюдалась лишь тенденция к усилению ПОЛ – показатели находились в пределах нормы, однако, стремясь к верхней ее границе. Кровь больных с клиническими проявлениями компенсированной ХПН уже демонстрировала статистически достоверные изменения – уровень ДК был повышен на 75%, ОШ – на 33%, что сопровождалось снижением индекса ОШ/ДК на 11% ($p < 0,05$ во всех случаях).

В группе с субкомпенсированной ХПН названные изменения нарастают – ДК были повышены в 2,3 раза, ОШ – в 1,6 раза, индекс ОШ / ДК снижен на 20% ($p < 0,05$ во всех случаях).

ТАБЛИЦА 3.

Показатели антиоксидантных ферментов каталазы и супероксиддисмутазы беременных группы риска по развитию ХПН (первая группа), компенсированной формы ХПН (вторая группа) и субкомпенсированной формы ХПН (третья группа)

| Исследуемый показатель | Первая группа | Вторая группа | Третья группа |
|--|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Каталаза, Ед/г Нв в мин. | 490,5±12,0 ^{xу} | 510,0±35,0 ^{xу} | 457,2±8,0 ^{x*} |
| Каталаза в норме у здоровых беременных, Ед/г Нв в мин. | 508,0±18,6 | | |
| СОД, Ед/г Нв в мин. | 532,2±9,1 ^{xу} | 517,5±13,2 ^{xу} | 488,7±7,0 ^{x*} |
| СОД в норме у здоровых беременных, Ед/г Нв в мин. | 586,0±22,4 | | |

Примечание: *x* – коэффициент достоверности различий по сравнению со здоровыми беременными, *** – коэффициент достоверности различий по сравнению со второй группой, *y* – коэффициент достоверности различий по сравнению с третьей группой.

Активность антиоксидантных ферментов (таблица 3) оказалась достоверно снижена по сравнению с нормой лишь в третьей группе – каталазы на 10%, супероксиддисмутазы – на 16,7% ($p < 0,05$ в обоих случаях). В первой и второй группе данные параметры не отличались достоверно от нормативных.

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 системой антиоксидантной защиты в организме матери и плода [1, 2, 6]. В работах Г.М. Савельевой [4, 5], С.О. Бурмиштрова [2] 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 [6, 7, 8]. В этой связи очевидно, что процессы свободнорадикального окисления и состояние АОСЗ у беременных могут служить как для прогнозирования развития ХПН, так и для оценки степени тяжести патологического состояния, контроля эффективности проводимой терапии.

Заключение

Метод биохемилюминометрии обладает высокой информативностью в оценке вероятности развития ХПН у беременных, относящихся к группе риска. Существует прямая зависимость степени интенсификации процессов перекисного окисления липидов и ослабления антиоксидантной системы защиты, с одной стороны, и выраженности клинических проявлений ХПН – с другой. Перечисленные критерии позволяют объективно оценить одно из важнейших звеньев патогенеза ХПН и могут быть использованы в совокупности с другими в оценке состояния беременных.



ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Сидорова И.С., Макаров И.О. Фетоплацентарная недостаточность. Клинико-диагностические аспекты. М.: Знание-М, 2000. 127 с.
3. Коколина В.Ф., Картелишев А.В., Васильева О.А. Фетоплацентарная недостаточность (патогенез, диагностика, терапия, профилактика): Руководство для врачей. М.: ИД Медпрактика-М, 2006. 224 с.
4. Хижнякова О.Н., Понукалина Е.В. Интенсификация свободнорадикального окисления липидов и состояние антиоксидантной системы крови при неосложненной беременности. Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. М. 2008. С. 275.
5. Бурмиштров С.О., Опарина Т.И., Прокопенко В.М., Арутюнян А.В. Показатели процесса деградации белков и антиокислительной системы при нормальной беременности. Акуш. и гин. 2001. № 6. С. 17-20.
6. Кореновский Ю.В., Горбенко Е.В., Фадеева Н.И. и др. Антиоксидантные энзимы в амниотической жидкости при перинатальной гипоксии новорожденных. Мать и дитя: Матер. VII Всеросс. науч. форума. М. 2005. С. 106.