

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ДИАГНОСТИКА И КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ЗАЩИТЫ

Х. М. Клементе Апумайта, И. С. Сидорова, А. В. Мурашко, С. В. Пак,
Г. О. Гречканев*, С. А. Дворянский**, Э. М. Иутинский***

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова, Нижегородская государственная медицинская академия, Кировская государственная медицинская академия***

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) показатели отличались от нормальных. 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 (озонотерапия, гипербаротерапия и др.). Установлено, что озонотерапия обладает наиболее высокой результативностью в отношении нормализации состояния системы ПОЛ-АОСЗ у беременных с компенсированной ХФПН.

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

PROGNOSIS, DIAGNOSIS AND CONTROL OF EFFECT OF THERAPY OF CHRONIC PLACENTAL INSUFFICIENCY BY LIPID PEROXIDATION TESTS AND BLOOD ANTIOXIDATION SYSTEM CHECKING

*H. M. Clemente Apumaita, A. V. Murashko, I. S. Sidorova, S. V. Pak,
G. O. Grechkanev, S. A. Dvoryanskiy, E. M. Iutinskiy*

140 pregnant females with 24—36 weeks gestation age were examined. Every female was diagnosed by lipid peroxidation (LPO) tests, blood antioxidation system checking. The women at high risk of placental insufficiency immediately showed abnormal findings. When there was a kind of compensation of placental insufficiency, the laboratory findings were worse. The third group (decompensation of placental insufficiency) of pregnant females demonstrated the worst results. We consider the controlling of LPO and antioxidation values in pregnant females to be an adequate method for prognosis of development of placental insufficiency. Using the same figures we could control the severity of the process or effectiveness of therapy (ozonotherapy, hyperbarotherapy etc). Ozonotherapy is a most effective method of correction of LPO in patients with chronic placental insufficiency (a kind of compensation).

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

Хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) представляет собой результат сложной реакции плода и плаценты на различные патологические состояния материнского организма и проявляется в комплексе нарушений транспортной, трофической, эндокринной и метаболической функции плаценты, лежащих в основе патологии плода и новорожденного [7]. Существует мнение, что первичные структурные и функциональные изменения при различных причинах ХПН носят неспецифический характер и вызваны усилением процессов свободно-радикального и перекисного окисления низкомолекулярных и белковых молекул [3, 4, 6, 10]. Данные положения подтверждаются исследованиями, обнаружившими увеличение малонового диальдегида, диеновых конъюгатов в сочетании со снижением каталазы и вита-

мина С в крови больных гестозом, урогенитальными инфекциями, другими осложнениями гестации [2, 8, 10]. Нашли практическое применение различные лекарственные и немедикаментозные методики, позволяющие компенсировать патологические сдвиги в состоянии перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1, 3—6].

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

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Установить возможность использования показателей ПОЛ и антиоксидантной системы защиты

(АОСЗ) для оценки риска развития ХПН, степени ее тяжести и контроля за проводимым лечением.

МЕТОДИКА 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 ХПН. Вторая группа состояла из 64 пациенток с компенсированной формой ХПН. Третью группу составили 36 больных с субкомпенсированной формой данной патологии. Верификацию диагноза проводили по балльной шкале оценки степени тяжести ХПН и состояния фетоплацентарного комплекса.

С целью определения эффективности лабораторного контроля за эффективностью различных способов лечения было обследовано 400 беременных с компенсированной формой ХПН (ведущими осложнениями у них были гестоз, анемия и угроза прерывания беременности). Верификацию диагноза проводили по балльной шкале оценки степени тяжести ХПН и состояния фетоплацентарного комплекса, предложенной Сидоровой И. С. 200 больных получали в комплексе лечения медицинский озон (200 мл озонированного физраствора, приготовленного с использованием рабочей концентрации озона 400 мкг/л, № 5—7) в чередовании с актовегином в дозе 160 мг, № 5—7. 100 женщин получали сеансы гипербаротерапии (ГБО) в барокамере «БЛКС-37» при давлении 1,0—1,3 ата в течение 40 мин в чередовании с актовегином в дозе 160 мг. 100 пациенток лечились традиционными методами (реополиглюкин 200—400 мл с тренталом 5 мл внутривенно капельно, в сочетании с актовегином по 160 мг).

Помимо общепринятых физикальных, инструментальных и лабораторных исследований беременным проводилось изучение состояния ПОЛ и АОСЗ крови.

Для оценки интенсивности процессов ПОЛ измеряли уровни молекулярных продуктов перекисления: первичных — диеновых конъюгатов (ДК) 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 (ед. опт.плотн./мг ОЛ). 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 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 дальнейшее значение для оценки вероятности интенсификации липопероксидации.

С целью уточнения состояния антирадикальной системы защиты организма определяли уровень активности фермента супероксиддисмутазы (СОД) 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.

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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение интенсивности ПОЛ позволило выявить следующие результаты (табл.).

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

Исследуемый показатель	Первая группа (n = 40)	Вторая группа (n = 64)	Третья группа (n = 36)
ДК, ед. опт.плотн./мг ОЛ	0,30 ± 0,02 ^y	0,42 ± 0,03 ^{xy}	0,55 ± 0,04 ^x
ДК в норме, ед. опт.плотн./мг ОЛ	0,24 ± 0,06		
ОШ, отн.ед./мг ОЛ	29,3 ± 2,2 ^y	32,3 ± 1,1 ^x	38,3 ± 2,0 ^x
ОШ, отн.ед./мг ОЛ в норме	24,1 ± 3,5		
Индекс ОШ/ДК	86,1 ± 2,2 ^y	76,1 ± 1,7 ^{xy}	69,3 ± 2,0 ^x
Индекс ОШ/ДК в норме	86,6 ± 5,7		
Каталаза, Ед./г Нв в мин	490,5 ± 12,0 ^y	510,0 ± 35,0 ^y	457,2 ± 8,0 ^x
Каталаза в норме, Ед./г Нв в мин	508,0 ± 18,6		
СОД, Ед./г Нв в мин	572,2 ± 9,1 ^y	557,5 ± 13,2 ^y	488,7 ± 7,0 ^x
СОД в норме, Ед./г Нв в мин	586,0 ± 22,4		

^x Коэффициент достоверности различий ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми беременными;

^{*} коэффициент достоверности различий ($p < 0,05$) по сравнению со второй группой;

^y коэффициент достоверности различий по сравнению с третьей группой.

Анализ молекулярных продуктов ПОЛ выявил, что все исследуемые показатели обнаружили отличия от нормы, причем степень этих отличий находи-

лась в прямой зависимости от выраженности ХПН. У пациенток, угрожаемых по развитию ХПН, наблюдалась лишь тенденция к усилению ПОЛ — показатели находились в пределах нормы, однако стремясь к верхней ее границе. Кровь больных с клиническими проявлениями компенсированной **фетоплацентарной недостаточности** 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, то есть незавершенности липопероксидации, высоком риске развертывания данного процесса.

Подтверждением данного положения служило то, что в группе с субкомпенсированной ХПН 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). Активность антиоксидантных ферментов (табл.) 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 группах данные параметры не отличались достоверно от нормативных, что, по-видимому, говорит об относительно сохраненном 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 системой антиоксидантной защиты в организме матери и плода.

Исследования продуктов ПОЛ в крови больных до начала озон-, ГБО или традиционного лечения выявили усиление липопероксидации. Повторное изучение ДК по окончании лечения выявило их снижение на фоне озонотерапии на 25,9 % ($p < 0,05$). На фоне ГБО снижение составило 13,6 % ($p < 0,05$), в случае традиционного лечения было недостаточным.

Аналогичной была сравнительная динамика ТК, уровень которых уменьшился в результате озонотерапии на 47,5 % ($p < 0,05$), а в результате ГБО и лечения актовегином значение показателя достоверно не изменилось.

По окончании озонотерапии уровень ОШ оказался на 32,1 % ниже ($p < 0,05$), чем при исходном анализе. В результате ГБО снижение показателя было достоверным, но менее значительным и составило 11,6 % от исходного ($p < 0,05$), а после традиционного лечения вообще было недостаточным.

Исследование влияния сравниваемых методов лечения на показатель активности СОД выявил положительную динамику только при условии использования озонотерапии в комплексе лечения — он воз-

рос с исходных ($492,1 \pm 13,0$) до ($555,8 \pm 11,0$) Ед./г Нв в мин, то есть на 12,9 %, тогда как после ГБО и традиционного лечения уровень данного антиоксидантного фермента имел лишь тенденцию к росту. Таким образом, лишь медицинский озон оказался в состоянии принципиально улучшить показатели ПОЛ—АОСЗ, в результате чего все они пришли к норме, что нельзя сказать, оценивая результаты ГБО и традиционного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Параметры ПОЛ являются информативным критерием при прогнозировании ХПН у беременных группы риска.

2. Существует прямая зависимость степени интенсификации процессов перекисного окисления липидов и ослабления антиоксидантной системы защиты, с одной стороны, и выраженности клинических проявлений ХПН — с другой.

3. Контроль за эффективностью озон-, гипербаротерапии или традиционного лечения может проводиться с использованием показателей ПОЛ—АОСЗ.

4. Озонотерапия обладает наиболее высокой результативностью в отношении нормализации состояния системы ПОЛ—АОСЗ у беременных с компенсированной ХПН.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамченко В. В.* Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве. — СПб., 2001. — 400 с.
2. *Бегова С. В., Сатуева М. Б., Омаров С. М. А.* Мать и дитя: Матер. VIII Всеросс. науч. форума. — М., 2006. — С. 37.
3. *Бершвили М. В.* Мать и дитя: Матер. VIII Всеросс. науч. форума — М., 2006. — С. 39—40.
4. *Бурмистров С. О., Опарина Т. И., Прокопенко В. М. и др.* // Акуш. и гин. — 2001. — № 6. — С. 17—20.
5. *Друккер Н. А., Погорельцева Т. Н., Крукиер И. И. и др.* // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. — М., 2008 — С. 79.
6. *Коколина В. Ф., Картелишев А. В., Васильева О. А.* Фетоплацентарная недостаточность (патогенез, диагностика, терапия, профилактика): Руководство для врачей. — М., 2006 — 224 с.
7. *Кореновский Ю. В., Горбенко Е. В., Фадеева Н. И. и др.* Мать и дитя: Матер. VII Всеросс. науч. форума — М., 2005. — С. 106.
8. *Макаров И. О., Сидорова И. С.* Мать и дитя: Матер. VII Всеросс. науч. форума — М., 2005. — С. 134.
9. *Савельева Г. М., Шалина Р. И., Керимова З. М. и др.* // Акуш. и гинеколог. 1999. — № 3. — С. 10—15.
10. *Сидорова И. С., Макаров И. О.* Фетоплацентарная недостаточность. Клинико-диагностические аспекты. — М.: Знание, 2000. — 127 с.

Контактная информация:

Гречканев Геннадий Олегович — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Нижегородской государственной медицинской академии, e-mail: grechkanev@nm.ru