

НОВЫЙ МЕТОД ПРОГНОЗИРОВАНИЯ, ДИАГНОСТИКИ И КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

УДК 618.36—008—07—002.2—08

Поступила 16.03.2010 г.



Х.М. Клементе Апумайта, к.м.н., докторант кафедры акушерства и гинекологии №1¹;

С.В. Пак, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии²;

Г.О. Гречканев, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии²;

В.М. Зуев, д.м.н., профессор¹;

И.С. Сидорова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, Заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой акушерства и гинекологии №1¹;

А.В. Мурашко, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1¹;

С.А. Дворянский, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии³;

Э.М. Иутинский, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии³

¹ Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва;

² Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород;

³ Кировская государственная медицинская академия, Киров

Цель исследования — установить возможность использования показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы защиты (АОСЗ) крови для оценки риска развития хронической плацентарной недостаточности (ХПН), степени ее тяжести и контроля за проводимым лечением.

Материалы и методы. Обследовано 140 женщин в сроки беременности от 24 до 36 нед, которым проводилось изучение состояния ПОЛ и АОСЗ крови. Также обследовано 400 беременных с компенсированной формой ХПН, при лечении которых использовали озонотерапию, гипербаротерапию и традиционные медикаментозные методы.

Результаты. Уже в группе беременных с высоким риском развития ХПН показатели ПОЛ и АОСЗ крови отличались от нормальных. У женщин с компенсированной ХПН изменения оказались более выраженными, еще сильнее отличались от нормальных исследуемые показатели у беременных с субкомпенсированной патологией.

Динамическое наблюдение показало, что озонотерапия приводит к нормализации состояния системы ПОЛ—АОСЗ у беременных с компенсированной ХПН. Гипербаротерапия и традиционное лечение были менее эффективными. Таким образом, процессы свободно-радикального окисления и состояние АОСЗ у беременных могут использоваться как для прогнозирования развития ХПН, так и для оценки степени тяжести патологического состояния, контроля эффективности проводимой терапии.

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

English

New method of prognosis, diagnosis and control of the chronic placental insufficiency therapy effectiveness

K.M. Clemente Apumaita, c.m.s., aspirant of the obstetrics and gynecology chair №1¹;

S.V. Pak, c.m.s., assistant of the obstetrics and gynecology chair²;

G.O. Grechkanyov, M.D., professor of the obstetrics and gynecology chair²;

V.M. Zuev, M.D., professor¹;

I.S. Sidorova, M.D., professor, corresponding member of the RAMS, Honored scientist of the RF, head of the obstetrics and gynecology chair №1¹;

A.V. Murashko, M.D., professor of the obstetrics and gynecology chair №1¹;

S.A. Dvoryansky, M.D., professor, head of the obstetrics and gynecology chair³;

E.M. Iutinsky, c.m.s., assistant of the obstetrics and gynecology chair³

¹ I.M. Sechenov Moscow medical academy, Moscow;

² Nizhny Novgorod state medical academy, N. Novgorod;

³ Kirov state medical academy, Kirov

Для контактов: Гречканев Геннадий Олегович, тел. раб. 8(831)466-27-32, тел. моб. +7 904-902-33-33; e-mail: grechkanev@nm.ru.

Aim of investigation is establishment of the lipid peroxidation (LPO) and antioxidant protection system (AOPS) of blood value use possibility for assessment of the chronic placental insufficiency (ChPI) development risk, a degree of its gravity and a control of the conducted treatment.

Materials and methods. 140 females in the pregnancy dates of 24 to 36 weeks, undergoing a study of the LPO and AOPS of blood, are examined. 400 pregnant females with a compensated form of ChPI, at a treatment of which the ozonotherapy (OT), hyperbarotherapy (HBTh) and traditional medicamental methods were used, are also examined.

Investigation results. The LPO and AOPS of blood values in a group of pregnant females with a high risk of a ChPI development already differed from the normal ones. The alterations in females with a compensated ChPI appeared to be more expressed, the investigating values in pregnant females with a subcompensated pathology differed more from the normal ones.

A dynamic observation has demonstrated that the ozonotherapy leads to normalization of the LPO-AOPS system state in pregnant females with a compensated ChPI. A HBTh and traditional treatment were less effective. Thus, the processes of free-radical oxidation and a state of AOPS in pregnant females can serve both for prognosis of a ChPI development and an assessment of a pathologic state gravity degree, a control of the conducted therapy effectiveness.

Key words: chronic placental insufficiency, lipid peroxidation, ozonotherapy, hyperbaric oxygenation.

Частота хронической плацентарной недостаточности (ХПН) колеблется от 22 до 45% и не имеет тенденции к снижению. ХПН проявляется в комплексе нарушений транспортной, трофической, эндокринной и метаболической функции плаценты, лежащих в основе патологии плода и новорожденного [1—4]. Существует мнение, что первичные структурные и функциональные изменения при разных причинах ХПН носят неспецифический характер и вызваны усилением процессов свободно-радикального и перекисного окисления низкомолекулярных и белковых молекул [5]. Данные положения подтверждаются исследованиями, обнаружившими увеличение малонового диальдегида, диеновых конъюгатов в сочетании со снижением каталазы и витамина С в крови больных гестозом, урогенитальными инфекциями, другими осложнениями гестации [6]. Нашли практическое применение различные лекарственные и немедикаментозные методики, позволяющие компенсировать патологические сдвиги в состоянии перекисного окисления липидов (ПОЛ) [7—9].

Однако остается нерешенным вопрос о поиске методик, позволяющих оценить риск развития ХПН до наступления ее клинических проявлений, а также контролировать процесс лечения уже развившейся патологии.

Цель исследования — установить возможность использования показателей ПОЛ и антиоксидантной системы защиты (АОСЗ) крови для оценки риска развития ХПН, степени ее тяжести и контроля за проводимым лечением.

Материалы и методы. Обследовано 140 женщин в сроки беременности от 24 до 36 нед. Возраст женщин колебался от 16 до 42 (Me=29,5) лет. Все пациентки были разделены на три группы, рандомизированные по возрасту, социальному положению. В 1-ю группу вошли 40 беременных, имеющих хронические соматические заболевания (хронический пиелонефрит, анемию, заболевания сердечно-сосудистой системы, варикозную болезнь и т.п.) и относящихся к группе риска по развитию ХПН, во 2-ю группу — 64 пациентки с компенсированной формой ХПН, в 3-ю — 36 женщин с субкомпенсированной формой данной патологии. Верификацию диагноза проводили по балльной шкале оценки степени тяжести ХПН и состояния фетоплацентарного комплекса.

С целью определения эффективности различных

способов лечения обследовано 400 беременных с компенсированной формой ХПН (ведущими осложнениями у них были гестоз, анемия и угроза прерывания беременности). 200 больных получали в комплексе лечения медицинский озон (200 мл озонированного физиологического раствора, приготовленного с использованием рабочей концентрации озона 400 мкг/л, 5—7 процедур) в чередовании с актовегином в дозе 160 мг, 5—7 процедур. 100 женщин получали сеансы гипербарической оксигенации (ГБО) в барокамере БЛКС-37 при давлении 1,0—1,3 атм 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 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 (ОШ).

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./мг ОЛ). Количество конечных продуктов ПОЛ — полимерных флуоресцирующих 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 значение для оценки вероятности дальнейшей интенсификации липопероксидации.

С целью уточнения состояния антирадикальной системы защиты организма определяли уровень активности ферментов каталазы и 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 ч утра натощак в количестве 5 мл.

Статистическая обработка данных клинических и лабораторных исследований проводилась методами вариационной статистики с использованием пакета МЕДСТ, программы Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение. Анализ молекулярных продуктов ПОЛ показал, что все исследуемые параметры имели отличия от нормы, причем степень этих отличий находилась в прямой зависимости от выраженности ХПН. У пациенток, угрожаемых по развитию ХПН, наблюдалась лишь тенденция к усилению ПОЛ — показатели находились в пределах нормы, стремясь, однако, к верхней ее границе. Кровь женщин с клиническими проявлениями компенсированной ХПН уже демонстрировала статистически достоверные изменения — уровень ДК был повышен на 75%, ОШ — на 34%, что сопровождалось снижением индекса ОШ/ДК на 12% ($p=0,001$ во всех случаях). Снижение индекса ОШ/ДК свидетельствует о накоплении первичных продуктов ПОЛ, их превалировании над конечными, т.е. о 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% ($p=0,001$ во всех случаях).

Активность антиоксидантных ферментов оказалась достоверно снижена по сравнению с нормой лишь в 3-й группе: каталазы — на 10%, супероксиддисмутазы — на 16,7% ($p=0,001$ в обоих случаях).

В 1-й и 2-й 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 данные не противоречат литературным [4, 5]. В настоящее время доказано, что метаболизм в плаценте тесно связан с нарушением структуры и функции цитоплазматических мембран, состояние которых обусловлено равновесием между ПОЛ и системой антиоксидантной защиты в организме матери и плода.

Исследование продуктов ПОЛ в крови больных до начала озоно-, гипербаротерапии или традиционного лечения выявило 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 недостоверным. 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 недостоверным.

Исследование влияния сравниваемых методов лечения на показатель активности СОД выявил положительную динамику только при условии использования в комплексе лечения озонотерапии — он возрос с исходных $492,1 \pm 13,0$ ед./г Нв в мин до $555,8 \pm 11,0$ ед./г Нв в мин, т.е. на 12,9%, тогда как после ГБО и традиционного лечения уровень данного антиоксидантного фермента имел лишь тенденцию к росту. Таким образом, только озонотерапия оказалась в состоянии принципиально улучшить показатели системы ПОЛ—АОСЗ, в результате чего все они пришли к норме.

Заключение. Параметры ПОЛ являются информативным критерием при прогнозировании хронической плацентарной недостаточности у беременных группы риска. Существует прямая зависимость выраженности клинических проявлений ХПН от степени интенсификации процессов перекисного окисления липидов с одной стороны и ослабления антиоксидантной системы защиты — с другой.

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

Литература

1. Филиппов О.С. Плацентарная недостаточность. М: МЕДпресс-информ; 2009; 160 с.
2. Дворянский С.А., Иутинский Э.М. Фетоплацентарная недостаточность (клиника, диагностика, лечение, исход). Киров; 2009; 105 с.
3. Коколина В.Ф., Картелишев А.В., Васильева О.А. Фетоплацентарная недостаточность (патогенез, диагностика, терапия, профилактика). Руководство для врачей. М: ИД Медпрактика; 2006; 224 с.
4. Макаров И.О. Современный взгляд на патогенез фетоплацентарной недостаточности. В кн.: Мать и дитя. Материалы VII Всеросс. научн. форума. М; 2005; с. 134.
5. Кореновский Ю.В., Горбенко Е.В., Фадеева Н.И. и др. Антиоксидантные энзимы в амниотической жидкости при перинатальной гипоксии новорожденных. В кн.: Мать и дитя. Материалы VII Всеросс. научн. форума. М; 2005; с. 106.
6. Торчинов А.М., Цахилова С.Г., Сарахова Д.Х. и др. Показатели ПОЛ у беременных с гестозом. В кн.: Мать и дитя: Материалы 2-го Регионального форума. Сочи; 2008; с. 90—91.
7. Абрамченко В.В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве. СПб; 2001; 400 с.
8. Бегова С.В., Сатуева М.Б., Омаров С.-М.А. Исследование влияния биологически активной добавки «Ультра-антиоксидантная формула» на показатели системы антиоксидантной защиты у беременных с гестозом. В кн.: Мать и дитя. Материалы VIII Всеросс. научн. форума; М; 2006; с. 37.
9. Бершвили М.В. Исследование механизмов действия антиоксидантов-флавоноидов при лечении фетоплацентарной недостаточности. В кн.: Мать и дитя: Материалы VIII Всеросс. научн. форума. М; 2006; с. 39—40.