

СИНДРОМ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ТЯЖЕСТИ ГЕСТОЗА

Тюрина Е.П., Котлова Е.В., Ледайкина Л.В., Власов А.П., Гордеева Ю.В.

ГОУ ВПО «Мордовский госуниверситет им. Н.П. Огарева», Саранск,
e-mail: vap.61@yandex.ru

Клинико-лабораторными исследованиями установлена сопряженность эндогенной интоксикации при гестозе с модификациями липидного метаболизма, в частности с изменением состава липидов, интенсификацией процессов перекисного окисления липидов, активизацией фосфолипазных систем ($r = 0,72-0,94$). Отмечено, что стандартизированная терапия приводит к некоторому клиническому улучшению состояния беременных с гестозом. Однако показатели эндогенной интоксикации в процессе лечения существенно не изменялись. Сохранение высокого титра токсических продуктов гидрофобной и гидрофильной природы было сопряжено с фактически неизменным уровнем дислипидных нарушений. Особенно толерантными оказались изменения исследованных компонентов гомеостаза при гестозе тяжелой степени.

Ключевые слова: эндотоксикоз, гестоз, липидный метаболизм, перекисное окисление липидов

В современных теориях патогенеза гестоза одним из значимых звеньев рассматривается эндогенная интоксикация [6, 7]. Основанием тому является системность поражения организма токсическими продуктами [3, 5]. При выраженном эндотоксикозе возможности естественных механизмов детоксикации, включающих монооксигеназную детоксицирующую систему печени, иммунную и выделительную системы, значительно ограничены вследствие срыва компенсаторных адаптационных механизмов, что обуславливает прогрессирование заболевания [2, 4]. В патогенезе синдрома эндогенной интоксикации важную роль играют многие факторы. В последнее время все большее внимание уделяется расстройствам липидного обмена, связанным с интенсификацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активизацией фосфолипазных систем [1, 3]. Однако до настоящего времени при различной степени гестоза не прослежены взаимосвязи эндогенной интоксикации с расстройствами липидного метаболизма, что явилось целью данной работы.

Методика

Проспективное исследование включало 61 беременную с гестозом в сроке гестации 32–36 недели. В зависимости от тяжести гестоза выделены три подгруппы беременных: легкой (I), средней степени (II) и тяжелой (III). Все пациентки, включенные в исследование, были отобраны методом сплошной выборки. Они получали стандартизированную комплексную терапию, включающую седативный, инфузионный, гипотензивный, реокорригирующий, спазмолитический и другие компоненты [6, 7]. При поступлении, а также на 5-е и 10-е сутки беременным с гестозом проводили общеклинические и лабораторно-биохимические методы исследования.

Степень эндогенной интоксикации оценивали по общей и эффективной концентрации альбумина (ОКА и ЭКА), а также уровню молекул средней массы (МСМ). Липиды из плазмы крови экстрагировали хлороформметаноловой смесью, фракционировали методом тонкослойной хроматографии. Молекулярный анализ проводили на денситометре Model GS-670 (BIO-RAD,

США) с соответствующим программным обеспечением (Phosphor Analyst/PS Software). Интенсивность ПОЛ оценивали по содержанию диеновых конъюгатов (ДК) (спектрофотометрическим методом при длине волны 232–233 нм) и малоновому диальдегиду (МДА) (по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой). Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по способности фермента тормозить аэробное восстановление нитросинего тетразолия до формазана. Активность фосфолипазы А₂ оценивали по каталитической деятельности фермента титрометрическим методом. Полученные цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента, корреляционную связь оценивали по критерию *r*.

Результаты исследования и обсуждение

Полученные данные свидетельствовали о том, что до начала лечения и в процессе терапии у беременных с гестозом легкой степени уровень токсических продуктов гидрофобной природы не был существенно повышен. Однако содержание среднемолекулярных олигопептидов, которые по своей природе являются гидрофильными, повышалось. При поступлении беременных в стационар концентрация МСМ ($\lambda = 254$ нм) была выше нормы на 21,6% ($p < 0,05$), а в процессе терапии на 5-е и 10-е сутки сохранялась повышенной на 28,1 и 28,3% ($p < 0,05$) соответственно. Уровень МСМ ($\lambda = 280$ нм) при поступлении достоверно не отличался от нормы, а в процессе терапии был повышен на 41,8 и 33,4% ($p < 0,05$) соответственно.

Более выраженный интоксикационный синдром отмечен у беременных с гестозом средней степени тяжести. Причем в этой группе беременных установлено существенное повышение уровня токсических продуктов как гидрофильной, так и гидрофобной природы. Так, при поступлении содержание ОКА и ЭКА было меньше нормы на 16,1 и 22,3% ($p < 0,05$) соответственно,

а индекс токсичности (ИТ) увеличен на 40,0% ($p < 0,05$), уровень МСМ ($\lambda = 254$ и 280 нм) повышен на 28,5 и 49,2% ($p < 0,05$) соответственно. Отметим, что в процессе базисной терапии заметного уменьшения содержания токсических продуктов в этой группе беременных в плазме крови не выявлено, за исключением снижения ИТ на 10-е сутки.

Наибольший уровень токсических продуктов в плазме крови выявлен у беременных с гестозом тяжелой степени. При поступлении в стационар содержание ОКА и ЭКА у пациенток было меньше нормы на 23,1 и 37,2% соответственно, уровень резерва связывания альбумина (РСА) снижен на 35,0% ($p < 0,05$), а ИТ повышен на 112,0% ($p < 0,05$). Отмечено существенное повышение концентрации и гидрофильных токсических продуктов: уровень МСМ ($\lambda = 254$ и 280 нм) был увеличен на 42,0 и 75,1% ($p < 0,05$) соответственно. Нами установлено, что в процессе терапии содержание токсических продуктов гидрофобной природы существенно не уменьшалось. Так, концентрация ЭКА на 5-е и 10-е сутки терапии была снижена, по сравнению с нормой, на 25,3 и 17,6% ($p < 0,05$) соответственно, РСА – на 27,5 и 23,7% ($p < 0,05$), ИТ повышен на 188,0 и 152,0% ($p < 0,05$) соответственно. В процессе лечения не установлено заметного уменьшения и уровня токсических продуктов гидрофильной природы: уровень МСМ ($\lambda = 254$ и 280 нм) на 5-е и 10-е сутки лечения был увеличен на 54,6 и 41,6, 87,5 и 82,7% ($p < 0,05$) соответственно (табл. 1).

Таким образом, полученные данные подтверждают зависимость степени эндогенной интоксикации от тяжести гестоза. Отмечено, что на фоне проводимой общепринятой терапии заметного уменьшения выраженности эндогенной интоксикации у беременных с гестозом не возникало.

В настоящее время установлено, что мембранодеструктивные явления представляют собой один из важнейших процессов, участвующих в «насыщении» организма

токсическими веществами. Для оценки их и количественный состав липидов плазмы крови. выраженности нами изучен качественный состав крови.

Таблица 1

Показатели эндогенной интоксикации в плазме крови у беременных с гестозом ($M \pm m$)

Показатель	Подгруппа	Здоровые беременные	При поступлении	5-е сутки	10-е сутки
ОКА, г/л	I	53,7 ± 3,1	51,0 ± 2,0	50,3 ± 2,3	51,7 ± 2,7
	II		45,1 ± 2,2	45,2 ± 2,4	46,8 ± 2,3
	III		41,3 ± 3,7	38,7 ± 2,8	39,3 ± 2,1
ЭКА, г/л	I	43,0 ± 2,9	40,1 ± 7,8	39,5 ± 2,4	39,5 ± 2,4
	II		33,4 ± 2,7	32,1 ± 3,2	35,4 ± 2,9
	III		27,0 ± 3,3	22,5 ± 2,1	24,1 ± 2,5
РСА, г/л	I	0,80 ± 0,05	0,79 ± 0,03	0,78 ± 0,11	0,76 ± 0,11
	II		0,74 ± 0,04	0,71 ± 0,05	0,75 ± 0,07
	III		0,52 ± 0,02	0,58 ± 0,03	0,61 ± 0,04
ИТ	I	0,25 ± 0,03	0,26 ± 0,08	0,27 ± 0,02	0,30 ± 0,02
	II		0,35 ± 0,03	0,41 ± 0,07	0,32 ± 0,08
	III		0,53 ± 0,04	0,72 ± 0,06	0,63 ± 0,05
МСМ _{(λ=254 нм)²} усл. ед.	I	0,245 ± 0,010	0,298 ± 0,017	0,314 ± 0,023	0,307 ± 0,026
	II		0,315 ± 0,022	0,376 ± 0,019	0,326 ± 0,021
	III		0,348 ± 0,020	0,379 ± 0,036	0,347 ± 0,028
МСМ _{(λ=280 нм)²} усл. ед.	I	0,266 ± 0,014	0,328 ± 0,043	0,380 ± 0,046	0,355 ± 0,036
	II		0,397 ± 0,024	0,421 ± 0,042	0,408 ± 0,038
	III		0,466 ± 0,035	0,499 ± 0,035	0,486 ± 0,031

Примечание: здесь и далее: жирный шрифт – достоверность различия по отношению к группе здоровых беременных при $p < 0,05$.

Оказалось, что в плазме крови беременных с гестозом отмечены существенные изменения липидного состава, которые затрагивали как нейтральные липиды, так и фосфолипиды. Обнаружен весьма интересный факт зависимости выраженности нарушений липидного метаболизма от тяжести гестоза. Наибольшие отклонения состава в липидограммах выявлены при гестозе тяжелой степени. Изменениям подверглись фактически все фракции липидов. Так, при поступлении беременных в стационар уровень сфингомиелина,

фосфатидилсерина в плазме крови был повышен на 59,7 и 18,6% ($p < 0,05$) соответственно, содержание фосфатидилхолина, фосфатидилинозита, фосфатидилэтаноламина уменьшалось на 21,6, 14,9 и 19,8% ($p < 0,05$) соответственно. Отметим, что в плазме крови резко возрастало содержание лизоформ фосфолипидов и свободных жирных кислот на 270,5 и 89,3% ($p < 0,05$) соответственно, которые, как известно, обладают хаотропным действием.

Исследование липидного состава плазмы крови в динамике в условиях стационара

нара показало, что традиционное лечение не приводило к заметному его восстановлению. Особенно ярко этот факт отмечен у беременных с гестозом тяжелой степени. Так, содержание лизоформ фосфолипидов

в этой группе беременных через 5 и 10 суток терапии было выше нормы на 290,1 и 285,2% ($p < 0,05$) соответственно, свободных жирных кислот – на 94,4 и 81,3% ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Состав фосфолипидов плазмы крови у беременных с гестозом ($M \pm m$)

Показатель	Подгруппа	Здоровые беременные	При поступлении	5-е сутки	10-е сутки
Лизофос-фолипиды	I	1,63 ± 0,09	3,47 ± 0,24	3,11 ± 0,32	3,37 ± 0,28
	II		5,47 ± 0,36	5,59 ± 0,28	4,85 ± 0,32
	III		6,04 ± 0,45	6,36 ± 0,34	6,28 ± 0,29
Сфингоми-елин	I	14,23 ± 1,12	16,24 ± 1,34	15,11 ± 1,26	15,93 ± 1,24
	II		20,25 ± 1,94	19,88 ± 1,77	18,02 ± 1,89
	III		22,73 ± 1,91	23,12 ± 2,02	22,54 ± 2,32
Фосфатидилхолин	I	39,22 ± 1,83	34,07 ± 1,68	33,22 ± 1,54	32,15 ± 1,87
	II		31,76 ± 2,21	32,14 ± 2,03	31,07 ± 2,12
	III		30,72 ± 2,51	27,18 ± 2,26	30,09 ± 2,31
Фосфати-дилсерин	I	6,21 ± 0,37	6,54 ± 0,41	6,33 ± 0,35	6,09 ± 0,21
	II		6,88 ± 0,45	5,93 ± 0,32	5,33 ± 0,42
	III		7,37 ± 0,38	7,19 ± 0,29	7,21 ± 0,47
Фосфати-дилинозит	I	4,28 ± 0,22	3,98 ± 0,26	4,11 ± 0,19	3,47 ± 0,35
	II		3,73 ± 0,23	3,89 ± 0,26	3,94 ± 0,42
	III		3,64 ± 0,21	3,02 ± 0,27	2,78 ± 0,21
Фосфати-дилэтаноламин	I	35,74 ± 1,82	33,78 ± 1,93	35,23 ± 2,07	32,89 ± 2,32
	II		30,17 ± 1,87	31,93 ± 2,02	33,12 ± 2,31
	III		28,64 ± 1,58	29,94 ± 1,58	31,08 ± 1,85

Повышенная интенсификация процессов перекисного окисления липидов и активизация фосфолипазных систем представляет собой важнейшие факторы, обуславливающие мембранодестабилизирующие явления. Оказалось, что у беременных с гестозом уровень первичных и вторичных молекулярных продуктов ПОЛ был заметно повышен и сопряжен с тяжестью гестоза. Так, у беременных с гестозом легкой степени содержание диеновых конъюгатов при поступлении и на 5-е сутки терапии было

выше нормы на 33,3 и 50,0% ($p < 0,05$) соответственно, активность супероксиддисмутазы плазмы крови при поступлении была снижена на 14,7% ($p < 0,05$).

При гестозе средней степени тяжести уровень ДК и малонового диальдегида при поступлении был выше нормы на 70,8 и 36,1% ($p < 0,05$) соответственно, а в процессе лечения на 5-е сутки – на 83,3 и 75,2% ($p < 0,05$) соответственно, на 10-е – на 62,5 и 69,5% ($p < 0,05$) соответственно. В этой группе отмечено заметное снижение ак-

тивности СОД: при поступлении она была ниже нормы на 22,9%, на 5-е сутки терапии – на 20,1%, на 10-е – на 16,4% ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таблица 3

Содержание продуктов ПОЛ, активность супероксиддисмутазы и фосфолипазы A_2 в плазме крови у беременных с гестозом ($M \pm m$)

Показатель	Подгруппа	Здоровые беременные	При поступлении	Этапы периода лечения	
				5-е сутки	10-е сутки
ДК, усл. ед./мг липидов	I	0,24 ± 0,014	0,32 ± 0,017	0,36 ± 0,022	0,28 ± 0,019
	II		0,41 ± 0,023	0,44 ± 0,028	0,39 ± 0,025
	III		0,78 ± 0,032	0,91 ± 0,057	0,85 ± 0,062
МДА, нмоль/г белка	I	2,63 ± 0,14	2,96 ± 0,21	2,73 ± 0,17	2,82 ± 0,21
	II		3,58 ± 0,23	4,61 ± 0,22	4,46 ± 0,25
	III		5,23 ± 0,30	6,32 ± 0,29	5,17 ± 0,30
Активность фосфолипазы A_2 , мкмоль/с/г белка	I	0,087 ± 0,012	0,228 ± 0,012	0,153 ± 0,022	0,149 ± 0,025
	II		0,351 ± 0,043	0,398 ± 0,031	0,323 ± 0,034
	III		0,431 ± 0,064	0,512 ± 0,064	0,438 ± 0,029
СОД, усл. ед	I	4,62 ± 0,18	3,94 ± 0,19	4,20 ± 0,19	4,38 ± 0,21
	II		3,56 ± 0,18	3,69 ± 0,18	3,86 ± 0,26
	III		3,09 ± 0,15	3,01 ± 0,15	2,98 ± 0,24

У беременных с гестозом тяжелой степени интенсивность ПОЛ была наибольшей. Так, содержание в плазме крови ДК и МДА при поступлении беременных в стационар было выше нормы на 125,0 и 98,8% ($p < 0,05$) соответственно, через 5 суток терапии сохранялось повышенным на 279,1 и 140,3% ($p < 0,05$), а через 10 суток – на 254,1 и 96,5% ($p < 0,05$) соответственно. При этом активность СОД была снижена на 34,8 и 35,4% ($p < 0,05$) соответственно.

Нами выявлено, что при гестозе отмечено существенное повышение активности фосфолипазы A_2 . Причем активность ее была заметно увеличена вне зависимости от тяжести гестоза. Так, у беременных с гестозом легкой степени при поступлении ее активность была выше нормы на 162,1% ($p < 0,05$), в процессе лечения на 5-е и 10-е сутки – на 75,8 и 71,2% ($p < 0,05$)

соответственно. Максимальная степень активности энзима отмечена у беременных тяжелым гестозом. При поступлении беременных в стационар она была выше нормы почти в 4 раза ($p < 0,05$) и в процессе лечения фактически сохранялась на том же уровне.

Заключение. Клинико-лабораторными исследованиями установлено, что выраженность эндогенной интоксикации при гестозе сопряжена с изменениями липидного метаболизма, в частности с изменением качественного и количественного состава липидов плазмы крови, а также интенсификацией процессов перекисного окисления липидов, активизацией фосфолипазных систем ($r = 0,72-0,94$). Отмечено, что стандартизированная базисная терапия гестоза приводит к некоторому клиническому улучшению состояния беременных с гестозом.

Однако основные исследованные показатели эндогенной интоксикации в процессе лечения существенно не изменялись. Немаловажное значение имеет выявленный факт, что сохранение высокого титра токсических продуктов гидрофобной и гидрофильной природы было сопряжено с фактически неизменным уровнем дислипидных нарушений ($r = 0,65-0,89$). Особенно толерантными оказались изменения исследованных компонентов гомеостаза у беременных с гестозом тяжелой степени ($r = 0,76-1,0$). Полученные данные показывают, что современные схемы терапии должны быть пополнены препаратами, обладающими способностью регулировать липидный метаболизм, поскольку восстановление липидного метаболизма позволит уменьшить выраженность мембранодеструктивных явлений – одного из основных источников продукции эндотоксинов, с одной стороны, и восстановить функциональное состояние печени – с другой.

Список литературы

1. Власов А.П. Липидмодифицирующий компонент в патогенетической терапии // А.П. Власов, В.Г. Крылов, Т.В. Тарасова [и др.]. – М.: Наука, 2008. – 374 с.

2. Герасимович Г.И. Поздний гестоз беременных // Медицинские новости. – 2000. – № 3. – С. 3–16.

3. Кильдюшов А.Н. Оптимизация комплексной терапии гестоза: автореф. дис. докт. мед. наук. – М., 2004. – 32 с.

4. Качалина Т.С. Метаболический антигипоксикант Цитофлавин в комплексном лечении плацентарной недостаточности при гестозе / Т.С. Качалина, Н.В. Лебедева, Л.Н. Ильина // Вестник СПбГМА им. И. И. Мечникова. – 2007. – № 1. – С. 116–118.

5. Медвинский И.Д. Синдром системного воспалительного ответа при гестозе // Вестник интенсивной терапии. – 2000. – № 1. – С. 21–26.

6. Савельева Г.М. Проблема гестоза в современном акушерстве // Материалы 36-го ежегодного Конгресса Международного общества по изучению патофизиологии беременности организации гестоза. – М., 2004. – С. 194–195.

7. Серов В.Н. Гестоз: современная лечебная тактика // Фарматека. – 2004. – № 1. – С. 67–71.

Рецензенты:

Марусов А.П., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ГОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. П.Н. Огарева», Саранск;

Трубникова Л.И., д.м.н., зав. кафедрой акушерства и гинекологии Института медицины, гинекологии и физической культуры Ульяновского государственного университета, Ульяновск.

THE ENDOGENIC INTOXICATION SYNDROME AT GESTOSIS OF VARIOUS HEAVINESS

Turina E.P., Kotlova E.V., Ledjakina L.V., Vlasov A.P., Gordeeva Y.V.
Mordvinian State University, Saransk, e-mail: vap.61@yandex.ru

Clinical and laboratory investigations have established the conjugation of gestosis endogenous intoxication with lipid metabolism changes, in particular with the intensification of the process of lipid peroxidation and phospholipase system activation ($r = 0,72-0,94$). As it has been marked, a standard therapy results in a certain clinical relief of pregnant women with gestosis. However, endogenous intoxication indices do not change substantially in the process of treatment. The presence of a high titre of toxic products of the hydrophilic and hydrophobic nature is conjugated with the unchangeable level of dislipid disorders. Most tolerant are the changes in homeostasis components analyzed in cases of heavy gestosis.

Keywords: endotoxiosis, gestosis, lipid metabolism, lipid peroxidation