

УДК 618.3-06

ОКСИДАНТНЫЕ НАРУШЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ГЕСТОЗА РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Воронцова Н.С., Конопля А.А., Мирошниченко Т.И., Медведева И.Н.

*ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет»,
Курск, e-mail: konoplya51@mail.ru*

В настоящее время актуальным является исследование роли метаболического статуса в течении гестоза с целью разработки эффективных способов фармакологической коррекции данных нарушений. Целью исследования явилось определение эффективности стандартной терапии в коррекции метаболического статуса у беременных с гестозом различной степени тяжести. В работе представлены данные об изменениях ряда показателей метаболического статуса (продуктов перекисного окисления липидов, активность каталазы и супероксиддисмутазы) как в плазме крови, так и внутри эритроцитов у беременных с различной степенью тяжести гестоза. Определена эффективность использования стандартного лечения в коррекции нарушенных показателей метаболического статуса на системном уровне у пациенток с гестозом легкой, средней и тяжелой степени тяжести. Установлена недостаточная эффективность использования стандартного лечения в коррекции метаболического статуса у пациенток с различной степенью тяжести гестоза.

Ключевые слова: гестоз, окислительный стресс, метаболический статус, продукты перекисного окисления липидов, эритроциты

OXIDATIVE DISTURBANCES IN THE CONDITIONS OF GESTOSIS VARIOUS SEVERITY LEVEL

Voroncova N.S., Konoplya A.A., Miroshnichenko T.I., Medvedeva I.N.

Kursk state medical university, Kursk, e-mail: e-mail: konoplya51@mail.ru

Now research of a role of the metabolic status in a current of gestosis for the purpose of working out of effective ways of pharmacological correction of the given disturbances is actual. A research objective was definition of efficiency of standard therapy in correction of the metabolic status at pregnant women with gestosis various severity level. In work the data about changes of some indicators of the metabolic status (products of lipids peroxidation, activity of the catalase and superoxide dismutase) both in a blood plasma, and in erythrocytes at pregnant women with various severity level of gestosis is presented. Efficiency of use of standard treatment in correction of the broken indicators of the metabolic status at system level at patients with gestosis easy, average and serious degree is defined. Insufficient efficiency of use of standard treatment in correction of the metabolic status at patients with various severity level of gestosis is established.

Keywords: gestosis, oxidative stress, the metabolic status, products of lipids peroxidation, erythrocytes.

Многие исследователи в настоящее время считают, что ключевым звеном патогенеза гестоза являются изменения функционального состояния эндотелия [3, 5, 8], который, являясь важным эндокринным органом, синтезирует вещества, необходимые для контроля свертывания крови и фибринолиза, регуляции сосудистого тонуса, сосудистой проницаемости, ангиогенеза и т.д. [11, 13, 14].

Однако одним из главных механизмов повреждения эндотелия при гестозе считается усиление процессов ПОЛ, приводящее к образованию перекисей липидов и свободных радикалов, дефициту клеточных антиоксидантных ферментов, нарушению баланса между оксидантами и антиоксидантами в пользу первых и к развитию «оксидативного стресса». «Оксидативный стресс» снижает «защитные» функции сосудистого эндотелия: вазодилататорную, антиагрегантную и барьерную, что сопровождается циркуляцией в крови множества маркеров активации эндотелия: тромбоксана А₂, эндотелина-1, простациклина, фактор Виллебранда, фибронектина, тканевого

активатора плазминогена и его ингибитора, эндотелиального релаксирующего фактора и др. [2, 3, 12].

В связи с этим в настоящее время актуальным является исследование роли метаболического статуса в течении гестоза с целью разработки эффективных способов фармакологической коррекции данных нарушений.

Цель исследования – определение эффективности стандартной терапии в коррекции метаболического статуса у беременных с гестозом различной степени тяжести.

Материал и методы исследования

Под постоянным наблюдением в ОБУЗ «Областной перинатальный центр» г. Курска и ОБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» находилось 62 беременных с гестозом различной степени тяжести. В качестве контроля исследовали периферическую кровь 19 беременных женщин.

Диагноз устанавливался на основании анамнеза, данных клинических и инструментальных методов исследования. Включение больных в исследование осуществлялось на основании информированного согласия.

Лабораторные методы исследования крови проводились по общепринятым методикам при посту-

плении больных в стационар и 15 суток. При оценке гемограмм за основу брались физиологические нормы, соответствующие международной системе единиц (СИ) в клинических исследованиях [10].

Выраженность перекисного окисления липидов в крови и эритроцитах оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) и ацилгидроперекисей (АГП) [1]. Кроме этого, определяли активность каталазы [6], супероксиддисмутазы (СОД) [4] и общую антиокислительную активность сыворотки крови (ОАА) [4, 9].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы, параметрический критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$ [7].

Результаты исследования и их обсуждение

При поступлении в стационар у больных гестозом легкой степени выявлено повышение в плазме крови уровня МДА, церулоплазмينا, активности СОД и каталазы (табл. 1).

В эритроцитах у данной категории пациенток повышен не только уровень МДА и активность каталазы, но и концентрация АГП при снижении ОАА (см. табл. 1).

Таблица 1

Метаболический статус у больных гестозом различной степени тяжести (М ± m)

Показатели	1	2	3	4
	Здоровые	Пациентки с гестозом		
		Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
<i>В плазме крови</i>				
МДА, мкмоль/л	1,98 ± 0,15	3,46 ± 0,2* ¹	4,0 ± 0,12* ^{1,2}	3,76 ± 0,3* ¹
АГП, усл. ед.	0,31 ± 0,04	0,33 ± 0,05	0,41 ± 0,06	0,33 ± 0,04
ОАА, %	50,1 ± 0,99	50,51 ± 1,54	44,0 ± 2,30* ^{1,2}	45,2 ± 1,93* ^{1,2}
СОД, усл. ед./мл	18,8 ± 0,99	31,6 ± 1,62* ¹	31,2 ± 1,77* ¹	34,4 ± 1,12* ¹
Каталаза, кат/л	22,65 ± 1,6	32,4 ± 1,45* ¹	29,60 ± 2,38* ¹	35,2 ± 1,36* ^{1,3}
Церулоплазмин, мг/дл	63,2 ± 2,05	75,1 ± 2,96* ¹	69,2 ± 6,15* ^{1,2}	105,4 ± 4,98* ¹⁻³
<i>В эритроцитах</i>				
МДА, мкмоль/л	0,38 ± 0,03	0,64 ± 0,04* ¹	1,51 ± 0,16* ^{1,2}	1,81 ± 0,24* ^{1,2}
АГП, усл. ед.	0,21 ± 0,04	0,38 ± 0,03* ¹	0,42 ± 0,05* ¹	0,49 ± 0,03* ^{1,2}
ОАА, %	34,6 ± 2,4	25,1 ± 0,91* ¹	27,8 ± 2,2* ¹	25,24 ± 0,89* ¹
СОД, усл. ед./мл	14,67 ± 0,65	13,44 ± 0,52	15,18 ± 1,72	23,8 ± 1,36* ¹⁻³
Каталаза, мккат/л	23,84 ± 1,53	29,6 ± 1,06* ¹	24,6 ± 2,18* ²	29,6 ± 1,96* ¹

Пр и м е ч а н и е : звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

У больных гестозом средней степени тяжести при поступлении в плазме крови в большей степени повышен уровень МДА, снижена ОАА и концентрация церулоплаз-

мина, тогда как в эритроцитах по сравнению с предыдущей группой пациенток повышен лишь уровень МДА на уровне нормальной активности каталазы (см. табл. 1).

Таблица 2

Метаболический статус у пациенток с легкой степенью тяжести гестоза на фоне стандартного лечения (М ± m)

Показатели	1	2	3
	Здоровые	Пациентки с гестозом легкой степени	
		До лечения	После лечения
<i>В плазме крови</i>			
МДА, мкмоль/л	1,98 ± 0,15	3,46 ± 0,2* ¹	3,77 ± 0,24* ¹
СОД, усл. ед./мл	18,8 ± 0,99	31,6 ± 1,62* ¹	33,44 ± 0,99* ¹
Каталаза, кат/л	22,65 ± 1,6	32,4 ± 1,45* ¹	36,78 ± 2,11* ¹
Церулоплазмин, мг/дл	63,2 ± 2,05	75,1 ± 2,96* ¹	81,33 ± 5,97* ^{1,2}
<i>В эритроцитах</i>			
МДА, мкмоль/л	0,38 ± 0,03	0,64 ± 0,04* ¹	2,03 ± 0,35* ^{1,2}
АГП, усл. ед.	0,21 ± 0,04	0,38 ± 0,03* ¹	0,31 ± 0,04* ¹
ОАА, %	34,6 ± 2,4	25,1 ± 0,91* ¹	25,33 ± 1,07* ¹
Каталаза, мккат/л	23,84 ± 1,53	29,6 ± 1,06* ¹	26,0 ± 1,67

Пр и м е ч а н и е : звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

У беременных с тяжелым гестозом в плазме крови по сравнению с предыдущими группами пациенток повышены активность каталазы, уровень церулоплазмينا, тогда как в эритроцитах выше концентрация продуктов перекисного окисления липидов (МДА и АГП) и активность СОД (см. табл. 1).

Использование стандартного лечения у пациенток с легкой степенью тяжести ге-

стоза позволило еще больше повысить в плазме крови концентрацию церулоплазмينا, а в эритроцитах уровень МДА (табл. 2).

На фоне стандартного лечения у больных с гестозом средней степени в плазме крови возрастает активность каталазы и концентрация церулоплазмينا, а внутри эритроцитов – возрастает уровень АГП и снижается, но не до уровня нормы, ОАА и активность каталазы (табл. 3).

Таблица 3

Метаболический статус у пациенток со средней степенью тяжести гестоза на фоне стандартного лечения (M ± m)

Показатели	1	2	3
	Здоровые	Пациентки с гестозом средней степени	
		До лечения	После лечения
<i>В плазме крови</i>			
МДА, мкмоль/л	1,98 ± 0,15	4,0 ± 0,12* ¹	4,04 ± 0,17* ¹
ОАА, %	50,1 ± 0,99	44,0 ± 2,30* ¹	48,40 ± 2,58
СОД, усл. ед./мл	18,8 ± 0,99	31,2 ± 1,77* ¹	34,20 ± 2,15* ¹
Каталаза, кат/л	22,65 ± 1,6	29,6 ± 2,38* ¹	35,40 ± 0,93* ^{1,2}
Церулоплазмин, мг/дл	63,2 ± 2,05	69,2 ± 6,15* ¹	78,60 ± 3,84* ^{1,2}
<i>В эритроцитах</i>			
МДА, мкмоль/л	0,38 ± 0,03	1,51 ± 0,16* ¹	1,66 ± 0,17* ¹
АГП, усл. ед.	0,21 ± 0,04	0,42 ± 0,05* ¹	0,51 ± 0,1* ^{1,2}
ОАА, %	34,6 ± 2,4	27,8 ± 2,2* ¹	22,4 ± 1,21* ^{1,2}
Каталаза, мккат/л	23,84 ± 1,53	24,6 ± 2,18	20,8 ± 1,07* ^{1,2}

Примечание: звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

Что касается метаболического статуса у пациенток с тяжелым гестозом на фоне стандартного лечения, то была выявлена нормализация активности каталазы вну-

три эритроцитов и еще большее снижение ОАА, тогда как остальные измененные показатели остались на прежнем уровне (табл. 4).

Таблица 4

Метаболический статус у пациенток с легкой степенью тяжести гестоза на фоне стандартного лечения (M ± m)

Показатели	1	2	3
	Здоровые	Пациентки с тяжелым гестозом	
		До лечения	После лечения
<i>В плазме крови</i>			
МДА, мкмоль/л	1,98 ± 0,15	3,76 ± 0,3* ¹	3,81 ± 0,14* ¹
ОАА, %	50,1 ± 0,99	45,2 ± 1,93* ¹	41,4 ± 1,25* ¹
СОД, усл. ед./мл	18,8 ± 0,99	34,4 ± 1,12* ¹	35,0 ± 1,0* ¹
Каталаза, кат/л	22,65 ± 1,6	35,2 ± 1,36* ¹	36,2 ± 2,15* ¹
Церулоплазмин, мг/дл	63,2 ± 2,05	105,4 ± 4,98* ¹	108,4 ± 6,0* ¹
<i>В эритроцитах</i>			
МДА, мкмоль/л	0,38 ± 0,03	1,81 ± 0,24* ¹	1,82 ± 0,53* ¹
АГП, усл. ед.	0,21 ± 0,04	0,49 ± 0,03* ¹	0,52 ± 0,09* ¹
ОАА, %	34,6 ± 2,4	25,24 ± 0,89* ¹	19,2 ± 2,0* ^{1,2}
СОД, усл. ед./мл	14,67 ± 0,65	23,8 ± 1,36* ¹	20,21 ± 1,69* ¹
Каталаза, мккат/л	23,84 ± 1,53	29,6 ± 1,96* ¹	20,3 ± 2,37* ²

Примечание: звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

Заключение

В последние годы появились работы, позволяющие сделать вывод о том, что пусковым механизмом развития полиорганной недостаточности (ПОН) любого генеза, в том числе и при гестозе, является синдром системного воспалительного ответа (SIRS) с тремя группами изменений [11–14].

Первую группу составили изменения, характеризующие дезорганизацию в лейкоцитарно-лимфоцитарном комплексе с повреждением эндотелия сосудов, увеличением количества циркулирующих в крови эндотелиоцитов и молекул клеточной адгезии. При этом цитокиновая атака на эндотелиоциты вызывает «окислительный взрыв» клетки на фоне дисфункции систем ПОЛ и антиоксидантной системы с постепенным истощением их потенциала, что как раз и подтверждается полученными в работе результатами. Продукты активации ПОЛ и другие медиаторы как внутри клеток (эритроцитов), так и в плазме крови вызывают дальнейшее повреждение сосудистого эндотелия, что сопровождается нарушением его регуляторных свойств, повышением проницаемости сосудистой стенки.

Ко второй группе изменений, характерных для SIRS, отнесены нарушения тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза с нарастанием тромбогенного потенциала и повреждением микроциркуляторного русла. К третьей группе характерных для SIRS изменений авторы относят эндотоксикоз. Генерализация вышеотмеченных изменений приводит к ишемии органов и систем, развитию синдрома ПОН, что усугубляет течение беременности [9, 12].

Прогнозирование гестоза, своевременная и проведенная в полном объеме профилактика и ранняя терапия гестоза с учетом патогенетических механизмов его развития позволят предупредить возникновение тяжелых форм, снизить частоту досрочных прерываний беременности, производимых в связи с нарастанием тяжести патологии, и существенно улучшить исход беременности как для матери, так и для плода.

Список литературы

1. Бенисевич В.И. Образование перекисей непредельных жирных кислот в оболочке эритроцитов при болезни Маркиафава-Микели / В.И. Бенисевич, Л.И. Идельсон // *Вопр. мед. химии.* – 1973. – Т. 19, Вып. 6. – С. 596–599.
2. Гаврилюк В.П. Структурно-функциональные нарушения эритроцитов и их коррекция у больных с легким и тяжелым течением острого панкреатита / В.П. Гаврилюк,

П.М. Назаренко, А.И. Конопля // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* – 2007. – № 3. – С. 29–36.

3. Киселева Н.И. Современные представления о патогенезе гестоза / Н.И. Киселева // *Вестник ВГМУ.* – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 5–13.

4. Клебанов Г.И. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов / Г.И. Клебанов, И.В. Бабенкова, Ю.О. Теселкин // *Лаб. дело.* – 1988. – № 5. – С. 59–62.

5. Конопля А.И. Взаимосвязь структуры и функции эритроцитов с иммунным гомеостазом / А.И. Конопля. – Курск: КГМУ, 2008. – 40 с.

6. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова // *Лаб. дело.* – 1988. – № 1. – С. 16–19.

7. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1980. – 243 с.

8. Левченко В.Г. Уровень лактоферрина в сыворотке крови и моче при физиологической беременности и гестозе / В.Г. Левченко, Р.М. Зорина, Н.В. Мальцева // *Бюллетень СО РАМН.* – 2004. – № 2 (112). – С. 180–183.

9. Макаренко Е.В. Комплексное определение активности супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы в эритроцитах у больных хроническими заболеваниями печени // *Лаб. дело.* – 1988. – № 11. – С. 48–50.

10. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. – М.: Медицина, 1987. – 365 с.

11. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике / А.Д. Макацария, А.Л. Мищенко, В.О. Бицадзе, С.В. Мааров. – М.: Трианда X, 2002. – 496 с.

12. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика (методические рекомендации) / Е.В. Мозговая, О.В. Малышева, Т.Э. Иващенко и др. – СПб.: ООО «Изд-во Н-Л», 2003. – С. 8–32.

13. Gestational effects on host inflammatory response in normal and preeclamptic pregnancies / J.A. Brewster, N.M. Orsi, Gopichandran N. et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2008. – № 1. – P. 21–26.

14. Tsatsaris V., Fournier T., Winer N. Pathophysiology of preeclampsia // *J. Gynecol. Obstet. Reprod. Biol.* – 2008. – № 1. – P. 16–23.

References

1. Benisevich, V.I. Obrazovanie perekisej nepredel'nyh zhirnyh kislot v obolochke jерitroцитов pri bolezni Markiafava-Mikeli / V.I. Benisevich, L.I. Idel'son // *Vopr. med. himii.* 1973. T. 19, vyp. 6. pp. 596–599.
2. Gavriljuk, V.P. Strukturno-funkcional'nye narusheniya jерitroцитов i ih korrekciya u bol'nyh s legkim i tjazhelym techeniem ostrogo pankreatita / V.P. Gavriljuk, P.M. Nazarenko, A.I. Konoplja // *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'е».* 2007. no. 3. pp. 29–36.
3. Kiseleva, N.I. Sovremennye predstavleniya o patogeneze gestoza / N.I. Kiseleva // *Vestnik VGMU.* 2004. T.3, no. 3. pp. 5–13.
4. Klebanov, G.I. Ocenka antiokislitel'noj aktivnosti plazmy krovi s primeneniem zheltocnyh lipoproteidov / G.I. Klebanov, I.V. Babenkova, Ju.O. Teselkin // *Lab. delo.* 1988. no. 5. pp. 59–62.
5. Konoplja, A.I. Vzaimosvjaz' struktury i funkcii jерitroцитов s immunnym gomeostazom / A.I. Konoplja. Kursk: KGMU, 2008. 40 p.

6. Koroljuk, M.A. Metod opredelenija aktivnosti katalazy / M.A. Koroljuk, L.I. Ivanova, I.G. Majorova // Lab. delo. 988. no. 1. pp. 16–19.
7. Lakin, G.F. Biometrija / G.F. Lakin. M.: Vysshaja shkola, 1980. 243 p.
8. Levchenko, V.G. Uroven' laktoferrina v syvorotke krovi i moche pri fiziologicheskoj beremennosti i gestoze / V.G. Levchenko, P.M. Zorina, N.V. Mal'ceva // Bjuliten' SO RAMN. 2004. no. 2 (112). pp. 180–183.
9. Makarenko, E.V. Kompleksnoe opredelenie aktivnosti superoksiddismutazy i glutationreduktazy v jericitah u bol'nyh hronicheskimi zabojevanijami pečeni / E.V. Makarenko // Lab. delo. 1988. no. 11. pp. 48–50.
10. Men'shikov, V.V. Laboratornye metody issledovanija v klinike / V.V. Men'shikov. M.: Medicina, 1987. 365 p.
11. Sindrom disseminirovannogo vnutrisudistogo svertyvanija krovi v akusherskoj praktike / A.D. Makacarija, A.L. Miwenko, V.O. Bicadze, S.V. Maarov. M.: Triada H, 2002. 496 p.
12. Jendotelial'naja disfunkcija pri gestoze. Patogenez, genetičeskaja predraspolozhenost', diagnostika i profilaktika (metodičeskie rekomendacii) / E.V. Mozgovaja, O.V. Malysheva, T.Je. Ivawenko i dr. SPb.: OOO «Izdatel'stvo N-L», 2003. pp. 8–32.
13. Gestational effects on host inflammatory response in normal and preeclamptic pregnancies / J.A. Brewster, N.M. Orsi, Gopichandran N. et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2008. no. 1. pp. 21–26.
14. Tsatsaris V., Fournier T., Winer N. Pathophysiology of preeclampsia // J. Gynecol. Obstet. Reprod. Biol. 2008. no. 1. pp. 16–23.

Рецензенты:

Снимщикова И.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии и специализированных клинических дисциплин ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет», г. Орел;

Афанасьев Ю.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1 ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.

Работа поступила в редакцию 09.10.2012.