

УДК 618.2:616.12–008.331.1

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ПЕРВОЙ ПОЛОВИНЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Ляличкина Н.А., Пешев Л.П., Фомина Г.В.

ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»,
Саранск, e-mail: Peshev.lev@yandex.ru

У 141 беременной с артериальной гипертензией (АГ) исследованы в динамике первой половины беременности уровни хорионического гонадотропина (ХГ), трофобластического β-гликопротеина (ТБГ), эстриола, прегнандиола, дегидроэпиандростерона (ДЭА); щелочной фосфатазы, термостабильной щелочной фосфатазы; общей концентрации альбумина (ОКА), эффективной концентрации альбумина (ЭКА), малонового диальдегида (МДА) в плазме и эритроцитах, каталазы, SH-групп, глюкуроновой кислоты (ГК) в целях ранней диагностики плацентарной недостаточности (ПН). Проведен корреляционный анализ диагностической значимости каждого из показателей в выявлении ранних признаков дисфункций плаценты. Определены ключевые маркеры плацентарной недостаточности в первом триместре, в 13–16 недель, в конце первой половины беременности, которые рекомендовано использовать для прогнозирования данной патологии у беременных с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: беременность, артериальная гипертензия, плацентарная недостаточность, прогнозирование, гормоны, ферменты

BIOCHEMICAL MARKERS FOR THE PREDICTION OF PLACENTAL INSUFFICIENCY IN THE FIRST HALF OF PREGNANCY WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Lyalichkina N.A., Peshev L.P., Fominova G.V.

Mordovian state University. N.P. Ogarev, Saransk, e-mail: Peshev.lev@yandex.ru

At 141 pregnant with arterial hypertension (AH) is investigated in the dynamics of the first half of pregnancy, the HCG levels, TBG, estriol, pregnandiol, dehydroepiandrosterone, alkaline phosphatase (AP), TAP, GCA, ECA, MDA in plasma and erythrocytes, catalase, SH-groups, glucuronic acid for early detection of placental insufficiency (PI). Performed correlation analysis of the diagnostic value of each of the indicators in identifying early signs of dysfunction of the placenta. Identified key markers of PI in the first trimester, at 13–16 weeks, at the end of the first half of pregnancy, which is recommended to be used for prediction of this disease in pregnant women with hypertension.

Keywords: pregnancy, arterial hypertension, placental insufficiency, forecasting, hormones, enzymes

Ранняя диагностика и прогнозирование плацентарной недостаточности (ПН) у беременных с экстрагенитальной патологией остается до настоящего времени одной из нерешенных проблем акушерства. Анализ работ многих авторов показывает, что диагностика плацентарной недостаточности базируется, как правило, на констатации гемодинамических расстройств в маточно-плацентарном комплексе или на динамике содержания какого-то одного из метаболитов (хорионического гонадотропина, α-фетопротеина, плацентарного лактогена и др.) в организме матери, причем в основном во второй половине беременности, при уже сформировавшейся плаценте [2, 4, 6, 7]. Такая поздняя диагностика затрудняет назначение этиотропной терапии, значительно снижает ее эффективность, ухудшает прогноз беременности, перинатальные показатели. Отмеченный факт вызывает необходимость применения иной методологии при решении обозначенной проблемы.

В основе ее, мы полагаем, должна лежать концепция о единстве и взаимосвязи различных адаптационных и компенсаторно-защитных реакций организмов матери и плода при ПН, а не изучении патологических модуляций обмена только в маточно-плацентарном комплексе. Другими словами, проблема ПН при данной патологии беременности должна рассматриваться в контексте СДА – синдрома дезадаптации [5]. Особую значимость этот принцип приобретает при ранней диагностике ПН у беременных с фоновой экстрагенитальной патологией, в частности при артериальной гипертензии (АГ), когда плод изначально вынужден развиваться в условиях выраженного расстройства метаболического гомеостаза матери, обусловленного нарушениями системной гемодинамики.

Все вышеизложенное определило цель нашей работы – исследовать у беременных с артериальной гипертензией важнейшие показатели метаболического статуса

в динамике первой половины беременности в целях выявления ключевых маркеров ранней диагностики плацентарной недостаточности.

Материал и методы исследования

Для реализации поставленной цели обследована 141 беременная с АГ в сроки гестации от 7 до 20 недель. Контрольную группу составили 40 здоровых женщин с физиологической беременностью.

Критериями включения в обследование служили: наличие верифицированного диагноза АГ; активный репродуктивный возраст – от 20 до 35 лет; отсутствие другой экстрагенитальной патологии или осложнений беременности; одноплодная беременность; письменное добровольное согласие пациентки на участие в исследовании.

По возрасту и анамнестическим данным обследованные группы были сопоставимы.

Гормональный гомеостаз оценивали по динамике содержания трофобластического β -1-гликопротеина (ТБГ, в мг/л), хорионического гонадотропина (ХГ β , – в МЕ/л), определяемых иммуно-ферментными методами; экскрецию эстриола (в мкмоль – по методу Брауна с использованием полуавтоматического экстрактора), прегнандиола (мкмоль/л), дегидроэпиандростерона сульфата-ДЭА (мкмоль/л). Исследовали изменение активности щелочной фосфатазы и специфического изофермента плаценты – термостабильной щелочной фосфатазы (ТЩФ, в мкмоль/ч/л – методом Боданского).

Детоксикационная активность крови изучалась на основании интенсивности реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) по МДА плазмы и эритроцитов и активности антиоксидантной системы (АОС) организма (по уровню ключевого фермента – каталазы). Параллельно определяли в крови беременных общую (ОКА) и эффективную (ЭКА) концентрации альбуминов; содержание общих и небелковых (свободных) SH-групп. Концентрации альбуминов в сыворотке крови определяли флуоресцентным методом на специализированном анализаторе АКЛ-01 «Зонд» с использованием набора реактивов фирмы «Зонд-Альбумин». По полученным результатам производили расчет: – резерва связывающей способности альбумина (РСА, в усл. ед.), который отражает долю центров альбумина в сыворотке, не блокированных метаболитами или токсинами, по формуле: $РСА = ЭКА/ОКА$ [1]; – индекса токсичности (ИТ, усл. ед), отражающего степень заполнения тканевых центров токсическими лигандами, по формуле $ИТ = ОКА/ЭКА-1$ [1].

Сульфгидрильные группы в крови определяли методом В.Ф. Фаломеева [8], выражали в ммоль/л. По результатам вычисляли индекс детоксикации: $ИДТ = SH_{небелк}/SH_{общ}$ [5].

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере Microsoft Excel с вычислением M и m . Для оценки критической достоверности различий сравниваемых средних величин применяли t -критерий Стьюдента (для совокупностей с различной дисперсией выборки). Корреляционная связь оценивалась на основании индекса Пирсона – r . Различия признавались статистически достоверными при $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании гормонального профиля установлено, что экскреция эстриола

с мочой в первом триместре у беременных с артериальной гипертензией существенно не отличается от нормативных значений ($P > 0,05$), однако при прогрессировании беременности до 13–16 недель уровень его снижается в среднем на 25,3% ($P < 0,05$), причем в последующие сроки эта тенденция сохраняется и к концу первой половины беременности составляет лишь 63,6% от нормы ($P < 0,01$) (табл. 1).

В отличие от эстриола, содержание ХГ у беременных с АГ было снижено уже в начальные сроки гестации на 25,7% ($P < 0,05$), а затем эта гипофункция сохранялась и в 13–16 недель – уровень ХГ снижался на 32,3% ($P < 0,05$), а в 17–20 недель – на 15,6% ($P < 0,05$).

Динамика экскреции прегнандиола была несколько иной. В первом триместре уровень его в моче превышал нормативный показатель на 50,2% ($P < 0,01$), но, уже к 13–16 неделям снижался на 32,4% относительно нормы ($P < 0,01$), а в конце первой половины беременности уровень его достигал лишь 42,8% от нормативного показателя.

Интересно, что модуляции экскреции ДЭА («гормона плода») в течение анализируемых периодов беременности были аналогичной направленности, что и предыдущего гормона. В первом триместре уровень ДЭА был выше нормы на 26,8% ($P < 0,01$), в 13–16 недель содержание его приближалось к нормативному показателю ($P > 0,05$), а в 17–20 недель концентрация ДЭА была даже ниже нормы на 41,7% ($P < 0,01$).

Наряду с этим у беременных с АГ имела место белоксинтетическая гипофункция трофобласта: уровень ТБГ в первом триместре у них был ниже нормы на 41,2% ($P < 0,01$), в 13–16 недель – на 45,1% ($P < 0,01$), а конце первой половины беременности содержание этого белка достигало лишь 55,9% от нормального уровня ($P < 0,01$).

Существенные патологические сдвиги наблюдались и в ферментативной активности плаценты. Раннее появление термостабильной щелочной фосфатазы в крови указывает на патологическую напряженность метаболических процессов в формирующейся плаценте. Согласно полученным нами данным, у беременных с АГ изофермент проявлял активность уже в конце первого триместра беременности, которая в 13–16 недель увеличивалась по сравнению с исходным показателем в 7,5 раз ($P < 0,01$), а в конце первой половины беременности превышала норму в 2,1 раза ($P < 0,01$).

Основной фермент – ЩФ (щелочная фосфатаза) у беременных с АГ в начальные сроки беременности была ниже нормы на 25,0% ($P < 0,01$), однако к 13–16 неделям активность ее резко повышалась – в 3,7 раза

по сравнению с нормой в эти сроки беременности ($P < 0,01$), причем в 17–20 недель активность ЩФ также значительно – в 2,6 раза – превышала норму.

Таблица 1

Показатели гормональной и ферментной функций фето-плацентарного комплекса при АГ ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (норма) $n = 40$			Основная группа (АГ) $n = 141$		
	До 12 недель	13–16 недель	17–20 недель	До 12 недель	13–16 недель	17–20 недель
Эстриол мочи (мкмоль/л)	3,32 ± 0,55	11,05 ± 0,61	23,46 ± 1,82	3,20 ± 0,53	8,26 ± 1,55*	13,64 ± 3,56*
ХГ (МЕ/л)	69633 ± 1881	77325 ± 1552	45853 ± 2282	51779 ± 5415*	52359 ± 4240*	38727 ± 1685*
ТБГ (мг/л)	29,80 ± 2,77	66,00 ± 6,21	162,75 ± 16,81	20,32 ± 1,93*	35,71 ± 7,23*	91,06 ± 6,47*
Прегнандиол (мкмоль/л)	6,95 ± 0,39	9,04 ± 1,29	9,04 ± 2,08	10,44 ± 3,17*	6,12 ± 2,71	3,87 ± 1,29*
ДЭА (мкмоль/л)	0,365 ± 0,029	0,333 ± 0,026	0,523 ± 0,023	0,463 ± 0,022*	0,385 ± 0,092	0,307 ± 0,053*
Общая ЩФ (мкмоль/ч·л)	0,292 ± 0,08	0,468 ± 0,06	0,690 ± 0,21	0,230 ± 0,05	1,741 ± 0,44	1,790 ± 0,51*
ТЩФ (мкмоль/ч·л)	–	–	0,33 ± 0,03	0,13 ± 0,02	0,98 ± 0,19	0,71 ± 0,18*

Обозначения: * – достоверная разница показателей ($P \leq 0,05$).

Следует заметить, что помимо ферментативных расстройств у беременных с АГ констатирована белоксинтетическая гиподисфункция печени – снижение альбуминов в крови – основного пластического материала, особенно в сроки беременности 17–20 недель, когда начинается интенсивный прирост массы плода. У беременных с АГ в этот период количество альбуминов в крови было ниже нормы на 13,3% ($P < 0,01$). Кроме того, у них же эффективная концентрация альбуминов (ЭКА) при норме $40,0 \pm 2,6\%$ достигала в среднем $32,59 \pm 3,79\%$, т.е. была ниже нормы на 18,6% ($P < 0,01$). В результате РСА (резерв

связывания альбуминов) у них равнялся лишь 0,64 усл.ед. (в норме 0,69), а ИТ (индекс токсичности), наоборот, увеличивался до 0,57 усл.ед. при нормативном показателе 0,44 усл.ед., что указывало на повышении уровня эндогенной интоксикации в организме. Данное предположение подтверждалось также повышенным уровнем малонового диальдегида (МДА) как в плазме, так и в эритроцитах, который в первом случае был выше нормы на 52,4% ($P < 0,01$), а во втором – на 9,3% ($P < 0,05$) (табл. 2), что свидетельствовало о патологической активности реакций свободнорадикального окисления липидов мембран клеток.

Таблица 2

Характер изменений реакций ПОЛ у беременных с АГ ($M \pm m$)

Показатель	Группа	
	Контрольная группа (норма)	Основная группа (АГ)
МДА плазмы мкмоль/л	4,71 ± 0,75	7,19 ± 0,94*
МДА эритроцитов, мкмоль/л	36,08 ± 0,93	39,46 ± 0,76
Каталаза плазмы, нкат/мин/л	2239,72 ± 125,9	1736,87 ± 140,9*

Примечание. * – достоверная разница показателей ($P \leq 0,05$).

Расстройство реакций ПОЛ у данной группы беременных можно объяснить функциональной недостаточностью антиоксидантной системы, которая, судя по активности ключевого фермента – каталазы, была ниже нормы на 22,5% ($P < 0,01$).

Исследование тиолового звена метаболического профиля не выявило у беременных с АГ у значимой разницы суммарной концентрации SH-групп по сравнению с нормой в анализируемые сроки беременности (табл. 3).

Таблица 3

Уровень SH-групп в крови и глюкуроновой кислоты в моче у беременных с АГ (М ± m)

Группа		Контрольная группа			АГ с ДП		
		До 12 недель	13–16 недель	17–20 недель	До 12 недель	13–16 недель	17–20 недель
SH-группы (ммоль/л)	общие	147,16 ± 14,25	166,97 ± 0,06	146,99 ± 8,22	137,02 ± 11,28	139,56 ± 21,53	140,76 ± 20,25
	белок- связан- ные	96,01 ± 2,89	106,04 ± 1,14	99,15 ± 7,47	97,59 ± 11,83	97,99 ± 8,70	102,11 ± 7,82
	свобод- ные	51,15 ± 2,60	60,93 ± 5,90	47,84 ± 3,71	39,43 ± 1,43*	41,57 ± 2,53*	38,65 ± 2,16*
ИДТ (усл. ед.)		0,35 ± 0,02	0,37 ± 0,03	0,33 ± 0,04	0,29 ± 0,04	0,30 ± 0,02	0,27 ± 0,04
ГК (мкмоль/л)		679,70 ± 35,79	450,69 ± 41,19	528,20 ± 20,42	342,11 ± 26,76	475,68 ± 8,45	403,69 ± 58,45

Примечание. * – достоверная разница показателей ($P \leq 0,01$).

Обращало внимание низкое содержание в крови свободных фракций сульфгидрильных групп: в первом триместре – на 22,9% ($P < 0,01$), в 13–16 недель – на 31,7% ($P < 0,01$), а в 17–20 недель – на 19,3% ($P < 0,05$) ниже нормативных показателей. В результате индекс детоксикации (ИДТ) у них постоянно был ниже нормы в среднем на 6–7 условных единиц.

Отмечено изменение уровня глюкуроновой кислоты у женщин с артериальной гипертензией. Так, до 12 недель беременности зафиксировано снижение уровня изучаемого показателя в 2 раза. В сроки 13–16 недель при АГ у беременных концентрация ГК была меньше, чем при физиологической гестации на 1/3. После 17 недель уровень глюкуроновой кислоты в группе с АГ был ниже, чем в контрольной группе, в среднем на 25,0% ($P \leq 0,05$).

Корреляционный анализ полученных результатов показал, что в первом триместре физиологической беременности наблюдается высокая обратная корреляционная связь ($r = -0,763$) между экскрецией эстриола и глюкуроновой кислоты, которая с развитием беременности начинает уменьшаться – в 13–16 недель коэффициент корреляции составляет только ($r = -0,504$), а в конце первой половины беременности практически исчезает (0,014). Другими словами, резкое увеличение продукции эстриола в первом триместре включает физиологический механизм по его инактивации.

Умеренная прямая корреляция между экскрецией прегнандиола и глюкуроновой кислотой ($r = 0,410$) при нормальной гестации свидетельствовала о наиболее активной выработке прогестерона плацентой в период ее функционального становления, которая способствует сохранению беременности.

При физиологической беременности отсутствовала значимая корреляция между экскрецией ДЭА, глюкуроновой кислоты и тиоловых групп.

В отличие от них, у беременных с артериальной гипертензией в первом триместре обратная корреляционная связь между экскрецией эстриола и глюкуроновой кислоты уменьшалась по сравнению с нормой ($r = -0,559$), а в сроках беременности 13–16 недель и 17–20 недель включались дополнительные компенсаторные механизмы инактивации эстриола с участием тиосульфидного звена, что подтверждалось повышением коэффициента Пирсона эстриол/SH-группы до $r = 0,507$ и $r = 0,804$ соответственно.

Уже в первом триместре беременности на фоне АГ выявлялась обратная корреляционная связь между экскрецией прегнандиола и глюкуроновой кислоты ($r = -0,510$), однако механизм инактивации у этих пациентов оказался недостаточным, и в этом сроке прослеживалась корреляция прегнандиола и общих SH-групп ($r = -0,566$). Связь между последними показателями возрастала и становилась положительной к срокам беременности 13–16 недель ($r = 0,708$), что также указывало на формирование дополнительных компенсаторно-защитных механизмов инактивации гормона.

В отличие от нормальной беременности, при АГ в 13–16 недель выявлялась умеренная положительная корреляционная связь между экскрецией ДЭА и содержанием общих и свободных тиоловых групп в крови ($r = 0,473$; $r = 0,541$ соответственно), что следует расценивать, мы полагаем, как одну из дополнительных компенсаторно-защитных реакций организмов матери (и плода) по инактивации избытка гормонов. Правильность такой точки зрения подтверждается появлением положительной корреляционной связи между экскрецией ДЭА и глюкуроновой кислоты.

Приведенные результаты являются убедительным свидетельством глубоких разнообразных патологических сдвигов метаболического гомеостаза у беременных с АГ, возникающих на почве нарушений

системной гемодинамики и кровообращения в формирующейся маточно-плацентарной системе с ранних сроков гестации [5]. При дальнейшем развитии беременности эти изменения приводят к истощению компенсаторно-защитных реакций и развитию плацентарной недостаточности. Здесь следует подчеркнуть, что выявленные нами патологические модуляции обменных реакций у данного контингента беременных вызваны не изменением какого-то одного показателя, а находятся в функциональной взаимосвязи с другими показателями, что наглядно подтверждают результаты корреляционного анализа.

Обозначенные показатели гормонального и метаболического профиля, мы считаем, целесообразно использовать в качестве прогностических маркеров риска развития ПН у беременных с АГ уже в первом триместре беременности.

Список литературы

1. Грызунов Ю.А. Альбумины сыворотки крови в клинической медицине / Ю.А. Грызунов, Г.Е. Добрецов. – М., 1994. – С. 226–254.
2. Кlemente Апумайта Х.М. Способ прогнозирования доклинической диагностики и контроля эффективности терапии хронической плацентарной недостаточности / Х.М. Кlemente Апумайта // Медицинский альманах. – 2011. – № 6(19). – С. 58–60.
3. Колясова О.Е. Перекисное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах / О.Е. Колясова, А.А. Маркина, Т.Н. Федорова // Лаб. дело. – 1984. – № 3. – С. 540–545.
4. Оразмуразов А.А. Плацентарная недостаточность: реалии и перспективы / А.А. Оразмуразов, С.В. Анресян // Серия «Передовые рубежи репродуктологии» Инф. Письма для практикующих врачей. – М.: Э Медиа бюро Статус пренс, 2009. – 31 с.
5. Пешев Л.П. Синдром дизадаптации при угрожающем аборте: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1998. – 34 с.
6. Протопопова Н.В. Изменение системной гемодинамики и метаболизма в генезе плацентарной недостаточности у беременных женщин с артериальной гипертензией / Н.В. Протопопова, Л.И. Колесникова, В.П. Ильин // Бюл.

Восточно-Сибирского науч. центра СО РАМН. – 2007. – № 2. – С. 56–61.

7. Сидорова И.С. Фетоплацентарная недостаточность / И.С. Сидорова, И.О. Макаров. – М.: Медицина, 2000. – 251 с.
8. Фаломеев В.О. Фотоколориметрический ультрамикрометод количественного определения сульфгидрильных групп белков и небелковых соединений крови // Лаб. дело. – 1981. № 1. – С. 33–34.

References

1. Gryzunov Yu.A. Albuminy syvorotki krovi v klinicheskoj meditsine / Yu.A. Gryzunov, G.E. Dobretsov. M., 1994. pp. 226–254.
2. Klemente Apumayta H.M. Sposob prognozirovaniya doklinicheskoj diagnostiki i kontrolya effektivnosti terapii hronicheskoy platsentarnoy nedostatochnosti / H.M. Klemente Apumayta // Meditsinskiy almanah. 2011. no. 6(19). pp. 58–60.
3. Kolyasova O.E. Perekisnoe okislenie lipidov i metodyi opredeleniya produktov lipoperoksidatsii v biologicheskikh sredah / O.E. Kolyasova, A.A. Markina, T.N. Fedorova // Lab. delo. 1984. no. 3. pp. 540–545.
4. Orazmurazov A.A. Platsentarnaya nedostatochnost: realiii i perspektivy / A.A. Orazmurazov, S.V. Anresyan // Seriya «Peredovyye rubezhi reproduktologii» Inf. Pisma dlya praktikuyuschih vrachey. M.: E Media byuro Status prezns. 2009. 31 p.
5. Peshev L.P. Sindrom dizadaptatsii pri ugrozhayuschem aborte: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 1998. 34 p.
6. Protopopova N.V. Izmenenie sistemnoy gemodinamiki i metabolizma v geneze platsentarnoy nedostatochnosti u beremennyih zhenschin s arterialnoy gipertenziey / N.V. Protopopova, L.I. Kolesnikova, V.P. Ilin // Byul. Vostochno-Sibirskogo nauch. tsentra SO RAMN. 2007. no. 2. pp. 56–61.
7. Sidorova I.S. Fetoplatsentarnaya nedostatochnost / I.S. Sidorova, I.O. Makarov. M.: Meditsina, 2000. 251 p.
8. Falomeev V.O. Fotokolorimetricheskiy ultramikrometod kolichestvennogo opredeleniya sulfhidrilnyih grupp belkov i nebelkovyih soedineniy krovi // Lab. delo. 1981. no. 1. pp. 33–34.

Рецензенты:

Зорькина А.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и функциональной диагностики, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск;
 Лещанкина Н.Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск.
 Работа поступила в редакцию 18.11.2014.