

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ДИСФУНКЦИИ ПЛАЦЕНТЫ У БЕРЕМЕННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИЕЙ

<sup>1</sup>Пешев Л.П., <sup>1</sup>Ляличкина Н.А., <sup>1</sup>Фоминова Г.В.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия (430032, Саранск, ул. Ульянова, 26a), e-mail: [Cord-an@yandex.ru](mailto:Cord-an@yandex.ru)

С целью выяснения патогенеза плацентарной недостаточности у беременных с артериальной гипотонией (АГ) обследованы 140 пациенток с изучаемой экстрагенитальной патологией в сроки беременности 8–24 недели. В крови беременных определяли содержание термостабильной щелочной фосфатазы (ТЩФ), трофобластического β-гликопротеина (ТБГ), общую (ОКА) и эффективную (ЭКА) концентрации альбуминов, суммарное содержание SH-групп и их небелковых фракций, а в моче уровень хорионического гонадотропина (ХГ), эстриола (Э), глюкуроновой кислоты (ГК). Установлено, что наряду со сниженной концентрацией ХГ, ТБГ, ТЩФ, Э у беременных с АГ наблюдается также недостаточное содержание SH-групп, ЭКА в крови и ГК в моче – основных реагентов, участвующих в конъюгации и инактивации гормонов. Предложено последние показатели, наряду со стандартными (ХГ, ТБГ, Э), использовать в качестве прогностических маркеров развивающейся плацентарной недостаточности.

Ключевые слова: беременность, артериальная гипотония, гормональная и ферментативная активность плаценты, метаболизм гормонов.

## METABOLIC DYSFUNCTION OF THE PLACENTA IN PREGNANT WOMEN WITH ARTERIAL HYPOTENSION

<sup>1</sup>Peshev L.P., <sup>1</sup>Lyalichkiha N.A., <sup>1</sup>Fominova G.V.

<sup>1</sup>Mordovian state University. N.P. Ogarev, Saransk, Russia (Saransk, Ulyanova, 26a), e-mail: [Cord-an@yandex.ru](mailto:Cord-an@yandex.ru)

To elucidate the pathogenesis of placental insufficiency in pregnant women with arterial hypotension (AH) examined 140 patients with study extragenital disorders in pregnancy 8 - 24 weeks. In blood of pregnant women was determined the content of thermostable alkaline phosphatase (TAP), trophoblastic β-glycoprotein (TBG), total (TCA) and effective (ECA) concentration of albumin, total content of SH-groups and their non-protein fractions and urine levels of human chorionic gonadotropin (HCG), estriol (E), glukuronic acid (GA). It is found that along with reduced concentration of HCG, TBG, TAP, E in pregnant women with AH there is also a lack of SH-groups, ECA in the blood and GA in the urine – base chemicals involved in conjugation and inactivation of hormones. Proposed indicators along with the standard (HCG, TBG, E), used as prognostic markers for developing placental insufficiency.

Keywords: pregnancy, arterial hypotension, hormonal and enzymatic activity of the placenta, the metabolism of hormones.

Плацентарная недостаточность (ПН) – одно из наиболее тяжелых осложнений, ухудшающих прогноз беременности, перинатальные показатели [3, 6].

Частота ПН, по данным разных авторов, составляет от 25 до 75 % всех осложнений беременности и зависит от фоновой акушерской или экстрагенитальной патологии у беременных [10].

Лечение ПН остается малоэффективным, что можно объяснить многообразием причинных факторов, а также недостаточностью наших знаний патогенеза ПН и характера расстройств метаболического гомеостаза матери при данной патологии [5, 9]. Демонстративно эти пробелы проявляются при анализе причин возникновения ПН у беременных с расстройствами гемодинамики: артериальной гипотонии и артериальной

гипертензии, когда внимание исследователей акцентируется в основном на показателях центрального кровообращения и кровотока в маточно-плацентарной системе без учета других патогенетических факторов, в частности, возможных нарушений метаболической функции плаценты [1, 2].

Отмеченный факт определил **цель наших исследований**: изучить в динамике гормональную и ферментативную активность плаценты при артериальной гипотонии беременных.

**Материал и методы исследования.** Для реализации поставленной цели обследованы 140 беременных с артериальной гипотонией в сроки гестации от 8 до 24 недель. Контрольную группу составили 40 соматически здоровых женщин с физиологически развивающейся беременностью по срокам, сопоставимым с беременностью у пациенток основной группы. Показатели их обследования условно нами приняты за нормативные.

Критериями включения в исследование служили:

- срок беременности 8–24 недели;
- верифицированный диагноз артериальной гипотонии;
- отсутствие других соматических заболеваний, способных повлиять на изучаемые показатели гомеостаза беременной;
- письменное информированное согласие пациентки на участие в исследовании.

Функциональное состояние плаценты оценивали по уровню в крови беременных трофобластического  $\beta$ -1-гликопротеина (ТБГ, в мг/л), хорионического гонадотропина (ХГ  $\beta$ , – в МЕ/л), определяемых иммуно-ферментными методами; активности специфического изофермента плаценты – термостабильной щелочной фосфатазы (ТЩФ, в мкмоль/ч/л – методом Боданского; содержания эстриола (Э, в мкмоль – по методу Брауна с использованием полуавтоматического экстрактора).

Как известно, метаболизм гормонов происходит в определенной последовательности:

- образование комплекса с белками для доставки к органам – мишеням, причем транспортную функцию в основном выполняют альбумины крови;
- акцепция и окисление комплексов клетками органов – мишеней с участием липидов мембран;
- конъюгирование активных фракций стероидов SH-группами и глюкуроновой кислоты с образованием сульфидов и глюкуронидов, способствующих утилизации и выведению гормона из организма с мочой.

Поэтому нами параллельно определялись в крови беременных общая (ОКА) и эффективная (ЭКА) концентрации альбуминов; содержание общих и небелковых (свободных) SH-групп; интенсивность реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активность антиоксидантной системы (АОС) организма (по уровню ключевого фермента – каталазы). 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:  $РСА = ЭКА / ОКА$  [4]; - индекса токсичности (ИТ, усл. ед), отражающего степень заполнения тканевых центров токсическими лигандами, по формуле  $ИТ = ОКА / ЭКА - 1$  [4].

Общеизвестно, что SH-группы (тиол-дисульфидная система) играют ключевую роль в регуляции внутриклеточного окислительно-восстановительного равновесия, т.е. является чувствительным индикатором интенсивности обмена в клетке в норме и при различных патологических состояниях организма [13]. Сульфгидрильные группы в крови определяли методом В.Ф. Фаломеева [12], выражали в ммоль/л. По результатам вычисляли индекс детоксикации:  $ИДТ = SH_{небелк} / SH_{общ}$ . [11].

Интенсивность мембранных реакций ПОЛ определяли по содержанию промежуточного продукта окисления – малонового диальдегида (МДА) в плазме и эритроцитах [7].

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере по программе МЕДСТАТ (В.Л. Акимов), пакета Access и 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). Различия признавались статистически достоверными при уровне вероятности безошибочного прогноза не менее  $P < 0,05$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Анализ данных опроса показал, что в контрольной группе в возрасте до 19 лет было 3 (7,5 %) беременных, в возрасте 20–24 года – 15 (37,5 %), 25–29 лет – 11 (27,5 %) и в возрасте 30–34 года – 12 (30 %) беременных.

В основной группе в возрасте до 19 лет было 18 (13 %) пациенток, в возрасте 20–24 года – 62 (44,2 %) беременных, 25–29 лет – 37 (26,4 %) и в возрасте 30–34 года – 15 (10,7 %) беременных. Таким образом, по возрастному фактору обследованные нами группы беременных были сопоставимы.

По результатам изучения анамнеза установлено, что в контрольной группе у 35 женщин (в 87,5 %) менструации установились в 13–14 лет, у 3 (7,59 %) – в 15–16 лет и у 2 (5,0 %) – в 17 лет. У беременных основной группы менархе с 13–14 лет начались в 72,1 % (у 101), с 15–16 лет – в 18,6 % (у 26), в возрасте старше 16 лет – в 9,3 % (у 13 женщин).

У беременных контрольной группы в 95,0 % наблюдений отмечено нормальное становление менструальной функции с регулярным нормопонирующим менструальным циклом и нормальной продолжительностью менструации.

В основной группе у 49 пациенток (в 35,0 %) менструальный цикл был нерегулярным, у 2 (1,4 %) – антепонирующим, а 42 (30,0 %) – постпонирующим. При этом у 7 (5,0 %) женщин данной группы имели место нарушения менструальной функции по типу олигоменореи.

Анализ репродуктивной функции показал, что в контрольной группе преобладали первобеременные – 21 (52,5 %). Количество родов в этой группе на каждую беременную составляло, в среднем 0,25, искусственных абортов – 0,12, самопроизвольных выкидышей – 0,10. В основной группе первобеременными были 82 (58,6 %), повторобеременными – 58 (41,4 %), причем из 2 подгруппы только у 17 (29,3 %) в прошлом не было родов, однако среднее число искусственных абортов у них составило 0,26, а самопроизвольных – 0,13 в расчете на каждую пациентку.

Из гинекологических заболеваний 12 беременных в контрольной группе (30,0 %) отмечали эктопию шейки матки, 4 (10 %) кисту яичника, 5 (12,5 %) – кольпит, воспаление придатков матки – 3 (7,5 %), поликистозную дегенерацию яичников – 2 (5,0 %).

В основной группе эктопия шейки матки в анамнезе отмечена у 40 (28,6 %), кольпит – у 5 (3,5 %), воспаление придатков матки – у 32 (22,8 %); киста яичника – у 4 (2,8 %) беременных. Из экстрагенитальной патологии у 5 женщин контрольной группы (12,5 %) констатировано ожирение, ОРЗ в прошлом – у 11 (27,5 %).

В основной группе 7 беременных (4,9 %) указывали на перенесенный бронхит, 6 (4,2 %) – на острую пневмонию, 4 (2,8 %) – на заболевания желудочно-кишечного тракта, 9 (6,4 %) – на болезни печени и желчевыводящих путей. Из других заболеваний у них выявлены: тиреотоксикоз – у 6 (4,2 %), железодефицитная анемия – у 4 (2,8 %); ОРЗ – у 102 (72,9 %).

Полученные данные показали, что у пациенток с артериальной гипотонией более низкий индекс общего и репродуктивного здоровья, чем у беременных контрольной группы.

При исследовании гормонального баланса установлено, что в норме содержание эстриола в моче беременных в первом триместре составляет  $3,12 \pm 0,55$  мкмоль/л, в сроки беременности 13–16 недель в среднем  $11,05 \pm 0,61$  мкмоль/л, а в начале второй половины беременности достигает  $23,46 \pm 1,82$  мкмоль/л. При этом уровень ХГ при физиологически развивающейся беременности, в сроки ее до 12 недель, был в пределах  $69633 \pm 1812$  МЕ/л, в 13–16 недель он увеличивался до  $77325 \pm 1552$  МЕ/л (на 11,1 %), а в начале второй половины беременности, наоборот, снижался до  $45853 \pm 2283$  МЕ/л, т.е. на 40,8 % по сравнению с предыдущим результатом ( $P < 0,05$ ).

В отличие от них, у беременных с артериальной гипотонией в первом триместре содержание эстриола в моче составляло  $4,32 \pm 0,73$  мкмоль/л, т.е. превышало норму на 38,4 %, однако, в более поздние сроки уровень его снижался по сравнению с нормативными показателями на 17,2 %, а в начале второй половины беременности – на 37,4 % ( $P < 0,05$ ).

Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении экскреции ХГ. В первом триместре беременности концентрация его в моче составляла лишь  $43178 \pm 1282$  МЕ/л, что на 38 % меньше нормы ( $P < 0,05$ ), причем и в последующие сроки уровень его оставался ниже нормативных показателей на 26,8 % и на 22,6 %, соответственно ( $P < 0,05$ ).

С целью выяснения патогенеза такой гипофункции плаценты у беременных с артериальной гипотонией нами была исследована у них интенсивность ключевых реакций по метаболизму гормонов.

Результаты исследования, представленные в таблице 1, показали, что у беременных основной группы уже в первом триместре отмечается повышение уровня термостабильной щелочной фосфатазы в крови, которая, как известно, в норме в этот период беременности не определяется. Кроме того, в сроки беременности 17–20 недель, т. е. в период функциональной зрелости плаценты, уровень ТЩФ в крови у них превышает норму в 3,5 раза ( $P < 0,01$ ). Помимо указанных патологических сдвигов метаболического гомеостаза у беременных с артериальной гипотонией выявлена также белоксинтетическая гипофункция трофобласта – в первом триместре уровень ТБГ в крови у них был ниже нормы на 47,2 % ( $P < 0,01$ ), в 13-16 недель – на 50,4 % ( $P < 0,01$ ), а в конце первой половины беременности на 50,9 % ( $P < 0,01$ ).

Таблица 1

Содержание реагентов метаболизма гормонов у обследованных групп беременных  
( $M \pm m$ )

Исследуемый реагент	I Контрольная группа n - 40			II Основная группа n - 140		
	Бер-ть до 12 нед.	Бер-ть 13-16 нед.	Бер-ть 17-20 нед.	Бер-ть до 12 нед.	Бер-ть 13-16 нед.	Бер-ть 17-20 нед.
ТЩФ, мкмоль/л	-	-	$0,33 \pm 0,03$	$0,35^{**} \pm 0,09$	$1,25^{**} \pm 0,33$	$1,16^{**} \pm 0,43$
ТБГ, мг/л	$29,80 \pm 2,71$	$66,00 \pm 6,21$	$162,75 \pm 16,81$	$15,75^{**} \pm 1,88$	$32,79^{**} \pm 1,16$	$80,07^{**} \pm 3,25$
SH-гр. общ., мкмоль/л	$147,16 \pm 8,25$	$166,97 \pm 7,06$	$146,99 \pm 8,22$	$132,60^* \pm 2,38$	$151,86^* \pm 5,18$	$138,60 \pm 5,41$
SH-гр. небелк., мкмоль/л	$51,15 \pm 2,60$	$60,93 \pm 5,90$	$47,84 \pm 3,71$	$58,94^* \pm 1,16$	$63,18 \pm 1,46$	$40,91 \pm 4,51$
ГК, мкмоль/л	$679,70 \pm 35,79$	$450,69 \pm 41,19$	$528,20 \pm 20,42$	$359,39^{**} \pm 57,20$	$432,43 \pm 48,82$	$484,85 \pm 30,50$

Обозначения: статистически достоверные различия показателей \* –  $P < 0,05$ ; \*\* –  $P < 0,01$ .

Из других особенностей метаболических реакций у беременных с АГ констатирована низкая способность конъюгации свободных фракций гормонов в глюкурониды для последующего выведения их с мочой, особенно в первом триместре беременности, когда уровень глюкуроновой кислоты (ГК) в моче составлял у них 52,8 % от нормы ( $P < 0,01$ ). В тиосульфидном звене инактивации гормонов подобные однонаправленные изменения были менее выраженными: суммарное содержание SH-групп в крови в первом триместре беременности равнялось лишь  $132,60 \pm 2,38$  мкмоль/л, т. е. было ниже нормы на 9,9 % ( $P < 0,05$ ), а их свободных фракций, наоборот, на 15,2 % выше нормативного показателя ( $P < 0,05$ ).

Более детальный анализ полученных данных позволял предположить, что возможными причинами выявленных модификаций метаболического гомеостаза у пациенток с АГ могут также быть нарушение транспортной функции альбуминов крови и дисбаланс реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) мембран клеток – рецепторов. Такой патомеханизм подтверждался низким показателем ЭКА –  $32,18 \pm 1,36$  % (в норме  $40,00 \pm 2,60\%$ ), а также повышенным уровнем МДА плазмы –  $6,57 \pm 0,12$  мкмоль/л (в норме  $4,71 \pm 0,75$  мкмоль/л) и эритроцитов –  $41,12 \pm 1,09$  мкмоль/л при нормальном значении показателя  $36,08 \pm 0,93$  мкмоль/л ( $P < 0,05$ ).

В результате РСА у данной группы беременных снижался до 0,61 усл. ед., в то время как у беременных контрольной группы он достигал 0,67 усл. ед., а ИТ, наоборот, был выше нормы на 43,2 % ( $P < 0,01$ ). При этом ИДТ увеличивался у них по сравнению с индексом у здоровых беременных на 25,7 % ( $P < 0,05$ ), что свидетельствовало о нарастании у беременных с АГ эндогенной интоксикации.

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что в патогенезе плацентарной недостаточности у беременных с артериальной гипотонией лежат не только нарушения трофики плаценты, возникающие на почве расстройств маточно-плацентарного кровообращения, но и метаболическая дисфункция плаценты, обусловленная транспортной гипофункцией альбуминов крови, а также дефицитом реагентов конъюгации гормонов – SH-групп и ГК, наблюдаемом уже в первом триместре беременности. Отмеченные факты дают основание считать, что последние три показателя, наряду со стандартными (ХГ, ТБГ, Э) [8], могут служить прогностическими маркерами формирующейся плацентарной недостаточности.

## Список литературы

1. Буштырева И.О. Некоторые биохимические аспекты патогенеза плацентарной недостаточности / И. О. Буштырева, М. П. Курочка, Ю. Б. Хоменко и др. // Вестник Российского ун-та Дружбы народов. – Серия: Медицина, 2005. – № 4. – С. 92-98.
2. Гагарина А.В. Плацентарная недостаточность при повышенном содержании альфа-фетопротеина и хорионического гонадотропина в крови беременных женщин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. / А.В. Гагарина. – СПб., 2004. – 21 с.
3. Гарунов Э.Г. Влияние артериальной гипотонии на лактационную функцию: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. / Э.Г. Гарунов. – Махачкала, 2005. – 19 с.
4. Грызунов Ю.А. Альбумины сыворотки крови в клинической медицине / Ю.А. Грызунов, Г.Е. Добрецов. – М., 1994. – С. 226-254.
5. Замалева Р.С. Биорезонансная терапия в комплексной терапии у беременных группы риска по развитию плацентарной недостаточности / Р. С. Замалева, И.Р. Галинова, М.А. Нюхнин // Режим доступа. – <http://limedis.ru/pages/79>.
6. Захарова Т.Г. Комплексная оценка причин плацентарной недостаточности у юных рожениц и методы ее профилактики / Т.Г. Захарова, А.С. Пуликов, Е.А. Черепанова и др. [Электронный ресурс]: Профилактическая медицина. – 2013. – Режим доступа. – <http://www.mediaphera.ru/journals/prof/detail/193/2795>.
7. 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.
8. Кудряшов А.Г. Анализ ТБГ при беременности для оценки функции плаценты / А.Г. Кудряшов, Е.В. Печковский, Л.Н. Еремеева и др. // НОВОСТИ «Вектор-бест». – 2001. – № 4. – С. 11-14.
9. Липатов И.С. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. Т. 7. – № 1. – С. 52-59.
10. Пестрикова Т.Ю. Характеристика основных показателей функционирования фетоплацентарного комплекса у беременных женщин с артериальной гипотензией / Т.Ю. Пестрикова, О.Л. Ильиных, Е.А. Юрасова // Дальневосточный мед. журнал. – 2012. – № 3. – С. 36-40.
11. Пешев Л.П. Синдром дезадаптации при угрожающем аборте: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л.П. Пешев. – М., 1998. – 34 с.

12. Фаломеев В.О. Фотоколориметрический ультрамикрометод количественного определения сульфгидрильных групп белков и небелковых соединений крови / В.О. Фаломеев // Лаб. дело. – 1981. № 1. – С. 33-34.

13. Bashiri A. Positive placental staining for alkaline phosphatase corresponding with extreme elevation of serum alkaline phosphatase during pregnancy / A. Bashiri, O. Katz, E. Maor et. all // Arch Gynecol Obstet, 2007. Vol. 275. P. 211-214.

**Рецензенты:**

Зорькина А.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и функциональной диагностики медицинского института ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им Н.П. Огарева», г. Саранск.

Сипров А.В., д.м.н., профессор кафедры фармакологии медицинского института ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им Н.П. Огарева», г. Саранск.