

НЕКОТОРЫЕ ПРИЧИНЫ ГИПОКСИИ ПЛОДА ПРИ ЭКЛАМПСИИ

Котлова Е.В.¹

¹ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия (430005, г. Саранск, ул. Большевистская, 68), e-mail: var.61@yandex.ru

В работе при выполнении клинического исследования проведена оценка роли нарушений липидного метаболизма, структурно-функционального состояния гемоглобина и плодово-плацентарного кровотока в развитии гипоксии плода при эклампсии. Показано, что эклампсия приводит к выраженным нарушениям метаболизма и гипоксии плода. Одним из важнейших факторов, способствующих нарушению кровотока в системе «плацента-плод», являются мембранодестабилизирующие явления в клеточных структурах тканей сосудов пупочного канатика и эритроцитах пуповинной крови ($r=0,69-0,96$), обусловленные чрезмерной интенсификацией процесса перекисного окисления липидов и активизацией фосфолипаз. Немаловажное значение в ухудшении снабжения кислородом тканей плода при эклампсии принадлежит нарушению структурно-функционального состояния гемоглобина эритроцитов пуповинной крови. Указанные расстройства находятся в корреляционной зависимости с тяжестью эклампсии ($r=0,79-0,98$). Полученные сведения могут явиться основанием для совершенствования терапии, а также профилактики гипоксии плода у беременных с эклампсией.

Ключевые слова: эклампсия, гипоксия, липидный метаболизм, гемоглобин.

SOME CAUSES OF FETAL HYPOXIA IN ECLAMPSIA

Kotlova E.V.¹

Mordvinian State University, Saransk, Russia (430005, Saransk, street Bolshevistskaya, 68), e-mail: ap.61@yandex.ru

In this paper the implementation of a clinical study evaluated the role of lipid metabolism, structural and functional state of hemoglobin and fruit- placental blood flow in the development of fetal hypoxia in eclampsia. It is shown that eclampsia leads to pronounced disturbances of metabolism and fetal hypoxia. One of the major factors contributing to the disruption of blood flow in the "placenta-fetus" are membranodestabiliziruyuschie phenomena in cellular structures vascular tissue of the umbilical cord and cord blood erythrocytes ($r = 0,69-0,96$), due to excessive intensification of the process of lipid peroxidation and activation phospholipases. Equally important in the deterioration of the oxygen supply of fetal tissue for eclampsia belongs disruption of structural and functional state of the hemoglobin of red cord blood. These disorders are in correlation with the severity of eclampsia ($r = 0,79-0,98$). The information can be the basis for improving the treatment and the prevention of fetal hypoxia in pregnant women with eclampsia.

Key words: eclampsia, hypoxia, lipid metabolism, hemoglobin.

Введение. Чрезвычайно актуальной проблемой глобального характера в настоящий момент являются гипоксически-ишемические поражения центральной нервной системы у новорожденных, являющиеся одной из основных причин заболеваемости, летальности в неонатальном периоде и инвалидности в последующие годы. Длительность восстановления после таких поражений может растягиваться на неопределенно долгий период, причем незначительные в периоде новорожденности нарушения способны прогрессировать с возрастом. Гипоксически-ишемические повреждения головного мозга у новорожденных отмечаются в 15-30%, достигая у недоношенных 40% [3].

Одной из главных причин перинатальной заболеваемости и смертности плода, по данным Всемирной организации здравоохранения, служит гестоз. Несмотря на развитие медицины, и в частности акушерско-гинекологической помощи, вопросы профилактики

поражения плода гипоксического характера при эклампсиях остаются решенными явно недостаточно [1; 4-6].

Следовательно, сложность в правильном выборе адекватных схем терапии (профилактики) внутриутробной гипоксии плода при эклампсии беременных во многом зависит от недостаточных знаний по патологическим процессам, лежащим в основе развития этого грозного осложнения. Данному важнейшему вопросу акушерства и посвящена настоящая работа.

Цель работы - оценить роль нарушений липидного метаболизма, структурно-функционального состояния гемоглобина и плодово-плацентарного кровотока в развитии гипоксии плода при эклампсии.

Материалы и методы исследования. Для достижения цели и решения задач, поставленных в работе, методом случайной выборки были отобраны 95 пациенток. Была выделена группа сравнения в количестве 20 здоровых беременных с физиологическим течением беременности. Величины изученных показателей, полученные в контрольной группе, использовались в качестве отправной точки сравнения как физиологически нормальные значения. Также была выделена основная группа беременных с эклампсией в количестве 75 пациенток.

В основу лечения был положен комплекс традиционной терапии (седативной, инфузионной, гипотензивной, реокорректирующей, спазмолитической), предложенный В.Н. Серовым и др. (1997).

В работе были использованы следующие группы методов исследования: общеклинические, лабораторно-биохимические, иммунологические, а также методы функциональной диагностики.

В план лабораторного обследования входило: общий анализ крови, биохимическое исследование крови, общий анализ мочи и функциональные пробы почек. Выраженность эндогенной интоксикации оценивали по следующим показателям: уровню молекул средней массы (МСМ) (определяли спектрофотометрическим методом на спектрофотометре СФ-46 при длинах волн 254 и 280 нм) (Пикуза О.И., Шакирова Л.З., 1994); содержанию общей и эффективной концентрации альбумина (ЭКА) в сыворотке крови (флуоресцентным методом на специализированном анализаторе АКЛ-01 «Зонд») (Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е., 1994). Липиды из тканей пуповины, плазмы крови и клеток крови экстрагировали хлороформметаноловой смесью (Хиггинс Дж. А., 1990). Липиды фракционировали методом тонкослойной хроматографии. Полярные фосфолипиды разделяли на пластинах фирмы «Merk» на стеклянной основе, нейтральные липиды – на силикагелевых пластинах для обращеннофазной тонкослойной хроматографии (Хиггинс Дж. А., 1990; Vaskovsky V.E. et al.,

1975). Молекулярный анализ проводили на денситометре Model GS-670 (BIO-RAD, США) с соответствующим программным обеспечением (Phosphor Analyst/PS Software).

РАМАН-спектроскопию гемоглобина проводили на рамановском спектрометре in via Basis фирмы Renishaw с короткофокусным высокосветосильным монохроматором (фокусное расстояние не более 250 мм). Для возбуждения рамановских спектров использовали лазер с длиной волны излучения 532 нм, мощностью излучения 100 мВт. Регистратор данных – CCD-детектор (1024x256 пикселей) с решеткой 1800 штр/мм. Оцифрованные спектры обработаны в программе WIRE 3.3.

Показатели интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ): диеновые конъюгаты определяли спектрофотометрическим методом при длине волны 232-233 и 275 нм (Ганстон Ф.Д., 1986); уровень спонтанного и Fe-индуцированного малонового диальдегида – спектрофотометрическим методом в реакции с тиобарбитуровой кислотой (Sigma) (Егоров Д.Ю., Козлов А.В., 1988); активность супероксиддисмутазы оценивали в реакции с нитросиним тетразолием (Гуревич В.С. и др., 1990). Активность фосфолипазы А₂ исследовали титрометрическим методом (Трофимов В.А., 1999). Материалом для исследования липидного метаболизма служила пуповинная кровь, а также ткань сосудов пупочного канатика. Показатели центральной гемодинамики и тип кровообращения определяли по данным Эхо-КГ на аппарате «Aloka SSD-1400». Проводили ультразвуковую плацентографию и биометрию плода в ходе исследования на аппарате японской фирмы Toshiba модели «Sal-35-A» линейным датчиком с частотой 3,5 МГц. Запись частоты сердечных сокращений плода осуществляли с помощью кардиомонитора «Fetalgard 3000» фирмы Analogic, снабженного ультразвуковым и тензометрическим датчиками, звуковым и световым индикаторами, сигнализирующими о каждом сердечном сокращении.

Для выявления признаков хронической внутриутробной гипоксии плода при эклампсии были применены 3 критерия:

- гипотрофия плода I-II-III степени (эхоскопическим методом);
- ареактивный нестрессовый тест (при оценке кардиотокографии менее 8 баллов по Фишеру);
- нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения II степени (доплерометрическим методом).

При сочетании любых 2 критериев или выявлении изолированной гипотрофии II-III степени мы предполагали о наличии хронической внутриутробной гипоксии плода.

После рождения оценивали массу и длину тела новорожденного, оценку по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах.

Полученные цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента и коэффициента корреляции. Вычисляли среднюю арифметическую выборочной совокупности (M), ошибку средней арифметической (m). Достоверность различия определяли в каждой серии по отношению к норме или контрольному значению. Вычисления производили на CPU 1600 MHz «Intel Pentium-IV» с помощью пакета программ Microsoft Office XP. Динамика показателей отражена на графиках, построенных с использованием программы электронных таблиц Microsoft Excel 2007.

Результаты исследования и их обсуждение

Основным патогенетическим механизмом нарушения состояния и развития плода при различных осложнениях беременности являются гемодинамические изменения. При эклампсии отмечаются патологические перестройки в работе системы «плацента-плод», следствием чего является формирование хронической плацентарной недостаточности. Функциональная несостоятельность плаценты приводит к хронической гипоксии и гипотрофии плода. У определенного процента беременных при эклампсии отмечаются расстройства плодово-плацентарного кровообращения.

Доплерометрия показала достоверное увеличение при эклампсии относительно нормальных показателей индекса резистентности сосудов пуповины на 20,1% ($p < 0,05$). При этом систолиадиастическое отношение было достоверно ниже значений идентичного показателя в группе контроля на 17,1% ($p < 0,05$).

Считается, что одним из значимых звеньев в современных теориях патогенеза эклампсии является эндогенная интоксикация. Нами получены следующие достоверные данные: снижение ЭКА составило 25,3% ($p < 0,05$), резерв связывания альбумина уменьшался на 8,6% ($p < 0,05$), зафиксирован рост индекса токсичности плазмы на 54,6% ($p < 0,05$). В литературных источниках рассматривается взаимосвязь между тяжестью эндотоксикоза при эклампсии и концентрацией МСМ в плазме крови, что подтвердилось при анализе полученных нами данных. Так, уровень МСМ с длиной волны 254 и 280 нм статистически значимо вырос на 66,7 и 56,5% ($p < 0,05$). Таким образом, эклампсия сопровождалась увеличением титра токсичных метаболитов в плазме крови.

Известно, что развитие гипоксии плода обусловлено множеством факторов. Одними из недостаточно изученных остаются факторы, связанные с расстройствами в системе кровотока «плацента-плод». Для исчерпывающего решения этого вопроса нами произведена не только оценка состояния плодово-плацентарного кровотока, но и углубленное изучение структурно-метаболического состояния сосудов пупочного канатика, а также эритроцитов пуповинной крови. С этой целью нами применены методики, позволяющие оценить степень

мембранодестабилизирующих явлений в клеточных структурах сосудов плаценты, а также эритроцитов пуповинной крови. Кроме того, нами впервые исследовано и структурно-функциональное состояние гемоглобина эритроцитов пуповинной крови. Указанный подход, обеспеченный соответствующими методиками (изучение фосфолипидного состава биомембран клеток, исследование интенсивности липопероксидации и фосфолипазной активности, РАМАН-спектроскопическая оценка структурно-функционального состояния эритроцитов), позволяет всесторонне определить значимость указанных расстройств в развитии гипоксии плода, а на основе этих сведений разработать рекомендации по лечению (профилактике) этих нарушений.

Известно, что у беременных с эклампсией снижается антиоксидантный потенциал и повышается концентрация продуктов липопероксидации в плазме крови. На данный момент информация о способах образования активных форм кислорода в плаценте и роли в редокс-реакциях не является исчерпывающей. Исследование в данной сфере позволяет раскрыть патогенетические механизмы расстройства функционирования системы «плацента-плод», что создает перспективы для высокоэффективной терапии больных.

Среди основных механизмов, деструктивно влияющих на целостность биологических мембран клеток, [2] выделяют перекисное окисление липидов наряду с активацией мембранных фосфолипаз. Эклампсия тесно взаимосвязана с выраженностью перекисного окисления липидов, что подтверждается рядом литературных данных.

По нашим наблюдениям, уровень продуктов липопероксидации в тканях сосудов пупочного канатика при эклампсии увеличивался. Так, титр диеновых конъюгатов повысился на 38,7%, малонового диальдегида – на 24,0%, вместе с параллельным снижением активности супероксиддисмутазы на 27,4% ($p < 0,05$). Активность фосфолипазы A_2 статистически значимо повысилась на 72,1% ($p < 0,05$).

Соотношение фосфолипидных фракций в тканях сосудов пупочного канатика также значительно трансформировалось. Отмечено резкое увеличение концентрации лизоформ фосфолипидов – в 5,3 раза ($p < 0,05$). Достоверно повышалось содержание сфингомиелина и фосфатидилэтаноламина – на 18,0 и 26,7% ($p < 0,05$) соответственно. Концентрация фосфатидилхолина уменьшалась на 23,19% ($p < 0,05$), фосфатидилинозита – на 25,55% ($p < 0,05$). Вышеприведенные данные свидетельствуют о значимых мембранодестабилизирующих явлениях в ткани сосудов пупочного канатика.

Нами изучены детальные характеристики гемоглобина при помощи РАМАН-скопии. Выявлены значимые структурно-функциональные изменения гемоглобина пуповинной крови.

В этой подгруппе новорожденных фактически все исследованные показатели структурно-функционального состояния гемоглобина пуповинной крови были существенно изменены, за исключением уровня оксигемоглобина в крови, который отражает способность гемоглобина связывать кислород. Этот показатель у новорожденных этой группы равнялся $0,653 \pm 0,025$ (норма $0,619 \pm 0,023$).

Относительная способность гемоглобина связывать лиганды (в том числе кислород) у новорожденных уменьшается до $0,596 \pm 0,021$, что на 8,5% ($p < 0,05$) было ниже нормы.

Инструментальными исследованиями выявлено, что показатель, характеризующий относительную способность гемоглобина выделять лиганды, у новорожденных повышается до $0,689 \pm 0,028$, что было выше нормы на 12,6% ($p < 0,05$).

Установлено, что показатель сродства гемоглобина к лигандам, в первую очередь, к кислороду, во II основной подгруппе новорожденных уменьшался до $1,073 \pm 0,048$ (на 13,0%, $p < 0,05$), тогда как в норме у здоровых новорожденных он равняется $1,231 \pm 0,042$.

У новорожденных этой подгруппы существенным конформационным модификациям подвергались пирролы. Уровень колебаний метиновых мостиков гемоглобина увеличивался на 10,3% ($p < 0,05$).

Следовательно, у новорожденных (беременные были с эклампсией) гемоглобин пуповинной крови подвергался достаточно выраженным структурно-функциональным изменениям.

Заключение. Таким образом, полученные в ходе исследования данные позволяют сделать заключение о том, что эклампсия приводит к выраженным нарушениям метаболизма и гипоксии плода. Одним из важнейших факторов, приводящих к нарушению кровотока в системе «плацента-плод», являются мембранодестабилизирующие явления в клеточных структурах тканей сосудов пупочного канатика и эритроцитах пуповинной крови ($r = 0,69 - 0,96$), обусловленные чрезмерной интенсификацией процесса ПОЛ и активизацией фосфолипаз. Немаловажное значение в ухудшении снабжения кислородом тканей плода при эклампсии принадлежит нарушению структурно-функционального состояния гемоглобина эритроцитов пуповинной крови. Указанные расстройства находятся в корреляционной зависимости с тяжестью эклампсии ($r = 0,79 - 0,98$). Полученные сведения могут явиться основанием для совершенствования терапии (профилактики) гипоксии плода у беременных с эклампсией, что имеет важнейшее значение для современного акушерства.

Список литературы

1. Брагин Ю.А., Федоткина Е.П. Неинвазивная оценка волевических нарушений при

гестозах // Общая реаниматология. – 2006. – Т. 16. – № 4. – С. 29-32.

2. Владимиров Ю.А. Нарушение барьерных свойств внутренней и наружной мембран митохондрий, некроз и апоптоз // Биологические мембраны. – 2002. – Т. 19 – № 5. – С. 356-377.

3. Володин Н.Н. Неонатология: национальное руководство. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 848 с.

4. Логутова Л.С., Петрухин В.А., Цивцивадзе Е.Б. Применение суточного мониторинга артериального давления у беременных с целью прогнозирования гестоза // Материалы 8-й Всероссийской научно-практической конференции по функциональной диагностике. – М., 2007. – С. 90-91.

5. Марусов А.П., Брагин Ю.А., Федоткина Е.П. Влияние инфузионной терапии на систему гемостаза и гемореологии беременных с гестозом // Акушерство и гинекология. - 2008. – № 1. – С. 16-19.

6. Стулин И.Д., Тардов М.В., Скосырева Н.В. Изменения церебральной сосудистой ауторегуляции у больных с прогрессирующим гестозом // Медицина критических состояний. – 2008. – № 4. – С. 11-15.

Рецензенты:

Марусов А.П., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск.

Рубцов О.Ю., д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск.