

УДК 618.36-06:616.8-009.24:612.398.145.3

ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА ГЛИКОПРОТЕИНОВ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Тетелютина Ф.К., Сахабутдинова Е.П., Сушенцова Т.В., Поварнищина С.С., Фазлеева Э.Р.

ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия (426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281), e-mail: juliya-doc@mail.ru

При изучении показателей обмена гликопротеинов у беременных женщин с плацентарной недостаточностью на фоне преэклампсии выявлена различная скорость биосинтеза и потребления гликопротеинов в крови и околоплодной жидкости с увеличением срока беременности и прогрессирования преэклампсии. По уровню гликопротеинов в сыворотке крови и околоплодной жидкости можно судить о преобладании синтетической функции плаценты или катаболических процессах. Таким образом, установление сдвигов величины роста гликопротеинов и их ферментов может служить диагностическим критерием для определения степени тяжести плацентарной недостаточности на фоне преэклампсии, что подтверждает данные о механизмах развития плацентарной недостаточности на фоне преэклампсии.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, преэклампсия, беременность, гликопротеины

INDICATORS OF THE EXCHANGE OF GLYCOPROTEINS AT PREGNANT WOMEN WITH PLACENTARY INSUFFICIENCY AGAINST PREEKLAMPSIYA

Tetelyutina F.K., Sakhabutdinova E.P., Sushentsova T.V., Povarnitsina S.S., Fazleeva E.R.

GBOU VPO "Izhevsk State Medical Academy" Minzdrava Rossii, Izhevsk, Russia (426034, Izhevsk, Kommunarov St., 281), e-mail: juliya-doc@mail.ru

When studying indicators of an exchange of glycoproteins at pregnant women with placental insufficiency against a preeclampsia various speed of biosynthesis and consumption of glycoproteins in blood and amniotic liquid with increase in term of pregnancy and progressing of a preeclampsia is revealed. On the level of glycoproteins in serum of blood and amniotic liquid it is possible to judge prevalence of synthetic function of a placenta or catabolic processes. Thus, establishment of shifts of size of growth of glycoproteins and their enzymes can serve as diagnostic criterion for determination of severity of placental insufficiency against a preeclampsia that confirms data on mechanisms of development of placental insufficiency against a preeclampsia.

Keywords: placental insufficiency, preeclampsia, pregnancy, glycoproteins

Развитие преэклампсии большинство исследователей связывает с морфологическими, функциональными и биохимическими изменениями в плаценте [1, 3, 4]. В многочисленных исследованиях показана общность патофизиологических сосудистых реакций при преэклампсии и плацентарной недостаточности (ПН) [4]. При локальной ишемии ворсинчатого хориона плаценты в этом участке вырабатываются медиаторы, вызывающие повреждение сосудов. Постоянный контакт ворсин хориона с кровью матери позволяет цитокинам легко попадать в системный кровоток и оказывать воздействие на эндотелий сосудов матери, вызывающее повышение их проницаемости и развитие синдрома генерализованной эндотелиальной дисфункции [3].

Возникающие патологические состояния при преэклампсии в организме беременной женщины приводят к повреждению эндотелия. На современном этапе изучены и

представлены результаты исследования множества факторов, повреждающих эндотелий. В основе этого процесса лежат перераспределение гликозаминогликанов, фибриллярное разволокнение коллагеновых волокон, накопление гликопротеинов в матриксе [3].

Перечисленные биополимеры, в частности их метаболиты, содержатся в биологических жидкостях и могут быть использованы в качестве маркеров направленности обмена веществ в соединительной ткани [2]. В связи с этим большое научное и практическое значение имеет биохимическое исследование процессов, происходящих при преэклампсии в ферментной системе основного межтканевого вещества соединительной ткани.

Гликопротеины – это углеводсодержащие белки, где углеводные компоненты представлены в виде коротких олигосахаридных цепей, построенных из остатков гексозаминов (глюкозамина, галактозамина, маннозамина), гексоз (галактозы, глюкозы, маннозы), дезоксисахара (фукозы, рамнозы), пентозы (ксилозы, арабинозы), аминсахара (ацетилглюкозамина, ацетилгалактозамина) и сиаловых кислот (производных нейраминовой кислоты). Гликопротеины в большом количестве обнаруживаются в составе поверхностной мембраны эндотелия и клеток крови, где они поддерживают отрицательный заряд, препятствуя тем самым адгезивно-агрегационным взаимодействиям в крови. Кроме того, гликопротеинами являются многие плазматические белки, выполняющие защитную функцию (иммуноглобулины, интерфероны и др.). Углеводные компоненты защищают белок от внутриклеточного протеолиза. Они определяют биологическую активность белка. Биохимические исследования крови и амниотической жидкости при плацентарной недостаточности на фоне преэклампсии, отражающие деструктивные изменения в соединительной ткани, представлены единичными работами, не дающими полного представления о возможном использовании в целях диагностики [5].

Цель исследования состояла в том, чтобы выяснить, предшествуют ли количественные изменения показателей обмена соединительной ткани клиническим проявлениям ПН на фоне преэклампсии, и изучить возможности использования биохимических тестов ранней диагностики и оценки степени тяжести течения и прогноза ПН на фоне преэклампсии для предотвращения развития тяжелых осложнений.

Материалы и методы

В соответствии с поставленными задачами под нашим наблюдением находились 54 беременные женщины. В I группу наблюдения вошла 21 женщина, беременность которых осложнилась ПН на фоне преэклампсии умеренной степени тяжести, во II группу наблюдения — 17 женщин, беременность которых осложнилась ПН на фоне преэклампсии тяжелой степени тяжести. В группу сравнения вошли 16 беременных женщин, не имеющих клинических признаков ПН и преэклампсии. Возраст женщин колебался от 18 до 39 лет и в

среднем составил у пациенток I группы наблюдения $24,8 \pm 0,34$ лет, II группы наблюдения – $25,6 \pm 0,77$, в группе сравнения – $24,6 \pm 0,53$ лет ($p > 0,05$).

Диагноз ПН и преэклампсии устанавливали акушеры-гинекологи на основании проведенного обследования. У всех женщин проанализирован акушерско-гинекологический и соматический анамнез, проведены клинические методы исследования: полный клинический анализ мочи и крови, биохимические анализы крови, количественный анализ альфа-фетопротеина и хорионического гонадотропина. Состояние маточного, плацентарного и плодового кровотока оценивалось доплерометрическим методом. Для изучения особенностей развития плода и плаценты применялось ультразвуковое исследование. С целью оценки внутриутробного состояния плода использовалась неоднократная кардиотокография плода.

Для характеристики состояния метаболизма соединительной ткани у беременных с ПН при преэклампсии проведены специальные методы исследования сыворотки крови и амниотической жидкости. Сыворотку крови исследовали на сроке беременности 15–16 недель, 20–24 недели беременности и при госпитализации в родильный дом на родоразрешение. Амниотическую жидкость собирали непосредственно в родах при отхождении вод без примеси крови. Околоплодные воды забирались в сухую чистую пробирку непосредственно при амниотомии в родах или во время операции кесарева сечения.

Были изучены следующие показатели: олигосвязанная (ОСФ) и белоксвязанная фукоза (БСФ), фукозидаза. Кроме того, изучены показатели ОСФ и БСФ, фукозидазы в околоплодных водах при родоразрешении.

Метаболизм гликопротеинов изучали путем количественного определения ОСФ и БСФ в сыворотке крови и околоплодных водах с использованием известного принципа фотометрии хромогена [16]. Для исследования активности гидролитического фермента фукозидазы в сыворотке крови и околоплодных водах беременных применена модифицированная методика П.Н. Шараева [16], в которой использовался субстрат *p*-нитрофенил- α -L-фукозы, активность фермента определяли по количеству свободного *p*-нитрофенила, освобождающегося при ферментативном расщеплении используемого субстрата.

Результаты исследований

Характеристика клинического течения беременности с плацентарной недостаточностью на фоне преэклампсии. Все беременные наблюдались в женской консультации. В условиях женской консультации клиническое начало преэклампсии можно рассматривать при появлении патологической прибавки в весе и отеков тела. При умеренной

преэклампсии патологические прибавки в весе начали появляться за 3–4 недели до родоразрешения в среднем в $34,3 \pm 0,18$ недели беременности. Таким образом, средняя продолжительность преэклампсии составила $3,7 \pm 0,08$ недели. В трех случаях преэклампсия диагностирована при поступлении в родильный дом на родоразрешение. Общая прибавка в весе составила в среднем $13,1 \pm 0,22$ кг. При тяжелом течении преэклампсии во II группе наблюдения можно отметить более раннее начало преэклампсии в среднем с $25,4 \pm 0,51$ недели. Средняя продолжительность преэклампсии до развития среднетяжелой степени составила $6,7 \pm 0,35$ недели ($p < 0,001$ в сравнении с I группой наблюдения). Общая прибавка в весе во II группе наблюдения составила $14,3 \pm 0,27$ ($p > 0,05$ в сравнении с I группой наблюдения), достоверной разницы не получено, учитывая факт более раннего родоразрешения в этой группе ($p > 0,05$). Тем не менее в этой группе отмечались патологические прибавки в весе за неделю в среднем $987,6 \pm 24,3$ г.

В группе сравнения течение беременности осложнилось угрозой преждевременных родов у $18,7 \pm 9,7$ на 100 обследуемых женщин, обострением экстрагенитальной патологии у $12,5 \pm 8,2$, плацентарная недостаточность не имела клинических проявлений. В I и II группе наблюдения эти осложнения зарегистрированы соответственно $23,8 \pm 9,3$ и $35,2 \pm 11,6$, $19 \pm 8,6$ и $29,4 \pm 11,0$, $33 \pm 10,3$ и $41,2 \pm 11,9$ на 100 обследуемых женщин ($p < 0,001$).

Доклиническое течение преэклампсии характеризуется изменением ряда показателей: прогрессирующим по мере развития беременности снижением числа тромбоцитов и лимфоцитов, ростом фибриногена в сыворотке крови [7].

При анализе количества тромбоцитов в крови по триместрам беременности выявлено снижение тромбоцитов во II триместре беременности в I группе наблюдения $218,75 \pm 1,79 \times 10^9$, во II группе наблюдения $192,87 \pm 5,97 \times 10^9$, в группе сравнения $228,61 \pm 4,09 \times 10^9$ ($p < 0,01$; $p < 0,001$ к группе сравнения соответственно). Выраженное снижение тромбоцитов отмечено во II группе наблюдения у беременных, родоразрешенных в связи с прогрессированием преэклампсии во II триместре в 6 случаях. Дальнейшее снижение тромбоцитов произошло к III триместру беременности в I группе наблюдения $208,5 \pm 2,2 \times 10^9$, во II группе наблюдения $188,5 \pm 3,30 \times 10^9$, в группе сравнения $214,31 \pm 2,83 \times 10^9$ ($p < 0,01$; $p < 0,001$ к группе сравнения соответственно).

Статистически значимое снижение количества лимфоцитов в крови наблюдалось во II группе наблюдения — с $23,89 \pm 0,57$ в I триместре до $20,04 \pm 0,21$ во II триместре и $19,54 \pm 0,41$ к III триместру беременности, что имеет достоверную разницу с I группой наблюдения и группой сравнения соответственно ($p < 0,001$).

Изменение фибриногена в сыворотке крови характеризуется ростом с увеличением срока гестации в группах наблюдения. Начиная с I триместра беременности во II группе

наблюдения выявлена достоверная разница показателей фибриногена с I группой наблюдения и группой сравнения соответственно $3,95 \pm 0,19$ г/л; $3,05 \pm 0,04$ г/л и $2,91 \pm 0,03$ г/л, во II триместре беременности разница показателей $4,11 \pm 0,11$ г/л; $3,12 \pm 0,05$ г/л и $3,04 \pm 0,05$ г/л, соответственно, и в III триместре беременности $4,62 \pm 0,23$ г/л ; $3,14 \pm 0,04$ г/л и $3,08 \pm 0,02$ г/л, соответственно ($p < 0,001$). Наиболее значимый рост фибриногена с увеличением срока беременности отмечается во II группе наблюдения с $4,11 \pm 0,11$ г/л во II триместре и $4,62 \pm 0,23$ г/л к III триместру беременности ($p < 0,01$).

Наибольший интерес в изучении патогенеза хронической ПН представляет сопоставление клинического синдрома с ультразвуковыми и структурными изменениями в плаценте. Характерные визуальные изменения в плаценте отмечались в I группе наблюдения в $33,3 \pm 10,3$ случаях и во II группе наблюдения в $70,6 \pm 11,1$ случаях ($p < 0,001$).

Другим косвенным признаком внутриутробного страдания плода является задержка развития плода. Основным проявлением ПН при преэклампсии считается раннее проявление в виде задержки развития плода (ЗРП). В наших наблюдениях в I группе наблюдения у женщин с проявлениями умеренной преэклампсии диагностирована ЗРП в $23,8 \pm 9,3$ случаях и во II группе наблюдения — в $41,1 \pm 11,9$ случаях ($p < 0,001$).

Проведенные биохимические исследования указывают на рост показателей ОСФ у беременных с ПН при преэклампсии умеренной степени по сравнению с беременными с физиологически протекающей беременностью в сроке беременности 15–16 недель, 20–24 недели и в сроке родоразрешения, полученные данные $11,6 \pm 0,67$; $13,3 \pm 0,81$; $17,4 \pm 0,1$ мг/л и соответственно при физиологически протекающей беременности $11,2 \pm 0,13$; $13,2 \pm 0,17$; $14,9 \pm 1,30$ мг/л (достоверность различий показателей с группой сравнения $p < 0,01$; $p < 0,01$; $p < 0,001$) и БСФ $83,9 \pm 1,13$; $86,2 \pm 1,53$; $135,2 \pm 2,17$ мг/л и соответственно при физиологически протекающей беременности $80,2 \pm 0,18$; $87 \pm 2,42$; $88,9 \pm 2,41$ мг/л (достоверность различий показателей с группой сравнения $p < 0,001$; $p < 0,05$; $p < 0,001$).

У беременных с ПН при преэклампсии тяжелой степени происходит прогрессивное увеличение показателей по отношению к группе сравнения и к показателю у беременных с ПН при преэклампсии умеренной степени. Содержание ОСФ составило соответственно сроку беременности 15–16 недель, 20–24 недели и в сроке родоразрешения $17,6 \pm 0,93$; $21,7 \pm 0,66$; $39,3 \pm 0,77$ мг/л (достоверность различий показателей с группой сравнения и с I группой наблюдения $p < 0,001$) и БСФ $84,7 \pm 1,06$; $129,4 \pm 0,96$; $157,3 \pm 1,07$ мг/л (достоверность различий показателей с группой сравнения и с I группой наблюдения $p < 0,001$, кроме срока 15–16 недель $p > 0,05$).

Анализ приведенных данных показывает, что содержание ОСФ и БСФ повышается в зависимости от степени тяжести преэклампсии и роста срока беременности.

Повышение уровня фукозидазы связано с деструктивно-воспалительным процессом в основном веществе соединительной ткани. Этот фермент катализирует гидролитическое отщепление фукозы от содержащих ее молекул.

Активность фукозидазы при нормальной беременности увеличивается параллельно сроку беременности и составляет в сроке беременности 15–16 недель, 20–24 недели и в срок родоразрешения: $229,0 \pm 3,40$; $241,2 \pm 2,53$; $259,1 \pm 3,74$ мкмоль/л/ч. В I группе наблюдения отмечен рост показателей фукозидазы соответственно сроку беременности по отношению к группе сравнения: $237,2 \pm 2,39$; $294,4 \pm 2,23$; $306,3 \pm 1,9$ мкмоль/л/ч (достоверность различий показателей с группой сравнения $p < 0,05$; $p < 0,001$; $p < 0,001$). Во II группе наблюдения отмечен дальнейший рост показателей фукозидазы соответственно сроку беременности по отношению и к группе сравнения, и к I группе наблюдения $243,7 \pm 1,40$; $309,6 \pm 2,26$; $367,1 \pm 2,96$ мкмоль/л/ч (достоверность различий показателей с группой сравнения $p < 0,001$ и с I группой наблюдения $p < 0,05$; $p < 0,001$; $p < 0,001$)

Для диагностики состояния плаценты мы изучали метаболические особенности обмена биополимеров в околоплодных водах. В патогенезе ПН, приводящей к внутриутробной гипоксии плода, имеет значение фибриноидное набухание, характеризующееся глубокой необратимой дегенерацией соединительной ткани.

В группе сравнения показатель активности фукозидазы в среднем составил $15,7 \pm 0,38$ мкмоль/л/ч, в I группе наблюдения отмечен рост активности фукозидазы $44,1 \pm 0,40$ мкмоль/л/ч, во II группе наблюдения резкий скачок активности фукозидазы $179,4 \pm 4,24$ мкмоль/л/ч (все показатели имеет достоверную разницу между группами $p < 0,001$).

В околоплодной жидкости беременных женщин с симптомами ПН на фоне преэклампсии концентрация ОСФ и БСФ увеличивается по сравнению с аналогичными данными группы сравнения, достоверность различий показателей между группами составила $p < 0,001$. В группе сравнения показатели ОСФ и БСФ составили соответственно $2,62 \pm 0,11$ мг/л и $5,12 \pm 0,10$ мг/л. В I группе наблюдения отмечен рост показателей ОСФ и БСФ $32,0 \pm 0,23$ мг/л и $20,5 \pm 0,29$ мг/л, во II группе наблюдения дальнейший рост показателей ОСФ и БСФ $72,1 \pm 0,64$ мг/л и $45,6 \pm 0,91$ мг/л.

Обнаруженные сдвиги в показателях обмена веществ в сыворотке крови и околоплодной жидкости при ПН на фоне преэклампсии соответствуют фактам нарушения маточно-плацентарного кровообращения, изменениям проницаемости плацентарного барьера, появлению в плаценте изменений дистрофического и некротического характера, нарушениям структурно-функциональных свойств клеточных мембран, а также обнаружению резкого увеличения разнообразных белков, в том числе появлению ряда антигенов и иммунных комплексов в околоплодной жидкости.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о различной скорости биосинтеза и потребления гликопротеинов в крови и околоплодной жидкости при ПН на фоне преэклампсии с увеличением срока беременности и прогрессирования преэклампсии. Установление сдвигов величины роста гликопротеинов и их ферментов может служить диагностическим критерием для определения степени тяжести плацентарной недостаточности на фоне преэклампсии.

По уровню гликопротеинов в сыворотке крови и околоплодной жидкости можно судить о преобладании синтетической функции плаценты или катаболических процессах. Результаты представленных исследований подтверждают данные о механизмах развития плацентарной недостаточности на фоне преэклампсии.

Список литературы

- 1 Айламазян Э.К., Полякова В.О., Кветной И.М. Функциональная морфология плаценты человека в норме и при патологии (нейроиммуноэндокринологические аспекты). – СПб.: Изд-во Н-Л. – 2012. – 176 с.
2. Климов В.А. Эндотелий фетоплацентарного комплекса при физиологическом и патологическом течении беременности // Акушерство и гинекология. – 2008. – №2. – С. 7–10.
3. Радзинский В.Е., Смалько П.Я. Биохимия плацентарной недостаточности: Монография. – М.: Издательство РУДН, 2002. – 165 с.
4. Савельева Г.М. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Изд. 3-е, испр. и доп. / Под. ред. Савельевой Г.М., Серова В.Н., Сухих Г.Т. – М: ГЭОТАР-Медиа. – 2009. – 880 с.
5. Шараев П.Н., Сахабутдинова Е.П., Замятин А.Б., Ковалевская Е.О. Клинико-лабораторная оценка активности ферментов обмена биополимеров соединительной ткани в амниотической жидкости // Клиническая лабораторная диагностика. — 2010. — № 10. — С. 8-8а.

Рецензенты:

Кузнецова Е.П., д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ижевск;
Дворянский С.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Киров.