УДК 616-092-053.1:616.152.21:616.12-008.331.1:618.33

НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА И ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА В РАЗВИТИИ ГИПОКСИИ ПЛОДА ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Власова Т.И.[1], Зобова Д.А.[1], Тюрина Е.П.[1], Маркина А.Е.[1], Щекина С.А.[1], Косынкина Д.Д.[1], Мохаммед Д.С.[1]

[1]*ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск, e-mail: vap.61@yandex.ru*

Среди основных проблем акушерства и неонатологии важное место занимает гипоксия плода, развивающаяся на фоне преэклампсии. Несмотря на совершенствование акушерской помощи, гипоксия плода занимает одно из лидирующих позиций среди причин смертности новорожденных. Среди патогенетических механизмов при синдроме преэклампсии отмечаются нарушения гемостаза и липидного метаболизма. Нами проведено клинико-лабораторное исследование: первая группа (n=16) – здоровые беременные, вторая группа (n=31) – беременные с умеренной преэклампсией, третья группа - (n=18) – пациентки с тяжелой преэклампсией. В исследуемых группах проведено изучение системы гемостаза, липидного спектра крови беременных и сосудов пупочного канатика новорожденных. Обнаружено, что при преэклампсии происходят выраженные нарушения липидного обмена как в крови матери, так и в крови сосудов пупочного канатика. При этом в организме беременных с преэклампсией происходят изменения в системе гемостаза, в частности активируются внешний и внутренний пути свертывания, развивается гиперфибриногенемия. Совокупность данных патологических процессов приводит к нарушению плодово-плацентарного кровообращения и, как следствие, гипоксии плода. При тяжелой преэклампсии указанные изменения имеют максимальную степень выраженности, что обусловливает более выраженную гипоксию плода.

Ключевые слова: преэклампсия, гипоксия плода, фибриноген, липидный обмен.

THE RELATIONSHIP OF HEMOSTATIC DISORDERS AND TISSUE LIPID METABOLISM IN THE DEVELOPMENT OF FETAL HYPOXIA IN PREECLAMPSIA

Vlasova T.I.[1], Zobova D.A.[1], Tyurina E.P.[1], Markina A.E.[1], Schekina S.A.[1], Kosynkina D.D.[1], Mohammed D.S.[1]

[1]*National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, e-mail: vap.61@yandex.ru*

One of the main problems of obstetrics and neonatology is fetal hypoxia, which develops during preeclampsia. Despite the perfection of obstetric and neonatal therapy, fetal hypoxia is one of the leading causes of neonatal mortality. Among the pathogenetic mechanisms of triggering preeclampsia syndrome, violations of hemostasis and lipid metabolism are noted. We had done a laboratory study: the first group (n=16) - healthy pregnant women, the second group (n=31) – pregnant women with moderate preeclampsia, the third group (n=18) - patients with severe preeclampsia. In the study groups, hemostasis, the lipid spectrum of the blood of pregnant women and the umbilical cord vessels of newborns were studied. It was found that, significant lipid metabolism disorders occur in preeclampsia as in the mother's blood and in the blood of the umbilical cord vessels. Moreover, a change in the hemostatic system occurs in the body of pregnant women in preeclampsia condition, specifically, the external and internal coagulation pathways are activated, hyperfibrinogenemia develops. The combination of these pathological processes leads to impaired fetal-placental circulation and, as a result, fetal hypoxia. In severe preeclampsia, these changes have a maximum degree of severity, which leads to more pronounced fetal hypoxia.

Keywords: preeclampsia, fetal hypoxia, fibrinogen, lipid metabolism.

Одной из наиболее актуальных проблем в акушерской практике и неонатологии является гипоксия плода. Среди причин смертности новорожденных, наравне с инфекционными процессами и преждевременными родами, выступает перинатальная гипоксия и ее последствия. В Российской Федерации частота встречаемости гипоксии плода составляет 1-9% новорожденных [1].

Гипоксия плода представляет собой патологическое состояние, возникающее вследствие недостаточного снабжения тканей кислородом или неадекватной его утилизации и развития метаболического ацидоза, что является причиной развития нарушений деятельности жизненно важных систем организма: дыхательной, сердечно-сосудистой и центральной нервной системы [2].

Особенно чувствительны к действию гипоксии ткани нервной системы. Высокая потребность нервных клеток в кислороде связана с процессами утилизации глюкозы. Внутриутробная и интранатальная гипоксия оказывают повреждающее действие на процессы миелинизации нервных волокон, что в конечном итоге приводит к появлению очагов ишемического поражения в головном мозге и развитию тяжелых неврологических осложнений. В случае новорожденных асфиксия – это отсутствие адекватного газообмена в легких плода при наличии даже одного признака живорожденности. Более важное значение и отдаленные последствия имеет хроническая внутриутробная гипоксия плода, которая приводит к гипоксически-ишемическим повреждениям ЦНС у новорожденных. Перинатальная гипоксия возникает при нарушении маточно-плацентарного кровотока, в частности при развитии преэклампсии матери [3].

Одним из патогенетических механизмов развития преэклампсии является нарушение процессов липопероксидации на клеточном уровне. Возникающий при преэклампсии дисбаланс между про- и антиоксидантной системами приводит к ухудшению оксигенации тканей, следствием чего является резкая активизация процессов свободнорадикального окисления [4].

Механизм повреждения при оксидативном стрессе включает в себя повреждение ДНК, ингибирование синтеза белка, модификацию митохондрий. В результате этого процесса образуются свободные радикалы, которые оказывают влияние на полиненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов мембран, что приводит к повышению уровня гидроперекисей липидов. Образовавшиеся продукты перекисного окисления оказывают токсическое влияние на клеточные мембраны эндотелия сосудов и приводят к нарушению синтеза простациклинов. Простациклины обладают вазодилатирующими свойствами, а также препятствуют агрегации тромбоцитов. Нарушения в системе простациклин-тромбоксан (снижение уровня простациклинов и повышение уровня тромбоксана) у беременной может приводить к различным расстройствам, в том числе со стороны системы гемостаза, что вносит свой вклад в развитие преэклампсии [5].

Цель исследования: определить роль нарушений липидного метаболизма и расстройств в системе гемостаза в развитии гипоксии плода при преэклампсии различной степени выраженности.

Материалы и методы исследования

Обследованы 49 беременных преэклампсией различной тяжести проспективным методом случайной выборки. Данные пациенты были рандомизированы по возрасту, этиологии возникновения, продолжительности болезни, степени тяжести, клиническим, лабораторным и инструментальным диагностическим методам, биохимическим гемостатическим тестам и фотометрическому методу определения липидного профиля.

Параллельно серия анализов проведена у 21 здоровой беременной для сравнения с физиологически нормальным течением гестации.

Данная работа выполнена в отделениях перинатального центра «Мордовской республиканской центральной клинической больницы» г. Саранска.

Критериями включения явились срок гестации более 22 недель, возраст беременных от 18 до 45 лет, согласие беременной на участие в исследовании, изолированная преэклампсия. Критерии исключения следующие: собственный отказ от участия в исследовании, туберкулез, тяжелая соматическая патология, ВИЧ-инфекция, психические заболевания.

Степень тяжести пациентов определена в соответствии с клиническими рекомендациями Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» от 2016 г.: умеренная тяжесть преэклампсии определяется, когда систолическое артериальное давление (САД) 140-159 мм рт. ст. и диастолическое артериальное давление (ДАД) 90-109 мм рт. ст., а тяжелая степень – САД равно 160 мм рт. ст. и более, и ДАД равно 110 мм рт. ст. и более. В нашем исследовании отмечено, что у беременных первой группы АД составило 149/100±1,56 мм рт. ст., а во второй – 195/120 ±2,01 мм рт. ст.

Материалом исследования служили плазма крови беременных и пуповинная кровь, время взятия которой было при поступлении в стационар. При этом сбор крови из пуповины плода производился сразу после рождения. Кровь получали путем венепункции в пластиковые вакуумные системы Becton Dickinson, содержащие 3,2% раствор натрия цитрата. Плазму получали путем центрифугирования при 1800 g и комнатной температуре в течение 15 минут.

Липиды из крови беременных и новорожденных, а также тканевых структур сосудов пупочного канатика экстрагировали хлороформ-метаноловой смесью [6]. Для определения фракционного состава липидов использованы хроматографические методы анализа. Липиды на хроматограммах определяли с использованием специфических окрашивающих реагентов. Фосфолипиды выявляли с помощью универсального реагента [7]. Холинсодержащие фосфолипиды обнаруживали реагентом Драгендорфа [8]. Количественное определение

липидов на хроматограммах определяли денситометрическим методом после их проявления 5%-ной фосфорнованилиновой кислотой в этаноле с использованием денситометра Model GS-670 (США).

Изучение системы гемостаза проводилось путем определения следующих показателей: протромбиновое время, концентрация фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и количество тромбоцитов с помощью стандартных тест-наборов на анализаторе показателей гемостаза АПГ 4-02П.

Для определения статистической значимости средних величин полученных результатов использовали критерий t-Стьюдента при помощи Microsoft Word 2016, Microsoft Excel 2016 и программы IBM SPSS statistics 25.

Результаты исследования и их обсуждение

Липидный спектр плазмы крови беременных значительно изменялся при развитии преэклампсии. Результаты исследования содержания липидов представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Плазменный липидный сектор беременных при преэклампсии

Показатель	Норма, n=21	Группы исследования, %	
		Первая, n=31	Вторая, n=18
Суммарные фосфолипиды	37,12±1,15	30,32±1,21*	28,34±1,21*
Холестерол	35,13±1,23	31,21±1,16*	30,19±1,23*
Свободные жирные кислоты	2,43±0,12	3,86±0,21*	4,36±0,26*[1]

Примечание здесь и далее: * – достоверность отличия по отношению к группе здоровых беременных при $p<0,05$; [1] – достоверность данных по отношению к данным первой группы при $p<0,05$.

Установлено, что у пациентов первой группы (с умеренной преэклампсией) выявлены изменения количественного состава липидов: снижение уровня суммарных фосфолипидов на 18,3% ($p<0,05$), холестерола – на 11,2% ($p<0,05$), при этом отмечено увеличение эфиров холестерола на 54,1% ($p<0,05$), свободных жирных кислот (СЖК) – на 58,8% ($p<0,05$), триацилглицеролов – на 65,4% ($p<0,05$) от нормального значения (табл. 1, рис. 1).

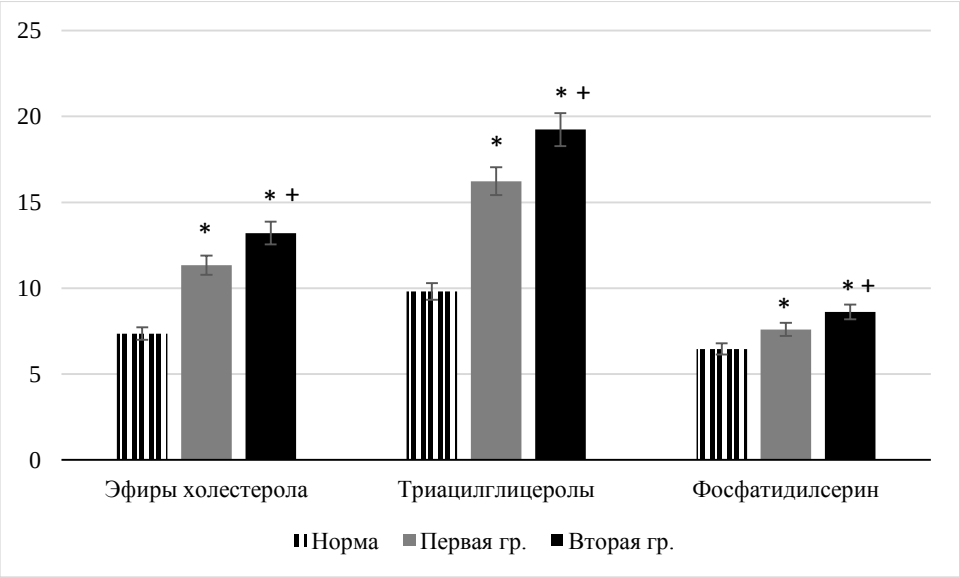

*Рис. 1. Плазменные содержания эфиров холестерола, триацилглицеролов и фосфатидилсерина у беременных при преэклампсии. Примечание здесь и далее: * – достоверность отличия по отношению к данным нормы при p<0,05; + – достоверность данных по отношению к данным первой группы при p<0,05*

В той же группе отмечено изменение фракционного состава фосфолипидов: содержание сфингомиелина увеличивается на 38,1% (p<0,05), уровень фосфатидилхолина уменьшается на 15,6% (p<0,05) от нормального значения (табл. 2, рис. 1).

Таблица 2

Фракционный состав фосфолипидов в плазме беременных при преэклампсии

Показатель	Норма, n=21	Группы исследования, %	
		Первая, n=31	Вторая, n=18
Лизофосфолипиды	1,59±0,08	3,69±0,32*	4,89±0,21*[1]
Сфингомиелин	13,62±1,61	18,81±1,65*	19,36±1,78*
Фосфатидилхолин	38,41±1,36	32,43±1,68*	30,23±1,31*

Аналогичные изменения количественного и фракционного состава липидов обнаружены во второй группе (с тяжелой преэклампсией), но более агрессивного характера: уровень суммарных фосфолипидов снижается на 23,7% (p<0,05), холестерола – на 14,1% (p<0,05), фосфатидилхолина – на 21,3% (p<0,05), содержание эфиров холестерола увеличиваются на 79,5% (p<0,05), свободных жирных кислот – на 79,4% (p<0,05), триацилглицеролов – на 96,1% (p<0,05), сфингомиелина – на 42,1% (p<0,05) от нормального значения (табл. 1 и 2).

Фосфолипидные изменения были сопряжены с тяжестью заболевания. Этому свидетельствует сравнительный анализ полученных результатов второй группы с первой,

который подтвердил, что липидный сектор плазмы крови при тяжелой преэклампсии был подвержен более значимым изменениям: СВК – на 14,7% (p<0,05), холестирновые эфиры – на 16,9% (p<0,05), триацилглицеролы – на 18,5% (p<0,05), лизофосфолипиды – на 32,5% (p<0,05), фосфатидилсерин – на 32,8% (p<0,05) (табл. 1 и 2).

Степень гипоксии и соответствующих поражений зависит от оксигенации пуповинной крови, маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения. Функциональное состояние тканей сосудов и структур матки можно оценить по составу фосфолипидного бислоя мембран клеток. Данные исследования проведены по отношению тканей сосудов пупочного канатика. По изменениям состава липидов в этом органе можно судить о модификации липидного метаболизма в организме плода в целом [9].

При оценке липидного спектра в ткани сосудов пупочного канатика при преэклампсии обнаружены изменения, которые, как и в организме беременной, сопряжены с тяжестью преэклампсии (табл. 3, 4).

Таблица 3

Липидный сектор в тканях сосудов пупочного канатика при преэклампсии

Показатель	Норма, n=21	Группы исследования, %	
		Первая, n=31	Вторая, n=18
Моноацилглицеролы	4,50±0,20	4,12±0,23	4,21±0,28
Холестерол	29,43±1,38	29,56±1,63	29,81±1,77
Диацилглицеролы	1,68±0,05	1,51±0,09	1,59±0,07
Триацилглицеролы	9,26±0,52	10,19±0,59	10,26±0,63

Нами установлено, что умеренная преэклампсия характеризовалась увеличением уровня свободных жирных кислот по сравнению с референтными значениями на 12,2% (p<0,05) и эфиров холестерола – на 11,9% (p<0,05). Наряду с этим концентрация холестерола, суммарных фосфолипидов, моно- и диацилглицеролов имела тенденцию к снижению (табл. 3).

Таблица 4

Фракционный состав фосфолипидов тканей сосудов пупочного канатика при преэклампсии

Показатель	Норма, n=21	Группы исследования, %	
		Первая, n=31	Вторая, n=18
Лизофосфолипиды	0,54±0,02	0,69±0,04*	0,78±0,06*[1]
Фосфатидилэтаноламин	31,38±1,13	34,35±1,22*	36,81±1,39*
Сфингомиелин	9,26±0,44	9,82±0,46	10,12±0,51*
Фосфатидилсерин	12,56±0,74	12,48±0,63	12,32±0,67
Фосфатидилхолин	33,18±1,23	31,93±1,11	29,86±1,23*
Фосфатидилинозит	12,13±0,79	11,46±0,62	11,32±0,56

Во второй группе пациентов (с тяжелой преэклампсией) данные изменения были с значимыми сдвигами: уровень свободных жирных кислот в тканях сосудов пупочного канатика повышался на 19,8% ($p<0,05$), а эфиры холестерола – на 16% ($p<0,05$). Фракционный состав фосфолипидов тканей сосудов пупочного канатика в этой группе также изменялся. В нашем исследовании установлено повышение уровня лизофосфолипидов, фосфатидилэтаноламина, сфингомиелина наряду со снижением концентрации сфингомиелина, фосфатидилсерина, фосфатидилхолина (табл. 4).

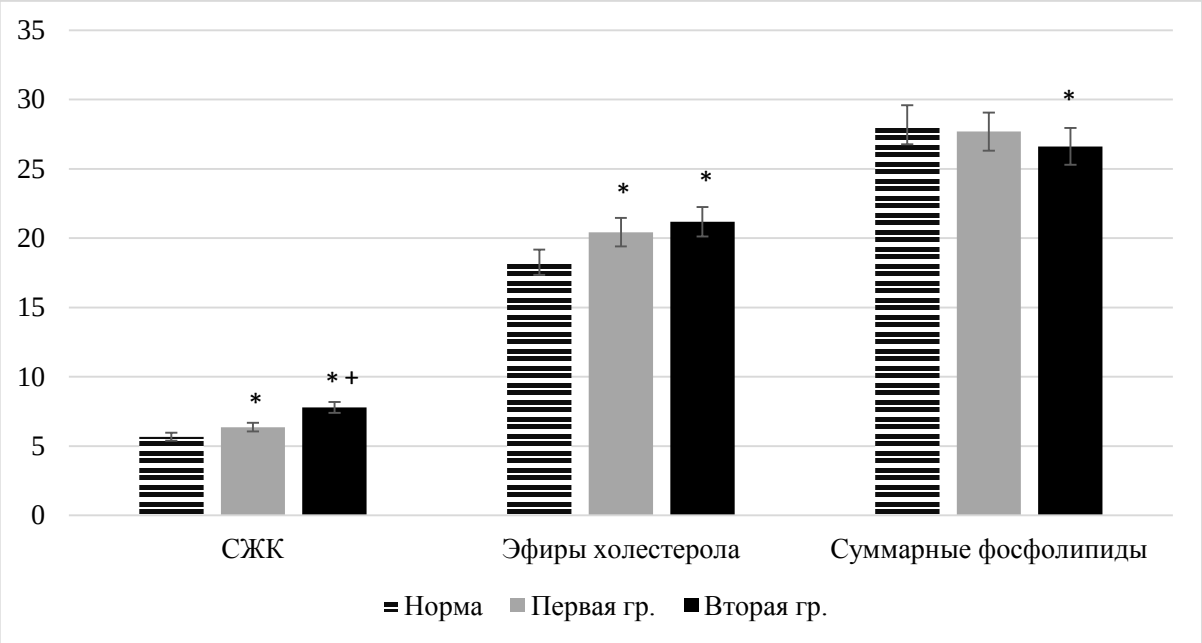

Рис. 2. Содержание СЖК, эфиров холестерола и суммарных фосфолипидов в тканях сосудов пупочного канатика у беременных при преэклампсии

Согласно данным таблиц 3 и 4 установлена достоверная ассоциация нарушений фракционного состава фосфолипидов в сосудистых тканях пупочного канатика со степенью тяжести преэклампсии.

В доступной нам литературе указано, что I и II триместры нормально протекающей беременности не сопровождаются значительными изменениями агрегационного состояния тромбоцитов, активности факторов свертывания. В III триместре отмечены явления гиперкоагуляции, как подготовительного этапа перед родами. Модификация системы гемостаза является компонентом адаптации беременной женщины к процессу гестации и родам. Однако грозное осложнение беременности, характеризующееся повышенным артериальным давлением, сопровождается существенными нарушениями в системе свертываемости крови [10].

В нашем исследовании выявлено, что изменение гемостатического статуса при преэклампсии является одним из важных факторов патогенеза данного осложнения (табл. 5).

Таблица 5

Показатели гемостаза у беременных при преэклампсии

Показатель	Норма, n=21	Группы исследования, %	
		Первая, n=31	Вторая, n=18
АЧТВ, сек.	29,3±2,31	26,3±2,19	33,5±2,41[1]
Фибриноген, г/л	3,83±0,16	4,36±0,28*	3,69±0,11*[1]
Протромбиновое время, сек.	12,12±1,06	9,23±0,53*	13,12±0,56[1]
Тромбоциты, /л	224,0±3,8	246,0±3,2*	205,0±4,3*[1]

При умеренной преэклампсии выявлены изменения в прокоагулянтном звене гемостаза в виде повышенной активности фибриногена – на 13,8% ($p<0,05$), укорочения показателей АЧТВ – на 91,0% ($p<0,05$), протромбинового времени – на 23,7% ($p<0,05$), что свидетельствует о серьезном изменении в состоянии системы коагуляции хронометрического гиперкоагуляционного характера. Незначительное увеличение количества тромбоцитов относительно контроля также свидетельствовало о напряжении клеточного звена системы гемостаза при данном состоянии.

У пациентов с тяжелой формой преэклампсии было выявлено следующие отклонение: тенденция к снижению данных показателей, которые возвращались в пределы нормы, но в сочетании с относительной (при сравнении с контролем) тромбоцитопенией следует трактовать данные изменения как «дебют» коагулопатии потребления ($p<0,05$).

Необходимо почеркнут, что развитие парадоксального характера количественных и качественных расстройств в системе гемостаза при преэклампсии было связано со степенью тяжести заболевания. Подтверждением этого является результат сравнительного анализа системы свертывания второй группы (с тяжелой формой преэклампсии) с первой (с легкой степенью), в котором зарегистрировано, что значения АЧТВ и ПТВ во 2-й группе были ниже первой на 27,3 и 42,6% ($p<0,05$) соответственно, а содержание фибриногена и тромбоцитов было выше на 14,1 и 16,6% ($p<0,05$) соответственно.

По полученным данным наших исследований, отражающих взаимодействие основных звеньев системы гемостаза между собой, выявлены достоверные расстройства различного характера, которые были сопряжены с разной степенью тяжести преэклампсии. Так, у пациентов первой группы установлено:

- результатами традиционных клинических тестов, отражающих взаимодействие основных звеньев системы гемостаза между собой, выявлены достоверные изменения, которые в целом соответствовали выявленным патологическим изменениям при разной

степени тяжести преэклампсии. Снижение показателей системы гемостаза при легкой тяжести преэклампсии свидетельствует о повышенной активации ее коагуляционного потенциала. При тяжелой преэклампсии данные показатели несколько увеличивались относительно нормы, подтверждая ингибирование свертывающей активности. Отсутствие достоверных изменений показателей, вероятно, связано с особенностями данных тестов и в целом недостаточной их прогностической информативностью. Ряд авторов для повышения точности диагностики гемокоагуляционных расстройств использует в дополнение к данным тестам результаты тромбоэластографии [11].

Таким образом, изучение прогностических критериев гипоксии плода, развивающейся на фоне преэклампсии, относится к числу приоритетных направлений современного акушерства, что связано с высокими показателями материнской и перинатальной заболеваемости.

Установлено, что при преэклампсии наблюдаются изменения липидного состава в плазме крови беременных, а также в тканях сосудов пупочного канатика, Модификация липидов, как известно, является одним из важнейших факторов активизации каскада триггерных реакций системы гемостаза, что и регистрируется при преэклампсии.

Указанные изменения находятся во взаимной связи и сопряжены с тяжестью преэклампсии. Отмечено, что при тяжелой преэклампсии указанные модификации более значимы, что неминуемо отражается на состоянии плодово-плацентарного кровообращения и ведет к развитию гипоксии плода.

Выводы

В процессе гестации при развитии преэклампсии происходят изменения системы гемостаза, что создает преморбидный фон для тромбогеморрагических осложнений и, как следствие, гипоксии плода.

Одним из триггерных механизмов такого рода осложнений является мембранодестабилизирующий процесс, который регистрируется не только в организме матери, но и плода.

Список литературы

1. Красный А.М., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Ховхаева П.А., Волгина Н.Е., Сергунина О.А., Тютюнник Н.В., Беднягин Л.А. Окислительный стресс при преэклампсии и при нормальной беременности // Акушерство и Гинекология. 2016. № 5. DOI: 10.18565/aig.2016.5.90-94.

2. Шалина Р.И., Михалева Л.М., Симухина М.А., Коноплянников А.Г., Штабницкий А.М. Особенности течения тяжелых форм преэклампсии в современных условиях // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017. Т.16, №6. С. 16-23.

3. Муцалханова Ю.С. Прогностические маркеры преэклампсии // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 5. URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22627 (дата обращения: 15.01.2020).

4. Andersen L.B., Dechend R., Karumanchi S.A., Nielsen J., Joergensen J.S., Jensen T.K., Christesen H.T. Early pregnancy angiogenic markers and spontaneous abortion: an odense child cohort study. Am. J. Obstet. Gynecol. 2016. V. 215(5). P. 594.e1-594.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.06.007.

5. Тетелютина Ф.К., Сахабутдинова Е.П. Показатели обмена сиалосодержащих гликопротеинов у беременных женщин с плацентарной недостаточностью на фоне преэклампсии // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 6. URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23186 (дата обращения: 15.01.2020).

6. Дикур О.Н., Копылов Ф.Ю. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции при беременности как компонента комплексной оценки риска развития преэклампсии // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. 2014. №2. С. 7-13.

7. Лянг О.В., Черничук О.В., Жирова И.А. Значимость окисленных липопротеинов низкой плотности в прогнозе течения ишемического инсульта // Лабораторная служба. 2018. № 7(1). С.25-29.

8. Дикур О.Н., Копылов Ф.Ю. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции при беременности как компонента комплексной оценки риска развития преэклампсии // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. 2014. №2. С. 7-13.

9. Муцалханова Ю.С., Тикиджиева В.Ю., Гимбут В.С., Дубровина С.О. Циркулирующие прогностические биомаркеры преэклампсии // Русский медицинский журнал. 2015. № 14. С. 810-813.

10. Rasmussen L.G., Lykke J.A., Staff A.C. Angiogenic biomarkers in pregnancy: defining maternal and fetal health. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015. V. 94(8). P. 820-832. DOI: 10.1111/aogs.12629.

11. Морохотова Л.С. Акушерские и перинатальные осложнения у беременных с сахарным диабетом 2 типа: автореф. дис. … канд. мед. наук. Москва, 2018. С. 24.