

А.В. Ширковец¹, Ю.И. Ишпахтин¹, Э.А. Щербавская², М.Н. Свистельник¹ОСОБЕННОСТИ ФОСФОЛИПИДНОГО И ФЕРМЕНТАТИВНОГО СПЕКТРА
У ЖЕНЩИН ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ¹ ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» (Владивосток)² Дальневосточный филиал ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»
(Владивосток)

Ферменты крови и фосфолипиды являются одним из объективных критериев диагностики угрозы прерывания беременности, позволяющих проводить адекватный контроль эффективности проводимой терапии. Для выяснения их роли в патогенезе прерывания беременности, а также возможности их использования в диагностике этой патологии и оценке эффективности ее лечения изучены цАМФ и цГМФ в плазме крови у женщин с угрожающими преждевременными родами и фосфолипидный состав в сыворотке и мембранах эритроцитов крови матери. Полученные нами результаты показали, что в патогенезе угрожающих преждевременных родов важную роль играют цАМФ, цГМФ и фосфолипиды. Определение изучаемых показателей в плазме крови у женщин с данной патологией можно отнести к информативным методам оценки течения беременности.

Ключевые слова: невынашивание беременности, фосфолипиды, ферменты

PECULIARITIES OF PHOSPHOLIPID AND ENZYMATIC SPECTRUM
IN WOMEN WITH MISCARRIAGEA.V. Shirkovets¹, Y.I. Ishpakhtin¹, E.A. Scherbavskaya², M.N. Svistelnik¹¹ Vladivostok State Medical University, Vladivostok² Far East Branch of Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction, Vladivostok

Blood enzymes and phospholipids are one of the objective criteria for diagnostics of abortion threat that allow to carry out an adequate monitoring of therapy effectiveness. c-AMP and c-GMP in blood plasma of women with threatening premature birth and phospholipid composition in serum and erythrocyte membranes of the mother's blood were studied to clarify their role in the pathogenesis of abortion as well as their possible use in diagnostics of this pathology and evaluation of its treatment effectiveness. Our results showed that c-AMP, c-GMP and phospholipids played an important role in the pathogenesis of premature birth threat. Determination of studied parameters in blood plasma of women with this pathology can be classified as informative methods of evaluation of pregnancy course.

Key words: miscarriage, phospholipids, enzymes

Частота преждевременных родов в мире в последние годы составляет 5–10 % и, несмотря на появление новых технологий, не снижается [1, 2, 3, 6]. В связи с этим вполне обоснован интерес, который проявляется к проблеме патогенеза, диагностике и лечения угрожающих преждевременных родов. Однако нет достаточно информативных методов оценки диагностики и эффективности лечения, и это затрудняет снижение частоты преждевременных родов. Диагностика невынашивания беременности и оценка эффективности лечения в основном проводится путем наружного гистерографического исследования сократительной деятельности матки [1, 2, 8]. После прекращения терапии на основании положительных данных гистерографии нередко вновь появляются признаки угрозы прерывания беременности, что указывает на сложность патогенеза повышения сократительной деятельности матки [1, 2, 4, 5].

В настоящее время имеются данные, что наиболее важными регуляторами процесса сокращения и расслабления гладкой мускулатуры матки являются кальций и циклический аденозин-3', 5'-монофосфат — цАМФ и цГМФ (циклический гуанозин-3', 5'-монофосфат), которые являются универсальными регуляторами внутриклеточного

метаболизма, при этом функция их тесно связана с ионами кальция [4, 7].

Обмен фосфолипидов (ФЛ) — также одно из звеньев сложной системы метаболических взаимоотношений между организмом матери и плода. С дефицитом у плода ФЛ, составляющих основу сурфактанта, связывают развитие асфиксии и синдрома дыхательных расстройств у плода (СДР), что является основной причиной асфиксии и смерти новорожденных, гипоксических поражений ЦНС у выживших детей [4, 7].

Указанные вещества опосредуют действие большинства гормонов, биологически активных веществ и некоторых лекарственных препаратов на миометрий [4, 7]. Таким образом, изучение регуляторного механизма процесса сокращения и расслабления гладкой мышцы матки может дать необходимую информацию для глубокого понимания патогенеза прерывания беременности и способствовать разработке информативных методов оценки эффективности лечения угрожающих преждевременных родов.

Получены данные о взаимоотношении концентрации основных фракций ФЛ крови матери и уровня ФЛ у плода. С этих позиций представляет интерес изучение влияния содержания ФЛ в ор-

ганизме матери при преждевременных родах [4, 6, 7, 8].

Цель исследования: изучить цАМФ и цГМФ в плазме крови у женщин с угрожающими преждевременными родами и фосфолипидный состав в сыворотке и мембранах эритроцитов крови матери для выяснения их роли в патогенезе прерывания беременности, а также возможности их использования в диагностике этой патологии и оценке эффективности ее лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами изучены течение беременности и исходы родов для матери и плода у 70 женщин в возрасте от 19 до 37 лет с угрожающими преждевременными родами в сроке 35–36 недель (основная группа). Основная группа была разделена на 2 группы: 1-ю группу составили 38 женщин с угрозой прерывания высокого риска, 2-ю группу — 32 женщины с угрозой прерывания беременности низкого риска. Контрольную группу составили 30 практически здоровых и имеющих неосложненное течение беременности женщин в возрасте от 19 до 30 лет. В обеих группах количество первобеременных и повторобеременных было практически равным.

При проведении исследования нами использован комплекс клинических, лабораторных исследований, наружная гистерография, проводившаяся с помощью аппаратов «Biomonitor» и «Oxford Sonic-aid». Характер сократительной деятельности матки оценивали за 10-минутный интервал времени и выражали в килопаскалях. С целью изучения цАМФ и цГМФ кровь брали утром натощак у женщин основной группы до, на фоне и после лечения, у пациенток контрольной группы — в динамике. Плазму крови обрабатывали по методу K. Tovey с соавт. Для определения циклических нуклеотидов в заготовленных образцах применяли радиоиммунхимический метод конкурентного связывания при помощи наборов фирмы «Amersham». Исследование ФЛ состава мембран эритроцитов, сыворотки крови определяли по методике Васильковского: эритроцитарную массу, оставшуюся после удаления гиперкоагулированной плазмы, трехкратно отмывали физраствором, центрифугировали при скорости 3000 об./мин в течение 15 мин. Для приготовления липидного экстракта 0,25 мл эритроцитов гемолизировали в 0,25 мл гипертонического раствора. Экстракт фильтровали и выпаривали. Методом микрослойной хроматографии у всех женщин определяли основные фракции ФЛ, а именно: фосфатидилсерин (ФС), лизофосфатидилхолин (ЛФХ), фосфатидилизоназид (ФИ), сфингомиелин (СМ), фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилглицин (ФГ), фосфатидилэтанолламин (ФЭ). Все данные обработаны методом вариационной статистики и корреляционного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

При анализе анамнеза женщин выявлено, что в детском возрасте у большинства женщин 78,5 % с угрожающими преждевременными родами от-

мечался высокий инфекционный индекс (4–5 баллов), что могло оказать отрицательное влияние на процессы роста и развития организма, в частности на становление менструальной функции. У женщин контрольной группы инфекционный индекс находился в пределах нормы. Средний возраст менархе составил 13–14 лет. У половины женщин основной группы (45,7 %) в период становления менструальной функции отмечались альгоменорея и дисфункция яичников. У 72,8 % женщин основной группы были различные гинекологические заболевания. Все эти факторы в сочетании в дальнейшем привели к недонашиванию беременности.

У 20 из 41 повторобеременной женщины были в анамнезе самопроизвольные выкидыши, у 21 — искусственные аборты, у 7 женщин были преждевременные роды. У большинства (50) женщин основной группы настоящая беременность протекала с явлениями угрозы прерывания в I и II триместрах, в связи с чем 31 женщина была госпитализирована в стационар, а 19 лечились в условиях женской консультации. У 20 женщин явления угрозы прерывания беременности впервые возникли в III триместре.

При поступлении в стационар все беременные основной группы указывали на схваткообразные боли в нижнем отделе живота и ноющие боли в пояснице. Наружное гистерографическое исследование показало повышение сократительной деятельности матки, при этом у 43 женщин на гистерограммах были зарегистрированы схватки с интервалом 7–10 мин продолжительностью $41,7 \pm 0,6$ сек у женщин 1-й группы и $43,3 \pm 1,4$ сек — у женщин 2-й группы. Сила маточных сокращений составляла $15,2 \pm 0,4$ и $14,3 \pm 0,4$ кПа/10 мин соответственно. Амплитуда схваток составила 8–10 кПа.

С целью пролонгирования беременности всем пациенткам проводилась комплексная патогенетическая терапия, которая включала соблюдение постельного режима, седативные, спазмолитические, анальгетические и β -адреномиметические препараты, а также электрофорез магния. Оценка эффективности лечения проводилась путем наружной гистерографии и изучения содержания цАМФ и цГМФ в плазме крови в динамике лечения.

У 56 (80 %) женщин из 70 беременность закончилась своевременными родами. Преждевременные роды были у 14 женщин в сроки 32–37 недель. Им удалось пролонгировать беременность на 1–7 недель. Родилось 55 (78,57 %) доношенных и 14 (20 %) недоношенных живых детей. Средняя масса тела доношенных новорожденных составила $3225,9 \pm 43,7$ г, недоношенных — $2189,3 \pm 57,01$ г. Состояние новорожденных оценивалось антенатально (биофизический профиль плода) и при рождении — по шкале Апгар, в основном акцент делался на степень выраженности дыхательных нарушений, потребовавших проведения реанимационных мероприятий, потребность в дополнительной оксигенации. У женщин контрольной группы беременность протекала без осложнений,

и у 19 из 20 закончилась своевременными родами, у 1 женщины были запоздалые роды. Средняя масса тела новорожденных составила $3343,5 \pm 73,9$ г, нормальные оценки по шкале Апгар (8–10 баллов) регистрировали в 75,6 % случаев, явления внутриутробной гипоксии плода средне-тяжелой степени (5–7 баллов) — в 20 % случаев, тяжелую степень кислородной недостаточности (4 балла и менее) — в 4,4 % случаев.

Содержание цАМФ и цГМФ в плазме крови в изучено у 30 женщин с нормальным течением беременности в сроки 35–36 недель беременности (табл. 1) и у 70 женщин с угрожающими преждевременными родами в 35–36 недель беременности.

В контрольной группе уровень цАМФ в плазме крови по мере прогрессирования беременности имел тенденцию к повышению. Содержание цГМФ в динамике III триместра не изменялось.

У всех женщин основной группы обнаружено снижение уровня цАМФ и цГМФ в плазме крови, хотя отношение цАМФ/цГМФ мало изменялось ($p < 0,01 - 0,001$). Снижение уровня цАМФ и цГМФ в плазме крови опровергалось повышением сократительной активности матки, установленной при наружном гистерографическом исследовании женщин при поступлении в клинику. Так, при уровне цАМФ $10,79 \pm 3,0$ и уровне цГМФ $3,78 \pm 0,44$ сила маточных сокращений составила $16,2 \pm 0,3$ кПа/10 мин, амплитуда схваток составила 8–10 кПа. В контрольной группе при уровне цАМФ $18,28 \pm 1,15$ и цГМФ $8,43 \pm 0,63$ сила маточных сокращений была в пределах 6–8 кПа, амплитуда схваток составила 6–7 кПа.

При оценке состояния метаболизма ФЛ выявлено: в плазме крови женщин основной группы

наблюдаются достоверно более высокие уровни см, ФХ, ФЭ, которые относятся к нейтральным фосфолипидам (НФЛ) по сравнению с показателями контрольной группы (физиологическое течение беременности), количество же кислых метаболитически активных фракций фосфолипидов (КФЛ), к которым относится ФИ, ФГ, ФС, достоверно ниже ($p < 0,01$). Наряду с этим было установлено, что концентрации ФХ, ФГ, ФС в мембранах эритроцитов и плазме крови женщин обеих групп тесно взаимосвязаны. Выявленная математическая закономерность дает основание для предположения о существовании динамического равновесия между уровнем ФЛ в плазме крови и включением их в мембраны клеток.

В целом происходит дифференцировка субклеточных структур на фоне изменений обменных процессов: снижается общее содержание КФЛ и повышается общее содержание НФЛ. Это говорит о замедлении процессов роста и дифференцировки клеточных структур, о недостаточной активности метаболитических процессов при преждевременных родах.

По всей вероятности, низкий уровень основных фракций ФЛ в организме матери при высокой степени риска преждевременных родов дестабилизирует процессы биосинтеза собственных ФЛ внутриутробного плода, в первую очередь ФГ, что может способствовать развитию дистресс-синдрома после рождения.

Таким образом, полученные нами результаты показали, что в патогенезе угрожающих преждевременных родов важную роль играют цАМФ, цГМФ и фосфолипиды. Определение изучаемых показателей в плазме крови у женщин с данной патологией можно отнести к информативным

Таблица 1
Содержание цАМФ, цГМФ (в нмоль/л) в плазме крови у женщин исследуемой группы ($M \pm m$)

Группа исследования	Содержание ферментов		
	цАМФ	цГМФ	цАМФ / цГМФ
1-я группа ($n = 38$)	$10,79 \pm 1,30$	$3,78 \pm 0,44$	$2,85 \pm 0,46$
2-я группа ($n = 32$)	$12,59 \pm 1,55$	$5,06 \pm 0,75$	$2,49 \pm 0,49$
Контрольная группа ($n = 30$)	$18,28 \pm 1,15^*$	$8,43 \pm 0,63$	$2,16 \pm 0,28$

Таблица 2
Фосфолипидный состав крови женщин исследуемой группы при угрозе преждевременных родов (в процентах от общих фосфолипидов, $M \pm m$)

Биосреда	Группа женщин	фосфолипиды						
		ФС	ЛФХ	СМ	ФХ	ФЭ	ФИ	ФГ
Мембрана эритроцитов	1-я ($n = 38$)	$6,5 \pm 0,5$	$8,3 \pm 0,5$	$17,1 \pm 1,2$	$37,2 \pm 2,3$	$8,6 \pm 0,6$	$6,4 \pm 0,5$	$3,5 \pm 0,2$
	2-я ($n = 32$)	$7,9 \pm 0,4$	$12,7 \pm 0,4$	$20,4 \pm 1,3$	$23,5 \pm 1,6$	$6,1 \pm 0,2$	$8,1 \pm 0,4$	$3,4 \pm 0,1$
	Контрольная ($n = 30$)	$8,3 \pm 0,2$	$8,3 \pm 1,1$	$10,0 \pm 1,3$	$15,6 \pm 2,1$	$5,4 \pm 0,8$	$10,3 \pm 1,2$	$5,6 \pm 0,9$
Плазма крови	1-я ($n = 38$)	$5,1 \pm 0,3$	$8,9 \pm 0,3$	$18,8 \pm 0,7$	$33,1 \pm 2,1$	$7,6 \pm 0,8$	$10,8 \pm 0,3$	$3,6 \pm 0,2$
	2-я ($n = 32$)	$7,1 \pm 0,6$	$16,6 \pm 0,4$	$23,5 \pm 0,9$	$18,3 \pm 0,8$	$6,1 \pm 0,3$	$11,6 \pm 0,6$	$3,7 \pm 0,1$
	Контрольная ($n = 30$)	$8,7 \pm 0,5$	$7,7 \pm 0,4$	$12,5 \pm 0,6$	$17,6 \pm 0,9$	$5,5 \pm 0,4$	$14,3 \pm 0,6$	$3,2 \pm 0,2$

методам оценки течения беременности. Ферменты крови и фосфолипиды являются одним из объективных критериев диагностики угрозы прерывания беременности, позволяющих проводить адекватный контроль эффективности проводимой терапии. Исследование фосфолипидного спектра, отражающее «зрелость» легочной ткани плода, может быть использовано как критерий возможности пролонгирования беременности у женщин с преждевременным нарушением целостности околоплодных вод.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство. Национальное руководство / под ред. Э.К. Айломазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 1200 с.
2. Антонов А.Г., Сидельникова В.М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — С. 448.
3. Методическое письмо «Преждевременные роды» Минздравсоцразвития РФ № 15-4/10/2-12700 от 16.12.2011 г.
4. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет / О.В. Макаров, Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская [и др.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 176.
5. Неотложные состояния в акушерстве: руководство для врачей / В.Н. Серов, Г.Т. Сухих, И.И. Баранов [и др.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С. 784.
6. Николаева Л.Б., Ушакова Г.А. Первая беременность и первые роды. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — С. 264.
7. Оксидативный стресс в генезе акушерских осложнений / Л.В. Ванько, В.Г. Сафронова, Н.К. Матвеева, Г.Т. Сухих. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С. 264.
8. Радзинский В.Е., Дмитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность: руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 200.

Сведения об авторах

Ширковец Аlesia Викторовна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет», врач акушер-гинеколог акушерского отделения Приморской краевой клинической больницы № 1 (690002, Приморский край, г. Владивосток, ул. Острякова, 2; тел.: 8 (914) 791-59-01, 8 (423) 237-41-71; e-mail: alesya_1982@mail.ru)

Ишпахтин Юрий Иванович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» (690002, Приморский край, г. Владивосток, ул. Острякова, 2; тел.: 8 (423) 227-26-87)

Щербавская Эльвира Анатольевна — доктор медицинских наук, директор Дальневосточного филиала ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (690002, Приморский край, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37; тел.: 8 (423) 243-34-67)

Свистельник Максим Николаевич — очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» (690002, Приморский край, г. Владивосток, ул. Острякова, 2; тел.: 8 (914) 791-59-01, 8 (423) 237-41-71; e-mail: drsvistelnik@mail.ru)