

2002-702

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ  
КЫРГЫЗСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
АКУШЕРСТВА И ПЕДИАТРИИ**

*На правах рукописи*

УДК 616-036.8+616-07+618.3-008.6+535.43+612.11/.12+612.12

**Иманкулова Чолпон Байышевна**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ОПГ-ГЕСТОЗОВ  
МЕТОДОМ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОГО АНАЛИЗА КРОВИ  
И ЕЕ КОМПОНЕНТОВ**

(14.00.01 – Акушерство и гинекология)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Бишкек 2001**

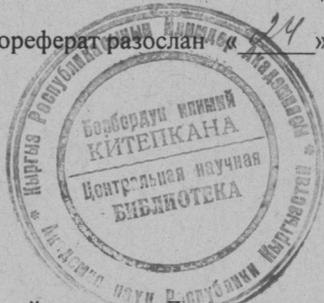
Работа выполнена в Кыргызской Государственной  
медицинской академии

- Научный руководитель:** доктор медицинских наук,  
профессор Мусуралиев М.С.
- Научный консультант:** кандидат биологических наук,  
доцент Атанаев Т.Б.
- Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук,  
старший научный сотрудник Керимова Н.Р.  
доктор медицинских наук Мурзабекова Г.С.
- Ведущее учреждение:** Казахский Государственный Медицинский  
Университет им. С.Д. Асфендиярова

Защита диссертации состоится «24» декабря 2001 г.  
на заседании диссертационного совета Д 14.01.154 при Кыргызском НИИ  
акушерства и педиатрии (720040, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кыргызского НИИ  
акушерства и педиатрии.

Автореферат разослан «24» ноября 2001 г.



Ученый секретарь Диссертационного Совета,  
кандидат медицинских наук,  
старший научный сотрудник \_\_\_\_\_ А.Б. Фуртикова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Несмотря на существенные достижения в изучении этиологии, патогенеза и разработку новых методов профилактики и лечения, гестоз по-прежнему является актуальной проблемой современного акушерства и занимает ведущее место в структуре материнской и перинатальной заболеваемости и смертности (Шехтман М. М., Елохина Т. Б., 1996; Броутон Пипкин Ф., 1997; Кретти А., 1997; Валленберг Х. С. С., 1998; Кулаков В. И., Мурашко Л. Е., 1998; Савельева Г. М., 1998; Токова З. З., Фролова О. Г., 1998; Сидорова И. С. и соавт., 1998; Дюгеев А. Н. и соавт., 1999; Мамедалиева Н. М., Хамзина Г. А., 1999; Радзинский В. Е., Ордянец И. М., 1999). Частота его колеблется от 2,3% до 16,6% и не имеет тенденции к снижению (Серов В. Н. и соавт., 1995, Кулаков В.И., Мурашко Л.Е., 1998), а по данным Савельевой Г. М. (1998) – от 16,0% до 20,0%.

В Кыргызстане в 1999 году в структуре материнской смертности основное место занимают гестозы - 33% (Государственный доклад о состоянии здоровья населения Кыргызской Республики на рубеже XXI столетия. Касиев Н.К., Мейманалиев Т.С. и др., 1999).

По данным Савельевой Г.М. и соавт. (1998), несмотря на проведение патогенетической терапии и повышение ее эффективности введением дезагрегантов и антиоксидантов, полной ремиссии удается достигнуть только при легком гестозе и у 87% пациенток со среднетяжелым заболеванием. У остальных, особенно у больных тяжелым гестозом (75%), эффект лечения временный. У 13% пациенток со среднетяжелым и у 20% больных тяжелым гестозом лечение неэффективно. Поэтому, диагностика степени тяжести ОПГ-гестоза, особенно его доклинических стадий, играет огромную роль в предупреждении тяжелых форм заболевания. Прогнозирование гестоза позволяет определить наиболее рациональную тактику ведения беременности, учесть и использовать все возможные профилактические и лечебные мероприятия (Чорчоева К.О., 1992; Шехтман М.М. и соавт., 1996; Амян М. И., 1998; Керимова Н. Р., 1998; Мамедалиева Н. М., Хамзина Б. А., 2000; Шаршенов А.К., Мусуралиев М.С., 2001).

Многие методы прогнозирования и оценки тяжести ОПГ-гестоза (лабораторные, функциональные, биохимические и др.) требуют времени, специалистов, оборудования и реактивов, что возможно только в специально оснащенных центрах и клиниках. Однако, в условиях регионарных и районных родовспомогательных учреждений этих возможностей нет. Поэтому актуальной проблемой является разработка новых информативных, доступных, дешевых экспресс-методов диагностики.

Применение хемилюминесцентного подхода предоставляет уникальные возможности для изучения образования и дальнейшей судьбы кислород-

ных радикалов, путей активации клетки, природы стимулов, что необычайно важно как с точки зрения характеристики состояния клетки, так и в связи с прогностическими задачами (Владимиров Ю. А., Шерстнев М. П., 1989; Шерстнев М. П., 1991)

В литературе имеются сведения о связи процессов свободно-радикального окисления (СРО) и антиоксидантной активности (АОА) крови с развитием гестоза (Бабаянц А.Р. и соавт., 1986; Абрамченко В.В. и соавт., 1988; Айламазян Э.К., 1991; Бурлев В.А., 1992; Шалина Р.И., 1997; Кошелева Н.Т., 1998, Сидорова И. С., 1998). Однако, изучались эти процессы только в связи с гестозом, без учета фоновой или сочетанной патологии. Для определения СРО и АОА использовались методы, недоступные для большинства родовспомогательных учреждений.

Поводом для исследований явилось неудовлетворительное обеспечение родовспомогательных учреждений современной диагностической аппаратурой, недостаточное количество доступных и простых прогностических и диагностических методик оценки тяжести ОПГ-гестоза, а также существенное увеличение в последнее время частоты атипичных, стертых форм гестозов. Диагностика истинной степени тяжести гестозов заслуживает самого серьезного обсуждения, т. к. от разработки критериев степени тяжести патологического процесса зависят принципы ведения больных и их лечения.

Настоящее исследование было предпринято в целях расширения известных научных сведений о взаимосвязи процессов ПОЛ и клиникой ОПГ-гестозов, а также стремление к разработке диагностических методик, доступных к использованию среди широкого круга практикующих врачей.

**Цель исследования.** Изучение возможности прогнозирования и оценки степени тяжести чистых и сочетанных с экстрагенитальной патологией ОПГ-гестозов на основе изучения процессов ПОЛ методом хемилюминесцентного анализа крови и ее компонентов.

Для достижения этой цели были поставлены следующие **задачи:**

1. Изучить процессы ПОЛ у здоровых небеременных и беременных женщин методом хемилюминесцентного анализа.
2. Выявить особенности течения процесса ПОЛ у беременных с ОПГ-гестозом различной степени тяжести методом хемилюминесцентного анализа.
3. Изучить влияние сочетанной фоновой патологии (анемия, заболевание почек, артериальная гипертензия) на течение процессов ПОЛ у беременных с ОПГ-гестозом на основе хемилюминесцентного анализа.
4. Разработать диагностические критерии степени тяжести ОПГ-гестоза для возможности прогнозирования среднетяжелых и тяжелых его форм.

#### **Научная новизна**

- Впервые представлены показатели процессов радикалообразования в крови у здоровых небеременных женщин.
- Уточнены патогенетические механизмы структурно-клеточных изменений у здоровых беременных женщин и при осложненной гестозом беременности, при этом доказано, что состояние биологических мембран является объективным критерием нарушений гомеостаза при гестозах.
- Установлено, что при гестозе легкой и средней степени тяжести отмечается интенсификация процессов ПОЛ, а тяжелые формы гестоза (преэклампсия и/или эклампсия) сопровождаются существенным снижением показателей начальных продуктов перекисидации липидов.
- Представлены клинико-теоретические обоснования целесообразности использования хемилюминесцентного анализа крови и её компонентов для оценки степени тяжести гестоза, что расширяет возможности обоснованной терапии гестоза и предупреждения его тяжелых форм.

#### **Практическая значимость**

- Нормативные показатели перекисного гомеостаза у здоровых женщин следует использовать в целях своевременной диагностики его нарушений у беременных.
- Разработаны диагностические критерии степени тяжести гестоза, позволяющие своевременно устанавливать диагноз, применять корректирующую терапию и определять оптимальные сроки для родоразрешения.
- Для практического акушерства предложен доступный, высокочувствительный, информативный экспресс-метод анализа процессов ПОЛ, необходимый для пациенток и не требующий специальных лабораторных условий.

#### **Положения выносимые на защиту**

1. При физиологической беременности имеет место более высокий по сравнению с небеременными женщинами уровень ПОЛ, что отражает механизмы обеспечения адекватности проницаемости маточно-плацентарного барьера.
2. При беременности, осложненной ОПГ-гестозом, происходит интенсификация перекисного окисления липидов, степень которой нарастает по мере прогрессирования гестоза, что подтверждается корреляционной связью между степенью тяжести гестоза и показателями ХЛ крови и ее компонентов.
3. Между чистыми и сочетанными с экстрагенитальной патологией формами гестоза не выявлено значимых различий в показателях хемилюминесцентного анализа в зависимости от сочетанной фоновой патологии (анемия, заболевание почек, артериальная гипертензия), что указывает на универсальность процессов ПОЛ при разнообразных сдвигах гомеостаза.
4. При тяжелых критических формах гестоза (преэклампсия, эклампсия)

зафиксировано угнетение процессов ПОЛ, что свидетельствует об истощении структурных компонентов для перекисидации липидов, вторичном накоплении конечных продуктов ПОЛ на фоне истощения системы антиоксидантной защиты, вследствие этого количество начальных продуктов перекисидации снижается, а конечных - увеличивается.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 7 статей, оформлено рационализаторское предложение: «Способ определения тяжести сочетанных ОПГ-гестозов» - №877 (30.10.2000 г.).

**Апробация работы.** Основные результаты работы доложены и обсуждены на международных конференциях студентов и молодых ученых (Бишкек, 1995, 1996), IV Чуйской научно-практической конференции (Бишкек, 1999), на заседании межфакультетской комиссии КГМА по предварительному рассмотрению диссертационных работ (5 июля 2001 г.), на заседании Ученого Совета КНИИАиП (18 октября 2001 г.).

**Внедрение.** Результаты работы внедрены в практику отделения патологии беременных Городского Перинатального центра г. Бишкек.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста, иллюстрирована 26 рисунками и 19 таблицами, содержит 211 источников, из них 161 отечественных и 50 иностранных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было проведено в клиническом родильном доме №4 (ГПЦ г. Бишкек) в период с 1995 по 1999 г. Для решения поставленных задач всего было обследовано 115 пациенток. Обследованные женщины подразделялись на соответствующие группы:

- основная (n=76) - беременные с чистым и сочетанным ОПГ - гестозом;
- контрольная (n=23) - женщины с физиологическим течением беременности;
- сравнительная (n=16) - здоровые небеременные женщины.

Основная группа после многосторонних обследований была подразделена на три подгруппы: гестоз легкой степени тяжести (n=24), среднетяжелый гестоз (n=31) и тяжелый осложненный (преэклампсия, эклампсия) ОПГ - гестоз (n=21). Кроме того, в соответствии с поставленными задачами, основная группа была подразделена на подгруппы в зависимости от вида сочетанной фоновой патологии: чистый ОПГ - гестоз (n=11), гестоз на фоне анемии (n=36), гестоз на фоне заболевания почек (n=18), гестоз на фоне артериальной гипертензии (n=11).

Всем женщинам в наблюдаемых группах проводили общеклинические исследования, включающие сбор анамнестических данных (наличие экстра-

генитальной патологии, паритет беременности, родов, течение предыдущих и настоящей беременности), общий анализ крови, общий анализ мочи. У беременных с гестозом степень тяжести оценивалась с помощью балльной шкалы Г.М. Савельевой (Москва, 1989). Кроме общеклинических исследований, беременным с гестозом проводился анализ артериального давления с определением пульсового и среднего артериального давления, биохимический анализ крови (с определением общего белка, остаточного азота, мочевины, креатинина, билирубина), исследовалась свертывающая система крови (по трем показателям: фибриноген, протромбиновое время, протромбиновый индекс).

В основной и контрольной группах был проведен анализ исходов беременностей и родов у 99 женщин. Состояние новорожденных детей при рождении и через 5 минут после него оценивалось по шкале Apgar. Изучались показатели их физического развития (масса, рост, массо-ростовой индекс).

Для оценки уровня ПОЛ были использованы хемилюминесцентные методы исследования, проведенные во всех наблюдаемых группах. Из одного образца крови (2,0 мл) проводился комплексный хемилюминесцентный анализ трех объектов: цельной крови, плазмы и апо-В-содержащих липопротеидов плазмы крови. Всего хемилюминесцентным методом выполнено 1380 исследований на установке для регистрации хемилюминесценции типа КШДА-01 с детектором излучения ФЭУ-127 в области длин волн от 300 до 600 нм (Владимиров Ю.А., Атанаев Т.Б. и соавт., 1989).

При этом применялись следующие методы исследования:

- люминолзависимая хемилюминесценция цельной крови. В качестве активатора использовался наиболее распространенный хемилюминесцентный зонд - люминол в разведении 1:80. Полученные хемилюминограммы оценивали по амплитуде максимальной вспышки хемилюминесценции (Н) в квант/с 4п, времени достижения свечением максимальной интенсивности (τ) в минутах и светосумме свечения (S) за время достижения максимальной интенсивности в относительных единицах (рис. 1);

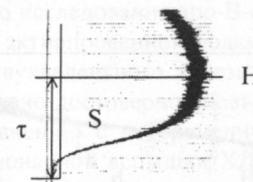


Рис. 1. Типичная кинетика люминолзависимой хемилюминесценции цельной крови

- активированная роданином Ж хемилюминесценция плазмы крови в присутствии ионов двухвалентного железа ( $Fe^{2+}$ ). Для регистрации

ХЛ плазмы крови добавляли в качестве активатора 0,1 мл родамина Ж (1мМ). Для иницирования ХЛ вводили 0,5 мл раствора двухвалентного железа. На хемилуминограмме учитывали следующие параметры: 1) быстрая вспышка ( $h$ ), свидетельствующая о содержании гидроперекисей липидов в абс.ед.; 2) медленная вспышка ( $H_m$ ), отражающая концентрацию гидроксильных радикалов в абс. ед.; 3) стационарная вспышка ( $H_{ст}$ ), обусловленная наличием в системе кислородсодержащих радикалов липидов в абс. ед.; 4) время достижения максимумов медленной вспышки ( $\tau_1$ ) и стационарного свечения ( $\tau_2$ ), отражающее состояние системы про- и антиоксидантов (АОС) в минутах; 5) светосумма свечения ( $S$ ) - площадь, ограниченная медленной вспышкой ХЛ, характеризующая количество перекисных радикалов в отн. ед. Типичная кинетика активированной родамином Ж хемилуминесценции плазмы крови представлена на рис. 2;

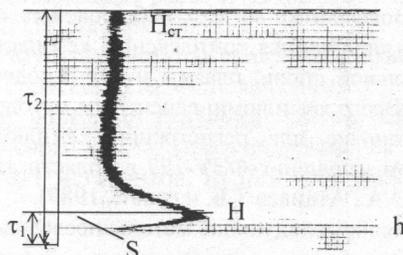


Рис. 2. Типичная кинетика активированной родамином Ж хемилуминесценции плазмы крови

• **активированная родамином Ж ХЛ апо-В-содержащих липопротеидов в присутствии ионов двухвалентного железа.** Выделяли апо-В-содержащие липопротеиды из сыворотки крови методом осаждения (Burstin M., Samaille J., 1960). На хемилуминограмме учитывали те же параметры:  $h$ ,  $H_m$ ,  $H_{ст}$ ,  $\tau_1$ ,  $\tau_2$ ,  $S$  (рис. 3).

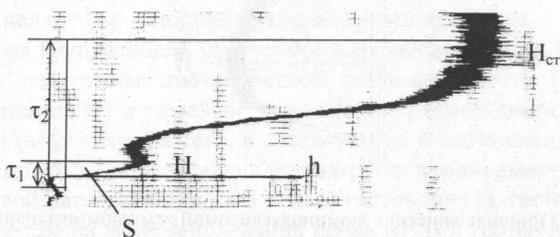


Рис. 3. Типичная кинетика активированной родамином Ж хемилуминесценции апо-В-содержащих липопротеидов плазмы крови

• **статистические методы исследования.** Полученные в ходе работы

данные подвергались компьютерной обработке с помощью пакета программ MS Excel-2000 и MS Word – 2000 с расчетом относительных показателей, средних величин и критерия достоверности Стьюдента. Коэффициенты линейной корреляции обработаны по способу Пирсона (Чернова Н. Е., 1999).

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования нами установлены нормативные показатели ХЛ цельной крови, плазмы и апо-В-липопротеидов плазмы крови для здоровых небеременных женщин, которые согласуются с данными других авторов, полученными у мужчин и женщин (Атанаев Т.Б., 1989; Зурдинов А.З. и соавт., 1999; Кулданбаев Н.К., 2000; Piryzeva N.A. et al., 1989).

Физиологически протекающая беременность, как показали исследования люминолзависимой ХЛ цельной крови, сопровождалась усилением свободно-радикального окисления, обусловленного генерацией АФК, что выразилось в достоверном увеличении амплитуды максимальной вспышки ХЛ ( $H$ ) в 2,5 раза ( $6,56 \pm 0,24$  против  $2,60 \pm 0,21$ ), светосуммы свечения ( $S$ ) в 2,3 раза ( $58,61 \pm 2,48$  против  $25,06 \pm 2,11$ ), по сравнению с небеременными ( $p < 0,05$ ).

Исследованием плазмы крови с помощью активированной родамином Ж хемилуминесценции у женщин с физиологическим течением беременности, по сравнению с небеременными, получены результаты, свидетельствующие о более высоком уровне перекисного окисления липидов. Это выразилось в увеличении у беременных амплитуды быстрой вспышки ХЛ ( $h$  -  $18,09 \pm 0,58$  против  $12,50 \pm 1,50$ ), по которой оценивают уровень гидроперекисей липидов сыворотки крови, и светосуммы свечения ( $S$  -  $12,78 \pm 1,06$  против  $9,46 \pm 1,20$ ) в 1,4 раза, по сравнению с небеременными ( $p < 0,05$ ).

Нами было проведено исследование апо-В-содержащих липопротеидов плазмы крови с помощью активированной родамином Ж хемилуминесценции в присутствии ионов двухвалентного железа при физиологическом течении беременности и получено достоверное повышение всех параметров хемилуминесценции по сравнению с небеременными. Наиболее значимыми оказались изменения стационарной вспышки ХЛ ( $H_{ст}$ ) и светосуммы свечения ( $S$ ). Так, интенсивность стационарной вспышки ХЛ ( $H_{ст}$ ) в 1,6 раза ( $32,18 \pm 0,77$  против  $20,37 \pm 0,54$ ), и светосумма свечения ( $S$ ) в 1,8 раза ( $61,04 \pm 3,49$  против  $34,35 \pm 0,73$ ), были больше по сравнению со здоровыми небеременными женщинами ( $p < 0,05$ ).

Стадия стационарной ХЛ обусловлена наличием в системе кислородсодержащих радикалов липидов и пропорциональна концентрации в пробе

липидов. Известно, что при нормальной беременности происходит увеличение общего содержания липидов и концентраций триглицеридов, холестерина и фосфолипидов в плазме крови (Айламазян Э.К., 1984; Доклад Исследовательской группы ВОЗ, 1989), что согласуется с нашими данными.

Таким образом, нами впервые комплексно с помощью хемилюминесцентно-анализа цельной крови и ее компонентов изучено состояние процессов перекисного окисления липидов в организме здоровых небеременных и беременных женщин. С этих позиций повышение ПОЛ у здоровых беременных можно рассматривать как необходимое условие для обеспечения адекватной проницаемости маточно-плацентарного барьера (Шалина Р.И. и соавт., 1988).

Контролирует и ограничивает процессы перекисного окисления липидов в нормально функционирующем организме многокомпонентная антиоксидантная система (АОС). Сдерживающая способность АОС в организме беременных женщин в III триместре, возможно, обусловлена мембранотропными и антиоксидантными свойствами эстрогенов, сильно ингибирующими перекисное окисление липидов, и действующими подобно  $\alpha$ -токоферолу и другим фенольным антирадикальным соединениям (Айламазян Э.К., 1991).

Обнаруженные в ходе исследования показатели хемилюминесценции у женщин с физиологическим течением беременности были использованы в качестве контрольных для сравнения с показателями у беременных с чистым и сочетанным ОПГ-гестозом.

В основной группе у женщин с гестозом течение настоящей беременности осложнилось анемией различной степени тяжести у 58 (76,3%) пациенток, ОРВИ – у 53 (69,7%), ранним токсикозом (тошнота, рвота) – у 29 (38,2%) и угрозой прерывания – у 18 (23,7%) женщин. Хроническая фетоплацентарная недостаточность имела место у 53 (69,7%) и хронический ДВС-синдром у 26 (34,2%) женщин, у 3 (3,9%) пациенток течение беременности осложнилось преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты.

Более чем у 1/3 беременных – 29 (38,5%) гестоз протекал на фоне гипертонической болезни и вегето-сосудистой дистонии по гипертоническому типу, а также хронических заболеваний почек. У 36 беременных на фоне проводимого лечения отмечалось прогрессирование выявленных нарушений со стороны матери и плода, что послужило основанием к досрочному родоразрешению. Показания к операции кесарева сечения у 21 (61,8%) женщины были обусловлены тяжелым течением гестоза, не поддающегося комплексной терапии, преэклампсией, эклампсией и у 3 (8,3%) женщин преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты.

При доношенной беременности 31 (40,8%) женщина родили через естественные родовые пути. Показания к родовозбуждению возникли у 23 (74,2%) пациенток в основной группе в сроке беременности свыше 37 недель.

Операция кесарева сечения произведена 9 больным с доношенной беременностью. Во всех наблюдениях показания были сочетанными: ОПГ-гестоз – у 5 (55,5%), наличие рубца на матке – у 2 (22,2%), аномалии родовой деятельности с отсутствием эффекта от родостимуляции у – 2 (22,2%) пациенток.

Необходимо отметить, что в группе беременных с тяжелой формой гестоза подавляющее большинство пациенток (76,9%) было родоразрешено путем операции кесарева сечения и только 4 женщины родили самостоятельно, у 2 из них в раннем послеродовом периоде развился приступ эклампсии.

Всего у женщин родилось 97 живых детей, в том числе 4 двойни. Из их числа 23 новорожденных составили контрольную группу, остальные 74 новорожденных родились от матерей с гестозом. В процессе наблюдения имела место одна антенатальная гибель плода у беременной с гестозом на фоне ВСД по гипертоническому типу, ожирения, длительного страдания плода при сроке беременности 34 недели. 5 плодов погибли в 1-сутки после рождения в виду глубокой недоношенности, задержки внутриутробного развития. Масса при рождении их составила: 670 грамм, 800 грамм, у 1-го – 950 грамм и у 2-х – по 500 граммов.

43,3% новорожденных в основной группе родились с оценкой по шкале Апгар ниже 7 баллов.

Низкие баллы были характерны для детей группы рожениц с тяжелым и длительным течением гестоза, особенно у новорожденных с массой тела менее 2000 грамм.

Каждый третий ребенок (33,8%) в основной группе родился с массой ниже 2000 грамм, а каждый второй (60%) – с массой ниже 2500грамм.

Методом люминолзависимой хемилюминесценции цельной крови выявлена прямая зависимость между степенью тяжести ОПГ-гестоза и показателями хемилюминесценции. Так, амплитуда максимальной вспышки ХЛ (Н) при легком гестозе была в 3 раза, среднетяжелом в 6,1 раза и тяжелом гестозе – в 8,9 раза больше, чем при физиологическом течении беременности ( $p < 0,05$ ). Светосумма свечения (S) также нарастала с увеличением тяжести гестоза (рис. 4). Тесная прямая корреляционная связь обнаружена между степенью тяжести гестоза и амплитудой максимальной вспышки ХЛ ( $r = +0,81$ ) и светосуммой свечения ( $r = +0,83$ , рис. 5).

Однако, при тяжелых осложненных (приступ эклампсии) формах гестоза обнаружена обратная корреляционная связь средней силы между степенью тяжести гестоза и теми же показателями люминолзависимой хемилюминесценции -Н и S ( $r = -0,31$  и  $r = -0,37$ ).

Полученные данные позволяют сделать заключение о повышенном образовании активных форм кислорода (АФК) при беременности, осложненной ОПГ-гестозом. АФК первыми появляются в цепи реакции клеточного мета-

близма. Гидроксильный радикал ( $\text{HO}^{\bullet}$ ) является важной с биологической точки зрения формой АФК, он повреждает нуклеиновые кислоты, обладая как мутагенным, так и летальным действием, инактивирует ферменты, инициирует реакции ПОЛ, т. е. обладает сильным цитотоксическим эффектом (Владимиров Ю. А., 1987).

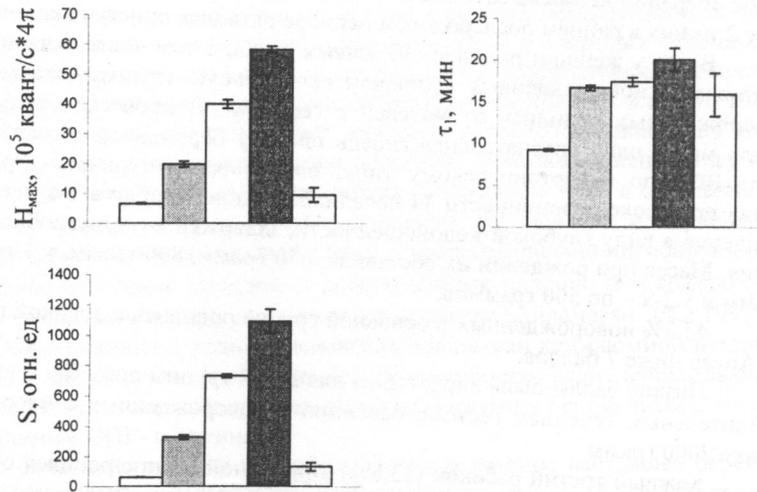


Рис. 4. Показатели люминолзависимой ХЛ цельной крови женщин с физиологической и осложненной ОПГ-гестозом беременностью

- - у женщин с физиологическим течением беременности
- - у беременных с легкой формой ОПГ-гестоза
- ▨ - у беременных с ОПГ-гестозом средне-тяжелой формы
- ▩ - у беременных с тяжелым ОПГ-гестозом без приступа эклампсии
- - у беременных с приступом эклампсии

В литературе имеются данные, полученные другими методами исследования, о том, что у пациенток с гестозом, особенно при его тяжелой форме, выявлена высокая концентрация свободных радикалов кислорода до появления симптомов заболевания, которая коррелирует с артериальным давлением (Wichens D. et al., 1981, Erskine K. J. et al., 1985).

Исследованиями плазмы крови беременных с ОПГ-гестозом с помощью метода активированной роданином Ж хемилюминесценции в присутствии ионов двухвалентного железа выявлено значительное возрастание интен-

сивности ХЛ по сравнению с физиологической беременностью, что свидетельствует об увеличении свободно-радикальной активности крови, т. е. об интенсификации перекисного окисления липидов и/или снижении антиоксидантной активности крови. Причем, выявлена прямая корреляционная зависимость средней силы интенсивности показателей ХЛ от степени тяжести ОПГ-гестоза. Наиболее значимыми оказались быстрая вспышка ( $r=+0,62$ ), медленная вспышка ( $r=+0,34$ ) и светосумма свечения ( $r=+0,33$ ).

Однако, при тяжелых, осложненных (преэклампсия и/или приступ эклампсии) формах гестоза прослеживается обратная корреляционная связь средней силы между светосуммой свечения и тяжестью гестоза ( $r=-0,35$ ). Так, светосумма свечения (S) снизилась на 62% по сравнению со среднетяжелым и на 31% по сравнению с легким гестозом (рис.6).

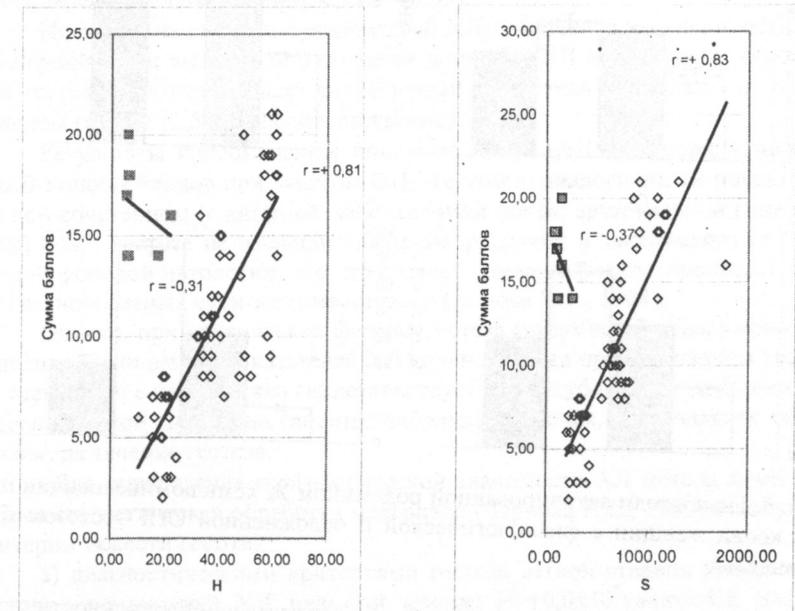


Рис. 5. Корреляционная зависимость между степенью тяжести ОПГ-гестоза (в баллах по шкале Савельевой Г.М., Москва, 1989) и показателями хемилюминесценции цельной крови:

- а) максимальной вспышкой (H), б) светосуммой свечения (S)
- Условные обозначения: □ - ОПГ-гестоз легкой и средне-тяжелой формы
- - ОПГ-гестоз, осложненный приступом эклампсии

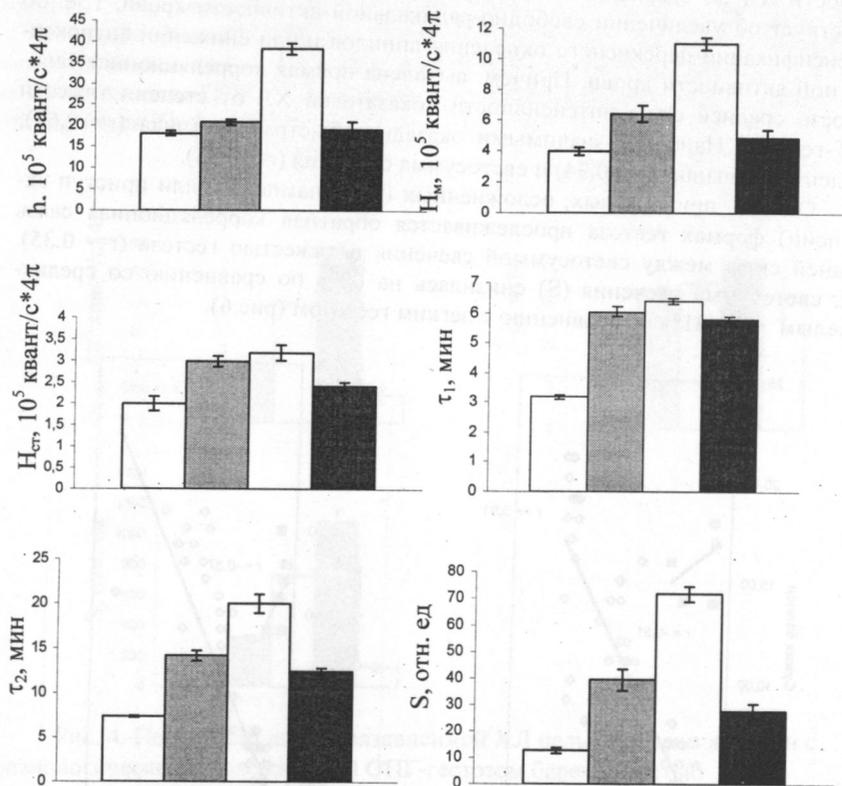


Рис. 6. Показатели активированной родамином Ж хемилуминесценции плазмы крови женщин с физиологической и осложненной ОПГ-гестозом беременностью

- у женщин с физиологическим течением беременности
- у женщин с легкой формой ОПГ-гестоза
- у женщин со средне-тяжелым ОПГ-гестозом
- у беременных с тяжелым ОПГ-гестозом

Методом регистрации активированной родамином Ж в присутствии ионов двухвалентного железа апо-В-содержащих липопротеидов (ЛПНП и ЛПОНП) плазмы крови нами получены результаты, свидетельствующие об интенсификации перекисного окисления липидов. С увеличением тяжести гестоза показатели хемилуминесценции апо-В-липопротеидов увеличивают-

ся. Быстрая вспышка увеличилась на 18,2% при легком и на 49% при средне-тяжелом гестозе по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). Светосумма свечения в 1,3 раза при легком и в 1,8 раза при средне-тяжелом гестозе была больше, чем при физиологически протекающей беременности ( $p < 0,05$ ). Корреляционный анализ при легком и средне-тяжелом гестозе выявил прямую связь средней силы между степенью тяжести и быстрой вспышкой ХЛ ( $r = +0,49$ ), стационарной вспышкой ХЛ ( $r = +0,49$ ), светосуммой свечения ( $r = +0,45$ ). При тяжелом осложненном (преэклампсия, эклампсия) ОПГ-гестозе (рис. 7) происходит резкий спад интенсивности свечения апо-В-липопротеидов, при котором обнаружена обратная корреляционная связь средней силы между степенью тяжести гестоза и быстрой вспышкой ХЛ ( $r = -0,51$ ), степенью тяжести гестоза и стационарной ХЛ ( $r = -0,59$ ).

Несмотря на снижение показателей ХЛ, отношение интенсивности стационарной ХЛ к амплитуде медленной вспышки ХЛ при тяжелом осложненном гестозе (2,96) превышает аналогичный показатель при легком и средне-тяжелом гестозе (2,5 и 2,2 соответственно).

Результаты сопоставления показателей ХЛ цельной крови, плазмы и апо-В-липопротеидов при чистом ОПГ-гестозе с аналогичными показателями при сочетанном (с анемией, заболеванием почек, артериальной гипертензией) ОПГ-гестозе не выявили значимых различий в зависимости от сочетанной фоновой патологии, что доказывает универсальность процессов ПОЛ при разнообразных сдвигах гомеостаза (Керимова Н.Р., 1998).

Однако, при критических формах гестоза (эклампсия) обнаружено достоверное уменьшение показателей ХЛ цельной крови при сочетанном гестозе по сравнению с чистым, что свидетельствует об усугубляющем действии экстрагенитальной патологии (анемия, заболевание почек, артериальная гипертензия) на течение гестоза.

Для определения прогностической значимости ХЛ метода нами проведена статистическая обработка материала (Чернова Н.Е., 1999) и получены критерии тяжести гестоза:

а) диагностическими критериями гестоза легкой степени является нарастание показателей ХЛ **цельной крови**:  $H > 10,0 \times 10^5$  квант/с4П,  $S > 140,0$  отн.ед., **ХЛ плазмы крови**:  $H > 20,8 \times 10^5$  квант/с4П,  $S > 33,4$  отн.ед., **ХЛ апо-В-содержащих липопротеидов плазмы крови**:  $H > 24,4 \times 10^5$  квант/с4П,  $S > 69,2$  отн.ед.,

б) диагностическими критериями гестоза средне-тяжелой формы является нарастание показателей: **ХЛ цельной крови**:  $H > 28,0 \times 10^5$  квант/с4П,  $S > 390,0$  отн.ед., **ХЛ плазмы крови**:  $H > 38,3 \times 10^5$  квант/с4П,  $S > 45,6$  отн.ед., **ХЛ апо-В-содержащих липопротеидов плазмы крови**:  $H > 31,6 \times 10^5$  квант/с4П,  $S > 90,3$  отн.ед.

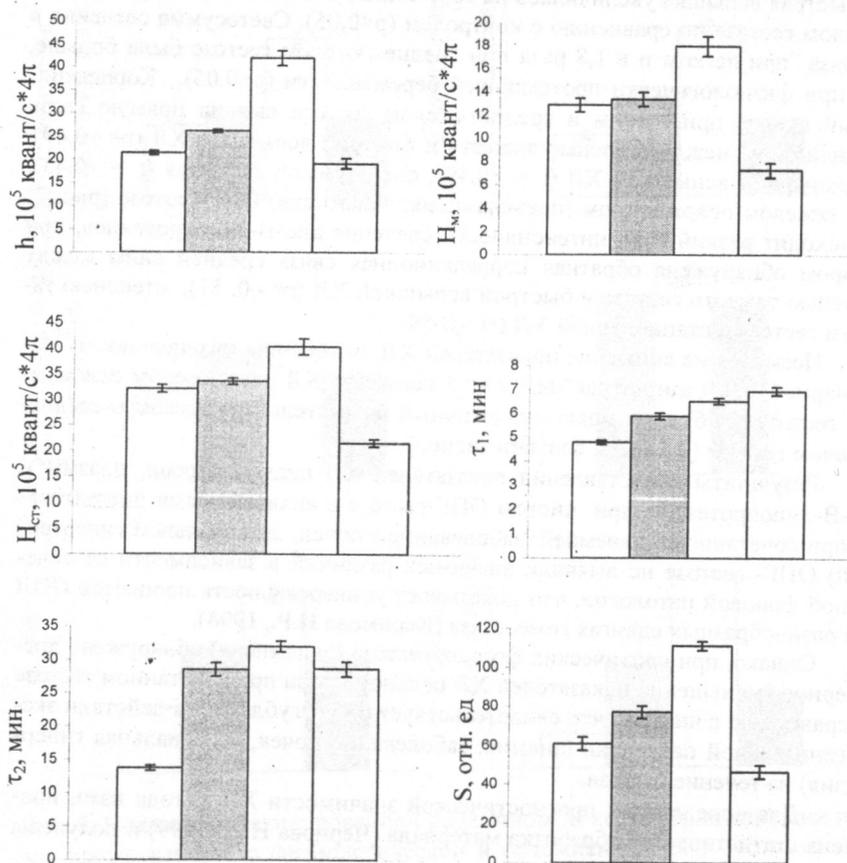
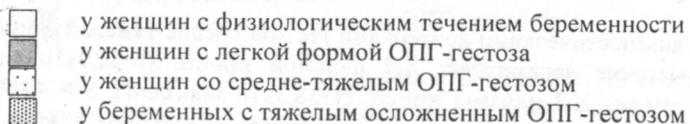


Рис. 7. Показатели активированной родамином Ж хемилуминесценции апо-В-содержащих липопротеидов плазмы крови женщин с физиологической и осложненной ОПГ-гестозом беременностью



в) Диагностическими критериями тяжелого гестоза является нарастающие показатели ХЛ цельной крови:  $H > 64,0 \times 10^5 \text{ квант/с4П}$ ,  $S > 1160,0 \text{ отн. ед.}$ ,

ХЛ плазмы крови:  $H > 56,4 \times 10^5 \text{ квант/с4П}$ ,  $S > 117,6 \text{ отн. ед.}$ , ХЛ апо-В-содержащих липопротеидов плазмы крови:  $H > 68,7 \times 10^5 \text{ квант/с4П}$ ,  $S > 159,4 \text{ отн. ед.}$

Приближение показателей ХЛ к максимальным критериям тяжести гестоза, а также резкое снижение их после последовательных нарастаний являются показанием к досрочному родоразрешению, поскольку пролонгирование беременности увеличивает риск развития эклампсии.

С помощью хемилуминесцентного анализа трех различных сред, а именно, ХЛ цельной крови, плазмы крови и апо-В-липопротеидов плазмы крови, нами обнаружено усиление интенсивности свечения с увеличением тяжести гестоза, что свидетельствует об интенсификации свободно-радикального перекисного окисления липидов, коррелирующее со степенью тяжести гестоза.

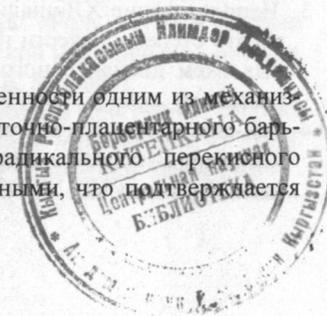
Однако этими же методами исследования нами обнаружено, что при тяжелом осложненном (преэклампсия и/или приступ эклампсии) ОПГ-гестозе происходит резкий спад интенсивности свечения, что можно объяснить истощением запасов кислорода, а также субстрата (липопротеиды) для перекисидации липидов, вторичным накоплением конечных продуктов ПОЛ на фоне истощения системы антиоксидантной защиты, вследствие чего количество начальных продуктов перекисидации снижается, а конечных - увеличивается.

Известно, что хемилуминесценция - процесс, требующий накопления больших порций энергии в продуктах химических реакций, достаточных для перевода молекулы в возбужденное электронное состояние. Поэтому, реакции, сопровождающиеся свечением, требуют, как правило, участия свободных радикалов и наличия кислорода в системе. (Владимиров Ю. А. и соавт., 1972; Шерстнев М. П., 1986; Кочелап В. А., и соавт., 1986; Allen R. C., 1986).

Таким образом, полученные нами результаты и сделанные из них выводы расширяют и углубляют представления о роли свободно-радикальных процессов в патогенезе гестоза и позволяют сформулировать ряд новых положений, характеризующих общие закономерности повреждающего действия продуктов ПОЛ на липидный обмен, клеточные мембраны и гомеостаз в целом.

## Выводы

1. У женщин с физиологическим течением беременности одним из механизмов обеспечения адекватной проницаемости маточно-плацентарного барьера является повышение уровня свободно-радикального перекисного окисления липидов по сравнению с небеременными, что подтверждается



- возрастанием показателей ХЛ цельной крови (Н – в 2,5 раза, S – в 2,3 раза), ХЛ плазмы крови (h и S в 1,4 раза), ХЛ апо-В-содержащих липопротеидов плазмы крови (Hст – в 1,6 раза, S – в 1,8 раза).
- При беременности, осложненной гестозом, происходит интенсификация перекисного окисления липидов, степень которой зависит от тяжести гестоза, что подтверждается динамикой показателей хемилюминесцентного анализа различных сред.
  - При тяжелых критических формах гестоза (преэклампсия и/или приступ эклампсии) отмечено существенное снижение показателей ХЛ, что, возможно, свидетельствует об истощении структурных компонентов для перекисидации липидов, вторичном накоплении конечных продуктов перекисидации и снижении начальных продуктов ПОЛ – гидроперекисей липидов, гидроксильных радикалов, кислородсодержащих радикалов липидов.
  - Результаты сравнительной оценки уровня ПОЛ при чистом и сочетанном гестозе не выявили значимых различий в показателях ХЛ в зависимости от сочетанной фоновой патологии (анемия, заболевание почек, артериальная гипертензия), что позволяет отнести ХЛ-метод анализа к неспецифическим методам оценки тяжести состояния.
  - Результаты динамики структурно-функциональных показателей ПОЛ при гестозах являются обоснованием необходимости их определения для оценки тяжести осложнения беременности, разработки рациональных схем лечения и определения сроков родоразрешения.

#### Практические рекомендации

- Для диагностики степени тяжести гестоза эффективным и информативным является метод ХЛ анализа крови и ее компонентов. Помимо общеизвестных методов диагностики гестоза предлагается использовать ХЛ метод исследования с целью выявления истинной картины перекисного гомеостаза и решения вопроса о сроке родоразрешения.
- Рекомендуется в целях обеспечения эффективного обследования и своевременной диагностики различных форм ОПГ-гестоза повсеместное оснащение медицинских учреждений республики на первичном и вторичном уровнях хемилюминометрами и подготовка соответствующих кадров.
- Использование ХЛ-анализа крови и её компонентов позволяет диагностировать степень тяжести гестоза с последующей разработкой индивидуальных схем диспансерного наблюдения и своевременной коррекции ОПГ-гестоза.
- ХЛ-анализ крови и её компонентов позволяет прогнозировать вероятность неблагоприятного течения ОПГ-гестоза, что является основанием к принятию срочных мер.

- Показатели ХЛ анализа крови, плазмы и апо-В-липопротеидов крови, соответствующие тяжелой форме гестоза, являются показанием к досрочному родоразрешению, поскольку пролонгирование беременности увеличивает риск развития эклампсии.
- Диагностическая таблица определения степени тяжести ОПГ-гестоза по показателям ХЛ крови и её компонентов

Исследуемая среда	Показатели ХЛ		Степень тяжести ОПГ-гестоза
	H, $\cdot 10^5$ квант/с4л	S, отн. ед.	
Кровь	>10,0	>140,0	Легкая
Плазма	>20,8	>33,4	
апо-В-липопротеиды	>24,4	>69,2	
Кровь	>28,0	>390,0	Среднетяжелая
Плазма	>38,3	>45,6	
апо-В-липопротеиды	>31,6	>90,3	
Кровь	>64,0	>1160,0	Тяжелая
Плазма	>56,4	>117,6	
апо-В-липопротеиды	>68,7	>159,4	

#### Список опубликованных работ по теме диссертации:

- Диагностическое значение хемилюминесцентного метода в оценке тяжести ОПГ-гестозов // Сб. научных трудов КГМА: «Проблемы саногенного и патогенного эффектов экологического воздействия на внутреннюю среду организма». – Бишкек, 1999. – Ч.2. – С.54-58.
- Показатели перекисного окисления липидов в фетоплацентарной системе при физиологической и осложненной ОПГ-гестозом беременности // Сб. научных трудов КГМА: «Проблемы саногенного и патогенного эффектов экологического воздействия на внутреннюю среду организма». – Бишкек, 1999. – Ч.2. – С. 118-121 (соавт.: Сеитова Р.Д., Рыскулова А.Р., Насирдинова Ж.М.).
- Применение различных методик хемилюминесцентного анализа в определении степени тяжести гестоза беременных // Сб. научных трудов, посвященный 60-летию профессора М.М. Мамытова: «Роль науки в высшем образовании и актуальные проблемы практической медицины». – Бишкек, 1999. – С. 221-226 (соавт.: М.С. Мусуралиев, Т.Б. Атанаев).
- Изучение процессов перекисного окисления липидов при гестозе с помощью хемилюминесцентного метода // Сб. научных трудов КГМА: «Проблемы и перспективы экспериментальной и клинической медицины». – Бишкек, 1999. – С. 133-137.

5. Перинатальный исход беременности и родов у женщин с ОПГ-гестозом // Сб. научных трудов КГМА: «Медицина на стыке тысячелетий». – Бишкек, 2000. – С. 253-258.
6. Акушерские аспекты течения беременности, осложненной ОПГ-гестозом // Сб. научных трудов КГМА: «Медицина на стыке тысячелетий». – Бишкек, 2000. – С. 259-263.
7. Применение хемиллюминиметрии для оценки свободно-радикального окисления в организме здоровых небеременных и беременных женщин // Международная научно-практическая конференция: «Современная медицина на рубеже XX – XXI веков». – Бишкек, 2000. – С. 158-163.

#### Аннотация

**диссертации Иманкуловой Ч.Б. на тему «Прогнозирование и оценка тяжести ОПГ-гестозов методом хемиллюминесцентного анализа крови и ее компонентов» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.01 – Акушерство и гинекология**

В диссертации проведено изучение процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) у 76 беременных с ОПГ-гестозом, 16 здоровых небеременных и 23 беременных женщин. Выявлена зависимость интенсивности ПОЛ от степени тяжести гестоза, определены диагностические критерии степени тяжести гестоза.

Не выявлено значимых различий в показателях ПОЛ в зависимости от формы сочетанной экстрагенитальной патологии (анемия, заболевание почек, артериальная гипертензия). Впервые при критических формах гестоза (преэклампсия или эклампсия) зафиксировано угнетение процессов ПОЛ, что свидетельствует об истощении структурных компонентов для пероксидации липидов. Установлено, что хемиллюминесцентный метод исследования позволяет определять начальные сдвиги процессов ПОЛ, диагностировать тяжесть гестоза и, таким образом, способствует своевременной коррекции и предотвращению развития тяжелых форм ОПГ-гестоза беременных.

#### Аннотация

**Акушерство жана гинекология 14.00.01 – адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаттарынын окумуштуулук даражасын изденип алууга кароого сунуш кылынган «ОПГ-гестоздордун оордугун кан жана анын компоненттеринин хемиллюминесценттик анализ ыкмасы аркылуу алдын ала билүү жана ага баа берүү» деген темадагы Ч.Б. Иманкулованын диссертациясына**

Диссертацияда кош бойлууктун кеч талгагы (ОПГ-гестозу) 76 аялдын, андан тышкары дени сак боюнда жок 16 аялдын жана боюнда бар 23 аялдын липиддеринин перексидик кычкылданышы процесстерин изилдөө жүргүзүлгөн. Липиддердин перексидик кычкылданышын интенсивдүүлүгүн кеч талгактын оордугунан кез карандылыгы табылган, андан тышкары оордук даражасынын диагностикалык өлчөмдөрү аныкталган.

Аралашма экстрагениталдык патологиянын (анемия, бөйрөк оорулары, артериалдык гипертензия) формаларына жараша липиддердин перексидик кычкылданыш көрсөткүчтөрүндөгү анча маанилүү айырмачылыктар табылган эмес. Алгачкы ирет кеч талгактын кризистик формаларында (преэклампсия же эклампсия) липиддердин перексидик кычкылданыш процесстерин кичирейүүсү белгиленген, бул липиддердин пероксидациясы үчүн компоненттердин структуралык жактан жакырдыгынан кабар берет. Изилдөөнүн хемиллюминесценттик ыкмасы липиддердин перексидик кычкылданыш процесстерин баштапкы жылыштарын аныктоого жана кеч талгактын оордугун диагноздоо мүнкүнчүлүк бере тургандыгы аныкталган, бул боюнда бар аялдардын кеч талгактын таталданууларынын алдын алууга өбөлгө түзөт.

## Annotation

**of Ch. B. Imankulova's dissertation for academic degree of  
the candidate of medical sciences  
"Forecasting and severity assessment of EPH-gestosis  
by the hemiluninescent analysis method of blood and its components"  
on specialization 14.00.01 – Obstetrics and gynecology**

The dissertation conducted study of the lipoid peroxide oxidation (LPO) at 76 pregnant patients with EPH- gestosis, 16 healthy non-pregnant women and 23 pregnant women.

The dependence of LPO intensity on the gestosis severity level was revealed and the diagnostic criteria of gestosis severity degree were determined. The significant differences in LPO indices depending on associated form of extragenital pathology (anemia, Kidney disease and arterial hypertension) are not revealed. For the first time the inhibition of LPO processes under the critical gestosis forms (preclampsia or eclampsia) was recorded, which evidences the exhausting of structural components for lipid per-oxidizing.

It is determined that the hemiluninescent research method allows to detect the initial shifts of LPO processes and to diagnose the gestosis severity, which facilitates the timely correction and prevention of pregnant women EPH- gestosis severe forms development.

Тех.редактор **Б.К.Курманалиев**

---

Подписано в печать 21.11.2001 г. Формат бумаги 60x84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Бумага офс. Печать офс. Объем 1,37 п.л. Тираж 100 экз. Заказ 410.  
ИЦ "Техник", т.: 42-14-55

---