

На правах рукописи

**РГБ ОД**

**0 4 MAR 2004**

**ДУЯНОВА ОЛЬГА ПЕТРОВНА**

**ГЕСТОЗ. ПРОФИЛАКТИКА ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ**

14.00.01 - Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**МОСКВА**

**2004**

Работа выполнена на кафедрах акушерства и гинекологии, биохимии Государственного образовательного учреждения Высшего последиplomного образования Амурской государственной медицинской академии Министерства Здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор Т.С. Быстрицкая  
доктор медицинских наук, профессор Е.А. Бородин

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук  
доктор медицинских наук

М.А. Союнов  
Е.М. Демидова

**Ведущая организация:** Московский государственный медико-стоматологический университет

Защита диссертации состоится «20» апреля 2004 года  
в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 212. 203. 01 в  
Российском университете Дружбы народов по адресу: 117333, г. Москва,  
ул. Фотиевой, д. 6.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского  
университета Дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6)

Автореферат разослан «16» февраля 2004 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

И.М. Ордянец

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

**АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ.** Актуальность проблемы гестозов обусловлена, прежде всего, ростом их частоты в последние 10 лет, в том числе тяжелых форм, материнской и перинатальной смертностью при этой патологии (Кибец Е.А., 2000; Кулаков В.И., Мурашко Л.Е., 1998; Савельева Г.М., Шалина Р.И., 1998). Частота этого осложнения достигает 17,0-22,3% к числу родов (Айламазян Э.К., 1997; Быстрицкая Т.С. и соавт., 2000). По данным ВОЗ гестозы являются основной причиной материнской и перинатальной смертности (Вихляева Е.М., 1999; Mattar F., Sibai M., 1999).

В настоящее время число сочетанных форм гестозов составляет 70-75%. В их клиническом течении преобладают симптомы экстрагенитального заболевания, и лечение гестоза часто не эффективно (Кулаков В.И., Мурашко Л.Е., 1998; Протопопова Н.В. и соавт., 1999; Стрижова В.Н. и соавт., 1998).

Изучению гестозов посвящено большое число исследований, что позволило глубже раскрыть некоторые аспекты патогенеза. Основными патогенетическими механизмами развития гестоза являются генерализованный спазм сосудов артериального русла, гиповолемия, нарушение реологических свойств крови. (Аккер Л.В. и соавт., 2000; Быстрицкая Т.С. и соавт., 2000; Шалина Р.И., 1997; Neuborne K.D., 2000).

Получены убедительные данные о нарушении равновесия процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) крови при гестозах (Иванова О.Л., 1998; Чекрий О.В., 1999; Madazli R. et al., 1999).

В последние годы все большее значение приобретает профилактическая направленность исследований. Большое число работ посвящено вопросам прогнозирования развития гестоза и диагностики доклинической стадии (Меликова Н.Л., 1999; Новикова Н.В., 2000; Шилина Н.М. и соавт., 1999). Разрабатываются новые методы профилактики гестозов, имеющие патогенетическую направленность (Мурашко Л.Е. и соавт., 1998, 1999; Репина М.А., Корзо Т.М., 1998).

Немаловажное значение в профилактике гестозов имеет диетотерапия. Использование пищевых добавок, содержащих полноценные белки, способствует повышению уровня короткоживущих белков в крови (Мурашко Л.Е. и соавт., 1999). Уникальными по аминокислотному составу являются продукты сои (Бородин Е.А. и соавт., 2000; Золотин А.Ю. и соавт., 1998; Подобедов А.В., 1999).

Соя богата минеральными солями (калий, кальций, магний, цинк и другие), а также витаминами Е, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, необходимыми для развития беременности и роста плода (Бородин Е.А. и соавт., 2000; Самсонов М.А. и соавт., 1995). Продукты из сои нормализуют водно-электролитный баланс, обладают диуретическим эффектом, что имеет значение в лечении гестозов и профилактике тяжелых форм (Kikuchi-Naukawa H. et al., 1998).

В этой связи оценка эффективности продуктов из сои в профилактике гестозов, особенно сочетанных форм, имеет большое практическое значение.

Таким образом, актуальность работы определяется:

- увеличением частоты гестозов, в структуре осложнений беременности, в том числе тяжелых форм;
- необходимостью разработки новых методов профилактики тяжелых форм гестозов, особенно у беременных с экстрагенитальными заболеваниями.

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ:** обосновать патогенетическую комплексную профилактику тяжелых форм гестоза, включающую диету с природными антиоксидантами.

**ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:**

1 провести анализ клинического течения гестоза у соматически здоровых женщин и с экстрагенитальными заболеваниями в зависимости от использования природных антиоксидантов;

2 оценить влияние природных антиоксидантов на содержание в крови общего белка, состояние процессов ПОЛ (гидроперекиси липидов, малоновый диальдегид (МДА), диеновые конъюгаты (ДК)) и некоторых антиоксидантов (витамин Е, церулоплазмин (ЦП)) у женщин без гестоза, при «чистых» и сочетанных формах гестоза;

3 изучить влияние диеты, включающей природные антиоксиданты, на состояние почечной гемодинамики по показателям резистентности почечных артерий у женщин с неосложненной беременностью и осложненной гестозом;

4 исследовать корреляционные взаимосвязи между содержанием в крови беременных продуктов ПОЛ (ДК), ряда компонентов АОС (витамин Е, ЦП) и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) для оценки роли активации процессов ПОЛ в развитии гестоза и выбора метода патогенетически обоснованной профилактики;

5 обосновать эффективность применения диеты, включающей природные антиоксиданты, в профилактике тяжелых форм гестоза с позиции патогенеза развития этого осложнения.

**НАУЧНАЯ НОВИЗНА.** Впервые установлена возможность коррекции нарушений окислительно-восстановительного процесса в фето-плацентарной системе с помощью природных антиоксидантов.

Впервые получены данные о сравнительной динамике содержания общего белка, продуктов ПОЛ (гидроперекиси липидов, МДА и ДК) и антиоксидантов (витамин Е, ЦП) в сыворотке крови у здоровых женщин с нормально протекающей беременностью и осложненной гестозом при использовании природных антиоксидантов.

Впервые установлено, что использование природных антиоксидантов с первого триместра беременности, способствует снижению содержания продуктов ПОЛ (гидроперекиси липидов, МДА, ДК) и увеличению некоторых компонентов АОС крови (витамин Е, ЦП) при нормально протекающей беременности и осложненной гестозом.

Впервые изучено влияние природных антиоксидантов на состояние системной и почечной гемодинамики у здоровых женщин с неосложненной беременностью и осложненной гестозом, и доказана их эффективность.

Впервые выявлены корреляционные взаимоотношения между содержанием в крови продуктов ПОЛ (ДК) и АОС (витамин Е, ЦП) и ОПСС,

как одним из звеньев развития гестоза, что позволило обосновать патогенетический метод профилактики этого осложнения, заключающийся в применении диеты с природными антиоксидантами с первого триместра беременности.

**ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ.** Впервые в комплекс мероприятий по профилактике гестозов у здоровых беременных и с экстрагенитальными заболеваниями включена диета с природными антиоксидантами и доказана ее клиническая эффективность: снижение тяжелых форм гестоза в 2 раза; преждевременных родов в 1,8 раза; исключение перинатальных потерь.

Основываясь на данных о влиянии природных антиоксидантов на увеличение содержания общего белка в сыворотке крови, снижение содержания продуктов ПОЛ и увеличение некоторых компонентов АОС крови (витамин Е, ЦП), а также на улучшение почечного кровотока при гестозах у соматически здоровых женщин и с экстрагенитальными заболеваниями, рекомендована диета, содержащая природные антиоксиданты в виде соевого молока или напитков, сыра, с первого триместра беременности в комплексе мероприятий по профилактике гестозов. Диета рассчитана с учетом потребления основных пищевых веществ и энергетической ценности.

#### **ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКУ.**

Результаты исследования и основные рекомендации, вытекающие из них, используются в практической работе женских консультаций г. Благовещенска и Амурской области, а также в лекционном курсе для студентов и клинических ординаторов, врачей факультета последипломного образования на кафедрах акушерства и гинекологии, биохимии Амурской государственной медицинской академии.

**ПУБЛИКАЦИИ.** По теме диссертации опубликовано 9 работ, отражающих основные положения диссертации.

**АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ.** Данная работа проведена в рамках одного из научных направлений Амурской государственной медицинской академии «*Пищевые продукты из сои, как средства профилактики и лечения сердечно-сосудистых, онкологических и других заболеваний*». Апробация диссертации состоялась на заседании кафедр акушерства и гинекологии, биохимии Амурской государственной медицинской академии 23 октября 2002 года. Основные положения диссертации доложены на: VIII Международном Российско-японском медицинском симпозиуме (г. Благовещенск, 2000 г.); Второй межвузовской научно-практической конференции «Молодежь XXI века» (г. Благовещенск, 2001 г.); научно-практической конференции акушеров-гинекологов Амурской области «Гестозы беременных» (г. Благовещенск, 2001 г.); юбилейной конференции, посвященной 50-летию Амурской государственной медицинской академии (г. Благовещенск, 2002 г.); Третьей региональной научно-практической конференции «Молодежь XXI века: шаг в будущее» (г. Благовещенск, 2002 г.); X Российско-японском медицинском симпозиуме (г. Якутск, 2003 г.); V Российском форуме «Мать и дитя» (г. Москва, 2003 г.). Подана заявка на изобретение «Способ профилактики гестоза у беременных». Получено решение о выдаче патента

на изобретение 08.01.2004 г.

Работа по профилактике осложнений беременности с применением продуктов из сои была представлена на Дальневосточной межрегиональной выставке-ярмарке «АГРОПРОД-2002», отмечена Дипломом и награждена Золотой медалью.

**СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ.** Диссертация состоит из введения, шести глав, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, содержащего 151 источник на русском и 97 – на других языках. Работа изложена на 158 страницах машинописного текста, содержит 17 таблиц и 13 рисунков.

### **ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ.**

1. У здоровых беременных женщины, применявших природные антиоксиданты с первого триместра, гестоз протекает в легкой степени, при экстрагенитальных заболеваниях – тяжелые формы гестоза встречаются в 2 раза реже, чем у не применявших.

2. Применение диеты с природными антиоксидантами при неосложненной беременности и осложненной гестозом, предотвращает активацию процесса ПОЛ и увеличивает мощность АОС, что лежит в основе профилактики тяжелых форм гестозов. При гестозах на фоне нейроэндокринного синдрома (НЭС) и нейроциркуляторной дистонии (НЦД) происходит истощение АОС, и гестоз чаще протекает в тяжелой степени.

3. При «чистой» форме гестоза и на фоне хронического пиелонефрита в основной группе снижение почечного кровотока происходит меньше, чем в группе сравнения, что соответствует степени тяжести гестоза и свидетельствует об эффективности природных антиоксидантов в профилактике тяжелых форм гестоза.

4. С увеличением срока неосложненной беременности прямая корреляционная связь между ОПСС и ДК становится более сильной, обратная отрицательная связь между ОПСС, витамином Е и ЦП менее слабой. При гестозах степень корреляционных взаимосвязей между этими показателями возрастает, что является одним из звеньев патогенеза этого осложнения и подтверждает патогенетически обоснованную профилактику тяжелых форм гестозов природными антиоксидантами.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.**

#### **Материалы и методы исследования.**

Для решения поставленных задач обследовано 177 беременных женщин по триместрам, из них 106 составили основную группу и 71 – группу сравнения.

Всем беременным основной группы с первого триместра беременности и до срока родов в пищевой рацион включали природные антиоксиданты в виде соевого молока или напитка – 250 мл, сыра 100 граммов. Беременные группы сравнения природные антиоксиданты не получали.

В зависимости от характера экстрагенитальной патологии и развития гестоза у этих женщин в каждой группе были выделены 6 подгрупп: подгруппа 1а – соматические здоровые беременные, у которых гестоз не

развился (20), они составили контрольную подгруппу при оценке клинических, лабораторных и функциональных исследований; 1б – соматически здоровые, но гестоз развился (14); 1в – с хроническим пиелонефритом (11); 1г – с хроническим пиелонефритом и развившимся гестозом (21); 1д – с нейроциркуляторной дистонией (НЦД) без гестоза (10); 1е (30) – из них 13 с гестозом на фоне НЦД и 17 беременных на фоне нейроэндокринного синдрома (НЭС). Неосложненного гестозом течения беременности при НЭС не было. В группе сравнения были выделены соответствующие подгруппы: 2а (14), которая составила контрольную подгруппу для группы сравнения; 2б (9); 2в (9); 2г (27) и 2е (12) беременных. В подгруппе 2е у 9 беременных диагностирована НЦД и у 3 – НЭС.

Наблюдение и клиническое обследование беременных проводилось в городском перинатальном центре, региональном центре планирования семьи и репродукции и областном родильном доме.

При экстрагенитальной патологии уточняли длительность заболевания, частоту обострений до наступления настоящей беременности. Изучали исходы предыдущих беременностей, осложнения в родах, течение послеродового периода. В план обследования беременных, наряду с клиническим минимумом, включены биохимические исследования (мочевина, протеннограмма, билирубин, печеночные пробы, клиническая иммунограмма), показатели гемостаза (тромбоциты, фибриноген, время свертывания крови, развернутая коагулограмма). Клиническое течение хронического пиелонефрита оценивалось нефрологом на основании анамнеза, жалоб, объективных и дополнительных методов исследования: клинического анализа крови; мочи; проб по Зимницкому и Нечипоренко; бактериологического посева мочи и ультразвукового исследования почек.

В работе мы использовали классификацию гестозов, рекомендованную Межведомственным научным советом по акушерству и гинекологии (1996). Степень тяжести гестоза оценивали по шкале Г. Гоеске, дополненной Г. М. Савельевой (1996).

Доклиническая стадия гестоза была диагностирована на основании общеклинических, лабораторных данных, состояния центральной гемодинамики и почечного кровотока.

Общий белок в сыворотке крови определяли с помощью стандартного набора реактивов биуретовым методом.

В сыворотке крови изучали содержание продуктов ПОЛ – гидроперекисей липидов (Романова Л. А., Стальная И. Д., 1977), малонового диальдегида (Бородин Е.А., Арчаков А.И., 1987) и дневных конъюгатов (Стальная И.Д., 1977) и антиоксидантов – витамина Е (Кисилевич Р.Ж., Скварко С.И., 1972) и церулоплазмينا (Колб В.Г., Камышников В.С., 1976).

Исследование центральной и периферической гемодинамики проводили в автоматизированной системе «Кардиоскрин» (Россия). Эхокардиографию выполняли по показаниям.

Эхографические и доплерометрические исследования почек производили при помощи ультразвукового диагностического прибора «Aloka SSD - 1700 с ЦДК» (Япония) с использованием трансабдоминального

датчика с низкой частотой излучения ввиду глубокого залегания почечной артерии 3,5 МГц и фильтром 50 Гц.

Математическую обработку материалов проводили по общепринятым методам вариационной статистики на персональном компьютере с помощью электронных таблиц в компьютерной программе «STUDENT». Сравнение средних значений изучаемых показателей проводили по критерию Стьюдента. Различие считалось достоверным при  $p < 0,05$ . Для сравнения процентных долей применялся метод углового преобразования критерия Фишера ( $\phi'$ ).

#### Результаты исследования и их обсуждение.

Для достижения поставленной цели изучено клиническое течение беременности у 177 женщин, из них 106 получали диету с природными антиоксидантами (основная группа) и 71 – не получали (группа сравнения). Возраст беременных основной группы составил  $23,6 \pm 1,3$  лет, группы сравнения –  $24,3 \pm 1,1$  лет ( $p > 0,05$ ). Первородящих в основной группе было 62 (58,5%), в группе сравнения 44 (61,9%). Гинекологические заболевания в анамнезе выявлены у 61,3% и у 59,4% по группам соответственно. У беременных основной группы с хроническим пиелонефритом преобладали воспалительные заболевания (71,4%) и патология шейки матки (31,2%), с НЭС – первичное бесплодие (23,5%) и патология шейки матки (29,4%), при НЦД – патология шейки матки (30,3%) к числу женщин этих подгрупп. В группе сравнения структура гинекологической заболеваемости значительно не отличалась. В литературе имеются убедительные данные, что угнетение иммунной системы при наличии хронической инфекции связано с изменениями в эндокринной системе. Структура гинекологической заболеваемости у обследуемых беременных свидетельствует о гормонально-иммунологических нарушениях, что составляет один из патогенетических звеньев гестоза (Попов А.Д., 2000; Репина М.А., Корзо Т.М., 1998).

Угроза прерывания беременности в исследованных группах встретилась одинаково часто. Из выявленных осложнений беременности в группе сравнения чаще, чем в основной, были железодефицитная анемия (54,9% против 38,6%), хроническая плацентарная недостаточность (54,9% против 45,3%), задержка внутриутробного развития плода (14,1% против 5,7%), нарушение функции амниальных оболочек (10,9% против 6,6%). Распределение осложнений в зависимости от экстрагенитальной патологии было не однозначным. Угроза прерывания беременности и железодефицитная анемия преобладали при хроническом пиелонефрите (63,1%), хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) – при НЦД (64,8%). Возможно, что фактор иммуносупрессии и наличие инфекции явились одним из патогенетических механизмов угрозы прерывания и хронической плацентарной недостаточности у беременных с хроническим пиелонефритом.

Инфекция, как самостоятельный эндогенный фактор, так и провоцирующий гормональные и иммунологические нарушения, имеет значение в процессах имплантации и плацентации. В последующем течение беременности зависит от компенсаторно-приспособительных механизмов

плаценты (Габелова К.А. и соавт., 2000; Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., 1999). Вместе с тем, у беременных с НЦД нарушения в маточно-плацентарных сосудах происходит на ранних сроках гестации, что является одной из основных причин морфофункциональных изменений плаценты и ХПН.

Частота гестоза в основной группе составила 61,3%, в группе сравнения – 67,6%. Примечательно, что в исследованных группах беременных преобладали сочетанные формы гестоза, которые протекали в легкой степени тяжести у 60 (92,3%) в основной и у 39 (81,2%) - в группе сравнения. У 18,9% беременных основной группы с выявленной доклинической стадией гестоз не развился, в группе сравнения – 15,4% беременных. У беременных с сочетанными формами гестоза применение диеты с природными антиоксидантами, проведение своевременного и адекватного лечения позволило уменьшить число тяжелых форм гестоза в 2,7 раза, средней степени тяжести в 2 раза. Поскольку основная группа отличалась от группы сравнения только тем, что вошедшие в нее женщины на всем протяжении беременности получали природные антиоксиданты, следует признать, что именно этот фактор явился решающим для профилактики гестоза и уменьшения числа его тяжелых форм.

Первыми признаками гестоза у каждой второй беременной в обеих группах была гипертония и патологическая прибавка в массе тела, которые выявлены до 27 недель беременности в основной группе у 21,5%, в группе сравнения – у 43,7% обследованных, из них при хроническом пиелонефрите – у 23,8% и у 40,7%, НЭС и НЦД у 30% и у 83,3% соответственно. У соматически здоровых женщин в основной группе в 71,4% длительность гестоза была до 3 недель, в группе сравнения – только у 11,1%. В основной группе родоразрешены в срок 95,3%, в группе сравнения 93,0% беременных. Частота осложнений в родах составила 54,9% и 61,7%, операций кесарева сечения 16,6% и 26,6% соответственно. При оценке ОПСС оказалось, что в контрольных подгруппах (1а, 2а, 1в, 2в, 1д) в динамике беременности оно достоверно не отличалось. У беременных с гестозом (3 триместр) ОПСС достоверно выше, чем в доклиническую стадию (2 триместр). При сочетанных формах гестоза на фоне хронического пиелонефрита, НЦД и НЭС в группе сравнения ОПСС выше, чем в основной ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о более тяжелом течении гестоза в группе сравнения и положительном влиянии рекомендуемой диеты на одно из основных звеньев патогенеза гестоза – генерализованный спазм сосудов артериального русла (Шалина Р.И., 1995).

Риск развития гестоза снижается при своевременно начатых лечебно-профилактических мероприятиях (Коломийцева А.Г., 1996; Кулаков В.И., Мурашко Л.Е., 1998; Pipkin F.B., Crowther C., 1996). Предлагаемый нами подход к профилактике тяжелых форм гестозов базируется на сформулированном в последние годы положении о важной роли активации процессов ПОЛ в патогенезе гестозов (Абрамченко В.В., 2001; Шалина Р.И., 1997).

Об эффективности предложенного метода профилактики тяжелых форм гестозов свидетельствуют различия в содержании общего белка в сыворотке

крови беременных основной группы и группы сравнения. Так, у здоровых беременных основной группы содержание белка в первом и третьем триместрах было достоверно выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Более высокие величины в содержании общего белка в сыворотке крови выявлены при «чистом» гестозе в третьем триместре, при хроническом пиелонефрите, не осложненном развитием гестоза во втором и третьем триместрах, при гестозе на фоне хронического пиелонефрита в первом и третьем триместрах. В подгруппах беременных с НЦД и ПЭС достоверных различий по этому показателю между основной группой и группой сравнения не выявлено, но абсолютные величины в основной группе были выше, чем в группе сравнения на всем протяжении беременности. У беременных с гестозом на фоне хронического пиелонефрита снижение содержания белка в сыворотке крови в 3-м триместре отмечалось в основной группе (подгруппа 1г) и в группе сравнения (подгруппа 2г). Это можно объяснить более ранним началом гестоза у беременных этих подгрупп и протеинурией, как начального признака гестоза у 5 беременных из 21 (23,8%) подгруппы 1г и у 13 из 27 (48,1%) подгруппы 2г, но в группе сравнения при развившемся гестозе общий белок сыворотки крови был достоверно ниже, чем в основной.

Снижение содержания белка в сыворотке крови в 3-м триместре выявлено в подгруппе 2е. Обращает внимание, что у каждой второй беременной подгрупп 1е и 2е гестоз характеризовался триадой симптомов, но снижение уровня белка в крови произошло только в подгруппе 2е ( $63,10 \pm 1,32$  г/л).

Таким образом, рекомендуемая диета оказывает положительное влияние на общее содержание белков в сыворотке крови. Этот результат, несомненно, заслуживает внимания с учетом протеинурии у беременных женщин и развивающейся при беременности гипопроteinемии.

В основной группе произошло увеличение МДА во втором триместре в сравнении с первым ( $p < 0,05$ ). В третьем триместре МДА снизился до уровня его в первом триместре ( $p < 0,05$ ). Содержание ДК с увеличением срока беременности снижалось ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения МДА в первом триместре, ДК – в первом и третьем триместрах были выше, чем в основной.

У беременных основной группы с «чистой» формой гестоза содержание гидроперекисей липидов значительно не отличалось от контрольной подгруппы. Это можно объяснить легкой степенью тяжести гестоза у всех обследованных. В группе сравнения при «чистой» форме гестоза во втором триместре гидроперекиси липидов были выше ( $20,4 \pm 1,1$  нмоль/мл), чем в контрольной подгруппе ( $13,3 \pm 2,1$  нмоль/мл;  $p < 0,05$ ). Содержание МДА также характеризовалось более высокими значениями в группе сравнения.

При хроническом пиелонефрите у беременных уровень гидроперекисей липидов значительно не отличался от здоровых беременных, МДА – был выше только в третьем триместре. ДК – на протяжении всей беременности. Следовательно, хронический воспалительный процесс в почках стимулирует процессы свободнорадикального окисления, что является неблагоприятным фоном для развития гестоза. Однако длительность хронического пиелонефрита в этой подгруппе беременных не превышала 5 лет. Комплекс

профилактических мероприятий, направленных на предупреждение гестоза, позволил предупредить развитие гестоза.

При гестозе на фоне хронического пиелонефрита в исследованных подгруппах уровень продуктов ПОЛ значительно выше, чем в контрольных подгруппах. Наиболее высокое содержание гидроперекисей липидов ( $28,8 \pm 3,1$  нмоль/мл) и ДК ( $164 \pm 12$  нмоль/мл) оказалось в крови беременных группы сравнения. В литературе имеются данные, что при снижении почечного кровотока у беременных с гестозом продуцируются свободные радикалы, вызывающие повреждение почечной ткани (Мелахова Т.А., 1997). Рядом исследователей (Павлович С.В., 1998; Шевлюкова Т.П., 2000) выявлена связь между активностью ПОЛ в почках и снижением клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции при экспериментальном нефрите. Возможно, что продукты ПОЛ участвуют в развитии острой почечной недостаточности при гестозах.

Содержание гидроперекисей липидов у беременных с гестозом на фоне НЭС было более высоким при тяжелой степени тяжести ( $20,4 \pm 2,5$  нмоль/мл), чем легкой ( $13,7 \pm 2,6$  нмоль/мл;  $p < 0,05$ ). Характерно, что ДК оказалось в 1,5 раза выше, чем у здоровых беременных. Наиболее высокое содержание ДК было при тяжелой степени тяжести гестоза. В группе сравнения у беременных с гестозом на фоне НЭС и НЦД (подгруппа 2e) во втором триместре уровень ДК был максимально высоким ( $244 \pm 19$  нмоль/мл), в третьем – он снизился. Мы полагаем, что это обусловлено срывом адаптивной реакции оксидантной системы в связи с тяжелым течением гестоза у каждой четвертой беременной этой подгруппы. Характерно, что гестоз у этих беременных характеризовался выраженным нарушением системной гемодинамики (у каждой второй гипокинетический тип с повышением ОПСС).

У беременных с гестозом МДА, как один из конечных продуктов ПОЛ, увеличивался. Особенно это характерно для сочетанных форм на фоне НЦД и НЭС в группе сравнения. Повышение уровня МДА и ДК в крови больных с гипертонической болезнью обнаружено в исследованиях ряда авторов (Медкова И.Л. и соавт., 1997; Титов В.Н., 1999). Эти результаты дополнительно подтверждены в эксперименте (Абрамченко В.В., 2001). Тот факт, что между уровнем продуктов ПОЛ, степенью тяжести гестоза и величиной артериального давления обнаружена прямая корреляционная зависимость, свидетельствует о взаимосвязи их с гемодинамикой (Uotila J. et al., 1993).

У беременных с хроническим пиелонефритом (основная группа) МДА был выше, чем у здоровых беременных женщины уже с первого триместра ( $p < 0,05$ ). МДА продуцируется эндотелиальными клетками и способен нарушать функциональные свойства липополисахаридов и липидный состав мембран клеток. Вместе с тем, для тяжелых форм гестоза характерно изменение структуры эритроцитов, что имеет значение в развитии хронического ДВС-синдрома (Репина М.А., Корзо Т.М., 1998; Шевлюкова Т.П., 2000). С другой стороны, накопление продуктов ПОЛ повышает гидрофильность мембран и способствует задержке воды в организме. Этот факт можно рассматривать как один из патогенетических механизмов

развития отеков при гестозах (Шалина Р.И., 1997).

У женщин, принимавших на всем протяжении беременности природные антиоксиданты (основная группа), увеличение содержания продуктов ПОЛ в крови было выражено в меньшей степени, чем не принимавших. Мы можем привести следующие аргументы в пользу антиоксидантного эффекта, обусловленного приемом с пищей рекомендуемой диеты: 1) увеличение содержания гидроперекисей липидов в крови у здоровых беременных группы сравнения (подгруппа 2а) в третьем триместре и отсутствие такового в основной группе (подгруппа 1а); 2) отсутствие изменений в содержании гидроперекисей липидов в крови на протяжении беременности при «чистом» гестозе у женщин, принимающих природные антиоксиданты (подгруппа 1б) и увеличение этого показателя в группе сравнения (подгруппа 2б); 3) достоверно более высокое содержание гидроперекисей липидов в крови в отдельные сроки беременности при сочетанных формах гестоза в подгруппах сравнения по отношению к аналогичным подгруппам основной группы; 4) достоверно более высокое содержание МДА в крови женщин с «чистым» гестозом в группе сравнения при доклинической стадии гестоза по отношению к основной группе; 5) увеличение содержания МДА в крови у не получавших природные антиоксиданты беременных с гестозом, сочетающимся с хроническим пиелонефритом, во втором триместре и достоверно более высокие величины этого показателя в подгруппе в третьем триместре по отношению к контрольной подгруппе. У женщин аналогичной подгруппы, принимавших природные антиоксиданты, эти изменения не установлены; 6) более высокие величины ДК в группе сравнения при гестозе на фоне хронического пиелонефрита, особенно в третьем триместре, и при гестозе на фоне НЦД и НЭС в первом и втором триместрах.

Другие доказательства в пользу правомерности положений об активации ПОЛ при развитии гестозов и антиоксидантном действии рекомендуемой диеты получены нами при исследовании состояния АОС, оцениваемого по содержанию в крови витамина Е и активности ЦП.

При неосложненной беременности у женщин основной группы и группы сравнения содержание витамина Е в сыворотке крови по триместрам беременности увеличивалось ( $p < 0,05$ ). При «чистой» форме гестоза во втором триместре беременности (основная группа) отмечалось снижение витамина Е, остававшееся таковым до срока родов ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения величины витамина Е были ниже, чем в контрольной подгруппе ( $p < 0,05$ ).

Еще большее снижение содержания витамина Е было характерно для сочетанных форм гестоза. За редкими исключениями содержание витамина Е в крови практически во все сроки беременности в этих подгруппах было достоверно ниже, чем в контрольной подгруппе ( $p < 0,05$ ). У беременных с гестозом на фоне хронического пиелонефрита в первом триместре содержание витамина Е в группе сравнения было выше, чем в основной ( $p < 0,05$ ), но отмечалось более значительное снижение во втором и третьем триместрах ( $p < 0,05$ ). У беременных с гестозом на фоне НЦД (группа сравнения) во втором и третьем триместрах снижение в содержании витамина Е в сыворотке крови было выражено сильнее, чем в основной группе и имело

статистически значимые различия с последней. Поступление витамина Е с рекомендуемой диетой в некоторой степени предупреждало снижение содержания этого антиоксиданта у женщин с гестозом на фоне сопутствующих заболеваний. Наиболее отчетливо это видно в случае развития гестоза на фоне НЦД. Весьма вероятно, что поступление витамина Е с природными антиоксидантами в определенной мере сдерживало активацию ПОЛ и его продуктов в крови беременных различных подгрупп основной группы.

Соевые продукты содержат полноценный и сбалансированный по аминокислотному составу белок, а также ряд антиоксидантов. Отличительная черта сои – исключительно высокое содержание витамина Е. Соевые продукты – основной источник этого витамина для человека (Бородин Е.А. и соавт., 2000). Наряду с витамином Е в сое присутствуют каротины, аскорбиновая кислота, изофлавоноиды и другие природные антиоксиданты.

Наши исследования показали, что у беременных, применявших диету с природными антиоксидантами, интенсивность процессов ПОЛ была ниже, чем в группе сравнения и определялась характером экстагенитальной патологии.

Мнение авторов относительно содержания витамина Е при неосложненной беременности неоднозначно. Исследования Князевой Т.П. (1996) не выявили изменений в динамике беременности, Колесниковой Л.И. (1993) – отметили увеличение. Однако тот факт, что во время беременности содержание витамина Е выше, чем у небеременных общепризнан (Чекрий О.В., 1999; Шалина Р.И., 1995). Полученные нами результаты согласуются с этим положением. Прием природных антиоксидантов, в целом, способствовал более высокому содержанию в крови витамина Е.

У здоровых женщин с неосложненной беременностью содержание ЦП в сыворотке крови по триместрам изменялось незначительно ( $p > 0,05$ ). При «чистой» форме гестоза в обеих группах ЦП в динамике беременности достоверно не отличался от контрольной подгруппы. У беременных с сочетанной формой гестоза на фоне хронического пиелонефрита и НЦД выявлено снижение ЦП в третьем триместре ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения при этих формах гестоза уменьшение содержания ЦП происходило, начиная со второго триместра, и более выражено при гестозах средней и тяжелой степени тяжести ( $p < 0,05$ ). Во время беременности содержание ЦП не одинаковое, наибольшее – в первой половине беременности (Чулуун Байрасыхан, 1999; Шалина Р.И., 1995; Vitoratos N. et al., 1999).

Корреляционные взаимоотношения, выявляемые между содержанием витамина Е, ЦП в крови и ОПСС, позволили оценить роль этих факторов в клиническом течении «чистых» и сочетанных форм гестозов, а, следовательно, предложить патогенетически обоснованный метод профилактики гестоза. В проведенном исследовании прослеживалась четкая зависимость между содержанием промежуточных и конечных продуктов ПОЛ и степенью тяжести гестоза. В связи с тем, что основным патофизиологическим звеном в развитии гестоза является генерализованный

спазм периферических сосудов на уровне артериального русла, мы уточнили корреляционную взаимосвязь между содержанием ДК и ОПСС. При неосложненной беременности с увеличением ее срока положительная корреляционная связь в третьем триместре становилась более сильной ( $r=0,65$ ), чем во втором триместре ( $r=0,35$ ) (рисунок 1 А).

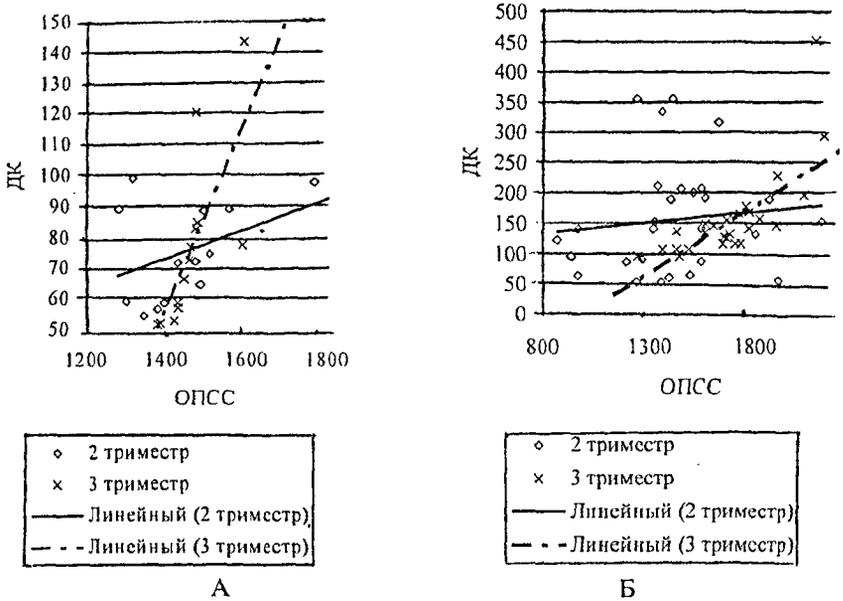


Рисунок 1.

А. ДК (нмоль/мл), ОПСС (дин/(с×см<sup>5</sup>)) и их взаимоотношение при неосложненной беременности (основная группа).

Б. ДК (нмоль/мл), ОПСС (дин/(с×см<sup>5</sup>)) и их взаимосвязь при гестозе на фоне НЦД и НЭС (основная группа).

При «чистой» форме гестоза и на фоне хронического пиелонефрита во втором и третьем триместрах беременности в основной группе отмечалась умеренная прямая корреляционная зависимость. В группе сравнения средняя и тяжелая степени гестоза при хроническом пиелонефрите были чаще (14,8%), чем в основной (4,8%). При более высоком содержании ДК в крови и ОПСС (в группе сравнения) коэффициент корреляции при гестозе на фоне хронического пиелонефрита в третьем триместре составил ( $r=0,90$ ). Более высокая корреляционная зависимость между содержанием ДК и ОПСС в группе сравнения, чем в основной, что свидетельствует о выраженных нарушениях в процессе ПОЛ и периферического кровообращения и характерно для тяжелых форм гестоза.

При высоком содержании ДК в крови ( $181 \pm 13$  пмоль/мл) и ОПСС [ $1754,1 \pm 122,5$  (дин/с $\times$ см $^{-5}$ )] у беременных с гестозом на фоне НЦД и НЭС в третьем триместре (рисунок 1 Б) положительная корреляционная взаимосвязь составила ( $r=0,74$ ).

Корреляционная зависимость между содержанием витамина Е, ЦП и ОПСС при неосложненной беременности в обеих группах была слабо отрицательной. При гестозах обратная корреляционная зависимость между этими показателями возрастала. При гестозе на фоне НЦД и НЭС в группе сравнения обратная корреляционная зависимость между ОПСС и витамином Е увеличилась в третьем триместре в сравнении со вторым триместром и была более выражена, чем в основной группе (рисунок 2 А, Б).

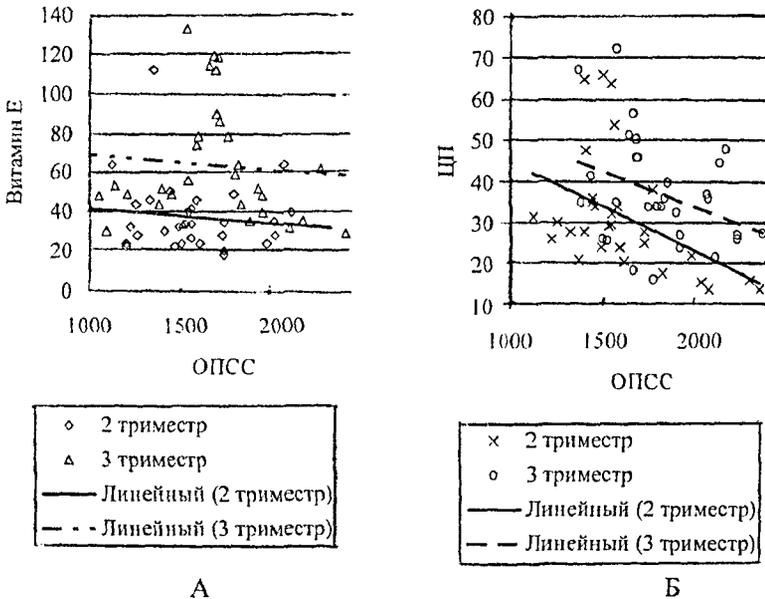


Рисунок 2.

А. Витамин Е (мкг/мл), ОПСС (дин/с $\times$ см $^{-5}$ ) и их взаимоотношение при гестозе на фоне НЦД и НЭС (основная группа).

Б. Церулоплазмин (мг/100мл), ОПСС (дин/с $\times$ см $^{-5}$ ) и их взаимоотношение при гестозе на фоне НЦД и НЭС (основная группа).

Полученные корреляционные взаимоотношения изучаемых показателей при неосложненной беременности, «чистых» и сочетанных формах гестозов свидетельствуют о состоянии периферической гемодинамики и процессов ПОЛ, как единого патогенетического звена в развитии гестоза и следовательно, подтверждают патогенетически обоснованный метод профилактики тяжелых форм применением диеты с природными антиоксидантами.

При изучении почечного кровотока оказалось, что у здоровых женщин

с увеличением срока беременности индекс резистентности (IR) в почечных артериях и их внутрипочечных ветвях снижался ( $p < 0,05$ ). При «чистой» форме гестоза IR увеличивался уже в 21-24 недели и первоначально в дуговых артериях, что соответствовало доклинической стадии гестоза. Более выражено снижение кровотока в почках при гестозе на фоне хронического пиелонефрита. В группе сравнения IR в почечных артериях и их внутрипочечных ветвях был выше, чем в основной ( $p < 0,05$ ).

В исследованиях Пожидаева В.В. (1999) показано, что при гестозе на фоне хронического пиелонефрита снижение почечного кровотока более значительное, чем при другой экстрагенитальной патологии, на фоне которой развился гестоз, в том числе НЦД и НЭС. Несмотря на это, применение природных антиоксидантов у женщин с хроническим пиелонефритом было эффективным в профилактике тяжелых форм гестоза. Несколько другая ситуация при гестозах на фоне НЦД и НЭС, состояние почечной гемодинамики на фоне применения природных антиоксидантов достоверно не отличалось от женщин, которые их не принимали. Это свидетельствует о роли других патогенетических звеньев в развитии гестоза на фоне НЭС. При этой патологии имеет значение увеличение вязкости крови и нарушение реологических свойств в связи с гиперхолестеринемией (Протопопова Н.В., Колесникова Л.И., 1999; Расуль-Заде Ю.Г., Шехтман М.М., 1996).

Таким образом, применение диеты с природными антиоксидантами с первого триместра беременности, в комплексе общепринятых мероприятий профилактики гестоза в группе повышенного риска по развитию этого осложнения, адекватное и своевременное лечение и родоразрешение беременных с гестозом, позволили снизить частоту тяжелых форм гестозов в 2 раза, преждевременных родов при гестозах в 1,8 раза, задержки внутриутробного развития плода в 2,5 раза в сравнении с беременными, не получавшими диету с природными антиоксидантами. Перинатальной смертности в основной группе не было, в группе сравнения она составила 28,1 на 1000 новорожденных.

## ВЫВОДЫ.

1. У беременных женщин, применявших диету с природными антиоксидантами с первого триместра (основная группа), частота железодефицитной анемии в 1,5 раза, задержки внутриутробного развития плода в 2,5 раза, патологического количества околоплодных вод в 2,3 раза меньше, чем у не применявших (группа сравнения). Гестоз средней и тяжелой степени составил в основной группе 7,7%, в группе сравнения 18,8%, до 27 недель гестоз выявлен у 21,5% и у 43,7% беременных соответственно. Частота осложнений в родах в 1,2 раза выше в группе сравнения.
2. Содержание общего белка в крови у здоровых беременных и группы риска по развитию гестоза в основной группе и в группе сравнения по триместрам беременности значительно не отличалось ( $p > 0,05$ ). При «чистой» форме гестоза, на фоне НЦД и НЭС снижение белка произошло в третьем триместре только в группе сравнения, на фоне хронического

пиелонефрита – в обеих группах, но в группе сравнения уровень общего белка достоверно ниже, чем в основной, что свидетельствует о положительном влиянии рекомендуемой диеты на общее содержание белков в сыворотке крови.

3. Применение диеты с природными антиоксидантами здоровыми женщинами с неосложненной беременностью и беременными с экстрагенитальными заболеваниями сопровождалось антиоксидантным эффектом, проявившимся более низким содержанием продуктов ПОЛ (МДА и ДК) в крови беременных основной группы по отношению к группе сравнения на протяжении гестации. На антиоксидантный эффект рекомендуемой диеты также указывает более высокое содержание антиоксидантов – витамина Е и церулоплазмينا в крови беременных основной группы, отмечаемое в отдельные сроки беременности в отдельных исследованных подгруппах.
4. У здоровых женщин с неосложненной беременностью в основной группе и в группе сравнения ИР в почечных артериях снижается. При «чистой» форме гестоза ИР в дуговых артериях в 21-24 и в 28-40 недель ниже в основной группе относительно группы сравнения ( $p < 0,05$ ). При гестозе на фоне хронического пиелонефрита снижение кровотока в внутрпочечных артериях отмечается с 21-24 недели и до срока родов, причем более выражено в группе сравнения ( $p < 0,05$ ), что соответствует степени тяжести гестоза и свидетельствует о более эффективной профилактике тяжелых форм в основной группе.
5. При неосложненной беременности прямая корреляционная связь между ДК и ОПСС в третьем триместре становится более сильной, чем во втором ( $r = 0,65$  и  $r = 0,32$  соответственно), между ОПСС, витамином Е и ЦП – отрицательная связь ослабевает. При гестозах коэффициент корреляции между ОПСС и ДК, витамином Е, ЦП возрастает, но наиболее сильно в группе сравнения, что соответствует увеличению числа тяжелых форм гестоза и свидетельствует о патогенетически обоснованном применении природных антиоксидантов в профилактике тяжелых форм гестозов.
6. Применение диеты с природными антиоксидантами с первого триместра беременности в комплексе профилактических мероприятий, адекватное и своевременное лечение гестоза, выбор срока и метода родоразрешения, позволили снизить частоту тяжелых форм гестоза в 2 раза, преждевременных родов у беременных с гестозом в 1,8 раза, исключить перинатальную смертность в сравнении с беременными, не получавшими рекомендуемую диету.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. С целью восстановления содержания белка в сыворотке крови у беременных женщин с гестозом, предупреждения активации процессов ПОЛ и развития тяжелых форм гестозов рекомендуем беременным женщинам применение диеты с природными антиоксидантами (соевое молоко, сыр тофу, питательные коктейли «Жемчужина», «Доктор

Сойер»), содержащие белки с высокой биологической ценностью и комплексы витаминов – антиоксидантов (Е, С, каротины).

2. Применение диеты с природными антиоксидантами является эффективным в профилактике железодефицитной анемии у беременных женщин, хронической плацентарной недостаточности и задержки внутриутробного развития плода.
3. Профилактическое применение природных антиоксидантов у женщин группы риска по развитию гестоза следует начинать с первого триместра беременности.
4. В комплексную терапию доклинической стадии, гестоза легкой и средней степени тяжести рекомендуем применить диету с природными антиоксидантами, что способствует повышению эффективности терапии и снижению степени тяжести гестоза.
5. Схема рекомендуемой диеты: соевое молоко или питательные соевые коктейли 250 мл, сыр тофу 100 граммов в день.

Содержание макроэлементов и калорийность соевых продуктов согласно предлагаемой схеме.

Компоненты	Тофу	Соевое молоко
Белки, г	14,0	9,5
Жиры, г	8,7	5,75
Углеводы, г	2,8	3,5
Минеральные вещества, %	0,38	0,625
Энергетическая ценность, ккал	127	106,5

#### Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Быстрицкая Т.С., Близнок Е.А., Мелахова Т.А., Судаков А.Г., Мирлас М.Ф., Колейчик Л.А., Найденова И.И., Можарова О.А, Дуянова О.П. Течение и исходы беременности у женщин с хроническим пиелонефритом // Современные аспекты диагностики, лечения и профилактики заболеваний человека: Юбилейный сборник научных трудов, посвященных 50-летию Амурской государственной медицинской академии. – Благовещенск. 2002. – Т. 12. – С. 122-126.
2. Быстрицкая Т.С., Дуянова О.П., Бородин Е.А., Мирлас М.Ф. О профилактике тяжелых форм гестозов // Материалы V Российского форума «Мать и дитя»: Тез. докл. – М., 2003. – С. 40-41.
3. Быстрицкая Т.С., Зарицкая Э.Н., Путинцева О.Г., Марущенко В.И., Козаева Т.З., Дуянова О.П., Голубцова И.В. Динамика физического и полового развития девочек Амурской области // Современные профилактические, диагностические и терапевтические технологии в клинике детской гинекологии: Сб. науч. тр. IV Всероссийской конференции по детской и подростковой гинекологии. – М., 2000. – С. 17.

4. Дуянова О.П. Продукты сои в профилактике гестозов у беременных // Стендовый доклад на третьей региональной научно-практической конференции «Молодежь XXI века». – Благовещенск, 2002.
5. Дуянова О.П. Профилактика гестоза у беременных группы риска продуктами сои // Молодежь XXI века: шаг в будущее: Тезисы докладов 3-й региональной научной конференции. – Благовещенск, 2002. – С. 109-110.
6. Дуянова О.П. Состояние почечной гемодинамики у беременных групп повышенного риска по развитию гестоза // Молодежь XXI века: шаг в будущее: Тезисы докладов 2-й межвузовской научно-практической конференции. – Благовещенск, 2001. – С. 101.
7. Дуянова О.П., Быстрицкая Т.С., Бородин Е.А. Способ профилактики гестоза у беременных // Заявка на изобретение № 2002130219/14(031774) приоритет от 10.11.2002.
8. Дуянова О.П., Быстрицкая Т.С., Шаршова О.А., Бородин Е.А. Влияние продуктов из сои на течение беременности, родов и состояние плода // X Российско-японский симпозиум: Тез. докл. – Якутск, 2003. – С. 385-386.
9. Melachova T.A., Bystriskaya T.S., Palchik E.A., Duyanova O.P. Degree of risks of Intrauterine Infection in pregnant women with Chronical Pyelonephritis // Abstracts VIII Russia-Japan medical symposium. – Blagoveshchensk, 2000. – P. 185.

Дуянова Ольга Петровна  
(Россия)

### **Гестоз. Профилактика тяжелых форм**

Обоснована патогенетическая комплексная профилактика тяжелых форм гестоза, включающая диету с природными антиоксидантами. Получены данные о влиянии природных антиоксидантов на увеличение содержания общего белка, снижение содержания продуктов перекисного окисления липидов и увеличение некоторых компонентов антиоксидантной системы (витамин Е, церулоплазмин), а также на улучшение почечного кровотока при гестозах у соматически здоровых женщин и с экстрагенитальными заболеваниями. Выявлены корреляционные взаимоотношения между содержанием в крови продуктов перекисного окисления липидов (дненовые коньюгаты) и антиоксидантной системы (витамин Е, церулоплазмин) и общим периферическим сосудистым сопротивлением, как одним из звеньев формирования гестоза. Применение диеты с природными антиоксидантами с первого триместра беременности эффективно в профилактике тяжелых форм гестоза, железодефицитной анемии у беременных, хронической плацентарной недостаточности и задержки внутриутробного роста плода.

Duyanova Olga Petrovna  
(Russia)

### **Gestosis. Prophylactic measures of serious forms**

There has been grounded patogenetical complex of prophylactic measures of serious forms of gestosis, including a diet of natural antioxidants. We're got certain data about the influence of natural antioxidants on the increase of crude protein, the decrease of the products of peroxide oxidation of lipids and increase of components of antioxidation system (vitamine E, ceruloplasmin), the improvement of kidney blood flow. Somatically healthy women and women with extragenital diseases observed these changes. We found the correlation between the amount of the products of peroxide oxidation of lipids (dienal conjugates), antioxidation system (vitamine E, ceruloplasmin) and total peripheral vascular resistance as one of the elements of gestosisformation. The diet with natural antioxidants during pregnancy is effective in prophylactic measures of serious forms of chronic placental insufficiency and intrauterine growth retardation of the fetus.