

На правах рукописи

**КУРМАНАЛИЕВА ЗАМИРА БЕЙШЕКЕЕВНА**

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ  
НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН НА  
ФОНЕ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ**

14.00.16. – патологическая физиология

14.00.01. – акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

г.Бишкек – 2007 год

Работа выполнена на кафедре фундаментальных медико-биологических дисциплин Кыргызско -Российского Славянского Университета, в клиническом родильном доме Национального госпиталя Министерства здравоохранения Кыргызской Республики и Городском перинатальном центре г. Бишкек.

**Научные руководители:** доктор мед.наук, профессор А.О. Атыканов  
доктор мед.наук, профессор Н.Р. Керимова

**Официальные оппоненты:** доктор мед.наук, профессор Р.Р.Тухватшиев  
доктор мед.наук, профессор М.С.Мусуралиев

**Ведущая организация:** (Санкт-Петербургская военно-медицинская академия).

Защита диссертации состоится «14» 11 2007 г. в \_\_\_\_\_ часов.

На заседании диссертационного совета (К730.001.04) при Кыргызско-Российском Славянском Университете по адресу: 720000, Кыргызской Республики, г. Бишкек, ул. Киевская 44, КРСУ.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке КРСУ

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 200\_\_ г.

Ученый секретарь диссертационного совета:  
КМИ Доцент Гуревич Т.Ц.



## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

В настоящее время невынашивание беременности (НБ) ранних сроков является самой частой причиной осложнения беременности в I триместре и составляет по разным авторам 15-20% всех беременностей (Кулаков В.И., Сидельникова В.М., 1996; Сидельникова В.М. 1996; Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н., Плужникова Т.А. 2002; Ablin R.S. 1996).

Нередко это осложнение повторяется при каждой последующей беременности, являясь привычным. Помимо акушерско-гинекологической проблемы, НБ носит и социальный аспект, т.к. в супружеских парах зачастую возникает ситуация хронического стресса, которая нередко приводит к внутрисемейным конфликтам и распаду семьи (Дуда В.И., Якутовская С.М., 1998; Миронова Д.А. 1996; Фролова О.Г. и др. 1996).

За последние годы не прослеживается тенденция к снижению процента НБ и связано это с различными причинами, такими как гормональные расстройства, инфекционные факторы, генетические и иммунопатологические причины. Одной из наиболее распространенных причин НБ в ранние сроки является развитие антифосфолипидного синдрома (АФС), вследствие появления в крови антифосфолипидных аутоантител и нарушения в системе гемостаза с развитием тромбоза плацентарных сосудов (Аржанова О.Н., Шляхтенко Т.Н., Сельков С. А и др. 2002; Баркаган З.С., Момот А.П., 1995; Шаповалова Е.А., 2001; Geis W., 2001), с возможной гибелью плода, выкидышем, отслойкой плаценты и др. В популяции женщин с привычным НБ частота выявления антифосфолипидных антител составляет 50%, причем без проведения лечения гибель плода происходит у 95% женщин. Кроме того, частой причиной привычного невынашивания является недиагностированный аутоиммунный процесс (Баркаган З.С. 1995., Баркаган З.С., Момот А.П., 1995).

В то же время в этиологии большинства аутоиммунных процессов ведущая роль отводится инфекционным факторам, в частности вирусной инфекции, а неблагоприятные факторы (**переохлаждение, стресс, интоксикации, сопутствующие острые заболевания, применение антимикотических препаратов, оперативные вмешательства**) могут нарушить равновесие между вирусом и защитным иммунологическим механизмом и спровоцировать активацию эндогенной вирусной инфекции с тяжелыми последствиями для матери и плода. При НБ был установлен высокий риск вертикальной передачи вирусов, в частности вирусов герпеса, которые при НБ обнаруживаются в 4-8 раз чаще (Арестова И.М., 1993; Бодяжина В.И., 1988; Владимирова Н.Ю., Когут Е.П., Наговицина Е.Б. и др., 1997; Давлятова Н.Р., 1989; Коломиец Н.Д., Коломиец А.Г., Малевич Ю.К., 1984; Сметник В.П., Марченко Л.А., Сидорова И.С., 1998).

Наибольшая инфицированность регистрируется у женщин с угрожающим выкидышем (66%) и самопроизвольным абортom (47,3%). У пациенток с генитальным герпесом показано наличие иммунодефицитного состояния, сопровождающегося угнетением функциональной активности иммунокомпетентных

клеток и клеток моноцито-макрофагального ряда (Брызжикова Т.С. 1995., Никонов А.П., 1997).

Генитальный герпес (ГС) представляет значительную опасность для репродуктивного здоровья женщин, поскольку тяжелое течение заболевания, частые рецидивы инфекции могут привести к анатомическим изменениям в трубах, яичниках, матке с последующим бесплодием, внутриутробному заражению плода, причиной постнатальных заболеваний (Зайдиева З.С., 1998.; Малевич Ю.К., Коломиец А.Г., Русак О.В., 1989).

Для оценки этиопатогенетических аспектов, разработки прогностических критериев при НБ существующие методы диагностики уже недостаточны и возникла настоятельная необходимость в дополнительных методах исследования. С этих позиций представляется перспективным изучение физических свойств биологических жидкостей при различных патологических состояниях. Тесты кинетики структурообразования при сравнении с гемостазиологическими данными имеют преимущества в качестве достоверного, опережающего критерия (Амян М.И., 1998; Керимова Н.Р., 1998, 2000). Статический уровень в кинетике структурообразования может рассматриваться в качестве лимитирующего критерия проводимой терапии, уровня положительных метаболических трансформаций.

Важную роль в патогенезе вирусной инфекции играет тканевая гипоксия. Попадая в организм, вирусы становятся индуктором последней в антенатальном периоде, а затем и в постнатальном. С одной стороны, гипоксия может быть причиной повышения интенсивности вирусной репликации в организме плода, с другой – сама вирусная инфекция может индуцировать и/или усугублять тканевую гипоксию.

Во многом тканевая гипоксия связана с процессами свободно-радикального перекисного окисления липидов (ПОЛ), выступающим в качестве основной причины деструкции клеточных мембран и системой антиоксидантной защиты (АОЗ) (Барабой В.А., Брекман И.И., Голотин В.Г. и др., 1992; Бурлакова Е.Б., Архипова Г.В., Голощанов А.Н. и др., 1982; Гринштейн Ю.И., 1995; Малышев В.В., Васильева Л.С., Белогоров С.Б. и др., 1995; Тухватшин Р.Р., Джуманалиева А.С., 1997; Яковлев В.М., Терновой В.А., Михайлов И.В., 1992; Hochachka P.W., Clark C.M., Brown W.D. e.a., 1994). Однако работ, посвященных изучению данных процессов при НБ, в доступной литературе практически отсутствуют, что и обусловило необходимость данных исследований.

### **Цель исследования**

Установить связь невынашивания беременности с наличием у женщины с ГИ и изучить возможность использования тестов структурообразования, процессов ПОЛ и системы АОЗ в крови для прогноза течения беременности.

### **Задачи исследования**

1. Изучить особенности клинического течения привычного НБ и на фоне ГИ.
2. Оценить показатели структурообразования сыворотки крови (СК), у женщин с НБ в ранние сроки и на фоне ГИ.
3. Оценить показатели процессов ПОЛ и системы АОЗ в плазме крови у здоровых женщин, у женщин с НБ в ранние сроки и на фоне ГИ.

4. Оценить прогностическую значимость тестов структурообразования, показателей процессов ПОЛ и системы АОЗ в крови у женщин при НБ и на фоне ГИ.

#### **Научная новизна**

- Впервые изучены особенности процессов структурообразования, ПОЛ и системы АОЗ в крови у женщин с НБ и на фоне хронической и персистирующей формы ГИ.

- Впервые доказана роль процессов ПОЛ и системы АОЗ в патогенезе НБ и на фоне ГИ.

- Определена прогностическая значимость тестов структурообразования, процессов ПОЛ и системы АОЗ в НБ и на фоне ГИ.

- Впервые доказано отсутствие влияния хронического носительства ГИ на клеточный метаболизм и процессы структурообразования СК.

- Впервые при НБ на фоне ГИ научно обоснованы объективные, диагностические критерии выраженности нарушений метаболической адаптации по тестам структурообразования в крови, исследованы его дифференциально-диагностические и прогностические возможности для оценки степени риска перинатальных исходов, целесообразности пролонгирования беременности.

- Доказано, что персистирующий характер ГИ является предиктором аутоиммунных нарушений, реализующихся развитием АФС.

- Впервые определена степень риска НБ на фоне ГИ, основанные на определении индекса структурной альтерации (ИСА) и индекса оксидативного стресса (ИОС).

#### **Практическая значимость**

Предложены прогностические критерии невынашивания беременности у женщин на фоне персистирующей ГИ на основе тестов структурообразования, процессов ПОЛ и системы АОЗ в крови.

- Разработанная шкала ранжирования показателей процессов ПОЛ, системы АОЗ в плазме крови и индекса оксидативного стресса позволяют объективизировать оценку сдвигов метаболических нарушений на клеточном уровне.

- Использование шкалы ранжирования признаков кинетики структурообразования и ИСА позволяют объективизировать состояние метаболической адаптации на уровне надмолекулярных взаимодействий и оценить степень риска перинатальных исходов.

- Определение группы риска перинатальной патологии позволяет оптимизировать антенатальный уход у женщин с невынашиванием беременности на фоне ГИ путем индивидуализации наблюдения и определения уровня оказания медицинской помощи.

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

1. Альтерация структурообразования в крови, является облигатным патологическим феноменом, сопутствующим НБ у женщин с персистирующим течением ГИ.

2. Феномен структурообразования является лабильным маркером изменений в метаболической адаптации беременной, кинетика структурообразования имеет

партикулярные дифференциально-диагностические отличия, характерные для персистирующего течения ГИ у женщин с угрозой НБ.

3. Динамический анализ кинетики структурообразования показателей ПОЛ, АОЗ в крови у женщин с ГИ является валидным, уточняющим компонентом оценки метаболической адаптации, определения целесообразности пролонгирования беременности и обоснования оптимальных сроков родоразрешения.

#### **Внедрение полученных результатов**

Результаты исследования внедрены в практику работы Клинического Родильного дома Национального госпиталя Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, кафедры акушерства и гинекологии Кыргызского Государственного Медицинского Института Переподготовки и Повышения Квалификации (КГМИ П и ПК), Городского перинатального центра г. Бишкек.

#### **Апробация диссертации**

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на международной научно-практической конференции «Современная медицина на рубеже XX-XXI веков» (Бишкек, 2000); на кафедральном совещании КГМИ П и ПК (2001), Международной научно-практической конференции «Репродуктивное здоровье и латентные инфекции» (Бишкек 2001); Республиканской научно-практической конференции «Сотрудничество медиков России и Кыргызстана в период Великой Отечественной войны и в последующие годы» (Бишкек, 2005).

#### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 5 научных работ.

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 121 странице, состоит из введения, литературного обзора, трех глав собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 10 таблицами, 5 рисунками, 5 фотографиями и 1 схемой. Библиография включает 191 источников, в том числе 132 отечественных и 59 работ иностранных авторов.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

Исследования проводились на кафедре фундаментальных медико-биологических дисциплин Кыргызско-Российского Славянского Университета, в клиническом родильном доме национального госпиталя Министерства здравоохранения и Городском перинатальном центре.

Для реализации поставленных задач нами обследовано 170 женщин, находящихся на стационарном лечении по поводу угрозы прерывания беременности в I и II триместрах (до 22 недель).

Клинико-лабораторные методы исследования включали в себя анамнез, осмотр, исследования гормонов: эстрадиол, плацентарный лактоген (ПЛ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), прогестерон, тестостерон, дегидроэпиандростендиона сульфат (ДГЭАС), тиреотропный гормон (ТТГ) и исследования на наличие вируса простого герпеса

(ВПГ), цитомегаловируса (ЦМВ), токсоплазмоза. 70 пациенток были исключены из исследования, согласно критериям включения и исключения, поскольку у них был установлен гормональный генез невынашивания (п=47), наличие ЦМВ (п=18), истмико-цервикальная недостаточность (п=3) и у 2-х пациенток наличие токсоплазмоза.

В ходе скринингового исследования определились контрольная и основная группы, которые в последующем были более углубленно обследованы на наличие инфекции, передающейся половым путем (микоплазмоз, гарднереллез, уреаплазмоз, кандидоз), АФС, состояние процессов ПОЛ, системы АОЗ, структурообразования крови.

Основной контингент наблюдения составили 100 женщин, из них в последующем было сформировано 2 группы:

- основная – 72 женщин с НБ, имеющим ВПГ, причем эта группа в последующем подразделилась: 28 (38,9%) женщин с острым течением ГИ, 44 (61%) женщин с хроническим вирусносительством;
- контрольная группа – 28 пациенток с НБ без наличия ГИ.

**Данное исследование представлено двумя последовательными этапами:**

I этап – скрининговое обследование для формирования клинических групп;

II этап – исследование процессов структурообразования сыворотки крови, клеточного метаболизма и особенностей течения беременности у женщин на фоне ГИ.

**Для реализации поставленных задач нами использовались следующие методы исследования:**

- Общепринятые клинико-функциональные;
- Унифицированные гемостатические и биохимические исследования крови;
- Определение гормонального статуса в плазме крови методом твердофазного иммуноферментного анализа наборами реагентов фирмы «Алкор-Био» (Россия) с использованием фотометрического анализатора «Мультискан»;
- Определение вирусных инфекций в плазме крови диагностическими иммуноферментными тест-системами фирмы «Вектор-Бест» (Россия) с использованием фотометрического анализатора «Мультискан»;
- Определение содержания продуктов ПОЛ в плазме крови проводили спектрофотометрическим методом (Гаврилов В.Б.; Мешкорудная М.И. 1983);
- Определения активности каталазы в плазме крови проводили спектрофотометрическим методом (Королюк М.А.; Иванова Л.И.; Майорова И.Г. и др. 1988);
- Определение концентрации среднемолекулярных пептидов (СМП) в плазме крови проводили спектрофотометрическим методом (Гаврилян И.Б.; Лунатова В.И. 1984);
- Определение содержания общих антиоксидантов в плазме крови проводили методом ИФА на анализаторе «Мультискан» наборами фирмы «Randox» (Англия);
- Определение антител к фосфолипидам плазмы крови осуществлялось методом ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA);

- Структурно-оптические свойства крови определялись методом рефрактометрии, спектрофотометрии и поляризационной микроскопии при скрещенных поляроидах.

Исходы беременности изучались на основании клинического анализа перинатальных исходов.

**Уровень доказательности научных исследований базировался на:**

- четко определенном дизайне исследования;
- качестве методологических подходов.

**Группы пациентов сопоставимы и однородны:**

- по возрасту;
- по наличию основного заболевания;
- по месту проживания.

Группы пациентов репрезентативны.

Материал обработан методом вариационной статистики на персональном компьютере PC Pentium 100/16 Mb RAM/1,3 Mb HDD в электронных таблицах Microsoft Exel 7,0 MS-Windows 95 с использованием пакета статистической программы «Statistica».

Для определения чувствительности и специфичности методов использована специальная методика Флетгера Ф. (1998). Принцип определения этих показателей представлен в следующих формулах:  $Se = a/(a + c)$ , где Se-чувствительность;  $Sp = d/(b+d)$ , где Sp – специфичность; + (negative predictive value) – прогностическая ценность положительного результата теста;  $+PV = a/(a+b)$ ;  $-PV$  (positive predictive value) – прогностическая ценность отрицательного результата теста;  $-PV = c/(c+d)$ .

Качество признака	Основная группа	Контрольная группа	Всего
Положительное состояние, есть	A	B	a + b
Положительное состояние, нет	C	D	c + d
Всего	A + c	B + d	N = a + b + c + d

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика обследованных женщин с НБ показала, что по оценке семейного положения, по возрасту, социальному положению, репродуктивному анамнезу выраженных отличий между двумя группами не обнаружена. У женщин как основной, так и контрольной групп беременность протекала на неблагоприятном фоне, обусловленной высокой соматической заболеваемостью, у женщин встречались такие заболевания как гипертоническая болезнь (у 2/7,2% женщин контрольной группы, у 6/8,3% – основной группы), заболевания мочевыделительной системы (3/10,7% и 7/9,7% соответственно), хронические заболевания легких (1/3,6% и 2/2,8% соответственно), желудочно-кишечного тракта (3/10,7% и 8/11,1% соответственно).

У 6/21,4% пациенток контрольной группы имелись указания на ранее проведенные оперативные вмешательства (7,2% – аппендэктомия, 7,2% – по поводу внематочной беременности, 7,2% – кесарево сечение).

В основной группе у 3/4,2% имелась аппендэктомия, у 1/1,4% холецистэктомия, у 6/8,3% – кесарево сечение, у 1/1,4% – кистэктомия.

При анализе репродуктивного анамнеза выявлено, что 10 (35,7%) пациенток контрольной группы были первобеременными, 18 (64,2%) – повторнобеременными, при чем из них 7 (35,9%) – имели роды, 6 (33,3%) – самопроизвольное прерывание беременности, 2 (11 %) – неразвивающуюся беременность, у 7 (38,9%) – медицинское прерывание беременности.

У женщин основной группы 24 (33,3%) были первобеременными, 48 (67,7%) – повторнобеременными, из которых у 26 (54,4%) – самопроизвольное прерывание беременности, у 6 (12,5%) – неразвивающаяся беременность, у 18 (37,5%) – медицинское прерывание беременности.

У 71,4% женщин контрольной группы и у 88,8% основной, имелась инфекция урогенитального тракта.

У 18 (64%) из 28 женщин основной группы отмечалась клиническая манифестация герпеса, появление пузырьковых высыпаний, чувство жжения, субфебрильная температура. 57% пациенток этой группы отмечали, что герпетические высыпания чаще появлялись на губах, крыльях носа и сопровождали вирусную инфекцию. Во время данной беременности лишь у 12 (42%) женщин отмечалось клиническая манифестация герпеса.

Женщины с хроническим носительством ГИ по клинической симптоматике фактически не отличались от группы женщин с острым течением герпеса.

Исследования на наличие АФС показали, что у женщин контрольной группы и группы с хроническим носительством ВПГ не было выявлено диагностически значимых титров. У 27,2% пациенток с острым течением ГИ были выявлены антитела к фосфолипидам, и именно эти женщины имели отягощенный акушерский анамнез: самопроизвольные выкидыши – 17,9%; неразвивающиеся беременности – 14,3%; тяжелую преэклампсию – 10,7%.

В основной группе женщин беременность завершилась родоразрешением у 86,1%, в контрольной – 89,2%. В основной группе беременность завершилась через естественные родовые пути у 88,7%, в группе контроля – у 92%. Оперативные родоразрешения, путем операции кесарево сечение в контрольной группе произведено у 8,3% женщин, в основной – у 19,9%. Родоразрешение при доношенном сроке в основной группе наблюдалось у 79% женщин, тогда как в контрольной у 91,7%, процент преждевременных родов соответственно составил 21% и 12%. В группе женщин с персистирующим характером ГИ, родоразрешение в срок было у 72,7% пациенток, с хроническим носительством у 82,5%, процент преждевременных родов в группе с персистирующей ГИ отмечался у 27,2%, с хроническим носительством у 17,5%.

Исходы данной беременности в основной группе были следующими: у 10 (13,4%) беременность завершилась прерыванием беременности в первой ее половине, из них, у 2 (2,8%) была неразвивающаяся беременность, у 2 (2,8%) наступила антенатальная гибель плода. В контрольной группе беременность

завершилась самопроизвольным прерыванием у 3 (10,7%) пациенток, случаев антенатальной гибели плода и неразвивающейся беременности не наблюдалось.

Исследования процессов структурообразования в СК у женщин с НБ и на фоне ГИ показали, что особенности процессов структурообразования в контрольной группе практически идентичны процессам при физиологическом течении беременности, описанным в работе Н.Р. Керимовой (2000), т.е. несмотря на клинику угрозы прерывания беременности, процессы структурообразования СК не потеряли фазовой последовательности. Образцы СК *ex tempore* представлены изофазой темного фона, процессы структурообразования зафиксированы при 3-часовой тепловой экспозиции при температуре 37 градусов С и представлены сферолитами и бороздками до 2-3 в поле зрения. Единичные домены появляются при 24-часовой тепловой экспозиции образца СК, диаметром не более 10,9 мкм по 2-3 в каждом поле зрения и не имеют тенденции к слиянию, увеличивается количество сферолитов и бороздок до 3-4 в поле зрения.

Показатель преломления СК – в пределах 1,35-1,352 ед.опт.пл., суммарная площадь оптически выявленных структур находится в пределах 0,62-0,7 ед.опт.пл.

Процессы структурообразования СК у женщин с хронической ГИ также не потеряли фазовой последовательности, при 3-часовой тепловой экспозиции образуются единичные сферолиты, бороздки. Единичные домены появляются при 24-часовой тепловой экспозиции и не имеют тенденцию к слиянию с последующей тенденцией к инверсии процесса.

Более значительные изменения процессов структурообразования СК зафиксированы у женщин с НБ на фоне обострения ГИ. Так, исходная картина *ex tempore* показывала отсутствие процесса структурообразования, при 3-часовой тепловой экспозиции эти процессы не имеют отличий от женщин контрольной группы, тогда как при 24-часовой экспозиции нарушается фазовая последовательность, а именно, определялось большое количество текстур, сферолиты и бороздки по 5-6 в поле зрения, крупные и мелкие домены диаметром от 10,9 до 15,75 мкм, присутствовали разнообразные формы кристаллов диаметром менее 15,3 мкм, характерные для жидкокристаллической фазы. Показатель преломления СК прогрессивно снижался, достигая 1,34 ед.опт.пл. и менее, тогда как суммарная площадь оптически чувствительных структур превышала 0,9 ед.опт.пл. Вся это говорит о метаболической дезадаптации на фоне ГИ на уровне надмолекулярных взаимодействий.

Для освещения патологических и патофизиологических механизмов НБ у женщин отправной системой может служить определение в крови процессов ПОЛ и системы АОЗ, в силу их универсального биологического значения в организме человека, чутко реагирующего на малейшие изменения гомеостаза.

Наши исследования показали, что у женщин контрольной группы и основной группы с хроническим носительством ВПГ наблюдалась выраженная интенсификация процессов липоперекисления (таблица 1). Содержание ГПЛ увеличивается почти в 3 раза, концентрация ДК повышается более чем в 10 раз, что при незначимом изменении содержания НЛ приводит к повышению величины ОИ ( $P < 0,01$ ). У женщин основной группы с острым течением ГИ эта тенденция становится еще более выраженной.

Таблица 1

**Показатели процессов ПОЛ в плазме крови у женщин с НБ и на фоне ГИ**

Анализируемые группы женщин	Статистические показатели	Анализируемые показатели процессов ПОЛ в плазме крови			
		НЛ ед.оп. пл/мл	ГПЛ ед.оп. пл/мл	ДК ед.оп. пл/мл	ОИ
1. Группа здоровых женщин n=15	M	1,374	0,537	0,066	0,369
	±m	0,143	0,083	0,011	0,069
2. Контрольная группа (женщины с НБ без носительства ВПГ) n=28	M	1,657	1,41	0,836	0,837
	±m	0,134	0,112	0,087	0,031
	P2-1	>0,05	<0,001	<0,001	<0,01
Основная группа женщины с НБ: 3. С хроническим носительством ВПГ n=44	M	1,584	1,392	0,801	0,811
	±m	0,128	0,121	0,064	0,04
	P3-1	>0,05	<0,001	<0,001	<0,01
	P3-2	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
4. С острым течением ВПГ n=28	M	1,504	1,574	0,917	1,079
	±m	0,127	0,109	0,077	0,028
	P4-1	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001
	P4-2	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
	P4-3	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Параллельно изменению интенсивности ПОЛ происходит изменение активности системы АОЗ (таблица 2). Снижается содержание в плазме крови как общих антиоксидантов ( $P < 0,05$ ), так и активности одного из ключевых ферментов АОЗ – каталазы ( $P < 0,05$ ).

Таблица 2

**Показатели системы АОЗ в плазме крови у женщин с НБ и на фоне ГИ**

Анализируемые группы женщин	Статистические показатели	Анализируемые показатели системы АОЗ в плазме крови		
		Антиоксиданты (общие) ммоль/л	Каталаза мкат/л	СМП Ед
1. Группа здоровых женщин n=15	M	1,83	22,35	0,221
	±m	0,122	1,03	0,028
2. Контрольная группа (женщины с НБ без носительства ВПГ) n=28	M	1,433	19,71	0,233
	±m	0,101	1,12	0,017
	P2-1	<0,05	<0,05	>0,05
Основная группа женщины с НБ: 3. С хроническим носительством ВПГ n=44	M	1,288	18,7	0,235
	±m	0,092	0,91	0,016
	P3-1	<0,01	<0,05	>0,05
	P3-2	>0,05	>0,05	>0,05
4. С острым течением ВПГ n=28	M	1,09	16,4	0,241
	±m	0,084	0,95	0,013
	P4-1	<0,01	<0,01	>0,05
	P4-2	<0,05	<0,05	>0,05
	P4-3	>0,05	>0,05	>0,05

У женщин основной группы с острым течением ГИ по сравнению с показателями АОЗ у здоровых женщин наблюдается более выраженное снижение содержания общих антиоксидантов, активности каталазы ( $P < 0,01$ ). Значимые изменения отмечаются также по сравнению с показателями контрольной группы ( $P < 0,05$ ).

Сравнительная динамика изменений активности ПОЛ и системы АОЗ в исследуемых группах женщин показывают, что при выраженной интенсификации процессов ПОЛ происходит в меньшей степени истощение АОЗ. Это свидетельствует об активизации компенсаторных механизмов организма к действию агентов, активизирующих свободно-радикальное липопереокисление, но содержание антиоксидантов при НБ недостаточно для поддержания гомеостаза, что приводит к истощению системы АОЗ, что будет способствовать обвальному росту процессов радикалообразования.

Эти процессы наглядно выражаются в группе женщин с НБ, вызванной обострением ГИ. О компенсаторном повышении антиокислительной активности у обследуемых женщин свидетельствует практически неизменное содержание СМП, которые обладают антиоксидантными свойствами, преимущественно направленными на аскорбат – зависимый ПОЛ. В результате взаимодействия антиоксидантов с продуктами ПОЛ происходит смещение биологического окисления в сторону преобладания неферментативного окисления над ферментативным. В результате снижения содержания антиоксидантов и выхода процессов ПОЛ из стационарного состояния происходит образование вторичных молекулярных продуктов ПОЛ, оказывающих системное повреждающее действие на клетку (*белки, тиоловые соединения, ДНК*). При этом происходит разобщение окислительного фосфорилирования митохондрий, дисбаланс клетки и активация лизосомальных ферментов, повышение концентрации натрия и кальция в цитоплазме, гидролиз фосфолипидов фосфолипазой с возникновением состояния апоптоза.

Одним из проявлений гибели клеток является нарушение передачи сигналов с адренорецепторов, утрате чувствительности аденилатциклазы к действию гормонов, в частности гормонов фетоплацентарного комплекса, гидролиз нуклеиновых кислот, меньший прирост внутриклеточной концентрации циклического аденозин-монофосфата, что приводит к снижению порога чувствительности рецепторов мембран и ведет к патологическому изменению клеточного функционирования с извращением ответной реакции со стороны иммунной системы и появлению аутоантител к фосфолипидам клеточных мембран. Накопление дериватов липоперекисей (*лейкотриены, тромбоксаны*) приводит к увеличению адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов, нарушению процессов свертывания крови и тромбозу плацентарных сосудов в процессе беременности. Эти процессы способствуют структурной альтерации биологических жидкостей и изменению их жидкокристаллического состояния. В конечном итоге, механизмы нарушения протекания беременности на фоне рецидивирующей ГИ приводят к конфликту в системе мать-плод и отторжению плода в результате самопроизвольного выкидыша или неразвивающейся беременности.

Разработанная в ходе исследования шкала ранжирования (таблица 3) к выявленным признакам полиморфизма и фазности структурообразования в модельных системах СК *ex tempore*, а также показатели ПОЛ и АОЗ плазмы крови позволит объективизировать степень метаболических нарушений у женщин с НБ и на фоне ГИ. При этом признаки, выявленные в качестве диагностических критериев для физиологического течения беременности или для здоровых женщин оценены в О условных единиц.

Таблица 3

**Шкала ранжирования признаков структурообразования в условных единицах в образцах СК *ex tempore***

Признаки структурообразования	Условные обозначения	Ранжирование признаков в условных единицах
Изофаза	ИФ	0
Мезофаза	МФ	1
Сферолиты и бороздки в поле зрения:	С, Б	
2 – 3		1
4 – 5		2
6 – 8		3
Количество доменов в поле зрения:	Д в п/зр	
1 – 2		1
3 – 4		2
4 – 6		3
Домены размеры по диаметру (мкм):	Дd	
≤10,9		1
>10,9<15,2		2
>15,2		3
Показатель преломления СК (ед.опт. пл.):	Пп	
1,352 – 1,350		0
1,349 – 1,347		1
1,346 – 1,345		2
<1,344		3
Суммарная площадь оптически выявляемых структур (ед. опт. пл.):	SΣ	
0,06 – 0,07		0
0,071 – 0,08		1
0,081 – 0,09		2
>0,09		3
Радиально-лучистые кристаллы в поле зрения (в п/зр):	РЛ	
Отсутствие		0
Единичные на всём поле просмотра		1
2 – 3		2
4 – 5		3
Радиально-лучистые кристаллы по d (мкм):	РЛd	
≤15,2		1
>15,2		2

Величины, находящиеся за пределами физиологических показателей, по мере нарастания признака обозначены в условно принятых единицах.

Ранжирование признаков структурообразования является обобщающим материалом выявленных частных признаков картины, которые даются в их количественном и качественном выражениях, приводятся условные обозначения признаков в виде их аббревиатур и ранжирование в условных единицах по принципу их выраженности.

Фоновая диагностическая ранжированная оценка степени тяжести метаболической дестабилизации уточняет показатель индекса структурной альтерации (ИСА), выведенный при анализе структурообразования по образцам СК *ex tempore* (таблица 4). Так показано, что при НБ с острым течением ГИ, этот показатель значительно превосходит (ИСА – 24) значение в сравниваемых группах (ИСА-14).

Таблица 4

**Фоновая диагностическая ранжированная оценка тяжести метаболической дезадаптации по индексу структурной альтерации (ИСА) крови**

Признаки структурообразования	Степень тяжести метаболической дезадаптации в условных единицах ранжирования		
	Контрольная группа, N=28	Группа с острым течением ГИ, N=28	Группа с хр. течением ГИ, N=44
ИФ	-	-	-
МФ	1	1	1
ТКФ	-	2	-
С/Б в п/зр	2	3	2
Д в п/зр	3	3	3
Дd	2	2	2
СГЛОБ	1	2	1
Д глоб.	1	2	1
Пп	1	2	1
SΣ	1	2	1
РЛ	1	2	1
РЛd	1	2	1
РЛСЛ	0	1	0
ИСА	14	24	14

Ранжированная оценка ИОС, под которым понимается соотношение процессов ПОЛ и АОЗ в обследуемых группах, показывает (таблица 5), что ИОС при НБ на фоне обострения ГИ на 50% превышала показатель в контрольной группе и в основной группе с хроническим носительством ВПГ.

**Ранжированная оценка индекса оксидативного стресса в плазме крови в обследуемых группах женщин**

Показатели ПОЛ и АОЗ в плазме крови	Индекс оксидативного стресса в условных единицах ранжирования в обследуемых группах женщин		
	Контрольная группа n=44	Основная группа	
		- с хроническим течением ГИ n=38	- с острым течением ГИ n=22
НЛ	1	1	1
ГПЛ	2	2	3
ДК	2	2	3
ОИ	2	2	3
Общие антиоксиданты	1	2	3
Каталаза	1	1	2
СМП	0	0	0
Индекс оксидативного стресса	9	10	15

Сопоставление ранжированных результатов ИОС с ИСА крови убедительно доказывает гипотезу касательно взаимосвязи между усугублением оксидативного стресса и нарушенной кинетики структурообразования в крови женщин с НБ и на фоне ГИ.

Нарушение в системе взаимосвязи процессов ПОЛ и АОЗ дестабилизирует состав липидного бислоя клеток, снижают его резистентность и эластичность на фоне увеличения его порозности. Патологический синергизм данных сдвигов искажает весь регистр функций и свойств клеточных мембран приводя в конечном итоге к истощению гомеостатического потенциала клетки. В силу тесных внутренних взаимодействий нарушения гомеостаза на микроуровне неизбежно приводит к метаболической дезадаптации организма и истощению компенсаторного резерва на макроуровне.

При появлении признаков метаболической дестабилизации на клеточном, интрамембранном уровне начинает фиксироваться феномен структурообразования, который в норме не фиксируется и с этих позиций может быть обоснованно отнесен к маркеру нарушенного метаболизма, и в качестве такового он должен обладать опережающей реактивностью.

## ВЫВОДЫ

1. У женщин с угрозой НБ беременность протекает на неблагоприятном соматическом фоне и отягощенном акушерском анамнезе, который характеризуется у женщин контрольной группы самопроизвольным прерыванием беременности – 33,3%, неразвивающейся беременностью – 11%, медицинским прерыванием беременности – 38,9%, высокой распространенностью УГИ – 71,4%. В основной группе эти показатели составили соответственно: 54,2%, 12,5%, 37,5% и 88,8%.

2. НБ у женщин с персистирующим течением ГИ в 15% обусловлено аутоиммунным процессом, который реализуется в 27,2% развитием АФС, который в

значительной степени отягощает течение, исходы беременности, антенатальное развитие плода и характеризуется самопроизвольными выкидышами (17,9%), неразвивающейся беременностью (14,3%), тяжелой преэклампсией (10,7%), преждевременными родами (27,2%).

3. У женщин с НБ и на фоне хронического носительства ГИ процессы структурообразования СК находятся в рамках физиологических колебаний, а на фоне персистирующей ГИ выявлены особенности структурообразования СК, свидетельствующие о нарушении метаболической адаптации на уровне надмолекулярных взаимодействий и характеризуются: нарушением фазовой последовательности процессов структурообразования, появлением твердокристаллического полиморфизма при 24-тепловой экспозиции, увеличением суммарной площади оптически активных структур и показателя преломления СК.

4. У женщин с НБ на фоне персистирующего течения ГИ, осложненного АФС процессы структурообразования СК характеризуются значительными нарушениями, свидетельствующими о срыве метаболической адаптации: исходное наличие жидкокристаллической фазы с быстрым переходом ее в твердокристаллическую через 3 часа тепловой экспозиции с типичным присутствием твердокристаллических структурных образований, повышение активности альтерации структур в виде увеличения диаметра радиально-лучистых кристаллов ( $d > 15,75$  мкм), их количества во всех полях зрения (5-6) и глобуляции доменов с тенденцией к трансформации в дендритные формы, суммарной площадью оптически активных структур более 1,344 ед.опт.пл.

5. Разработанная шкала оценки тяжести метаболической дезадаптации по оценке признаков структурообразования с определением ИСА выявила валидность теста структурообразования при определении группы перинатального риска: при ИСА = 14 – низкий риск, 24 – средний риск, 29 – высокий риск.

6. НБ и на фоне ГИ у женщин репродуктивного возраста характеризуется явлениями оксидативного стресса, определяемого по ИОС. При НБ без наличия в организме ВПГ ИОС составил 9, у женщин с хроническим течением – 10, а при остром течении ГИ – 15 условных единиц и обусловлено значительной активацией липопереокисления и угнетения системы АОЗ, что может явиться дополнительным критерием степени тяжести метаболических нарушений и исходов беременности.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Женщинам с угрозой НБ рекомендовано обследование на наличие антител класса иммуноглобулина М к ВПГ, как маркера острого течения ГИ.

Женщинам с угрозой НБ для оценки группы риска перинатальных исходов следует проводить исследование процессов структурообразования, ПОЛ и АОЗ в крови с последующей оценкой ИСА, ИОС. Женщинам с наличием среднего и высокого риска перинатальной патологии необходимо обеспечить специальный уход и наблюдение в учреждениях высокого уровня оказания медицинской помощи.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

УЗИ	- ультразвуковое исследование
ГСГ	- гистеросальпингография
СРО	- свободно-радикальное окисление
ПОЛ	- перекисное окисление липидов
АОС	- антиоксидантная система
АОЗ	- антиоксидантная защита
НЛ	- нейтральные липиды
ГПЛ	- гидроперекиси липидов
ОАО	- общие антиоксиданты
ДК	- диенкетоны
ОИ	- окислительный индекс
ФЛ	- фосфолипиды
СОД	- супероксиддисмутаза
АФС	- антифосфолипидный синдром
Б	- бороздки
Д	- домены
ед. опт. пл.	- единицы оптической плотности
ЖКФЛК	- жидкокристаллическая фаза липидного комплекса
К	- каталаза
Пп СК	- показатель преломления сыворотки крови
РЛ	- радиально-лучистые кристаллы
РЛсл.	- радиально-лучистые слоистые сферолиты
СК	- сыворотка крови
СРО	- свободнорадикальное окисление
С	- сферолиты
Sглоб	- площадь глобулятов
SΣ.	- суммарная площадь оптически активных структур
УГИ	- урогенитальная инфекция
ФПС	- фетоплацентарная система
ИСА	- индекс структурной альтерации
ИОС	- индекс оксидативного стресса
ГИ	- герпетическая инфекция
НБ	- невынашивание беременности

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

Атыканов А.О. Интенсивность перекисного окисления липидов и системы АОЗ в плазме крови у женщин с невынашиванием беременности: Репродуктивное здоровье и латентные инфекции / Курманалиева З.Б. // Сборник научных статей Международной научно-практической конференции. – Бишкек, 2001. – С. 94-98.

Орозалиева Б.К. Беременность и латентные инфекции: Репродуктивное здоровье и латентные инфекции / Шамурзаева Ж.А., Курманалиева З.Б. // Сборник научных статей Международной научно-практической конференции. – Бишкек, 2001. – С. 112-116.

Керимова Н.Р. Структурно-функциональное состояние компонентов периферической крови у беременных женщин с типичной формой генитального герпеса при проведении эндоваскулярного лазерного облучения крови и плазмафереза / Амян М.И., Атыканов А.О., Курманалиева З.Б. // Известия вузов. – Бишкек, 2005. – №1. – С. 34-37.

Тайлакова Е.С. Проблемы НБ в современных условиях: Физиология, морфология и патология человека и животных в условиях Кыргызстана / Керимова Н.Р., Бонецкий А.А., Курманалиева З.Б. // Сборник статей республиканской научно-практической конференции «Сотрудничество медиков России и Кыргызстана в период ВОВ и в последующие годы». Выпуск 5. – Бишкек, 2005. – С. 465-481.

Курманалиева З.Б. Перекисное окисление липидов и системы антиоксидантной защиты в плазме крови у женщин с невынашиванием беременности и на фоне герпетической инфекции / Атыканов А.О. // Вестник КРСУ. – №9. – С. 15-22 .