

УДК 618.39-021.3-07:159.923-058.823

© Л. Г. Назаренко, О. О. Бібік, І. Руміє Хані, 2013.

## ЕНЕРГОДЕФИЦИТ ЯК ПРИЧИННО ЗНАЧИМИЙ ФАКТОР НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ

**Л. Г. Назаренко, О. О. Бібік, І. Руміє Хані**

*Кафедра генетики та медицини плода (зав. – професор Л. Г. Назаренко), Харківська медична академія післядипломної освіти; Комунальний заклад охорони здоров'я «Міський клінічний пологовий будинок №6»; 61075, Україна, м. Харків, вул. Луї Пастера, 2; E-mail: Kh\_6\_pologovy@ukr.net*

### ENERGY DEFICIENCY AS A CAUSE OF THE IMPORTANCE OF FACTORS OF MISCARRIAGE

L. G. Nazarenko, O. O. Bibik, I. Rumie Hani

#### SUMMARY

We have studied the indicators of energy status (mitochondrial function) in women with recurrent and sporadic miscarriage in comparison with the case of presence of the syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia in these patients. It has been shown that the energy deficit (mitochondrial dysfunction) is a significant factor among the causes of miscarriage and a pathophysiological basis of the variants of this disease, which are traditionally considered idiopathic.

### ЭНЕРГОДЕФИЦИТ КАК ПРИЧИННО ЗНАЧИМЫЙ ФАКТОР НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Л. Г. Назаренко, О. О. Бибики, И. Румие Хани

#### РЕЗЮМЕ

Проведено исследование показателей энергетического статуса (митохондриальной функции) у женщин с привычным и спорадическим невынашиванием беременности в сопоставлении с наличием у них синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Показано, что энергодефицит (митохондриальная дисфункция) является причинно значимым фактором невынашивания и патофизиологической основой вариантов этой патологии, которые традиционно считаются идиопатическими.

**Ключові слова:** енергетичний дефіцит, вагітність, спонтанний аборт.

Невиношування вагітності (НВ) є одним із чутливих індикаторів суспільного здоров'я, адже, згідно до сучасних уявлень, дана патологія являє собою універсальну інтегровану відповідь організму жінки на будь-яке неблагополуччя в стані здоров'я вагітної, плода, навколишнього середовища і багатьох інших факторів [3]. Відсутність зниження частоти НВ, всупереч витрачуваним зусиллям на наукові дослідження з цієї проблематики, вказує на неподолані труднощі в розумінні цієї патології.

Розгляд сучасного стану проблеми НВ в соціально-демографічній площині дозволяє констатувати, що частота втрат вагітності відбиває популяційний феномен зниження рівня здоров'я, як відображення енергетичного дефіциту (митохондриальної недостатності) у переважній частині населення України, що зумовлено способом життя й екологією [1]. Але дотепер медичні аспекти НВ не вивчалися з позицій енергодефіциту.

Одним із станів, асоційованих з вторинним енергодефіцитом, є недиференційована дисплазія сполучної тканини (НДСТ) – особливий медико-соціальний феномен ХХІ століття, адже характеризується високою і наростаючою поширеністю саме в останнє десятиріччя, наслідок збільшення так званого генетичного вантажу в сучасній генерації.

Зв'язок НВ і НДСТ в теоретичному контексті майже не викликає сумніву, адже базується на декількох надійних патофізіологічних аргументах. По-перше, наявність НДСТ у вагітної є передумовою безсимптомного скорочення шийки матки, через те що особливості будови шийки, в якій нормальні анатомічні співвідношення при вагітності передбачають представництво сполучнотканинного компоненту більшим за м'язове, порушені при НДСТ вбік дефіциту зрілих колагенових волокон, що сприяє формуванню функціональної цервікальної недостатності навіть у вперше вагітних жінок [2]. За таких умов очікуваним наслідком відсутності необхідної функції запирання шийкою матки верхнього поверху репродуктивного тракту стає схильність до самовільної скоротливої діяльності матки та внутрішньоматкового інфікування. По-друге, при НДСТ існують запрограмовані основи для недостатньої спроможності матки до повноцінного забезпечення гестаційних перетворень (інвазія трофобласта, модифікація спіральних артерій, судинна адаптація), а, отже, є передумови для утруднень щодо виношування вагітності. Але вищезазначені уявлення донині не отримали підкріплення клінічними даними.

Метою даної роботи став пошук відповіді на питання, в якій мірі НВ пов'язане із такими розповсюдженими в нинішньому поколінні станами і спадковими синдромами, як мітохондріальна недостатність, НДСТ, і чи існують між цими явищами причинно-наслідкові взаємовідносини.

#### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Проведено комплексне обстеження 200 вагітних жінок, із них 100 з клінічними симптомами загрозового самовільного абортів (ЗСА) відповідали категорії спорадичного НВ (I група), яких розподілено на підгрупи I.1 (ЗСА в терміні до 11<sup>67</sup> тижнів) і I.2 (ЗСА з 12 до 21<sup>67</sup> тижнів); 50 жінок в терміні 6-21 тижнів з ознаками ЗСА і втратами вагітності невизначеної етіології в анамнезі – звичне НВ (II група), 50 здорових жінок з неускладненою вагітністю 6-21 тижнів (контроль). Критеріями виключення із дослідження були випадки «замерлої» вагітності з ідентифікованими генетичними факторами з боку плода або жінки; ознаки внутрішньоматкового інфікування; вроджені аномалії матки; багатоплідна вагітність; екстрагенітальна патологія в стадії декомпенсації.

Як скринінгові тести, для ідентифікації синдрому НДСТ використовували міжнародну фенотипову шкалу М. Gleszbi (1989), і для уточнення клінічної значимості сукупності ознак НДСТ в межах середнього та тяжкого ступеня – оціночну таблицю Л. Н. Фоміної (2001).

Для оцінки клітинного енергетичного обміну проводили визначення рівня L-карнітину, лактату, пірувату в сироватці крові (ензиматичним методом Rollinghoff, 1967) натщесерце і на фоні тесту толерантності до глюкози (ТТГ); дослідження активності ферментів клітинного енергообміну – сукцинат-дегідрогенази (СДГ),  $\alpha$ -гліцерофосфатдегідрогенази ( $\alpha$ -ГФДГ), глутамат-дегідрогенази (ГДГ) і лактат-дегідрогенази (ЛДГ) в лімфоцитах цитохімічним методом з бальною оцінкою якісних характеристик гранул ферментів; визначення вмісту загального L-карнітину в крові ензиматичним методом з використанням комерційних наборів Roche, Germany.

При опрацюванні матеріалу застосовано математичні методи статистичної обробки: варіаційний, t-критерій Стьюдента,  $\chi^2$ , достовірність яких визначали при  $p \leq 0,05$ . Використовували ліцензовані програмні продукти для IBM PC Intel Celeron M.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Фенотип жінок контрольної групи мав характерні симптоми НДСТ в 4,0%, а в решті груп відповідний відсоток був на порядок вищим: в I.1 – в 36,0%, в I.2 – в 40,0%, в II групі – в 48,0%, в усіх випадках з бальною оцінкою в межах середнього ступеня. Між наявністю НВ і НДСТ нами встановлено статистично достовірний зв'язок: для I.1 підгрупи  $\chi^2=4,21$ ,  $p=0,04$ ; для I.2 підгрупи  $\chi^2=6,0$ ,  $p=0,014$ ; для II групи  $\chi^2=6,5$ ,  $p=0,011$ . Таким чином, однорідність статистичної значимості НДСТ як фактору провокуючого і звичне, і спорадичне НВ,

незалежно від терміну вагітності (I або II триместр) дозволяє висловити думку, що на нинішньому етапі клінічного акушерства НДСТ слід вважати узагальненим фактором, провокуючим невиношування, як при першій, так і при повторній вагітності.

При вивченні зв'язку НВ і НДСТ важливе значення надавали сімейному анамнезу. Сімейна історія репродуктивних втрат (у спектрі яких були ранні й пізні спонтанні аборти, народження дитини з вродженими вадами, мертвонародження) мала місце у 25,0% пацієток з НВ на фоні НДСТ і у 3,1% без НДСТ. Це дозволяє вважати фактор «репродуктивні втрати в родичів I ступеня спорідненості» чинником ризику НВ ( $\chi^2=20,34$ ;  $p<0,001$ ). За даними сімейного анамнезу, були народжені недоношеними 8,7% загального контингенту жінок з НВ і одна особа – контрольної. Отже, беззаперечно вищий ризик НВ мають жінки, які самі народжені недоношеними, що дозволяє відзначити вплив умов внутрішньоутробного розвитку самої пацієнтки на формування в неї патології вагітності.

В усіх пацієток досліджуваних груп набір ознак НДСТ відповідав недиференційованому фенотипу. Ознаки незадовільного фізичного розвитку при НВ на фоні НДСТ мали 52,6%. Зріст на рівні 3-5 перцентилів регіональних нормативів в сполученні з астенійною будовою тіла – 5,0%, ізольовану астенійну будову тіла з дефіцитом маси відносно росту – 15,0%. Поряд з цим, у 15,8% відмічалось ожиріння.

Прояви симптомокомплексу хронічної неспецифічної інтоксикації (емоційна лабільність, неспокійний сон, підвищена пітливість, артралгії, міалгії, ознаки диспепсичного синдрому) при НВ на фоні НДСТ було помічено у абсолютної більшості.

Клінічні паттерни мітохондріальної недостатності у жінок з НВ і НДСТ виявлялися в 100,0% випадків, з урахуванням станів поза і під час вагітності (слабкість після фізичного навантаження, головні болі, обмінна нефропатія, периферійна нейропатія, стани запаморочення, повторні блювання, конвульсивні стани).

При дослідженні стану клітинного енергетичного обміну на предмет виявлення мітохондріальних дисфункцій, за яких порушені основні ланки енергетики, встановлено, що рівень загального L-карнітину (забезпечує транспорт жирних кислот із цитоплазми до матриксу мітохондрій, регулює інтенсивність мітохондріального енергообміну шляхом кон'югації ацильного радикалу й вивільнення КоА) в крові у вагітних I групи складав в середньому  $39,40 \pm 2,26$  мкмоль/л, в II групі –  $33,90 \pm 3,01$  мкмоль/л, в контролі –  $62,80 \pm 9,10$  мкмоль/л ( $p_{I-II} > 0,05$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,001$ ). Вміст молочної, пірвіноградної кислоти сироватки крові натщесерце та їх співвідношення на фоні стандартного тесту толерантності до глюкози наведено в таблиці 1.

Як видно із наведених даних, показники лактату і пірувату в усіх групах жінок з НВ були вищими відносно контрольних цифр. Співвідношення лактат/піруват в усіх групах жінок з НВ також було вищим,

ніж в контролі. Отже, отримані дані свідчать про наявність відносного енергодефіциту і однозначно підтверджують причинно-наслідковий зв'язок НВ з метаболічними змінами, що на тканинному рівні проявляється лактатацидозом, гіпоксемією.

Результати дослідження ферментів клітинного енергообміну (ЛДГ, СДГ,  $\alpha$ -ГФДГ, ГДФ) наведені в таблиці 2, дані якої дозволяють відзначити, що

активність ЛДГ (каталізатору заключного етапу гліколізу, зворотної реакції відновлення лактату в піруват) і ГДФ є нижчою при ідіопатичному звичному НВ порівняно як з контрольною групою, так і підгрупами спорадичного НВ. Натомість, рівні СДГ і  $\alpha$ -ГФДГ були знижені в усіх групах жінок з НВ відносно контролю і не відрізнялися між різними варіантами НВ.

Таблиця 1

**Біохімічні показники мітохондріальної недостатності у пацієнок з невиношуванням вагітності і жінок контрольної групи (M $\pm$ m)**

Біохімічні показники	I.1 група (n=32)	I.2 група (n=28)	II група (n=30)	Контрольна група (n=35)
Лактат (ммоль/л)	2,02 $\pm$ 0,16 <sup>2</sup>	1,91 $\pm$ 0,12 <sup>2</sup>	2,11 $\pm$ 0,17 <sup>1</sup>	1,35 $\pm$ 0,11
Лактат на фоні ТТГ (ммоль/л)	2,00 $\pm$ 0,14 <sup>3</sup>	1,82 $\pm$ 0,13 <sup>2</sup>	1,89 $\pm$ 0,16 <sup>2</sup>	1,15 $\pm$ 0,09
Піруват (ммоль/л)	0,090 $\pm$ 0,014 <sup>1</sup>	0,080 $\pm$ 0,007 <sup>1</sup>	0,100 $\pm$ 0,008 <sup>3</sup>	0,060 $\pm$ 0,006
Лактат/піруват	21,50 $\pm$ 2,11 <sup>1</sup>	22,90 $\pm$ 3,01 <sup>1</sup>	20,20 $\pm$ 1,90 <sup>1</sup>	15,20 $\pm$ 1,61

Примітка: <sup>1</sup> – показник достовірності різниці з контрольною групою при  $p \leq 0,05$ ; <sup>2</sup> – показник достовірності різниці з контрольною групою при  $p \leq 0,01$ ; <sup>3</sup> – показник достовірності різниці з контрольною групою при  $p \leq 0,001$ .

Таким чином, проведене обстеження засвідчило стан дефіциту енергообміну у пацієнок з НВ, що, ймовірно, є чинником зниження адаптації жінок до вагітності. Одним із можливих механізмів реалізації схильності до НВ є, напевне, НДСТ і асоційовані з цим патологічним станом психовегетативні роз-

лади. З іншого боку можна припустити, що у осіб з мітохондріальною дисфункцією існує вихідна «готовність до хвороби», яка при настанні вагітності проявляється схильністю до порушень фізіологічної адаптації жінки до вагітності, а отже, підвищеною вірогідністю її ускладнень.

Таблиця 2

**Активність ферментів лімфоцитів периферійної крові у пацієнок з невиношуванням вагітності і жінок контрольної групи (M $\pm$ m)**

Показники	I.1 група (n=32)	I.2 група (n=28)	II група (n=30)	Контрольна група (n=35)
ЛДГ (гр/кл)	10,10 $\pm$ 0,16 <sup>3,4</sup>	10,00 $\pm$ 0,24 <sup>3,5</sup>	8,60 $\pm$ 0,44 <sup>3</sup>	11,90 $\pm$ 0,36
СДГ (гр/кл)	11,20 $\pm$ 0,49 <sup>3</sup>	12,10 $\pm$ 0,70 <sup>1</sup>	10,00 $\pm$ 0,68 <sup>3</sup>	14,10 $\pm$ 0,48
$\alpha$ -ГФДГ (гр/кл)	5,80 $\pm$ 0,19 <sup>2,6</sup>	5,90 $\pm$ 0,20 <sup>1,7</sup>	4,60 $\pm$ 0,16 <sup>3</sup>	6,60 $\pm$ 0,24
ГДФ (гр/кл)	4,13 $\pm$ 0,58 <sup>3</sup>	6,60 $\pm$ 0,31 <sup>2</sup>	5,85 $\pm$ 0,42 <sup>3</sup>	8,30 $\pm$ 0,35

Примітки: <sup>1</sup> – показник достовірності різниці з контрольною групою при  $p \leq 0,05$ ; <sup>2</sup> – показник достовірності різниці з контрольною групою при  $p \leq 0,01$ ; <sup>3</sup> – показник достовірності різниці з контрольною групою при  $p \leq 0,001$ ; <sup>4</sup> – показник достовірності різниці I.1 і II груп при  $p \leq 0,05$ ; <sup>5</sup> – показник достовірності різниці I.2 і II груп при  $p \leq 0,01$ ; <sup>6</sup> – показник достовірності різниці I.1 і II груп при  $p \leq 0,001$ ; <sup>7</sup> – показник достовірності різниці I.2 і II груп при  $p \leq 0,001$ .

**ВИСНОВКИ**

1. На основі отриманих даних вважаємо за можливе визначити синдром НВ як яскравий приклад мітохондріальної недостатності.

2. Це дає підстави розглядати енергодефіцит як причинно-значимий фактор і патогенетичну основу варіантів НВ, які традиційно донині вважаються ідіопатичними, а отже, як мішень для застосування цілеспрямованих впливів в рамках терапії відповідного контингенту жінок.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Інтегральна оцінка якості життя та надання

медичної допомоги жінкам репродуктивного віку на моделі Харківського регіону / Г. С. Сенаторова, О. О. Ріга, В. А. Огнев [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – № 3. – С. 98–101.

2. Кадурина Т. И. Дисплазия соединительной ткани : руководство для врачей / Т. И. Кадурина, В. И. Горбунова. – СПб. : Элби-СПб, 2009. – 704 с.

3. Профилактика и лечение невынашивания беременности : учебное пособие / Н. Г. Кошелева, О. Аржанова, Т. А. Плужникова [и др.] ; под ред. Э. К. Айламазяна. – СПб. : «Изд-во Н-Л» ООО, 2009. – 76 с.