

# ИНФОРМАТИВНОСТЬ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЛАЗМЫ ПРИ ГЕСТОЗАХ

В. В. Мороз, Л. Н. Щербакова, Б. Ф. Назаров, С. В. Галушка, Л. В. Молчанова

ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва  
ГКБ им С. П. Боткина, Москва

## Information Value of Biochemical Plasma Parameters in Gestosis

V. V. Moroz, L. N. Shcherbakova, B. F. Nazarov, S. V. Galushka, L. V. Molchanova

Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;  
S. P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow

**Цель работы.** изучение закономерностей изменения биохимических показателей крови в послеродовом периоде при гестозах различной степени тяжести. **Материалы и методы.** обследовали 35 женщин в послеродовом периоде. Забор крови для исследования производили в 1 и 3-4 сутки после родов. Определяли показатели функционального состояния печени, почек и липидного обмена. **Результаты.** При гестозах средней тяжести отмечено более высокое содержание креатинина и мочевины и более выраженное повышение концентрации триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности, чем при нормальной физиологической беременности. У всех обследованных регистрировалось низкое содержание общего белка в первые сутки после родов. Родильниц с гестозами средней тяжести отличала отрицательная динамика концентрации белка в течение изучаемого периода. Для гестозов тяжелой степени было характерно многократное стойкое повышение концентрации билирубина, а в случае летального исхода к этому присоединялось также повышение активности аланин- и аспартатаминотрансфераз. **Заключение.** Делается вывод о том, что при гестозах средней тяжести в раннем послеродовом периоде сохраняется гипопроteinемия, гипокальциемия, повышенная концентрация триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности с одновременным снижением концентрации липопротеидов высокой плотности.

**Objective:** to study the regularities of postpartum blood biochemical changes in varying severity gestosis. **Subjects and methods:** thirty-five females were examined in the puerperium. Blood was taken on postpartum days 1 and 3-4. The parameters of hepatic and renal function and lipid parameters were determined. **Results.** Higher levels of creatinine and urea and a more pronounced increase in the concentration of triglycerides and very low-density lipoproteins were observed in moderate gestosis than in normal physiological pregnancy. All the examinees were recorded to have low total protein levels within the first 24 hours after labor. Parturient women with moderate gestosis showed negative changes in protein concentrations throughout the study. Severe gestosis was characterized by multiple increases in bilirubin concentrations and, in case of death, these are also added by higher alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase activities. **Conclusion.** Hypoproteinemia, hypocalcemia, elevated levels of triglycerides and very low-density lipoproteins and a simultaneous decrease in high-density lipoproteins are preserved in moderate gestosis in the early puerperium.

Одним из важнейших факторов, определяющих материнскую и детскую заболеваемость и смертность при беременности являются гестозы и их крайняя степень — преэклампсия и эклампсия [1].

Существует несколько теорий возникновения гестоза, однако механизмы их развития и детали патогенеза изучены недостаточно. Большая часть исследований внутренней среды организма посвящена периоду гестации. Предполагается, что в послеродовом периоде происходит регресс симптомокомплекса гестоза [2]. Однако клинические и биохимические изменения, вызванные гестозом, не заканчиваются с момента родоразрешения. В литературе имеются сообщения о наличии гуморальных, иммунных и ферментных сдвигов у родильниц в раннем и отдаленном послеродовом

периоде, требующих своевременной лабораторной диагностики, интенсивной терапии и профилактики осложнений [3].

Цель работы — изучение закономерностей изменения основных биохимических показателей плазмы крови у родильниц с гестозом и оценка их информативности.

## Материалы и методы

Обследовали 35 женщин в возрасте от 25 до 35 лет в послеродовом периоде. Группу 1 составили 6 женщин с физиологическим течением беременности и срочными родами через естественные родовые пути. Пациентки после нормальной беременности, разрешенной посредством кесарева сечения (КС), составили 2-ю группу — 12 человек. В группу 3 вошли 12 женщин с гестозами средней тяжести, преэклампсией, как после естественных родов, так и после кесарева сечения. Кроме того, были обследованы 5 родильниц с гестозами тяжелой сте-

Таблица 1

Показатели белкового и минерального обмена в послеродовом периоде при гестозах средней тяжести

Исследуемые показатели (норма)	Группы исследования	Значения показателей на этапах исследования	
		1 сутки	3–4 сутки
АЛТ (МЕ/л, женщины 9–36)	1	26±3 (n=6)	12±6 (n=5)
	2	12±2 (n=8)	12±6 (n=8)
	3	16±3 (n=8)	11±6 (n=6)
АСТ (МЕ/л, женщины, 10–36)	1	70±12 (n=6)	39±3 (n=5)
	2	52±10 (n=7)	64±8 (n=5)
	3	50±12 (n=12)	34±7 (n=6)
ГГТ (МЕ/л, женщины, 7–32)	1	29±2 (n=6)	10±2 (n=5)
	2	5±1 (n=7)*	9±1 (n=8)
	3	13±3 (n=12)*, **	15±5 (n=5)
ЩФ (МЕ/л, 31–108)	1	140±35 (n=6)	109±13 (n=5)
	2	112±10 (n=10)	96±4 (n=7)
	3	114±8 (n=7)	159±34 (n=5)
Билирубин (мкмоль/л, < 25,7)	1	7,7±5,4 (n=5)	5,2±0,5 (n=5)
	2	15,9±3,0 (n=8)	6,6±1,7 (n=8)***
	3	9,5±2,2 (n=9)	3,9±2,8 (n=5)
Мочевина (ммоль/л, 1,7–8,3)	1	2,43±0,30 (n=6)	3,24±0,60 (n=5)
	2	2,47±0,29 (n=9)	3,35±0,43 (n=8)
	3	3,63±0,28 (n=7)*, **	5,49±0,30 (n=5)*
Креатинин (мкмоль/л, 55–80)	1	74±4 (n=6)	63±2 (n=6)
	2	70±7 (n=8)	66±3 (n=6)
	3	91±5 (n=8)*, **	78±3 (n=5)*, **
Общий белок (г/л, 66–83)	1	66,3±3,6 (n=6)	75,8±3,1 (n=5)
	2	62,7±4,2 (n=10)	65,2±2,3 (n=5)
	3	65,5±4,3 (n=6)	54,3±3,2(n=5)*, **
Общий кальций (ммоль/л, 2,25–2,75)	1	1,93±0,09 (n=6)	1,96±0,08 (n=5)
	2	1,80±0,06 (n=9)	1,66±0,10 (n=9)
	3	1,56±0,08 (n=7)*	1,90±0,07 (n=5)

**Примечание.** \* — достоверные различия с соответствующими показателями группы 1; \*\* — достоверные различия с соответствующими показателями группы 2; \*\*\* — достоверные различия с исходным уровнем.

пени (эклампсия). Оценка тяжести гестоза проводилась по шкале Г. М. Савельевой.

Забор крови для исследования производили из локтевой вены в 1-е и 3-4-е сутки после родов. В плазме определяли активность аланин-, аспартат-, гамма-глутамиламинотрансфераз (АЛТ, АСТ, ГГТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ), а также концентрацию билирубина, общего белка, мочевины, креатинина и общего кальция. Для оценки состояния липидного обмена определяли концентрацию триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ХС) и холестерина высокой, низкой и очень низкой плотности (ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП).

Статистическую достоверность результатов оценивали по критерию Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

Существуют различные теории патогенеза гестозов. Ведущая роль в развитии гестоза отводится ишемии плаценты, возникновению системной воспалительной реакции и, в наиболее тяжелых случаях — полиорганной недостаточности (ПОН) [4]. Формирование ПОН при гестозе происходит аналогично течению этого процесса при других критических состояниях. В литературе имеются сообщения об участии специфических белков, синтезируемых плацентой, в развитии гестоза [5].

Согласно данным литературы, при гестозах отмечается повышение активности печеночных ферментов и концентрации билирубина, особенно при наличии сопутствующих заболеваний печени

[6]. Для оценки функционального состояния печени при гестозах в послеродовом периоде проводили определение активности АЛТ, АСТ, ГГТ и концентрации билирубина.

Активность АЛТ у всех обследованных трех групп на протяжении всего периода наблюдения оставалась в пределах нормы. Повышение активности АСТ относительно физиологической нормы было достоверно выражено лишь у пациенток группы 1 (после нормальной беременности и родов). У пациенток групп 2 и 3 обнаруживалась лишь тенденция к изменению этого показателя (табл. 1).

Активность ГГТ у пациенток группы 1, оставаясь в пределах нормальных значений, в 1-е сутки после родов достоверно превышала значения этого показателя у пациенток групп 2 и 3. К 3–4-м суткам эти различия нивелировались (табл.1). Динамика активности ГГТ свидетельствует о более высокой детоксицирующей активности печени у женщин после нормальной беременности и самостоятельных родов, чем при гестозах и после КС. Уровень концентрации билирубина у всех обследованных трех групп сохранялся в пределах физиологической нормы в течение всего периода наблюдения (табл. 1).

Многokратное повышение активности АЛТ (до 100 МЕ/л) и АСТ (до 160 МЕ/л) наблюдали только при гестозах тяжелой степени при наличии

у больных ПОН. Повышенная концентрация билирубина в крови при эклампсии (50–60 мкмоль/л) снижалась до нормы лишь к концу второй недели после родов. Таким образом, данные об активности трансаминаз и билирубина подтверждают наличие печеночной недостаточности в послеродовом периоде при гестозах тяжелой степени.

Изменения в обмене веществ при беременности в первую очередь направлены на обеспечение оптимального маточно-плацентарного кровотока и достаточной концентрации пластических и энергетических материалов в притекающей крови. Концентрация общего белка у всех обследованных в первые сутки послеродового периода определялась у нижней границы нормы. К 3–4-м суткам после родов у пациенток группы 1 (после нормальной беременности и срочных родов через естественные родовые пути) обнаруживалась тенденция роста этого показателя до  $75,8 \pm 3,1$  г/л, у пациенток после КС (группа 2) его значение оставалось на уровне  $65,2 \pm 2,3$  г/л. При преэклампсии (группа 3) наблюдалась обратная тенденция. Уровень общего белка у родильниц с гестозом средней тяжести к 3–4-м суткам после родоразрешения опускался ниже физиологической нормы и был достоверно ниже, чем у родильниц после нормальной беременности и составлял  $54,3 \pm 3,2$  г/л (табл. 1).

При условии нормальной диеты гипопроteinемия может быть следствием как недостаточности белоксинтезирующей функции печени, так и результатом почечной недостаточности, сопровождающейся протеинурией [7, 8]. Определение концентрации мочевины в плазме крови родильниц трех обследуемых групп не выявило отклонений от нормы. Однако в течение всего периода наблюдения уровень концентрации мочевины при наличии преэклампсии находился на достоверно более высоком уровне, чем при ее отсутствии (табл. 1).

Концентрация креатинина у пациенток с преэклампсией до 3–4-х суток послеродового периода была достоверно выше, чем у женщин после нормальной беременности, оставаясь при этом в пределах физиологической нормы (табл. 1).

Сопоставление данных о концентрации белка, мочевины и креатинина у пациенток групп 1 и 2 и больных с преэклампсией позволяет предположить наличие у последних некоторого снижения функции почек, что и может быть одной из причин появления у них гипопроteinемии.

При эклампсии в случае благоприятного исхода уровень концентрации креатинина не отличался от его значений у пациенток с гестозом средней тяжести. Значительное повышение концентрации креатинина (в 1-е сутки послеродового периода до 250 мкмоль/л, к 3–4-м суткам до 380 мкмоль/л) у родильниц с эклампсией свидетельствовало о критическом повреждении выде-

лительной системы. Таким образом, данные о концентрации креатинина в крови при эклампсии с летальным исходом подтверждают снижение у этих больных функции почек в послеродовом периоде.

При недостаточной концентрации белка в крови потребности плода обеспечиваются в первую очередь за счет низкомолекулярных белков — альбуминов. Снижение альбумина в крови повышает чувствительность беременных женщин к действию токсических веществ и может служить основой развития синдрома эндогенной интоксикации. В качестве токсических веществ могут служить продукты обмена в высоких концентрациях, медиаторы воспаления, бактериальные токсины и т.д. Эндотоксикоз может быть вызван также нарушением равновесия между веществами-антагонистами. Доказано, что наличие корреляции между концентрацией общего белка в плазме крови и тяжестью эндотоксикоза можно использовать как маркер эндотоксикоза [5, 9]. Полученные нами данные свидетельствуют о сохранении признаков эндотоксикоза при гестозах средней тяжести в послеродовом периоде.

Наряду с общей интенсификацией метаболизма при беременности происходит активация минерального обмена. У пациенток всех трех групп уровень общего кальция был ниже физиологической нормы в течение всего периода наблюдения. В 1-е сутки послеродового периода концентрация общего кальция у пациенток группы 1 регистрировалась на уровне 1,93 ммоль/л, кесарево сечение не вызвало существенных изменений этого показателя. У больных с преэклампсией содержание общего кальция в плазме в 1-е сутки послеродового периода составляло лишь 1,56 ммоль/л, то есть было достоверно ниже, чем после нормальной беременности и родов. Но эти различия имели преходящий характер и нивелировались к 3–4-м суткам восстановительного периода (табл. 1).

К дисфункции кальций-фосфорного обмена может привести функциональная перестройка эндокринной системы. Патогенетическим фактором нарушений минерального обмена могут служить также скрытые гипопаратиреоидные состояния [10]. Снижение концентрации общего кальция может быть связано и с отклонениями в функциональном состоянии печени и почек. В этих органах происходит обмен витамина D и образование его активных метаболитов, недостаток которых приводит к уменьшению всасывания кальция в кишечнике. Гипокальциемия может являться следствием угнетения белоксинтезирующей функции печени и снижения синтеза альбуминов, связывающих и транспортирующих около половины кальция плазмы [11]. Регистрируемое нами снижение концентрации общего кальция при преэклампсии сочетается со снижением уровня концентрации об-

Таблица 2

## Показатели липидного обмена в послеродовом периоде при гестозах средней тяжести

Исследуемые показатели	Группы исследования	Значения показателей на этапах исследования	
		1 сутки	3–4 сутки
ТГ (ммоль/л, женщины, 0,40–1,54)	1	2,40 0,23 (n=6)	2,54 0,16 (n=5)
	2	2,73 0,29 (n=10)	2,61 0,27 (n=10)
	3	3,62 0,18 (n=9)* **	3,42 0,09 (n=5)* **
ХС общий (ммоль/л, < 5,2)	1	6,08 1,03 (n=5)	6,52 0,44 (n=5)
	2	6,03 0,47 (n=9)	5,56 0,46 (n=9)
	3	6,10 0,49 (n=9)	6,34 0,20 (n=5)
ХС ЛПВП (ммоль/л, женщины, 1,2–1,7)	1	1,09 0,14 (n=5)	0,97 0,20 (n=5)
	2	0,67 0,05 (n=9)*	0,70 0,05 (n=9)
	3	0,66 0,05 (n=9)*	0,76 0,17 (n=5)
ХС ЛПНП	1	3,89 0,20 (n=5)	4,27 0,11 (n=5)
	2	4,12 0,27 (n=9)	3,67 ± 0,28 (n=9)
	3	3,79 ± 0,33 (n=9)	4,03 ± 0,32 (n=5)
ХС ЛПОНП	1	1,09 ± 0,10 (n=6)	1,28 ± 0,08 (n=5)
	2	1,24 ± 0,14 (n=10)	1,19 ± 0,12 (n=10)
	3	1,65 ± 0,08 (n=9)* **	1,55 ± 0,05 (n=5)* **

**Примечание.** \* — достоверные различия с соответствующими показателями группы 1; \*\* — достоверные различия с соответствующими показателями группы 2.

щего белка в крови. Снижение уровня общего кальция в сочетании с гипопроteinемией можно расценивать как свидетельство снижения белоксинтезирующей функции печени при гестозах средней тяжести, не обнаруживаемого по данным об уровне активности трансфераз и концентрации билирубина.

Активность щелочной фосфатазы у всех обследованных несколько превосходила норму, что можно расценивать как компенсаторную реакцию, направленную на повышение уровня кальция в крови (табл. 1).

По данным литературы при гестозах имеет место перегрузка клеток кальцием, что играет существенную роль в патогенезе артериальной гипертензии. В свою очередь, повышение содержания кальция внутри клетки связывают с изменением проницаемости для кальция клеточных мембран вследствие нарушения работы ионных насосов из-за уплотнения липидного бислоя за счет повышения в нем содержания холестерина [12]. Наши исследования показали, что концентрация общего ХС у всех обследованных была значительно выше рекомендуемой нормы, но достоверной разницы в содержании общего ХС в крови родильниц с гестозами по сравнению с пациентками после нормальной беременности [13, 14] не выявлено (табл. 2).

Определенные особенности обнаруживались в профиле липопротеидов при преэклампсии. В пределах физиологической нормы определялась лишь концентрация ХС ЛПВП у пациенток группы 1 (после нормальных беременности и родов) и составляла в 1-е сутки послеродового периода 1,0 ммоль/л; содержание ХС ЛПВП в общем ХС достигало при этом 18%. У пациенток групп 2 и 3 значения этого показателя были в 1,6 раза ниже и составляли лишь 11–12% от общего ХС, что поз-

воляет отнести этих больных к группе риска (табл. 2) [14]. Концентрация ХС ЛПНП в общем холестерине у родильниц с преэклампсией составляла лишь 62% против 68% у пациенток группы 2 (после кесарева сечения).

Уровень ТГ в крови у всех обследованных значительно превосходил возрастную норму [13, 14]. У родильниц с преэклампсией содержание триглицеридов и ХС ЛПОНП было достоверно повышено по сравнению с уровнем этого показателя у пациенток групп 1 и 2 (примерно в 1,5 раза) (табл. 2).

Было выявлено, что соотношения ХС ЛПВП:ХС ЛПНП:ХС ЛПОНП у пациенток 1-й, 2-й и 3-й групп в 1-е сутки послеродового периода были представлены соответственно выражениями 18:64:18 (группа 1); 11:68:20 (группа 2) и 11:62:27 (группа 3). К 3-4-м суткам ситуация мало изменялась: в группе 2 сохранялся сниженный уровень ХС ЛПВП, а в группе 3, наряду с заниженным содержанием ХС ЛПВП, концентрация ЛПОНП и ТГ оставалась значительно выше, чем у женщин после физиологической беременности (табл. 2), (рис. 1).

В литературе имеются сведения о полуторакратном возрастании концентрации карнитина и ацилкарнитина в плазме крови при преэклампсии [15]. Поскольку карнитин обеспечивает транспорт жирных кислот в митохондрии, где происходит их окисление, то накопление в крови карнитина и ацилкарнитина означает снижение скорости утилизации жирных кислот и снижение уровня энергообеспечения. Накопление жирных кислот стимулирует синтез ЛПОНП в печени и повышение концентрации ЛПОНП и ТГ в крови, что согласуется с нашими данными о повышенном содержании ТГ и ХС ЛПОНП в крови родильниц с преэклампсией.

Причиной накопления ТГ и ЛПОНП в крови при гестозе может быть и развитие системной вос-

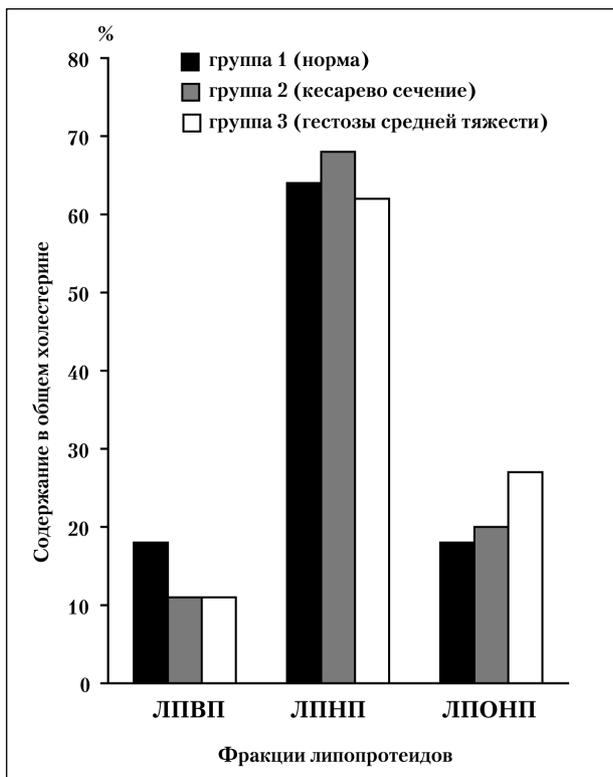


Рис. 1. Спектр липопротеидов плазмы крови у женщин в послеродовом периоде.

палительной реакции (СВР), сопровождающейся повышением уровня цитокинов. Повышение уровня цитокинов при гестозе настолько характерно, что его определение предлагается для ранней диагностики гестоза [4]. Развитие СВР, способствует возникновению ПОН, которая существенно меняет все виды обмена. Рост уровня цитокинов может и непосредственно влиять на обменные процессы. Фактор некроза опухолей-альфа (ФНО- $\alpha$ ), в частности, ингибирует липопротеинлипазу и тормозит тем самым распад ЛПОНП [14]. Таким образом, накопление ЛПОНП при гестозе средней тяжести может быть связано с непосредственным воздействием ФНО- $\alpha$ . Поэтому регистрируемое в крови бе-

#### Литература

1. Савельева Г. М., Шалина Ф. И. Гестоз в современном акушерстве. Рус. мед. журн. 2000; 6: 50–53.
2. Медвединский И. Д., Юрченко Л. Н., Пестряева Л. А. и др. Современная концепция полиорганной недостаточности при гестозе. В кн.: Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери и новорожденного. Екатеринбург; 1999. 25–32.
3. Мороз В. В. Теоретические и клинические проблемы современной реаниматологии. В кн.: Материалы междунар. симпозиума, посвящ. 90-летию со дня рождения акад. Неговского В. А. М.; 1999. 2–6.
4. Conrad K. P., Benyo D. F. Placental cytokines and the pathogenesis of preeclampsia. Am. J. Reprod. Immunol. 1997; 37 (3): 240–249.
5. Ветров В. В. Гестоз и эфферентная терапия. СПб; 2000.
6. Михайленко Е. Т., Закревский А. А. Беременность и роды при заболеваниях гепатобиллиарной системы. В кн.: 9 съезд акушеров-гинекологов УССР; 1991. 88–89.
7. Broun M. A. The physiology of preeclampsia. Clin. Pharm. Phys. 1995; 22 (11): 781–791.
8. Dekker G. A., Sibai B. M. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. Amer. J. Obstet. Gynecol. 1998; 179: 1379–1385.

ременных резкое стойкое повышение уровня ТГ и ХС ЛПОНП может служить признаком вероятности развития гестоза.

В случае эклампсии с летальным исходом к 3–4-м суткам послеродового периода нами отмечено повышение концентрации общего ХС при одновременном росте концентрации ХС ЛПВП (до 30% в общем ХС). При этом у 50% больных наблюдался гемолиз. Возможно, в данном случае имел место HELLP-синдром, который в современной литературе рассматривается как осложнение гестоза или вариант его течения со всеми признаками ПОН, присоединение которого указывает на крайнюю степень дезадаптации систем организма матери при попытке обеспечить потребности плода [16].

Таким образом, до 3–4 суток послеродового периода как при эклампсии, так и при преэклампсии появляются признаки гестоза, обнаруживаемые характерными изменениями биохимических показателей плазмы.

#### Выводы

1. У больных с гестозами в послеродовом периоде сохраняются признаки эндотоксикоза, проявляющиеся гипопроотеинемией, гиперферментемией, гипербилирубинемией.
2. У рожениц с преэклампсией в 1-е сутки после родов наблюдается гипокальциемия, свидетельствующая о сохранении нарушений минерального обмена в раннем послеродовом периоде.
3. При гестозах средней тяжести наблюдается резкое повышение концентрации триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности с одновременным снижением концентрации липопротеидов высокой плотности.
4. Содержание холестерина липопротеидов высокой плотности в общем холестерине ниже 12% характерно для гестозов средней тяжести, что позволяет отнести этих больных к группе риска.

9. Черный В. И., Галоду С. И., Кабанько Т. П. и др. Лабиринты гестоза. Киев: Здоровья; 2001.
10. Танаков А. Н., Айламазян Э. К. Обмен кальция во время беременности. Вестн. Рос. акушеров-гинекологов 1996; 4: 32–37.
11. Сидорова И. С. Поздний токсикоз. М; 1996.
12. Sattar N., Caw A., Packard C. S. et al. Potential pathogenic roles of aberrant lipoprotein and fatty acid metabolism in preeclampsia. Brit. J. Obstet. Gynecol. 1996; 103 (7): 614–621.
13. Меньшиков В. В., Делекторская Л. Н., Золотницкая Р. П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике. М: Медицина; 1987.
14. Назаренко Г. И., Кишкун А. А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М: Медицина; 2002.
15. Thiele J. G., Niezen-Koning K. E., van Gemip A. H. et al. Increased plasma carnitine concentration in preeclampsia. Obstet. Gynecol. 2004; 103 (5, Pt 1): 876–880.
16. Weinstein L. Preeclampsia/eclampsia with hemolysis, elevated enzymes and thrombocytopenia. Obstet. Gynecol. 1985; 66: 657–660.

Поступила 04.04.05