

ВЛИЯНИЕ СОСТАВА ИНФУЗИОННЫХ СРЕД НА ПРОФИЛЬ ЛИПОПРОТЕИДОВ КРОВИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЕСТОЗОВ

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

НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва

Effect of the Composition of Infusion Media on the Blood Lipoprotein Profile in the Treatment of Gestosis

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

Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Цель исследования — изучить возможность коррекции дислипотеинемии при гестозе с помощью реамберина и гидроксиэтилкрахмала. **Материал и методы.** Обследовали 22 больных с гестозом в раннем послеродовом периоде. Больные группы 1 (8 человек) получали стандартное лечение. Больным группы 2 (7 человек) дополнительно к стандартному лечению в 1-е сутки после родов проводили инфузию гидроксиэтилкрахмала в виде 6% раствора в количестве 5–6 мл/кг массы тела со скоростью 3 мл/мин. Больным группы 3 (7 человек) дополнительно вводили 1,5% реамберин, по вышеуказанной схеме непосредственно после инфузии гидроксиэтилкрахмала. Результаты обследования сопоставляли с данными, полученными при обследовании 8 родильниц после беременности и родов без патологии (4-я группа). В плазме крови определяли концентрацию триглицеридов, общего ХС и холестерина ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП. **Результаты и обсуждение.** У всех родильниц с гестозами обнаружили гипертриглицеридемию и повышенный уровень ХС ЛПОНП при сниженной концентрации ХС ЛПВП. Умеренно повышенный уровень триглицеридов и общего ХС наблюдали и у пациенток при отсутствии гестоза. Действие гидроксиэтилкрахмала снижало концентрацию триглицеридов к 3–4-м суткам послеродового периода. В присутствии комплекса гидроксиэтилкрахмала с реамберином наблюдали достоверное снижение концентрации триглицеридов, ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП и существенный рост уровня ХС ЛПВП. К 3–4-м суткам после родов в группе 1 наблюдали значительный рост коэффициента атерогенности, достоверный по сравнению с исходным уровнем. Действие гидроксиэтилкрахмала предотвращало возрастание коэффициента атерогенности, комплекс гидроксиэтилкрахмала с реамберином достоверно снижал величину этого показателя и нормализовал его к 3–4-м суткам после родов. **Заключение.** Гидроксиэтилкрахмал и комплекс гидроксиэтилкрахмала с реамберином проявляют антиатерогенный эффект при лечении гестозов в раннем послеродовом периоде, причем действие комплекса гидроксиэтилкрахмала с реамберином более выражено. **Ключевые слова:** гестозы, липопротеиды крови, коэффициент атерогенности, реамберин.

Objective: to study whether reamberin and hydroxyethyl starch may be used to correct dyslipoproteinemia in gestosis. **Subjects and methods:** Twenty-two patients with early postoperative gestosis were examined. Group 1 patients ($n=8$) received the standard treatment. In addition to the standard treatment, Group 2 patients ($n=7$) were given 6% hydroxyethyl starch solution infusion at concentrations of 5–6 ml/kg body weight at a rate of 3 ml/ml. Just after hydroxyethyl starch infusion, Group 3 patients ($n=7$) were additionally injected 1.5% reamberin by the above scheme. The results of examinations were compared with the data obtained on examination of 8 puerperas after pregnancy and normal delivery (Group 4). The plasma concentration of triglycerides, total cholesterol (TC), and the cholesterol of high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), and very low-density lipoprotein (VLDL) were measured. **Results and discussion.** All the puerperas with gestosis were found to have hypertriglyceridemia and elevated levels of VLDL cholesterol with decreased concentrations of HDL cholesterol. The moderately higher levels of triglycerides and TC were also observed in patients without gestosis. Hydroxyethyl starch lowered the concentration of triglycerides by postpartum days 3–4. When hydroxyethyl starch was used in combination with reamberin, there was a significant reduction in the concentrations of triglycerides and VLDL and LDL cholesterol and a substantial rise in the level of HDL cholesterol. By postpartum days 3 and 4, Group 1 showed a considerable increase in the atherogenicity coefficient, which was significant as compared with the baseline level. Hydroxyethyl starch alone prevented an increase in the atherogenicity coefficient while its use in combination with reamberin significantly lowered this index and normalized it by postpartum days 3–4. **Conclusion.** Hydroxyethyl starch alone and in combination with reamberin shows an antiatherogenic effect in the treatment of gestosis in the early postpartum period, the action of hydroxyethyl starch in combination with reamberin was much more pronounced. **Key words:** gestosis, blood lipoproteins, atherogenicity coefficient, reamberin.

Гестозы являются одной из главных причин материнской и детской смертности и обуславливают риск развития осложнений в послеродовом периоде. Наши

ми предыдущими работами показано наличие при гестозе дислипотеинемии, характеризующейся повышенным уровнем триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности в сочетании с резким снижением концентрации липопротеидов высокой плотности [1]. Показано, что даже через 4 года после перенесенного гестоза сохраняется сниженный уровень липопротеидов высокой плотности, а через 10 лет у каждой треть-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Галушка Светлана Викторовна
E-mail: s.galushka@mail.ru

**Спектр липопротеидов крови у женщин с гестозом в раннем послеродовом периоде
при лечении с использованием гидроксиэтилкрахмала и реамберина**

Показатель (норма)	Значения показателей в группах по срокам исследования, сутки							
	1-я (n=8)		2-я (n=7)		3-я (n=7)		4-я (n=8)	
	1-е	3–4-е	1-е	3–4-е	1-е	3–4-е	1-е	3–4-е
Триглицериды (0,45–1,45 ммоль/мл для женщин 20–29 лет, 0,45–1,87 ммоль/мл)	3,69±0,34	4,16±0,36 * <i>p</i> >0,024	3,12±0,29	2,32±0,31 * <i>p</i> <0,032 ** <i>p</i> <0,016	3,04±0,15	2,67±0,15 *,** <i>p</i> <0,016	2,40±0,24	2,62±0,32 ** <i>p</i> <0,016
Холестерин общий (3,63–5,20 ммоль/мл)	5,56±0,37	6,28±0,32 * <i>p</i> <0,16	5,08±0,54	4,88±0,47	6,27±0,53	4,92±0,56 * <i>p</i> <0,16 ** <i>p</i> <0,032	5,78±0,53	6,42±0,62
Холестерин ЛПВП (0,9–1,9 ммоль/мл)	0,68±0,07	0,65±0,10	0,68±0,07	0,67±0,11	0,71±0,08	0,85±0,06 *,** <i>p</i> <0,016	0,89±0,18	1,00±0,15 ** <i>p</i> <0,032
Холестерин ЛПНП (1,55–4,14 ммоль/мл)	3,21±0,22	3,74±0,27 * <i>p</i> <0,032	2,98±0,42	3,15±0,48	4,18±0,20	2,85±0,32 *,** <i>p</i> <0,032	3,78±0,23	4,18±0,31
Холестерин ЛПОНП (0,45–0,65 ммоль/мл для женщин 20–29 лет)	1,68±0,12	1,89±0,09 * <i>p</i> <0,016	1,42±0,14	1,05±0,12 *,** <i>p</i> <0,32	1,38±0,08	1,20±0,06 *,** <i>p</i> <0,016	1,11±0,09	1,19±0,12 ** <i>p</i> <0,032

Примечание. * — достоверные отличия от исходного уровня; ** — достоверные различия с соответствующими показателями в группе 1 (гестозы + стандартное лечение).

ей из женщин, перенесших гестоз, обнаруживаются все звенья метаболического синдрома и зачастую в сочетании с инсулинорезистентностью [2].

Повышенный уровень триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности связан с ухудшением реологических свойств крови [3] и рассматривается в настоящее время как фактор риска внезапной смерти у женщин репродуктивного возраста, а снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности ниже 12% в концентрации общего холестерина обуславливает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [4–6]. Это обстоятельство ставит перед необходимостью коррекции дислипидопротеидемии при гестозе.

Гестоз проявляется повышением артериального давления, усилением проницаемости сосудистой стенки с уменьшением объема циркулирующей крови, ухудшением реологических свойств крови, нарушением микроциркуляции и сопровождается развитием тканевой гипоксии [7]. Высказываются мнения, что гестоз следует считать проявлением системной воспалительной реакции [8]. Воспаление является ответом на любое повреждающее воздействие: повреждение тканей, интоксикация, ишемия, гипоксия, что и обуславливает повышение атерогенного потенциала крови. Связь воспаления с атерогенезом в настоящее время не вызывает сомнений [9]. Показывают снижение проявлений гипоксии при включении гидроксиэтилкрахмала и реамберина в программу лечения гестоза [6]. Поскольку гипоксия является одним из факторов, обуславливающих воспаление, в ответ на снижение гипоксии при включении в программу лечения гестоза гидроксиэтилкрахмала и реамберина можно ожидать снижения активности атерогенеза.

Цель — изучение возможности коррекции дислипидопротеинемии при гестозе с помощью гидроксиэтилкрахмала и реамберина.

Материалы и методы

Предпринято изучение влияния гидроксиэтилкрахмала (ГЭК) и комплекса ГЭК с реамберинем на состояние спектра липопротеидов (ЛП) крови у 22-х женщин 20–25 лет с гестозом средней тяжести в 1–4-е сутки после родов (тяжесть состояния по Г. М. Савельевой).

Все больные гестозом получали инфузионную поддержку электролитными и объемозамещающими растворами, антибактериальную терапию. В ходе исследования по показаниям больным проводили медикаментозную седацию мидазоламом (0,05–0,18 мг/кг в час), морфином (0,04–0,1 мг/кг в час). При необходимости больные получали инотропную поддержку дофамином, добутрексом, норадреналином, адреналином. Обследование проводили в условиях контролируемой механической вентиляции легких. 8 родильниц, получавших стандартное лечение, составили 1-ю группу, во 2-ю группу вошли 7 больных, при лечении которых дополнительно к стандартному использовали ГЭК, больным 3-й группы в программу лечения был включен комплекс ГЭК с реамберинем (7 женщин). Полученные данные сопоставляли с результатами обследования 8-и пациенток после нормальной беременности и родов без патологии — группа сравнения (4-я группа).

Хета-гидроксиэтилкрахмал с молекулярной массой 450 000 Д (ГЭК) в виде 6% раствора вводили внутривенно в количестве 5–6 мл/кг массы тела со скоростью 3 мл/мин в 1-е сутки после родов, непосредственно после забора крови на анализ. Реамберин (изотонический 1,5% раствор натрий-метилглокаминной соли янтарной кислоты со сбалансированным содержанием электролитов Na⁺, K⁺, Mg²⁺ и Cl⁻) вводили непосредственно после введения ГЭК по вышеуказанной схеме. Кровь на анализ брали в 1-е и 3–4-е сутки после родов. В плазме крови определяли концентрацию триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ХС) и холестерина липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности (ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП). Анализы

проводили на биохимическом анализаторе Cobas Mira Plus (Базель, Швейцария). Статистическую значимость результатов оценивали по методу Уилкоксона.

Результаты и обсуждение

Исследования показали наличие гипертриглицеридемии и повышенного уровня ХС ЛПОНП в сочетании с умеренным ростом концентрации общего ХС и нормальной концентрацией ХС ЛПНП в 1-е сутки послеродового периода у всех больных с гестозом. Уровень ХС ЛПВП при этом был резко снижен (группы 1, 2, 3). У рожениц после беременности и родов без патологии (группа 4) наблюдалось лишь умеренное повышение концентрации ТГ и общего ХС были лишь умеренно повышены с сохранением нормальных значений концентрации ХС ЛПНП и ХС ЛПВП (см. таблицу).

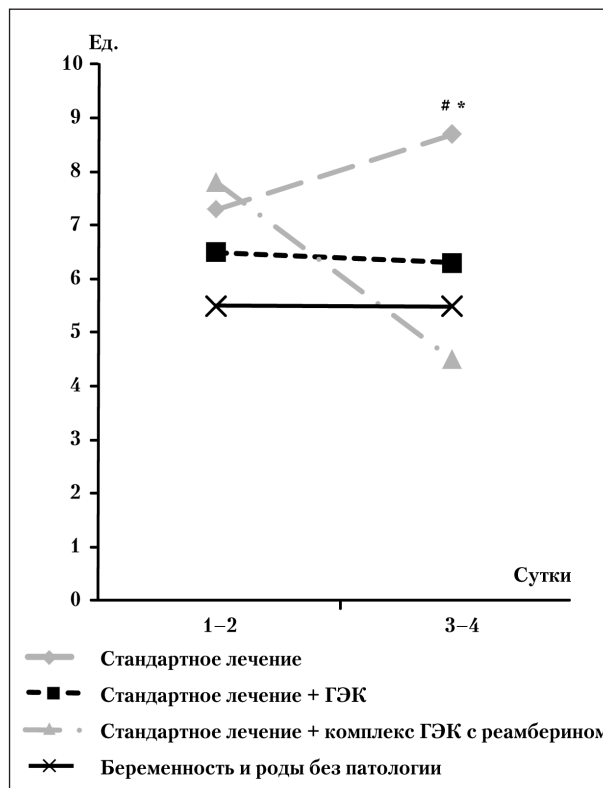
При стандартном лечении гестоза к 3–4-м суткам послеродового периода происходило достоверное возрастание концентрации ХС ЛПОНП (ТГ), уровень ХС ЛПВП практически не изменялся.

Действие ГЭК обеспечивало достоверное снижение уровня триглицеридов и концентрации ХС ЛПОНП к 3–4-м суткам после родов, практически не изменяя при этом концентрацию ХС ЛПНП. Уровень ХС ЛПВП при лечении гестоза с гидроксиптилатом, как и при стандартном лечении (группа 2), до конца периода исследования оставался сниженным (см. таблицу).

Физико-химические свойства гидроксиптилата позволяют удерживать жидкость в кровяном русле, повышая объем циркулирующей крови. Как показывают данные литературы, это способствует улучшению ее реологических свойств, микроциркуляции и снижению тканевой гипоксии [7]. Обнаруживаемое умеренное антиатерогенное влияние гидроксиптилата (см. таблицу), возможно, обусловлено его противовоспалительным действием, отмечаемым многими авторами [10–12].

В группе 4 при комплексном применении реамберина и ГЭК к 3–4-м суткам послеродового периода происходило достоверное снижение как концентрации ХС ЛПОНП (ТГ), так и уровня ХС ЛПНП. В это же время мы наблюдали рост уровня концентрации ХС ЛПВП, свидетельствующий об активации обратного оттока ХС в печень и способствующий нормализации липидного состава мембран (см. таблицу). Наблюдаемое снижение концентрации ХС ЛПНП в крови больных группы 3 можно расценивать как свидетельство активации транспорта в клетку полиненасыщенных жирных кислот, являющихся «молекулами долгосрочной адаптации». Однако, только в комплексе с ГЭК, вследствие улучшения последним микроциркуляции, возможно достижение реамберинотерапевтического эффекта сукцината.

В условиях гипоксии при подавлении НАД-зависимого окисления субстратов цикла Кребса происходит активация сукцинатдегидрогеназного окисления, преимуществом которого является поступление водорода с фениладениндинуклеотида (ФАД) сукцинатдегидрогеназы непосредственно на убихинон и далее электро-



Коэффициент атерогенности у женщин в раннем послеродовом периоде.

— достоверное отличие от исходного уровня; * — достоверное отличие от соответствующих показателей в других группах.

нов в электронтранспортную цепь. Тем самым поддерживается синтез АТФ в дыхательной цепи при выраженной гипоксии, при условии сохранения активности терминального фермента дыхательной цепи — цитохромоксидазы. Введение экзогенного сукцината усиливает происходящую при гипоксии активацию реакции сукцинатдегидрогеназного окисления, улучшая ее субстратное обеспечение. Тем самым увеличивается поток электронов в дыхательной цепи, активизируется процесс сопряжения окисления и окислительного фосфорилирования и синтез АТФ. Снижение концентрации субстратов НАД-зависимого окисления цикла Кребса и повышение концентрации сукцината в цитозоле обеспечивает уровень специфических белков Hif-1 α , достаточный для транслокации Hif-1 α в ядро. Образование активного комплекса Hif-1 α с Hif-1 β обеспечивает экспрессию HIF-1-зависимых генов-мишеней и далее синтез защитных адаптивных белков в ответ на гипоксию [13].

При нормальной физиологической беременности и родах без патологии к 3–4-м суткам наблюдалась тенденция повышения концентрации общего ХС и ХС ЛПНП при сохранении уровня концентрации ТГ (ХС ЛПОНП) и ХС ЛПВП без существенных изменений (см. таблицу).

Холестериновый коэффициент атерогенности при гестозе в 1-е сутки после родов был в 2–3 раза вы-

Выводы

ше своих нормальных значений (группа 1), при беременности и родах без патологии (группа 4) — умеренно повышен. К 3–4-м суткам послеродового периода в группе 1 наблюдали достоверное возрастание этого показателя. Действие гидроксиэтилкрахмала предотвращало рост величины коэффициента атерогенности (группа 2). Комплексное действие гидроксиэтилкрахмала и реамберина (группа 3) обеспечивало нормализацию коэффициента атерогенности (см. рисунок).

Таким образом, ГЭК препятствует развитию атерогенной дислипотеинемии в послеродовом периоде при гестозе. Комплексное применение ГЭК с реамберинном значительно улучшает антиатерогенный эффект ГЭК, вероятно, вследствие обеспечения входящим в состав реамберина сукцинатом антигипоксанта действия и включения под влиянием сукцината реакций адаптации [13].

Литература

1. Мороз В. В., Щербакова Л. Н., Назаров Б. Ф., Молчанова Л. В. Информативность биохимических показателей плазмы крови при гестозах. *Общая реаниматология* 2005; 1 (4): 6–10.
2. Мишина И. Е. Клиническое и прогностическое значение нейровегетативных и метаболических нарушений при артериальной гипертензии у беременных. Автореф. дис.... д. м. н. Иваново; 2007.
3. Cicha I., Suzuki Y., Tateishi N., Maeda N. Enhancement of blood cell aggregation by plasma triglycerides. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2001; 24 (4): 247–255.
4. Bass K. M., Newschaffer C. J., Klag M. J. et al. Plasma lipoprotein level as predictors cardiovascular death in women. *Arch. Intern. Med.* 1993; 153 (9): 2209–2216.
5. Mosca L., Grundy S. M., Judelson D. et al. Guide to preventive cardiology for women/ANA/ACC scientific statement, consensus panel statement. *Circulation* 1999; 99 (18): 2480–2484.
6. Назаренко Г. И., Кишкун А. А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М.: Медицина; 2002. 541.
7. Галушка С. В., Назаров Б. Ф., Власенко А. В. Применение растворов гидроксиэтилкрахмала и реамберина в комплексном лечении тяжелого гестоза. *Анестезиология и реаниматология* 2004; 6: 41–44.
8. Серов В. Н. Акушерская патология и синдром системного воспалительного ответа. *РМЖ* 2004; 12 (13): 741–742.
9. Титов В. Н., Осипов С. Г. Атеросклероз. Роль эндогенного воспаления, белков острой фазы и жирных кислот. М.; 2003.
10. Шифман Е. М., Флока С. Ю. Целесообразность применения гидроксиэтилированного крахмала: патофизиологическое обоснование или «хитросплетение брюссельских кружев»? *Вестн. интенс. терапии* 2007; 4: 41–46.
11. Feng X., Yan W., Wang Z. et al. Hydroxyethyl starch, but not modified fluid gelatin, affects inflammatory in a rat model of polymicrobial sepsis with capillary leakage. *Anesth. Analg.* 2007; 104 (3): 624–630.
12. Dieterich H. J., Weissmuller T., Rosenberger P., Eltzsching H. K. Effect of hydroxyethyl starch on vascular leak syndrome and neutrophil accumulation during hypoxia. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (6): 1775–1782.
13. Лукьянова Л. Д. Сигнальная функция митохондрий при гипоксии и адаптации. *Патогенез* 2008; 6 (3): 4–12.

Поступила 29.12.08

**XXVIII Annual ESRA Congress — European Society
of Regional Anaesthesia & Pain Therapy**

September, 9–12, Salzburg, Austria
www2.kenes.com/esra2009/Pages/Home.aspx
esro2009@kenes.com

**6th Congress of the European Federation
of IASP Chapters — EFIC 2009**

September 9–12, Lisbon, Portugal
EFIC2009@kenes.com

Annual Congress 2009

September, 23–25, Liverpool, UK
www.aagbi.org/events/congress.htm

September, 23–25, Riga, Latvia

**VI Baltic Congress & Exhibition —
Transfusion Practice & Transfusion Alternatives.
From Blood Bank to Perioperative Period**
www.rigatransfusion.com

20th Meeting — ESCTAIC

Computing and Technology in Anesthesia and Intensive Care

September, 23–26, Berlin & Potsdam, Germany
www.esctaic.org
secretary@esctaic.org

51th Congress of the SFAR

September, 23–26, Paris, France
http://www.sfar2009.com
info@sfar2009.com

4th London Regional Anaesthesia Workshop

September, 24–25, London, UK
http://www.tsora.co.uk

AAGBI Regional Core Topics Programme 2009

October, 2, Wessex, UK
www.aagbi.org/events/act.htm
info@aagbi.org