

ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ ПРИ ГЕСТОЗЕ В РАННЕМ ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

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

ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва

Dyslipoproteinemia in Gestosis in Early Puerperium

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

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

Цель исследования. Изучить состояние атерогенного потенциала крови у женщин с гестозами в раннем послеродовом периоде для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений. **Материал и методы.** У 32 женщин в возрасте 25–30 лет определяли концентрацию триглицеридов, общего холестерина и холестерина высокой, низкой и очень низкой плотности в раннем послеродовом периоде. Данные, полученные при обследовании женщин с гестозами (группа 3), сопоставляли с результатами обследования женщин после нормальной беременности, разрешенной как при нормальных родах через естественные родовые пути (группа 1), так и посредством кесарева сечения (группа 2). **Результаты и обсуждение.** У родильниц с гестозами в течение всего периода наблюдения имела место выраженная гипертриглицеридемия и гиперпребетакхолестеринемия. Существенных отклонений от нормы концентрации липопротеидов низкой плотности отмечено не было. При гестозах и после кесарева сечения также отмечалось почти двукратное падение концентрации липопротеидов высокой плотности в крови до уровня, отводящего этих больных к группе риска сердечно-сосудистых заболеваний. Уровень холестеринового коэффициента атерогенности у этих больных был резко повышен. Умеренное повышение атерогенного потенциала крови в раннем послеродовом периоде отмечалось и при беременности и родах без патологии. **Заключение.** Сочетание гипертриглицеридемии и гиперпребетакхолестеринемии с низким уровнем концентрации липопротеидов высокой плотности свидетельствует о возможности развития после перенесенного гестоза сердечно-сосудистых осложнений с высоким риском летального исхода. Делается вывод о необходимости контроля за состоянием спектра липопротеидов крови в процессе гестации и в послеродовом периоде и возможной коррекции атерогенной дислипидемии в случае ее обнаружения. **Ключевые слова:** гестоз, послеродовой период, дислипидемия, гипертриглицеридемия, гиперпребетакхолестеринемия.

Objective: to study the blood atherogenic potential in women with gestosis in early puerperium to assess a risk of cardiovascular diseases. **Subjects and methods:** The concentrations of triglycerides, total cholesterol, and cholesterol of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and very low-density lipoprotein were measured in 32 patients aged 25–30 years in early puerperium. The data of examining women with gestoses (Group 3) were compared with the results of examining those after physiological pregnancy delivered both during vaginal delivery (Group 1) and via cesarean section (Group 2). **Results and discussion.** The puerperas with gestosis had significant hypertriglyceridemia and hyperbetacholesterolemia throughout the follow-up. There were no significant abnormal concentrations of low-density lipoproteins. In gestosis and after cesarean section, there was an almost double fall in the blood concentration of high-density lipoproteins to the level that assigned these patients to a group at risk for cardiovascular diseases. In these patients, the cholesterol atherogenicity coefficient was drastically increased. A moderate increase in the blood atherogenic potential in early puerperium was noted both during normal pregnancy and at normal labor. **Conclusion.** Concomitance of hypertriglyceridemia and hyperbetacholesterolemia with the low concentration of high-density lipoproteins suggests that after prior gestosis, cardiovascular complications may develop, presenting a high death risk. It is concluded that it is necessary to monitor the blood lipoprotein spectrum during gestation and puerperium and atherogenic dyslipidemia can be corrected in case of its detection. **Key words:** gestosis, puerperium, dyslipoproteinemia, hypertriglyceridemia, hyperbetacholesterolemia.

Гестозы являются одной из главных причин материнской и детской смертности [1]. Несмотря на интенсивные исследования причин и последствий гестоза в этой области остается множество неясных моментов. Существует несколько теорий возникновения гестозов, но ни одна из них не является окончательной. Некоторые ученые полагают, что ведущими в развитии гестозов являются иммунные факторы, связанные с сенсibilизацией организма матери к антигенам плода. Иммунные сдвиги вовлекают в процесс механизмы адаптации, и несостоятельность адаптационных воз-

можностей в конечном итоге приводит к гестозу. Установлено участие в патогенезе гестоза гуморальных факторов плацентарного происхождения. Некоторые авторы определенную роль в развитии гестоза отводят эндокринному дисбалансу, возникающему при изменении гормонального спектра в результате включения в эндокринный ансамбль продуктов деятельности желтого тела, плаценты и тканей развивающегося плода. Большинство исследователей сходится во мнении, что в основе развития гестоза лежит ишемия плаценты, вызывающая системную воспалительную реакцию, а в

Основные показатели липидного обмена в раннем послеродовом периоде

Показатель (ммоль/л, норма)	Группа исследования	Значение показателей на этапах исследования	
		1-е сутки	3–4-е сутки
ТГ (возрастная норма для женщин 20–29 лет 0,45–1,45)	1	2,40±0,23 (n=8)	2,54±0,17 (n=8)
	2	2,73±0,27 (n=12)	2,61±0,27 (n=12)
	3	3,62±0,16 (n=12)*,**	3,42±0,09 (n=10)*,**
ОХС (<5,2)	1	6,08±1,03 (n=8)	5,52±0,44 (n=8)
	2	6,03±0,47 (n=12)	5,56±0,46 (n=12)
	3	6,10±0,49 (n=12)	6,34±0,20 (n=12)
ХС ЛПВП (0,78–1,94)	1	1,09±0,14 (n=8)	0,97±0,20 (n=8)
	2	0,67±0,05 (n=12)*	0,70±0,05 (n=12)
	3	0,66±0,05 (n=12)*	0,76±0,17 (n=9)
ХС ЛПНП (рекомендуемая норма <3,6)	1	3,89±0,20 (n=8)	4,27±0,11 (n=8)
	2	4,12±0,27 (n=12)	3,67±0,28 (n=12)
	3	3,79±0,33 (n=12)	4,03±0,32 (n=9)
ХС ЛПОНП (0,20–0,67)	1	1,09±0,10 (n=8)	1,28±0,08 (n=8)
	2	1,24±0,14 (n=12)	1,19±0,12 (n=12)
	3	1,65±0,08 (n=12)*,**	1,55±0,05 (n=9)*,**

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

особо тяжелых случаях — полиорганную недостаточность [1–4].

Последствия гестоза до сих пор мало изучены, но полагают, что системная воспалительная реакция, возникающая при гестозе, может быть причиной осложнений и в дальнейшем. В настоящее время обсуждается концепция роли гестоза как дебюта комплекса метаболических нарушений, приводящих к развитию инсулинорезистентности и сердечно-сосудистых осложнений [2]. Однако данных о состоянии липидного обмена и сведений об уровне атерогенного потенциала крови при гестозе в послеродовом периоде в литературе явно недостаточно.

Цель — изучение состояния атерогенного потенциала крови у женщин с гестозами в раннем послеродовом периоде для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений.

Материалы и методы

Обследовали 32 женщины в возрасте 25–30 лет в раннем послеродовом периоде. В группу 1 вошли 8 пациенток с физиологическим течением беременности и срочными родами через естественные родовые пути. Пациентки после нормальной беременности, разрешенной посредством кесарева сечения (КС), составили группу 2—12 человек. В группу 3 вошли 12 женщин с гестозами средней тяжести как после естественных родов, так и после КС. Тяжесть состояния определяли по Г.М. Савельевой. Пробы крови брали из локтевой вены в 1-е и 3-4-е сутки после родов. В плазме крови определяли концентрацию триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ХС) и холестерина высокой плотности (ХС ЛПВП). Концентрацию холестерина очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) рассчитывали по формуле $ХС\ ЛПОНП = ТГ : 2,2$, а концентрацию холестерина низкой плотности (ХС ЛПНП) — по формуле $ХС\ ЛПНП = (общий\ ХС - ХС\ ЛПВП) - ТГ : 2,2$. Анализы проводили на биохимическом анализаторе Cobas Mira Plus (Базель, Швейцария).

Статистическую значимость результатов оценивали по методу Уилкоксона.

Результаты и обсуждение

В наших исследованиях обнаружено повышение концентрации ТГ (ХС ЛПОНП) примерно в 1,5 раза от-

носительно нормы при нормальной беременности и КС, сохраняющееся в течение всего периода наблюдения. Из литературы известно, что концентрация репродуктивных гормонов при беременности и в раннем послеродовом периоде многократно повышена относительно нормальных значений. При этом сохраняется повышенное значение соотношения эстрадиол/прогестерон [4]. Так что обнаруживаемое нами умеренное повышение концентрации ТГ (ХС ЛПОНП) в раннем послеродовом периоде при беременности и родах без патологии, возможно, объясняется преобладанием влияния ингибирующего активность липопротеидлипазы и тем самым деградацию ЛПОНП эстрадиола над противоположно направленным действием прогестерона.

При гестозе (группа 3) возрастание концентрации ТГ (ХС ЛПОНП) было значительно более выражено, чем в группах сравнения (см. таблицу и рис. 1). Как следует из литературных источников, даже при неосложненной беременности обнаруживаются признаки воспалительной реакции, однако при этом воспаление остается компенсированным [5]. При гестозе, по мере прогрессирования беременности, отмечается возрастание признаков воспаления — достоверное повышение в периферической крови свободных эндотелиоцитов, интерлейкина 1 и 6 и фактора некроза опухоли α (ФНО- α , а во 2-м и 3-м триместре — достоверное резкое повышение концентрации белков «острой фазы» воспаления. Повышение в крови концентрации цитокинов стимулирует синтез ХС и ЛПОНП в гепатоцитах [5–7]. ФНО- α , как и эстрадиол, ингибирует активность липопротеидлипазы, гидролизующей ЛПОНП, обуславливая дополнительное повышение уровня их в крови. Кроме того, повышение уровня ЛПОНП в крови может быть следствием блокады их активного транспорта в условиях воспалительной реакции. Поэтому характерное для гестоза возрастание уровней ТГ и ХС ЛПОНП, вероятно, можно считать следствием суммарного влияния на липидный обмен системной воспалительной реакции и повышенных концентраций эстрадиола. Более

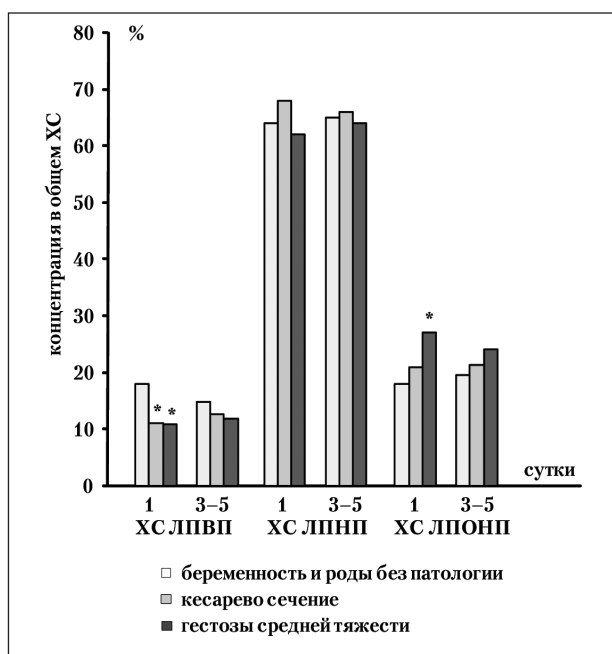


Рис. 1. Процентное содержание отдельных классов липопротеидов в концентрации общего холестерина в раннем послеродовом периоде.

* — достоверные отличия от соответствующих показателей при беременности и родах без патологии.

выраженное при гестозе, чем в его отсутствие, накопление ТГ (ХС ЛПОНП) у этих больных может быть связано также со снижением скорости транспорта насыщенных жирных кислот в митохондрии, о чем свидетельствует обнаруживаемое при гестозе повышение в крови концентрации карнитина в виде комплексов ацилкарнитин [8]. Торможение скорости поступления насыщенных жирных кислот в митохондрии предполагает повышение концентрации их в крови, что также является стимулом синтеза ТГ и ЛПОНП в печени.

У всех обследованных отсутствовало существенное повышение уровня ХС ЛПНП — концентрация ХС ЛПНП сохранялась на уровне, близком к рекомендуемому ($\approx 3,5$ ммоль/л) (см. таблицу и рис. 1). Известно тормозящее действие воспалительных факторов на интенсивность рецепторного поглощения полиненасыщенных жирных кислот [6]. Имеются также данные о замедлении элиминации липопротеидов под влиянием воспаления, в частности, в результате ингибирования под действием ФНО- α активности липопротеидлипазы. При наличии компенсированного воспаления у женщин с нормально протекающей беременностью предотвращение накопления ЛПНП в крови, возможно, является следствием действия на транспорт ЛПНП повышенных концентраций эстрадиола, роль которого в формировании рецепторов поглощения полиненасыщенных жирных кислот чрезвычайно велика [9]. Острофазные белки, синтезируемые печенью в ответ на любую форму воспаления, блокируют апо В-100-рецепторный эндцитоз, обеспечивающий транспорт ЛПНП в клетку. В кровяном русле ЛПОНП деградируют до липопротеидов промежуточной плотности и далее до ЛПНП. Поэтому

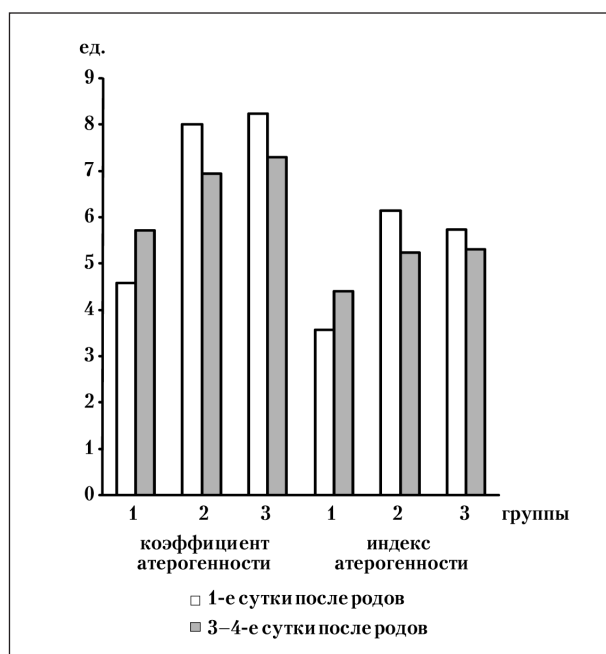


Рис. 2. Индекс атерогенности и холестериновый коэффициент атерогенности в раннем послеродовом периоде.

* — достоверные различия с соответствующими показателями группы 1.

торможение распада ЛПОНП отражается на уровне ЛПНП в крови. В условиях системной воспалительной реакции при гестозе сохранение нормального уровня ЛПНП, возможно, обеспечивается суммарным действием воспалительных факторов и повышенных концентраций эстрадиола на активность липопротеидлипазы, регулирующей совместно с печеночной липазой скорость гидролиза ЛПОНП, модификацию состава липопротеидов и их превращения в кровотоке.

При нормальной беременности и родах (группа 1) концентрация ХС ЛПВП не опускалась ниже нормы, составляя 16–18% от концентрации общего ХС (см. таблицу и рис. 1). В группах 2 и 3 уровень этого показателя на протяжении всего периода исследования был в 1,5–2 раза ниже нормы и составлял около 11% от концентрации общего ХС (в норме для женщин не ниже 12%). Гидролиз хиломикрон и ЛПОНП — один из путей образования ЛПВП. Снижение уровня ЛПВП при гестозе может быть следствием торможения деградации ЛПОНП, а также блокады рецепции ЛПНП под действием факторов воспаления [10]. На 3–4-е сутки после родов у этих больных намечалась тенденция роста концентрации ХС ЛПВП по сравнению с 1-ми сутками. Однако и после некоторого повышения уровень этого показателя при гестозе и КС оставался сниженным относительно нормы (см. таблицу и рис. 1).

У всех обследованных обнаруживалась умеренная гиперхолестеринемия за счет повышения концентрации ХС ЛПОНП.

Отрицательная корреляция уровней ЛПВП и ЛПОНП позволяет предполагать, что отсутствие накопления ЛПНП в крови больных с гестозом является

преимущественно следствием ингибирования активности липопротеидлипазы. Несмотря на отсутствие существенных отклонений от нормы концентрации ХС ЛПНП, в результате падения уровня ХС ЛПВП у этих больных наблюдался рост индекса атерогенности (ХС ЛПНП:ХС ЛПВП) (рис. 2).

Риск избыточного отложения холестерина в стенки сосудов чаще всего связывают с повышенным уровнем ЛПНП, вероятно потому, что ЛПНП составляют около 70% всей концентрации ХС. Однако ЛПОНП являются проатерогенными частицами, способными проникать в стенки сосудов. Поэтому в условиях гипертриглицеридемии и гиперпребетахолестеринемии более информативным показателем, очевидно, следует считать холестериновый коэффициент атерогенности [(ХС общий – ХС ЛПВП):ХС ЛПВП], отражающий суммарную концентрацию проатерогенных частиц крови. В наших исследованиях отмечалось ощутимое повышение коэффициента атерогенности даже при нормальной физиологической беременности и родах через естественные родовые пути. При гестозе повышение уровня этого показателя было многократным (рис. 2).

В настоящее время не существует единого мнения о возможности возникновения или прогрессирования каких-либо заболеваний после перенесенного гестоза. Повышение уровня концентраций ТГ и ЛПОНП, характерное для гестоза, сочетается с нарушением реологических свойств крови и усилением агрегации клеток, что проявляется развитием тромбофилических состояний [5, 12, 13].

По общему мнению, гестоз является одним из проявлений системной воспалительной реакции (5–7, 10). Проатерогенные изменения спектра липопротеидов крови под действием факторов воспаления показаны многочисленными исследованиями [6, 7, 10, 11]. Как первичные, так и возникшие в результате воспаления, нарушения липидного обмена инициируют дальнейшее развитие воспалительной реакции, поскольку при повышенной концентрации липопротеиды очень низкой плотности активируют синтез цитокинов, молекул адгезии и свободных радикалов [7, 11, 14]. Вследствие этого воспалительная реакция и дислипидопропротеидемия при отсутствии надлежащего лечения, очевидно, могут сохраняться неопределенно долго. Поэтому прекращение действия плаценты, устраняющее причину воспаления при гестозе, не исключает дальнейшего развития воспалительной реакции и прогрессирования атерогенной дислипидопропротеидемии.

Исследованиями отдаленных последствий гестоза было установлено, что и через 4 года у женщин после перенесенного гестоза остается повышенным уровень ТГ в сочетании с более низким, чем после нормальной беременности, уровнем концентрации ЛПВП. Через 10 лет у каждой третьей женщины, перенесшей гестоз, наряду с нарушениями метаболизма липидов обнаруживалось абдоминальное ожирение [2].

Сочетающаяся с возросшим уровнем ТГ и ЛПОНП повышенная концентрации свободных жир-

ных кислот (СЖК) делает возможной их конкуренцию с глюкозой за поглощение миоцитами. СЖК подавляют тормозящее влияние инсулина на глюконеогенез, при этом препятствуют связыванию инсулина гепатоцитами и вызывают нарушение секреции инсулина β -клетками, способствуя развитию инсулинорезистентности с нарушением обмена глюкозы [15, 16]. Показывают, что через 10 лет после родов у женщин, перенесших гестоз, наряду с нарушениями метаболизма липидов в отдельных случаях наблюдалось развитие инсулинорезистентности [2].

В последнее время многими исследователями особое значение придается гипертриглицеридемии (гиперпребетахолестеринемии) как фактору риска раннего развития атеросклероза. Согласно данным литературы, характерное для гестоза повышение уровня ТГ (ХС ЛПОНП), особенно в сочетании с низким уровнем ХС ЛПВП, является предиктором сердечно-сосудистых заболеваний у молодых женщин и женщин среднего возраста, а также независимым фактором риска их летального исхода [17–19]. Закономерность зависимости между выраженностью атерогенной дислипидопропротеидемии и уровнем смертности от сердечно-сосудистых заболеваний сохраняется во всех возрастных группах [18, 19].

Высокий риск сердечно-сосудистых событий, связанных с гипертриглицеридемией и гиперпребетахолестеринемией в сочетании с пониженным уровнем ЛПВП, диктует необходимость осуществления контроля состояния липидного обмена при ведении беременности и в послеродовом периоде. Для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у молодых женщин и женщин среднего возраста целесообразна возможная коррекция атерогенной дислипидопропротеидемии в процессе гестации, а также нормализация липидного спектра крови в послеродовом периоде.

Выводы

1. У родильниц с гестозами в течение 3–4-х суток раннего послеродового периода наблюдалась выраженная гипертриглицеридемия и гиперпребетахолестеринемия.
2. Умеренная гипертриглицеридемия (гиперпребетахолестеринемия) в раннем послеродовом периоде отмечалась и при отсутствии патологии беременности и родов.
3. Существенных отклонений от нормы концентрации липопротеидов низкой плотности в крови обследованных отмечено не было.
4. При кесаревом сечении и при гестозе в раннем послеродовом периоде наблюдалось снижение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности ниже критического уровня, возрастание индекса атерогенности и многократное повышение холестеринового коэффициента атерогенности, что свидетельствует о высоком риске сердечно-сосудистых осложнений у этих больных.

Литература

1. Савельева Г. М., Шалина Ф. И. Гестоз в современном акушерстве. Рус. мед. журн. 2000; 6 (1): 50–53.
2. Мишина И. Е. Клиническое и прогностическое значение нейровегетативных и метаболических нарушений при артериальной гипертензии у беременных: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Иваново; 2007.
3. Медвинский И. Д., Юрченко Л. Н., Пестряева Л. А. и соавт. Современная концепция полиорганной недостаточности при гестозе. Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери и новорожденного. Екатеринбург; 1999. 25–32.
4. Каитемирова З. Р., Петухов В. А. Беременность, желчный пузырь и липидный дистресс-синдром: диагностика и принципы лечения. Гинекология 2005; 7 (2): 76–79.
5. Серов В. Н. Акушерская патология и синдром системного воспалительного ответа. Рус. мед. журн. 2004; 12 (13): 741–742.
6. Fernandez-Real J. M., Gutteruez C., Ricard W. et al. Plasma levels of soluble fraction of tumor necrosis factor receptors 1 and 2 are independent determinants of plasma cholesterol and LDL-cholesterol concentrations in healthy subject. Atherosclerosis 1999; 146 (2): 321–327.
7. De Caterina R., Manes C. Inflammation in early atherogenesis: impact of ACE inhibition. Eur. Heart. J. 2002; 5 (Suppl. A): 15–24.
8. Thiele J. G., Niezen-Koning K. E., van Gennip A. H. et al. Increased plasma carnitine concentration in preeclampsia. Obstet. Gynecol. 2004; 103 (5 Pt. 1): 876–880.
9. Титов В. Н. Фундаментальная медицина. Единение физической химии, методических подходов общей биологии и медицины в выяснении этиологии и патогенеза заболеваний человека. Клинич. лаб. диагностика 2005; 1: 3–7.
10. Титов В. Н., Осипов С. Г. Атеросклероз. Роль эндогенного воспаления, белков острой фазы и жирных кислот. М.; 2003.
11. Талаева Т. В., Братусь В. В. Системное воспаление как причина нарушений обмена липопротеинов и развития инсулинорезистентности. Укр. кардиол. журн. 2001; 6: 69–74.
12. Юрченко Л. Н., Черешнев В. А., Гусев Е. Ю. и соавт. Системное воспаление и система гемостаза в акушерской патологии. Екатеринбург; 2004.
13. Константинова Е. В. Реологические свойства крови у больных ишемической болезнью сердца при различных формах дислипидемии. В кн.: Материалы Междунар. конф. по гемореологии. Ярославль; 2001. 73.
14. Cominacchini L., Garbin U., Pasini A. F. et al. Oxidised low-density lipoprotein increases the production of intracellular reactive oxygen species in endothelial cells inhibitory effect of lacidipine. J. Hypertension 1998; 16: 1913–1919.
15. Koppasch S., Pietsch J., Kulisch E. et al. In vivo evidence oxidation of circulating LDL in impaired glucose tolerance. Diabetes 2002; 51: 3102–3106.
16. Natarajan R., Nadler J. L. Lipid inflammatory mediators in diabetic vascular disease. Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol. 2004; 24: 1542–1548.
17. Manolio T. A., Pearson T. A., Wenger N. K. et al. Cholesterol and heart disease in older persons and women. Review of an NHLBI Workshop. Ann. Epidemiol. 1992; 2: 161–176.
18. Bass K. M., Newschaffer C. J., Klag M. J., Bush T. L. Plasma lipoprotein levels as predictors cardiovascular death in women. Arch. Intern. Med. 1993; 153: 2209–2216.
19. La Rose J. C. Tys and coronary risk in women and elderly. Arch. Intern. Med. 1997; 157: 961–968.

Поступила 19.05.08

**План научно-организационных мероприятий
ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН в 2008–2009 годах**

Ноябрь 2008

Конференция с международным участием «Новые технологии в анестезиологии-реаниматологии».

Сертификационный курс анестезиологов-реаниматологов.

Школы-семинары:

- Патофизиология, клиника и лечение острой дыхательной недостаточности в критических состояниях;
- Экстракорпоральное очищение крови при критических состояниях;
- Интенсивная помощь в акушерстве;
- Питание в критических состояниях;
- Центральная нервная система у больных в критических и постреанимационных состояниях;
- Реаниматология на догоспитальном этапе;
- Кардиологические аспекты реаниматологии.

Декабрь 2008

Конференция молодых ученых «Современные методы диагностики и лечения в экспериментальной и клинической реаниматологии».

Март 2009

Конференция, посвященная 100-летию со дня рождения академика РАМН В. А. Неговского

ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН
Адрес: 107031, Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2.
Тел/факс: (495) 650-96-77. E-mail: niiorramn@mediann.ru