

# ПРОФИЛАКТИКА ГИПЕРЕРГИЧЕСКОГО ВАРИАНТА СИНДРОМА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОК С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ НА ФОНЕ АБДОМИНАЛЬНОГО РОДОРАЗРЕШЕНИЯ

О.В. Грищенко, И.В. Лахно, И.И. Ступак, С.В. Корова, А.А. Мащенко (Харьков)

Харьковская медицинская академия последипломного образования  
Городской клинический родильный дом с неонатологическим стационаром

**Резюме.** Преэклампсия является проявлением синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) на фоне оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, тромбофилии и нарушений метаболического гомеостаза. Изучено влияние препаратов «Тивортин» и «Геп-Мерц» на состояние системы гемостаза, перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты, обменные процессы у родильниц с преэклампсией тяжелой степени. Установлено, что предложенная схема лечения пациенток с преэклампсией, перенесших абдоминальное родоразрешение, препятствует реализации гиперергического варианта ССВО и развитию шокогенных реакций.

**Ключевые слова:** преэклампсия, синдром системного воспалительного ответа, оксид азота, «Тивортин», «Геп-Мерц».

Преэклампсия (ПЭ) – одно из самых грозных осложнений беременности, являющееся проявлением синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), которое приводит к развитию полиорганной недостаточности. В основе ПЭ лежит оксидативный стресс, возникающий в результате ишемических повреждений плаценты на фоне неполноценного дисморфоза маточно-плацентарных сосудов [9; 10]. Активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) сопровождается изменением липидного спектра крови и отложением жировых везикул в стенке плацентарных сосудов. Это повышает уровень гипоксической атаки. Избыточный распад клеток синцитиотрофобласта формирует ССВО. Доказано участие провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1, 6 (IL-1, IL-6) и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) в развитии ПЭ [3; 4; 7; 9]. Лейтмотивом ССВО являются системные микроциркуляторные расстройства, микротромбообразование и токсическое накопление в кровотоке регуляторных медиаторов и гистогормонов воспаления: цитокинов, эйкозаноидов, оксида азота и др. Кроме того, гиперергический вариант ССВО характеризуется функциональной блокадой сосудистых макрофагов, выраженной интоксикацией («замусоривание» кровотока) и вторичной иммунной недостаточностью [2; 4; 5]. Это обусловлено местом продукции цитокинов – клетками эндотелия, сосудистыми макрофагами и тромбоцитами. Таким образом, эндотелиаль-

ная дисфункция и диссеминированное внутрисосудистое свертывание являются ключевыми звеньями мультиролевого сценария ССВО.

Нивелирование нарушений микроциркуляции и локальную регуляцию сосудистого тонуса осуществляет оксид азота, который известен с 1980 г. как эндотелиальный релаксирующий фактор [1; 6; 8; 11]. Оксид азота образуется в эндотелии сосудов под действием многих медиаторов (кинины, ацетилхолин и др.) и расслабляет в этом месте гладкую мышцу сосуда через систему гуанилатциклазы. Этот фермент способствует нарастанию концентрации циклического гуанозинмонофосфата, что приводит к снижению уровня цитозольного кальция [1; 11]. В итоге снижается тонус артериальных и в большей степени венозных сосудов по малому и большому кругу кровообращения, уменьшается пред- и постнагрузка на сердце, а также давление наполнения желудочков [2]. Оксид азота проявляет синергизм по отношению к простагландину E и простаглицину, обладает дезагрегантными свойствами [10]. Поэтому оксид азота можно рассматривать как лимитирующий фактор сосудистого шока.

ПЭ тяжелой степени ограничивает врача во времени, которое необходимо для подготовки пациентки к экстренному абдоминальному родоразрешению. Приоритетами патогенетической терапии являются коррекция гемодинамических расстройств, профилактика судорожного синдрома и полиорганной недоста-

точности. Операционная травма во время кесарева сечения служит дополнительным отягощающим фактором, приводящим к шокогенным реакциям. Вызывает практический интерес возможности использования препаратов, влияющих на синтез оксида азота в комплексе предоперационной подготовки и послеоперационной интенсивной терапии.

Значительную популярность в современной медицине заслужили препараты аргинина. Он является субстратом для оксид азота-синтазы. Этот фермент обеспечивает образование оксида азота в клетках эндотелия. Одним из хорошо известных медикаментозных средств, содержащих аргинин, является «Тивортин» («Юрия-фарм», Украина). Известно антиоксидантное, эндотелиопротекторное, дезинтоксикационное действие препарата. Важным эффектом «Тивортина» является угнетение синтеза эндотелина – мощнейшего вазоконстриктора. Он обладает гепатопротекторными свойствами, гипоаммониемичным эффектом. Синергичным действием в отношении синтеза оксида азота и дезинтоксикационного эффекта обладает орнитин. «Гепа-Мерц» («Мерц Фарма», Германия) состоит из комбинации естественных для организма аминокислот – L-орнитина и L-аспартата и является препаратом, эффективно контролирующим гипераммониемию за счет прямого взаимодействия с аммоний-ионом. Способствует обезвреживанию аммиака в печени путем стимуляции нарушенного синтеза мочевины и глутамина. Важным свойством препарата является ингибирование им катаболизма белка в мышцах, нормализация соотношения содержания аминокислот крови.

**Цель работы** – изучить влияние препаратов «Тивортин» и «Гепа-Мерц» на состояние гемокоагуляционного и метаболического гомеостаза у пациенток с преэклампсией тяжелой степени, родоразрешенных путем кесарева сечения.

## Материалы и методы исследования

Нами обследовано 92 родильницы на 1-е и 5-е сутки после родов, 62 из которых были родоразрешены абдоминальным путем в связи с ПЭ тяжелой степени. Контрольная группа (I) состояла из 30 практически здоровых родильниц после физиологических родов. Ко II группе (сравнения) отнесено 30 родильниц с ПЭ после кесарева сечения, получавших традиционное лечение: гипотензивные, седативные, антибактериальные препараты, анальгетики, антикоагулянты и инфузионную терапию. В III (основной) группе были 32 пациентки с ПЭ, родоразрешенные абдоминальным путем, которым в комплексе предоперационной подготовки назначали «Тивортин» по 100 мл внутривенно капельно и «Гепа-Мерц» по 20 г на 500 мл физиологического раствора. После операции в основной группе помимо традиционной терапии вводили «Тивортин» по 100 мл и «Гепа-

Мерц» по 20 г на 500 мл физиологического раствора 1 раз ежедневно на протяжении 5 суток.

Всем представленным в работе родильницам проводили изучение показателей коагулограммы, состояния системы ПОЛ и антиоксидантной системы защиты (АОСЗ) и биохимических параметров крови сразу после оперативного родоразрешения и на 5-е сутки послеоперационного периода. Показатели коагулограммы определяли с помощью наборов НПО «Ренам» (Россия). Для оценки ПОЛ использовали биохимические методы. Уровень конечного продукта ПОЛ – малонового диальдегида (МДА) определяли в сыворотке крови и мембранах эритроцитов по методу М.С. Гончаренко и А.М. Латинской с использованием 2-тиобарбитуровой кислоты. Состояние антиоксидантной системы защиты оценивали по пероксидазной активности согласно методике Т.П. Попова, Л.П. Нейковой и по определению каталазы в крови по методике Баха. Для определения каталазы инкубировали пробу крови с точно отмеренным количеством перекиси водорода, оттитровывали марганцевокислым калием избыток перекиси. Антиоксидантное действие каталазы приводило к разрушению перекиси водорода и липопероксидов, образующихся при ПОЛ, что предотвращало окислительное повреждение клеточных мембран. С целью определения SH-групп белка и небелковых соединений использован фотокolorиметрический ультрамикрометод количественного определения по В.Ф. Фоломееву. Метод основан на эквивалентном взаимодействии молярного йода со свободными SH-группами, о чем судили по результатам сравнения опытной и контрольной проб на фотоэлектродиметре. Биохимическое исследование включало следующие показатели: общий белок и его фракции, общий билирубин, прямой и непрямой билирубин, аланиновую и аспарагиновую трансаминазы, щелочную фосфатазу и тимоловую пробу.

Статистическая обработка результатов работы проведена с помощью пакета программ «Excel», адаптированных для медико-биологических исследований.

## Результаты исследования и их обсуждение

Полученные результаты изучения системы гемостаза в обследованных пациенток демонстрировали, что на фоне ПЭ отмечалось развитие тромбофилии (табл. 1). Это, возможно, обусловлено наличием в крови беременных антифосфолипидных антител. Тем не менее, коагулопатия потребления практически отсутствовала в основной группе уже на 1-е сутки после операции, что демонстрирует мощный эндотелиопротекторный и мембраностабилизирующий эффект совместного назначения препаратов «Тивортин» и «Гепа-Мерц». Это подтверждалось отрицательными тестами на D-димер и РКФМ. По-видимому, сохранявшиеся еще к 5-ым сут-

Таблиця 1

Показатели коагулограммы (M±m) у обследованных родильниц

| Показатель  | Группа    |           |           |           |           |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|   | I         | II        |           | III       |           |
|   | сутки     |           |           |           |           |
|   | 1-е       | 1-е       | 5-е       | 1-е       | 5-е       |
| Протромбиновое время, с                             | 13,4±0,5  | 17,8±0,6* | 16,8±0,6* | 16,6±0,5* | 13,2±0,6  |
| Протромбиновый индекс, %                            | 102,5±1,8 | 86,3±1,6* | 92,7±1,8* | 87,2±1,4* | 102,8±1,4 |
| Активированное частичное тромбoplastиновое время, с | 30,4±0,8  | 21,8±0,6* | 25,2±0,6* | 21,5±0,6* | 30,5±0,8  |
| Фибриноген по Рутбергу, г/л                         | 4,2±0,2   | 5,8±0,3*  | 4,9±0,2*  | 5,8±0,2*  | 4,1 ±0,2  |
| Тех-D-димер-тест                                    | отр.      | пол.      | отр.      | отр.      | отр.      |
| Растворимые комплексы фибрина мономера (РКФМ)       | отр.      | пол.      | отр.      | отр.      | отр.      |
| Тромбиновое время, с                                | 15,1±0,4  | 13,4±0,4* | 14,1±0,5* | 14,2±0,4* | 15,1±0,5  |
| Активированное время рекальцификации, с             | 62,4±0,8  | 74,2±1,2* | 69,6±0,7* | 71,2±1,1* | 62,3±0,8  |

Примечание: \* – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой (p<0,05)

кам в группе сравнения маркеры тромбофилии обусловлены многофакторным деструктивным влиянием ПЭ на внутренние органы и системы пациенток.

Оксидативный стресс был одним из ключевых звеньев нарушений гомеостаза в обследованных пациенток с ПЭ (табл. 2). Полученные результаты демонстрируют, что у пациенток II и III групп обнаружено значи-

тельное повышение уровня МДА сыворотки крови и эритроцитов, а также угнетение ферментного и неферментного звеньев АОСЗ (p<0,05). Проведенное лечение в основной группе позволило полностью устранить явления тканевой гипоксии на фоне улучшения гемодинамических процессов. Этот эффект обусловлен модулирующим влиянием оксида азота на сосудистый

Таблиця 2

Показатели состояния системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты (M±m) у обследованных пациенток до и после лечения

| Показатель                    | Группа     |             |             |             |            |
|-------------------------------|------------|-------------|-------------|-------------|------------|
|                               | I          | II          |             | III         |            |
|                               | сутки      |             |             |             |            |
|                               | 1-е        | 1-е         | 5-е         | 1-е         | 5-е        |
| МДА сыворотки крови, мкмоль/л | 0,83±0,08  | 1,09±0,04*  | 1,0±0,02*   | 1,12±0,06*  | 0,84±0,06  |
| МДА в эритроцитах, мкмоль/л   | 8,33±0,56  | 13,6±0,42*  | 12,2±0,42*  | 13,7±0,45*  | 8,36±0,45  |
| Пероксидаза, мкмоль/мин×л     | 282,0±5,41 | 244,0±3,88* | 268,0±3,88* | 247,0±3,83* | 281,8±3,83 |
| Каталаза, мг                  | 16,5±0,34  | 14,8±0,33*  | 15,2±0,26*  | 14,8±0,25*  | 16,5±0,25  |
| SH-группы общие, ммоль/л      | 2,43±0,05  | 1,77±0,15*  | 1,98±0,18*  | 1,72±0,14*  | 2,43±0,14  |
| Небелковые SH-группы, ммоль/л | 0,85±0,02  | 0,62±0,05*  | 0,74±0,03*  | 0,64±0,04*  | 0,84±0,02  |
| Белковые SH-группы, ммоль/л   | 1,56±0,06  | 1,15±0,06*  | 1,24±0,05*  | 0,16±0,05*  | 0,56±0,04  |

Примечание: \* – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой (p<0,05)

Таблиця 3

Биохимические показатели (M±m) у обследованных родильниц

| Показатель                              | Группа    |           |            |            |           |
|---|-----------|-----------|------------|------------|-----------|
|   | I         | II        |            | III        |           |
|   | сутки     |           |            |            |           |
|   | 1-е       | 1-е       | 5-е        | 1-е        | 5-е       |
| Общий белок, г/л                        | 74,4±0,5  | 54,2±0,6* | 59,1±0,8*  | 53,1±0,5*  | 73,1±0,6  |
| Альбумины                               | 50,5±0,4  | 34,3±0,5* | 35,1±0,6*  | 34,1±0,8*  | 50,2±0,4  |
| Альфа-1-глобулин                        | 7,6±0,3   | 6,3±0,5*  | 7,1±0,4*   | 6,4±0,4*   | 7,5±0,5   |
| Альфа-2-глобулин                        | 5,7±0,4   | 3,8±0,3*  | 3,9±0,2*   | 3,8±0,2*   | 5,6±0,3   |
| Бета-глобулин                           | 10,0±0,2  | 10,2±0,3  | 10,1±0,3   | 10,2±0,3   | 10,1±0,4  |
| Гамма-глобулин                          | 10,7±0,3  | 12,8±0,4* | 11,1±0,4*  | 12,6±0,5*  | 10,7±0,3  |
| Тимоловая проба, ЕД                     | 2,0±0,1   | 3,42±0,1* | 3,1±0,2*   | 3,5±0,1*   | 2,1±0,1   |
| Билирубин общий, мкмоль/л               | 11,4±0,5  | 15,2±0,6* | 14,4±0,5*  | 15,2±0,3*  | 11,2±0,4  |
| Билирубин прямой, мкмоль/л              | 4,5±0,2   | 8,4±0,2*  | 8,1±0,4*   | 8,3±0,1*   | 4,4±0,3   |
| Аспарагиновая трансаминаза, ммоль час/л | 0,43±0,02 | 0,77±0,1* | 0,64±0,1*  | 0,82±0,02* | 0,43±0,02 |
| Аланиновая трансаминаза, ммоль час/л    | 0,38±0,01 | 0,59±0,1* | 0,46±0,05* | 0,61±0,04* | 0,38±0,01 |
| Щелочная фосфатаза, ЕД                  | 0,65±0,01 | 2,2±0,2*  | 1,1±0,1*   | 2,2±0,1*   | 0,66±0,01 |

Примечание: \* – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой (p<0,05)

тонус и состояние эндотелия. В группе сравнения повышенная активность свободнорадикальных процессов сохранялась еще на 5-е сутки после родоразрешения. Можно предположить несколько механизмов антиоксидантного действия препаратов «Тивортин» и «Гепа-Мерц», в конечном итоге способствовавших стабилизации водородсодержащих структур на клеточном уровне. Они реализовались через поддержание сосудистого тонуса и микроциркуляции, а также прямой мембраностабилизирующий эффект.

Выявленные нами изменения метаболического гомеостаза взаимосвязаны с состоянием оксидативного стресса, окислительной модификацией сывороточных белков на фоне протеолитической атаки и возможными ишемическими повреждениями внутренних органов. При этом полученные результаты показывают преимущественное поражение печени у пациенток с ПЭ. Гипо- и диспротеинемия в основной и группе сравнения были отражением как нарушенных метаболических процессов в гепацитах, так и системных воспалительных изменений в организме родильниц (табл. 3). Нормализация белкового спектра крови отмечалась уже на 5-е сутки в III группе на фоне ликвидации явлений гипоксического повреждения и цитолиза

гепацитов, а также нормализации дезинтоксикационной функции печени. По-видимому, для восстановления метаболических процессов в группе сравнения необходим более длительный период.

Проведенная работа позволяет считать, что применение препаратов «Тивортин» и «Гепа-Мерц» способствует обеспечению целого каскада гомеостатических реакций, повышающих гемостатический потенциал крови без повышенной склонности к тромбозам, сохранность антиокислительных и метаболических процессов. Их использование снижает выраженность шокогенных реакций и препятствует реализации гиперергического варианта системного воспалительного ответа у пациенток с ПЭ тяжелой степени, перенесших абдоминальное родоразрешение.

### Выводы

1. У пациенток с преэклампсией тяжелой степени отмечаются проявления тромбофилии, оксидативного стресса и нарушения метаболического гомеостаза.
2. Применение препаратов «Тивортин» и «Гепа-Мерц» способствует нормализации гемостатического потенциала крови, процессов перекисного

окислення липидов и состояния антиоксидантной системы защиты, что восстанавливает функцию печени и метаболический гомеостаз у родильниц с преэклампсией.

3. Предложенная схема лечения пациенток с преэклампсией тяжелой степени препятствует реализации гиперергического варианта синдрома систем-

ного воспалительного ответа и развитию шокогенных реакций.

**Перспективы исследований** заключаются в дальнейшем изучении гиперергического варианта синдрома системного воспалительного ответа у пациенток с преэклампсией на фоне абдоминального родоразрешения.

## Список литературы

1. *Меньшикова Е. Б.* Оксид азота и NO-синтетаза в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях / Е. Б. Меньшикова, Н. К. Зенков, В. П. Реутов // Биохимия. – 2000. – Т. 65, Вып. 4. – С. 485–503.
2. *Новикова Р. И.* Особенности изменения системы гемостаза при критических состояниях различной этиологии / Р. И. Новикова, В. И. Черный, Г. И. Ермилов // Вестник интенсивной терапии. – 1999. – № 3. – С. 25–29.
3. *Черешнев В. А.* Системное воспаление как типовой патологический феномен – миф или реальность? / В. А. Черешнев, Е. Ю. Гусев, Л. Н. Юрченко // Вестник РАН. – 2004. – № 3. – С. 18–23.
4. *Balkwill F.* Cytokine amplification and inhibition on immune and inflammatory responses / F. Balkwill // J. Vira Hepatitis. – 1997. – № 4, suppl. 2. – P. 6–15.
5. *Beal A. L.* Multiple organ failure syndrome in the 1990s: Systemic inflammatory response and organ dysfunction / A. L. Beal, F. V. Cerra // JAMA. – 1999. – Vol. 279. – P. 226–280.
6. *Freedman J. E.* Nitric oxide and its relationship to thrombotic disorders / J. E. Freedman, J. Loscalzo // J Thromb Haemost. – 2003. – № 1 (6). – P. 1183–1188.
7. *Prognostic value of cytokines in SIRS general medical patients / M. Rodrigez, F. Santolaria, A. Jarque [et al.] // Cytokine. – 2001. – Vol. 15. – P. 232–236.*
8. *Raju T. N.* The Nobel Chronicles / T. N. Raju // Lancet. – 2000. – Vol. 356, № 9226. – P. 346.
9. *Redman C. W.* The pathogenesis of preeclampsia / C. W. Redman, I. L. Sargent // Gynecol. Obstet. Fertil. – 2001. – Vol. 29, № 7–8. – P. 518–522.
10. *Urinary cyclic GMP, endothelin, and prostaglandin E2 in normal pregnancy and preeclampsia / B. Clark, J. Ludmir, F. Epstein [et al.] // Am J Perinatol. – 1997. – № 14. – P. 559–562.*
11. *Walford G.* Nitric oxide in vascular biology / G. Walford, J. Loscalzo // J Thromb Haemost. – 2003. – Vol. 1, № 10. – P. 2112–2118.

## Профілактика гіперергічного варіанта синдрому системної запальної відповіді у пацієнток з преєклампсією на тлі абдоминального родорозрішення

*О.В. Грищенко, І.В. Лакно, І.І. Ступак,  
С.В. Корова, А.А. Мащенко (Харків)*

Преэклампсия є проявом синдрому системної запальної відповіді (ССЗП) на тлі оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції, тромбофілії та порушень метаболічного гомеостазу. Вивчено вплив препаратів «Тивортин» і «Гепа-Мерц» на стан системи гемостазу, перекисного окислення ліпідів і антиоксидантної системи захисту, обмінні процеси в породілей з преєклампсією важкого ступеня. Встановлено, що запропонована схема лікування пацієнток з преєклампсією, які перенесли абдоминальне родорозрішення, перешкоджає реалізації гіперергічного варіанта ССЗП і розвитку шокогенних реакцій.

**Ключові слова:** преєклампсія, синдром системної запальної відповіді, оксид азоту, «Тивортин», «Гепа-Мерц».

## Hyperergic variant of systemic inflammatory response prophylactics in patients with preeclampsia after abdominal route of delievery

*O.V. Gryshchenko, I.V. Lakhno, I.I. Stupak,  
S.V. Korova, A.A. Mashchenko (Kharkov)*

Preeclampsia is a condition associated with systemic inflammatory response syndrome which is amplified on oxidative stress, endothelial dysfunction, thrombotic events and metabolic disorders. It was performed the investigation of Tivortin and Hepa-Merz medications application influence on hemostasis, lipid peroxidation and metabolic processes in preeclamptic patients. It was determined that proposed protocol of preeclamptic patients treatment after abdominal route of delievery could decrease the level of the systemic inflammatory response and inhibit the shock-mediated reactions.

**Key words:** preeclampsia, systemic inflammatory response syndrome, nitric oxide, Tivortin, Hepa-Merz.

*Рецензент:* канд. мед. наук О.О. Дудіна.