

©Ю. А. Марущенко

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ВАГІТНИХ ІЗ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ВАГІТНИХ ІЗ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ. У статті представлені результати досліджень ендотелієзалежної вазодилатації за пробою з реактивною гіперемією і дані про вміст оксиду азоту за рівнем його стабільних метаболітів (нітрит-, нітрат-аніонів, низькомолекулярних нітрозотіолів) у плазмі крові вагітних із преєклампсією порівняно зі здоровими вагітними, які не мають гестаційних ускладнень. Отримані дані свідчать про наявність ендотеліальної дисфункції при преєклампсії, що є однією з патогенетичних ланок розвитку даного ускладнення вагітності.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ. В статье представлены результаты исследований эндотелийзависимой вазодилатации по пробе с реактивной гиперемией и данные о содержании оксида азота по уровню его стабильных метаболитов (нитрит-, нитрат-анионов, низькомолекулярных нитрозотиолов) в плазме крови беременных с преэклампсией в сравнении со здоровыми беременными, не имеющими гестационных осложнений. Полученные данные свидетельствуют о наличии эндотелиальной дисфункции при преэклампсии, являющейся одним из патогенетических звеньев развития данного осложнения беременности.

ENDOTHELIAL FUNCTIONAL STATE IN PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA. The article presents the results of the study of endothelium vasodilation by reactive hyperemia and data on the content of nitric oxide in terms of its stable metabolites (nitrite-, nitrate-anions, LMNT) in the blood plasma of pregnant women with preeclampsia compared to healthy pregnant women who do not have gestational complications. The findings suggest that the presence of endothelial dysfunction in preeclampsia, which is one of the pathogenetic components of the development of this pregnancy complication.

Ключові слова: вагітність, преєклампсія, ендотеліальна дисфункція, ендотелієзалежна вазодилатація, оксид азоту.

Ключевые слова: беременность, преэклампсия, эндотелиальная дисфункция, эндотелийзависимая вазодилатация, оксид азота.

Key words: pregnancy, preeclampsia, endothelial dysfunction, endothelium vasodilation, nitric oxide.

ВСТУП. Преєклампсія є однією з основних причин материнської та перинатальної захворюваності й смертності. За даними різних авторів, її частота становить 12–30 % у країнах, що розвиваються, а в розвинутих країнах цей показник нижчий, що подає надію на можливість ефективного впливу на результат вагітності, яка ускладнена преєклампсією [1, 2]. Тому, незважаючи на численні дослідження з даної проблеми, продовжуються пошуки відповіді на ще остаточно не вирішені питання, які стосуються окремих ланок патогенезу преєклампсії, для розробки ефективної тактики ведення вагітності та профілактики її ускладнень.

Сучасними дослідженнями доведено, що за умов розвитку преєклампсії має місце неповноцінна інвазія клітин цитотрофобласта в стінку спіральних артерій матки, що зумовлює збереження структури судинної стінки із залишенням гладком'язових волокон [3, 10]. Наслідком цього є збереження чутливості спіральних артерій матки до вазоконстрикції. Локальна плацентарна ішемія, що розвивається, призводить до порушення ендотеліальної регуляції судинного тонуусу і розвитку артеріальної гіпертензії. Комплекс змін функціонального стану ендотелію, що є однією з основних ланок патогенезу преєклампсії, перебуває в центрі уваги дослідників через те, що пошкодження та наступна ендотеліальна дисфункція зумовлюють розвиток основних проявів преєклампсії: артеріальної гіпертензії, протеїнурії, набряків, матково-

плацентарної недостатності, змін з боку згортальної системи крові. В результаті порушується мікроциркуляція життєво важливих органів з розвитком поліорганної недостатності.

За сучасними уявленнями, ендотелій судин – це великий активний нейроендокринний орган, який дифузно розсіяний по всіх тканинах. Основними його функціями є: регуляція проникності судин і судинного тонуусу, участь у гемостазі, ремоделювання судин, контроль реакцій неспецифічного запалення, імунна та ферментативна активність [5].

Найважливішим модулятором більшості функцій ендотелію вважається оксид азоту – найпотужніший вазодилататор [6]. Він утворюється в ендотеліоцитах з L-аргініну при наявності кисню за допомогою ферменту NO-синтази [6]. Крім цього механізму, існує нітрит-редуктазна система регенерації оксиду азоту, роль якої збільшується за умов дефіциту кисню. Середня тривалість життя оксиду азоту становить всього декілька секунд, у зв'язку з чим він здійснює ауторегуляцію кровотоку локально. Саме системою L-аргінін/оксид азоту надається провідна вазорегуляторна роль у період гестації [4, 8]. Відомо, що нормальний перебіг вагітності супроводжується зростанням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що сприяє збільшенню плазми і загального обсягу води в організмі. При цьому на тлі активації РААС відзначається зниження загального

периферичного опору і артеріального тиску, що може бути пов'язано зі зниженням у вагітних відповіді на вазоконстрикторні пептиди й аміни. Це, у свою чергу, зумовлено інтенсифікацією системи L-аргінін/оксид азоту та пов'язано з підвищенням рівня гормонів вагітності [9, 10]. На даному етапі саме з дисфункцією ендотелію все частіше асоціюються такі ускладнення вагітності, як плацентарна недостатність і преєклампсія [3, 10].

Зниження плацентарного кровотоку, що призводить до ішемії плаценти, включає компенсаторні механізми, спрямовані на відновлення її перфузії. Вазопресорні чинники, що виділяються ішемізованою плацентою, посилюють дисфункцію ендотелію; це тягне за собою прогресування артеріальної гіпертензії та розвиток преєклампсії у вагітної, що і замикає хибне коло [3, 8]. Таким чином, виявлення дисфункції ендотелію як предиктора розвитку плацентарної недостатності та преєклампсії за рівнем оксиду азоту можна б було вважати досить перспективним, але нестабільність молекули різко обмежує застосування цього методу. Вивчення ж стабільних метаболітів оксиду азоту в плазмі та сечі не може рутинно застосовуватися в клініці у зв'язку з надзвичайно високими вимогами до підготовки пацієнта до дослідження. Інші ж лабораторні способи оцінки функції ендотелію (визначення в плазмі рівня десквамованих ендотеліоцитів, ендотеліну, простагліну, фібронектину, цитокінів та ін.) також не мають високого ступеня специфічності та діагностичної цінності, оскільки значна частина маркерів утворюється не тільки в ендотелії, але і в інших тканинах [6].

Як альтернативні методи визначення біохімічних маркерів у клінічній практиці були запропоновані інструментальні діагностичні методи, що використовуються для оцінки функції ендотелію, вони, у свою чергу, поділяються на інвазивні та неінвазивні [5]. З неінвазивних методів на сьогодні найчастіше у світі використовується проба з реактивною гіперемією плечової (стегнової) артерії із застосуванням ультразвуку високого розрішення, що була запропонована в 1992 р. D. S. Celermajer і співавт. [7]. Метод оснований на здатності ендотелію вивільняти оксид азоту та інші вазодилататори у відповідь на напругу зсуву (реактивну гіперемію). При збереженій функції ендотелію це призводить до потікзалежної дилатації артерії. Для досягнення постоклюзійної реактивної гіперемії було запропоновано стискання судини манжеткою сфігмоманометра на 5 хв із вимірюванням діаметра артерії до оклюзії і на першій хвилині декомпресії за допомогою ультразвукового лінійного датчика. Ендотеліезалежна вазодилатація (ЕЗВД) розраховується як відносний приріст діаметра судини і в нормі складає 10 % та більше. При дисфункції ендотелію значення ЕЗВД знижуються. Вибір для тесту плечової або стегнової артерії не випадковий, бо ці судини поверхнево розташовані, зручні для візуалізації та мають ідеальний діаметр, оскільки зміну діаметра дрібніших судин важче фіксувати, а дилатація більших артерій незначна. У 2002 р. були опубліковані сучасні міжнародні рекомендації ультразвукового дослідження ЕЗВД, а вказаний метод визнано

безпечним і високоспецифічним в оцінці ступеня вираження дисфункції ендотелію [5].

Мета цього дослідження – провести оцінку функціонального стану ендотелію у вагітних із преєклампсією шляхом вивчення ендотеліезалежної вазодилатації за пробою з реактивною гіперемією плечової артерії та за визначенням рівня оксиду азоту (стабільних метаболітів – нітрит-, нітрат-аніонів та низькомолекулярних нітрозотіолів – НМНТ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Обстежено 118 жінок репродуктивного віку (19–37 років) у третьому триместрі вагітності з преєклампсією без соматичної патології (1 група). Всім жінкам проводилось клініко-лабораторне обстеження відповідно до наказу МОЗ України щодо вагітних з гіпертензивними розладами. Критеріями виключення з дослідження жінок із преєклампсією були соматична патологія (цукровий діабет, хронічна гіпертензія, захворювання нирок, захворювання сполучної тканини, інфекційні захворювання, захворювання серця), лікування ацетилсаліциловою кислотою, нестероїдними протизапальними препаратами, антибіотиками та ускладнення вагітності (хоріоамніоніт, багатоводдя, багатоплідна вагітність). Як контроль обстежено 30 вагітних з неускладненим перебігом вагітності в ті ж терміни гестації (2 група). Групи були репрезентативними за віком, соматичною та гінекологічною патологією.

Крім необхідних клініко-лабораторних обстежень, у всіх вагітних після отримання поінформованої згоди було проведено функціональне дослідження ендотеліальної функції за результатами ЕЗВД та забір крові для визначення рівня оксиду азоту за вмістом його стабільних метаболітів: нітрит- та нітрат-аніонів, низькомолекулярних нітрозотіолів.

Оцінка ЕЗВД проводилася методом триплексного ультразвукового сканування конвексним датчиком 7,5–12 МГц ультразвукової системи ALOKASSD-1700 шляхом вимірювання діаметра плечової артерії до і після (через 30, 60, 90, 120 с) 5-хвилинної оклюзії манжеткою сфігмоманометра з тиском, що на 50 мм рт. ст. перевищує систолічний. ЕЗВД розраховувалася як відсоток приросту діаметра плечової артерії після декомпресії відносно вихідного.

Стабільні метаболіти оксиду азоту визначали за методом Гріна: нітрит-аніон (NO_2^-) – колориметрично, використовуючи реактив Гріса (GreenL-Cetal., 1982), нітрат-аніон (NO_3^-) – колориметрично, застосовуючи бруциновий реактив (Bank NR, 1993). Кількість нітрит- і нітрат-аніонів визначали за калібрувальними кривими, що були побудовані, відповідно, для нітриту і нітрату натрію. Вміст НМНТ визначали за методом Saville (D. Gergel, A. I. Cederbaum, 1991), використовуючи нітрат ртуті для гідролізу S-NO- зв'язку в безбілкових екстрактах проб.

Результати лабораторних та інструментальних досліджень оброблені методами математичного та статистичного аналізу з обчисленням середніх величин ($M \pm m$), коефіцієнта Стьюдента і показника достовірності з використанням програм обробки електронних таблиць «Excel 7.0 for Windows XP».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Всі жінки були в активному репродуктивному віці,

середній вік у групах достовірної різниці не мав і становив у 1 групі $27,6 \pm 1,3$, у 2 групі – $26,5 \pm 1,2$ ($p < 0,05$). Середнє значення систолічного артеріального тиску (САТ) у пацієток з преєклампсією легкого ступеня тяжкості становило $134,2 \pm 3,5$ мм рт. ст., середнього – $158,8 \pm 5,3$ мм рт. ст., тяжкого – $189,4 \pm 8,2$ мм рт. ст. Середнє значення діастолічного артеріального тиску (ДАТ) у жінок з легким ступенем тяжкості складало $75,1 \pm 3,6$ мм рт. ст., середнім – $93,4 \pm 5,1$ мм рт. ст., тяжким – $103,3 \pm 9,6$ мм рт. ст. У 67 (56,8 %) вагітних спостерігався розвиток преєклампсії з переважанням гіпертензивного синдрому, в 35 (29,7 %) – набрякового синдрому, в 16 (13,6 %) – відмічалась класична триада преєклампсії: гіпертензія, набряки та протеїнурія. В 2 (контрольній) групі середнє значення САТ у вагітних цієї групи становило $121,3 \pm 2,1$ мм рт. ст., а ДАТ – $72,3 \pm 2,0$ мм рт. ст.

Результати оцінки стану ендотелію в обстежених вагітних наведені в таблиці 1.

Дослідження середнього діаметра плечової артерії у спокою здорових вагітних (2 група) показало, що його величина становила $3,73 \pm 0,30$ мм, а після оклюзійної проби – $4,20 \pm 0,40$ мм. Тобто дилатація на тлі реактивної гіперемії призводила до збільшення діаметра на 12,6 %, що є нормальною реакцією артерії у відповідь на реактивну гіперемію.

Таким чином, у здорових вагітних відмічалась адекватна судинна відповідь, яка свідчила про збалансований стан між силою тонічного стану судин, що звужує просвіт, та величиною течії крові, яка розтягує із середини.

В групі жінок із преєклампсією зміни діаметра судини були найменшими, суттєвої різниці між величиною діаметра судини до та після проби не спостерігалось. До того ж, слід відзначити, що середня величина діаметра плечової артерії у жінок із преєклампсією до проведення проби становила $3,89 \pm 0,20$ мм, а після оклюзійної проби – $3,75 \pm 0,40$ мм, тобто була навіть нижчою. Приріст становив усього 3,6 %, що було

майже в 5 разів менше, ніж у вагітних контрольної групи.

Проведені доплерометричні дослідження показали, що середня швидкість кровотоку в а brachialis у здорових вагітних становила $0,48 \pm 0,02$ м/с. На тлі реактивної гіперемії вона збільшилась до $0,78$ м/с. Приріст величини показника склав 62,5 % від величини вихідного рівня, що свідчило про те, що судинний ефект на функціональну пробу був позитивним.

У вагітних із преєклампсією збільшення швидкості кровотоку було майже вдвічі меншим, ніж у вагітних контрольної групи, і становило до проби $0,50$ м/с, а після проби – $0,63$ м/с. Приріст величини показника склав 26,0 %, що свідчило про недостатній судинний ефект у відповідь на функціональну пробу. Отже, отримані результати за даними проби з реактивною гіперемією вказують на ендотеліальну дисфункцію у вагітних із преєклампсією.

Відсутність ендотелієзалежних судинорозширювальних реакцій на фізіологічні стимули може означати знижене продукування або збільшену інактивацію оксиду азоту [5, 6]. Для визначення даного положення була проведена оцінка вмісту оксиду азоту за рівнем його стабільних метаболітів та низькомолекулярних нітрозотіолів (табл. 2).

Результати дослідження показали, що в жінок із преєклампсією мали місце зниження рівнів стабільних метаболітів оксиду азоту та підвищення рівня НМНТ.

Отримані результати довели, що розвиток преєклампсії супроводжується дефіцитом оксиду азоту, який забезпечує вазодилатуючу дію. Отже, одержані результати свідчать про наявність ендотеліальної дисфункції у вагітних із преєклампсією, зумовленої низьким рівнем вазодилатуючих речовин (оксиду азоту), що підтверджується зниженим рівнем стабільних метаболітів оксиду азоту в плазмі крові порівняно з контролем, та результатами проби з реактивною гіперемією.

Таблиця 1. Показники ендотелієзалежної вазодилатації в обстежених вагітних

Показник		Вагітні з преєклампсією, n=118	Контроль n=30
Діаметр артерії, мм	До проби	$3,89 \pm 0,20$	$3,73 \pm 0,30$
	Після	$3,75 \pm 0,40$	$4,20 \pm 0,40$
		3,6	12,6
Швидкість кровотоку, м/с	До проби	$0,50 \pm 0,01$	$0,48 \pm 0,02$
	Після	$0,63 \pm 0,02$ *	$0,78 \pm 0,01$ **, **
		26,0	62,5

Примітка. * – вказана вірогідність $p < 0,05$ відносно контролю; ** – до та після проби.

Таблиця 2. Рівні стабільних метаболітів оксиду азоту та НМНТ у плазмі крові обстежених вагітних (M±m)

Група	Показник		
	NO ₂ ⁻ , пкмоль/мл	NO ₃ ⁻ , нмоль/мл	НМНТ, пкмоль/мл
1 група (преєклампсія), n=118	$88,3 \pm 4,7$ *	$189,5 \pm 8,4$ *	$2170,8 \pm 19,6$ *
2 група (контроль), n=30	$114,8 \pm 12,3$	$217,0 \pm 10,5$	$2822,0 \pm 22,7$

Примітка. * – вказана вірогідність $p < 0,05$ порівняно з контролем.

ВИСНОВКИ. 1. Розвиток прееклампсії супроводжується розвитком ендотеліальної дисфункції, зумовленої зниженням судинорозширювальних активних речовин (оксиду азоту) в організмі матері.

2. Використання проби з ендотеліезалежною вазодилатацією у вагітних з факторами ризику розвитку прееклампсії є ефективним неінвазивним ме-

тодом визначення функціонального стану ендотелію.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Подальші дослідження стосовно ролі ендотеліальної дисфункції при прееклампсії необхідні для визначення патогенетичних ланок розвитку даного ускладнення з метою визначення можливих підходів до її фармакологічної корекції.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Айламазян Э. К. Гестоз: теория и практика / Э. К. Айламазян, Е. В. Мозговая. – М. : МЕДпресс-инфор., 2008. – 272 с.

2. Венцовский Б. М. Гестозы: руководство для врачей / Б. М. Венцовский, В. Н. Запорожан, А. Я. Сенчук. – М. : Медицинское информационное агентство, 2005. – 312 с.

3. Грищенко О. В. Возможности коррекции гемодинамических нарушений при гестозе путем восстановления функциональной активности эндотелия / О. В. Грищенко, А. В. Сторчак, Е. М. Зиневич // Здоровье женщины. – 2011. – № 5 (61). – С. 28–36.

4. Жабченко И. А. Роль донаторов оксида азота в комплексе лечебных мероприятий при преэклампсии / И. А. Жабченко, А. Г. Цыпкун, А. М. Жицкий // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. Т. 15, № 2, ч. 1 (58). – С. 137–141.

5. Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения / А. И. Мартынов, Н. Г. Аветяк, Е. В. Акотова [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2005. – № 4 (54). – С. 94–97.

6. Покровский В. И. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства / В. И. Покровский, Н. А. Виноградов // Терапевтический архив. – 2005. – № 1. – С. 82–87.

7. Celermajer D. S. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch // Lancet. – 1992. – Vol. 285. – P. 1111–1115.

8. Endovascular trofoblast and preeclampsia: A reassessment / R. Pijnenborg, I. Vercruyssen, M. Hanssens, I. Brosens // Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health. – 2011 – Vol.1 (1). – P. 66–71.

9. Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology / A. Q. Palei, F. T. Spradley, J. P. Warrington [et al.] // Acta. Physiol. – 2013. – Vol. 208, No. 4. – P. 224–233.

10. Pre-eclampsia / E. A. Steegers, P. von Daleszen, J. J. Duvekot, R. Pijnenborg // Lancet. – 2010. – No. 376. – P. 631–664.

Отримано 05.03.15