

Стан нїтрергічних систем у вагітних, що страждають на залізодефіцитну анемію

І.А. Анчева

Одеський національний медичний університет

Метою дослідження було оцінювання вираженості ендотеліальної дисфункції у вагітних, що страждали на залізодефіцитну анемію (ЗДА). Показано, що у 66% вагітних із ЗДА мають місце прояви дисфункції плаценти ІА–ІІ ступеня тяжкості. При сполученні ЗДА та плацентарної дисфункції у вагітних виникають прояви ендотеліальної дисфункції у вигляді асиметрії реакції ендотелію на реактивну гіперемію після механічного впливу на судинну стінку та приросту діаметра плечової артерії менше ніж на 10%. При цьому вираженість порушень системної вазодилатації тісно корелювала зі змінами матково-плацентарного ($r=0,82$) та плодово-плацентарного ($r=0,77$) кровотоку. Наголошується, що наявність порушень вазодилатації на системному та регіонарному рівні свідчить про залучення до патогенезу станів, асоційованих із ЗДА, нїтрергічних систем організму.

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, нїтрергічні системи, залізодефіцитна анемія, вагітність.

Залізодефіцитна анемія (ЗДА) – одне з найбільш поширених захворювань людини. У всьому світі на залізодефіцит страждає 1,62 млрд осіб, що відповідає 24,8% населення [1]. Частота анемії у вагітних в різних країнах світу коливається від 21% до 80% за рівнем гемоглобіну і від 49% до 99% за рівнем сироваткового заліза. За іншими оцінками поширеність анемії серед вагітних склала 56 млн або 41,8% [1, 2].

Слід зазначити, що існує залежність між частотою виявлення ЗДА у вагітних та рівнем соціально-економічного розвитку регіону [1, 3]. В Україні та інших країнах СНД з перехідною економікою за останні 10 років спостерігається значне збільшення частоти ЗДА серед вагітних [4, 5]. За нашими даними, у 2009–2013 рр. частота анемії вагітних зросла з 15,0% до 22,6%. У кожному другому випадку причиною анемії у вагітних є залізодефіцит, а у 22,4% жінок прояви помірної анемії відзначаються вже на ранніх термінах вагітності [4].

Часта асоціація анемії вагітних та дисфункції плаценти характеризується поєднанням гемодинамічних порушень в системах матково-плацентарного і плодово-пуповинного кровотоку в артеріях хоріальної пластинки, опорних ворсин, судин пупкового канатика, зменшенням об'єму капілярної крові, розширеннях венозної частини плацентарно-плодового кровообігу, депонуванням крові у венах при зниженні тонуусу вен і розширенні їхнього просвіту, подальшим тромбоутворенням і дистрофічно-некротичними змінами ворсин [6, 7].

В основі зазначених порушень лежить ендотеліальна дисфункція, яка розглядається багатьма дослідниками як універсальний механізм порушень регіонарного та системного кровотоку. Відповідно до сучасних уявлень, гуанїлатциклази, експресія яких контролюється генами GUCY1A2, GUCY1A3, GUCY1B2, GUCY1B3, модулюють передачу сигналу від оксиду азоту (NO) до клітин-ефекторів. NO, найменша з сигнальних молекул, дифундує всередину гладеньком'язових клітин і активує гуанїлатциклазу. Гуанїлатциклаза у свою чергу сприяє продукції циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) з гуанозинтрифосфату (ГТФ). Молекули цГМФ в подальшому активують протеїнкіназу G (PKG), яка контролює фосфорилування білків актину та міозину, а також регулює рівні кальцію у крові, чутливість м'язової клітини до

кальцію, гіперполяризацію клітини через калієві канали. Усі ці ефекти призводять в кінцевому рахунку до вазодилатації [7, 8]. Менш відомий факт, що гуанїлатциклази також можуть виступати як сенсор кисню, тим самим безпосередньо маючи відношення до анемічних станів [9]. Цей феномен пов'язаний із тим, що для каталітичної активності гуанїлатциклази необхідний гем як кофактор, а отже дефіцит заліза виступає у ролі тригера порушення медіації нїтрергічної системи організму [7–9].

Ендотеліальна дисфункція є патологічним станом ендотелію, в основі якого лежить порушення продукції ендотеліальних факторів, у зв'язку з чим він не може забезпечити гемореологічний і імунінертний баланс крові, що під час вагітності призводить до комплексних порушень в системі «мати–плацента–плід». Дисфункція ендотелію спричинює порушення мікроциркуляції в плаценті і перешкоджає нормальному перебігу вагітності [7, 9, 10].

Мета дослідження: оцінка вираженості ендотеліальної дисфункції у вагітних, що страждали на ЗДА.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведене на базі міського пологового будинку № 2 (м. Одеса) протягом 2012–2014 рр. Обстежено 50 вагітних з проявами ЗДА у терміні вагітності 28–36 тиж. Програма обстеження відповідала вимогам чинного клінічного протоколу, регламентованого наказом МОЗ України № 782 від 2005.12.29 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» [11]. У якості контролю обстежено 20 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності. Вік вагітних коливався від 20 до 35 років (в середньому – $27,8 \pm 1,3$ року).

Діагностику дисфункції плаценти (ДП) проводили на підставі клінічних спостережень за перебігом вагітності, ультразвукової фетоплацентометрії, доплерометрії, вивчення гормональної функції плаценти. Визначення гормонів фетоплацентарного комплексу в сироватці крові вагітних – естріолу, прогестерону, плацентарного лактогену, а також специфічних маркерів ферокінетичного статусу – феритину та трансферину, проводили імуноферментним методом з використанням комерційних тест-систем (ІФА, DRG, США; ІФА «Хема», Росія).

При проведенні доплерометрії на ультразвуковому апараті Toshiba Xaria SSA 660A (Японія) оцінювали матково-плацентарний кровотік з використанням імпульсної доплерометрії і кольорового доплерівського картування. Характерними ознаками порушення кровотоку в маткових артеріях вважали зниження діастолічного компонента при підвищенні 95-го перцентилля нормативних значень індексу резистентності і поява «дикротичної» виїмки. Оскільки патологічним кривим швидкості кровотоку властива нестабільність, а від моменту реєстрації патологічних кривих швидкостей до появи клінічних проявів затримки розвитку плода, за даними літератури, може пройти від 4 до 16 тиж тому проводили динамічне спостереження за вагітними з інтервалом 10–14 діб.

При аналізі кривих швидкостей кровотоку визначали систоло-діастолічне (С/Д) співвідношення, індекс резистентності (ІР) і пульсаційний індекс (ПІ) за формулами: $СД=C/D$; $ІР=(C/D)/C$; $ПІ=(C/D)/M$, де С – максимальна систолічна

швидкість кровотоку, Д – кінцева діастолічна швидкість кровотоку, М – середня швидкість кровотоку [12].

Для виявлення ультразвукографічних маркерів плацентарної недостатності проводили оцінювання стану структурних компонентів плаценти (хоріальної і базальної пластин і плацентарної рідини), рівномірності її потовщення, однорідності акустичної щільності, візуалізацію базальної мембрани і межворсинчастого простору.

Додатково оцінювали ендотеліальну функцію за допомогою дуплексного сканування плечової артерії лінійним датчиком високого вирішення з використанням тестів з реактивною гіперемією та нітрогліцерином. Використовували ехолокацію високого вирішення і доплерографію плечової артерії, що проводили за методом D.S. Celermajer та співавторів (1992) до і після тимчасової оклюзії артерії манжеткою тонометра [13]. Плечову артерію лоцювали в поздовжньому зрізі на 2–10 см вище ліктьового згину. Діаметр плечової артерії вимірювали на фіксованій відстані між середнім і адвентіційним шаром артерії. Дослідження проводили триразово. Паралельно проводили моніторинг швидкісних показників кровотоку. Потім на плече вище зони виміру накладали пневматичну манжетку і накачували її на 50 мм рт.ст. вище систолічного тиску вагітної. Тривалість фази оклюзії становила 4 хв. Динамічне оцінювання діаметра а. brachialis і кількісних параметрів кровотоку проводили на 30-й, 90-й секундах і на 3, 5-й і 7-й хвилинах після декомпресії. Визначали діаметр а. brachialis, пікову систолічну швидкість, максимальну звичайно-діастолічну швидкість до і після проби. Ендотеліальну вазодилатацію вираховували як відношення діаметра артерії на тлі реактивної гіперемії до діаметра артерії в стані спокою і виражали у відсотках. Зміни швидкісних показників також вираховували у відсотках. Описана методика дозволяє одержати непрямі дані про особливості функціонування нітрергічних систем у вагітних [14].

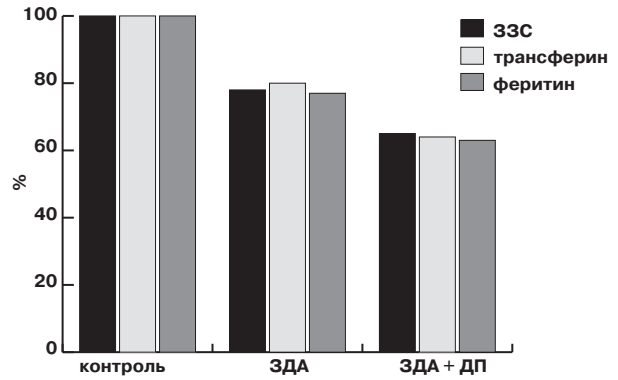
Статистичне оброблення одержаних даних проводили за допомогою пакета програм Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) [15].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час оцінювання індивідуальних даних репродуктивного анамнезу обстежених жінок встановлено наступне. 60% обстежених жінок були першовагітні, у 20% відзначали в анамнезі спонтанні аборти, у 15% – артифіціальні. У одній жінки в анамнезі були посилення на позаматкову вагітність. У поодиноких випадках у пацієнток вагітність настала на тлі різноманітних гінекологічних захворювань, зокрема дисплазії епітелію шийки матки (18,0%), запальних захворювань органів малого таза (12,0%). Рубець на матці відзначали в одній жінки.

При аналізі супутньої патології встановлено, що у 6 (12,0%) в анамнезі відзначали випадки вірусного гепатиту А, в 10,0% випадків – гепатиту В. Ожиріння відзначали в одній жінки (2,0%), хронічний пієлонефрит – у 4 (8,0%), сечокам'яну хворобу – у 3 (6,0%), варикозну хворобу – у 2 (4,0%), у поодиноких випадках – хронічний бронхіт, хронічний гастрит, геморої, міопію високого ступеня. Більшість з вагітних із ЗДА та плацентарною недостатністю мали високі титри збудників хронічних інфекцій, в тому числі цитомегаловірусу – ЦМВ (26,0%), вірусу простого герпесу – ВПГ (34,0%), хламідіозу (12,0%), токсоплазмозу (18,0%).

Ознаки ДП були виявлені у 33 (66,0%) обстежених жінок. У них спостерігали ознаки порушень кровотоку в маткових артеріях, що характеризувалося зниженням діастолічного компонента, індекс резистентності склав $0,722 \pm 0,005$, що достовірно ($p < 0,05$) перевищувало 95-й перцентиль нормативних значень індексу резистентності для даного терміну вагітності ($0,627 \pm 0,003$) і відповідало ІА ступеню гемодинамічних порушень. У 11 (22,0% від загальної чисельності вибірки або 33,3% – від чисельності вагітних з ДП на тлі ЗДА) випадках діагностовано одночасне достовірне збільшення індексу резистентності артерій пупкового канатика до $0,815 \pm 0,009$ (при



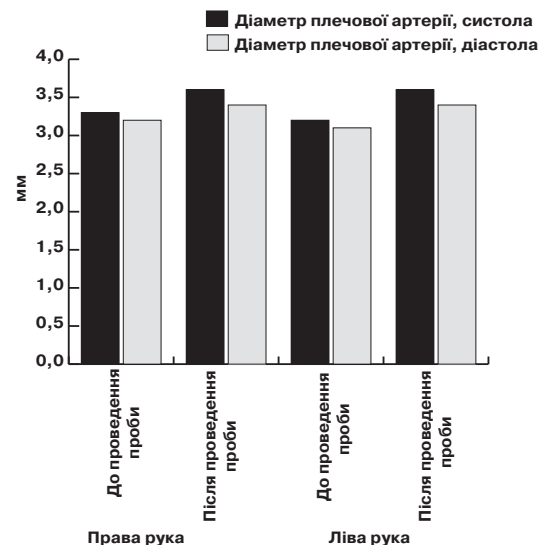
Мал. 1. Стан ферокінетики у обстежених жінок (за 100% прийняті значення показників у контрольній групі)

$0,793 \pm 0,006$ при неускладненому перебігу гестаційного процесу) і систоло-діастолічного співвідношення (С/Д) – $3,58 \pm 0,05$ ($3,22 \pm 0,08$ у контролі), що характерно для порушень кровотоку II ступеня).

При оцінюванні вмісту заліза сироватки у вагітних визначено, що цей показник в середньому склав $11,3 \pm 0,5$ мкмоль/л. Відповідно рівень трансферину в сироватці крові у вагітних з проявами анемії склав $4,4 \pm 0,4$ г/л, а феритину – $15,8 \pm 1,4$ мкг/л. Слід зазначити, що у жінок з маніфестованою плацентарною дисфункцією дефіцит заліза був більш вираженим (мал. 1).

Дослідження гормональної функції плаценти свідчить, що у 25 (83,3%) вагітних мало місце зниження продукції пролактину – на рівні $177,33 \pm 5,44$ нмоль/л ($197,5 \pm 7,1$ нмоль/л при неускладненій вагітності) і рівня прогестерону у сироватці крові – $229,4 \pm 12,5$ нмоль/л ($364,7 \pm 13,3$ нмоль/л при неускладненому перебігу гестаційного процесу; $p < 0,05$). Вміст естріолу у контрольній групі склав $3,2 \pm 0,3$ нмоль/л, а в основній – $2,5 \pm 0,3$ нмоль/л. Подальший аналіз засвідчив, що у жінок з ДП гормональний профіль суттєво не відрізнявся від інших вагітних з проявами ЗДА.

Середні значення артеріального тиску (АТ) у обстежених вагітних відповідали фізіологічній нормі, складаючи $104,8 \pm 2,7$ мм рт.ст. (систолічний АТ) та $64,5 \pm 2,5$ мм рт.ст. (діастолічний АТ), значної асиметрії на лівій та правій руці у обстежених при офісному вимірюванні виявлено не було, втім на лівій руці середні значення АТ були на 3–5 мм рт.ст. вищі, ніж



Мал. 2. Показники ультразвукографічної доплерометрії регіонарного кровотоку у вагітних зі ЗДА та плацентарною недостатністю

на лівій. Цей феномен пояснюється особливостями анатомії брахіоцефальних судин людини. Це саме стосується також показників доплерівського ультрасонографічного дослідження (мал. 2).

Як видно з наведених даних, основні відмінності ($p < 0,05$) спостерігалися на рівні змін діаметра плечової артерії у систолу та у діастолу. Така асиметрія пояснюється тим, що у більшості вагітних (85%), які взяли участь у дослідженні, мали місце прояви ендотеліальної дисфункції, при якій зміна діаметра плечової артерії не перевищувала 10%. Натомість, випадків визначення ендотеліальної дисфункції серед вагітних контрольної групи не було ($\chi^2 = 26,2$, $p < 0,05$), тобто при фізіологічній вагітності, в нормально функціонуючому ендотелії зберігається рівновага між констрикторним і дилатувальним механізмами.

Подальші дослідження показали, що вираженість порушень системної вазодилатації тісно корелювала зі змінами матково-плацентарного ($r = 0,82$) та плодово-плацентарного ($r = 0,77$) кровотоку. Це свідчить про вірогідний дефіцит продукції оксиду азоту та про необхідність дослідження регуляції судинного тону на гуморальному рівні.

Состояние нитрергических систем у беременных, страдающих железодефицитной анемией
И.А. Ancheva

Целью исследования была оценка выраженности эндотелиальной дисфункции у беременных, страдающих железодефицитной анемией (ЖДА). Показано, что у 66% беременных с ЖДА имеют место проявления дисфункции плаценты IА-II степени тяжести. При сочетании ЖДА и плацентарной дисфункции у беременных возникает проявление эндотелиальной дисфункции в виде асимметричной реакции эндотелия на реактивную гиперемию после механического воздействия на сосудистую стенку и прироста диаметра плечевой артерии менее чем на 10%. При этом выраженность нарушений системной вазодилатации тесно коррелировала с изменениями маточно-плацентарного ($r = 0,82$) и плодово-плацентарного ($r = 0,77$) кровотока. Отмечается, что наличие нарушений вазодилатации на системном и регионарном уровне свидетельствует о вовлечении в патогенез состояния, ассоциированных с ЖДА, нитрергических систем организма.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, нитрергические системы, железодефицитная анемия, беременность.

ВИСНОВКИ

1. У 66% вагітних із ЗДА мають місце прояви ДП, при чому у кожній третьому випадку вираженість гемодинамічних порушень відповідає II ступеню. У решті випадків реєструється IА ступінь порушень.

2. У разі сполучення ЗДА та ПД у вагітних виникають прояви ендотеліальної дисфункції у вигляді асиметрії реакції ендотелію на реактивну гіперемію після механічного впливу на судинну стінку та приросту діаметра плечової артерії менше ніж на 10%.

3. Вираженість порушень системної вазодилатації тісно корелювала із змінами матково-плацентарного ($r = 0,82$) та плодово-плацентарного ($r = 0,77$) кровотоку.

4. Наявність порушень вазодилатації на системному та регіонарному рівні свідчить про залучення до патогенезу станів, асоційованих з ЗДА, нитрергічних систем організму.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з розробленням патогенетично обґрунтованої комплексної терапії та схем прегравідарної підготовки у жінок з високим ризиком виникнення ЗДА під час вагітності з урахуванням вихідного стану нитрергічних систем організму.

The state of nitrenergic systems of the pregnant women suffering from iron -deficiency anemia
I.A. Ancheva

The aim of the study was to evaluate the severity of endothelial dysfunction in pregnant women suffering from iron deficiency anemia. It is shown that 66% of pregnant women with IDA have manifestations of placental dysfunction with IA -II degree of severity. When there were combined IDA and placental dysfunction in pregnancy there signs of endothelial dysfunction in the form of asymmetric response of endothelium in reactive hyperemia after mechanical stress on the vessel wall and increasing the diameter of the brachial artery by less than 10%. Thus the severity of systemic vasodilation disorders are closely correlated with changes in the utero -placental ($r = 0,82$) and fetoplacental ($r = 0,77$) blood flow. It is noted that the presence of disturbances vasodilation in systemic and regional level indicates involvement of nitrenergic systems in the pathogenesis of conditions associated with iron deficiency anemia.

Key words: endothelial dysfunction, nitrenergic system, iron deficiency anemia, pregnancy.

Сведения об авторе

Анчева Ирина Анатольевна – Одесский национальный медицинский университет, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2. Тел.: (048) 704-14-75. E-mail: irina.an-va@rambler.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Мурашко А.В. Железодефицитная анемия во время беременности. / Мурашко А.В. // Медицинский совет. – 2013. – № 5. – С. 94–101.
2. Amel Ivan E Evaluation of anaemia in booked antenatal mothers during the last trimester / E Amel Ivan // J Clin Diagn Res. – 2013 – Vol. 7 (11). – P. 2487–2490.
3. McArdle HJ. Iron deficiency during pregnancy: the consequences for placental function and fetal outcome. / H.J. McArdle, L. Gambling, C. Kennedy. // Proc Nutr Soc. – 2014 – Vol. 73 (1). – P. 9–15.
4. Ancheva I.A. Клінічна епідеміологія анемії вагітності на півдні України: ретроспективне дослідження / I.A. Ancheva // Вісник проблем біології і медицини. – 2013 – Т. 2, № 3 – С. 112–114.
5. Овчинникова О.В. Клініко-патогенетичні аспекти залізодефіцитної анемії у вагітних і оптимізація її лікування: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / О.В. Овчинникова; Харк. нац. мед. ун-т. – Х., 2011. – 20 с.
6. Longtine M.S. Placental dysfunction and fetal programming: the importance of placental size, shape, histopathology, and molecular composition. / M.S. Longtine, D.M. Nelson // Semin Reprod Med. – 2011. – Vol. 29 (3)/ – P. 187–196.
7. Nitric oxide storage and transport in cells are mediated by glutathione S-transferase P1-1 and multidrug resistance protein 1 via dinitrosyl iron complexes / H.C. Lok, Y. Suryo Rahmanto, C.L. Hawkins [et al.] // J Biol Chem. – 2012/ – Vol. 287 (1)/ – P. 607–618.
8. Iron regulatory protein 1 outcompetes iron regulatory protein 2 in regulating cellular iron homeostasis in response to nitric oxide. / A. Stycpe, B. Galy, R. Starzyński

[et al.] // J Biol Chem. – 2011/ – Vol. 286 (26)/ – P. 22846–22854/
9. Курбанов И.С. Активация гуанилатциклазы соединениями, продуцирующими оксид азота. / И.С. Курбанов // Вестник Московского государственного областного университета. Серия: Естественные науки. – 2009. – № 3. – С. 41–44.
10. Ancheva I.A. The role of endothelial dysfunction for pregnancy complications occurrence with asiderotic anemia in pregnant women. / I.A. Ancheva // Journal of Health Sciences. – 2013. – № 3 (11). – P. 377–380.
11. Наказ МОЗ України № 782 від 29.12.2005 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». Електронний ресурс. Режим доступу: www.moz.gov.ua
12. Медведев М.В. Допплеровское исследование маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока // клиническое руководство по ультразвуковой диагностике // Под ред. Митькова В.В., Медведева М.В. – М.: Видар, 1996. – Т. 2. – С. 256–279.
13. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol. 340 (8828). – P. 1111–1115.
14. Ендотеліальна дисфункція: гомоцистен і оксид азоту у вагітних груп високого ризику, сучасні підходи к терапії. Роль фолиєвої кислоти / Э.М. Джобава, Л.А. Аминтаева, Д.Н. Алиева [и др.] // Проблемы репродукции. – 2010. – № 6. – С. 98–103.
15. Боровиков В.П. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере / В.П. Боровиков. – СПб.: Питер, 2003. – 688 с.

Статья поступила в редакцию 28.05.2014