

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ВАГІТНИХ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Л.В.Михайлик-Пішак

Івано-Франківський національний медичний університет

ЕНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТОНЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Л.В.Михайлик-Пишак

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION OF PREGNANT WOMEN WITH HYPERTONIC DISEASE

L.V.Mykhailyk-Pishak

Ivano-Frankivsk National Medical University

Резюме. Під час проведених досліджень було встановлено, що артеріальна гіпертензія у вагітних характеризується порушенням функціонального стану ендотелію за рахунок підвищення активності ендотеліин-утворюючих механізмів і зниження NO-утворюючих впливів за рахунок зменшення синтезу NO та утворення простацикліна. Посилення утворення ендотеліна-1 супроводжується структурно-функціональними змінами, для яких характерний розвиток стійкої гіпертензії. Спостерігається активація як ендотеліин-залежних механізмів, так і посилення активності механізмів антагоністичної дії - утворення простацикліна. Наявність гіпертонічної хвороби суттєво збільшує дисфункцію ендотелію, яка виражається в переважній активації ендотеліин-залежних механізмів у вигляді підвищення вмісту ендотеліну-1.

Ключові слова: *гіпертонічна хвороба, вагітність, ендотелій судин.*

Резюме. Во время проведенных исследований, было установлено, что артериальная гипертензия у беременных характеризуется нарушением функционального состояния эндотелия за счет повышения активности эндотелин-образующих механизмов и снижения NO- образующих влияний за счет уменьшения синтеза NO и образования простаглицлина. Усиление образования эндотелина-1 сопровождается структурно-функциональными изменениями, для которых характерно развитие стойкой гипертензии. Наблюдается активация как эндотелин-зависимых механизмов, так и усиление активности механизмов антагонистического действия - образование простаглицлина. Наличие гипертонической болезни значительно увеличивает дисфункцию эндотелия, которая выражается в значительной активации эндотелин-зависимых механизмов в виде повышения содержания эндотелина-1.

Ключевые слова: *гипертоническая болезнь, беременность, эндотелий сосудов.*

Summary. Carrying out the research it was determined that hypertension of pregnant women is characterized by breaking of functional state of endothelial tissue by means of increasing of activity of endothelium – forming mechanisms and reducing of NO – forming effects by means of decreasing of synthesis NO and producing prostacyclin.

Intensifying of producing endothelium – 1 is accompanied by structural – functional changes which are typical for the development of lasting hypertension. We can see the activity of endothelium – dependent mechanisms as well as the increasing of the activity of mechanisms of antagonistic activity – producing of prostacyclin. The presence of hypertonic illness essentially increases dysfunction of endothelial tissue that is shown in most activation of endothelium – dependent mechanisms in the form of increasing amount of endothelium – 1.

Key words: *hypertensive illness, pregnancy, endothelia of vessels.*

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. До теперішнього часу накопичилось багато матеріалу про ендотеліальну дисфункцію як одну з головних ланок гіпертинзивних розладів під час вагітності. Це патологічний стан ендотелію, при якому порушується продукція ендотеліальних факторів, що, в свою чергу, призводить до порушень в системі вазоконстрикції та вазодилатації. Ендотеліальний шар відіграє чи не найголовнішу функцію в регулюванні судинного тонуусу, що впливає на показники артеріального тиску. До функцій ендотелію також відносять: бар'єрну, транспортну, метаболічну, підтримання регуляції агрегатного стану крові, імунологічних реакцій. Ендотеліин-1, ангіотензин-ІІ, серотонін, тромбоксан- мають міцну вазоконстрикторну дію, а ділятацію судин забезпечують: гістамін, брадікінін, простаглицлін, оксид азоту.

Ендотеліальна дисфункція під час вагітності є патологічним станом і лежить в основі багатьох ускладнень вагітності, особливо вираженою вона виявляється у жінок з гіпертонічною хворобою, зі злочи́сним перебігом, яка проявляється в порушенні вазодилатуючої функції. У процесі ендотеліальної дисфункції розрізняють стадію гіперактивації, напруження та виснаження. Ступінь вираженості пошкодження ендотелію під час вагітності на фоні екстрагенітальної патології обумовлюється характером і ступенем компен-

сації основного захворювання. Комплекс змін стану клітин ендотелію судин при гіпертонічній хворобі є неадекватною і представляють дисбаланс між продукцією вазодилатуючих і ангіопротективних факторів, з однієї сторони, і вазоконстрикторних, протомбогичних факторів - з іншої.

Генералізована дисфункція ендотелію при ГХ пов'язана з пошкодженням його продуктами перекисного окислення, дисбаланс синтезу оксиду азота та ендотеліна 1. Дефіцит утворення NO при ГХ, що підтверджується змінням рівня кінцевих його метаболітів(нітратів і нітритів) в сироватці крові і сечі.

Метою дослідження було вивчення ступеня пошкодження функції ендотеліального шару судин у вагітних із гіпертонічною хворобою шляхом визначення підвищення рівня ET-1 і метаболітів NO в плазмі крові та їх ролі в процесуванні захворювання.

Матеріал і методи

Під обстеженням було 70 жінок із гіпертонією І ступеня А.Т. 140/90-159/99мм рт. ст., та 160/100 – 179/109 мм. у жінок з ІІ ступенем гіпертензії. Контрольну групу склали 20 здорових жінок з фізіологічною вагітністю. Обстежені жінки були у віці від 19-ти до 40-х років. Найбільша кількість хворих у віці від 25-ти до 34-ти років (27,1±3,4%). Тривалість

Таблиця 1. Показники стану системи L-аргінін/ NO у вагітних на артеріальну гіпертензію

Показники	Групи вагітних		
	Здорові вагітні	ГХ-I ступеня	ГХ-II ступеня
L-аргінін мкмоль/л	203,36±12,1	157,4±12,5*	129,2± 12,3*
NO ₂ -NO ₃ мкмоль/л	35,8±3,0	26,2±2,16*	30,7± 3,1*

Примітка: достовірність різниці ($p < 0,01$):*— порівняно з показниками у здорових

захворювання до вагітності у жінок, що знаходились під спостереженням, складала від півроку до 10-ти років. Первинне обстеження проводили у I та II триместрах вагітності, але не пізніше 20 тижня гестації. Всі вагітні перебували під спостереженням до завершення вагітності. Рівень ендотеліна-1 контрольної групи, який на ранніх термінах вагітності складав $3,6 \pm 0,05$ пг/мл, прогресивно зростає, особливо інтенсивно при формуванні плаценти, максимально збільшуючись до 16 тижня вагітності до $8,7 \pm 0,3$ пг/мл. Починаючи з 16 тижня гестації рівень ендотеліна-1 знижується ($4,2 \pm 0,2$ пг/мл), що пов'язується з формуванням матково-плацентарного кровообігу і збільшенням ОЦК. Починаючи з 28 тижня вагітності відзначається другий пік підвищення рівня ендотеліна-1 ($6,6 \pm 0,3$ пг/мл), що пов'язується з дозріванням плаценти. Стан стимуляції і активації ендотеліа є фізіологічним для вагітності. Стимуляція функції ендотеліа характерна для I триместра нормально перебігаючої вагітності і забезпечує фізіологічне формування судинного тону. Активація ендотеліа характерна для II і III триместрів вагітності і забезпечує компенсаторні механізми в регулюванні судинного тону та відповідно підтриманні сталого рівня артеріального тиску [2].

З метою вивчення стану біорегуляторної системи L-аргінін/ оксид азоту нами проводилось визначення вільного L-аргініну, сумарних нітритів та нітратів в сироватці крові. Вміст вільного L-аргініну визначали класичним методом Санагучі. Кількість аргініну розраховували користуючись калібровочним графіком і виражали в мкмоль/л.

Про вміст оксиду азоту (NO) в сироватці крові судили за рівнем продуктів його метаболізму- сумарних нітритів і нітратів. Високий рівень L-аргініну у здорових вагітних свідчить про не використання його для вироблення NO, тобто оксиду азоту цілком досить для нормального функціонування організму (табл.1).

Кількісний вміст ендотеліну-1 визначали імуноферментним методом із використанням набору реактивів "Endotelin(1-21) EIA kit" (Biomedica Austria) на імуноферментному аналізаторі "Stat Fax+303"(USA).

Результати та їх обговорення

У результаті проведених досліджень виявлено що при ГХ I-II ступеня рівень L-аргініну достовірно зменшується - він використовується для вироблення NO ($129,2 \pm 12,3$ - при ГХ II ступеня, $p < 0,01$). Низькі ж показники нітритів/нітратів(NO₂+NO₃) та високі значення NO-редуктази при ГХ

III ступеня та преєклампсії свідчить про значне використання нітритів, під дією редуктази, для синтезу NO. Про це також свідчить зменшення виділення метаболітів NO із сечею в разі приєднання преєклампсії.

Клінічні дослідження доводять, що система L-аргінін/ NO тісно пов'язана з функціональним станом ендотелію судин. Вказані процеси дисбалансу реалізуються в підвищеній судинній проникливості, вазоділятації та ангіоспазмі, ураженні ендотелію, доказами яких є зростання показників артеріального тиску та появою клінічних ознак преєклампсії. Руйнування клітин ендотелію призводить до виходу ендотеліну-1, концентрація якого в периферичній крові у вагітних на ГХ достовірно збільшується. Підвищення концентрації ендотеліну-1в периферичній крові сприяє порушенню мікроциркуляції, метаболізму та до зрушень реологічних властивостей крові та приєднання стійких високих параметрів артеріального тиску, що може призвести до важких акушерських ускладнень преєклампсії, еклампсії, відшарування плаценти, антенатальної смерті плода.

Висновки

На підставі вивчення ендотеліальної дисфункції за показниками оксиду азоту, L- аргініну, можна зробити висновки про прямо пропорційний зв'язок між недостатністю L- аргініну за рахунок його залучення для вироблення NO та ступенем пошкодження ендотеліальної стінки судин, наслідками чого є зростання показників АТ у вагітних на гіпертонічну хворобу.

Перспективи подальших досліджень

Необхідність подальших досліджень у даній галузі спрямовується на покращення ендотеліальної функції за рахунок донаторів оксиду азоту, які необхідно призначати вагітним із гіпертонічною хворобою для зменшення ризику виникнення преєклампсії та перинатальних ускладнень.

Література

1. Ванін А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях / А.Ф.Ванін // Вестник РАМН.- 200.- №4.-С.3-5.
- 2.Климов В.А. Эндотелий при физиологической беременности / В.А.Климов // Акушерство и гинекология. - 2006. - №5. - С.11- 13.
- 3.Круть Ю.Я. Роль цитокинів та оксиду азоту в розвитку преєклампсії у вагітних з артеріальною гіпертензією / Ю.Я.Круть // Акушерство і гінекологія.- 2003.- №6.- С.73-77.
- 4.Малаховская Е.А. Доноры оксида азота в терапии гестоза: влияние на состояние эндотелия и гемодинамику в функциональной системе мать- плацента- плод / В.А.Малаховская, М.С.Зайнулина // Журнал акушерства и женских болезней.- 2004.- Т.8, №4.- С.42-46.
- 5.Postovit L.M. Does nitric play a role in the aetiologu of preec-lampsia? / Postovit L.M. // Placenta. – 2001. – Vol.22.-Suppl A.- P.51-5.
- 6.Von Mandach U.Maternal and fetal nitricoxide production in normal and abnormal pregnans / Von Mandach U., Lauth D., Huch R // J. Maternal fetal & Neonatal Med.-2003. – Vol.13(1). – P.22-7.

Одержано 12.04.2010 року.