

©В.Г. Марічереда, О.В. Бондар

МАРКЕРИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ВАГІТНИХ ІЗ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

Одеській національній медичній університет

МАРКЕРИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ВАГІТНИХ ІЗ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ. Існує припущення, що ендотеліальна дисфункція, що розвивається внаслідок гіпергомоцистеїнемії та порушення метаболізму ліпідів може асоціюватися із розвитком преєклампсії. Однак, дані літератури різноманітні, і не дозволяють прийти до єдиного висновку про значущість гіпергомоцистеїнемії і дисліпідемії в патофізіології та ранній діагностиці преєклампсії, у зв'язку, з чим дослідження в даній області є актуальними.

Метою цієї роботи було комплексне дослідження рівнів гомоцистеїну та показників ліпідного обміну у вагітних з преєклампсією а також, в групі ризику преєклампсії після проведеного профілактичного лікування, з метою визначення, на підставі отримання даних, значущості цих показників як маркерів ендотеліальної дисфункції у вагітних із преєклампсією.

Матеріали та методи дослідження. До групи проспективного дослідження увійшли 87 вагітних жінок, які перебували під спостереження протягом всієї вагітності (від 9 до 38 тижнів). Критеріями відбору до основної групи (27 жінок) були – наявність факторів ризику розвитку преєклампсії, проведення запропонованого комплексу профілактики, що містив препарати, які усувають гіпоксичні ушкодження тканин фетоплацентарного комплексу і запобігають розвитку вазоспазму – активатор клітинного метаболізму (актовегін, 10 мл внутрішньовенно крапельно протягом 10 днів), та донатор окису азоту – дідрогестерон (дюфастон по 10 мг двічі на день з 10 до 14 тиж вагітності). Операційні характеристики гомоцистеїну як маркеру ендотеліальної дисфункції були визначені наступні – чутливість 95,65 %, специфічність – 93,33 %, тригліцеридів – чутливість 96,32 %, специфічність – 94,53 %. Згідно отриманих даних можна дійти висновку, що існує тісний зв'язок між рівнем маркерів ендотеліальної дисфункції таких, як гомоцистеїн і тригліцериди, та ризиком розвитку преєклампсії. Дане припущення підтверджується позитивною динамікою зазначених показників у вагітних жінок, у яких було встановлено фактори ризику розвитку преєклампсії, після проведеного профілактичного лікування. Заслужує на увагу той факт, що в обох групах рівень гомоцистеїну та ТГ залишився достовірно вищим в післяпологовому періоді, що є підставою для формування у даних жінок захворювань, обумовлених дисфункцією ендотелію у віддаленому післяпологовому періоді.

МАРКЕРЫ ЕНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ. Существует предположение, что эндотелиальная дисфункция, развивающаяся вследствие гипергомоцистеинемии и нарушения метаболизма липидов может ассоциироваться с развитием преэклампсии. Однако, данные литературы разнородны, и не позволяют прийти к единому выводу о значимости гипергомоцистеинемии и дислипидемии в патофизиологии и ранней диагностике преэклампсии, в связи, с чем исследования в данной области являются актуальными.

Целью этой работы было комплексное исследование уровней гомоцистеина и показателей липидного обмена у беременных с преэклампсией а также, в группе риска преэклампсии после проведенного профилактического лечения, с целью определения, на основании получения данных, значимости этих показателей как маркеров эндотелиальной дисфункции у беременных с преэклампсией.

Материалы и методы исследования. В группу проспективного исследования вошли 87 беременных женщин, которые находились под наблюдением в течение всей беременности (от 9 до 38 нед). Критериями отбора в основную группу (27 женщин) были – наличие факторов риска развития преэклампсии, проведение предложенного комплекса профилактики, содержащий препараты, которые устраняют гипоксические повреждения тканей фетоплацентарного комплекса и предотвращают развитие вазоспазма – активатор клеточного метаболизма (актовегин, 10 мл внутривенно капельно в течение 10 дней), и донатор окиси азота – дидрогестерон (дюфастон по 10 мг дважды в день с 10 до 14 нед беременности).

В результате проведенного исследования операционные характеристики гомоцистеина как маркера эндотелиальной дисфункции были определены следующие - чувствительность 95,65 %, специфичность – 93,33 %, триглицеридов – чувствительность 96,32 %, специфичность – 94,53 %. Согласно полученным данным можно сделать вывод, что существует тесная связь между уровнем маркеров эндотелиальной дисфункции таких, как гомоцистеин и триглицериды, и риском развития преэклампсии. Данное предположение подтверждается положительной динамикой указанных показателей у беременных женщин, у которых были установлены факторы риска развития преэклампсии, после проведенного профилактического лечения. Заслуживает внимания тот факт, что в обеих группах уровень гомоцистеина и триглицеридов остался достоверно повышенным в послеродовом периоде, что является основанием для формирования у данных женщин заболеваний, обусловленных дисфункцией эндотелия в отдаленном послеродовом периоде.

MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA. It has been suggested that endothelial dysfunction, which develops as a result of hyperhomocysteinemia and lipid metabolism may be associated with the development of preeclampsia. However, literature data are heterogeneous and do not allow to come to any conclusion about the importance of hyperhomocysteinemia and dyslipidemia in the pathophysiology and early diagnosis of preeclampsia, in connection with which research in this area are relevant.

The purpose of this study was a comprehensive study of the levels of homocysteine and lipid metabolism in pregnant women with preeclampsia as well as at high risk of preeclampsia after administration of prophylactic treatment in order to determine, based on data acquisition, the significance of these indexes as markers of endothelial dysfunction in women with preeclampsia.

Materials and Methods. The prospective study group included 87 pregnant women who were followed throughout pregnancy (9 to 38 weeks). The criteria for selection in the main group (27 women) were – the presence of risk factors for preeclampsia, a proposed set of preventive maintenance, which contained the drugs that eliminate the hypoxic tissue damage of fetoplacental complex and prevent the development of vasospasm – an activator of cellular metabolism (Actovegin, 10 ml intravenous infusion over 10 days), and nitric oxide donators – dydrogesterone (duphaston of 10 mg twice a day with 10 to 14 weeks of gestation).

The study the of operating characteristics of homocysteine as a marker of endothelial dysfunction were identified as follows - the sensitivity of 95.65 %, specificity – 93.33 %, and triglyceride levels – sensitivity of 96.32 %, specificity – 94.53 %. According to our data we can conclude that there is a close association between endothelial dysfunction markers such as homocysteine and triglycerides and risk of preeclampsia. This assumption is confirmed by the positive dynamics of these indicators in pregnant women who were established risk factors for preeclampsia, after preventive treatment. It is noteworthy that in both groups, homocysteine levels and triglyceride were significantly higher in the postpartum period, which is the basis for forming a database of women-related diseases of endothelial dysfunction in a remote postpartum period.

Ключові слова: преєклампсія, ендотеліальна дисфункція, маркери, гомоцистеїн, тригліцериди.

Ключевые слова: преэклампсия, эндотелиальная дисфункция, маркеры, гомоцистеин, триглицериды.

Key words: preeclampsia, endothelial dysfunction, markers, homocysteine, triglycerides.

ВСТУП. Генералізована вазодилатація є первинною гемодинамічною зміною, що характеризує перебіг нормальної вагітності. Розвиток преєклампсії асоціюють з втратою судинної рефрактерності до вазоактивних агентів, в результаті чого розвивається генералізована вазоконстрикція. Причиною генералізованої вазоконстрикції, фінальним, і найбільш важливим месенджером якої є оксид азоту, прийнято вважати ендотеліальну дисфункцію [1–3]. До потенційних чинників ендотеліальної дисфункції відносять підвищення рівня гомоцистеїну, який має цитотоксичні властивості [4, 5]. Гіпергомоцистеїнемія призводить до інгібування ефектів оксиду азоту, знижує його біодоступність, впливає на тромбогенез [5]. Таким чином, гіпергомоцистеїнемія має несприятливий вплив, як на механізмі регуляції судинного тонуусу, так і коагуляційного каскаду й антикоагуляційного захисту, що клінічно проявляється під час вагітності як преєклампсія [6]. Ендотеліальна дисфункція може також бути наслідком порушення метаболізму ліпідів. У деяких дослідженнях у жінок з преєклампсією зареєстровані високі рівні атерогенних ліпопротеїдів низької щільності у плазмі, які мають підвищену схильність до окислювальної модифікації, що може посилювати їх негативний вплив на ендотелій [7–9].

Однак, дані літератури різномірні, і не дозволяють прийти до єдиного висновку про значущість гіпергомоцистеїнемії і дисліпідемії в патофізіології та ранній діагностиці преєклампсії, у зв'язку, з чим дослідження в даній області є актуальними.

Метою цієї роботи було комплексне дослідження рівнів гомоцистеїну та показників ліпідного обміну у вагітних з преєклампсією а також, в групі ризику преєклампсії після проведеного лікування, з метою визначення, на підставі отримання даних, значущості цих показників як маркерів ендотеліальної дисфункції у вагітних із преєклампсією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. До групи проспективного дослідження увійшли 87 вагітних жінок, які перебували під спостереження протягом всієї вагітності (від 9 до 38 тижнів). Критеріями відбору до основної групи (27 жінок) були – наявність факторів ризику розвитку преєклампсії, проведення запропонованого комплексу профілактики, що містив препарати, які усувають гіпоксичні ушкодження тканин фетоплацентарного комплексу і запобігають розвитку вазоспазму – активатор клітинного метаболізму (актовегін, 10 мл внутрішньовенно крапельно протягом 10 днів), та донатор оксиду азоту – дідрогестерон (дюфастон по 10 мг двічі на день з 10 до 14 тиж вагітності). Критеріями

виключення явилися багатоплідна вагітність та резус-негативний статус матері. До групи порівняння ввійшли 30 жінок з аналогічними до основної групи критеріями відбору, яким не проводили запропонованої профілактики. Контрольну групу склали 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності аналогічної вікової групи. Обстеження вагітних проводилося згідно до вимог клінічного протоколу (наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р.). Дослідження показників ліпідограми (рівня загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ) ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ)) проводилося в I, II, III триместрах вагітності та через тиждень після пологів. Фракції ЛПВЩ і ЛПНЩ визначали гомогенним методом, ЗХ і ТГ – ензиматичними колориметричним методом. Концентрацію ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) розраховували за формулою Фрідвальда: $ЛПДНЩ = ТГ / 2,2$ [10, 11]. Рівні гомоцистеїну в плазмі визначали методом високоефективної рідинної хроматографії. Статистичний аналіз проводили за допомогою Програми Statistica 7, надбудови Аттестат, логістичної регресії та операційних характеристик діагностичних тестів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. В основній групі у жодної пацієнтки не були зареєстровані ознаки преєклампсії під час спостереження. Розподіл ступеня тяжкості преєклампсії, що розвинулася в групі порівняння в третьому триместрі вагітності, виглядав наступним чином: легка ступінь – 70 % (n=21), середня – 26,6 % (n=8), тяжка 3,33 % (n=1). При появі ознак преєклампсії проводилось стандартне лікування відповідно клінічним протоколам.

Рівень гомоцистеїну в групі вагітних, яким не проводилося лікування був достовірно вищий, ніж в контрольній протягом вагітності та після пологів, причому найбільший рівень зареєстровано протягом другого триместру (рис. 1). Впродовж першого триместру рівень гомоцистеїну у вагітних із ризиком преєклампсії був співставним в групах ризику преєклампсії, не зважаючи на проведене лікування. В другому триместрі в групі вагітних, яким проводилося лікування, рівень гомоцистеїну знизився достовірно та залишався майже незмінним протягом третього триместру. В післяпологовому періоді зареєстровано достовірне зниження у порівнянні із 2 триместром та групою, в якій не проводилося профілактичне лікування, але рівень його не досяг значень контрольної групи.

Рівень гомоцистеїну в контрольній групі не мав достовірних відмінностей протягом трьох триместрів

вагітності, та у післяпологовому періоді достовірно відрізнявся від показників групи ризику, в якій проводи-

лося профілактичне лікування ($p < 0,05$) та групи ризику, в якій лікування не проводилося ($p < 0,001$), (рис. 1).

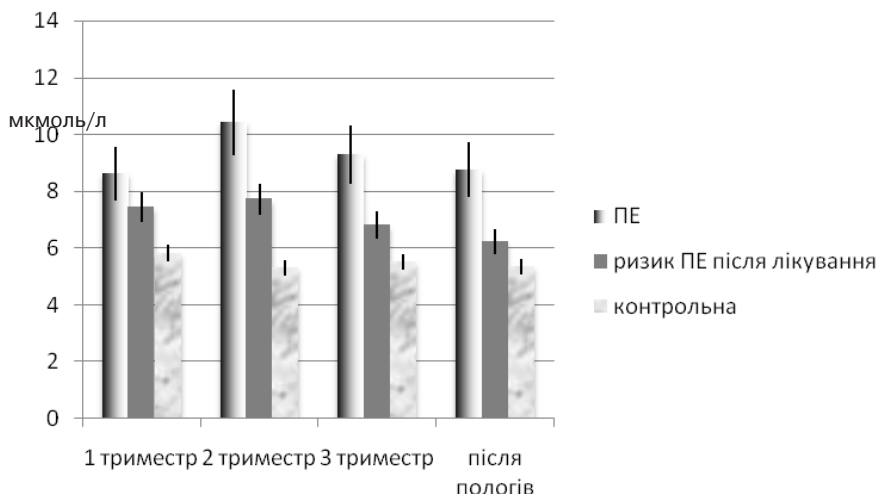


Рис. 1. Рівень гомоцистеїну в досліджуваних групах під час вагітності та після пологів у межах 2у.

Достовірні відмінності рівню гомоцистеїну в групі ризику, в якій проводилося лікування зареєстровані між другим триместром та післяпологовим періодом ($p < 0,05$), а також із рівнем показників групи, в якій лікування не проводилося в другому, третьому триместрах та післяпологовому періоді ($p < 0,001$), (рис. 1).

Чутливість гомоцистеїну, як маркеру прееклампсії склала згідно ROC-аналізу 95,65 %, специфічність – 93,33 %.

При аналізі показників ліпідограми статистично значущі відмінності між досліджуваними групами були виявлені лише по рівню ТГ. В першому триместрі рівень ТГ був майже однаковий в обох групах ризику та достовірно вищий, ніж в контрольній ($p < 0,001$), (рис. 2). В другому триместрі суттєвих змін даного

показника виявлено не було. В третьому триместрі, в групі ризику щодо розвитку прееклампсії, жінки в якій отримали профілактичне лікування, рівень ТГ достовірно знизився ($p < 0,05$) та наблизився до показників контрольної групи (рис. 2).

Заслужує на увагу рівень ТГ після пологів – в групі ризику, в якій здійснилась реалізація прееклампсії, значення ТГ достовірно не відрізнялось від показників, отриманих впродовж вагітності. Натомість, в групі, що отримала профілактичне лікування – рівень у післяпологовому періоді залишився рівним третьому триместру, тобто достовірно вищим, ніж у контрольній, та достовірно нижчим, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$), (рис. 2). Чутливість ТГ для прееклампсії склала згідно ROC-аналізу 96,32 %, специфічність – 94,53 %.

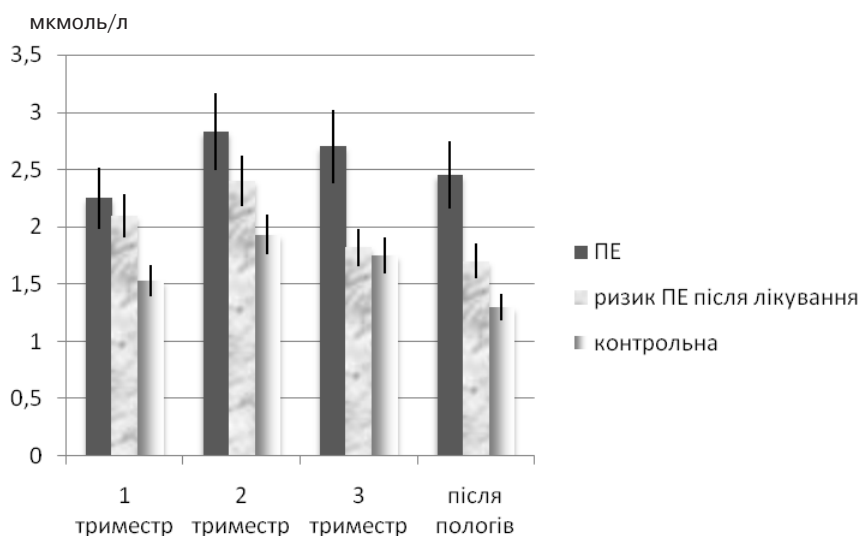


Рис. 2. Динаміка змін рівню тригліцеридів у жінок обстежуваних груп під час вагітності та після пологів у межах 2у.

Згідно отриманих даних можна дійти висновку, що існує тісний зв'язок між рівнем маркерів ендотеліальної дисфункції таких, як гомоцистеїн і тригліцериди, та ризиком розвитку преєклампсії. Дане припущення підтверджується позитивною динамікою зазначених показників у вагітних жінок, у яких було встановлено фактори ризику розвитку преєклампсії, після проведенного профілактичного лікування, що було спрямоване на підвищення стійкості тканин фетоплацентарного комплексу до гіпоксичних змін та відновлення функції плаценти, спрямоване на усунення генералізованого вазоспазму. Заслугує на увагу той факт, що в обох групах рівень гомоцистеїну та ТГ залишився достовірно вищим в післяпологовому періоді, що є підставою для формування у даних жінок захворювань, обумовлених дисфункцією ендотелію у віддаленому післяпологовому періоді.

ВИСНОВКИ:

1. В групі вагітних жінок із преєклампсією достовірно підвищений середній рівень гомоцистеїну в плазмі крові протягом трьох триместрів, що дозволяє розглядати його, як достовірний маркер преєклампсії (чутливість 95,65 %, специфічність – 93,33 %).
2. У вагітних жінок із преєклампсією достовірно підвищений рівень тригліцеридів в плазмі крові впродовж вагітності, що дозволяє розглядати даний по-

казник, як достовірний маркер преєклампсії (чутливість 96,32 %, специфічність – 94,53 %).

3. Проведення профілактичного лікування дозволяє суттєво знизити рівень гомоцистеїну та тригліцеридів протягом вагітності, що асоціюється із зниженням клінічних ознак преєклампсії.

4. Рівень гомоцистеїну та тригліцеридів у жінок обох груп ризику після пологів достовірно вищий, ніж в контрольній ($p < 0,05$).

5. Вагітним жінкам, що мають фактори ризику преєклампсії, доцільно визначати рівень маркерів ендотеліальної дисфункції – гомоцистеїну та тригліцеридів, проводити профілактичне лікування з ранніх термінів вагітності та проводити моніторинг зазначених маркерів в післяпологовому періоді.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ: зважаючи на достовірно високий рівень маркерів ендотеліальної дисфункції у вагітних із преєклампсією, достовірно зниження рівню цих показників в групі ризику після проведенного профілактичного лікування, а також неможливість відокремити материнські та плацентарні чинники походження цих сполук, доцільно проводити моніторинг маркерів ендотеліальної дисфункції у віддаленому післяпологовому періоді для своєчасної профілактики та лікування захворювань, що пов'язані із скомпроментованою функцією ендотелію.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Грищенко О. В., Лісіцина Н.В., Коровай С.М., Пак С.О. Тівортін як потужний регулятор судинного тону та його місце в патогенетичній терапії преєклампсії / Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. Т. 72, № 3. – С. 101–106.
2. Нагорная В. Ф. Ранняя профилактика позднего гестоза у женщин с патологией спиральных артерий / В. Ф. Нагорная, Н. А. Зелинская // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. – 2000. – № 2. – С. 54–57.
3. Powe C.E., Levine R.J., Karumanchi S.A. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium. The role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011. – Vol. 123. – P. 2856–2869.
4. Bushnell C., Chireau M. Preeclampsia and Stroke: Risks during and after Pregnancy / *Stroke Research and Treatment* 2011. – Article ID 858134, doi:10.4061/2011/858134.
5. Марічереда В. Г. Роль спадкових факторів у етіології гіпергомоцистеїнемії у вагітних із преєклампсією / *Дослідження біології та медицини* № 1 (17) 2011. – С. 30–33.
6. Winkler K., Wetzka B., Hoffmann M.M. Triglyceride-rich lipoproteins are associated with hypertension in preeclampsia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, Vol. 88(3). – P. 1162–1166.
7. Марічереда В. Г. Роль дислипидемії в розвитку преєклампсії / *Здоров'я жінки*. – 2011. – № 7. – С. 121–123.
8. Pecks U., Caspers R., Schiessl B. et al. The Evaluation of the Oxidative State of Low-Density Lipoproteins in Intrauterine Growth Restriction and Preeclampsia / *Hypertension in Pregnancy*, 2010. – Vol. 1, No. 1. – P. 1–10.
9. Demir B., Demir S., Atamer Y. et al. Serum levels of lipids, lipoproteins and paraoxonase activity in pre-eclampsia. *J. Int. Med. Res.* 2011, Vol. 39(4). – P. 1427–31.

Отримано 19.01.12 р.