

С.А. Матякубова*

кафедра акушерства и гинекологии Ташкентской Медицинской Академии

КОРРЕКЦИЯ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ЖЕНЩИН ГРУППЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕСТАЦИОННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Резюме

В клинических исследованиях у 119 беременных в возрасте от 17 до 27 лет, у которых после 20 недель гестации диагностирована гестационная артериальная гипертензия (ГАГ). При разделении пациенток на группы учитывали исходный уровень АД в сроки до 20 недель беременности. Каждая группа в зависимости от метода лечения была разделена на 2 подгруппы — А и Б: подгруппу А составили беременные с ГАГ, которые в комплексе лечения L-аргинин подгруппу Б — беременные с ГАГ без коррекции. Исследования показали, что развитие ГАГ и частота гипертензивных осложнений такие как преэклампсия (ПЭ) определяются нарушениями в NO-системе и степенью дисфункции эндотелия (ДЭ), что стимулирует вазоконстрикторные эффекты ЭТ-1, вызывает повреждение эндотелия и увеличение в системном кровотоке количества циркулирующие эндотелиальные клетки (ЦЭК). Следовательно, важным регулятором уровня ДАД у беременных с ГАГ была ДЭ. Применение L-аргинина предотвращало нарушение баланса в NO-системе у беременных с ГАГ. Это проявлялось восстановлением до контрольных значений в крови беременных подгруппа, 1-й и 2-й групп активности фермента eNOS и, как следствие, позитивным сдвигом содержания NO, угнетением активности iNOS, ONO₂; ЭТ-1, ЦЭК и в конечном счете восстанавливается уровень ДАД. Применения L-аргинина предупреждает развитие ДЭ у беременных группы риска развития ГАГ.

Ключевые слова: гестационная артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия, L-аргинин.

Abstract

In clinical studies in 119 pregnant women aged between 17 and 27 years, who after 20 weeks gestation diagnosed with gestational hypertension (GAH). At dividing the patients into groups, we considered baseline BP level in terms of till 20 weeks of pregnancy. Depending on the method of treatment, each group was divided into two subgroups — A and B. Subgroup A included pregnant with GAH, who in complex treatment received L-arginine, subgroup B included pregnant with GAH without correction. Studies have shown that the development of the GAG and the frequency of hypertensive complications such as preeclampsia (PE) is determined in impaired NO-system and the degree of endothelial dysfunction (ED), which stimulates the vasoconstrictor effect of ET-1, causes endothelial damage and increased in the systemic circulation amount of circulating endothelial cells (CEC). Therefore, an important regulator of DBP in women with GAH was endothelial dysfunction. The use of L-arginine prevented the imbalance in the NO-system in pregnant women with GAH. This was manifested by reduction to control values in the blood of pregnant women subgroups, 1st and 2nd groups eNOS enzyme activity and, consequently, a positive development content of NO, inhibition of the activity of iNOS, ONO₂, ET-1, CEC and ultimately restores DBP. Applications L-arginine prevents the development of ED in pregnant women at risk of GAH.

Key words: gestational hypertension, endothelial dysfunction, L-arginine.

АД — артериальное давление, ГАГ — гестационная артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДЭ — дисфункция эндотелия, ПЭ — преэклампсия, САД — систолическое артериальное давление, ЦЭК — циркулирующие эндотелиальные клетки

Гипертензивные нарушения у беременных относятся к наиболее сложным и нерешенным проблемам современного акушерства. Отрицательное влияние осложнений гестационной гипертензии на состояние здоровья беременной, перинатальную заболеваемость и смертность в настоящее время общепризнано [5].

Исследования последних лет [10] показывают, что преэклампсия (ПЭ) тяжелой степени может развиваться при систолическом артериальном давлении (САД) = 115–120 мм рт. ст. и диастолическом артериальном давлении (ДАД) = 80–82 мм рт. ст.

Профилактику развития ГАГ у беременных предлагают начинать при уровне артериального давления (АД) 126/76 мм рт. ст., так как при физиологическом течении беременности средний уровень АД составляет 105–106/62–68 мм рт. ст. [2]. Для профилактики гипертензии и обеспечения благоприятного исхода гестации беременным группы риска развития ГАГ предлагается комплекс профилактических мероприятий начинать с 8–9-й недели беременности [4, 8].

Установлено, что недостаток содержания L-аргинина формирует у беременных нестабильную АД [9, 10].

* Контакты. E-mail: salomatxon82@rambler.ru. Телефон: 93-590-10-14

Важным механизмом развития ГАГ у беременных при гипоаргининемии является дисбаланс в NO-системе между уровнем оксида азота (NO), активностью эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и пероксинитрита (ONO_2^-) [4].

Вместе с тем мало сведений о состоянии функции эндотелия, отсутствуют данные о профилактике гипоаргининемии у беременных, группы риска развития ГАГ. Недостаточно данных о ключевых показателях дисфункции эндотелия (ДЭ) — эндотелина-1 (ЭТ-1) и циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), играющих важную роль в механизмах вазоконстрикции, нарушении адгезивных свойств эндотелия.

Цель исследования. Оценка влияния L-аргинина на дисфункцию эндотелия в крови у женщин с риском развития гестационной артериальной (ГАГ).

Материалы и методы

За период 2010–2014 годов методом случайной выборки в амбулаторно-поликлинических условиях из 1508 обследованных для последующего наблюдения отобраны 119 (7,9%) беременных в возрасте от 17 до 27 лет (средний возраст $21,3 \pm 4,2$ года), у которых после 20 недель гестации диагностирована ГАГ. Согласно Международной Классификации Болезней 10-пересмотра — МКБ-10 (WHO, 2002), диагноз ГАГ устанавливали на основании отклонения АД от контрольных значений: АД ≥ 140 мм рт. ст. и ДАД ≥ 90 мм рт. ст. при отсутствии отчётливой клинической симптоматики, нарушений функции почек (содержание белка в моче до 0,002 г/л и скорости клубочковой фильтрации 155,8 мл/мин). В исследование были включены беременные, у которых в анамнезе во время предыдущей гестации отсутствовали АГ, ПЭ, другая патология беременности, соматические заболевания, заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, почечно-печёночная патология.

При разделении пациенток на группы учитывали исходный уровень АД в сроки до 20 недель беременности: в 1-ю группу включены 39 беременных с ГАГ — САД ≤ 120 (среднее значение $110,4 \pm 4,3$) мм рт. ст., ДАД ≤ 80 (среднее значение $75,5 \pm 3,2$) мм рт. ст.; 2-ю группу составили 47 пациенток с САД ≤ 120 (среднее значение $116,8 \pm 2,4$) мм рт. ст. и ДАД = 80–85 ($84,2 \pm 2,9$) мм рт. ст.; в 3-ю группу вошли 33 женщины с САД = 120–130 ($128,3 \pm 3,9$) мм рт. ст. и ДАД = 85–90 ($88,7 \pm 1,7$) мм рт. ст.

Каждая группа в зависимости от метода лечения была разделена на 2 подгруппы — А и Б: подгруппу А составили беременные с ГАГ, которые в комплексе

лечения с L-аргинином, подгруппу Б — беременные с ГАГ без коррекции. Контрольную группу составили 25 беременных женщин с физиологическим течением гестации.

Об эффекте L-аргинина судили по содержанию в сыворотке крови основных стабильных метаболитов NO (NO_2 и NO_3^-), которые определяли на спектрофотометре UV-VIS 2100 (LTD, Китай) при длине волны 546 нм, активность eNOS — при длине волны 340 нм, активность iNOS — при длине волны 548 нм, концентрации ONO_2^- — при длине волны 410 нм [3, 6]. Концентрацию ЭТ-1 в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализатора AT-858 (LTD, Китай) с использованием реактивов «Biomedica» (DHR PRG TECHNOLOGIS). С помощью микроскопа (Leica Microsystems, Швеция) подсчитывали ЦЭК в количестве 10^4 клеток на 1 л (10^4) сыворотки крови методом Hladovich (1978) в модификации Петрищева Н.Н., Власова Т.Д. [7].

Результаты обрабатывали с помощью прикладных программ Statistika V. 6,0 для Windows с применением t-критерия Стьюдента и коэффициента корреляции (r) Пирсона. Достоверными считали результаты при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что у беременных 1-й и 2-й групп в сроки до 20 недель беременности уровень NO был статистически значимо ниже контроля соответственно на 31,4% и 35,5% ($p < 0,001$), а 3-й группы, напротив, достоверно повышен на 24,3% (табл. 1). Такая же направленность изменения уровня NO, но несколько более выраженная, сохраняется после 20 недель гестации у пациенток подгруппы Б. В подгруппах А 1-й и 2-й групп после 20 недель беременности уровень NO был в пределах контрольных значений, а 3-й группы все ещё оставался на 15,9% ($p < 0,05$) выше.

Во всех трех группах в сроки до 20 недель беременности дисбаланс NO в сыворотке крови ассоциировался с угнетением активности eNOS, повышением активности iNOS, экспрессией ONO_2^- , ЭТ-1 и ЦЭК (табл. 2). Эти показатели у женщин 2-й и 3-й групп статистически значимо отличались от контрольных значений.

У пациенток подгрупп Б после 20 недель беременности активность iNOS и концентрация ONO_2^- (табл. 1), ЭТ-1 и ЦЭК (табл. 2), продолжая увеличиваться, достигли статистически достоверных отличий от контроля, особенно во 2-й и 3-й группах по отдельным показателям, а также по сравнению с исходными параметрами (до 20 недель беременности).

Таблица 1. Показатели активности эндотелиальной функции у беременных с ГАГ в сравнительном аспекте после коррекции, $M \pm m$

Группа	NO, мкмоль/л	eNOS, мкмоль/мин/л	iNOS, мкмоль/мин/л	ONO ₂ ⁻ , мкмоль/л
Контрольная группа, n=25	29,6±1,15	17,2±0,56	5,8±0,31	0,133±0,005
1 группа				
Исходный уровень до 20 недель, n=39	20,3±1,03*	14,0±0,49*	6,2±0,29	0,138±0,006
После 20 недель				
Подгруппа А, n=22	28,7±1,21 ^Δ	17,4±0,73 ^Δ	5,7±0,36	0,130±0,005
Подгруппа Б, n=17	19,9±0,87* [◊]	13,2±0,55* [◊]	6,8±0,42* [◊]	0,163±0,006* [◊]
2 группа				
Исходный уровень до 20 недель, n=47	19,1±0,74*	12,5±0,42*	6,6±0,22*	0,160±0,006* [◊]
После 20 недель				
Подгруппа А, n=26	28,1±1,35 ^Δ	16,9±0,65 ^Δ	5,9±0,18	0,139±0,007 ^Δ
Подгруппа Б, n=21	17,4±0,74* [◊]	11,5±0,51* [◊]	7,3±0,29* ^{◊□}	0,186±0,008* ^{Δ□}
3 группа				
Исходный уровень до 20 недель, n=33	36,8±1,38* ^{◊+}	10,8±0,33* ^{◊+}	7,1±0,27*	0,191±0,008*
После 20 недель				
Подгруппа А, n=18	34,7±1,13* ^Δ	15,1±0,59* ^Δ	6,4±0,28*	0,156±0,005* ^Δ
Подгруппа Б, n=15	44,2±2,26* ^{Δ◊}	8,8±0,31* ^{Δ◊}	8,9±0,38* ^{Δ◊}	0,238±0,009* ^{Δ◊}

Примечание: * — $P < 0,05$ по сравнению с контролем; ^Δ — $P < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем в соответствующей группе; [◊] — $P < 0,05$ по сравнению с подгруппой А.

В подгруппах А 1-й и 2-й групп показатели iNOS, ONO₂⁻, ЭТ-1 и ЦЭК оставались в пределах контрольных значений, а в 3-й группе были существенно ниже, чем в подгруппе Б, но все же статистически значимо превышали контроль.

Что касается уровня АД, то в 1-й группе у 15,4% беременных с ГАГ ДАД было выше 90 мм рт. ст. и в последующем у них развилась ПЭ. Среди пациенток 1-й группы с ПЭ была 1 беременная из подгруппы А и 5 из подгруппы Б; во 2-й группе из подгруппы А была 1 женщина с ПЭ, из подгруппы Б — 7; в 3-й группе из подгруппы А были 2, из подгруппы Б — 11. Во 2-й группе из 2 женщин, у которых ДАД имело тенденцию к снижению <90 мм рт.ст. у 1 ГАГ осложнилась ПЭ. Следовательно, назначение L-аргинина пациенткам 1-й группы позволило предотвратить усугубление гипертензии, характерные для ГАГ: в подгруппе А на 89,4% ($p < 0,001$), во 2-й и 3-й группах — соответственно на 81,9% и 81,3% ($p < 0,001$). Одновременно наблюдалось уменьшение частоты развития гипертензивных осложнений (ПЭ) у беременных с ГАГ в подгруппах А 1-й, 2-й и 3-й групп по сравнению с подгруппой Б соответственно на 71,4%, 75,0% и 69,2% ($p < 0,01$).

Следовательно, важным регулятором уровня ДАД у беременных с ГАГ была ДЭ. Применение L-аргинина предотвращало нарушение баланса в NO-системе у беременных с ГАГ. Это проявлялось восстановлением до контрольных значений в крови беременных подгрупп А 1-й и 2-й групп активности фермента eNOS и, как следствие, позитивным сдвигом содержания NO, угнетением активности iNOS, ONO₂⁻, ЭТ-1, ЦЭК.

Увеличение eNOS реципрокно связано со снижением iNOS [8] и ЭТ-1, обладающим сильным вазоконстрикторным эффектом. Вместе с тем гиперэкспрессия NO, обусловленная высокой активностью iNOS на фоне угнетенной активности eNOS в подгруппе Б 3-й группы беременных с ГАГ, также была одной из возможных причин повышения ДАД >90 мм рт.ст.

Таким образом, исследования показали, что развитие ГАГ и частота гипертензивных осложнений (ПЭ) определяются нарушениями в NO-системе и степенью ДЭ. Депрессия eNOS ведёт к дисбалансу NO, инициации iNOS и экспрессии ONO₂⁻, что стимулирует вазоконстрикторные эффекты ЭТ-1, вызывает

Таблица 2. Показатели активности ЭТ-1 и ЦЭК у беременных с ГАГ в сравнительном аспекте после коррекции, $M \pm m$

Группа	ЭТ-1, пг/мл	ЦЭК, 10 ⁴ /л
Контрольная группа, n=25	5,7±0,244	3,7±0,144
1 группа		
Исходный уровень до 20 недель, n=39	6±0,175	4,1±0,158
После 20 недель		
Подгруппа А, n=22	5,6±0,209	3,5±0,133
Подгруппа Б, n=17	6,5±0,221*°	4,6±0,128*°
2 группа		
Исходный уровень до 20 недель, n=47	6,3±0,26*	4,6±0,155*
После 20 недель		
Подгруппа А, n=26	5,8±0,191	3,8±0,154 ^Δ
Подгруппа Б, n=21	6,6±0,25*°	5,5±0,131* ^Δ
3 группа		
Исходный уровень до 20 недель, n=33	6,8±0,28*	6,2±0,19*
После 20 недель		
Подгруппа А, n=18	6,5±0,26*	4,3±0,18* ^Δ
Подгруппа Б, n=15	7,6±0,33* ^Δ	7,3±0,26*

Примечание: * — $P < 0,05$ по сравнению с контролем; ^Δ — $P < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем в соответствующей группе; ° — $P < 0,05$ по сравнению с подгруппой А.

повреждение эндотелия и увеличение в системном кровотоке количества ЦЭК. Вазоконстрикторные эффекты — недостаток и/или гиперэкспрессия NO, высокая активность ЭТ-1 оказывают гипертензивное действие, что проявляется повышением ДАД. Применение L-аргинина предупреждает прогрессирование ДЭ у беременных с ГАГ.

Первые две группы легко поддаются коррекции L-аргинином, в результате которой снижается частота прогрессирования ГАГ и развитие ПЭ. В 3-й группе эффект L-аргинина несколько ниже, чем в 1-й и 2-й группах, что, по-видимому, связано с глубокими нарушениями регуляторных систем L-аргинина.

Необходимо подчеркнуть, что от исходного уровня нарушения NO системы, по-видимому, зависит частота прогрессирования гипертензии (ДАД ≥ 90 мм рт. ст.) и их осложнений. Учёт этих данных позволяет повысить точность прогноза развития ПЭ у беременных с ГАГ, выбрать оптимальную дозу корректоров ДЭ с целью профилактики гипертензивных осложнений и развития неблагоприятного исхода беременности.

Выводы

1. Среди беременных группы риска развития ГАГ выявлены группы с различным уровнем ДАД и показателями, характеризующими ДЭ: с ДАД < 80 мм рт. ст., с ДАД $> 80-85$ мм рт. ст., с низким содержанием NO и активностью eNOS и с ДАД $> 86-90$ мм рт. ст., с высокой экспрессией активности iNOS, концентрацией ONO_2 ; ЭТ-1 и ЦЭК на фоне активности eNOS.

2. L-аргинин предупреждает развитие ДЭ у беременных группы риска развития ГАГ; эффект проявляется нормализацией нарушенного баланса в NO-системе, уменьшением частоты развития ГАГ и гипертензивных осложнений.

3. Максимальный эффект L-аргинина и снижение уровня ДАД у беременных с ГАГ проявляется в группах с низким и умеренно низким уровнем NO и активностью eNOS, экспрессией iNOS, ONO_2 ; ЭТ-1 и ЦЭК, в отличие от группы женщин с высокой экспрессией NO в циркулирующей крови.

Ⓐ

Список литературы

- Гребенник Т.К., Павлович С.В. Возможности прогнозирования преэклампсии // Акуш. и гин. — 2011. — № 6. — С.17–21.
- Гурьева В.М., Петрухин В.А., Башакин Н.Ф., Котов Ю.Б. Критерии артериальной гипертензии и начала гипотензивной терапии у беременных с позиции акушера // Рос. вестн. акуш.-гин. — 2010. — № 1. — С.59–63.
- Комарин А.С., Азимов Р.К. Патофизиология монооксида азота: Метод. рекомендации. — Ташкент, 2005. — 29 с.
- Линде В.А., Погорелова Т.Н., Друккер Н.А., Крукиер И.И., Гунько В.Д. Роль аргининового дисбаланса в развитии плацентарной недостаточности // Акуш. и гин. — 2011. — № 4. — С.26–30.
- Макаров О.В., Волкова Е.В., Винокурова И.Н., Джохадзе Л.С. Лечение артериальной гипертензии у беременных // Пробл. репрод. — 2011. — № 6. — С.87–92.
- Метельская В.А., Гуманова М.Г. Скрининг-метод определения метаболитов оксида азота в сыворотке крови // Клин. лаб. диагностика. — 2005. — № 6. — С.15–18.
- Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция Под ред. Н.Н. Петрищева. — СПб, 2003. — С.4–38.
- Сидорова И.С., Зарубенко Н.Б., Гурина О.И. Клинико-диагностическое значение определения маркеров дисфункции эндотелия при лечении беременных с гестозом // Вестн. акуш.-гин. — 2010. — № 6. — С.9–13.
- Хлыбова В.В., Циркин В.И., Дворянский С.А., Ежов А.В., Роман В.В. Содержание аргинина в сыворотке крови при физиологическом и осложненном течении беременности // Рос. вестн. акуш.-гин. — 2007 — № 2. — С.4–7.
- Delmis J Hypertension in pregnancy // Liyec. Vjesn. — 2006. — Vol. 128, № 11–12. — P. 357–368.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.