

© И. В. Аверина

ГБОУ ВПО СПбГПМА
Минздравсоцразвития России

Резюме. В данной работе автором изучена динамика активности Na/K-АТФазы при физиологическом течении беременности и при развитии преэклампсии. На основании новых современных сведений об участии эндогенных дигоксиподобных факторов в механизмах развития гипертензивного синдрома при преэклампсии предложен новый патогенетически обоснованный метод диагностики и оценки степени тяжести преэклампсии.

Ключевые слова: Na/K-АТФаза; эндогенные дигоксиподобные факторы; маринобуфогенин; вазоконстрикция; преэклампсия; диагностика.

ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ФЕРМЕНТНЫХ СИСТЕМ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРЕЭКЛАМПСИИ

ВВЕДЕНИЕ

Проблема преэклампсии является одной из наиболее актуальных проблем современного акушерства. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные данному вопросу, многие авторы подчеркивают сложность именно ранней диагностики преэклампсии и проведение своевременных лечебно-профилактических мероприятий и, как следствие этого, высокую частоту развития тяжелых форм, материнскую и перинатальную смертность [1, 2, 3, 4, 5].

Как известно, при преэклампсии происходит высвобождение и поступление в материнский кровоток различных эндогенных вазоактивных факторов, вызывающих существенные изменения в гомеостазе у беременной [6, 7, 8].

В связи с этим огромный научный интерес вызывает исследование функций трансмембранных ферментных систем, которые являются уникальными регуляторными структурами и рецепторами, опосредующими действие эндогенных вазоактивных факторов [9, 10]. Одной из таких ключевых систем, регулирующих сердечно-сосудистый и водно-солевой гомеостаз в организме у человека и млекопитающих, является оубаин-чувствительная магний-зависимая Na/K-АТФаза [11, 12].

На протяжении последних 20 лет накоплен значительный клинический и экспериментальный материал, свидетельствующий о том, что различные органы и ткани содержат эндогенные дигоксиподобные лиганды натриевого насоса, то есть вещества, ингибирующие Na/K-АТФазу и обладающие дигоксиподобной иммунореактивностью [13, 14, 15].

В 1999 году коллективом авторов из мочи и плазмы беременных женщин с тяжелой преэклампсией был выделен и идентифицирован эндогенный дигоксиподобный фактор — маринобуфагенин, и была доказана его важная роль в развитии гипертензивного синдрома при гестозе [15, 16]. Необходимо отметить, что в настоящее время в доступной литературе отсутствуют данные об активности Na/K-АТФазы во время беременности и при развитии гестоза. Учитывая несомненную роль эндогенных дигоксиподобных факторов в механизмах развития преэклампсии, представляется актуальным изучить значимость подобного теста в комплексной диагностике и оценке тяжести преэклампсии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение активности Na/K-АТФазы в эритроцитах у беременных при физиологической беременности и при развитии преэклампсии для разработки дополнительных лабораторных критериев в диагностике преэклампсии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 83 беременные женщины. Пациентки, беременность которых осложнилась развитием преэклампсии, составили первую группу — 43 беременные женщины. Критерии включения пациенток в первую группу были следующие:

УДК: 618.2/3-008.6: 577.151

Таблица 1

Основные показатели, отражающие степень тяжести преэклампсии у беременных первой группы (n = 43)

Показатель		Легкая преэклампсия (n = 16)	Преэклампсия средней тяжести (n = 15)	Тяжелая преэклампсия (n = 12)
Среднее артериальное давление (САД), мм рт. ст.		87,5±1,98	102±0,8	105,4±2,4
Уровень протеинурии, абс, (%)	-0,033-0,132 г/л	10 (62,5 %)	2 (13,3 %)	1 (8,3 %)
	-0,132-1,0 г/л	2 (12,5 %)	10 (67 %)	4 (33,3 %)
	-1,0-3,0 г/л	-	1 (6,4 %)	7 (58,4 %)
	Протеинурия отсутствует: абс, (%)	4 (25 %)	2 (13,3 %)	-
Выраженность отечного синдрома, абс, (%)	Отеки I степени	8 (50 %)	9 (60 %)	3 (25 %)
	Отеки II степени	4 (25 %)	4 (26,7 %)	8 (66,7 %)
	Отсутствие отеков, абс, (%)	4 (25 %)	2 (13,3 %)	1 (8,3 %)
Общая прибавка веса, абс, (%)		15,2±3,3	17,4±4,1	22,3±3,5
Классическая триада симптомов, абс. (%)		9 (56,2 %)	12 (80 %)	11 (92 %)

- третий триместр беременности;
- наличие клинических проявлений преэклампсии;
- возраст 18–40 лет;
- отсутствие выраженной соматической патологии.

По степени тяжести преэклампсии все беременные первой группы были подразделены на три подгруппы. Степень тяжести преэклампсии оценивалась по классификации Goecke в модификации акад. РАМН Г.М. Савельевой (2000) [17]. В зависимости от этого нами было выделено 16 беременных с легкой преэклампсией, 15 беременных с преэклампсией средней тяжести и 12 беременных с тяжелой преэклампсией. Средний возраст беременных первой группы составил 26,3±1,0 год.

Клиническая характеристика беременных первой группы представлена в таблице 1.

Во вторую группу вошли 40 соматически здоровых беременных женщин с физиологическим течением настоящей беременности, вставших на учет в женской консультации до 12 недель беременности. Средний возраст беременных второй группы составил 27±2,4 лет. Для определения активности Na/K-АТФазы у обследуемых беременных производился забор 10 мл крови из кубитальной вены в гепаринизированные пробирки по следующей схеме:

- в группе беременных с физиологически протекающей беременностью забор крови производился на сроке 37–38 недель беременности.
- в группе женщин, беременность которых осложнилась развитием преэклампсии забор крови производился в течение 3–6 часов после регистрации выраженного подъема АД или на фоне выраженных симптомов гестоза в виде отеков и протеинурии.

Активность Na/K-АТФазы цельных эритроцитов определяли по методу Chen K. R. (1957)

в модификации А. М. Казённого, М. Н. Масловой и соавт. [18].

Статистическая обработка результатов исследования производилась по общепринятым методам вариационной статистики с определением средней арифметической величины (M), ошибки средней статистической величины (m). Сравнение средних значений количественных показателей осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований получены следующие результаты: активность Na/K-АТФазы у беременных основной группы составила 1,46±0,18 мкмольФн/мл/эритроцитов/час, у пациенток контрольной группы активность фермента составила 3,0±0,017 мкмольФн/мл/эритроцитов/час. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что развитие преэклампсии сопровождается двукратным угнетением активности Na/K-АТФазы ($p < 0,01$).

Исследование активности Na/K-АТФазы у беременных первой группы с различной степенью тяжести преэклампсии показало, что по мере нарастания тяжести преэклампсии наблюдается угнетение активности фермента от 2,01±0,09 мкмольФн/мл/эритроцитов/час при начальных формах до 0,8±0,09 мкмольФн/мл/эритроцитов/час при тяжелых формах преэклампсии (рис. 1). Развитие преэклампсии средней и тяжелой степени характеризуется резким по сравнению с данным показателем у здоровых беременных угнетением активности Na/K-АТФазы.

Далее мы проанализировали связь каждого из симптомов преэклампсии с уровнем активности Na/K-АТФазы и получили следующие результаты. В первой группе наблюдалось 13 (30,2%) беремен-

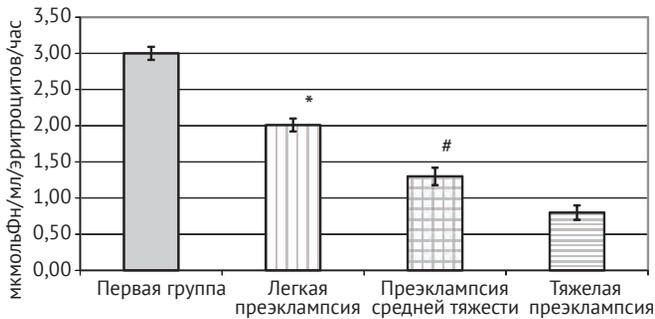


Рис. 1. Активность Na/K-АТФазы в эритроцитах у беременных первой и второй групп

M ± m; * – p < 0,05 в сравнении со второй группой;

– p < 0,05 при сравнении показателей в первой группе

ных с уровнем среднего артериального давления до 110 мм рт. ст., при этом активность фермента у них составила $2,1 \pm 0,18$ мкмольФн/мл/эритроцитов/час. 16 (37,2%) беременных имели цифры среднего артериального давления в пределах 111–119 мм рт. ст., при этом активность Na/K-АТФазы у них составила $1,4 \pm 0,16$ мкмольФн/мл/эритроцитов/час, что достоверно отличается от данных предыдущей группы (p < 0,05). Максимальное угнетение активности Na/K-АТФазы наблюдалось у 14 (32,7%) беременных с САД >120 мм рт. ст. и составило $0,85 \pm 0,12$ мкмольФн/мл/эритроцитов/час.

У 13 (30,2%) беременных первой группы отмечался невысокий уровень протеинурии, не превышающий 0,132 г/л, при этом активность Na/K-АТФазы достоверно не отличалась от беременных основной группы, у которых протеинурия отсутствовала и составила $2,0 \pm 0,13$ мкмольФн/мл/эритроцитов/час и $1,6 \pm 0,15$ мкмольФн/мл/эритроцитов/час соответственно (p > 0,05). Максимальное изменение активности Na/K-АТФазы наблюдалось у 8 (19%) беременных первой группы с уровнем протеинурии более 1 г/л и составило $0,75 \pm 0,15$ мкмольФн/мл/эритроцитов/час, различия с предыдущими показателями высокодостоверны (p < 0,05; p < 0,001). Аналогичные результаты получены при исследовании активности Na/K-АТФазы в зависимости от выраженности отечного синдрома. Выраженные распространенные отеки имели место у 16 (37%) беременных первой группы, уровень Na/K-АТФазы у них достоверно ниже, чем у беременных с локальными отеками, в среднем активность Na/K-АТФазы составила $0,9 \pm 0,11$ и $1,89 \pm 0,14$ мкмольФн/мл/эритроцитов/час соответственно (p < 0,05).

Выводы

До настоящего времени основные классификации, определяющие тяжесть преэклампсии, основаны на классической триаде признаков: ар-

териальной гипертензии, протеинурии и отеках. На протяжении последних лет набор этих признаков практически не изменился, ведется активный поиск дополнительных маркеров, позволяющих судить о степени тяжести преэклампсии. Как показало наше исследование, изучение активности ферментных систем является перспективным направлением. На основании полученных данных можно сделать вывод, что развитие преэклампсии характеризуется двукратным снижением активности Na/K-АТФазы в эритроцитах. Уровень активности фермента тесно связан со степенью тяжести преэклампсии, при этом максимальное угнетение активности фермента наблюдается в случае развития тяжелых форм.

Кроме этого, выявлена связь между активностью фермента и выраженностью отечного синдрома, величиной протеинурии, тяжестью гипертензии. Максимально низкая активность Na/K-АТФазы в эритроцитах наблюдается при среднем артериальном давлении более 120 мм рт. ст., при массивной протеинурии и при выраженных распространенных отеках, что подтверждает тяжесть гестоза. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что Na/K-АТФаза может представлять перспективный критерий и биохимический маркер для диагностики и оценки степени тяжести преэклампсии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э. К. Антиоксиданты в комплексной терапии позднего токсикоза беременных и связанной с ним хронической гипоксией плода // Акушерство и гинекология. – 1991. – № 3. – С. 30–33.
2. Айламазян Э. К. К вопросу о маркерах повреждения сосудистой стенки при позднем гестозе // Журнал акушерства и женских болезней. – 1998. – № 1. – С. 19–23.
3. Кулаков В. И., Мурашко Л. Е. Новые подходы к терминологии, профилактике и лечению гестоза // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 5. – С. 3–6.
4. Кустаров В. Н., Линде В. А. Гестоз. – СПб.: Гиппократ, 2000. – 159 с.
5. Серов В. Н. Гестоз: современная лечебная тактика // Фарматека. – 2004. – № 1. – С. 67–71.
6. Пальцев М. А., Иванов А. А., Северин С. Е. Межклеточные взаимодействия. – М.: Медицина, 2003. – 288 с.
7. Особенности продукции цитокинов при физиологической и осложненной беременности / Хонина Н. А., Пасман Н. М., Останин А. А., Черных Е. Р. // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 2. – С. 11–15.
8. Медвинский И. Д. Синдром системного воспалительного ответа при гестозе // Вестник интенсивной терапии. – 2002. – № 1. – С. 21–24.

9. *Маслова М. Н., Титков Ю. С., Огородникова Л. Е.* Активность Na/K-АТФазы в эритроцитах и состояние гемодинамики малого круга кровообращения при формировании артериальной гипертензии // Кардиология. – 1992. – Т. 32. – С. 44–46.
10. *Гомазков О. А.* Вазоактивные пептиды и ростовые сосудистые факторы. Роль в патогенезе артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – № 4. – С. 11–15.
11. *Болдырев А. А.* Na/K-АТФаза как олигомерный ансамбль // Биохимия. – 2001. – Т. 66, № 8. – С. 1013–1025.
12. *Модянов Н. Н., Аристархова Е. А., Арзамазова Н. М.* Трансмембранная организация Na/K-АТФазы: анализ вторичной структуры гидрофильных и гидрофобных участков альфа- и бета-субъединиц методами спектроскопии // Биологические мембраны. – 1994. – Т. 4. – С. 1244–1253.
13. Буфадиенолидная природа эндогенного ингибитора человеческой Na/K-АТФазы / Багров А. Я., Георгиев И. Я., Шпен В. М., Дмитриева Р. Ю. // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 1997. – Т. 33, № 3. – С. 355–363.
14. *Bagrov A. Y., Shapiro J. I., Fedorova O. V.* Endogenous cardiotonic steroids: physiology, pharmacology, and novel therapeutic targets // Pharmacol. Rev. – 2009. – Vol. 61, N 1. – P. 9–38.
15. *Лопатин Д. А.* Роль эндогенного дигоксиподобного фактора – маринобуфогенина в патогенезе гестоза: Дис.... канд. мед. наук. – СПб., 2001. – 160 с.
16. Circulating bufadienolide and cardenolide sodium pump inhibitors in preeclampsia / Lopatin D. A., Ailamazian E. K., Dmitrieva R. I., Fedorova O. V., Bagrov A. Y. // J. Hypertens. – 1999. – Vol. 17, N 8. – P. 1179–1187.
17. *Савельева Г. М., Шалина Р. И.* Гестоз в современном акушерстве // Русский медицинский журнал. – 2000. – № 6. – С. 50–53.
18. *Казеннов А. М., Маслова М. Н., Шалабодов А. Д.* Исследование активности Na/K-АТФазы в эритроцитах млекопитающих // Биохимия. – 1984. – № 7. – С. 1089–1094.

THE ROLE OF SOME ENZYME SYSTEMS IN NORMAL PREGNANCY AND PREGNANCY WITH PREECLAMPSIA

Averina I. V.

◆ **Resume.** In the present study the author tested the Na/K-ATPase activity in the healthy pregnant women and pregnancy with preeclampsia. New links in the diagnosis preeclampsia, in particular the role of Na/K-ATPase are presented.

◆ **Key words:** Na/K-ATPase; endogenous digoxin-like factors; marinobufogenin; vasoconstriction; preeclampsia; diagnosis.

◆ Информация об авторах

Аверина Ирина Васильевна – аспирант. Кафедра акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.
E-mail: averinairina81@yandex.ru.

Averina Irina Vasilevna – post-graduate. Department of Obstetrics and Gynecology Saint - Petersburg Pediatric Medical Academy. Saint - Petersburg, Lytovskaya str., 2, 194100.
E-mail: averinairina81@yandex.ru.