

С.В. Коровай

**Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку передчасних пологів**

Харківська медична академія післядипломної освіти

**Ключові слова:** вагітність, ендотеліальна дисфункція, передчасні пологи.

Наведено дані сучасної наукової літератури про ендотеліальну дисфункцію вагітних з невиношуванням, показано патогенетичне значення ендотеліальної дисфункції в розвитку передчасних пологів.

**Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку преждевременных родов**

С.В. Коровай

Представлены данные современной научной литературы об эндотелиальной дисфункции беременных с невынашиванием, показано патогенетическое значение эндотелиальной дисфункции в развитии преждевременных родов.

**Ключевые слова:** беременность, эндотелиальная функция, преждевременные роды.**Патология.** – 2012. – №2 (25). – С. 10–13**The role of endothelial dysfunction in preterm delivery development**

S.V. Korovay

Modern facts of the literature about endothelial dysfunction in pregnant women with miscarriage are represented, the pathogenetic significance of endothelial dysfunction in the development of preterm delivery is shown.

**Key words:** pregnancy, endothelial function, preterm delivery.**Pathologia.** 2012; №2 (25): 10–13

Серед чинників, що впливають на приріст населення, особливе місце посідають передчасні пологи. Це зумовлено тим, що частота цієї патології, незважаючи на певні успіхи та досягнення медичної науки, лишається доволі високою і складає 25–47% [1,2,4].

**Мета роботи**

Здійснити огляд сучасної медичної літератури про ендотеліальну дисфункцію вагітних з невиношуванням.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ з 2007 року, Україна перейшла на нові критерії реєстрації перинатального періоду (наказ МОЗ України №179 від 29.03.06 «Про затвердження інструкції з визначення критеріїв перинатального періоду, живонародженості та мертвонародженості, порядку реєстрації живонароджених і мертвонароджених»). Згідно з цими рекомендаціями, передчасними вважають пологи в період з 22 до 37 тижнів вагітності зі спонтанним початком та народженням плода масою більше 500 г. Виділяють ранні (22–27 тижнів) та пізні (28–37 тижнів) передчасні пологи. У сучасному акушерстві частота передчасних пологів не знижується, а навіть має тенденцію до зростання за рахунок кількості багатоплідних вагітностей і широкого впровадження допоміжних репродуктивних технологій. Актуальність проблеми визначається її впливом на народжуваність, перинатальну та ранню дитячу смертність, а також на розвиток і стан здоров'я потомства.

На частку недоношених немовлят припадає 60–70% ранньої неонатальної смертності, 65–75% дитячої смертності; мертвонароджуваність при передчасних пологах у 8–13 разів частіша, ніж при своєчасних пологах. Перинатальна смертність недоношених новонароджених у 33 рази вища, ніж у доношених. Проблема передчасних пологів має і психосоціальний аспект, бо народження

недоношеної дитини, її хвороба або втрата є великою психологічною травмою для сім'ї [25].

Ускладнену ситуацію факт, що передчасні пологи є поліетіологічною патологією. Так, на формування передчасних пологів впливають соціально-економічні, інфекційні, імунологічні, генетичні фактори, а також гормональні порушення, деякі екстрагенітальні стани, анатомічні особливості тощо.

Останнім часом зацікавленість дослідників пов'язана з вивченням патогенетичної ролі ендотеліальної дисфункції у виникненні низки акушерських патологій, у тому числі, передчасних пологів [5]. Ендотеліальна дисфункція є патологічним станом ендотелію, що виникає на фоні порушень продукції ендотеліальних факторів. Це призводить до порушень функції органів і систем, а щодо організму вагітної – до комплексних порушень в системі «мати-плацента-плід» [3]. Однак механізми розвитку та маркери ендотеліальної дисфункції в акушерстві, особливо при передчасних пологах, достовірно майже не вивчено.

Дисфункція ендотелію – це дисбаланс між медіаторами, що в нормі забезпечують нормальні співвідношення між перебігом усіх ендотелій-залежних процесів, насамперед, між продукцією судинорозширюючих, ангіопротективних, антипроліферативних субстанцій з одного боку, і вмістом судинозвужуючих, протромботичних, проліферативних факторів з іншого. Ендотеліальна дисфункція є супутнім ускладненням вагітності і пологів, що тою чи іншою мірою пов'язані з плацентарним фактором і порушенням судинної адаптації при вагітності [5–8,30].

У процесі неускладненого розвитку вагітності відзначається наростання ендотелій-залежної вазодилатації, рі-

вень якої повертається до початкового після пологів. Цей процес відбувається за участю таких медіаторів, як оксид азоту (NO), простагліцин і гіперполяризуєчий фактор ендотеліального походження. Ендотелій бере участь у регуляції судинного тону, проникності судин, адгезії тромбоцитів і лейкоцитів, ангіогенезі, тромборезистентності, імунній відповіді, синтезі медіаторів запалення та їх інгібіторів, а також здійснює бар'єрні функції. Як уже зазначено, важливою функцією ендотелію є продукція NO, що підтримує базальний тонус судин і бере участь у здійсненні вазодилатації у відповідь на дію різноманітних стимулів. При виникненні дисфункції ендотелію набуває атерогенних властивостей зі схильністю до судинозвужуючих реакцій, тромбофілії, в кровотік направляються молекули адгезії, ростові фактори, зростає запальна й оксидативна активність сироватки крові.

Ендотеліальна дисфункція супроводжує ускладнення вагітності, пологів, що тою чи іншою мірою пов'язані з плацентарним фактором і порушеннями судинної адаптації при вагітності [4].

Ендотелій називають найбільшою ендокринною залозою в організмі. Це тонка напівпроникаюча мембрана, що покриває зсередини серце і судини, безперервно виробляє велику кількість важливих біологічно активних речовин, тому нині комплекс клітин ендотелію розглядають як гігантський паракринний орган, що розподіляється по всій поверхні людського тіла [7,9,13,14].

Ендотелій виробляє вазодилататори і антиагреганти – оксид азоту (NO), брадикінін, простагліцин, простагландин E<sub>2</sub>, ендотеліальний фактор гіперполяризації, вазоконстриктори і проагреганти – ендотелін-1 (ET-1), ангіотензин II (АТ II), серотонін, простагландин F<sub>2α</sub>, лейкотрієни C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, тромбоксан A<sub>2</sub>, гепарин, активатори плазминогену, фактори росту [4,7,19].

Ендотелій виконує бар'єрну функцію з підтримки гомеостазу шляхом збереження динамічної рівноваги ряду різнонаправлених процесів: 1) тону судин (вазодилатація/вазоконстрикція); 2) анатомічної будови і ремоделювання судин (синтез/інгібування факторів проліферації); 3) місцевого запалення (вироблення про- і протизапальних факторів, регуляція судинної проникності, процесів адгезії лейкоцитів); 4) процесів гемостазу і тромболізу (синтез і інгібування факторів агрегації тромбоцитів і фібринолізу). У спрощеному вигляді можна виділити 3 основних стимули, що викликають гормональну реакцію ендотеліальної клітини: 1) зміна швидкості кровотоку; 2) тромбоцитарні медіатори (серотонін, АДФ, тромбін); 3) циркулюючі та/або «внутрішньостіночні» нейрогормони (катехоламіни, ацетилхолін, ендотелін, брадикінін, гістамін).

У нормі у відповідь на ці стимули клітини ендотелію реагують посиленням синтезу ряду речовин, що призводять до розслаблення гладком'язових клітин (ГМК) судинної стінки. Найважливішим серед цих факторів є NO, що забезпечує вазодилатацію, гальмування експресії молекул адгезії і агрегації тромбоцитів й характеризується антипроліферативною, антиапоптичною і

антитромботичною дією. Оксид азоту синтезується з гуанідинового атома азоту L-аргініну NO-синтетазою [18–20,27–29]. Нестабільність і короткий період життя NO різко обмежує його застосування як маркера функції ендотелію.

У нормально функціонуючому ендотелію невелика кількість NO постійно виділяється для підтримки судин у стані дилатації. Одним із основних стимуляторів синтезу NO є брадикінін, що утворюється в крові під впливом ферментів калікреїну і XII фактора згортання крові. Брадикінін разом із оксидом азоту є основним модулятором вазодилатації. Однак у периферичних венах і великих церебральних артеріях нормальний ендотелій здатен звільняти вазоконстрикторні речовини (супероксид-аніон, тромбоксан A<sub>2</sub>) [15,16,20].

Альтерація ендотеліального вистилання судин при дії запального агента, незважаючи на стимуляцію індукованої NO-синтетази, врешті призводить до того, що ендотелій не в змозі виробляти оксид азоту в достатній кількості. Утилізація NO відбувається в напрямку стабілізації проникності судинної стінки і зменшення процесів агрегації (інфільтрації) «запальних» клітин (макрофагів тощо). Зазначені процеси в умовах подовженої дії інфекційного агента призводять до поступового виснаження функціональної активності біорегуляторної системи L-аргінін-оксид азоту, що, в свою чергу, викликає ряд патологічних змін у системі матково-плацентарно-плодової мікроциркуляції [10,24].

При вивченні ролі й місця біорегуляторної системи L-аргінін-оксид азоту в процесах фізіологічної адаптації організму жінки до вагітності, а також у формуванні різноманітних ускладнень вагітності не можна розглядати окремо будь-яку з кінцевих біологічних дій NO.

Необхідно зазначити, що біологічна дія NO щодо розвитку вагітності вимагає подальшого детального вивчення й відкриває нові перспективи у розвитку сучасних методів діагностики і терапії, спрямованих на покращення показників перинатальної та материнської захворюваності.

Узагальнюючи дані спеціалізованої літератури, можна виділити кілька особливостей NO і систем його генерації:

- оксид азоту – нестійка сполука, що дозволяє виконувати функції регуляторного сигналу;
- NOS – один із найбільш регульованих у біології ферментів і має 5 кофакторів;
- молекула NO може існувати у 3 різноманітних формах: NO, NO<sup>-</sup>, NO<sup>+</sup>, кожна форма NO має свої мішені.

Описана двофазна дія NO на клітинну проліферацію: низькі концентрації NO стимулюють проліферацію, високі її інгібують, але індукують клітинну диференціацію. Крім зазначених особливостей у якості потенційних маркерів дисфункції ендотелію розглядають кілька субстанцій, продукція яких може відобразити функцію ендотелію: тканинний активатор плазминогену та його інгібітор, тромбомодулін, фактор Вілебранта. Утворення NO каталізує NO-синтетаза, а на її кількість можуть впливати стероїдні гормони.

Одними з найбільш вазоактивних речовин є ендотеліальні пептиди – ендотеліни. Найвідомішим і найповніше вивченим серед ендотелінів є ET-1, що являє собою крупний біциклічний поліпептид, що складається з комбінації 21 амінокислоти [17]. Синтез ET-1 стимулюється тромбіном, адреналіном, ангіотензином, інсуліном, інтерлейкінами, клітинними факторами росту тощо. До інгібіторів синтезу ET-1 належать натрійуретичні пептиди [17,21].

Як уже зазначено, NO сприяє створенню «фізіологічного спокою» матки і забезпечує розвиток плода безпосередньо релаксацією міометрію.

Недостатній синтез NO в матці внаслідок будь-яких запальних порушень викликає формування синдрому загрози переривання вагітності, перш за все, через підвищення контрактильної активності міометрію [19].

Постійне підвищення тону мати за відсутності достатньої продукції оксиду азоту призводитиме до розвитку гіпоксії в матково-плацентарній сітці мікроциркуляції. У свою чергу, гіпоксична фетоплацентарна вазоконстрикція призводить до пригнічення вироблення NO у мікроциркуляторному руслі, що підтримуватиме гіпертонус міометрію. Крім того, виявилось, що викликане гіпоксією зниження синтезу NO синцитіотрофобластом призводить до матково-плацентарної недостатності. Розвиток і наростання плацентарної дисфункції супроводжує майже всі ускладнення вагітності. Так, при невиношуванні вагітності частота розвитку цієї патології складає від 50% до 77%, при гестозах – 32%, при екстрагенітальній патології – до 45%.

Концентрація NO зростає з прогресуванням вагітності, забезпечуючи повнокровність матки та її релаксацію, але різко зменшується з початком пологової діяльності. Виявилось, що вивільнення NO і активність його синтезу можуть змінюватись естрогенними гормонами.

Виявлено зростання синтезу NO в міометрії під впливом естрогенів і доведено залежність цього процесу від наявності йонів кальцію. Відомо, що під впливом йонів кальцію стимулюється інгредієнтна форма NO-синтетази [12,21]. Можливо, наприкінці вагітності, коли під впливом естрогенів зростає чутливість міометрію до утеротонічних речовин та йони кальцію сприяють переходу м'язового апарату матки в активний стан, відбувається блокування вироблення інгредієнтної кальцій-залежної NO-синтетази з початком пологової діяльності.

Однією з актуальних проблем сучасного акушерства є невиношування вагітності, в генезі якого лежать кілька причин [2,4]. При цьому може вражатися будь-яка ланка матково-плацентарно-плодової мікроциркуляції; в основі цих уражень лежать всі властиві запальному процесу зміни (альтерація, інфільтрація, ексудація, регенерація). Вплив протизапальних агентів стимулює активацію індукованої форми NO-синтетази [2].

Прояви дисфункції ендотелію деякі дослідники пов'язують із нестачею продукції або біодоступності NO в стінці артерій [17,21]. Інші – з дисбалансом між продукцією вазодилатуючих, ангіопротективних, анти-

проліферативних факторів, а також вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних чинників [26]. Основну роль у механізмі розвитку ЕД відіграють окислювальний стрес, продукція потужних вазоконстрикторів (ендопероксида, ендотеліни, АТ II), а також цитокінів і фактора некрозу пухлини, що пригнічують продукцію NO [23]. При тривалому впливі руйнівних факторів (гемодинамічне перевантаження, гіпоксія, інтоксикація, запалення) відбувається виснаження і спотворення функції ендотелію, і відповіддю на звичайний стимул стає вазоконстрикція, проліферація елементів судинної стінки і тромбоутворення. Крім названих факторів ЕД викликають: 1) гіперхолестеринемія, гіперліпідемія; 2) артеріальна гіпертензія; 3) спазм судин; 4) гіперглікемія і цукровий діабет; 5) паління; 6) стресові ситуації; 7) ішемія; 8) вік.

Найважливішу роль у розвитку ендотеліальної дисфункції при передчасних пологах, як уже зазначено, відіграє окислювальний стрес, що характеризується переважанням прооксидантного впливу над антиоксидантним ефектом. Окислювальний стрес виникає практично при всіх хворобах людини й зумовлює ушкодження тканин. Маркером раннього окислювального стресу є продукти окислювальної модифікації білків, що характеризуються цитотоксичним впливом.

Необхідно зазначити, що біологічна дія NO щодо розвитку вагітності вимагає подальшого детального вивчення й відкриває нові перспективи у розвитку сучасних методів діагностики та терапії передчасних пологів, спрямованих на покращення показників перинатальної та материнської захворюваності.

З огляду на наведені факти, актуальним є вивчення стану ендотеліального комплексу з метою визначення його патогенетичної ролі при передчасних пологах.

### Висновки

У доступній науковій літературі не виявлено даних щодо змін в ендотеліальному комплексі як при необтяженому перебігу вагітності, так і при загрозі передчасних пологів, коли ще не виникло вилиття навколоплідної води і є негайна необхідність для дострокового завершення вагітності, що супроводжується значним зростанням ризиків як для матері, так і для плоду. Виходячи з цього, науковий і практичний інтерес викликає встановлення взаємодії окремих ланок патогенетичного ланцюга при передчасних пологах та пошук реальних кроків для їх запобігання. В кінцевому результаті це дасть змогу знизити акушерський ризик жінкам, які страждають на невиношування вагітності, а також покращить прогноз для новонароджених.

### Список літератури

1. Каминский В.В. Токолитическая терапия: новые возможности / Каминский В.В., Жук С.И. // *Жіночий лікар*. – 2008. – №6. – С. 3–5.
2. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему / Сидельникова В.М. // *Акушерство и гинекология*. – 2007. – №5. – С. 24–27.
3. Климов В.А. Эндотелий при физиологической беременности / Климов В.А. // *Акушерство и гинекология*. – 2006. – №5. – С. 11–15.

4. Сухих Г.Т. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии / Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., Ванько Л.О., Ходжаева З.С. и соавт. // Акушерство и гинекология. – 2008. – №5. – С. 3–7.
5. Петрищев Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия / Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. Н.Н. Петрищева. – СПб., 2003. – С. 4–38.
6. Круклер И.И. Продукция NO и окислительная дисфункция белков в плаценте при физиологической беременности и плацентарной недостаточности / Круклер И.И. // Бюл. экспер. биол. и медицины. – 2003. – Т. 136, №10. – С. 62–72.
7. Юшук Е.Н. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и ее коррекция / Юшук Е.Н., Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б. и др. // Клин. фармакол. и терапия. – 2005. – Т. 14, №3. – С. 85–88.
8. Michael T. Vasoprotection by nitric oxide: mechanism and therapeutic potential / Michael T., Gewaltis M., Rojda G. // Cardiovascular research. – 2002. – Vol. 55. – P. 205–260.
9. Сосуков А.А. Оксид азота как межклеточный посредник / Сосуков А.А. // Соровский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6, №2. – С. 27–34.
10. Марков Х.М. О биорегуляторной системе L-аргинин-оксид азота / Марков Х.М. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1996. – №1. – С. 34–39.
11. Макацария А.Д. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве / Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. – М.: МИА, 2006. – С. 54–74; 115–161; 172–241.
12. Зенков Н.К. NO-синтазы в норме и патологии различного генеза / Зенков Н.К. // Вестник АМН. – 2000. – №4. – С. 30–35.
13. Сторожаков Г.И. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии у пациентов пожилого возраста / Сторожаков Г.И., Верещагин Г.С., Мальшев Н.В. // Клиническая геронтология. – 2003. – Т. 9, №1. – С. 23–28.
14. Born G. Vascular endothelium / Born G., Schwartz C. – Stuttgart: Schattauer, 1997. – 390 p.
15. Hornig B. Bradykinin in human endothelial dysfunction / Hornig B. // Drugs. – 1997. – Vol. 54, suppl. 5. – P. 42–47.
16. Mombouli I.V. Endothelial function after converting-enzyme inhibition / Mombouli I.V., Vanhoutte P.M. // Medicographia. – 1996. – Vol. 18, №1. – P. 35–40.
17. Chatterjee A. Endothelial nitric oxide and its pathophysiologic regulation / Chatterjee A., Catravas I.D. // Vascul. Pharmacol. – 2008. – №49 (4–6). – P. 134–140.
18. Tarry W.C. L-arginine improves endothelium-dependent vasorelaxation and reduces intimal hyperplasia after balloon angioplasty / Tarry W.C., Marhoul K.G. // Arterioscler. Tromb. – 1994. – №14. – P. 938–943.
19. Ватутин Н.Т. Эндотелиальная и сердечно-сосудистая патология / Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Демидова А.Л. // Укр. кардіол. журн. – 2006. – №1. – С. 101–106.
20. Братусь В.В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма / Братусь В.В. // Укр. ревмат. журн. – 2003. – №4. – С. 3–11.
21. Ивашкин В.Г. Оксид азота в регуляции активности функциональных систем / Ивашкин В.Г., Дранкина О.М. // Рос. журн. гастроэнтеролог., гепатит. и колопроктол. – 2000. – №4. – С. 11–21.
22. Vanhoutte P.M. Vascular endothelium: vasoactive mediators / Vanhoutte P.M., Mombouli I.V. // Prog. Cardiovasc. Dis. – 1996. – №39. – P. 225–238.
23. Игитова М.Б. Клинико-диагностическое значение С-реактивного белка как маркера системного воспалительного ответа при беременности (обзор литературы) / Игитова М.Б., Сердюк Г.В., Момот А.П. и др. // Клин. лабор. диагностика. – 2009. – №6. – С. 3–8.
24. Губский Ю.И. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях / Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев, Е.А. Левицкий и др. // Журнал АМН Украины. – 2005. – Т. 3, №32. – С. 275–286.
25. Живецько-Денисова А.А. Ранні та пізні передчасні пологи – перспективи для немовлят / Живецько-Денисова А.А., Воробйова І.І., Писарева С.П., Могілевська С.І., Шамаєва О.В. // Зб. наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2011. – С. 354–358.
26. Титов В.Н. Диагностическое значение эндотелий зависимой вазодилатации, функционального единения эндотелия, оксида азота и становление функции в филогенезе / В.Н. Титов // Клин. лабор. диагностика. – 2009. – №2. – С. 3–16.
27. Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины / Бабушкина А.В. // Укр. мед. часопис. – 2009. – №74 (XI/XII). – С. 43–48.
28. Лубяная С.С. Новый подход к терапии плацентарной дисфункции с использованием L-аргинина / Лубяная С.С., Стрижакова И.В., Манищенков С.Н., Литкин Р.А., Гаврюшов Д.Н. // Здоровье женщины. – 2010. – №8 (54). – С. 27–30.
29. Хлюбова С.В. Содержание аргинина в сыворотке крови при физиологическом и осложненном течении беременности / Хлюбова С.В., Циркин В.Н., Дворянский С.А. и др. // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2007. – №32. – С. 4–7.
30. Головченко Ю.И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Головченко Ю.И., Трещинская М.А. // Cons. Med. Ukr. – 2008. – №11. – С. 38–40.

**Відомості про автора:**

Коровай С.В., к. мед. н., доцент каф. перинатології, акушерства та гінекології ХМАПО.

Надійшла в редакцію 05.06.2012 р.