



НОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ - ПРЕДИКТОРЫ ПОВТОРНЫХ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Каримова Н.Н., Халимова Э.М.

Бухарский государственный медицинский институт, Узбекистан

✓ Резюме

Основными показателями дисфункции эндотелия являются эндотелин-1 (ЭТ-1), оксид азота (NO), E-селектин и васкуло-эндотелиальный фактор роста (VEGF). Изучены клиническое течение настоящей беременности у 32 из 53 обследованных беременных, перенесших в анамнезе массивные кровотечения, протекало без осложнений, а у 38 беременных была выявлена угроза невынашивания. В связи с этим мы решили разделить их на 2 группы: без угрозы невынашивания, с угрозой невынашивания. Индивидуальный разбор показателей дисфункции эндотелия показал выраженное дисфункциональное состояние у беременных группы с риском невынашивания. Выявлено на 18-24 недели беременности в сыворотке крови беременных без признаков невынашивания выявлено повышение уровня ЭТ-1, NO, E-селектина и VEGF в 1,66; 1,2; 1,32 и 1,17 раза относительно показателей женщин с физиологическим течением беременности. У беременных с угрозой невынашивания это превышение составило 3,33; 1,59; 1,72 и 1,68 раза, соответственно. Следует сказать, в этой группе беременных уровень ЭТ-1, NO, E-селектина и VEGF в 2; 1,32; 1,31 и 1,44 раза значения беременных без угрозы невынашивания.

Ключевые слова: массивное акушерское кровотечение, операции, дисфункция эндотелия, эндотелин-1, оксид азота, селектин, фактор роста, преэклампсия, невынашивание.

NEW INDICATORS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION - PREDICTORS OF RECURRENT OBSTETRIC BLEEDING

Karimova N.N., Halimova E.M.

Bukhara State Medical Institute, Uzbekistan

✓ Resume

The main indicators of endothelial dysfunction are endothelin-1 (ET-1), nitric oxide (NO), E-selectin and vascular endothelial growth factor (VEGF). The clinical course of the present pregnancy was studied in 32 of 53 examined pregnant women who had a history of massive bleeding, proceeded without complications, and in 38 pregnant women, the threat of miscarriage was revealed. In this regard, we decided to divide them into 2 groups: without the threat of miscarriage, with the threat of miscarriage. An individual analysis of the indicators of endothelial dysfunction showed a pronounced dysfunctional state in pregnant women of the group at risk of miscarriage. Revealed at 18-24 weeks of pregnancy in the blood serum of pregnant women without signs of miscarriage, an increase in the level of ET-1, NO, E-selectin and VEGF was revealed by 1.66; 1.2; 1.32 and 1.17 times relative to the indicators of women with the physiological course of pregnancy. In pregnant women with the threat of miscarriage, this excess was 3.33; 1.59; 1.72 and 1.68 times, respectively. It should be said that in this group of pregnant women the level of ET-1, NO, E-selectin and VEGF in 2; 1.32; 1.31 and 1.44 times the values of pregnant women without the threat of miscarriage.

Keywords: massive obstetric bleeding, operations, endothelial dysfunction, endothelin-1, nitric oxide, selectin, growth factor, preeclampsia, miscarriage.

ЭНДОТЕЛИАЛ ДИСФУНКЦИЯНИНГ ЯНГИ КЎРСАТКИЧЛАРИ-ТАКРОРИЙ АКУШЕРЛИК ҚОН КЕТИШИНИНГ БАШОРАТЧИЛАРИ

Каримова Н.Н., Ҳалимова Э.М.

Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон

✓ Резюме

Эндотелиал дисфункциянинг асосий кўрсаткичлари эндотелин-1 (ЭТ-1), нитрат оксиди (NO), E-селектин ва қон томир эндотелиал ўсиш омили (VEGF) ҳисобланади. Ҳозирги ҳомиладорлик клиник курси ўрганилди 32 нинг 53 анамнезида массив қон кетган ҳомиладорларнинг 32 тасида ва 32 та назорат гуруҳидаги соғлом ҳомиладорларда эндотелиал дисфункцияси кўрсаткичлари ўрганилди. Шу муносабат билан биз уларни 2 гуруҳга бўлишга қарор қилдик: тушиш хавфисиз, тушиш хавфи билан. Эндотелиал дисфункция кўрсаткичларини индивидуал таҳлил қилинганда тушиш хавфи остида бўлган гуруҳнинг ҳомиладор аёлларида аниқ дисфункционал ҳолатни кўрсатди. Ҳомиладорликнинг 18-24 ҳафталарида ҳомиладор аёлларнинг қон зардобиди ЭТ-1, NO, E-селектин ва VEGF даражасининг ҳомиладорликнинг физиологик курси бўлган аёллар кўрсаткичларига нисбатан 1,66; 1,2; 1,32 ва 1,17 мартаа ошиши аниқланди. Ҳомиладорлик тушиш хавфи бўлган ҳомиладор аёлларда бу ортиқча 3.33; 1.59; 1.72 ва 1.68 марта эди. Айтиш керакки, ҳомиладор аёлларнинг ушбу гуруҳида ЭТ-1, NO, E-селектин ва VEGF даражаси 2; 1.32; Ҳомиладор аёлларнинг тушиш хавфисиз 1,31 ва 1,44 баравар кўп қийматларни кўрсатди.

Калит сўзлар: массив акушерлик қон кетиши, операциялар, эндотелиал дисфункция, эндотелин-1, азот оксиди, селектин, ўсиш омили, преэклампсия, эрта туғиш хавфи.

Актуальность

В последнее время в развитии сосудистых нарушений весьма важную роль играет эндотелий сосудов. Он выполняет барьерную, секреторную, гемостатическую, вазотоническую функции [1,2,3]. При многих патологических состояниях, в том числе и при осложненной беременности, эндотелий реагирует на различные гуморальные изменения внутренней среды продукцией сосудосуживающих и сосудорасширяющих факторов, молекул адгезии, баланс которых определяет тонус гладких мышечных клеток, являясь весьма важным в регуляции сосудистого тонуса. Среди многочисленных факторов эндотелиального происхождения признанными маркерами эндотелиальной дисфункции являются оксид азота (NO) и ангиотензин превращающий фермент [5,6]. Кроме того, в последние годы большое значение в развитии эндотелиальной дисфункции придается эндотелинам, способным как непосредственно, так и опосредованно через генерацию оксида азота и образование ангиотензина II влиять на изменение сосудистого тонуса. Основными показателями дисфункции эндотелия являются эндотелин-1 (ЭТ-1), оксид азота (NO), E-селектин и васкуло-эндотелиальный фактор роста (VEGF) (5,7). Однако, следует сказать, что значения беременных колебались в широких пределах. Поэтому мы решили анализировать полученные результаты индивидуально для каждой беременной с учетом наличия акушерских осложнений настоящей беременности.

Цель исследования. Выявление новые показатели дисфункции эндотелия, как предикторы повторных акушерских кровотечений.

Материал и методы

Изучены клиническое течение настоящей беременности у 32 из 53 обследованных беременных, перенесших в анамнезе массивные кровотечения, протекало без осложнений, а у 38 беременных была выявлена угроза невынашивания. В связи с этим мы решили разделить их на 2 группы: без угрозы невынашивания, с угрозой невынашивания. Индивидуальный разбор показателей дисфункции эндотелия показал выраженное дисфункциональное состояние у беременных группы с риском невынашивания.

Результат и обсуждение

Проведенные исследования показали, что у беременных, перенесших массивные кровотечения в анамнезе, на 18-24 недели беременности в сыворотке крови выявлено повышение уровня ЭТ-1, NO, Е-селектина и VEGF в 2,33 ($P<0,001$); 1,2 ($P>0,05$); 1,48 ($P<0,05$) и 1,37 ($P<0,01$) раза относительно показателей женщин с физиологическим течением беременности (табл. 1). Проведенный анализ показал, что течение настоящей беременности у 32 из 53 обследованных беременных, перенесших в анамнезе массивные кровотечения, протекало без осложнений, а у 38 беременных была выявлена угроза невынашивания. В связи с этим мы решили разделить их на 2 группы: без угрозы невынашивания и с угрозой невынашивания. Индивидуальный разбор показателей дисфункции эндотелия показал выраженное дисфункциональное состояние у беременных группы с риском невынашивания. Так, если на 18-24 недели беременности в сыворотке крови беременных без признаков невынашивания выявлено повышение уровня ЭТ-1, NO, Е-селектина и VEGF в 1,66 ($P<0,05$); 1,2 ($P>0,05$); 1,32 ($P<0,05$) и 1,17 ($P>0,05$) раза относительно показателей женщин с физиологическим течением беременности. У беременных с угрозой невынашивания это превышение составило 3,33 ($P<0,001$); 1,59 ($P<0,05$); 1,72 ($P<0,01$) и 1,68 ($P<0,01$) раза, соответственно. Следует сказать, в этой группе беременных уровень ЭТ-1, NO, Е-селектина и VEGF в 2 ($P<0,001$); 1,32 ($P<0,05$); 1,31 ($P<0,05$) и 1,44 ($P>0,05$) раза значения беременных без угрозы невынашивания.

Таблица 1

Динамика изменения показателей дисфункции эндотелия у беременных, перенесших массивные кровотечения в анамнезе, $M\pm m$

Группы	ЭТ-1, фмоль/мл	NO, мкмоль/л	Е-селектин, нг/мл	VEGF, пг/мл
Контрольная группа	0,605±0,018	15,77±0,38	28,06±1,13	140,16±1,65
группа сравнения, 18-24 недель беременности				
Без угрозы выкидыша	1,00±0,09 ^a	18,99±0,91	37,05±1,38 ^a	163,49±6,85 ^a
Угроза невынашивания	2,00±0,21 ^{a,б}	25,05±1,19 ^a	48,40±0,74 ^a	236,13±4,10 ^{a,б}
всего, n=53	1,40±0,15 ^a	21,41±1,09 ^a	41,59±1,62 ^a	192,54±11,50 ^a
группа сравнения, 37-39 недель беременности				
Без преэклампсии	1,28±0,22 ^a	22,18±2,58 ^a	38,56±2,38 ^a	176,34±10,81 ^a
преэклампсия	2,24±0,24 ^{a,б}	25,76±2,58 ^a	51,96±2,86 ^{a,б}	280,84±28,55 ^{a,б}
всего, n=20	1,85±0,19 ^a	24,33±1,58 ^a	46,60±2,44 ^a	239,04±20,94 ^a

Примечание: а – различия между показателями основной и контрольной групп достоверны ($P<0,05$), б – различия между показателями в подгруппах с угрозой и без угрозы, а также с преэклампсией и без преэклампсии достоверны ($P<0,05$).

Следовательно, показатели дисфункции эндотелия более выражено возрастали у беременных с риском невынашивания. Анализируя полученные результаты, надо сказать, что все исследуемые нами показатели играют важную роль в развитии дисфункции эндотелия и взаимосвязаны между собой. Так, в наших исследованиях было показано резкое увеличение фактора роста сосудов в 1,68 ($P<0,01$) раза относительно значений группы женщин с физиологическим течением беременности. В этих условиях развивается фетоплацентарная недостаточность и гипоксия, способствующие активации роста сосудов, в которой эндотелий принимает активное участие. В стабильном состоянии эндотелиоциты не пролиферируют. Под воздействием ангиогенных факторов роста и цитокинов происходит активация пролиферации эндотелиоцитов, которая завершается их дифференцировкой и дальнейшим созреванием сосуда или его ремоделированием, после чего вновь сформулированный сосуд переходит в стабильное состояние. Анализируемая нами вторая молекула, NO - оказывает разнообразные гомеостатические воздействия как активатор растворимой гуанилатциклазы, одним из которых является участие в ангиогенезе и регулятором сокращения гладкой мускулатуры и сосудистого эндотелия, участвует в ангиогенезе. Последняя его функция связана повышением проницаемости эндотелия, необходимо для выхода белков плазмы крови (фибриногена), что приводит к образованию фибриновой основы для последующей миграции эндотелиоцитов.

Видимо, поэтому мы наблюдали увеличение оксида азота в 1,59 ($P<0,01$) раза у беременных с угрозой невынашивания, перенесших в анамнезе массивные кровотечения. Следует также сказать, что вазодилаторное действие оксида азота направлено против вазоконстрикторного действия эндотелинов. Однако в наших исследованиях уровень ЭТ-1 возрос более, чем в 3 ($P<0,001$) раза, тогда как уровень оксида азота только в 1,59 ($P<0,01$) раза, что явно недостаточно для ликвидации вазоконстрикции. Следует сказать, что в механизме миграции эндотелиоцитов большое значение играет активация экспрессии эндотелиальных молекул адгезии, в частности Е-селектина. Е-селектин экспрессируется эндотелиальными клетками и участвует в остановке нейтрофилов (первая стадия миграции). Он служит хемотаксическим сигналом для нейтрофилов и дополнительно активирует $\beta 2$ -интегрины, что приводит к усилению миграции клеток, содержащих эти интегрины, поэтому мы наблюдали его повышение в 1,72 ($P<0,01$) раза относительно значений группы женщин с физиологическим течением беременности. Процесс ангиогенеза является необходимым для длительной адаптации тканей в условиях повреждения.

В последующие сроки у женщин с сохраненной беременностью (37-39 недель), перенесших в анамнезе массивные кровотечения, сохранялись высокие значения показателей дисфункции эндотелия. Так, у всех 20 обследованных женщин в сыворотке крови уровень ЭТ-1 статистически значимо возрос в 1,32 ($P<0,05$) раза относительно значений предыдущего срока и был достоверно выше в 3,1 ($P<0,001$) раза значений беременных с физиологическим течением. Значения оксида азота и Е-селектина сохранялись в пределах значений предыдущего срока исследования, превышая значения контрольной группы беременных в 1,54 ($P<0,05$) и 1,66 ($P<0,05$) раза. В то же время содержание VEGF, также, как и уровень ЭТ-1 возрос в 1,24 ($P>0,05$) раза относительно значений предыдущего срока исследования. Данный показатель достоверно превышал значения группы беременных с физиологическим течением в 1,71 ($P<0,01$) раза. Однако, следует сказать о высокой индивидуальной вариабельности изучаемых показателей. В связи с этим мы проанализировали индивидуальные показатели в зависимости от течения настоящей беременности. Так как в этой группе наиболее частой сопутствующей акушерской патологией была преэклампсия, мы группу разделили на 2 подгруппы: без преэклампсии и с преэклампсией.

Проведенные исследования показали, у беременных без признаков преэклампсии на 37-39 недели беременности в сыворотке крови выявлено повышение уровня ЭТ-1, NO, Е-селектина и VEGF в 2,13 ($P<0,05$); 1,41 ($P<0,05$); 1,37 ($P<0,05$) и 1,26 ($P>0,05$) раза относительно показателей женщин с физиологическим течением беременности. У беременных с преэклампсией это превышение составило 3,73 ($P<0,001$); 1,63 ($P<0,01$); 1,85 ($P<0,01$) и 2 ($P<0,001$) раза, соответственно. Следует сказать, в этой группе беременных уровень ЭТ-1, NO, Е-селектина и VEGF в 1,75 ($P<0,001$); 1,16 ($P>0,05$); 1,35 ($P<0,05$) и 1,59 ($P>0,05$) раза значения беременных без клинических проявлений преэклампсии.

Следовательно, у беременных, перенесших в анамнезе массивные кровотечения, в последующей беременности сохраняются проявления дисфункции эндотелия как в ранние, так и в поздние сроки беременности. Это, на наш взгляд, предрасполагает к риску нарушения микроциркуляции в материнской стороне плаценты, обуславливая развитие невынашивания в ранние сроки или преэклампсии – в более поздние сроки гестации. На наш взгляд, для оценки состояния эндотелия сосудов целесообразно определение уровня ЭТ-1 и VEGF в динамике гестации.

Анализируя полученные данные можно сказать, что основным механизмом развития преэклампсии является плацентарная недостаточность за счет неадекватного ремоделирования материнской сосудистой сети в межворсинчатом пространстве. Это стимулирует плаценту к высвобождению вазосупрессоров и других растворимых факторов в материнский кровоток в целях активизации материнского организма для создания более эффективного кровообращения плода. Однако, это приводит к системной эндотелиальной дисфункции организм матери и развитию гипертензии, протеинурии, проявлению нарушений функций мозга и других органов и системной у беременных с преэклампсией

На основании полученных результатов мы разработали алгоритм прегравидарной подготовки женщин, перенесших массивные кровотечения. Для оценки эффективности

предлагаемой терапии на функционально-метаболические параметры эндотелиоцитов беременных, перенесших массивные кровотечения, они были разделены на 2 группы: получавшие терапию по профилактике осложненного течения беременности (1А группа) и не получавшие лечение (1Б группа). Исследования проведены в 18-24 и 27-37 недели беременности.

Проведенные исследования показали, что у беременных, перенесших в анамнезе массивные кровотечения и не получавших прегравидарную профилактику, на 18-24 недели беременности в сыворотке крови уровень ЭТ-1, NO, Е-селектина и VEGF статистически значимо были выше в 2,35 ($P<0,001$); 1,54 ($P<0,05$); 1,66 ($P<0,01$) и 1,71 ($P<0,01$) раза относительно значений группы женщин с физиологическим течением беременности. То есть у данной группы беременных была установлена дисфункция эндотелия, что совпадала с клиническим течением беременности. В дальнейшем (на 27-37 недели беременности) уровень ЭТ-1 продолжал возрастать, достоверно превышая показатели предыдущего срока в 1,3 ($P<0,05$) раза. В то же время содержание NO, Е-селектина и VEGF сохранялись в пределах значений предыдущего срока исследования. Следует сказать, что в сыворотке крови данной группы беременных к концу срока гестации уровни ЭТ-1, NO, Е-селектина и VEGF превышали значения группы беременных с физиологическим течением в 3,07 ($P<0,001$); 1,54 ($P<0,01$); 1,67 ($P<0,01$) и 1,74 ($P<0,01$) раза, соответственно. Видимо, это было связано с наличием преэклампсии различной степени выраженности в эти сроки исследования.

Таблица 2

Влияние терапии на показатели дисфункции эндотелия у беременных, перенесших массивные кровотечения в анамнезе, $M\pm m$

Группы	ЭТ-1, фмоль/мл	NO, мкмоль/л	Е-селектин, нг/мл	VEGF, пг/мл
Контрольная группа, n=38	0,605±0,018	15,77±0,38	28,06±1,13	140,16±1,65
1Б группа без лечения на 18-24 нед,	1,41±0,085 ^а	24,32±0,83 ^а	46,59±1,37 ^а	239,36±12,37 ^а
1Б группа без лечения на 27-37 нед,	1,84±0,11 ^а	24,33±0,93 ^а	46,78±1,54 ^а	243,30±13,88 ^а
1А после лечения 18-24 нед,	0,846±0,048 ^{а,б}	15,88±0,34 ^б	28,51±1,04 ^б	154,44±3,37 ^б
1А после лечения 27-37 нед,	0,695±0,031 ^{а,б}	15,87±0,36 ^б	28,73±1,22 ^б	147,58±1,94 ^б

Примечание; а – различия между показателями основной и контрольной группы достоверны ($P<0,05$), б – различия между показателями леченной и нелеченной групп достоверны ($P<0,05$).

Анализ показателей дисфункции эндотелия у беременных, перенесших в анамнезе массивные кровотечения и получавших прегравидарное лечение, развития выраженной дисфункции эндотелия нами не было выявлено. Так, лишь уровень достоверно превышал значения контрольной группы беременных с физиологическим течением в 1,4 ($P<0,05$) раза, тогда как показатели NO, Е-селектина и VEGF существенно не отличались от значений контрольной группы женщин. Сравнивая значения показателей леченной и нелеченной группы беременных следует сказать, что проведение лечебных профилактических мероприятий достоверно снизило высокие значения ЭТ-1, NO, Е-селектина и VEGF в 1,67 ($P<0,01$); 1,53 ($P<0,01$); 1,63 ($P<0,01$) и 1,55 ($P<0,01$) раза соответственно относительно значениям нелеченной группы беременных. В последующие сроки (27-37 недель гестации) изучаемые показатели продолжали снижаться и приблизились к значениям женщин с физиологическим течением беременности. Они существенно не отличались от значений предыдущего срока. Однако по сравнению с показателями группы беременных, перенесших массивные кровоизлияния в анамнезе и не получавших лечения, были достоверно ниже. Так, уровень ЭТ-1, NO, Е-селектина и VEGF в сыворотке крови снизился статистически достоверно в 2,65 ($P<0,001$); 1,53 ($P<0,01$); 1,63 ($P<0,01$) и 1,65 ($P<0,01$) раза соответственно.

Следовательно, проведение прегравидарного лечения и оздоровления беременных, перенесших в анамнезе массивные кровотечения, существенно снижают высокие значения

основных показателей дисфункции эндотелия. Это благоприятно сказывается на течении последующей беременности, что совпадает с клиническими показателями.

Заключение

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

1. У беременных, перенесших в анамнезе массивные кровотечения, развивается дисфункция эндотелия, проявляющаяся резким увеличением в сыворотке крови уровня эндотелина-1, умеренным повышением содержания оксида азота, Е-селектина и фактора роста сосудов. Выраженность этих изменений возрастала по мере удлинения срока гестации.
2. Динамика изменения показателей дисфункции эндотелия у беременных, перенесших в анамнезе массивные кровотечения в анамнезе, зависела от течения настоящей беременности, более выражено проявляясь у беременных с угрозой невынашивания на 18-24 недели беременности и с преэклампсией в сроки 27-37 недель гестации. Более показательным является определение эндотелина-1 и фактора роста сосудов.
3. Проведение лечебно-профилактических мероприятий у беременных, перенесших в анамнезе массивные кровотечения приводит к уменьшению высоких значений эндотелина-1, оксида азота, Е-селектина и фактора роста сосудов в сыворотке крови, коррекции дисфункционального состояния эндотелия, что приводит к снижению осложнений во время беременности и родов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Аюпова Ф.М., Каримова Н.Н., Яхяева Ф.О. «Сравнительная оценка состояний женщин, перенесших массивное кровотечение» //Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2013.-№3-В, -С.13-16.
2. Айени Д.О. Эндотелиальная дисфункция в генезе ранних репродуктивных потерь. / Автореферат дисс...к.м.н. – 2012. – 22с.
3. Каримова Н.Н., Поянов О.Й., Ахмедов Ф.К., Зокирова Н.Р. «Некоторые биохимические механизмы дисфункции эндотелия у женщин, перенесших массивные кровотечения в родах» // Доктор ахборотномаси. - Самарканд, 2020. – №2(94). –С. 47-51.
4. Каюмова Г.М. Саркисова Л.В. Особенности клинического течения преждевременных родов и перинатальные исходы //Сборник материалов первой Бухарской международной конференции студентов-медиков и молодежи. -2019. –С. 262-263.
5. Karimova N.N., Akhmedov F.K., Azimov F.R., Rustamov M.U., Oripova F.Sh. Clinical analysis of childbirth histories with postpartum hemorrhage with regard to rehabilitation measures //New Day in Medicine 1(25)2019 99-102 <https://cutt.ly/xbFubMk>
6. Majerczyk M., Olszanecka-Glinianowicz M., Puzianowska-Kuźnicka M., Chudek J. Retinol-binding Protein 4 (RBP4) as the Causative Factor and Marker of Vascular Injury Related to Insulin Resistance. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2016, Dec 21; 70(0): 1267-1275.
7. Karimova N.N., Ayupova F.M., Rustamov M.U. “Analysis of childbirth stories with postpartum hemorrhage, taking into account rehabilitation measures and future of reproductive system after massive obstetric bleeding” International //Journal of Pharmaceutical Research, **Scopus** / Jan-Mar 2019/Vol 11. Issue 1. -P.1690-1695.

Поступила 09.07.2022