

Н.Н. Рубахова, Л.С. Гуляева, К.О. Рубахов, Л.Н. Васильева, Е.В. Никитина
**ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ГЕСТОЗА,
КАК ПРЕДИКТОР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ**

Белорусский государственный медицинский университет»,
Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

Изучено содержание индикатора кардиоваскулярного риска – С-реактивного белка и маркеров функционального состояния эндотелия (фактор Виллебранда, эндотелин -1) у женщин с гестозом в анамнезе.

Доказано существование сложной зависимости между содержанием в сыворотке крови С-реактивного белка, с одной стороны, и выраженностью дисфункции эндотелия, с другой.

Установлено, что у таких пациенток к окончанию послеродового периода сохраняется дисфункция эндотелия, что требует адекватных медицинских мероприятий.

Ключевые слова: *сосуды, эндотелий, гестоз, С-реактивный белок, эндотелин-1, фактор Виллебранда.*

N.N. Rubakhova, L.S. Guliaeva, K.O. Rubakhov, L.N. Vasilieva, E.V. Nikitina
**ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AFTER PREECLAMPSIA AS A PREDICTOR OF
CARDIOVASCULAR DISEASES**

It was studied the content of indicator cardiovascular risk – C-reactive protein and markers of endothelial function (von Willebrand factor, endothelin-1) in women with a history of preeclampsia. It was proved the existence of a complex relationship between the content of the serum C-reactive protein, on the one hand, and the severity of endothelial dysfunction, on the other. It was found that these patients by the end of the postpartum period endothelial dysfunction is preserved, which requires adequate medical measures.

Key words: *vessels, endothelium, preeclampsia, C-reactive protein, endothelin-1, von Willebrand factor*

С-реактивный белок (СРБ) принадлежит к эволюционно древнему, жизненно важному семейству белков, названному пентраксинами. В литературе накоплен достаточно большой материал о его многофункциональной роли при воспалениях, защите от чужеродных агентов, некрозах и аутоиммунных процессах. В то же время его значение в развитии эндотелиального повреждения изучено фрагментарно и недостаточно.

Весьма долго диагностическое значение СРБ соотносилось с показателями, превышающими 5 мг/л, а при концентрации СРБ меньше 5 мг/л констатировали отсутствие системного воспалительного ответа. Измерение концентрации СРБ в интервале 5–500 мг/л и в настоящее время широко применяется для мониторинга и контроля эффективности терапии бактериальных и вирусных инфекций, хронических воспалительных заболеваний, ожогов, онкологических заболеваний, осложнений в хирургии и гинекологии и др. Но этим клиническое значение определений концентраций СРБ далеко не исчерпывается. В последние годы в рутинную лабораторную практику были широко внедрены наборы высокочувствительного измерения hsСРБ (hs – high sensitive) для определения базовых уровней СРБ в диапазоне от 0,05 до 10 мг/л. При этом установлено что, высокочувствительный СРБ может быть даже более значимым предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений, чем такие факторы, как уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, соотношение уровней холестерина и триглицеридов, сахарный диабет или курение [18]. Во многих ситуациях определение уровней hsСРБ дополняет прогностическую ценность факторов-триггеров ишемической болезни сердца. С-реактивный белок может служить индикатором эндотелиальной дисфункции. В настоящее время накоплено достаточно сведений о взаимосвязи СРБ с поражением сосудистой стенки и его непосредственном участии в этом процессе [18]. Ввиду этого уровень СРБ рассматривается в качестве надежного предиктора развития сосудистых заболеваний, а также возникновения их осложнений.

Общеизвестно, что перенесенный гестоз является существенным фактором риска формирования сердечно-сосудистых заболеваний в последующие годы жизни женщины, в то время как причины данного обстоятельства остаются неясными. В течение длительного времени господствовало представление о том, что данное осложнение беременности не оказывает заметного влияния на состояние здоровья в отдаленные после родов сроки. Однако, несмотря на то, что основные симптомы гестоза, такие как, гипертензия, протеинурия и отеки развивается после 20 недель беременности и обычно исчезают в течение послеродового периода, у женщин в анамнезе с гестозом выявлено 2-4-кратное увеличение риска развития артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инсульта в последующие годы жизни [9,12]. У женщин, перенесших поздний гестоз, через 12 месяцев после родов формируется артериальная гипертензия в 7,7% при гестозе легкой степени, в 17,4% при гестозе средней степени и в 28,6% при гестозе тяжелой степени [7]. Было высказано предположение, что беременность является своеобразным ранним стресс-тестом для определения доклинической стадии сердечно-сосудистых заболеваний [13]. В то же время, остается открытым вопрос является ли перенесенный гестоз лишь маркером риска развития болезней сердечно-сосудистой системы, либо триггерным фактором патологического механизма кардиоваскулярных заболеваний [9]. Вероятно, развитие гестоза, а затем сердечно-сосудистых заболеваний связано с общностью патогенеза с участием дисфункции сосудистого эндотелия, что способствует реализации дополнительных факторов таких как резистентность к инсулину, дислипидемия, нарушение жирового обмена, отягощенного семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям и др.

Цель исследования: Изучение параметров функционального состояния эндотелия у женщин, перенесших гестоз, оценка уровня высокочувствительного С-реактивного белка как одного из факторов развития сердечно-сосудистой патологии, а также установление корреляционной связи между

Таблица 1. Содержание эндотелина-1 у обследованных женщин в, пг/мл (M±s)

Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=20)
0,5±0,29*	0,3±0,09

Примечание – Достоверность различий с группой контроля (* $p < 0,01$), по t критерию

Таблица 2. Корреляционная зависимость уровня эндотелина -1 со степенью тяжести и основными симптомами гестоза

Признак	Значение коэффициента Спирмена (r_s)	Уровень статистической значимости (p)
Тяжесть гестоза	0,54	$p < 0,001$
Систолическое АД	0,37	$p < 0,001$
Диастолическое АД	0,36	$p < 0,001$
Протеинурия	0,29	$p < 0,05$

этим показателями и степенью выраженности клинической симптоматики гестоза.

Материалы и методы

Обследованы 40 женщин, перенесших во время беременности гестоз, которые составили основную группу, в контрольную вошли 20 пациенток без осложненного течения беременности и родов. С целью исключения влияния соматической патологии на изучаемые параметры из обследования исключены женщины с артериальной гипертензией, эндокринопатиями, заболеваниями почек, печени, клиническими проявлениями инфекционного процесса. Группы были сопоставимы по возрасту, способу родоразрешения. Исследования были проведены к окончанию послеродового периода в основной группе на $39,4 \pm 3,07$ сутки, в контрольной – на $38,5 \pm 2,81$ сутки, что не имело достоверных отличий. Степень тяжести гестоза оценивали в баллах в соответствии со шкалой С. Гоуске в модификации Г.М. Савельевой (1986).

Содержание эндотелина-1 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом при помощи анализатора «BioTek» (США) с использованием набора реагентов «DRG Systems» (США) в соответствии с инструкцией изготовителя; фактор Виллебранда выражали в % активности, определяли на автоматическом коагулометре ACL 10000 фирмы Instrumentation Laboratory (США) с применением реагентов Instrumentation Laboratory (Италия). Содержание высокочувствительного С-реактивного белка определяли на биохимическом анализаторе Olympus AU 400 (Япония).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью пакета компьютерных программ Statistica for Windows 6.0. Для описания изучаемых параметров в группах в случае их нормального распределения (Гауссоваго) использовали среднее значение и среднее квадратичное отклонение (M±s). В случае распределения изучаемого признака отличного от нормального, то есть асимметричного, для его описания использовали медиану, 25-й и 75-й процентиля: Me (25%-75%). Проверку нормальности распределения количественных признаков проводили с использованием критерия Левенна. Для оценки различий значений параметров применяли U-критерий Манна-Уитни или t-критерий Стьюдента для независимых выборок при нормальном распределении вариант в выборке. Для выявления взаимосвязи между количественными признаками

использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Для всех видов анализа статистически достоверными считали значения при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Эндотелиальную дисфункцию можно определить как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ [4].

Одним из методов оценки выраженности эндотелиальной дисфункции является определение содержания в крови этих веществ или исследование содержания в крови факторов, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с эндотелиальной дисфункцией.

Эндотелин (ЭТ) – пептидный гормон, состоящий из 21 аминокислоты, относится к группе цитокинов, имеет 3 изоформы (ЭТ-1, ЭТ-2 и ЭТ-3). Образуется в эндотелии из предшественника пре-про-ЭТ при участии металлопептидазы – эндотелин-превращающего фермента [8].

В низких концентрациях эндотелин действует на эндотелиальные рецепторы, вызывая вывобождение факторов релаксации, а в более высоких – активирует рецепторы на гладких мышечных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию [3].

ЭТ-1 – наиболее сильный вазоконстриктор из всех известных факторов, доминирует в эндотелиальных клетках сосудов человека. ЭТ не хранится в клетках, а постоянно синтезируется *de novo*. Синтез ЭТ и освобождение его из эндотелиальных клеток стимулируют тромбин, адреналин, ангиотензин, вазопрессин, некоторые цитокины. Доказано, что дисбаланс эндотелий-зависимой сократимости и релаксации сосудов при артериальной гипертензии может способствовать повышению общего периферического сопротивления сосудов и появлению сердечно-сосудистых осложнений [15].

Исследовали содержание ЭТ-1 у родильниц после перенесенного гестоза. При этом было обнаружено, что у здоровых родильниц контрольной группы средняя концентрация ЭТ-1 составила $0,3 \pm 0,09$ пг/мл, что было значительно ниже указанного показателя у обследованных родильниц с гестозом (таблица 1). Так, после перенесенного гестоза легкой степени содержание ЭТ-1 составило $0,4 \pm 0,15$ пг/мл, $p < 0,01$, при средней степени тяжести $0,7 \pm 0,38$ пг/мл, $p < 0,001$, после гестоза тяжелой степени $-0,9 \pm 0,56$ пг/мл, $p < 0,001$.

Кроме этого уровень ЭТ-1 у каждой 10-й пациентки, перенесших гестоз, был выше не только показателей контрольной группы, но и рекомендуемого референтного значения ($0,3-0,9$ пг/мл), составляя в среднем $1,5 \pm 0,34$ пг/мл.

При анализе связей содержания ЭТ-1, с уровнем артериального давления и степенью тяжести гестоза, установлено наличие высоких значимых прямых корреляционных зависимостей ($p < 0,001$), что подтверждает участие этого вазоактивного пептида в патогенезе позднего гестоза, а также возможно, в развитии гипертензивных осложнений после перенесенной патологии (таблица 2).

Дополнительным индикатором повреждения эндотелия при различных патологических состояниях является фактор Виллебранда (vWF) – сложный мультимерный адгезивный гликопротеин, синтезируемый эндотелиальными клетками и мегакариоцитами. Важнейшая функция этого фактора заключается в том, что он является носителем-стабилизатором для прокоагулянтного протеина FVIII:C, который циркулирует в сыворотке в виде нековалентно связанного комплекса и является белком адгезии в процессах гемостаза. Кроме этого vWF, являющийся сульфитированным гликопротеидом с большим молекулярным весом (1000 кД); стимулирует начало тромбообразования: способствует прикреплению рецепторов тромбоцитов к коллагену и фибронектину сосудов, а также друг другу, то есть усиливает адгезию и агрегацию тромбоцитов [3].

Таблица 3. Уровень фактора Виллебранда у обследованных женщин, % активности (M±s)

Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=20)
145,7±43,93**	105,4±11,87

Примечание – Достоверность различий с группой контроля (*p<0,001), по t критерию

Таблица 4. Корреляционная зависимость активности фактора Виллебранда со степенью тяжести и основными симптомами гестоза

Признак	Значение коэффициента Спирмена (r _s)	Уровень статистической значимости (p)
Тяжесть гестоза	0,56	p <0,001
Систолическое АД	0,43	p <0,01
Диастолическое АД	0,43	p <0,01
Протеинурия	0,58	p <0,001

Таблица 5. Содержание высокочувствительного С-реактивного белка у обследованных женщин, мг/л; Ме (25%-75%)

Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=20)
3,22 (2,05-5,99)*	1,08 (0,55-2,03)

Примечание – Достоверность различий с группой контроля (*p<0,01), по U критерию

Таблица 6. Корреляционная зависимость уровня высокочувствительного С-реактивного белка со степенью тяжести и основными симптомами гестоза

Признак	Значение коэффициента Спирмена (r _s)	Уровень статистической значимости (p)
Тяжесть гестоза	0,43	p <0,01
Систолическое АД	0,54	p <0,001
Диастолическое АД	0,49	p <0,001
Протеинурия	0,27	p >0,05

Наиболее активными стимулами высвобождения фактора Виллебранда являются тромбин и гистамин. Синтез и выделение фактора Виллебранда возрастает под влиянием вазопрессина, при повреждении эндотелия. Поскольку при гестозе увеличивается концентрация тромбина, гистамин а также выделение вазопрессина, то этим, вероятно, объясняется повышение синтеза фактора Виллебранда [6].

В проведенных исследованиях отмечено достоверное увеличение активности vWF у родильниц с гестозом, в сравнении с женщинами контрольной группы (таблица 3). При этом наиболее выраженное увеличение показателя отме-

чено у родильниц при гестозе средней и тяжелой степени (153,6±39,56 и 188,2±31,2 % соответственно, p<0,001). в то время как у родильниц с легкой степенью патологии также зафиксировано увеличение показателя, но меньшим уровнем достоверности (122,3±29,63, p<0,05). Увеличение активности vWF по мере прогрессирования гестоза, возможно, объясняется нарастанием степени альтерации эндотелия, поскольку при активации эндотелиальных клеток vWF высвобождается из пула хранения эндотелиоцитов (тельца Вейбла-Паллада) [3].

Ранее показано, что при нарастании степени тяжести гестоза как у беременных женщин, так и у родильниц увеличивается количество циркулирующих эндотелиальных клеток [14]. Поэтому, видимо, увеличение vWF может быть обусловлено не только активацией, но и повреждением эндотелиоцитов [5].

По мере прогрессирования гестоза увеличивается площадь обнажающейся субэндотелиальной базальной мембраны, в состав которой входят различные типы коллагена, фибронектин, витронектин, ламинин, протеогликаны, гликозаминогликаны, тромбоспондин. Указанные вещества являются агонистами активации тромбоцитов [8]. При этом тромбоциты не только подвергаются изменениям модификации с появлением признаков активации, но и вовлекаются в реакцию дегрануляции с высвобождением в кровотоке содержимого их гранул. В результате происходит секреция хранящихся в гранулах активных компонентов, что способствует вовлечению в процесс активации новых популяций клеток. При этом гликопротеиновый комплекс GPIb-V-IX тромбоцитов участвует в опосредованной vWF адгезии тромбоцитов к субэндотелиальным структурам и активации новых клеток [3]. Реакция дегрануляции сопровождается высвобождением из α-гранул большого количества фактора Виллебранда. Возможно, этими процессами можно объяснить увеличение содержания vWF при гестозе тяжелой степени в 1,7 раза, в сравнении со здоровыми женщинами контрольной группы.

Контакт молекулы vWF с субэндотелиальным слоем, особенно при воздействии высокой скорости кровотока, что имеет место в капиллярах почечных клубочков, приводит к конформационным изменениям в молекуле, что значительно повышает сродство vWF к тромбоцитарной мембране. Такое распределение позволяет создавать высокий тромбогенный потенциал в местах повреждения эндотелия при выбросе vWF из пулов хранения. При этом образуются микроагрегаты кровяных пластинок и других форменных элементов крови в результате чего формируются микротромбы, снижается скорость клубочковой фильтрации, что клинически проявляется протеинурией [1,8]. Нами установлено наличие прямой корреляционной зависимости между уровнем протеинурии и содержанием vWF, r_s=0,58, p<0,001, (таблица 4).

В интактном сосудистом русле тромбогенный потенциал сосудистой стенки сохраняется на обычном уровне, что в наших исследованиях подтверждается сохранением активности vWF в пределах физиологической нормы у всех женщин контрольной группы (до 170%), в то время как в основной группе у 7,5% пациенток отмечено превышение нормативных значений показателя.

В настоящее время установлено, что повышенный базовый уровень СРБ – это не только показатель тяжести заболевания, но самостоятельный фактор высокого сосудистого риска [18]. С-реактивный белок очень чувствительный элемент крови, реагирующий на повреждения тканей. Метод hsСРБ прост и применим даже в амбулаторных условиях, результаты определения hsСРБ в свежей, в хранившейся и в замороженной плазмах практически не отличаются, уровни hsСРБ достаточно стабильны, метод hsСРБ стандартизован, имеются стандарты, аттестованные ВОЗ и надежные контрольные материалы [2].



При проведении анализа содержания hsCRP у женщин после перенесенного гестоза в послеродовом периоде установлено, что у них происходит достоверное повышение содержания hsCRP в крови по сравнению с женщинами контрольной группы (таблица 5).

Так, в основной группе содержание hsCRP составило 3,22 (2,05-5,99) мг/л, что превысило контрольные значения в 2,9 раза, $p < 0,01$. При нарастании степени тяжести патологии среднее содержание hsCRP увеличивалось. Так, у пациенток, перенесших гестоз легкой степени, медианное значение показателя составило 2,84 (2,11-4,68) мг/л, при средней степени – 2,97 (2,29-4,11), при тяжелой – 3,39 (1,77-7,41) мг/л. Кроме этого в основной группе повышение референтного значения hsCRP выявлено у 75% женщин. Это, вероятно, отражает степень субклинического воспалительного процесса, связанного с альтерацией эндотелия.

Установлена выраженная прямая корреляционная зависимость ($p < 0,001$) с уровнем артериального давления во время беременности и содержанием hsCRP (таблица 6).

Данный факт указывает на наличие связи повышенного содержания hsCRP с развитием генерализованной микроангиопатии во второй половине беременности, проявляющейся в виде гестоза, что отражает значительную взаимосвязь показателя с увеличением сосудистого тонуса.

При анализе взаимосвязи содержания С-реактивного белка с маркерами повреждения эндотелия выявлено наличие умеренной положительной корреляционной зависимости с концентрацией ЭТ-1 ($r_s = 0,52$, $p < 0,01$), а также с активностью vWF ($r_s = 0,64$, $p < 0,01$), что, возможно, является отражением вялотекущего воспаления в стенках сосудов.

Такой важный прогностический фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений как уровень высокочувствительного С-реактивного белка вполне перспективен для широкого клинического применения в оценке суммарного кардиоваскулярного риска у женщин с гестозом в анамнезе. Повышенное содержание С-реактивного белка является одним из предикторов развития сердечно-сосудистых заболеваний в последующие годы жизни, и, вполне возможно, фактором риска сосудистых расстройств и возникновения гестоза при последующих беременностях.

Сердечно-сосудистые заболевания и осложнения беременности тесно взаимосвязаны как клиническими проявлениями, а именно повышением артериального давления, так

и патогенетическими механизмами, в основе которых лежит генерализованная эндотелиальная дисфункция. Взаимосвязь этих расстройств включает в себя и общие факторы риска. Значение уровня С-реактивного белка, как предиктора возникновения сердечно-сосудистых осложнений у женщин с гестозом в анамнезе нельзя недооценивать.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии дисфункции эндотелия у женщин, перенесших такое осложнение беременности как гестоз. Важными маркером такой дисфункции помимо эндотелина-1 и фактора Виллебранда является С-реактивный белок, что расширяет диагностические возможности лечащего врача. Установленную взаимосвязь между содержанием указанных факторов в сыворотке крови у женщин в период и после беременности целесообразно принимать во внимание для своевременного и адекватного врачебного вмешательства, направленного на предотвращение развития сердечно-сосудистой патологии.

Литература

1. Блощинская, И.А. // Рос. вестн. акуш.-гин. 2003. Т.3, № 4. С. 7–10.
2. Вельков, В.В. // Лабораторная медицина. 2006. №8. С.1–7.
3. Долгов, В.В., Свиринов, П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза М., 2005. 227 с.
4. Зайнулина, М.С. // Журн. акуш. и жен. болезней. 1999. Т. XLVIII, № 3. С. 22–24.
5. Киселева, Н.И. Гестоз: патогенез, диагностика, профилактика и терапия: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Минск, 2007. 45 с.
6. Климов, В.А. // Акуш. и гин. 2006. № 5. С. 11–14.
7. Рубахова, Н.Н. Лечебно-профилактические мероприятия у родильниц, перенесших поздний гестоз: автореф. дис. ... канд. мед. Наук. Минск, 2009. 22 с.
8. Сидорова, И.С. // Вопросы гин., акуш. и перинат. 2006. № 1. С. 75–81.
9. Bellamy, L. // BMJ. 2007. Vol. 335. № 10. P. 968–974.
10. Chambers, J.C. // Jama. 2001. Vol. 285. № 12. P. 1607–1612.
11. Craici, I. // Therapeutic advances in cardiovascular disease. 2008. Vol. 2. № 4. P. 249–259.
12. Funai, E.F. // Epidemiology. 2005. Vol. 17. № 16. P. 206–215.
13. Garovic, V.D. // Nephrology. 2007. Vol. 8. № 3. P. 613–622.
14. Grundmann, M. // Am. J. Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 198. № 3. P. 317–318.
15. Maeda, S. // Life Sci. 1997. Vol. 61. № 4. P. 419–425.
16. Roberts, J.M. // Hypertension. 2005. Vol. 46. № 4. P. 1243–1249.
17. Sattar, N. // Hypertension. – 2003. Vol. 122. № 42. P. 39–42.
18. Willcox, B.J. // Cardiovasc Rev. Rep. – 2007. – Vol. 25. № 6. – P. 66–69.