

©Н. Я. Курташ, Н. І. Генік

Івано-Франківський національний медичний університет

ОЦІНКА ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ СУДИННОЇ СТІНКИ У ВАГІТНИХ З НВ^А ІНФЕКЦІЄЮ

ОЦІНКА ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ СУДИННОЇ СТІНКИ У ВАГІТНИХ З НВ-ІНФЕКЦІЄЮ. Діагностика функціонування ендотелію судинної стінки у вагітних з НВ-інфекцією з метою профілактики розвитку плацентарної дисфункції є важливим етапом в обстеженні таких пацієнок. Доведена ефективність доповненої препаратами «Глутаргін» та «Артишоку екстракт» терапії у вагітних з вірусним гепатитом В для нормалізації показників ендотеліальної системи.

ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БЕРЕМЕННЫХ С НВ-ИНФЕКЦИЕЙ. Диагностика функционирования эндотелия сосудистой стенки у беременных с НВ-инфекцией с целью профилактики развития плацентарной дисфункции является важным этапом в обследовании таких пациенток. Доказана эффективность дополненной препаратами «Глутаргин» и «Артишока экстракт» терапии у беременных с вирусным гепатитом В для нормализации показателей эндотелиальной системы.

ASSESSMENT OF ENDOTHELIAL FUNCTION VASCULAR WALL IN PREGNANT WOMEN WITH HBV INFECTION. Diagnosis functioning vascular endothelium in pregnant women with HBV infection in order to prevent the development of placental dysfunction is an important step in the survey these patients. Effectiveness of suggested therapy with medications of «Artichoke-extract» and «Glutargin» for pregnant with HBV-infection for normalization of endothelial system indicators was proved.

Ключові слова: вагітність, НВ-інфекція, ендотеліальна дисфункція, ендотелін, простациклін.

Ключевые слова: беременность, НВ-инфекция, эндотелиальная дисфункция, эндотелин, простацикллин.

Key words: pregnancy, HBV infection, endothelial dysfunction, endothelin, prostacyclin.

ВСТУП. Відомо, що вагітність призводить до змін у системі гомеостазу організму жінки та зміни адаптаційних процесів. Такі ж зміни присутні і в організмі вагітної жінки з вірусним гепатитом В. Для таких вагітних характерним є посилення активності Т-супресорів, що триває практично до кінця гестації. Одночасно у вагітних зменшується вміст і активність Т-кілерів [1, 2]. В результаті відсутності достатнього імунного розпізнавання лімфоцитами матері ембріона відбувається зниження Т-лімфоцитів, підвищення індексу резистентності нейтрофілів, їх активності та зростання вмісту імуноглобулінів класу G [3]. Такі нейтрофіли стають джерелом для посиленого синтезу медіаторів судинних порушень, що призводить до утворення збільшеної кількості циркулюючих імунних комплексів і відкладення їх у судинах плаценти та печінки, що, у свою чергу, призводить до активації кінінів. Як наслідок, у сформованих плацентарних судинах частково зберігається здатність реагувати на вазоактивні стимули і виникає ішемія плаценти. Недостатність кровопостачання міжворсинчатого простору має шкідливий вплив на ендотелій судин трофобласта, а недостатне надходження кисню і дефіцит продукції чинників релаксації ендотелію призводить до виснаження енергетичних ресурсів і порушення структури судин. З виснаженням енергетичних запасів, клітини інтими судин реалізують свої потреби за рахунок процесів анаеробного гліколізу, що вивільняє найпотужніший ендогенний вазоконстриктор - ендотелін, і, як наслідок, розвивається вазоспазм. У зв'язку з цим визначення ступеня ендотеліальної дисфункції є базовим у вивченні патогенезу виникнення ускладнень перебігу вагітності при вірусному гепатиті. Ендотелій є активним ендокринним органом, дисфункція якого є

обов'язковим компонентом патогенезу практично всіх судинних захворювань [4]. Однією з його основних функцій є збалансоване виділення регуляторних субстанцій, що визначають цілісну роботу системи кровообігу. Ендотеліоцити синтезують біологічно активні речовини, що беруть участь у формуванні запальної відповіді (фактор некрозу пухлин (ФНП-а) тощо), гомеостазу (ендотелін-1 (ЕТ-1), простациклін (РдІ2) та ін.), процесів росту і проліферації (ЕТ-1, РдІ2 та ін.), і нерешті, в регуляції тону судин (ЕТ-1, РдІ2 та ін.). Патогенетична роль ендотеліальної дисфункції доведена при багатьох патологічних станах, але мало вивчена при вірусних гепатитах у вагітних. Ступінь пошкодження ендотелію, поза сумнівом, відіграє важливу роль у патогенезі плацентарної дисфункції у даній категорії жінок [5]. У зв'язку з цим, одним із завдань лікування НВ-інфекції у вагітних є не тільки зниження рівнів показників функціонального стану печінки, але і нормалізація функцій ендотелію [6]. Досліджень функціонування ендотелію судинної стінки у вагітних з НВ-інфекцією майже не проводилось, хоча значення цього питання в площині сучасного акушерства є очевидним.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Було проведено обстеження 60 жінок в терміні 27-40 тижнів вагітності. Основну групу склали 40 вагітних з НВ-інфекцією, в контрольну групу ввійшли 20 вагітних з негативними маркерами вірусного гепатиту В. У вагітних основної групи був позитивний серологічний маркер гепатиту В - НВsAg, а також негативна полімеразно-ланцюгова реакція на предмет визначення ДНК вірусу гепатиту В. У свою чергу, основна група була розподілена на так: 1 група жінок - 20 вагітних, які отримували базову терапію, 2 група жінок - 20 вагітних, які отримували разом з базовою терапією препарати арти-

шоку та аргініну глутамату. Базова терапія включала в себе: лікувально-охоронний режим з виключенням фізичних і психічних навантажень, дієти № 5а, 5 з мінімумом 2000 ккал на добу (половина білків повинна бути рослинного походження), призначення полівітамінних препаратів, поліферментні препарати. «Артишоку екстракт» приймали по 1 капсулі за 30 хв до вживання їжі тричі на день. «Глутаргін» приймали по 1 таблетці (0,75 г) тричі на добу незалежно від приймання їжі. Курс лікування становив 14 днів у терміні гестації 27-29 та 31-34 тижнів. Всі жінки з основної групи були консультовані інфекціоністом і не потребували протівірусної терапії.

У сироватці крові вагітних імуноферментним методом на апараті «STAT FAX 303 PLUS» натщесерце проводили визначення рівнів ендотеліну-1 (набір реактивів «DRG» виробництва США), фактора некрозу пухлин-а (набір реактивів «ProCon- TNF-alpha» виробництва РФ) та простацикліну, за його стійким метаболітом 6-кето-PgF1a (набір реактивів «Assay designs» виробництва США).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми Statistica 6.0. Вираховували середнє значення (M) та стандартне відхилення (\pm t). Непараметричний критерій Манна-Уїтні використовували для порівняння двох незалежних

груп за однією ознакою, критерій Вілкоксона - для порівняння двох залежних груп. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. При дослідженні ендотеліальної функції у вагітних виявлено, що рівень простацикліну у вагітних контрольної групи був у межах $6,71 \pm 0,48$ пг/мг. PgF1a в жінок основної групи був достовірно нижчим і склав у 1 та 2 групах, відповідно, в 3,43 та в 3,24 раз менше, ніж у контрольній групі. Після лікування нами було отримано наступні дані: в жінок 1 групи рівень простацикліну зріс на 35,1 %, а у жінок 2 групи достовірно зріс в 2,07 раза.

У жінок контрольної групи показники фактора некрозу пухлин а (ФНП-а) були в межах $10,21 \pm 2,34$ пг/мл, що було в межах норми (табл. 1). При обстеженні жінок з вірусним гепатитом В до призначення лікування показники рівня ФНП-а були достовірно вищими і складала, відповідно, в 1 та 2 групах в 2,45 і 2,72 разів більше, ніж у жінок контрольної групи. Після проведеної терапії чітко прослідковувалась динаміка достовірного зниження його рівня в жінок 2 групи в 1,74 раза в порівнянні з даними до початку доповненої терапії ($p < 0,001$). У жінок 2 групи після проведеного лікування рівень фактора некрозу пухлин зменшився недостовірно в 1,33 раза ($p > 0,05$).

Таблиця 1. Динаміка показників ендотеліальної функції у вагітних з НВ7-інфекцією

Показник	Контрольна група (n=20)	1 група до лікування (n=20)	1 група після двох курсів лікування (n=20)	2 група до лікування (n=20)	2 група після двох курсів лікування (n=20)
ФНП, пг/мл	$10,21 \pm 2,34$	$26,01 \pm 1,82^{**}$	$19,18 \pm 2,17$	$28,88 \pm 2,083^*$	$15,98 \pm 1,77^*$
ЕТ-1, фмоль/мл	$0,528 \pm 0,29$	$2,46 \pm 0,13^*$	$2,03 \pm 0,22^{**}$	$2,74 \pm 0,21^*$	$1,79 \pm 0,26^*$
Простациклін (6-KeToPgF1a), пг/мг	$6,71 \pm 0,48$	$1,96 \pm 0,67^*$	$3,02 \pm 0,45^*$	$2,08 \pm 0,54^*$	$4,31 \pm 0,36^*$

Примітки: * - вірогідність показника $< 0,001$ порівняно з такими в контрольній групі;

** - вірогідність показника $< 0,05$ порівняно з такими в контрольній групі.

Порушення фізіологічного балансу між факторами запалення, безсумнівно, впливає на молекулярно-клітинні процеси, які ними регульовані, що в кінцевому підсумку може призвести до функціональних пошкоджень фетоплацентарної системи. Іншим важливим ендотеліальним фактором, котрий може відігравати свою роль у розвитку плацентарної дисфункції у вагітних з гепатитом В, є ендотелін-1 (ЕТ-1). Одним із можливих механізмів для посиленої генерації ЕТ-1 є транскрипційна регуляція гена ЕТ-1 за допомогою ФНП-а.

У вагітних з фізіологічним перебігом вагітності вміст ендотеліну в крові залишався в межах $0,528 \pm 0,29$ фмоль/мл, що свідчить, що субпорогові концентрації ендотеліну забезпечують базальний тонус судин. Як видно з даних таблиці 1, рівень ЕТ-1 у плазмі крові жінок 1 групи був підвищеним у порівнянні з контрольною групою в 4,65 раза ($p < 0,001$). У вагітних 2 групи цей показник у плазмі крові був вищим в 5,22 раза в порівнянні з групою контролю ($p < 0,001$) і достовірно не відрізнявся від такого в пацієток 1 групи.

Після отриманого лікування у жінок 1 групи було виявлено зниження рівня ЕТ-1 на 15,6 % в порівнянні з даними до початку проведеної терапії. У вагітних 2 групи після доповненої терапії вдалося знизити рівень ендотеліну на 37,4 %. Отже, перебіг плацентарної дисфункції на фоні вірусного гепатиту В характеризується порушенням регуляції функціональної активності ендотеліальних клітин судин.

При пошкодженні ендотеліальної вистилки судин вазоактивні субстанції чинять судинозвужувальний ефект. Основною причиною порушення синтезу і секреції ендотеліальних судинорозширюючих факторів при плацентарній дисфункції є пошкодження судинної стінки, особливо в ділянці матково-плацентарного басейну.

ВИСНОВКИ. Отримані нами дані про вміст ЕТ-1, простацикліну та ФНП у периферичній крові свідчать про ранній початок системної ендотеліальної дисфункції у пацієток із вірусним гепатитом В. Неадекватна продукція вазоконстриктора, вазодилататора та цитокіну у даного контингенту вагітних відзначалася вже з кінця

Акушерство та гінекологія

II триместру гестації. Підвищений вміст ET-1 та ФНП і знижений вміст простагліну у даного контингенту вагітних свідчили про наявність локальної плацентарної ішемії і, як наслідок, пошкодження внутрішнього шару інтими судин. Доведена ефективність доповненої терапії препаратами аргініну глутамату та артишоку для корекції ендотеліальної дисфункції.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Наші дослідження дозволяють вказувати на на-

явність проблем у лікуванні вагітних жінок з HBV-інфекцією. Для адекватної оцінки плацентарної функції вагітних з вірусним гепатитом В у подальшому варто провести оцінку гормональної функції плаценти, ехографічну картину та доплерометрію останньої. Не менш важливим є подальший пошук ефективних способів корекції порушень ендотеліальної системи, що дозволить покращити роботу фетоплацентарного комплексу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Головченко Ю. И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // Consilium medicum Ukraina. - 2008. - № 11. - С. 38-40.
2. Гомазков О. А. Эндотелий - «эндокринное дерево» / О. А. Гомазков // Природа. - 2000. - № 5. - С. 38-46.
3. Chrysant S. G. Possible pathophysiologic mechanisms supporting the superior stroke protection of angiotensin receptor blockers compared to angiotensin-converting enzyme inhibitors: clinical and experimental

evidence / S. G. Chrysant // J. of Human Hypertension. - 2005. - Vol. 19. - P. 923-931.

4. Камилова С. К. Эпидемиологическая характеристика и перинатальные исходы у беременных с вирусными гепатитами В и С / С. К. Камилова // Вестн. Авиценны. - 2012. - № 3. - С. 89-92.
5. Макацария А. Д. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиншина. - М. : МИА, 2006. - 442 с.
6. Силина Н. К. Оценка состояния эндотелиальной системы у беременных с отягощенным акушерским анамнезом / Н. К. Силина // Запорожский медицинский журнал. - 2008. - № 4. - С. 47-49.

Отримано 19.02.15