

УДК 618.3-06:[546.172.6-31:612.127.2]

## НЕДОСТАТОЧНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ОКСИДА АЗОТА КАК ОДИН ИЗ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ УГРОЗЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

В.Л. Зверко, к.м.н., доцент; Н.Е. Максимович, д.м.н., доцент; Т.С. Милош

Кафедра акушерства и гинекологии

Кафедра патологической физиологии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*Исследования проведены у 57 беременных женщин (37 – с угрозой невынашивания беременности в ранние сроки (от 7 до 22 недель) и 20 женщин контрольной группы) в возрасте 19-35 лет. Установлено, что большинство женщин с угрозой выкидыша имели факторы риска невынашивания беременности, причем у 83,7% женщин отмечалось два и более факторов риска. Благодаря проведенным исследованиям, впервые установлено факт недостаточной продукции оксида азота в качестве патогенного фактора угрозы невынашивания беременности. Показано, что сниженная продукция оксида азота приводит к нарушению транспорта кислорода беременной и его потребления, а также к изменению кислотно-основного состояния.*

**Ключевые слова:** невынашивание беременности, оксид азота, кислородтранспортная функция крови, кислотно-основное состояние.

*Studies have been conducted in 57 pregnant women of 19-35 years with the threat of noncarrying of pregnancy at 7 to 22 weeks of pregnancy. We paid attention to the risk factors such as active and passive smoking, taking alcohol, extragenital diseases et al. It has been established that most women with the threat of miscarriage have risk factors of noncarrying of pregnancy, 83.7% of women having two or more risk factors. Owing to the conducted studies insufficient production of nitric oxide for the first time has been shown to be a pathogenic factor of the threat of noncarrying of pregnancy. Reduced production of nitric oxide has been demonstrated to result in impaired oxygen transport and consumption by pregnant women as well as in the impairment of acid-base balance.*

**Kew words:** noncarrying of pregnancy, nitric oxide, blood oxygen transport, acid-base balance.

Невынашивание беременности – один из важных факторов снижения рождаемости и численности населения РБ и других стран. Разработка эффективных профилактических и терапевтических мероприятий невынашивания беременности является одной из актуальнейших проблем в акушерской практике. Причины невынашивания беременности многообразны. Важное значение придается гормональным нарушениям, анатомическим аномалиям, генетическим дефектам, инфекционно-фактору и иммунным механизмам [2, 4, 7, 8].

Разнообразие причин самопроизвольного прерывания беременности существенно затрудняет осуществление эффективной профилактики этой патологии [8]. Поэтому по-прежнему важным и актуальным остается выяснение общих звеньев патогенеза данной патологии.

Важную роль в нормальном течении беременности занимает состояние кислородного обеспечения развивающегося плода [5]. В то же время кислородное обеспечение плода во многом зависит от состояния плацентарного кровообращения, в адаптации которого участвуют многие вазоактивные факторы сосудистого эндотелия, среди которых ведущую роль играет оксид азота (NO).

Оксид азота – одна из важнейших молекул нашего организма, обладающая многообразием биологических эффектов, важнейшими среди которых являются вазодилаторные, антитромботические, нейромодуляторные, бактерицидные [9]. Оксид азота, отвечающий за вазодилаторные эффекты, образуется в эндотелии кровеносных сосудов [10, 12, 15].

Уровень NO при беременности возрастает, что указывает на его участие в ранних механизмах адаптации сердечно-сосудистой системы при беременности [13]. NO-синтазная система, отвечающая за продукцию оксида азота, играет важную роль в плацентарном кровообращении в период беременности. Оксид азота модулирует сердечно-сосудистые изменения при беременнос-

ти, подавляет контрактильность миомерия.

Анализ данных литературы показал, что многие из существующих факторов риска невынашивания беременности (ФРНБ): экстрагенитальные заболевания (инфекционные, артериальная гипертензия, гломерулонефрит и другие), неправильное питание (атерогенный тип, избыток соли и другие) [3], частые стрессы, курение (активное и пассивное), употребление алкоголя, оперативные вмешательства, гинекологические заболевания, самопроизвольные выкидыши и медицинские аборт, неблагоприятные метеофакторы, условия труда, гипоксия, лекарственные препараты и другие являются одновременно факторами возникновения дисфункции эндотелия (ДЭ) кровеносных сосудов [10].

В акушерской практике возникновение и нарушение гомеостаза оксида азота отмечают при гестозах, миомах матки [6]. Недостаток образования оксида азота играет роль в возникновении преэклампсии [11]. По степени нарушения синтеза NO можно судить об активности эндотелия и прогнозировать неблагоприятные исходы беременности.

Предполагается, что реализация оптимальной гемодинамики во время беременности существенно зависит от вазодилаторных свойств оксида азота, а, следовательно, снижения его продукции, что на наш взгляд, может вызвать недостаточность плацентарного кровообращения и привести к перинатальной патологии, в том числе, и к невынашиванию беременности.

Целью исследований явилось выяснение роли сниженной продукции оксида азота эндотелием сосудов как нового патогенетического фактора угрозы невынашивания беременности (УНБ) в ранние сроки.

### Материалы и методы

Обследовано пятьдесят семь беременных женщин: 19 женщин стационара больницы скорой помощи и 38 беременных женщин женской консультации №1 г. Гродно в

возрасте 19-35 лет. Основное количество беременных женщин составили женщины до 30 лет (83,7 %) и 16,3 % женщин – после 30 лет. Опытную группу (n=37) составили женщины с УНБ в срок от 7 до 22 недель, контрольную (n=20) – женщины с нормально протекающей беременностью в те же сроки. В опытной группе была выделена подгруппа женщин с наличием в анамнезе нескольких факторов риска, одним из которых было курение (n=6).

Проведен комплекс исследования, включающий изучение распределения факторов риска угрозы невынашивания беременности, продукции NO, показателей кислородтранспортной функции (КТФ) крови, кислотно-основного состояния (КОС). Исследования КТФ крови, КОС, продукции NO выполнены у 26 беременных женщин в возрасте 19-35 лет: 15 женщин с УНБ и 11 женщин с нормально протекающей беременностью. На микрогазоанализаторе «Synthesis-15» (Instrumentation Laboratory Company) определяли показатели КТФ венозной крови: парциальное давление кислорода ( $P_vO_2$ ), содержание кислорода ( $S_vO_2$ ), степень насыщения крови кислородом ( $S_vO_2$ ), сродство гемоглобина к кислороду при стандартных условиях ( $P_{50\text{станд}}$ ) и показатели КОС: (рН, парциальное давление углекислого газа ( $P_vCO_2$ ), концентрацию стандартного бикарбоната (SBC) и сдвига буферных оснований (ABE, SBE) [1]. В венозной крови всех беременных женщин проведено исследование концентрации нитритов и нитратов [ $NO_x$ ], как стабильных метаболитов оксида азота, фотометрически на КФК-3 по общепринятому методу [14].

При сборе анамнеза обращали внимание на такие факторы риска, как активное и пассивное курение, отношение к алкоголю, наличие перенесенных экстрагенитальных заболеваний, оперативных вмешательств, гинекологических заболеваний, наличие в анамнезе самопроизвольных выкидышей и медицинских аборт, характер труда, питания, психических стрессов, смены климата, перелетов, резус фактор, применение во время беременности лекарственных препаратов, начало menses и другие.

#### Результаты исследований и их обсуждение

Анализ отягощенности ФРНБ показал, что обследуемые женщины имели массу тела от 45 до 98 кг (в среднем – 63,9 кг), только у 6 женщин опытной группы (16,2 %) вес составил более 70 кг. Рост обследуемых составил от 152 до 184 см (в среднем – 171 см); у шести женщин отмечали повышенный весо-ростовой показатель (индекс Кетле), а у трех женщин отмечено снижение индекса Кетле. Артериальное давление у всех обследуемых женщин было в пределах от 100/60 мм рт. ст. до 130/90 мм рт. ст. (в среднем – 115/70 мм рт. ст.).

Большинство женщин имели удовлетворительные условия жизни, нормальное питание, их работа не была связана с физическими нагрузками. Однако 7 % женщин указывали на неудовлетворительные условия жизни, причем данный фактор риска отмечался только в группе женщин с угрозой невынашивания беременности. У 18 % женщин отмечалось несбалансированное питание, в группе женщин с УНБ данный фактор имел место у 14 % женщин, 11 % женщин обследуемой группы отмечали наличие тяжелых физических нагрузок, причем данный фактор отмечался только в опытной группе. У 23 % обследованных женщин отмечались частые психические стрессы, причем в преобладающем количестве данный фактор отмечался у женщин с УНБ – 19 %. При анализе данных об отягощенности беременных социальными ФРНБ видно, что данные факторы с большей частотой

встречались у женщин с угрозой невынашивания беременности.

Среди перенесенных заболеваний у всех женщин в анамнезе отмечалось ОРВИ, у 11 % женщин – болезнь Боткина, пневмония – у 5 %, хронический тонзиллит – у 20 %, гайморит – 3 %, у 14 % женщин была произведена аппендэктомия, у 10 % – удалены аденоиды, у 3 % – удален желчный пузырь, у 16 % отмечены заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, энтероколит, язвенная болезнь желудка), у 3 % – нефроптоз, у 8 % – миокардит, у 5 % – мастопатия.

Наиболее часто встречаемыми экстрагенитальными заболеваниями были: ОРВИ, хронический тонзиллит и заболевания желудочно-кишечного тракта. Причем данные заболевания встречались с одинаковой частотой в обеих обследуемых группах.

Из гинекологических заболеваний эрозия шейки матки отмечалась у 6 % женщин, дисфункция яичников – у 6 % женщин, хронический аднексит – у 9 % женщин, инфекции, передаваемые половым путем – у 11 %. У 24 % женщин в анамнезе медицинский аборт, у 14 % – самопроизвольный выкидыш.

Важно отметить, что в отличие от экстрагенитальной патологии, гинекологические заболевания чаще отмечались в группе женщин с УНБ.

Среди других ФРНБ можно отметить позднее наступление menses (15-18 лет) – у 19 % обследуемых женщин опытной группы, причем данный фактор был отмечен только у женщин группы с угрозой невынашивания беременности. У 13,5 % женщин отмечался отрицательный резус-фактор. Часть обследованных женщин (16,2 %) во время беременности принимали антибиотики, 5,4 % – гормональные препараты. Шесть женщин (11 %) до беременности несколько лет курили (активно либо пассивно), одна из них курила во время настоящей беременности. Все женщины с воздействием фактора курения относились к опытной группе риска невынашивания беременности.

Большинство женщин с УНБ в отличие от женщин контрольной группы с нормально протекающей беременностью имели факторы риска невынашивания беременности. У 31-й женщины (83,7 %) этой группы отмечалось два и более факторов риска.

У женщин с угрозой прерывания беременности (n=15) концентрация стабильных метаболитов оксида азота – нитритов и нитратов [ $NO_x$ ] в плазме крови составила  $21,6 \pm 0,98 \mu\text{M/л}$ , что не отличалось от значения этого показателя в контрольной группе  $21,1 \pm 1,28 \mu\text{M/л}$  (n= 11). Однако у шести женщин с наличием в анамнезе курения, как фактора риска, в единственном числе, либо в сочетании с такими факторами, как позднее наступление menses, дисфункция яичников, психические стрессы отмечалось снижение [ $NO_x$ ] до  $17,7 \pm 0,99 \mu\text{M/л}$  ( $p < 0,001$ ). Уменьшение [ $NO_x$ ] в плазме крови может быть обусловлено недостаточной продукцией оксида азота конститутивными изоформами NO-синтазы, преимущественно эндотелиального происхождения.

Снижение содержания нитритов и нитратов в плазме крови подгруппы женщин с угрозой невынашивания, сочетающейся с наличием нескольких ФРНБ, свидетельствует о низкой активности продукции у них эндотелиального вазодилатора оксида азота, который необходим для адекватной перфузии тканей и свидетельствует о развитии у них ДЭ. Как известно, различные факторы (курение, стрессы и другие), которые были отмечены у этих женщин при сборе анамнеза, могут явиться причиной развития ДЭ, привести к нарушению маточного кро-

воображения и стать причиной невынашивания беременности. Предполагается, что механизм развития этих нарушений вследствие недостатка NO может быть связан с гемодинамическими изменениями, нарушением кислородтранспортной функции крови, возникновением гипоксии тканей, нарушений кислотно-основного состояния и обменных процессов. При сравнении показателей КТФ венозной крови у женщин с угрозой прерывания беременности и у женщин контрольной группы была выявлена тенденция ухудшения кислородного обеспечения организма беременной, а в подгруппе из 6 женщин, имевших в анамнезе факторы риска невынашивания беременности, изменение большинства показателей носило достоверный характер (см. таблицу).

**Таблица** – Показатели кислородтранспортной функции крови у женщин с факторами риска угрозы невынашивания беременности, (M±m)

Показатели	Группы обследуемых женщин		
	Контроль (n=11)	УНБ (n=15)	УНБ+ФРНБ (n=6)
P <sub>v</sub> O <sub>2</sub> , мм рт.ст.	39,8±1,95	37,6±1,50	31,8±1,40*
C <sub>v</sub> O <sub>2</sub> , об %	13,1±0,37	12,6±0,35	11,3±0,37*
S <sub>v</sub> O <sub>2</sub> , %	70,9±3,7	64,1±2,37	56,2±2,92*
P50 <sub>станд.</sub> , мм рт.ст.	27,0±0,35	26,6±0,26	23,7±0,54*
pH, ед.	7,37±0,005	7,38±0,008	7,35±0,008*
p <sub>v</sub> CO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	43,6±0,95	44,1±0,47	39,6±0,74*
SBC, мМ/л	24,8±0,30	23,2±0,22*	23,9±0,23*
ABE, мМ/л	-0,33±0,30	-1,2±0,26	-2,0±0,35
SBE, мМ/л	-0,8±0,68	-2,3±0,39	-3,6±0,34*
[NO <sub>x</sub> ], ?М/л	21,1±1,28	21,6±0,98	17,7±0,99**

Примечание: \* - p<0,05, \*\* p<0,001 - различия между показателями опытной и контрольной групп.

В частности, отмечено снижение C<sub>v</sub>O<sub>2</sub>, S<sub>v</sub>O<sub>2</sub>, P<sub>v</sub>O<sub>2</sub>. Также отмечен сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево, что указывает на повышение сродства крови к кислороду и как следствие – является причиной снижения поступления кислорода в ткани вследствие ухудшения диссоциации оксигемоглобина.

Снижение содержания кислорода в венозной крови могло быть следствием уменьшения оксигенации артериальной крови, а с другой стороны – отражением повышения его утилизации вследствие гемодинамических нарушений.

Таким образом, проведение исследований по изучению показателей газотранспортной функции крови свидетельствует о наличии изменений, заключающихся в изменении показателей КТФ крови беременных женщин, имеющих в анамнезе несколько факторов риска невынашивания беременности, среди которых было курение. Механизм этих нарушений может быть обусловлен гемодинамическими нарушениями вследствие ДЭ кровеносных сосудов и недостаточной продукции в нем оксида азота, как одного из важнейших вазорегуляторов.

При изучении показателей, характеризующих кислотно-основное состояние, у женщин общей группы с угрозой прерывания беременности было выявлено наличие изменений только значения показателя стандартного бикарбоната. В подгруппе женщин, имевших в анамнезе несколько ФРНБ, изменение большинства изучаемых показателей носило достоверный характер.

#### Выводы

1. У большинства женщин (83,7%) с угрозой прерывания беременности в ранние сроки отмечалось два и более факторов риска невынашивания беременности.

2. Наиболее часто встречаемыми факторами риска невынашивания беременности явились: гинекологические заболевания, активное и пассивное курение.

3. У женщин с угрозой прерывания беременности установлено уменьшение NO-продуцирующей функции эндотелия, что приводит к снижению перфузии тканей, ухудшению транспорта кислорода в ткани, развитию гипоксии и метаболического ацидоза, как звеньев патогенеза данной патологии.

4. Данные о недостаточной продукции оксида азота следует рассматривать в качестве этапа поиска новых факторов риска невынашивания беременности, и использовать для разработки патогенетической коррекции невынашивания беременности путем влияния на продукцию оксида азота, показатели кислородтранспортной функции крови и кислотно-основного состояния в организме беременных.

#### Заключение

Исходя из полученных данных, профилактика невынашивания беременности должна исходить из профилактики дисфункции эндотелия и гемодинамических нарушений, а лечение угрозы невынашивания беременности должно включать мероприятия, направленные на коррекцию дисфункции эндотелия.

#### Литература

1. Борисюк, М.В. Оценка сродства гемоглобина к кислороду / М.В. Борисюк // Здоровоохранение Белоруссии. – 1987. – № 8. – С. 32-34.
2. Гогин, Е.Е. Курение, эндотелий и гипертоническая болезнь / Е.Е. Гогин // Клиническая медицина. – 1998. – № 11. – С. 10-13.
3. Гундаров, И.А. Дефицит массы тела как фактор риска невынашивания беременности / И.А.Гундаров, Н.Н.Бойко // Акушерство и гинекология. – 2006. – №6. – С. 18-20.
4. Дуда, В.И. Патологическое акушерство: учебное пособие / В.И. Дуда. – Мн.: Высшая школа, 2001. – 502 с.
5. Зинчук, В.В. Участие оксида азота в формировании кислородсвязывающих свойств гемоглобина / В. В. Зинчук // Успехи физиол. наук. Е.В. 2003, № 2. – С. 33-45.
6. Киселева, Н.И. Роль эндотелиально-сосудистого фактора в патогенезе гестоза / Н.И. Киселева // Медицинские новости. – 2007. – №2, том 1. – С.68-71.
7. Неслева, Е.В. Незривающаяся беременность: этиология, патогенез, клиника и диагностика / Е.В. Неслева // Акушерство и гинекология. – 2005. – №2. – С. 3-7.
8. Сидельникова, В.М. Актуальные проблемы невынашивания беременности / В. М. Сидельникова. – М., 1999. – С. 211.
9. Уразаев, А.Х. Физиологическая роль оксида азота / А.Х. Уразаев, А.Л. Зефирова // Успехи физиологических наук. – 1999. – Т. 30, № 1. – С. 54-72.
10. Шебеко, В. И. Эндотелий и система комплимента / В.И. Шебеко. – Витебск, 1999. – 149 с.
11. Choi, Jw. Nitric oxide production increases during normal pregnancy and decreases in preeclampsia / Jw. Choi, Mw Im, Sh. Pai. – Ann. Clin. Lab. Sci. – 2002. – V. 32(3). – P. 257-263.
12. Furchgott, R. F. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R.F. Furchgott, J.V. Zawadski. – Nature. – 1980. – V. 288. – P. 373-376.
13. Goodrum, La. Arginine flux and nitric oxide production during human pregnancy and postpartum / La Goodrum, Gr. Saade, Ma Belfort, KJ Jr. Moise, F. Jahoor. – J. Soc. Gynecol. Investig. – 2003. – 10(7). – P. 400-405.
14. Granger, D. L. Measurement of nitrate and nitrite in biological samples using nitrate reductase and Griess reaction / D. L. Granger, R.R. Taintor, K.S. Boockvar, J. B. Hibbs. – Methods in Enzymology. – 1996. – V. 268. – P. 142-151.
15. Liauder, I. Biology of nitric oxide signaling / Liauder, F.G. Soriano, C. Szabo. – Crit. Care. Med. 2000. – V. 28. – P. 37-52.

Поступила 31.05.10