

УДК 618.2 : 616-071 (575.2) (04)

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ Na/K-АТФАЗЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ГЕСТОЗА

*С.Н. Гайдуков, И.В. Аверина, М.В. Виноградов*

Изучена динамика активности Na/K-АТФазы при физиологическом течении беременности и при гестозе. На основании известных и полученных данных предложен новый перспективный метод диагностики и оценки степени тяжести гестоза.

*Ключевые слова:* Na/K-АТФаза; эндогенные дигоксиподобные факторы; маринобуфогенин; вазоконстрикция; гестоз; диагностика.

Гестоз является одной из наиболее актуальных проблем современного акушерства. В структуре материнской смертности гестоз стабильно занимает третье место и составляет от 11,8 до 14,8% [1]. Он также является основной причиной перинатальной смертности (от 18 до 30%) и перинатальной заболеваемости (от 64 до 78%) [2]. Согласно одной из гипотез, ключевую роль в патогенезе гестоза играют эндогенные дигоксиподобные факторы (ЭДФ) – стероидные натрийуретические ингибиторы Na/K-АТФазы [3]. При объемзависимой артериальной гипертензии выработка ЭДФ происходит с адаптивной целью – уменьшить объем циркулирующей крови посредством натрийуреза, обусловленного угнетением Na/K-АТФазы в почечных канальцах. При гипертензии чрезмерная продукция ЭДФ вызывает угнетение Na/K-АТФазы в мембранах гладкомышечных клеток сосудов, увеличение внутриклеточной концентрации натрия приводит к активации Na-Ca обмена и вызывает вазоконстрикцию [4].

Беременность сопровождается задержкой жидкости и натрия в организме, что является стимулом для продукции маринобуфогенин (МБГ). Основным источником МБГ у беременных, по видимому, является, плацента [5]. Однако при нормально протекающей беременности увеличение продукции МБГ не сопровождается развитием артериальной гипертензии, что можно объяснить умеренным повышением уровня МБГ и даун-регуляцией рецепторов для МБГ в сарколемме сосудов. У беременных с гестозом уровень МБГ в плазме крови существенно возрастает [6].

Таким образом, эндогенные дигоксиподобные факторы могут составлять одно из патогенетических звеньев в развитии системной вазоконстрикции при гестозе, а уникальная трансмембранная система Na/K-АТФаза может быть одним из вероятных биохимических маркеров в диагностике гестоза.

Целью настоящего исследования является изучение активности Na/K-АТФазы при физиологическом течении беременности и при гестозе, а также оценка динамики активности Na/K-АТФазы в зависимости от степени тяжести гестоза.

**Материалы и методы.** Исследование проводили с использованием когортного перспективного метода. Всего было обследовано 83 беременные женщины. Из них 43 составили основную группу, прогрессирующая беременность у которых осложнилась развитием так называемого “чистого” гестоза. В контрольную группу вошли 40 беременных с физиологическим течением беременности на сроке  $37 \pm 1$  недель, вставшие на учет в женской консультации на сроке до 12 недель. Средний возраст беременных контрольной группы  $28 \pm 2$  лет, среднее артериальное давление  $87 \pm 5$  мм рт.ст., по данным клинико-лабораторного и функционального обследования у беременных данной группы какие-либо отклонения от физиологического течения беременности отсутствовали.

Критериями включения пациенток в основную группу были следующие:

1. Третий триместр беременности.
2. Наличие клинических проявлений гестоза.

3. Возраст 18–40 лет.
4. Отсутствие сопутствующей соматической патологии.

У всех пациенток основной группы степень тяжести гестоза определяли по шкале Г.М. Савельевой (см. таблицу). Средний возраст беременных контрольной группы составил  $27 \pm 2,4$  лет.

Для определения активности Na/K- АТФазы у обследуемых беременных производили забор 10 мл крови из кубитальной вены в гепаринизированные пробирки по следующей схеме:

- в группе беременных с физиологически протекающей беременностью забор крови производили на сроке 37–38 недель беременности;
- в группе женщин, беременность которых осложнилась развитием гестоза, в течение 3–6 часов после регистрации выраженного подъема АД или на фоне выраженных симптомов гестоза в виде отеков и протеинурии.

Активность Na/K-АТФазы цельных эритроцитов определяли по методу Chen K.R. (1957) в модификации А.М. Казённого, М.Н. Масловой и соавт.

Статистическую обработку результатов исследования производили по общепринятым методам вариационной статистики с определением средней арифметической величины (M), ошибки средней статистической величины (m). Сравне-

ние средних значений количественных показателей осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В исследованиях получены следующие результаты: активность Na/K-АТФазы у беременных основной группы составила  $1,46 \pm 0,18$  с мкмольФн/мл/эритроцитов/час, у пациенток контрольной группы –  $3,0 \pm 0,017$  мкмольФн/мл/эритроцитов/час. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что развитие гестоза сопровождается двукратным угнетением активности Na/K-АТФазы ( $p < 0,01$ ).

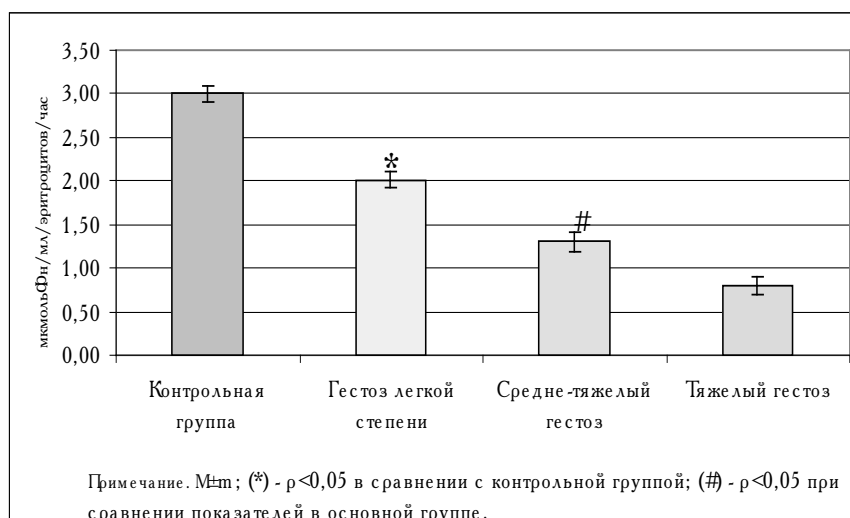
Исследование активности Na/K-АТФазы у беременных основной группы с различной степенью тяжести гестоза показало, что по мере нарастания тяжести гестоза наблюдается угнетение ее активности от  $2,01 \pm 0,09$  мкмольФн/мл/эритроцитов/час при начальных формах до  $0,8 \pm 0,09$  мкмольФн/мл/эритроцитов/час при тяжелой гестозе (см. рисунок).

Развитие гестоза средней и тяжелой степени характеризуется резким по сравнению с контрольной группой угнетением активности Na/K-АТФазы.

Далее мы проанализировали связь каждого из симптомов гестоза с уровнем активности

Характеристика беременных основной группы с учетом тяжести гестоза

Характеристика гестоза	Основная группа (n=43)		
	Легкой степени тяжести (n=16)	Средней степени тяжести (n=15)	Тяжелой степени тяжести (n=12)
Среднее артериальное давление, (САД), мм рт.ст.	$87,5 \pm 1,98$	$102 \pm 0,8$	$105,4 \pm 2,4$
Уровень протеинурии абс., %			
0,033–0,132 г/л	10(62,5)	2(13,3)	1(8,3)
0,132–1,0 г/л	2(12,5)	10(67)	4(33,3)
1,0–3,0 г/л	-	1(6,4)	7(58,4)
Протеинурии нет: абс., %	4(25)	2(13,3)	-
Выраженность отечного синдрома абс., %			
Отеки I степени	8(50)	9(60)	3(25)
Отеки II степени	4(25)	4(26,7)	8(66,7)
Отсутствие отеков абс., %	4(25)	2(13,3)	1(8,3)
Общая прибавка веса абс., %	$15,2 \pm 3,3$	$17,4 \pm 4,1$	$22,3 \pm 3,5$
Классическая триада симптомов абс., %	9(56,2)	12(80)	11(92)



Активность Na/K-АТФазы в эритроцитах у беременных основной и контрольной групп.

Na/K-АТФазы и получили следующие результаты. В основной группе наблюдалось 13 (30,2%) беременных с уровнем САД до 110 мм рт. ст. при этом активность фермента у них составила  $2,1 \pm 0,18$  мкмольФн/мл/эритроцитов/час. 16 (37,2%) беременных имели цифры САД в пределах 111–119 мм рт.ст., при этом активность Na/K-АТФазы у них составила  $1,4 \pm 0,16$  мкмольФн/мл/эритроцитов/час., что достоверно отличается от данных предыдущей группы ( $p < 0,05$ ). Максимальное угнетение активности Na/K-АТФазы наблюдалось у 14 (32,7%) беременных с САД  $> 120$  мм рт.ст., и составило  $0,85 \pm 0,12$  мкмольФн/мл/эритроцитов/час.

У 13 (30,2%) беременных основной группы отмечался невысокий уровень протеинурии, не превышающий 0,132 г/л, при этом активность Na/K-АТФазы достоверно не отличалась от беременных основной группы, где протеинурия отсутствовала и составила  $2,0 \pm 0,13$  мкмольФн/мл/эритроцитов/час и  $1,6 \pm 0,15$  мкмольФн/мл/эритроц/час соответственно ( $p > 0,05$ ). Максимальное изменение активности Na/K-АТФазы наблюдалось у 8 (19%) беременных основной группы с уровнем протеинурии более 1 г/л и составило  $0,75 \pm 0,15$  мкмольФн/мл/эритроцитов/час, различия с предыдущими показателями высокодостоверны ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ). Аналогичные результаты получены при исследовании активности Na/K-АТФазы в зависимости от выраженности отечного синдрома. Выраженные распространенные отеки наблюдали у 16

(37%) беременных основной группы, уровень Na/K-АТФазы у них достоверно ниже, чем у беременных с локальными отеками, в среднем активность Na/K АТФазы составила  $0,9 \pm 0,11$  и  $1,89 \pm 0,14$  мкмольФн/мл/эритроцитов/час соответственно ( $p < 0,05$ ).

До настоящего времени основные классификации, определяющие тяжесть гестоза основаны на классической триаде признаков: артериальной гипертензии, протеинурии и отеках. На протяжении последних лет набор этих признаков практически не изменился, ведется активный поиск дополнительных маркеров, позволяющих судить о степени тяжести гестоза. Как показало наше исследование, изучение активности ферментных систем является перспективным направлением. На основании полученных данных можно сделать вывод, что развитие гестоза характеризуется двукратным снижением активности Na/K-АТФазы в эритроцитах. Уровень активности фермента тесно связан со степенью тяжести гестоза, при этом максимальное угнетение активности фермента наблюдается в случае развития тяжелых форм. Кроме этого, выявлена связь между активностью фермента и выраженностью отечного синдрома, величиной протеинурии, тяжестью гипертензии. Максимально низкая активность Na/K-АТФазы в эритроцитах наблюдается при САД более 120 мм рт. ст., при массивной протеинурии и при выраженных распространенных отеках, что подтверждает тяжесть гестоза.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что Na/K-АТФаза может представлять перспективный критерий и биохимический маркер для диагностики и оценки степени тяжести гестоза.

### *Литература*

1. *Савельева Г.М., Серов В.Н., Сухих Г.Т.* Клинические рекомендации // *Акушерство и гинекология*. 3-е изд., доп. и испр. М.: ГЭТАР-Медиа, 2009. 880 с.
2. *Шалина Р.И.* Патогенетическое обоснование ранней диагностики, профилактики и терапии ОПГ-гестозов: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1995.
3. *Sibai B.M.* Prevention of preeclampsia: A big disappointment. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998. V. 179. P. 1275–1278.
4. *Podjarny E., Baylis C., Losonczy G.* Animal models of preeclampsia // *Simin. Perinatol.* 1999. V. 23. P. 2–13.
5. *Fedorova O.V., Kolodkin N.I., Agalakova N.I., Lakatta E.G., Bagrov A.Y.* Marinobufogenin and endogenous alpha-1 sodium pump ligand, in hypertensive Dahl salt-sensitive rats. // *Hypertension*. 2001. V. 37. P. 462–466.
6. *Fedorova O.V., Kolodkin N.I., Agalakova N.I., Lakatta E.G., Bagrov A.Y.* Antibody to marinobufogenous lowers blood pressure in pregnant rats on a high NaCl intake // *J. Hypertension*. 2005. V. 23. P. 835–842.