

# Активность калликреин-кининовой системы крови и состояние плацентарного кровообращения при доношенной беременности

Каиров Г.Т.<sup>1</sup>, Денисова В.С.<sup>2</sup>, Медведев М.А.<sup>1</sup>

## Activity of kallikrein-kinin system of blood and state of placental circulation at full-term pregnancy

Kairov G.T., Denisova V.S., Medvedev M.A.

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

<sup>2</sup> МБЛПМУ «Родильный дом им. Н.А. Семашко», г. Томск

© Каиров Г.Т., Денисова В.С., Медведев М.А.

Проведено исследование активности калликреин-кининовой системы крови и состояния плацентарного кровообращения при доношенной физиологической беременности.

У 30 беременных в возрасте 18—27 лет в 38—40 нед гестации изучена активность калликреин-кининовой системы (ККС) крови до и после воздействия двукратной локальной гипоксии верхней конечности и состояние плацентарной гемодинамики. Выявлено три типа реакции кининогеназного и ингибиторного звеньев ККС: адаптивный, кининогеназный и ингибиторный. Нарушение плацентарной гемодинамики регистрировали у беременных с кининогеназным и ингибиторным типами реакции ККС.

**Ключевые слова:** беременность (физиологическая), калликреин-кининовая система крови, плацентарная гемодинамика, функциональная проба.

The activity of kallikrein-kinin system of blood and the state of placental circulation at full-term physiological pregnancy have been studied.

In 30 pregnant women aged 18—27 at 38<sup>th</sup>—40<sup>th</sup> weeks of pregnancy, the activity of kallikrein-kinin system (KKS) of blood before and after the action double local hypoxia of arm and the state of placental hemodynamics were analyzed. Three types of reaction of kininogenase and inhibitory chains of KSS were revealed: adaptive, kininogenase, and inhibitory. Disturbed placental hemodynamics was observed in pregnant women with kininogenase and inhibitory types of KSS reaction.

**Key words:** pregnancy (physiological), kallikrein-kinin system of blood, placental hemodynamics, functional test.

УДК 618.2:618.36:616.153.962.4-018.5

### Введение

Известно, что калликреин-кининовая система (ККС) крови обеспечивает механизмы регуляции системной гемодинамики, маточно-плацентарного кровообращения и реологических свойств крови беременной [2, 3, 6, 16]. Результаты большинства исследований по оценке состояния калликреин-кининовой системы крови при беременности, в родах и послеродовом периоде отражают нарушения в различных звеньях ККС [6, 15, 16], но не содержат информации о степени ее функционального напряжения, скрытых нарушениях и компенсаторных возможностях как всей системы, так и отдельных ее компонентов, опре-

деляющих глубину и направленность расстройств составляющих звеньев кининового каскада при осложненном течении беременности, в том числе и при нарушениях плацентарного кровообращения, без которых невозможна патогенетически обоснованная коррекция плацентарной недостаточности.

Цель исследования — изучить активность калликреин-кининовой системы крови и состояние плацентарного кровообращения при доношенной физиологической беременности.

### Материал и методы

Для достижения поставленной цели выполнено одномоментное сравнительное исследование у 60

женщин в возрасте 18—27 лет, обследованных в период с 2004 по 2009 г. Исследование выполнено у 30 беременных в сроки в 38—40 нед гестации (основная группа). Для сравнения использованы показатели 30 здоровых, сопоставимых по возрасту небеременных женщин в середине нормального менструального цикла (контрольная группа).

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 27 лет; отсутствие инфекционных, гематологических, онкологических, психических заболеваний и соматической патологии; обязательное наличие письменного информированного согласия от каждой женщины. Критерии исключения: несоответствие критериям включения; участие в других клинических исследованиях в течение последних 30 дней; одновременное участие в другом клиническом исследовании; злоупотребление алкоголем, лекарственная или наркотическая зависимость; применение лекарственных препаратов без назначения врача-исследователя; беременность с III степенью нарушения плацентарной гемодинамики.

Функциональное состояние ККС крови оценивали по уровню спонтанной эстеразной активности (СЭА), содержанию прекалликреина (ПК) и активности ингибиторов калликреина (ИК) по Р.В. Колман в модификации О.А. Гомазкова и соавт. (1972) [5]; концентрацию кининогена (КГ) в плазме определяли модифицированным методом Т.С. Пасхиной и соавт. (1968) [9] до- и после воздействия пробы с двукратной локальной гипоксией верхней конечности в условиях сниженной контактной активации компонентов ККС. Предпосылкой для выбора локальной гипоксии верхней конечности в качестве тест-раздражителя калликреин-кининовой системы крови послужили исследования В.В. Удута и соавт. (1998) и О.Е. Акбашевой (2011) [1, 11].

Локальная гипоксия верхней конечности выполнялась двукратно (по 5 мин с 5-минутным интервалом) и достигалась наложением на плечо обследуемого манжетки сфигмоманометра с последующим повышением давления на 15—20 мм рт. ст. выше систолического давления обследуемого. Забор крови производили, не снижая давления в манжетке, в конце второй 5-минутной гипоксии [11]. Количественная оценка степени гипоксии проводилась по данным мониторингового контроля SpO<sub>2</sub> с помощью монитора Vitalmax-4000 фирмы LabSystem (США).

Состояние плацентарной гемодинамики изучено у беременных с помощью ультразвуковой доплерографии кровотока в маточно-плацентарной и плодoplacentарной зонах на аппарате Aloka-202. Анализ кривых скоростей кровотока в маточных артериях и артерии пуповины выполняли по В.В. Митькову (1996), согласно которому нарушение только маточно-плацентарного кровообращения оценивали как Ia степень нарушения плацентарной гемодинамики. Снижение только скорости плодoplacentарного кровотока считали нарушением плацентарной гемодинамики Ib степени; II степень нарушения плацентарной гемодинамики определяли как одновременное нарушение маточно-плацентарного и плодoplacentарного кровообращения с сохранением диастолической части кривой. Реверсный диастолический плодoplacentарный кровотоки с сохранением маточно-плацентарного кровообращения считали нарушением плацентарной гемодинамики III степени [8]. Беременные с III степенью нарушения плацентарного кровообращения из исследования были исключены в силу urgency акушерской ситуации и абсолютных показаний для экстренного родоразрешения [10].

Статистическая обработка результатов исследования выполнена при помощи программы Statistica 6.0 методом парных сравнений. Для всех выборок данных проверена гипотеза нормальности распределения, для чего были построены графики частоты случаев вместе с кривой нормального распределения для средней величины и стандартного отклонения. Проверка нормальности распределения исследуемых количественных показателей в группах проводилась с использованием критерия согласия Колмогорова—Смирнова. При отличии от нормального достоверность различий исследуемых зависимых числовых показателей проверяли с помощью *W*-критерия Вилкоксона. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Для каждой выборки вычисляли среднее значение признака *X* и ошибку средней величины *m*. Относительную величину, характеризующую структуру совокупности, рассчитывали в процентах как отношение объема части совокупности к абсолютной величине всей совокупности [12].

## Результаты

Результаты исследования компонентов ККС крови до и после пробы у женщин основной и контроль-

ной групп представлены в табл. 1. Показатели ККС, полученные в основной группе до пробы, свидетельствуют об усилении кининообразования при беременности. Так, СЭА крови усиливалась на 148,6% ( $p = 0,001$ ), уровень прекалликреина повышался на 14,9% ( $p = 0,038$ ), кининогена — на 12% ( $p = 0,043$ ), активность ингибиторов калликреина возрастала на 67,3% ( $p = 0,029$ ), по сравнению с показателями небеременных (табл. 1).

В ответ на воздействие функциональной пробы в контрольной группе выявлено три типа реакции кининогеназного и ингибиторного звеньев калликреин-кининовой системы крови: в 70% случаев — адаптивный, в 23,3% случаев регистрировали кининогеназный и в 6,7% наблюдений установлен ингибиторный тип реакции ККС [11] (табл. 1).

В основной группе выявлено также три типа реакций ККС, но с иным распределением: у 63,3% женщин — адаптивный; у 23,3% — кининогеназный и у 13,4% беременных — ингибиторный. Реакция показателей кининогеназной и ингибиторной активности крови в ответ на пробу у беременных с адаптивным типом ответа ККС не отличалась от таковой в группе контроля, но характеризовалась более выраженными изменениями. Так, СЭА плазмы усиливалась на 18,4% ( $p = 0,043$ ), уровень ПК возрос на 15,1% ( $p = 0,048$ ), ИК — на 41,5% ( $p = 0,023$ ), кининогена — на 35,6% ( $p = 0,037$ ) при сравнении с фоновыми значениями.

У беременных с ингибиторным типом реакции проба вызывала изменение активности компонентов

кининового каскада, характерной для такового типа реагирования у женщин контрольной группы, различаясь лишь по степени выраженности. Так, по сравнению с фоновыми значениями регистрировалось повышение уровня КГ на 50% ( $p = 0,025$ ), ИК — на 157,3% ( $p = 0,019$ ) и снижение ПК на 11,7% ( $p = 0,048$ ).

У беременных с кининогеназным типом реагирования, как и в контрольной группе, проба индуцировала ослабление активности ингибиторного звена ККС на 29,3% ( $p = 0,038$ ), снижение уровня кининогена на 19,2% ( $p = 0,046$ ), повышение содержания предшественника калликреина на 28,2% ( $p = 0,037$ ) по сравнению с фоном (табл. 1).

Анализ состояния плацентарного кровообращения показал, что у 100% беременных с адаптивным типом реакции ККС крови нарушения плацентарного кровообращения отсутствовали. Наряду с этим из 7 беременных с кининогеназным типом реакции исследуемой системы крови нормальное плацентарное кровообращение отмечено в 42% случаев, а нарушения плацентарного кровотока Ia и Ib степени регистрировали в 58% наблюдений. Из 4 беременных с ингибиторным типом реакции ККС крови отсутствие нарушений плацентарной гемодинамики отмечено в 25% случаев, а нарушение плацентарной гемодинамики Ia и Ib степени выявлено у 75% женщин. Нарушений плацентарного кровотока II степени у всех обследованных беременных не выявлено (табл. 2).

Таблица 1

Типы реакций калликреин-кининовой системы крови у беременных и небеременных женщин при локальной гипоксии ( $X \pm m$ )

Показатель	Фон	Проба		
		Тип реакций ККС крови		
		Адаптивный	Ингибиторный	Кининогеназный
<i>Беременные в 38–40 нед гестации (основная группа)</i>				
<i>n</i>	30	19	4	7
СЭА, ммоль/(мин · ч)	29,95 ± 3,45	35,46 ± 2,10*	30,28 ± 2,19	32,56 ± 4,05
ПК, ммоль/(мин · ч)	87,83 ± 4,86	100,83 ± 5,13*	77,57 ± 4,29*	112,56 ± 6,24*
ИК, усл. ед.	0,82 ± 0,07	1,16 ± 0,05*	2,11 ± 0,04*	0,58 ± 0,02*
КГ, мкг/м	7,07 ± 0,86	9,59 ± 0,37*	10,61 ± 0,52*	5,71 ± 0,52*
<i>Здоровые небеременные (контрольная группа)</i>				
<i>n</i>	30	21	2	7
СЭА, ммоль/(мин · ч)	12,05 ± 1,36	22,34 ± 3,49*	11,22 ± 2,17	13,41 ± 2,09
ПК, ммоль/(мин · ч)	76,45 ± 5,35	89,61 ± 4,50*	57,51 ± 3,10*	90,53 ± 4,27*
ИК, усл. ед.	0,49 ± 0,06	0,76 ± 0,04*	1,07 ± 0,07*	0,35 ± 0,05*
КГ, мкг/м	6,31 ± 0,53	7,67 ± 0,8*	9,89 ± 0,15*	3,78 ± 0,49*

Примечание. Здесь и в табл. 2: *n* — число наблюдений; \* —  $p < 0,05$  — статистически значимые отличия показателей от фона.

Таблица 2

**Состояние плацентарного кровообращения в 38—40 нед гестации у беременных с различными типами реакции калликреин-кининовой системы крови (в абсолютных значениях)**

Степень нарушения плацентарной гемодинамики	Тип реакции калликреин-кининовой системы крови		
	Адаптивный <i>n</i> = 19	Кининогеназный <i>n</i> = 7	Ингибиторный <i>n</i> = 4
Нарушений нет	19	3	1
Ia	—	2	1
Iб	—	2	2
II	—	—	—

Примечание. Ia — нарушение только маточно-плацентарного кровообращения; Iб — снижение скорости только плод-плацентарного кровотока; II — одновременное нарушение маточно-плацентарного и плодплацентарного кровообращения с сохранением диастолической части кривой.

### Обсуждение

Результаты однократного исследования активности калликреин-кининовой системы крови в 38—40 нед гестации совпадают с данными большинства исследователей [2, 3, 15, 16], однако не содержат информации о степени адаптации этой регуляторной системы крови к гестационному процессу. По собственным данным, в условиях пробы регистрируется недостаточность (или избыточность) функциональной активности одного из составляющих звеньев калликреин-кининовой системы крови матери. У беременных с адаптивным типом реакции на тест-раздражитель (двукратную локальную гипоксию верхней конечности) выступает одновременное усиление кининогеназной и ингибиторной активности ККС, что свидетельствует о функциональном (биохимическом) взаимодействии ее компонентов [4, 11, 13, 15]. Отсутствие в реакции снижения уровня неактивных предшественников (КГ и ПК) при интенсификации кининогенеза у женщин с адаптивным типом реакции ККС крови связано с их высвобождением из эндотелия сосудов и тканевых депо при воздействии гипоксической пробы [11], а также усиленным ресинтезом кининогена в плаценте [7].

Увеличение активности кининопродуцирующего звена ККС крови на фоне угнетения ингибиторной активности исследуемой системы у женщин с кининогеназным типом реакции отражает недостаточность механизмов ограничения уровня активных кининов в системном кровотоке [4, 11, 13, 15, 16], избыточность

которых лежит в основе механизмов нарушения адаптации к беременности и родам этой регуляторной системы [2, 3, 16]. Наиболее вероятный механизм снижения кининопродукции в условиях тест-раздражителя у женщин с ингибиторным типом реагирования связан с истощением пула кининогена [4, 13] в результате его мобилизации из сосудистого эндотелия в ответ на гипоксию и (или) чрезмерной активацией ингибиторов калликреина, ослабляющих его эстеразную активность [1, 4, 7].

Возможно, что эти различия реакций ККС крови беременной в ответ на тест-раздражитель лежат в основе механизмов инициации нарушений маточно-плацентарного и плодплацентарного кровотока, выявленного в анализируемые сроки гестации. Одной из возможных причин нарушения плацентарной гемодинамики у беременных с кининогеназным и ингибиторными типами реакции ККС крови являются первичное нарушение механизма инвазии трофобласта в спиральные артерии матки и снижение числа децидуально измененных маточных сосудов, в стенках которых сохраняются гладкомышечные волокна, реагирующие на вазоактивную стимуляцию [6, 15, 16].

При этом нарастающие метаболические потребности трофобласта в условиях редуцированного маточно-плацентарного кровообращения до определенного момента компенсирует усиление васкуляризации плодной части плаценты за счет повышения уровня эндотелиального релаксирующего фактора, длительная и чрезмерная активация которого приводит к истощению его пула [6, 13, 15, 16]. При нарастающем энергодефиците фосфолипиды клеточных мембран трофобласта инициируют высвобождение биологически активных веществ, повышающих агрегационную активность форменных элементов крови матери в местах взаимодействия спиральных артерий с цитотрофобластом [6, 16]. Метаболиты этих активированных клеток нарушают целостность эндотелия сосудов, оказывая мощное вазопрессорное действие на гладкую мускулатуру сосудов материнской части плаценты, что приводит к ограничению фетального кровообращения от материнского [14, 17].

### Выводы

1. Исследование калликреин-кининовой системы крови при доношенной беременности в условиях функ-

циональной пробы позволяет выявить особенности реакций кининогеназного и ингибиторного звеньев кининового каскада и оценить их резервные возможности.

2. Частота и степень нарушения плацентарной гемодинамики при доношенной беременности зависят от типа реакции кининогеназного и ингибиторного звеньев калликреин-кининовой системы крови в ответ на функциональную пробу.

3. Нарушения плацентарной гемодинамики при доношенной беременности регистрируются у беременных с кининогеназным и ингибиторным типами реакции калликреин-кининовой системы крови и наиболее выражены у лиц с ингибиторным типом исследуемой системы.

4. Оценка кининогеназной и ингибиторной активности крови в условиях функциональной пробы (двукратной локальной гипоксии верхней конечности) позволяет определить новые подходы к оценке риска развития нарушений плацентарной гемодинамики при доношенной беременности.

#### Литература

1. Акбашева О.Е. Ингибиторы протеиназ в регуляции плазменного и внутриклеточного протеолиза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2011. 44 с.
2. Газаян М.Г., Пономарева Н.А., Иванова Т.С., Иванова О.Ю. Критерии адаптационных изменений центральной гемодинамики матери при физиологической беременности // *Материалы IX Всерос. науч. форума «Мать и дитя»*. М., 2007. С. 45—46.
3. Галутян М.З., Куценко И.И. Оценка регуляторно-адаптивных возможностей беременных в предродовом периоде, роды которых осложнились дискоординацией родовой деятельности и закончились оперативно // *Материалы IX Всерос. науч. форума «Мать и дитя»*. М., 2007. С. 48—49.
4. Гомазков О.А. Эндотелий — «эндокринное дерево» // *Природа*. 2000. № 5. С. 30—42.
5. Гомазков О.А., Комиссарова Н.В., Большакова Л.В., Теплова Н.Н. Методические подходы к изучению калликре-

- ин-кининовой системы при инфаркте миокарда // *Кардиология*. 1972. № 6. С. 25.
6. Громыко Г.Л., Шпаков А.О. Современные представления о механизмах регуляции кровообращения в плаценте при физиологической и осложненной беременности // *Вест. Рос. ассоциации акушеров-гинекологов*. 1995. Т. 1, № 4. С. 35—41.
7. Киселев В.И., Куликов В.П., Шахматов И.И. и др. Кинины. Физиология и экспериментальная патология. Барнаул: Концепт, 2008. 323 с.
8. Митьков В.В. Ультразвуковая диагностика (практическое руководство): доплерография / под ред. В.В. Митькова. М: Видар, 1999. 342 с.
9. Пасхина Т.С., Егорова Г.П., Зыкина В.П. и др. Химические и биохимические методы определения основных компонентов кининовой системы крови (кининогена, калликреина, ингибиторов калликреина, киназы) // *Современные методы в биохимии*. М., 1968. Т. 2. С. 232.
10. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Биомеханика физиологической и патологической родовой схватки. СПб.: ЭЛБИ, 2003. 287 с.
11. Удут В.В., Каиров Г.Т., Карпов А.Б. и др. Оценка резервных возможностей калликреин-кининовой системы крови здоровых людей // *Клинич. лаб. диагностика*. 1998. № 5. С. 9—10.
12. Фигурнов В.Э. Анализ данных на компьютере. М.: Финансы и статистика, 1995. 384 с.
13. Яровая Г.А. Калликреин-кининовая система: новые факты и концепции (обзор) // *Вопр. мед. химии*. 2001. Т. 47, № 1. С. 20—42.
14. El-Hamedi A., Shillito J., Simpson N.A., Walker J.J. A prospective analysis of the role of uterine artery Doppler waveform notching in the assessment of at-risk pregnancies // *Hypertens. Pregnancy*. 2005. V. 24, № 2. P. 137—145.
15. Schmaier A.H. Assembly, activation, and physiologic influence of the plasma kallikrein-kinin system // *Int. Immunopharmacol.* 2008. V. 8, № 2. P. 161—165.
16. Sugi T., Makino T. Factor XII, kininogen and plasma prekallikrein in abnormal pregnancies // *Curr. Drug Targets*. 2005. V. 6, № 5. P. 551—557.
17. Yu G.C., Smith A.T., Papageorghiou C.K. et al. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005. V. 193, № 2. P. 429—436.

Поступила в редакцию 19.03.2012 г.

Утверждена к печати 09.04.2012 г.

#### Сведения об авторах

**Г.Т. Каиров** — д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

**В.С. Денисова** — врач акушер-гинеколог родильного дома им. Н.А. Семашко (г. Томск).

**М.А. Медведев** — заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, академик РАМН, зав. кафедрой нормальной физиологии СибГМУ (г. Томск).

#### Для корреспонденции

**Каиров Гайса Тлепович**, тел.: 8 (3822) 44-46-82; 8-923-403-30-55; e-mail: kairov\_g@mail.ru