

Dysfunkce endotelu u těhotných s chronickou formou hypertenze

Endothelial dysfunction in pregnancies with chronic hypertension

Procházková J.¹, Procházka M.², Slavík L.¹, Úlehlová J.¹, Dhaifalah I.⁴, Lubušský M.², Šimetka O.³

¹Hemato-onkologická klinika FN a LF UP, Olomouc, přednosta prof. MUDr. K. Indrák, DrSc.

²Porodnicko-gynekologická klinika FN a LF UP, Olomouc, přednosta prof. MUDr. R. Pilka, Ph.D.

³Porodnicko-gynekologická klinika FN, Ostrava, přednosta doc. MUDr. V. Unzeitig, CSc.

⁴Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny FN a LF UP, Olomouc, přednosta prof. MUDr. J. Šantavý, CSc.

ABSTRACT

Aim of the study: To establish endothelial activation markers which could uncover endothelial damage during physiological pregnancy and pregnancies with chronic hypertension.

Settings: Department of Hemato-oncology, Obstetrics and Gynecology and Department of Medical Genetics and Fetal Medicine Medical Faculty of Palacký University Olomouc, Department of Obstetrics and Gynecology Medical Faculty Ostrava.

Methods: We examined 298 pregnant women with a physiological pregnancy. Venous blood samples were collected from the women in both arms at the beginning of the pregnancy, a second sample was collected in the interval 24–28 weeks gestation, the third sample was collected about the 36 weeks of gestation. Parameters were examined using methods: t-PA – ELISA, PAI-1 – ELISA, vWF – EIA, ePCR – ELISA, MMP-2,9 – ELISA with fluorogenic detection, TIMP-2 – ELISA, endothelial microparticles – flow cytometry.

Results: In accordance with the literature, we have observed in our study significantly increased endothelial activation in hypertensive pregnancies compared with women with physiological pregnancy, as evidenced by significant increases in vWF activity and antigen, thrombomodulin and PAI-1 in all trimesters. In the other investigated parameters statistically significant changes were not observed.

Conclusion: We have found significant signs of endothelial dysfunction in the group of women with pre-existing hypertension, a wide range of parameters examined markers indicating an significantly increased endothelial activation pregnant women with pre-existing hypertension, confirming the need for strict follow-up of pregnant women with hypertensive disease.

KEYWORDS

endothelium – activation – pregnancy – hypertension

SOUHRN

Cíl studie: Porovnání hladin markerů aktivace endotelu u žen s fyziologicky probíhající graviditou oproti těhotným ženám s preexistujícím onemocněním charakterizovaným dysfunkcí endotelu – tj. hypertenzí.

Název a sídlo pracoviště: Hemato-onkologická klinika, Porodnicko-gynekologická klinika, Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny FN a LF UP, Olomouc, Porodnicko-gynekologická klinika FN, Ostrava.

Metodika: Soubor 298 zdravých těhotných jsme porovnávali se souborem žen s preexistující hypertenzí, vzniklou a léčenou již před graviditou. Celkem jsme v této skupině kompletně vyšetřili 75 žen. Těhotným v obou souborech byla odebrána venózní krev na

začátku gravidity, druhý odběr byl proveden v období mezi 24.–28. týdnem, třetí v období 36. týdne. Parametry byly vyšetřovány metodikami: t-PA – ELISA, PAI-1 – ELISA, vWF – EIA, ePCR – ELISA, MMP-2,9 – ELISA s fluorogenní detekcí, TIMP-2 – ELISA, endotelové mikropartikule – průtoková cytometrie.

Výsledky: V souladu s literaturou jsme v našem souboru pozorovali významně zvýšenou endotelovou zátěž gravidních hypertoniček oproti ženám s fyziologickou graviditou, jak dokládá signifikantní vzestup antigenu i aktivity vWF, trombomodulinu a PAI-1 ve všech trimestrech. V ostatních vyšetřovaných parametrech jsme statisticky signifikantní změny nepozorovali.

Závěr: Nalezli jsme signifikantní známky dysfunkce endotelu ve skupině žen s preexistující hypertenzí, parametry celé řady vyšetřených markerů svědčily pro významně zvýšenou endotelovou zátěž gravidních hypertoniček, což potvrzuje nutnost přísné dispenzarizace těhotných žen s hypertenzní nemocí.

KLÍČOVÁ SLOVA

endotel – aktivace – těhotenství – hypertenze

Čes. Gynek., 2013, 78, č. 3, s. 230–236

ÚVOD

Cévní stěna je tvořena endotelovými buňkami, buňkami hladkého svalstva a fibroblasty. Jako první objevil v roce 1661 díky užití primitivního mikroskopu existenci bariéry mezi krví a tkáněmi Malpighi, který rovněž popsal kapilární spojení mezi drobnými arteriemi a žilami [3]. V prenatalním vývoji lze začátek vývoje cév pozorovat již v presomitovém období, tj. asi od 18. dne vývoje embrya. V dalším vývoji se buňky v mezodermu žloutkového vřívku a v ductus omphaloentericus začínou zmnožovat a nakupí se do tzv. krevních ostrůvků, kde tzv. hemangioblasty na povrchu ostrůvků dávají základ budoucím endotelovým buňkám a primitivní cévní síti, z níž se v dalším vývoji vyvinou arterie a vény [13].

Endotelové buňky tvoří vnitřní tenkou buněčnou výstelku cirkulačního systému. Na většině míst tloušťka endotelu nepřesahuje 0,2 µm [1, 14]. V těle dospělého člověka se nachází asi 6 bilionů endotelových buněk, jež společně tvoří „organ“, který váží kolem 1 kilogramu a zaujímá plochu dosahující až 5000 m² [8].

Buňky endotelu tvoří velké množství biologicky aktivních látek. Endotel je rozsahem tvorby těchto působků, svou plochou a celkovou hmotností největším autokrinním, parakrinním a endokrinním orgánem lidského organismu tvořícím bariéru mezi krví a tkáněmi a zprostředkovávajícím interakce mezi komponentami cirkulujícími v krvi a buňkami hladké svaloviny cév. Endotelové buňky lze považovat jak za senzory, které přijímají hemodynamické a humorální signály, tak za efektorové buňky, produkující celou řadu působků s vlivem jak na sousední vrstvu svalových buněk, tak cestou cirkulace na celý organismus [8].

Intaktní endotel má za fyziologických podmínek silný inhibiční vliv na krevní srážení prostřednictvím faktorů, které syntetizuje a uvolňuje či exprimuje na svém povrchu. Neporušené endotelové buňky zajišťují rovnováhu trombogeneze a fibrinolýzy, a představují tak „první linii“ obrany organismu proti ateroskleróze. Dále zprostředkovávají dostatečný průtok krve danou cévou zajištěním optimální úrovně vazodilatace [9].

Jedním z nejčastějších patologických stavů vedoucích k dysfunkci endotelu je hypertenzní nemoc. Arteriální hypertenze komplikuje průběh gravidity v 8–10 % [6]. Představuje jednu z nejčastějších příčin mateřské i fetální morbidity a mortality. Hypertenze v těhotenství je definována podle Světové zdravotnické organizace jako vzestup krevního tlaku (TK) na hodnoty 140/90 a více.

V graviditě dělíme hypertenzi na preexistující hypertenzi, která je přítomná již před těhotenstvím nebo vzniká do 20. týdne gestace a po šestinedělí se neupravuje, těhotenstvím indukovanou hypertenzi (neboli gestační hypertenzi) vyvíjející se až ve druhé polovině gravidity a upravující se po šestinedělí a dále preexistující hypertenzi s nasedající gestační hypertenzí. Chronická preexistující i gestační hypertenze jsou významným predisponujícím faktorem pro vznik preeklampsie, tyto ženy mají až pětkrát vyšší riziko rozvoje této komplikace oproti normotenzním gravidním [5]. Z důvodu hemodynamických změn v graviditě často dochází u chronických hypertoniček v I. trimestru k přechodnému poklesu TK, tento efekt ale v pozdějších fázích gravidity mizí a hodnoty tlaku jsou indikací k znovuzahájení terapie modifikované kontraindikacemi některých antihypertenziv z důvodu prokázané či suspektní teratogenity. Rizikem neléčené hypertenze v těhotenství je vznik preeklampsie, abrupce placenty a intrauterinní růstové retardace plodu, v případě hypertenzní krize i krvácení do mozku, diseminovaná intravaskulární koagulace a selhání srdce, ledvin či jater [6].

CÍL STUDIE

Cílem studie bylo porovnání hladin markerů aktivace endotelu u žen s fyziologicky probíhající graviditou oproti těhotným ženám s preexistujícím onemocněním charakterizovaným dysfunkcí endotelu – tj. hypertenzí.

Na základě dostupné recentní literatury bylo provedeno vyšetření tkáňového aktivátoru plazminogenu, inhibitoru aktivátoru plazminogenu 1, aktivity a antigenu von Willebrandova faktoru, trombomodulinu, endoteliálního receptoru akti-

vovaného proteinu C, endotelových mikroparticulí, tkáňové metaloproteinázy 2 a 9 a inhibitoru tkáňové metaloproteinázy 9.

METODIKA A SOUBOR ŽEN

Ženy zařazené do skupiny fyziologické gravidity měly negativní osobní anamnézu a bezvýznamnou anamnézu rodinnou, 298 žen, tj. 74 % z celého souboru, bylo primipar, 72 žen, tj. 18 % z celého souboru, bylo sekundipar, 33 žen, tj. 8,1 %, bylo terciipar. Průměrný věk těhotných žen byl 27,6 roku ($\pm 4,5$ roku). Průměrná hmotnost rodiček na začátku gravidity byla 62,6 kg ($\pm 8,8$ kg). Průměrný váhový přírůstek činil 10,03 kg ($\pm 4,4$ kg), průměrná výška rodiček byla 167 cm ($\pm 5,6$ cm).

Soubor žen s preexistující hypertenzí tvořily hypertoničky s hypertenzí vzniklou a léčenou již před graviditou. Celkem jsme v této skupině kompletně vyšetřili 75 žen, 12 žen, tj. 16 %, bylo primipar, 43 žen, tj. 57 %, bylo sekundipar, ostatní ženy, tj. 27 %, byly vícero dičky. Průměrný věk v tomto souboru byl 34,3 let ($\pm 5,1$ roku). Průměrná hmotnost rodiček na začátku gravidity byla 76,8 kg ($\pm 9,3$ kg), průměrný váhový přírůstek činil 14,1 kg ($\pm 5,3$ kg), průměrná výška rodiček byla 166 cm ($\pm 5,3$ cm).

Komplexně bylo vyšetřeno poškození endotelu pomocí dostupných markerů. Těhotným ženám se odebrala venózní krev standardním způsobem v období těhotenských odběrů na začátku gravidity (do konce I. trimestru). Druhý odběr byl proveden v období 24.–28. týdne, 3. odběr ve III. trimestru, opět v rámci těhotenských odběrů. Získané krevní vzorky se následně zpracovaly v koagulační laboratoři Hemato-onkologické kliniky FN a LF UP Olomouc. Analýza byla provedena ze vzorků venózní krve odebrané do 0,129 M citrátu sodného (Vacuette, Greiner). Pro samotné vyšetření pak byla použita bezdestičková plazma (PPP), která byla získána centrifugací při 3000 g po dobu 10 minut a uchována do doby vyšetření při -80°C . Pro stanovení EMP bylo použito vzorku venózní krve odebraného do K_3EDTA .

Von Willebrandův faktor

Hladina aktivit VWF byla stanovena enzymovou imunoanalýzou. Protilátkou je specifická monoklonální protilátka absorbovaná na povrchu latexových mikroparticulí, namířená proti vazebnému místu vWF na trombocytech (glykoprotein Ib receptor), reagujícímu s vWF v plazmě. Celkem 20 μl PPP bylo inkubováno s monoklonální protilátkou po dobu 5 minut za fyziologické teploty a v průběhu inkubace byla kontinuálně měřena absorbance při 620 nm. Naměřené hodnoty byly přepočteny pomocí kalibrační křivky získané sta-

novením různých koncentrací purifikovaného lidského vWF přidaného k vzorku plazmy, získaného od pacientů s těžkou formou vW choroby.

Trombomodulin

Stanovení trombomodulinu jsme prováděli technikou mikro ELISA.

Vlastní stanovení – vzorek 200 μl dvakrát naředěné PPP byl inkubován 2 hodiny s monoklonální protilátkou za laboratorní teploty. Dojde k navázání molekul trombomodulinu na zakotvenou protilátku. Následně se přidá protilátka proti jinému vazebnému místu trombomodulinu značená peroxidázou. V konečné fázi se množství navázaného trombomodulinu stanovuje přidáním o-fenylendiaminu, který je v přítomnosti peroxidu rozkládán peroxidázou za vzniku žlutého zbarvení.

Tkáňový aktivátor plazminogenu

Hladiny t-PA byly stanoveny ELISA metodou. Stanovení je založeno na vazbě t-PA na specifickou polyklonální protilátku navázanou na pevné fázi.

Vlastní stanovení – vzorek 100 μl pětkrát naředěné bezdestičkové plazmy (PPP) byl inkubován 1 hodinu s polyklonální protilátkou za fyziologické teploty. Následně po vazbě t-PA přítomného ve vzorku byla funkční aktivita t-PA stanovena specifickým štěpením plazminogenu v přítomnosti substrátu plazminu. Množství antigenu bylo stanoveno po promytí použitím peroxidázově značené monoklonální protilátky.

Inhibitor aktivátoru plazminogenu 1

Hladiny PAI-1 byly stanoveny ELISA metodou. Stanovení je založeno na vazbě na specifickou polyklonální protilátku navázanou na pevné fázi.

Vlastní stanovení – vzorek 100 μl pětkrát naředěné PPP byl inkubován 1 hodinu s polyklonální protilátkou za fyziologické teploty. Následně po vazbě PAI-1 vázaného do komplexu s t-PA přítomným ve vzorku byla funkční aktivita PAI-1 stanovena pomocí peroxidázově značené monoklonální protilátky. Stanovení je specifické pro PAI-1 bez interference s PAI-2 (5 U/ml) a PAI-3 (5,5 $\mu\text{g/ml}$).

Endoteliální receptor proteinu C

Stanovení EPCR jsme prováděli technikou mikro ELISA, kdy jsme na jamky potažené monoklonální protilátkou proti ePCR napipetovali vzorek obsahující EPCR. Dojde k navázání molekul EPCR na zakotvenou protilátku. Následně se přidá protilátka proti jinému vazebnému místu EPCR značená peroxidázou. V konečné fázi se množství navázaného EPCR stanovuje přidáním o-fenylendi-

aminu, který je v přítomnosti peroxidu rozkládán peroxidázou za vzniku žlutého zbarvení.

Endotelové mikropartikule

EMP byly kvantifikovány ve vzorcích podle práce Combese. Vzorky 40 µl plné krve byly inkubovány po dobu 30 min za laboratorní teploty s 10 µl PE-konjugované CD144. Vzorky byly následně ředěny s 1,0 ml PBS pufru a známým množstvím fluorescenčních latexových kuliček (Flowcount, BeckmanCoulterImmuntotech), které sloužily jako standard pro počet mikropartikulí při analýze průtokovou cytometrií. EMP byly měřeny na průtokovém cytometru CoulterEpics XL (BeckmanCoulter, Switzerland, Nyon). Použití 0,8 µm latexových kuliček nám umožnilo MP definovat jako částice do 1 µm pozitivně značené PE-konjugovanou protilátkou CD144. Výsledky byly vyjádřeny jako počet MP v µl plné krve.

Metaloproteináza 2 a 9

Aktivita MMP-2 a MMP-9 ve vzorcích plazmy byla stanovena ELISA metodikou s použitím EDANS/DABCYL FRET peptidu (AnaSpec, USA, CA). Na základě štěpení FRET peptidu pomocí MMP na separátní fragmenty vznikly samostatné molekuly EDANS, které jsou fluorescenčně aktivní. Jejich aktivita byla stanovena excitací/emisí = 340 nm/490 nm na fluorimetru TECAN Genios.

Tkáňový inhibitor metaloproteinázy 2

Aktivita TIMP-2 ve vzorcích plazmy byla stanovena ELISA metodou (R&D Systems, USA). Metoda využívá protilátku proti rekombinantnímu lidskému TIMP-2 proteinu. Samotné stanovení využívá vazby TIMP-2 na monoklonální protilátku imobilizovanou na mikrotitrační destičce. Dojde k navázání molekul TIMP-2 na zakotvenou protilátku. Následně se přidá protilátka proti jinému vazebnému místu TIMP-2 značená peroxidázou. V konečné fázi se množství navázaného TIMP-2 stanovuje přidáním o-fenylendiaminu, který je v přítomnosti peroxidu rozkládán peroxidázou za vzniku žlutého zbarvení.

Veškeré kalkulace byly provedeny za pomoci SPSS software (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, USA) a Statistica. Pro analýzy byly použity Kruskalův-Wallisův test, Studentův test, χ^2 test, Fisherův exact test, t-test a Mannův-Whitneyův U test.

VÝSLEDKY

Průběh těhotenství

Z celkového počtu 403 žen v souboru s fyziologickou graviditou se u 39 (9,7 %) vyvinul lehčí až

středně těžký stupeň preeklampsie, u 8 rodiček (1,98 %) byl diagnostikován HELLP syndrom s různou tíží klinické manifestace. Celkem 28 rodiček (7 %) porodilo předčasně před ukončeným 37. týdnem gravidity. Pět těhotenství (1,24 %) bylo ukončeno z genetické indikace pro vrozenou vadu plodu. Kompletní protokol studie (odběry ve všech třech trimestrech) absolvovalo 358 těhotných.

Ženy s preexistující hypertenzí byly v případě komplikací vzniklých v těhotenství (preeklampsie apod.) vyřazeny ze souboru. U 75 žen vyšetřených ve všech trimestrech proběhlo těhotenství bez komplikací.

Výsledky hladin markerů aktivace endotelu v jednotlivých trimestrech těhotenství - soubor žen s fyziologickou graviditou

Data byla publikována v České gynekologii, 2010, č. 2, s. 92-100.

Výsledky hladin markerů aktivace endotelu v jednotlivých trimestrech těhotenství - soubor chronických hypertoniček

Kompletní výsledky jsou uvedeny v tabulce 1.

Srovnání markerů aktivace endotelu u těhotných chronických hypertoniček a těhotných s fyziologickou graviditou v jednotlivých trimestrech

Kompletní výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.

Prokázali jsme statisticky významný rozdíl v hladinách antigenu vWF (vWF Ag) při srovnání skupiny žen s chronickou hypertenzí, a to ve všech trimestrech (průměrné hladiny 215,43 v I. trimestru, 232,86 ve II. trimestru a 284,48 % ve III. trimestru) oproti hladinám antigenu vWF ve skupině zdravých těhotných (průměrné hladiny 152,32 v I. trimestru, 173,34 ve II. trimestru a 216,20 ng/ml ve III. trimestru), i hodnot aktivity vWF (vWF akt.), a to ve II. a III. trimestru (průměrné hladiny 143,05 v I. trimestru, 193,52 ve II. trimestru a 224,57 % ve III. trimestru) oproti hladinám aktivity vWF ve skupině zdravých těhotných (průměrné hladiny 130,20 v I. trimestru, 150,09 ve II. trimestru a 181,91 % ve III. trimestru), pozorovaný rozdíl hladin v I. byl na hranici statistické významnosti. Rovněž jsme prokázali statisticky významný rozdíl hladin trombomodulinu při srovnání skupiny žen s chronickou hypertenzí, a to ve všech trimestrech (průměrné hladiny 34,57 v I. trimestru, 40,62 ve II. trimestru a 53,62 ng/ml ve III. trimestru) oproti hladinám trombomodulinu ve skupině zdravých těhotných (průměrné hladiny 19,05 v I. trimestru, 28,47 ve II. trimestru a 39,86 ng/ml ve III. trimestru). Dále jsme prokázali statisticky signifikantní rozdíl v hladinách

Tab. 1 Výsledky markerů aktivace endotelu u pacientek s chronickou hypertenzí v jednotlivých trimestrech

Marker aktivace endotelu	Průměr	Minimum	Maximum	Směr. odchylka
vWF Ag I	215,43	69	347	66,25
vWF Ag II	232,86	78	350	66,35
vWF Ag III	284,48	92	401	77,76
vWF akt. I	143,05	65	210	32
vWF akt. II	193,52	136	282	40,02
vWF akt. III	224,57	167	286	40,99
TRM I	34,57	12	70	15,38
TRM II	40,62	9	91	18,83
TRM III	53,62	17	109	25,68
tPAI	2,76	2	5	1
tPAII	3,67	2	11	2,5
tPAIII	2,86	2	8	1,39
PAI-1 I	49,38	11	74	16,7
PAI-1 II	58,14	16	89	18,27
PAI 1 III	76,33	51	98	15,52
ePCR I	162,05	64	280	72,35
ePCR II	220,1	103	664	153,07
ePCR III	263,24	75	760	210,76
EMP I	3357,19	1716	8102	1639,17
EMP II	3736,62	1702	8633	1618,61
EMP III	5524,9	1604	18515	4507,37
MMP-2 I	8863,33	3256	14022	2767,4
MMP-2 II	8490,67	4803	14958	2275,72
MMP-2 III	8004,14	4953	12728	2324,99
MMP-9 I	7726,38	4567	11745	2178,28
MMP-9 II	7693	4446	12178	2331,44
MMP-9 III	7751,1	4576	17113	2724,15
TIMP-2 I	2,14	0,1	4,3	1,23
TIMP-2 II	1,69	0,15	3,7	0,78
TIMP-2 III	1,65	0,82	2,9	0,47

inhibitoru aktivátoru plazminogenu 1 při srovnání skupiny žen s chronickou hypertenzí, a to v I. a III. trimestru, ve II. trimestru byl rozdíl na hranici statistické významnosti (průměrné hladiny 49,38 v I. trimestru, 58,14 ve II. trimestru a 76,33 ng/ml ve III. trimestru) oproti hladinám inhibitoru aktivátoru plazminogenu 1 ve skupině zdravých těhotných (průměrné hladiny 36,14 v I. trimestru, 50,07 ve II. trimestru a 60,12 ng/ml ve III. trimestru).

Naproti tomu jsme neprokázali statisticky významný rozdíl v hladinách tkáňového aktivátoru plazminogenu, endoteliálního receptoru proteinu C, endotelových mikropartikulí, metaloproteináz 2, 9 ani tkáňového inhibitoru metaloproteináz 2 při porovnání jejich hladin v jednotlivých trimestrech u skupiny žen s chronickou hypertenzí a skupiny žen s fyziologicky probíhající graviditou.

Tab. 2 Srovnání markerů aktivace endotelu u chronických těhotných hypertoniček a těhotných s fyziologickou graviditou v jednotlivých trimestrech

Marker aktivace endotelu	Mannův-Whitneyův U test, významnost při hladině $p < 0,05$				
	U	Z	p =	Z uprav.	p =
vWF Ag II	365,5	-3,971	0,0001	-3,971	0,0001
vWF Ag III	475,5	-3,621	0,0003	-3,621	0,0003
vWF akt. I	644,0	-1,709	0,0875	-1,709	0,0874
vWF akt. II	356,5	-4,046	0,0001	-4,047	0,0001
vWF akt. III	454,0	-3,779	0,0002	-3,780	0,0002
TRM I	359,5	-4,015	0,0000	-4,015	0,0000
TRM II	369,5	-3,443	0,0006	-3,444	0,0006
TRM III	397,0	-3,374	0,0009	-3,375	0,0009
tPA I	692,5	-1,308	0,1910	-1,551	0,1208
tPA II	696,0	-0,893	0,3716	-0,965	0,3343
tPA III	754,0	1,306	0,1915	1,400	0,1614
PAI-1 I	489,5	-2,988	0,0028	-2,989	0,0028
PAI-1 II	614,0	-1,612	0,1070	-1,612	0,107
PAI-1 III	501,0	-3,250	0,0012	-3,251	0,001
EPCR I	673,0	0,763	0,4457	0,763	0,4456
EPCR II	519,5	1,467	0,1424	1,467	0,1424
EPCR III	658,5	1,658	0,0974	1,658	0,0974
EMP I	848,0	0,021	0,9835	0,021	0,9835
EMP II	787,0	-0,360	0,7191	-0,360	0,7191
EMP III	726,5	-1,768	0,0771	-1,768	0,0771
MMP-2 I	704,0	-0,386	0,6995	-0,386	0,6995
MMP-2 II	583,0	0,811	0,4174	0,811	0,4174
MMP-2 III	696,5	1,347	0,1781	1,347	0,1781
MMP-9 I	697,0	0,451	0,6519	0,451	0,6519
MMP-9 II	563,0	1,018	0,3089	1,018	0,3089
MMP-9 III	809,0	-0,426	0,6704	-0,426	0,6704
TIMP -2 I	597,5	-1,377	0,1686	-1,377	0,1686
TIMP -2 II	476,5	1,911	0,0560	1,911	0,056
TIMP -2 III	621,5	1,960	0,0499	1,961	0,0499

DISKUSE

Hypertenze je systémové onemocnění provázené zvýšenou zátěží endotelu, jak potvrzuje např. nález zvýšených hladin vWF, t-PA a E-selektinu nebo zvýšených hladin vazokonstrikčně působících produktů endotelu endotelinu-1 a tromboxanu u hypertoniček ve srovnání s normotenzní populací [11, 12]. Pro poškození endotelu u gravidních žen s těhotenstvím indukovanou hypertenzí ve srovnání s normotenzními gravidními ženami

svědčí nález zvýšených hodnot trombomodulinu, vWF a E-selektinu, kdy se trombomodulin dokonce ukázal jako nezávislý prediktor rozvoje hypertenze v pokračujícím těhotenství [10]. V souladu s literaturou jsme v našem souboru pozorovali významně zvýšenou endotelovou zátěž gravidních hypertoniček oproti ženám s fyziologickou graviditou, jak dokládá signifikantní vzestup antigenu i aktivity vWF, trombomodulinu a PAI-1 ve všech trimestrech [2, 4, 7, 15].

ZÁVĚR

Nalezli jsme signifikantní známky dysfunkce endotelu ve skupině žen s preexistující hypertenzí, parametry celé řady vyšetřených markerů svědčily pro významně zvýšenou endotelovou zátěž gravidních hypertoniček, což potvrzuje nutnost přísné dispenzarizace těhotných žen s hypertenzní nemocí.

Podpořeno grantem IGA MZd. NT/14394.

LITERATURA

1. **Augustin, HG., Kozian, DH., Johnson, RC.** Differentiation of endothelial cells: analysis of the constitutive and activated endothelial cell phenotypes. *Bioessays*, 1994, 16, p. 901-906.
2. **Boffa, MC., Valsecchi, L., Fausto, A.** Predictive value of plasmatrombomodulin in preeclampsia and gestational hypertension. *Tromb Haemost*, 1998, 79, p. 1092-1095.
3. **De Caterina, R., Libby, P.** Endothelial dysfunctions and vascular disease. Oxford: Blackwell Publishing, 2007, p. 3-32. ISBN: 978-1-4051-2208-5.
4. **Friedman, SA., Schiff, E., Emeis, JJ., et al.** Biochemical corroboration of endothelial involvement in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 172, p. 202-203.
5. **Greer, IA., Ginsberg, J., Forbes, CHD.** Women's vascular health. Hodder Arnold, 2007, p. 85-102. ISBN 13 978-0-340-809976.
6. **Hájek, Z., a kol.** Rizikové a patologické těhotenství. Praha: Grada, 2004, p. 115-116. ISBN 80-247-0418-8.
7. **Halligan, A., Bonnar, J., Sheppard, B., et al.** Hemostatic, fibrinolytic and endothelial variables in normal pregnancies and preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1994, 101, p. 488-492.
8. **Hoffbrand, AV., Catovsky, D., Tuddenham, EGD.** Postgraduate hematology. Oxford: Blackwell Publishing, 2005, p. 787-807, 885-899. ISBN: 1-4051-0821-5.
9. **Kvasnička, J.** Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi. Praha: Grada, 2003, p. 22-29, 40-65, 99-113, 199-202. ISBN: 80-7169-993-4.
10. **Nadar, SK., Yemeni, EA., Blann, AD., Lip, GYH.** Thrombomodulin, von Willebrandfactor and E-selektin as plasma markers of endothelial damage/dysfunction and activation in pregnancy induced hypertension. *Thrombosis Res*, 2004, 113, 2, p. 123-128.
11. **Petrák, O., Widimský, J. Jr., Zelinka, T., et al.** Biochemical markers of endothelial dysfunction in patients with endocrine and essential hypertension. *Physiol Res*, 2006, 55, p. 597-602.
12. **Sainani, GS., Vibhuti, GM.** Role of endothelial cell dysfunction of essential hypertension. 2004, 52, p. 966-969, www.japi.org.
13. **Vacek, Z.** Embryologie. Praha: Grada, 2006, p. 54-55. ISBN 80-247-1267-9.
14. **van Hinsbergh, VWM.** Endothelium - role in regulation of coagulation and inflammation. *Semin Immunopathol*, 2012, 34, 1, p. 93-106.
15. **Wilkström, AK., Nash, P., Ericsson, UJ., et al.** Evidence of increased oxidative stress and change in the plasminogen activator inhibitor (PAI-1) - 1 to PAI-2 ratio in early-onset but not late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 201, p. 597.e1-8.

MUDr. Jana Procházková
Hemato-onkologická klinika
FN a LF UP
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
e-mail: jana.prochazkova@fnol.cz