

Оценка факторов эндотелиальной дисфункции при синдроме задержки роста плода

М.В. Макаренко

Городской родильный дом №5, г. Киев

Проведено исследование 115 беременных, у 95 из которых (основная группа) наблюдался синдром задержки роста плода (СЗРП) и 20 женщин – с физиологическим течением беременности (контрольная группа). По степени развития СЗРП беременные были разделены на следующие группы: 1-я – 45 рожениц с СЗРП первой степени, 2-я – 30 рожениц с СЗРП второй степени, 3-я – 20 рожениц с СЗРП третьей степени. У беременных с СЗРП определяли содержание факторов эндотелиальной дисфункции в периферической венозной крови. Выявлено, что при СЗРП происходит достоверное повышение содержания эндотелина-1 и снижение цГМФ. Причем, достоверность различий повышалась пропорционально степени выраженности СЗРП.

Ключевые слова: факторы эндотелиальной дисфункции, СЗРП.

По современным представлениям, эндотелий – активный эндокринный орган, самый большой в организме, диффузно рассеянный по всем тканям. Эндотелий синтезирует субстанции, важные для контроля свертывания крови, регуляции тонуса сосудов и артериального давления, фильтрационной функции почек, сократительной активности сердца, метаболического обеспечения мозга [1]. Он контролирует диффузию воды, ионов, продуктов метаболизма. Функции эндотелия складываются как баланс противоположно действующих начал: усиление – ослабление сосудистого тонуса, агрегация – дезагрегация клеток крови, пролиферация и апоптоз сосудистых клеток. В результате нарушения функции эндотелиальные клетки продуцируют аномальные количества прокоагулянтов, вазоконстрикторов, что приводит к изменению баланса между тромбогенными и тромборезистентными свойствами сосудистой стенки в сторону увеличения тромбогенного потенциала [2]. Оценка факторов эндотелиальной дисфункции (ЭД) сводится к определению состояния эндотелий-зависимой вазодилатации, изменение которой происходит вследствие снижения синтеза оксида азота (NO) [3].

Не вызывает сомнения роль эндотелина в патологии маточно-плацентарного кровообращения, и как следствие этого формирование синдрома задержки развития плода (СЗРП) [4].

Регуляция тонуса плацентарных сосудов обеспечивается работой внутриклеточных систем, регулирующих концентрацию ионов кальция в гладкомышечных клетках. Активация этих систем вазоактивными медиаторами, циркулирующими в плацентарном кровотоке, приводит к высвобождению эндотелиальных факторов релаксации (простоциклина

и NO) и констрикции (эндотелина) [5]. Вазоактивные медиаторы, высвобождаемые при агрегации тромбоцитов к поверхности сосудов, связываются с рецепторами на эндотелии и стимулируют синтез NO. Под влиянием NO в гладкомышечных клетках происходит активация гуанилатциклазы – фермента, который обеспечивает накопление цГМФ. Под влиянием цГМФ происходит выход ионов кальция из клетки и ее расслабление. Ряд медиаторов (тромбоксан, ангиотензин-Н, фактор активации тромбоцитов и другие), связываясь с соответствующими рецепторами на поверхности эндотелия вызывают приток ионов кальция в клетку [6].

Цель исследования: оценка функции эндотелия путем изучения содержания эндотелина-1 и 3'-5'-гуанозинмонофосфата (цГМФ) в периферической венозной крови у беременных с СЗРП различной степени тяжести.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 115 беременных, из которых 95 были с СЗРП и составили основную группу. Группу контроля составили 20 женщин с физиологическим течением беременности.

В зависимости от степени задержки роста плода женщины основной группы были разделены на 3 клинические группы. 1-ю группу составили 45 рожениц с СЗРП первой степени, 2-ю группу – 30 рожениц с СЗРП второй степени, 3-ю группу – 20 рожениц с СЗРП третьей степени.

Все наблюдавшиеся женщины были в возрасте от 20 до 31 года (средний возраст обследуемых составлял 25,6±2,4 года). Срок гестации беременных 1-й, 2-й и 3-й групп составил от 24 до 31 нед.

Для характеристики состояния механизмов эндотелий-зависимой вазорелаксации определялось содержание эндотелина-1 (ЭТ-1) и цГМФ в периферической венозной крови у беременных с СЗРП различной степени тяжести.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень цГМФ можно рассматривать как маркер активности эндотелиального фактора роста (ЭФР), который оценивается непрямым способом по содержанию цГМФ [4].

Результаты сравнительного исследования уровней ЭТ-1 у беременных с СЗРП представлены в таблице.

Можно предположить, что ЭТ-1, обладая констрикторным действием, вовлечен не только в механизм нарушения состояния гемодинамики в системе мать–плацента–плод, а также непосредственно влияет на состояние плаценты, в частно-

Показатели факторов эндотелиальной дисфункции в плазме крови у беременных с СЗРП и в контрольной группе (M±m)

Эндотелины	Контрольная группа (n=20)	Основная группа (n=95)		
		1-я группа (n=45)	2-я группа (n=30)	3-я группа (n=20)
ЭТ-1, (нг/л)	6,6±0,16	9,2±0,28*	11,1±1,23**	18,1±0,70***
цГМФ (нмоль/л)	8,9±0,17	6,2±0,53*	5,4±0,01*	3,2±0,01**

Примечание: * – достоверность различия между основной группой и контролем с уровнем значимости P<0,05; ** – P<0,01; *** – P<0,001.

сти изменения гемоциркуляции на уровне спиральных артерий плацентарного ложа, что также является пусковым механизмом развития ишемии плаценты, фетоплацентарной недостаточности, гипоксии и гипотрофии плода. Исследование данных механизмов может быть существенным для прогнозирования развития СЗРП и определения степени его тяжести.

Как следует из данных таблицы, при СЗРП происходит достоверное повышение содержания ЭТ-1 и снижение цГМФ. Причем, достоверность различий повышалась пропорционально степени выраженности СЗРП: при первой степени – 9,2 ($P < 0,05$), при второй – 11,1 ($P < 0,01$), при третьей – 18,1 ($P < 0,001$).

ЭТ-1 может индуцировать молекулярные и клеточные изменения, которые ведут к развитию нарушений сосудистого тонуса и стимуляции легких цепей миозина в организованные, контрактильные единицы [5].

Повышение концентрации ЭТ-1 в плазме при СЗРП могут индуцировать спазм сосудов через эндотелиновые рецепторы типа А, экспрессированных на гладкомышечных клетках миометрия. В этих зонах очаговой пролиферации миогенных элементов наблюдаются повреждения сосудистой стенки, приводящие к дегерметизации сосудов [6]. Вазоконстриктор ЭТ-1 обладает пролиферативными свойствами, предрасполагает к развитию вазоспазма, тромбобразования, процессов пролиферации, ведущих к ишемии и гипоксии мышечных клеток, в том числе и в миометрии, что является этиопатогенетическим фактором развития СЗРП.

Таким образом, развитие СЗРП сопровождается нарушением эндотелиальной функции. ЭТ-1 индуцирует молекулярные и клеточные изменения, которые ведут к развитию нарушений нормального функционирования плаценты и способствует развитию СЗРП.

Концентрация в крови уровня цГМФ при СЗРП также достоверно изменялась. Однако в отличие от ЭТ-1, происхо-

дило его снижение, пропорционально степени тяжести СЗРП (таблица), что, по-видимому, обусловлено прогрессирующим ЭД при указанной патологии.

Возможно, развитие эндотелиальной дисфункции при СЗРП связано с тем, что в результате гидролиза фосфоэтилов образуются продукты, вызывающие мобилизацию кальция в цитозоль из внутриклеточных структур [7]. Вследствие увеличения концентрации кальция в цитозоле клеток происходит высвобождение эндотелина, что приводит к сокращению гладкомышечных клеток. Вазопрессорная активность эндотелина наиболее выражена в присутствии макрофагов. При увеличении синтеза эндотелина происходит спазм миометриальных и плодовых сосудов и «отграничение» материнского кровотока от фетального. Спазм сосудов вызывает повреждение эндотелия сосудов, в результате чего индуцируются процессы свободнорадикального окисления. Свободные радикалы кислорода – супероксидный радикал, пероксид водорода, гидроксильный радикал и синглетный кислород высвобождаются при агрегации нейтрофильных гранулоцитов [8]. Действуя локально, продукты свободнорадикального окисления способны инактивировать действие эндотелиальных факторов релаксации на плацентарный кровоток, а также провоцировать высвобождения эндотелина и вазоспазм. Это все приводит к недостаточному кровоснабжению точности трофобласта, что служит основным фактором, приводящим к развитию фетоплацентарной недостаточности и СЗРП.

ВЫВОДЫ

Таким образом, роль эндотелина в развитии осложнений беременности несомненна, а работы по его изучению в области акушерства и гинекологии немногочисленны. Это дает возможность дальнейшего изучения эндотелина в данной области.

Оцінка чинників ендотеліальної дисфункції при синдромі затримки росту плода М.В. Макаренко

Проведено дослідження 115 вагітних, у 95 з яких (основна група), спостерігався синдромом затримки росту плода (СЗРП) і 20 жінок – з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група). За ступенем розвитку СЗРП вагітні були розділені на такі групи: 1-а – 45 породілей з СЗРП першого ступеня, 2-га – 30 породілей з СЗРП другого ступеня, 3-я – 20 породілей з СЗРП третього ступеня. Вагітним із СЗРП визначали вміст факторів ендотеліальної дисфункції в периферійній венозній крові. З'ясовано, що при СЗРП відбувається достовірне підвищення вмісту ендотеліну-1 і зниження цГМФ. Причому, достовірність відмінностей підвищувалася пропорційно ступеню вираженості СЗРП.

Ключові слова: фактори ендотеліальної дисфункції, СЗРП.

Estimation of factors of endothelial dysfunction at syndrome of fetus retardation of growth M.V. Makarenko

Research is conducted 115 pregnant, at 95 from which (basic group), observed by the syndrome of fetus retardation of growth (SFRG) and 20 women - with the physiological flow of pregnancy (control group). On the degree of development of SFRG the pregnant were divided into next groups: 1 – 45 parturient woman with SFRG of the first degree, 2 – 30 parturient woman with SFRG of the second degree, 3 – 20 parturient woman with SFRG of the third degree. The pregnant with SFRG maintenance of factors of endothelial dysfunctions in peripheral venous blood. It is found out that there is a reliable increase of endothelin-1 at SFRG-1 and decrease of 3'-5' – guanosinemonophosphate (GMPh). Validity of differences increase proportionally degrees of intensity of SFRG.

Key words: factors of endothelial dysfunctions, SFRG.

Сведения об авторе

Макаренко Михаил Васильевич – Киевский городской родильный дом №5, 03027, г. Киев, пр. Краснозвездный 2; тел.: (044) 275-90-88

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Жбіна П.І. Роль апоптозу в патогенезі старіння //Клінічна геронтологія. – 2002. – № 4. – С. 3–10.
- Бойчук С.В. Апоптоз //Казанський медичний журнал. – 2000. – № 3. – С. 217–222.
- Супряга О.М. Роль ендотеліальної дисфункції в генезі гіпертензивних состояний вагітних //Журнал акушерства і гінекології. – 1995. – № 6. – С. 5–9.
- Бондаренко Г.Г. Програмована смерть //Перинатологія і педіатрія. – 2001. – № 2. – С. 45–47.
- Задорожна Т.Д., Лук'янова І.С. Структурні особливості апоптозу в плаценті //Журнал АМН України. – № 3, том 3. – 1997. – С. 498–503.
- Бондаренко Г.У., Лук'янова І.С. Апоптоз в плаценті // Перинатологія і педіатрія. – 2001. – № 3. – С. 56–59.
- Задорожна Т.Д., Бондаренко Г.І. Апоптічний індекс у структурах плаценти першого триместру вагітності з фізіологічним перебігом //Перинатологія і педіатрія. – 2002. – № 1. – С. 26–28.
- Блошинская И.А., Петричко Т.А., Давидович И.М. Вазорегулирующая функция сосудистого эндотелия при физиологической беременности и гестозе //Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – № 1. – С. 26–31.

Статья поступила в редакцию 22.05.2014