

Оцінювання рівня окремих факторів ендотеліальної дисфункції, їхня інформаційна цінність як маркерів прогнозування розвитку плацентарної недостатності у жінок з локальним непрогресуючим відшаруванням нормально розташованої плаценти

М.І. Римарчук, О.М. Макаруч

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

На сьогодні залишається недостатньо вивченою роль судинного ендотелію, вазоактивних факторів у розвитку і перебігу гестаційних ускладнень при локальному непрогресуючому відшаруванні плаценти та хоріона. В основі дослідження покладено обстеження 80 жінок з діагностованим передчасним відшаруванням хоріона в I триместрі вагітності. Якісне визначення рівнів нейроспецифічної енолази та судинно-ендотеліального фактора росту в сироватці крові вагітних дозволяє оцінити ступінь дизадаптації фетоплацентарного комплексу та прогнозувати тяжкість можливих перинатальних наслідків. Проведені дослідження встановили, що у вагітних з групи ризику (перша дослідна група) щодо розвитку плацентарної дисфункції відзначається неадекватно знижена продукція судинно-ендотеліальних факторів росту. Крім того, дослідження динаміки зростання синтезу нейроспецифічної енолази в процесі гестації продемонструвало появу високих показників даного нейротрансмітера у пацієнток дослідних груп уже в середині II та на початку III триместру вагітності з подальшим динамічним його підвищенням в процесі маніфестації клінічних ознак даного гестаційного ускладнення. Рівень судинно-ендотеліального фактора росту та нейроспецифічної енолази в сироватці крові можуть бути як раннім прогностичним маркером, що характеризує початкові ознаки порушення інвазії трофобласта, так і прогностичним трансмітером, що виявляється задовго до клінічної маніфестації гестаційних ускладнень та розвитку плацентарної дисфункції.

Ключові слова: локальне відшарування плаценти та хоріона, плацентарна дисфункція, нейроспецифічна енолаза, судинно-ендотеліальний фактор росту.

Питанням вивчення діагностики та лікування гестаційних ускладнень, зокрема розвитку плацентарної недостатності на тлі локального передчасного відшарування плаценти у жінок високого перинатального ризику, присвячено чимало робіт [1].

Варіанти механізмів відторгнення, незважаючи на багатогранність причинних факторів, небагаточисельні й універсальні. Існує кілька гіпотез, що пояснюють розвиток генералізованої дисфункції ендотелію при патологічному перебігу вагітності, найбільшу доказову базу отримала теорія плацентарної ішемії [4, 5]. Причини ендотеліопатії на даний час інтенсивно вивчаються, але послідовність їхньої ролі та участі в розвитку плацентарної дисфункції залишається неясною. На сучасному етапі експериментальними дослідженнями переконливо доведено існування реципрокних відносин між компонентами крові і функцією судинного ендотелію [8, 9]. Проте залишається недостатньо вивченою роль судинного ендотелію, вазоактивних факторів у розвитку і перебігу гестаційних ускладнень при локальному непрогресуючому відшаруванні плаценти та хоріона [2, 7].

Проте залишається недостатньо вивченою роль судинного ендотелію, вазоактивних факторів у розвитку і перебігу гестаційних ускладнень при локальному непрогресуючому відшаруванні плаценти та хоріона [2, 7].

Мета дослідження: пошук діагностичних критеріїв ендотеліальної дисфункції, а також розроблення та впровадження методів відновлення структури та функції ендотелію.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В основу дослідження покладено обстеження 80 жінок з діагностованим передчасним відшаруванням хоріона в I триместрі вагітності. Перший етап обстеження включав детальну бесіду з жінками з ретельним вивченням спадкового, соматичного, акушерського анамнезу, перенесених інфекційних, екстрагенітальних захворювань, операцій, проблем соціально-економічного та психоемоційного характеру. На даному етапі було здійснено відбір 40 пацієнток, які були включені в першу дослідну групу – групу ризику з розвитку плацентарної дисфункції. У процесі реалізації даного наукового дослідження було сформовано другу дослідну групу, в яку ввійшли 40 вагітних із клінічними ознаками локального відшарування хоріона в I триместрі вагітності. Як еталон для порівняльного оцінювання і контролю показників ендотеліопатії провели обстеження 20 практично здорових вагітних.

На другому етапі обстеження проводили клінічні, функціональні і лабораторні дослідження в динаміці гестації: на преконцепційному етапі, при взятті пацієнтки на диспансерний облік та протягом проведення моніторингу перебігу гестації у терміни 12 та 28 тиж вагітності.

Клінічні ознаки та дані інструментальних методів дослідження далеко не завжди відображають ступінь тяжкості плацентарної дисфункції, тоді як маркери активації ендотелію достовірно свідчать про його виникнення. Якісне визначення рівнів нейроспецифічної енолази (NSE) та судинно-ендотеліального фактора росту (СЕФР) в сироватці крові вагітних дозволяє оцінити ступінь дизадаптації фетоплацентарного комплексу та прогнозувати тяжкість можливих перинатальних наслідків. Визначення вмісту СЕФР та нейроспецифічної енолази в сироватці крові проводили в терміни 12–16 та 28–30 тиж вагітності на автоматичному ІФА-аналізаторі «STAT FAX 303 plus» методом трьохфазного імуоферментного аналізу з допомогою наборів фірми «R&D systems» (США). Статистичне оброблення матеріалу проводили з допомогою персонального комп'ютера з використанням прикладної програми «STAT-GRAPICS». Достовірність різниці між порівнювальними групами визначалася за критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У нашому дослідженні ми поставили за мету встановити рівень СЕФР та його коливання в процесі гестації у сироватці крові пацієнок з фізіологічною вагітністю та вагітністю, яка ускладнилася локальним непрогресуючим відшаруванням плаценти та розвитком плацентарної дисфункції.

У динаміці фізіологічно перебігаючої вагітності (контрольна група) рівень СЕФР зростає, складаючи в 16–18 тиж вагітності $36,48 \pm 3,32$ пг/мл, в 28–30 тиж – $58,94 \pm 4,2$ пг/мл. Зростання синтезу СЕФР при фізіологічній вагітності свідчило про залучення даного фактора росту в процес розвитку судин плаценти: система плацентарних факторів росту, одним з яких є СЕФР, регулює ріст та функцію судин плаценти [9, 10].

У групі жінок з локальним відшаруванням хоріона в І триместрі вагітності виявлено порушення синтезу СЕФР, що характеризується достовірно більш низькими значеннями та відсутністю піку максимальних значень до 28–30 тиж гестації – терміну, коли завершується 80% росту плода. Так, у другій дослідній групі рівень СЕФР в І триместрі вагітності становив $9,12 \pm 1,06$ пг/мл проти $36,48 \pm 3,32$ пг/мл в контролі, що достовірно нижче в порівнянні контрольною групою ($p < 0,001$), а також демонструє більш низькі показники, ніж у пацієнок першої дослідної групи – $19,14 \pm 2,12$ пг/мл. Слід зазначити, що у 7 пацієнтів (17%) першої дослідної групи, у яких в подальшому було відзначено народження дітей з малою масою тіла, показник даного трансмітера досягав – $12,08 \pm 1,12$ пг/мл.

СЕФР є стимулятором ангиогенезу та підвищує проникність судин у середині плацентарної площадки. Крім того, СЕФР через посередництво паракринного механізму дії регулює диференціювання, проліферацію та інвазію клітин цитотрофобласта під час імплантації. Отримані нами дані співставні з даними інших дослідників, що свідчать про знижену продукцію плацентарного та СЕФР у вагітних з плацентарною дисфункцією, що розвинулася на тлі прееклампсії [6, 12].

Серед основних патофізіологічних змін у жінок з локальним непрогресуючим відшаруванням плаценти дослідники відзначають появу плацентарної дисфункції як наслідок судинного атерозу, що призводить до розвитку гіпоксії плода, синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку, гіпотрофії та асфіксії новонароджених [5, 11]. При цьому порушення проникності гематоенцефалічного бар'єру зумовлює можливість виходу нейроспецифічної енолази (NSE), що володіє високою антигенністю, в інтерстиціальний простір, поширення її током спинномозкової рідини та надходження через гематолікворний бар'єр в сироватку крові в підвищеній концентрації. NSE, потрапляючи в кров матері, бере участь у створенні агресивних комплексів, які можуть призводити до пошкодження стінок дрібних судин. Ураховуючи викладене вище, нами було проведено оцінювання рівня NSE та коливання даного показника в динаміці вагітності.

Дослідження динаміки зростання синтезу нейроспецифічної енолази в процесі гестації продемонструвало появу високих показників даного нейротрансмітера у пацієнок дослідних груп уже в середині II та на початку III триместру вагітності з подальшим динамічним його підвищенням в процесі маніфестації клінічних ознак даного гестаційного ускладнення ($p < 0,05$).

При визначенні рівня NSE в сироватці крові вагітних досліджуваних груп було встановлено, що при фізіологічній вагітності його середній показник становив $3,8 \pm 0,4$ нг/мл, тоді як у пацієнтів першої дослідної групи рівень збільшувався практично втричі, а у жінок другої дослідної групи – її рівень перевищував більше ніж в 4 рази при фізіологічному перебігу вагітності та складав $23,3 \pm 1,4$ нг/мл ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

Виходячи з отриманих нами даних, можна зробити висновки, що рівень циркулюючих в крові нейроантігенів може провокувати реакцію зв'язування їх в імунні комплекси та сприяти осіданню на судинній стінці з подальшим пошкодженням її ендотелію та розвитком атерозу, який проявляється змінами показників судинного опору та призводить до прогресування плацентарної дисфункції.

Сигнальним механізмом, через посередництво якого регулюється проліферація, міграція та інвазія клітин цитотрофобласта, є система ендотеліальних факторів росту, одним із яких є судинно-ендотеліальний фактор росту (СЕФР). Даний поліпептид підвищує мітотичну активність в клітинах ендотелію та стимулює васкулогенез, збільшуючи площу трофобласта та кровеносних судин більше ніж у два рази, що призводить до збільшення площі обмінної поверхні плаценти [3, 4, 10]. Зменшення продукції СЕФР спричинює порушення судинного розвитку плаценти, наслідком чого є локальна плацентарна ішемія. У нашому дослідженні знижений рівень вмісту СЕФР у периферійній крові є свідченням недостатньої інвазії цитотрофобласта в стінку спіральних артерій матки, наслідком чого є розвиток плацентарної ішемії та системної дисфункції ендотелію судин.

Таким чином, рівень СЕФР та нейроспецифічної енолази в сироватці крові можуть бути як раннім прогностичним маркером, що характеризує початкові ознаки порушення інвазії трофобласта, так і прогностичним трансмітером, що виявляється задовго до клінічної маніфестації гестаційних ускладнень та розвитку плацентарної дисфункції.

Описані зміни демонструють, що період гестації на тлі локального непрогресуючого відшарування плаценти супроводжується вираженими порушеннями ендотеліальної системи. Описані патогенетичні механізми, хоча й не є виключно специфічними, проте відіграють важливу роль у розвитку сприятливих умов для прогресування плацентарної дисфункції, тому потребують підвищеної уваги при медикаментозному її лікуванні.

Перспективним є глибоке вивчення показників ендотеліальної дисфункції та їх корелятивних зв'язків з частотою та тяжкістю гестаційних ускладнень та негативних перинатальних наслідків.

Оценка уровня отдельных факторов эндотелиальной дисфункции, их информационная ценность как маркеров прогнозирования развития плацентарной недостаточности у женщин с локальным непрогрессирующим отслоением нормально расположенной плаценты
М.И. Римарчук, О.М. Макаручук

На сегодня остается недостаточно изученной роль сосудистого эндотелия, вазоактивных факторов в развитии и течении гестационных осложнений при локальном непрогрессирующем отслоении плаценты и хоріона. В основу исследования положено обследование 80 женщин с диагностированным преждевременным отслоением хоріона в I триместре беременности. Качественное определение уровней нейроспецифической энолазы и сосудисто-эндотелиального фактора роста в сыворотке крови беременных позволяет оценить степень дизадаптации фетоплацентарного комплекса и прогнозировать тяжесть возможных перинатальных исходов. В ходе проведенных исследований установлено, что у беременных из группы риска (первая опытная группа) по развитию плацентарной дисфункции отмечается неадекватно сниженная продукция сосудисто-эндотелиальных факторов роста. Кроме того, исследование динамики роста синтеза нейроспецифической энолазы в процессе гестации продемонстрировало появление высоких показателей данного нейротрансмиттера у пациенток группы исследования уже в середине II и в начале III тримест-

ра беременности с последующим динамическим его повышением в процессе манифестации клинических признаков данного гестационного осложнения. Уровень сосудисто-эндотелиального фактора роста и нейроспецифической энтолазы в сыворотке крови могут быть как ранним прогностическим маркером, характеризующим начальные признаки нарушения инвазии трофобласта, так и прогностическим транзиттером, что выявляется задолго до клинической манифестации гестационных осложнений и развития плацентарной дисфункции.

Ключевые слова: локальное отслоение плаценты и хориона, плацентарная дисфункция, нейроспецифическая энтолаза, сосудисто-эндотелиальный фактор роста.

Evaluation of certain factors of endothelial dysfunction, their informational value as the markers of predicting the development of placental insufficiency in women with locally non- progressive detachment of the normally situated placenta

M.O. Rymarchuk, O.M. Makarchuk

Nowadays the role of vascular endothelium, vasoactive factors in the development and course of gestational complications of local

non- progressive detachment of the placenta and chorion remains understudied. The study surveys 80 women diagnosed with premature placental chorion in the first trimester of pregnancy. Qualitative determination of levels of neurospecific enolase and vascular endothelial growth factor in the serum of pregnant women allows to assess the extent of dysadaptation of placenta and to predict the severity of possible perinatal outcomes. The conducted studies have found that pregnant women at risk (the first experimental group) for the development of placental dysfunction show an inadequately decreased production of vascular endothelial growth factor. In addition, the study of the dynamics of the growth of neurospecific enolase synthesis during gestation showed high rates of indicators of the given neurotransmitter in patients of the research groups already in the middle of the second and early third trimester followed by its dynamic increase in the manifestation of clinical signs of gestational complications. The level of vascular endothelial growth factor and neurospecific enolase in serum may be both an early prognostic marker characterizing the initial signs of the defection of trophoblast invasion and a prognostic transmitter that is detected long before the clinical manifestation of gestational complications and placental dysfunction.

Key words: local detachment of the placenta and chorion, placental dysfunction, neurospecific enolase, vascular endothelial growth factor.

Сведения об авторах

Римарчук Марианна Ивановна – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (067) 177-40-50. E-mail: mariyana@meta.ua

Макарчук Оксана Михайловна – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (050) 521-01-92. E-mail: o_makarchuk@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аналіз факторів ризику передчасного відшарування нормально розташованої плаценти / О.В. Кравченко, Л.М. Юр'єва // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2007. – С. 365–366.
 2. Загородня О.С. Нові аспекти патогенезу та прогнозування передчасного відшарування нормально розташованої плаценти: автореф. дис. канд. мед. наук. 14.01.01 / Загородня О.С. // Національний медичний ун-т ім. О.О. Богомольця. – К., 2008. – 18 с.
 3. Лакатош В.П. Гістологічні зміни плацент при передчасному їх відшаруванні та інших ускладненнях вагітності з огляду на спільні відмінні риси патогенезу / В.П. Лакатош, С.С. Леуш, І.Б. Венцківська, О.С. За-

городня, М.М. Мельник // Здоровье женщины. – 2008. – № 1. – С. 51–56.
 4. Шадлун Д.Р. Прогнозування та профілактика перинатальних втрат: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Д.Р. Шадлун // МОЗ України. Київ. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика. – К., 2002. – 36 с.
 5. Сопко Н.І. Рання діагностика плацентарної недостатності у вагітних жінок групи високого ризику та її клінічне значення: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Н.І. Сопко // Ін-т педіатрії, акушерства та гінекології АМН України. – К., 2003. – 34 с.
 6. Булик Т.С. Профілактика плацентарної дисфункції у вагітних з ожирінням з урахуванням генетичних

предиктив: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.01 / Т.С. Булик // Держ. мед. ун-т МОЗ України, Терноп. держ. мед. ун-т ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України. – 2013. – 21 с.
 7. Бесєдін В.М. Дослідження рівня гормонів фетоплацентарного комплексу в жінок із ризиком внутрішньо-утробного інфікування / В.М. Бесєдін, Т.В. Фартушок // Вісник наукових досліджень. – 2005. – № 2. – С. 42–43.
 8. Зайнуліна М.С. Маркери дисфункції ендотеліа і тромбофілії в діагностиці преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты / Зайнуліна М.С. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – № 2, т. LV. – С. 9–16.
 9. Физиология и патофизиология эндотелиа. В сб.: Дисфункция эндоте-

лия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. Н.Н. Петрищева // Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. – СПб. – 2003. – С. 4–38.
 10. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Головченко Ю.И., Трещинская М.А. // Cons. med.Ukr. – 2008. – 11. – С. 38–40.
 11. Xiao X.M., Li L.P. L-Arginine treatment for asymmetric fetal growth restriction. Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2005. – 88 (1). – 15–18.
 12. Rytlewski K., Olszanecki R., Lauterbach R. et al. Effects of oral L-arginine on the fetal condition and neonatal outcome in preeclampsia: a preliminary report. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. – 2006; 99 (2): 146–152.

Статья поступила в редакцию 12.03.2015