

УДК 618.3:616053.1+616!053.31:616.12009.861
DOI 10.11603/24116-4944.2017.1.7462

© О. Г. Бойчук, О. Г. Бойчук-Товста, І. Т. Кишакевич, М. І. Римарчук
Івано-Франківський національний медичний університет

СТАН СУДИННОГО ГОМЕОСТАЗУ В ЖІНОК ІЗ НЕПЛІДДЯМ ПІСЛЯ ВИКОРИСТАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Мета дослідження – встановити роль порушень судинної регуляції у виникненні перинатальних ускладнень у вагітних високого ризику.

Матеріали та методи. Обстежено 50 вагітних жінок після допоміжних репродуктивних технологій із непліддям гормонального генезу (основна група), 50 вагітних жінок після допоміжних репродуктивних технологій внаслідок трубно-перитонеального фактора непліддя (група порівняння) і 50 соматично здорових жінок із неіндукованою вагітністю (контрольна група) у терміні гестації 14–16 тижнів. Рівень гомоцистеїну визначено методом ферментативної циклічної реакції, за допомогою набору Diasyis (Німеччина) з використанням аналізатора Respons 920 (Німеччина) за методикою виробника. Вміст L-аргініну в крові визначено за допомогою фотометричного методу, в основу якого покладено реакцію L-нафтолу з гіпобромідним реактивом. Для кількісного визначення плацентарного фактора росту людини (PLGF) в зразках плазми крові використано імунохімічний метод з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA).

Результати дослідження та їх обговорення. Для визначення ролі порушень регуляції судинного гомеостазу у виникненні ускладнень вагітності в основній групі виділено 2 підгрупи: 1-ша – 9 жінок із суттєвими акушерськими й перинатальними порушеннями (викидні та завмерлі вагітності, преєклампсія тяжкого ступеня, декомпенсований дистрес плода), 2-га – 31 жінка без таких порушень. Встановлено, що вагітність після програм допоміжних репродуктивних технологій проходила з особливо тяжкими ускладненнями в тих жінок із непліддям гормонального генезу, в яких вже на початку вагітності формування і розвиток плаценти відбувались в умовах ендотеліальної дисфункції: негативної дії гомоцистеїну, порушень процесів ангиогенезу. Отже, ці фактори можуть бути ранніми прогностичними маркерами тяжких акушерських і перинатальних порушень при індукованій вагітності в жінок із непліддям різного генезу.

Висновок. В умовах гомеостатичного дисбалансу в даній категорії жінок порушення ендотелію та факторів судинної регуляції лежать в основі патогенезу репродуктивних, акушерських і перинатальних ускладнень, що є теоретичною передумовою для розробки патогенетично обґрунтованого комплексу профілактики й лікування, спрямованого на корекцію виявлених порушень.

Ключові слова: вагітність; допоміжні репродуктивні технології; печінка; акушерські ускладнення; ендотелій.

СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОГО ГОМЕОСТАЗА У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ ПОСЛЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Цель исследования – установить роль нарушенной сосудистой регуляции в возникновении перинатальных осложнений у беременных высокого риска.

Материалы и методы. Обследовано 50 беременных женщин после вспомогательных репродуктивных технологий с бесплодием гормонального генеза (основная группа), 50 беременных женщин после вспомогательных репродуктивных технологий в результате трубно-перитонеального фактора бесплодия (группа сравнения) и 50 соматически здоровых женщин с неиндуцированной беременностью (контрольная группа) в сроке гестации 14–16 недель. Уровень гомоцистеина определено методом ферментативной циклической реакции, с помощью набора Diasyis (Германия) с использованием анализатора Respons 920 (Германия) по методике производителя. Содержание L-аргинина в крови определено с помощью фотометрического метода, в основу которого положено реакцию L-нафтола с гипобромидным реактивом. Для количественного определения плацентарного фактора роста человека (PLGF) в образцах плазмы крови использовано иммунохимический метод с электрохемилуминесцентной детекцией (ECLIA).

Результаты исследования и их обсуждение. Для определения роли нарушений регуляции сосудистого гомеостаза в возникновении осложнений беременности в основной группе выделено 2 подгруппы: 1-я – 9 женщин с существенными акушерскими и перинатальными нарушениями (выкидыши и замершие беременности, преэклампсия тяжелой степени, декомпенсированный дистресс плода), 2-я – 31 женщина без таких нарушений. Установлено, что беременность после программ вспомогательных репродуктивных технологий проходила с особо тяжелыми осложнениями у тех женщин с бесплодием гормонального генеза, в которых уже в начале беременности формирование и развитие плаценты происходили в условиях эндотеліальной дисфункции: негативного воздействия гомоцистеина, нарушений процессов ангиогенеза. И так, эти факторы могут быть ранними прогностическими маркерами тяжелых акушерских и перинатальных нарушений при индуцированной беременности у женщин с бесплодием различного генеза.

Вывод. В условиях гомеостатического дисбаланса в данной категории женщин нарушение эндотеліа и факторов сосудистой регуляции лежат в основе патогенеза репродуктивных, акушерских и перинатальных осложнений, является теоретической предпосылкой для разработки патогенетически обоснованного комплекса профилактики и лечения, направленного на коррекцию выявленных нарушений.

Ключевые слова: беременность; вспомогательные репродуктивные технологии; печень; акушерские осложнения; эндотелій.

STATE OF VASCULAR HOMEOSTASIS IN WOMEN WITH INFERTILITY AFTER USING ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

The aim of the study – to establish the role of vascular disorders of regulation in the event of perinatal complications in pregnant women at high risk.

Materials and Methods. The study involved 50 pregnant women after assisted reproductive technologies with infertility hormonal origin (study group), 50 pregnant women after assisted reproductive technology because of tubal-peritoneal factor infertility (group) and 50 somatically healthy women with non-simulate pregnancy (control group) in the period of gestation 14–16 weeks. The level of homocysteine was determined by enzyme cyclic reaction, using a set Diasyis (Germany) using the analyzer Respons 920 (Germany) of manufacturer. Content L-arginine levels determined using photometric method, which is based on the reaction of L- with hipobromidnym naphthol reagent. For the quantitative determination of human placental growth factor (PLGF) in samples of blood plasma we used immunochemical method with electrochemiluminescent detection (ECLIA).

Results and Discussion. To determine the role of violations of the regulation of vascular homeostasis in the event of pregnancy complications in the study group 2 groups were allocated: group 1 – 9 women with essential obstetric and perinatal disorders (miscarriages and died of pregnancy, preeclampsia severe, decompensated fetal distress), group 2 – 31 women without such disorders. It was established that pregnancy after assisted reproductive technology programs held from particularly severe complications in women with infertility of hormonal origin, where early pregnancy placenta formation and development took place in conditions of endothelial dysfunction, negative impact homocysteine, disorders of angiogenesis processes. Consequently, these factors may be early prognostic markers of severe obstetric and perinatal disorders in pregnancy induced infertility in women of various origins.

Conclusions. In terms of homeostatic imbalance in this category of women abuse endothelium and vascular regulation factors underlying the pathogenesis of reproductive, obstetric and perinatal complications, which is the theoretical precondition for the development of complex pathogenesis reasonable prevention and treatment aimed at correcting violations.

Key words: pregnancy; assisted reproductive technologies; liver; obstetric complications; endothelium.

ВСТУП. Значущість проблеми перинатальних наслідків лікування безпліддя зростає, що обумовлено, з одного боку, незмінно високою часткою безплідних пар у популяції, а з іншого – все більшим поширенням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [1]. За різними даними, вагітність, яка настала в результаті застосування ДРТ, відноситься до категорії високого ризику і відрізняється підвищеною частотою мимовільного переривання та акушерських ускладнень [9]. Як відомо, ендотеліальна дисфункція є універсальним патогенетичним механізмом більшості захворювань, ендотелій не тільки регулює судинний тонус, але й бере участь у процесах атерогенезу, тромбоутворення, захисту цілісності судинної стінки. Крім того, ендотелій виробляє велику кількість біологічно активних речовин, які впливають на тонус та ангиогенез судин, регулюють гемостаз, адгезію і агрегацію тромбоцитів, імунну та протизапальну відповідь [5]. Процеси ангиогенезу в печінці тісно пов'язані з функціональною спроможністю ендотелію. Ендотеліальна дисфункція відіграє важливу роль і при розладах репродуктивної сфери, зокрема безплідді, звичному невиношуванні вагітності [2, 5]. Деякі автори навіть вважають її основою патогенезу таких станів. Серед численних факторів ендотеліального походження визнаним маркером ендотеліальної дисфункції є NO. Оксид азоту утворюється з L-аргініну під дією ферменту NO синтази (NOS). Саме системі L-аргінін – NO сучасне акушерство відводить провідну вазорегуляторну роль у період гестації [3, 11]. Особливе значення для розвитку судинної мережі плаценти та її нормального функціонування мають судинні фактори, що стимулюють проліферацію ендотеліальних клітин і підвищують їх життєздатність, до яких відноситься ендотеліальний фактор росту (VEGF), плацентарний фактор росту (PIGF) і фактор росту фібробластів (bFGF) [9]. Важливим фактором репродуктивних та акушерських порушень є гіпергомоцистеїнемія, яка призводить до пошкодження та активації ендотеліальних клітин, що значно підвищує ризик розвитку тромбозів. З іншого боку, гіпергомоцистеїнемія може супроводжуватися розвитком вторинних аутоімунних реакцій і сьогодні розглядається як одна з причин АФС. Гомоцистеїн індукуює апоптоз клітин трофобласта і значно знижує вироблення хоріонічного гонадотропіну, що

може бути причиною розвитку акушерських ускладнень, пов'язаних із порушенням імплантації [2].

З урахуванням сучасних уявлень про ендотеліальну дисфункцію як універсальний пусковий механізм репродуктивних порушень, ролі судинних змін у порушенні процесів плацентарної дисфункції, а також виявленої нами в жінок із безпліддям до ендотеліальної дисфункції [12], нами проведено дослідження в таких жінок рівня донатора NO – L-аргініну, фактора пошкоджуючого ендотелій – гомоцистеїну та фактора ангиогенезу – PIGF.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – встановити роль порушень судинної регуляції у виникненні перинатальних ускладнень у вагітних високого ризику.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Для оцінки стану судинної регуляції у вагітних жінок високого ризику, залежно від розвитку акушерських і перинатальних ускладнень, проведено дослідження відповідних показників: у 50 вагітних жінок після ДРТ із непліддям гормонального генезу (основна група), у 50 вагітних жінок після ДРТ, у яких домінував трубно-перитонеальний фактор непліддя (група порівняння), у 50 соматично здорових жінок із неіндукованою вагітністю (контрольна група) в терміні вагітності 14–16 тижнів. Вміст L-аргініну в крові визначено за допомогою фотометричного методу, в основу якого покладено реакцію L-нафтолу з гіпобромідним реактивом. Рівень гомоцистеїну визначено методом ферментативної циклічної реакції, за допомогою набору Diasyis (Німеччина) з використанням аналізатора Respons 920 (Німеччина) за методикою виробника. Для кількісного визначення плацентарного фактора росту людини (PLGF) в зразках плазми крові використано імунохімічний метод з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. За отриманими даними (табл. 1), у жінок основної групи спостерігалися суттєві зміни досліджуваних показників. Так, відмічалася достовірне щодо жінок контрольної групи зниження L-аргініну до (44,2±1,1) проти (52,6±1,4) ммоль/л ($p<0,05$) та підвищення гомоцистеїну.

При цьому виявлявся суттєво знижений рівень PIGF крові ((91,4±8,6) проти (132,4±11,5) пг/мл у жінок контрольної групи, $p<0,05$), що засвідчило порушення процесів ангиогенезу, яке, в свою чергу, негативно впливало на

Таблиця 1. Показники регуляції судинного гемостазу у вагітних високого ризику після допоміжних репродуктивних технологій

Показник	Група вагітних жінок		
	основна	порівняння	контрольна
L-аргінін, ммоль/л	(44,2±1,1) *	47,3±1,3	52,6±1,4
Гомоцистеїн, мкмоль/л	(6,9±0,30) *	6,2±0,36	5,8±0,33
PIGF крові, пг/мл	(91,4±8,6) *	118,8±9,5	132,4±11,5

Примітка. * – різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

розвиток і функціонування плаценти та обумовлювало виникнення ускладнень вагітності й порушення стану плода.

Для визначення ролі порушень регуляції судинного гомеостазу у виникненні ускладнень вагітності в основній групі виділено 2 підгрупи: 1-ша – 19 жінок із суттєвими акушерськими й перинатальними порушеннями (викидні та завмерлі вагітності, прееклампсія тяжкого ступеня, декомпенсований дистрес плода), 2-га – 31 жінка без таких порушень. Дослідженнями встановлено (табл. 2), що вагітність після програм ДРТ проходила з особливо важкими ускладненнями в тих, в яких вже на початку ва-

гітності формування і розвиток плаценти відбувались в умовах ендотеліальної дисфункції (зниження L-аргініну до $(39,8 \pm 2,0)$ проти $(45,8 \pm 1,6)$ ммоль/л у жінок без суттєвих порушень гестаційного процесу, $p < 0,05$), негативної дії гомоцистеїну (підвищення до $(7,4 \pm 0,44)$ проти $(6,4 \pm 0,36)$ мкмоль/л, $p < 0,05$), порушень процесів ангиогенезу (зниження PIGF крові $(70,5 \pm 11,9)$ проти $(103,7 \pm 9,8)$ пг/мл, $p < 0,05$). Отже, ці фактори можуть бути ранніми прогностичними маркерами тяжких акушерських і перинатальних порушень при індукованій вагітності в жінок із непліддям різного генезу.

Таблиця 2. Показники регуляції судинного гемостазу у вагітних після допоміжних репродуктивних технологій із непліддям залежно від виникнення перинатальних порушень

Показник	Група вагітних жінок	
	1-га група	2-га група
L-аргінін, ммоль/л	$(39,8 \pm 2,0)$ *	$(70,5 \pm 11,9)$ *
Гомоцистеїн, мкмоль/л	$(7,4 \pm 0,44)$ *	$(70,5 \pm 11,9)$ *
PIGF крові, пг/мл	$(70,5 \pm 11,9)$ *	$103,7 \pm 9,8$

Примітка. * – різниця достовірна щодо показника в жінок 2-ї групи ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ. Вагітність після програм ДРТ проходить з особливо важкими ускладненнями в тих жінок, в яких вже на початку гестації формування й розвиток плаценти відбуваються в умовах ендотеліальної дисфункції. Тобто ці фактори можуть бути ранніми прогностичними маркерами тяжких акушерських і перинатальних ускладнень у жінок із непліддям.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. В умовах гомеостатичного дисбалансу в даній категорії вагітних порушення ендотелію та факторів судинної регуляції лежать в основі патогенезу репродуктивних, акушерських і перинатальних ускладнень, що є передумовою для розробки патогенетично спрямованого комплексу профілактики та лікування таких ускладнень, спрямованого на корекцію виявлених порушень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Комиссарова Ю. В. Трубно-перитонеальное бесплодие: клиническое значение определения сосудисто-эндотелиального фактора роста в прогнозировании синдрома гиперстимуляции яичников / Ю. В. Комиссарова, Л. Н. Кузьмичев // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 4. – С. 50–54.
- Ермолов С. Ю. Дисфункция эндотелия печеночных гемокапилляров: оценка и коррекция гемодинамики в терапии хронических заболеваний печени / С. Ю. Ермолов, В. Г. Радченко, А. В. Шатров. – СПб., 2000. – 117 с.
- Матякубова С. А. Коррекция дисфункции эндотелия у женщин группы риска развития гестационной гипертензии / С. А. Матякубова // Архив внутренней медицины. – 2015. – № 3. – С. 26–29.
- Мурашко Л. Е. Содержание гомоцистеина, фолатов и витамина В₁₂ в крови беременных с преэклампсией /

Л. Е. Мурашко, Л. З. Файзуллин, Ф. С. Бадоева // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4. – С. 22–25.

5. Оценка состояния сосудистого эндотелия при различных акушерских патологиях / М. Пальцев, Л. Волкова, Е. Пальцева, О. Аляутдина // Врач. – 2011. – № 5. – С. 86–87.

6. Петрищев Н. Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Н. Н. Петрищев. – СПб. : ИИЦ ВМА, 2007. – 296 с.

7. Подольський В. В. Застосування сучасних допоміжних репродуктивних технологій та їх значення для вирішення питань репродуктивного здоров'я / В. В. Подольський, Н. І. Раковська, В. М. Бадюк // Здоровье женщины. – 2009. – № 40 (4). – С. 175–179.

8. Романенко Т. Г. Профилактика преэклампсии у беременных с патологией печени / Т. Г. Романенко,

Г. Н. Жалоба, О. В. Морозова // Здоровье женщины. – 2009. – № 3. – С. 74–76.

9. Рудакова Е. Б. Вспомогательные репродуктивные технологии. Проблемы потерь беременности / Е. Б. Рудакова, И. В. Бесман // Лечащий врач. – 2010. – № 3. – С. 46–48.

10. Decreased expressions of vascular endothelial growth factor and visfatin in the placental bed of pregnancies complicated by preeclampsia / S. C. Kim, J. K. Joo, D. S. Suh [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2012. – № 4 (38). – P. 665–673.

11. Endothelial dysfunction after pregnancy induced hypertension / A. C. Henriques, F. H. Carvalho, H. N. Feitosa [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2014. – № 3 (124). – P. 230–234.

12. Hon W. M. Nitric oxide in liver diseases / W. M. Hon, W. H. Lee, H. E. Khoo // Annals of the New York Academy of sciences. – 2002. – Vol. 962. – P. 278–295.

13. Panther E. Liver diseases in pregnancy / E. Panther, H. E. Blum // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2008. – № 133 (44). – P. 2283–2287.

REFERENCES

1. Komissarova, Yu.V., & Kuzmichev, L.N. (2010). Trubno-peritonealnoe besplodie: klinicheskoe znachenie opredeleniya sosudisto-endotelialnogo faktora rosta v prognozirovaniy sindroma giperstimulatsii yaichnikov [Tuboperitoneal infertility: clinical value of determination of vascular endothelial growth factor in the prediction of ovarian hyperstimulation syndrome]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 4, 50-54 [in Russian].

2. Ermolov, S.Yu., Radchenko, V.G., & Shatrov, A.V. (2000). *Dysfunktsiya endoteliiya pechenochnykh gemokapillarov: otsenka i korektsiya gemodynamiki v terapii khronicheskikh zabollevaniy pecheni* [Endothelial dysfunction of liver hemocapillars: evaluation and correction of hemodynamics in the treatment of chronic liver diseases]. Sankt-Peterburg [in Russian].

3. Matyakubova, S.A. (2015). Korrektsiya dysfunktsiy endoteliiya u zhenshchin gruppy riska razvitiya gestatsyonnoi gipertenzii [Correction of endothelial dysfunction in women at risk for gestational hypertension]. *Arkhiv vnutrennei meditsiny – Archive of Internal Medicine*, 3, 26-29 [in Russian].

4. Murashko, L.E., Faizullin, L.Z., & Badoeva, F.S. (2012). Soderzhanie gomotsysteina, frolatov i vitamina B12 v krovi beremennykh s preeklampsiey [Homocysteine, folate and vitamin B12 in the blood of pregnant women with pre-eclampsia]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 4, 22-25 [in Russian].

5. Paltsev, M., Volkova L., Paltseva, E., & Alyautdina O. (2011). Otsenka sostoyaniya sosudistogo endoteliiya pri razlichnykh akusherskikh patologiyakh [Assessment of the vascular endothelium at various obstetric pathologies]. *Vrach – Doctor*, 5, 86-87 [in Russian].

6. Petrishchev, N.N. (2003). *Dysfunktsiya endoteliiya. Prichiny, mekhanizmy, farmakologicheskaya korrektsiya* [Endothelial dysfunction. Causes, mechanisms and pharmacological correction]. Sankt-Peterburg [in Russian].

7. Podolskyi, V.V., Rakovska, N.I., & Badiuk V.M. (2009). Zastosuvannia suchasnykh dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii ta yikh znachennia dlia vyrishennia pytan reproduktyvnoho zdorovya [Modern assisted reproductive technology and their importance to the issues of reproductive health]. *Zdorovye zhenshchiny – Health of a Woman*, 40 (4), 175-179 [in Ukrainian].

8. Romanenko, T.G., Zhaloba, G.N., & Morozova, O.V. (2009). Profilaktika preeklampsii u beremennykh s patologiyei pecheni [Prevention of preeclampsia in pregnant women with liver disease]. *Zdorovye zhenshchiny – Health of a Woman*, 3, 74-76 [in Russian].

9. Rudakova, E.B., & Besman, I.V. (2010). Vspomogatelnie reproduktyvnye tekhnologii. Problemy poter beremennosti [Assisted reproductive technologies. Problems of pregnancy loss]. *Lechashchii vrach – Doctor in Charge*, 3, 46-48 [in Russian].

10. Kim, S.C., Joo, J.K., & Suh, D.S. (2012). Decreased expressions of vascular endothelial growth factor and visfatin in the placental bed of pregnancies complicated by preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 4 (38), 665-673.

11. Henriques, A.C., Carvalho, F.H., & Feitosa, H.N. (2014). Endothelial dysfunction after pregnancy-induced hypertension. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 3 (124), 230-234.

12. Hon, W. M., Lee, W. H., & Khoo, H. E. (2002). Nitric oxide in liver diseases. *Annals of the New York Academy of sciences*, 962, 278-295.

13. Panther, E., & Blum, H.E. (2008). Liver diseases in pregnancy. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 44 (133), 2283-2287.

Отримано 01.02.17