

18. Lonberg U., Damm P. Increase in maternal placental growth hormone during pregnancy and disappearance during parturition in normal and growth hormone-deficient pregnancies // American Journal of Obstetric and Gynecology. – 2013. – V. 1 – P. 188 – 192.
19. Nayak N.R., Giudice L.C. Comparative biology of the IGF System in endometrium, deciduas and placenta // Placenta. – 2013. – V.24. – P. 281 – 286.

УДК 618.10 - 22

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

КЛИМОВ В.А.

г. Луганск

Эндотелиальная дисфункция - патологическое состояние эндотелия, в основе которого лежит нарушение продукции эндотелиальных факторов, при котором он не в состоянии обеспечить гемореологический и иммуоинертный баланс крови, приводящий к нарушению функции систем и органов, а применительно к организму беременной – в первую очередь – комплексным нарушениям в системе мать – плацента – плод. В настоящее время доказанной является роль развития эндотелиальной дисфункции в патогенезе развития гестоза, фетоплацентарной недостаточности, привычного невынашивания беременности, внутриутробного инфицирования плода.

По скорости и времени секреции все эндотелиальные факторы можно разделить на 4 большие группы:

- факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток в базолатеральном направлении и в кровь (оксид азота, простоциклин);
- факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции (фактор Виллибранта, P – селектин, тканевой активатор плазминогена);
- факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелин – 1, ICAM – 1, VCAM – 1, E – селектин, PAI – 1);
- факторы, синтезирующиеся и накапливающиеся в эндотелии (тканевой фактор, t – PA), либо являющиеся мембранными белками (тромбомодулин, аннексин-V, рецептор протеина C).

Целью исследования явилось изучение особенностей течения эндотелиальной дисфункции в фетоплацентарном комплексе при осложненном течении беременности.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 1170 беременных в сроке беременности 22 – 40 недель. Основную группу составили 970 пациенток с осложненным течением беременности и эндотелиальной дисфункцией в фетоплацентарном комплексе. В зависимости от акушерской патологии они были распределены на 6 подгрупп: I подгруппа (150 пациенток) – беременные с фетоплацентарной недостаточностью; II подгруппа (160 пациенток) – беременные с гестозом; III подгруппа (150 пациенток) – беременные с невынашиванием беременности; IV подгруппа (200 пациенток) – беременные с экстрагенитальной патологией на фоне беременности; V подгруппа (150 пациенток) – беременные с внутриутробным инфицированием плода; VI подгруппа (160 пациенток) – беременные с иммуноконфликтной беременностью. В контрольную группу вошли 50 беременных того же срока гестации с физиологическим течением беременности.

Определение уровня цитокинов в сыворотке крови и околоплодных водах проводилось с помощью иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител фирмы «Протеиновый контур», Санкт – Петербург; эйкозаноидные медиаторы (лейкотриены B_4 , $C_4/D_4/E_4$, простагландины F_2 , E_2), эндотелиальные факторы (эндотелин – 1, простациклин, тромбоксан, фактор Виллибранта, тромбомодулин, фибронектин, аннексин V) и молекулы адгезии (VCAM-1, ICAM-1) исследовались в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител фирмы «British Amercham» (Великобритания) [10]. Все полученные результаты обработаны статистически с использованием программы Statistica, версия 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Патологически протекающая беременность характеризуется изменением продукции эндотелиальных факторов в фетоплацентарном комплексе. Направление нарушений функции эндотелия зависит от характера патологического процесса, степени его тяжести, срока беременности и длительности течения заболевания.

В соответствии с уровнем продукции эндотелиальных факторов в фетоплацентарном комплексе во время беременности целесообразно различать стимуляцию эндотелия, активацию эндотелия и эндотелиальную дисфункцию. Стимуляция эндотелия характеризуется увеличением уровня веществ, оказывающих стимулирующее влияние на эндотелий при уровне продукции эндотелиальных факторов, характерном для небеременных женщин репродуктивного возраста. Такими веществами являются: ангиотензин II, вазопрессин, натрийуретический пептид, адреналин и другие. Активация эндотелия характеризуется нарастанием в сыворотке крови эндотелиальных факторов, постоянно присутствующих в сыворотке крови (оксид азота, простациклин, тромбоксан) и факторов, накапливающихся в эндотелии и выделяющихся при его стимуляции (фактор Виллибранта) в сравнении с небеременными женщинами. Состояние стимуляции и активации эндотелия являются физиологическими для беременности. Стимуляция эндотелия характерна для первого триместра нормально протекающей беременности и обеспечивает физиологическое формирование сосудистой системы мать – плацента – плод. Активация эндотелия характерна для второго и третьего триместра беременности и обеспечивает компенсаторные механизмы, ответственные за гемореологический баланс в фетоплацентарном комплексе. Эндотелиальная дисфункция является патологическим состоянием во время беременности и лежит в основе многих осложнений гестационного процесса. Эндотелиальная дисфункция характеризуется изменением уровня продукции эндотелиальных факторов в фетоплацентарном комплексе в сравнении с физиологически протекающей беременностью. Основными признаками развития эндотелиальной дисфункции в фетоплацентарном комплексе являются: нарушение эндотелийзависимой вазодилатации (снижение синтеза простациклина, NO, брадикинина); повышение чувствительности сосудов к vasoактивным веществам; снижение тромборезистентных свойств сосудов (нарушение синтеза тромбомодулина, тканевого активатора плазминогена, гиперкоагуляция, ДВС); активация факторов воспаления (супероксидные радикалы, провоспалительные цитокины); дисрегуляция факторов роста (фактор роста плаценты, сосудисто – эндотелиальный фактор роста), повышение сосудистой проницаемости. Необходимо отметить, что эндотелиальная дисфункция в фетоплацентарном комплексе, лежащая в основе патогенеза многих осложнений гестационного процесса (гестоз, фетоплацентарная недостаточность, иммуноконфликтная беременность, внутриутробное инфицирование плода), имеет стадийный характер. Целесообразно различать стадию гиперактивации, стадию напряжения и стадию истощения. Для стадии гиперактивации характерно увеличение в сыворотке крови эндотелиальных факторов, постоянно присутствующих в сыворотке крови (оксид азота, простациклин, тромбоксан) и факторов, накапливающихся в эндотелии и выделяющихся при его стимуляции (фактор Виллибранта) в сравнении с беременными женщинами этого же срока гестации. Стадия напряжения диагностируется при увеличении в сыворотке крови факторов, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит однако резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелин – 1, ICAM – 1, VCAM – 1, E – селектин). Для эндотелиальной дисфункции в стадии истощения

характерно прогрессирующее увеличение мембранных белков эндотелия (тромбомодулин, аннексин V) на фоне снижения содержания факторов первых трех групп.

Независимо от вида осложнения беременности, эндотелиальная дисфункция в фетоплацентарном комплексе протекает в несколько этапов, которые взаимосвязаны между собой и обуславливают тяжесть течения патологического процесса. Необходимо обратить внимание, наиболее выраженные проявления нарушения функции эндотелия в системе мать – плацента – плод наблюдается при фетоплацентарной недостаточности, гестозе, антифосфолипидном синдроме и аутосенсбилизации к ХГЧ. Степень выраженности эндотелиальной дисфункции при экстрагенитальной патологии во время беременности обусловлен характером и степенью компенсации соматической патологии. Следует отметить ведущую роль нарушения функции эндотелия в системе мать – плацента – плод в патогенезе гематогенного внутриутробного инфицирования плода во время беременности.

Приведенные результаты и опубликованные ранее исследования позволили сформулировать концепцию патогенеза развития эндотелиальной дисфункции в фетоплацентарном комплексе при патологическом течении беременности (рисунок 1). Патогенетические основы развития эндотелиальной дисфункции в системе мать – плацента – плод закладываются в первом триместре беременности. Наличие и сочетание предрасполагающих факторов приводит к активации естественных киллеров эндометрия CD 56+, продукции симметричных антител и переходу на Th 1 тип иммунного ответа. Следствием изменения иммунного гомеостаза в зоне развивающегося плодного яйца является неполноценная первая и вторая волна инвазии трофобласта в стенку матки. Неполноценная инвазия ворсин трофобласта в стенку матки приводит к нарушению гестационной перестройки спиральных артерий, сохранению мышечного слоя, неполной замене его фибриноидом.

Это способствует сохранению способности спиральных артерий отвечать вазоконстрикцией на сосудосуживающие стимулы. Стойкая вазоконстрикция спиральных артерий приводит к локальной ишемии хориона и является пусковым моментом в развитии эндотелиальной дисфункции в фетоплацентарном комплексе, приводящей к нарушению функции плаценты. Эндотелиальная дисфункция в фетоплацентарном комплексе протекает стадийно. Целесообразно выделять стадию гиперактивации, стадию напряжения и стадию истощения. Локальная ишемия хориона приводит к развитию оксидантного стресса, активации тромбоцитов и выбросу вазоконстрикторных агентов. Развивается стадия гиперактивации эндотелиальной дисфункции. Присоединение локального ДВС – синдрома и стойкой вазоконстрикции характеризует стадию напряжения. Возникающие нарушения локального гемостаза приводит к тромбозу межворсинчатого пространства и стадии истощения эндотелиальной дисфункции. В результате происходит прогрессивное снижение маточно – плацентарного кровотока с напряжением, а в дальнейшем и истощением функциональных возможностей защитных систем в комплексе «мать – плацента – плод», что приводит к нарушению метаболической, трофической, гормональной функций плаценты.

Выводы

1. Физиологически протекающая беременность протекает на фоне стимуляции (I триместр) и активации функции эндотелия (II и III триместр).
2. Эндотелиальная дисфункция в фетоплацентарном комплексе является неспецифическим патогенетическим механизмом развития патологического течения беременности.
3. Нарушение функции эндотелия в системе мать – плацента – плод происходит стадийно. Целесообразно различать стадию гиперактивации, стадию напряжения и истощения.
4. Выявленные патогенетические механизмы являются основой для разработки методов дифференцированной коррекции эндотелиальной дисфункции в фетоплацентарном комплексе.