DOI: 10.38096/2181-5674.2020.4.00190

УДК: 611.665:(611.013.8)

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И БАЛАНС АНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

Исмаилова Саврнисса Султановна[1], Аюпова Фарида Мирзаевна[2]
1 - Андижанский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Андижан;
2 - Ташкентская медицинская академия, Республика Узбекистан, г. Ташкент

ҚОҒОНОК ПАРДАСИ МУДДАТДАН ОЛДИН ЁРИЛГАН ХОМИЛАДОРЛАРДА ЭНДОТЕЛИАЛ ДИСБАЛАНС ВА АНГИОГЕН САБАБЛАР БАЛАНСИ

Исмаилова Саврнисса Султановна[1], Аюпова Фарида Мирзаевна[2]
1 - Андижон давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Андижон ш.;
2 - Тошкент тиббиет академияси, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND THE BALANCE OF ANGIOGENIC FACTORS IN PREGNANT WOMEN WITH PREMATURE RUPTURE OF THE MEMBRANES

Ismailova Savrinissa Sultanovna[1], Ayupova Farida Mirzaevna[2]
1 - Andijan State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Andijan;
2 - Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: info@adti.uz

Аннотация. *Долзарблик. Муддатига етмаган ҳомиладорликни тиббий социал аҳамияти шундаки, чала туғилган чақалоқлар орасида перинатал ўлим кўрсаткичи юқори бўлиб, бу эса чала болалар парваришига ва чала туғилган чақалоқлар орсида ногиронликни даволашга сурункали патологияни олдини олишга иқтисодий харажатлар кўпайишига олиб келади. Мақсад. Плацентар етишмовчилиги бор ҳомиладорлар қонида эндотелиал дисфункция ва ангиоген статусни аҳамиятини ўрганиш. Материал ва усуллар. КСБК билан 80 нафар ҳомиладор гестация муддатини турли даврларида олинди ва плацентар бузилиш механизмини ўрганиш учун эндотелиал дисфукнция ва ангиоген статус ҳомиладорлар қонидан текшириш учун олинди. Натижалар. Айланиб юрган VEGFни 3 чи уч ойликда миқдорини тушиб кетишига сабаб, узоқ муддатли sVEGFR-1 ни гипер ишлаб чиқиши ва SVEGFR-1/ VEGFни комплексини ҳосил бўлишини ортиши ҳисобланади. Хулоса. 22-28 хафталик ҳомиладорликда аёллар қонида ангиоген статуси (VEGF ва sVEGFR-1 ни миқдори юқорилиги ва PIGF миқдорини пастлиги) 2 чи ва 3 чи уч ойликдаги плацентар бузилиш билан боғлиқ бўлиб бу ҳомила ўсишдан ортда қолиши синдроми ва КСБКга сабаб бўлади.*

Калит сўзлар. *Коғоноқ сувларини муддатдан олдин ёрилиши ҳомиладорлар ангиоген факторлар.*

Abstract. *Relevance. The medical and social significance of preterm pregnancy is determined by its high perinatal mortality of premature babies, the high labor and economic costs associated with their nursing, and also a significant share of these children among disabled people from childhood and patients with chronic pathology. Purpose. Study of the role of endothelial dysfunction and angiogenic blood status of pregnant women in the mechanisms of placental disorders. Materials and methods. An analysis of outcomes in 80 pregnant women with PRPO at different gestational periods was carried out in order to study the role of endothelial dysfunction and the angiogenic status of pregnant blood in the mechanisms of placental disorders. Results. The decrease in the level of circulating VEGF in the third trimester of gestation can be explained by prolonged overproduction of sVEGFR-1 and an increase in the formation of sVEGFR-1 / VEGF complexes. Output. The antiangiogenic blood status of pregnant women at 22-28 weeks of gestation (high levels of VEGF and sVEGFR-1, low level of PlGF) is associated with placental disorders in the II and III trimesters, the formation of fetal growth retardation syndrome leading to PRPO.*

Keywords. *Premature rupture of the membranes, pregnant, angiogenic factors.*

Актуальность. Медико-социальная значимость недонашивания беременности определяется ее высокой перинатальной смертностью недоношенных детей, большими трудовыми и экономическими затратами, связанными с их выхаживанием, а также значительной долей этих детей среди инвалидов с детства и больных с хронической патологией [1, 5]

Цель. Изучение роли эндотелиальной дисфункции и ангиогенного статуса крови беременных в механизмах плацентарных нарушений.

Материал и методы. Проведен анализ исходов у 80 беременных с ПРПО в разные сроки гестации с целью изучения роли эндотелиальной дисфункции и ангиогенного статуса крови беременных в механизмах плацентарных нарушений.

Результаты и обсуждение. В 22–27 и 28–34 недели гестации были исследованы содержание васкулярного эндотелиального фактора роста, плацентарного фактора роста, растворимые рецепторы-1 к васкулярному эндотелиальному фактору роста в крови беременных. Преобладание антиангиогенного состояния и высокий уровень эндотелина-1 (>1,8 пг/мл) в материнской крови во II триместре свидетельствовал о плацентарных нарушениях и эндотелиальной дисфункции, проявляясь в III триместре гестационными и перинатальными осложнениями. Перспективным подходом к эффективной терапии таких осложнений следует рассматривать прием дидрогестерона и низких доз ацетилсалициловой кислоты в I–II триместрах осложненной беременности. Ацетилсалициловая кислота уменьшает сократительную активность миометрия и вызывает вазодилатацию в области плацентарного ложа, подавляя пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, а дидрогестерон в свою очередь улучшает условия миграции трофобласта в I–II триместре гестации путем стимуляции роста и ремоделирования спиральных артерий матки, увеличивая экспрессию VEGF и его рецептора-2 (VEGFR-2) [5, 8].

Контроль составили женщины с физиологическим течением беременности, родов и послеродового периода, родившие здоровых доношенных детей (n=39).

У 63 (78,8%) беременных женщин с ПРПО в 28-34 недели гестации диагностировали СЗРП при предполагаемом весе плода ниже 10‰ для соответствующего гестационного срока по данным ультразвуковой фетометрии. Во всех случаях после рождения подтвержден диагноз маловесного для гестационного возраста плода при среднем весе этих новорожденных 2128±492 г в сроке гестации 35,3±2,7 недели (соответствует 8,6±1,2‰). В 17 (21,2%) случаях в основной группе вес новорожденных соответствовал гестационному возрасту (3607±411 г в сроке гестации 38,7±1,6 недели, что соответствует 78,5±5,5‰), но дети перенесли асфиксию интранатально.

Исследование содержания ангиогенных факторов в сыворотке крови беременных с ПРПО в 22–28 недели гестации показало увеличение уровней VEGF и sVEGFR-1 в 2,7 раза с одновременным снижением концентрации PlGF в 3,5 раза по сравнению с контролем.

Такой дисбаланс факторов роста в крови беременных с ПРПО соответствовал антиангиогенному статусу и свидетельствовал о развитии плаценты во II триместре гестации в условиях гипоксии, препятствующей трансформации спиральных артерий в маточно-плацентарные сосуды (табл. 1).

В III триместре беременности, напротив, у беременных с ПРПО на фоне нарастания гипоксии и снижения маточно-плацентарной перфузии концентрация циркулирующего в крови беременных VEGF была в 1,9 раза ниже (P<0,05), а уровень антиангиогенных рецепторов sVEGFR-1 в 1,7 раза выше (P>0,05), чем в контроле.

Падение уровня, циркулирующего VEGF в III триместре гестации можно объяснить длительной гиперпродукцией sVEGFR-1 и увеличением образования комплексов sVEGFR-1/VEGF, что согласуется с данными Munaut C. et al. (2008) и Bridges J.P. et al. (2009) [1, 4]. Рядом исследователей было установлено, что повышение уровня, циркулирующего VEGF связано с ростом концентрации ЭТ-1 в сыворотке крови, а последующее снижение экспрессии VEGF на фоне высокого содержания ЭТ-1 ассоциировано с повреждением эндотелия и развитием эндотелиальной дисфункции [4].

У беременных с ПРПО в 22–28 недели гестации регистрировали уровень ЭТ-1 в сыворотке крови в 1,3 раза выше, чем в контроле (P>0,05). Этот факт свидетельствует о возникновении эндотелиальной дисфункции у беременных основной группы уже во II триместре. Развитие дисфункции эндотелия у беременных с ПРПО на фоне падения уровня, циркулирующего VEGF, подтверждалось в III триместре гестации ростом концентрации ЭТ-1 в 1,7 раза в их крови по сравнению с контролем (P<0,05). Между концентрацией ЭТ-1, превосходящей 1,8 пг/мл во II триместре гестации, и последующим проявлением преэклампсии с СЗРП наблюдалась средняя степень корреляционной связи (r_s=0,61, p<0,001). Таким образом, высокий уровень ЭТ-1 рассматривался нами как прогностический признак преэклампсии легкой и тяжелой степени. Дисбаланс про- и антиангиогенных факторов роста и ЭТ-1 в сыворотке крови беременных основной группы во II–III триместрах отражал высокую активность разветвляющего и угнетение неразветвляющего ангиогенеза в плаценте, обусловливая плацентарную и эндотелиальную дисфункцию с клинической манифестацией СЗРП, преэклампсию, преждевременных родов, ПРПО, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.

Существование корреляционной зависимости сильной, средней и умеренной степени между факторами роста и ЭТ-1 в контрольной группе во II и III триместрах беременности подтверждало наличие патогенетических связей между плацентарным ангиогенезом и функциональным состоянием эндотелия (табл. 2).

Таблица 1. Содержание факторов роста и ЭТ-1 в сыворотке крови беременных в 22–28 и 30–34 недели гестации в исследуемых группах

Уровень ангиогенных факторов	Срок 22–28 недели гестации		Срок 30–34 недели гестации	
	Беременные с ПРПО (n=41)	Контроль (n=22)	Беременные с ПРПО (n=39)	Контроль (n=17)
VEGF, пг/мл	54,9 (28,0–69,9)**	20,0 (7,1–39,9)	28,0 (10,1–54,9)*	51,9 (45,9–69,9)
sVEGFR-1, пг/мл	2478,6 (2243,0–2587,4)*	919,6 (654,4–1421,3)	2064,4 (853,3–2396,3)	1246,9 (760,1–2120,2)
PlGF, пг/мл	69,5 (23,0–78,5)*	242,3 (225,3–252,3)	144,8 (105,9–201,8)	184,8 (83,9–216,9)
ЭТ-1, пг/мл	1,33 (0,69–1,84)	1,01 (0,79–1,2)	1,41 (0,86–1,63)*	0,82 (0,69–0,98)

Примечание: * - различия относительно показателей контроля значимы (* - P<0,05; *** - P<0,001)

Таблица 2. Показатели корреляционных связей между факторами роста и ЭТ-1 в сыворотке крови беременных в исследуемых группах в 22–28 и 30–34 недели гестации.

Корреляционная связь	Коэффициент корреляции, r_s			
	Срок 22–28 недели гестации		Срок 30–34 недели гестации	
	Беременные с ПРПО (n=41)	Контроль (n=22)	Беременные с ПРПО (n=39)	Контроль (n=17)
VEGF – PlGF	0,37*	–	0,36*	–
VEGF – ЭТ-1	–	0,52**	–	–0,7**
VEGF – sVEGFR-1	–	–0,67***	–	–0,74***
PlGF – sVEGFR-1	–0,54***	–0,57**	–0,58***	–0,5*
sVEGFR-1 – ЭТ-1	–	–0,73***	–	–

Примечание: * - различия относительно показателей контроля значимы (* - P<0,05; *** - P<0,001)

Инверсия корреляционной связи VEGF – ЭТ-1, отрицательная корреляция sVEGFR-1 – ЭТ-1 в контроле во II и III триместрах указывала на то, что повышение уровня ЭТ-1 во II триместре активирует плацентарный ангиогенез (рост VEGF, снижение sVEGFR-1). Этот факт подтверждается данными зарубежных исследователей об увеличении продукции VEGF под действием ЭТ-1. Однако в III триместре беременности корреляционные связи в контрольной группе показывали, что рост уровня ЭТ-1 сопровождался снижением концентрации VEGF в крови беременных, свидетельствуя лишь о минимуме проявлений эндотелиальной дисфункции при физиологической гестации [4, 6, 7].

У беременных с ПРПО зависимость между факторами роста, их растворимыми рецепторами и ЭТ-1 была выражена слабее по сравнению с контролем (2 корреляционные связи против 4 во II триместре, 2 связи против 3 в III триместре). Утрата корреляционных связей между про- и антиангиогенными факторами в крови беременных основной группы отражала нарушение плацентарного ангиогенеза. Выявленный в основной группе распад корреляций между факторами роста и ЭТ-1 свидетельствовал о переходе ангиогенеза в автономный режим и потере патогенетической связи между экспрессией факторов роста и функциональным состоянием эндотелия. В то же время в исследуемых группах не было выявлено значимых корреляций между PlGF и ЭТ-1.

Достоверно значимые изменения проангиогенных факторов (VEGF, PlGF) и антиангиогенных рецепторов sVEGFR-1 в крови беременных основной группы во II триместре позволяют рассматривать их в качестве прогностических маркеров плацентарных нарушений в 18–22 недели гестации.

Выводы. Антиангиогенный статус крови беременных женщин в сроки 22-28 недели гестации (высокий уровень VEGF и sVEGFR-1, низкий уровень PlGF) ассоциирован с плацентарными нарушениями во II и III триместрах, формированием синдрома задержки роста плода, приводящих к ПРПО.

Литература:

1. Абдуллаева Н.А. Цитокиновый дисбаланс в механизмах развития преждевременного излития околоплодных вод// Фундаментальные исследования. - 2011. - №2. - С. 23–26.
2. Айламазян Э.К., Павлов О.В., Сельков С.А. Роль иммунной системы фетоплацентарного комплекса в механизмах преждевременного прерывания беременности// Акуш. и гин. - 2004. - № 2.- С. 9-11.
3. Вурлеев В.А., Павлович С.В. Ангиогенез и ангиогенные факторы роста в регуляции репродук-

тивной системы у женщин// Проблемы репродукции. – 2009. - №5. – С. 6-13.
4. Венцковская И. Б. и др. Преждевременный разрыв плодных оболочек: новые генетические факторы и возможный патогенез их реализации //Здоровье женщины. – 2017. – №. 2. – С. 26-26.
5. Григорьева Е. Ю. и др. Динамика сывороточных уровней острофазовых белков как фактора пренатального прогноза внутриутробной инфекции новорожденных при пролонгировании беременности на сроке 24-33 нед с преждевременным разрывом плодных оболочек //Rossiiskii Vestnik Akushera-Ginekologa. – 2020. – Т. 20. – №. 3.
6. Гусейнова Г. Э., Ходжаева З. С. Клинико-анамнестические особенности женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек при преждевременных родах //Акушерство и гинекология. – 2019. – №. 8. – С. 54-62.
7. Кузнецова Н. Б. и др. Локальный цитокиновый профиль у женщин с преждевременными родами, обусловленными преждевременным разрывом плодных оболочек //Вестник Национального медико-хирургического Центра им. НИ Пирогова. – 2020. – Т. 15. – №. 1.
8. Радзинский В.Е., Костин И.Н. Преждевременные роды// Акушерство и гинекология. - 2009. - №4. - С. 16-18.
9. Ходжаева З. С. и др. Характеристика микробиоты влагалища у беременных с досрочным преждевременным разрывом плодных оболочек //Акушерство и гинекология. – 2019. – №. 12. – С. 64-72.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И БАЛАНС АНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

Исмаилова С.С., Аюпова Ф.М.

Аннотация. Актуальность. Медико-социальная значимость недонашивания беременности определяется ее высокой перинатальной смертностью недоношенных детей, большими трудовыми и экономическими затратами, связанными с их выхаживанием, а также значительной долей этих детей среди инвалидов с детства и больных с хронической патологией. Цель исследования. Изучение роли эндотелиальной дисфункции и ангиогенного статуса крови беременных в механизмах плацентарных нарушений. Материалы и методы. Проведен анализ исходов у 80 беременных с ПРПО в разные сроки гестации с целью изучения роли эндотелиальной дисфункции и ангиогенного статуса крови беременных в механизмах плацентарных нарушений. Результаты. Падение уровня, циркулирующего VEGF в III триместре гестации можно объяснить длительной гиперпродукцией sVEGFR-1 и увеличением образования комплексов sVEGFR-1/VEGF. Выводы. Антиангиогенный статус крови беременных женщин в сроки 22-28 недели гестации (высокий уровень VEGF и sVEGFR-1, низкий уровень PlGF) ассоциирован с плацентарными нарушениями во II и III триместрах, формированием синдрома задержки роста плода, приводящих к ПРПО.

Ключевые слова. Преждевременный разрыв плодных оболочек, беременные, ангиогенные факторы.