

Чермак // Тези доповідей IX конгресу світової Федерації Українського лікарського товариства. – Київ, 2012. – С. 133.

5. Aromatase and endometriosis / S. E. Bulun, Z. Fang, G. Imir [et al.] // *Semin. Reprod. Med.* – 2004. – Vol. 22. – P. 45-50.

6. Мовтаева Х. Р. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика эндометриоза : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.03.02, 14.01.01 / Х. Р. Мовтаева. – Москва, 2010. – 23 с.

7. Пат. №46489 Україна, МПК⁵ G01N 33/00. Спосіб кількісного визначення вмісту антигену в біологічних тканинах / Губіна-Вакулик Г. І., Сорокіна І. В., Марковський В. Д., Купріянова Л. С., Сидоренко Р. В. ; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. – № u200906730 ; заяв. 26.06.2009 ; опубл. 25.12.2009. – Бюл. № 24. – 2 с.

8. Дамиров М. М. Генитальный эндометриоз: взгляд практикующего врача: монография / М. М. Дамиров, О. Н. Олейникова, О. В. Майорова. – Москва: Бином, 2013. – 152 с.

9. Diagnostic immunohistochemistry / ed. D. J. Dabbs. – [Edinburgh] : Churchill Livingstone, 2006. – 848p.

10. Колесник А. В. Клинические аспекты сочетания аденомиоза и гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста / А. В. Колесник // *Здоровье женщины.* – 2013. – № 4. – С. 109-111.

11. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis / J. Donnez, P. Smoes, S. Gillerot [et al.] // *Hum. Reprod.* – 1998. – Vol. 13. – P. 1686-1690.

12. Vascular endothelial growth factor A and C gene expression in endometriosis / M. Takehara, M. Ueda, Y. Yamashita [et al.] // *Hum. Pathol.* – 2004. – Vol. 35, № 11. – P. 1369-1375.

УДК 57.084.1:616.617-003.7

Борзенко І.Б.

*аспірант кафедри акушерства та гінекології №2,
Харківський національний медичний університет, Україна*

Коньков Д.Г.

*доктор медичних наук, професор кафедри акушерства та гінекології,
Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова, Україна*

Лазуренко В.В.

*доктор медичних наук, професор
завідувач кафедри акушерства та гінекології №2,
Харківський національний медичний університет, Україна*

Білий Є.Є.

*аспірант кафедри акушерства та гінекології №2,
Харківський національний медичний університет, Україна*

РОЛЬ МАРКЕРІВ ГЕСТАЦІЙНОЇ ЕНДОТЕЛІОПАТІЇ В РОЗВИТКУ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

Borzenko I.B.

*graduate student of department of obstetrics and gynecology №2,
Kharkiv national medical university, Ukraine*

Konkov D.G.

*PhD, MD, professor of Department of Obstetrics and Gynecology,
Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University*

Lazurenko V.V.

*PhD, MD, professor, head of department of obstetrics and gynecology №2,
Kharkiv national medical university, Ukraine*

Bilyi Y.Y.

*graduate student of department of obstetrics and gynecology №2,
Kharkiv national medical university, Ukraine*

THE ROLE OF MARKERS OF GESTATIC ENDOTHELIOPATHY IN PLACENTARY DYSFUNCTION DEVELOPMENT

Анотація: Мета дослідження визначити роль маркерів гестаційної ендотеліопатії для ранньої діагностики плацентарної дисфункції. Проведено обстеження 70 вагітних із гестаційною ендотеліопатією (основна група) та 30 жінок із фізіологічним перебігом гестації. Основна група була розділена на групи вагітних жінок із плацентарною дисфункцією (n= 40) та клінічно-маніфестовану форму гестаційної ендотеліопатії - преєклампсію (n= 30).

Визначено, що гестаційна ендотеліопатія призводить до розвитку плацентарної дисфункції та синдрому затримки росту плода у вагітних жінок. Предикторами плацентарної дисфункції можна вважати зміни концентрації молекул клітинної адгезії (sVCAM-1) та тромбоспондину, а зсуви у вмісті sPECAM-1

та тромбомодуліну — предиктором затримки росту плода, що може бути використано в акушерській практиці

Abstract: The purpose of the study was to determine the role of markers of gestational endotheliopathy for early diagnosis of placental dysfunction. A survey was conducted on 70 pregnant women with gestational endotheliopathy (main group) and 30 women with physiological gestational progression. The main group was divided into groups of pregnant women with placental dysfunction (n = 40) and a clinically manifested form of gestational endotheliopathy - preeclampsia (n = 30).

It has been determined that gestational endotheliopathy leads to the development of placental dysfunction and fetal growth retardation syndrome in pregnant women. Predictors of placental dysfunction include changes in the concentration of cellular adhesion molecules (sVCAM-1) and thrombopondin, and shifts in the contents of sPECAM-1 and thrombomodulin, a predictor of fetal growth retardation that may be used in obstetric practice

Ключові слова: плацентарна дисфункція, гестаційна ендотеліопатія, затримка росту плода.

Key words: placental dysfunction, gestational endotheliopathy, delayed fetal growth.

Найважливішою проблемою сучасних акушерства та перинатології є плацентарна дисфункція (ПД) - патофізіологічний феномен, що веде до порушення здатності плаценти підтримувати адекватний й достатній метаболізм між матір'ю та плодом. Результатом даного ускладнення є несприятливий перинатальний наслідок, переважно у вигляді затримки росту плода (ЗРП), постгіпоксичних захворювань у новонароджених або їх поєднання. Незважаючи на велику кількість інформації про ПД, питання патогенезу, діагностики та вибору оптимальної акушерської тактики для поліпшення перинатальних наслідків, до теперішнього часу залишаються без чіткої відповіді [1].

Прогнозування та рання діагностика порушень у системі мати-плацента-плід дозволяють виділяти вагітних високого перинатального ризику в максимально ранні терміни і своєчасно вживати превентивно-лікувальні заходи, що є запорукою успішного результату вагітності, оскільки клінічні прояви плацентарної дисфункції достатньо швидко прогресують до ЗРП, обумовлюють ускладнення вагітності, що стає основною причиною перинатальної захворюваності у плода.

Сучасні уявлення про патогенез ПД засновані на вивченні процесів формування та розвитку плаценти, при цьому важлива роль у морфофункціональному становленні фетоплацентарної системи відводиться оптимальному впливу факторів ендотеліального походження, що викриває їх значення для оптимальної діагностики плацентарної недостатності [2,3].

Виходячи з того, що головною складовою перинатальних ускладнень плацентарного генезу є порушення функціональності ендотелію, у зв'язку з чим судинні проблеми та їх індикатор — материнсько-плацентарно-плодовий кровоплин — стають провідними в клінічній картині вищевказаних ускладнень вагітності. Вивчення механізмів формування плацентарної дисфункції ендотеліального походження для ранньої діагностики ПД є досить актуальним.

Мета дослідження - визначити роль маркерів гестаційної ендотеліопатії для ранньої діагностики плацентарної дисфункції.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження було виконане в період з 2014р по 2018р та проводилося на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології №2 Харківського

національного медичного університету — Харківському регіональному перинатальному центрі.

Клінічні та лабораторно-інструментальні методи дослідження включали проспективне обстеження 100 вагітних жінок, які були розподілені на основну групу (вагітні із гестаційною ендотеліопатією) (n= 70) та групу контролю (n= 30). Основна група була розділена на групи вагітних жінок із плацентарною дисфункцією (n= 40) та клінічно-маніфестовану форму гестаційної ендотеліопатії - преєклампсію (n= 30). Контрольну групу склали вагітні із фізіологічним перебігом гестації. Формування груп спостереження здійснювалося методами суцільного і вибіркового аналізу. Поряд зі збором анамнестичних відомостей, акушерським та загально-клінічним дослідженнями проводилося дослідження показників сироваткових концентрацій розчинних форм молекул клітинної адгезії (sPECAM та sVCAM), тромбоспондину (ТС), тромбомодуліну (ТМ), спостереження за станом плода з використанням ультразвукового сканування, доплерометричного дослідження матково-плацентарно-плодового-кровообігу. Формування групи «плацентарна дисфункція» передбачало використання таких критеріїв включення, як порушення гемодинаміки в судинах матково-плацентарно-плодового комплексу за даними доплерометрії; асиметрична або симетрична форма ЗРП; незадовільні показники біофізичного профілю плода: невідповідність ступеня зрілості плаценти гестаційному терміну, зміни характеру серцевої діяльності, дихальних рухів, тону плода, рухової активності плода, наявність ареактивного нестрессового тесту, маловоддя [4].

Сироваткові рівні тромбоспондину, тромбомодуліну розчинних форм молекули адгезії судинного ендотелію 1 типу (sVCAM-1) та тромбоцитарно-ендотеліальної молекули адгезії 1 типу (sPECAM-1) були виміряні імуноферментним методом з використанням набору «BIOMEDICA» (Німеччина). Імуноферментний аналіз (ELISA) виконувався на стриповому імуноферментному аналізаторі «Humareader single» (Німеччина) при довжині хвилі 450 нм та диференціальним фільтром 630 нм.

Ультразвукові дослідження (УЗД) фетоплацентарного комплексу проводили за допомогою сканерів, що працювали у реальному

масштабі часу за принципом сірої шкали. УЗД виконували за допомогою ультразвукової системи HDI 4000 (№4703-0037-01 Rev C 2002 (Philips Ultrasound P.O. Box 3003 Bothell WA98041 - 3003 USA)) з використанням конвексного трансдюсера з частотою 5 МГц. Допплерометричні дослідження матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровоплину проводили у режимі, який дозволяв здійснювати кольорове доплерівське картування кровоплину та одночасну реєстрацію доплерограм.

Варіаційно-статистична обробка результатів дослідження була виконана за допомогою програми Statistica 10 з визначенням основних варіаційних показників: середні величини (M), середні похибки (m), середньоквадратичні відхилення (p). Достовірність отриманих результатів визначалась за допомогою критерію Ст'юдента.

Результати дослідження та їх обговорення.

У всіх клінічних групах проспективного дослідження вік пацієток коливався від 25 до 40 років, в середньому склавши, відповідно $31,0 \pm 4,3$ років в основній групі та $29,0 \pm 3,9$ років у вагітних контрольної групи. У групі вагітних із плацентарною дисфункцією переважна кількість обстежуваних (77,1%) народжували вперше, лише 16 пацієток (22,9%) народжували повторно. У контрольній групі спостерігалась подібна тенденція поміж жінками які народжували вперше 73,3% та повторно - 26,7%.

За результатами доплерометричного дослідження вагітних, які мали клінічну маніфестацію ПД у вигляді СЗРП, було встановлено достовірне підвищення показників відношення різниці максимальної систолічної та кінцевої діастолічної швидкості кровоплину до їх середньої величини у артерії пуповини (ПІ $1,36 \pm 0,11$) у порівнянні з вагітними жінками із фізіологічним перебігом гестації з контрольної групи (ПІ $1,02 \pm 0,11$) ($p < 0,05$).

Результати отриманих лабораторних досліджень свідчили про те, що розвиток плацентарної дисфункції на фоні гестаційної ендотеліопатії супроводжувався підвищенням у сироватці крові рівня тромбогенних субстанцій - тромбоспондину та молекул міжклітинної адгезії. Як відомо, тромбоспондин є одним з антагоністів оксиду азоту у впливі його на структуру судинної стінки та її тромбогену активність. ТС - глікопротеїд, який не тільки виробляється ендотелієм судин, але знаходиться й у тромбоцитах. ТС утворює комплекси з колагеном, гепарином, є сильним агрегуючим фактором, опосередкує адгезію тромбоцитів до субендотелію [5].

Концентрація у сироватці крові тромбоспондину у пацієток із ПД зростав у 2,3 рази в порівнянні із показниками у вагітних жінок з групи контролю ($p < 0,05$). Також, відзначалося достовірне збільшення ТС у сироватці крові пацієток з ЗРП ($3,44 \pm 0,40$ пг/мл) й відносно результату у жінок із доклінічно-значимою формою ПД ($p < 0,05$). Проте у дослідженні Сергеевої О.М. [2018] було вказано на те, що рівень

тромбоспондину у вагітних із помірно преєклампсією збільшувався в 1,75 рази порівняно із жінками що мали фізіологічний перебіг вагітності [6].

Тромбомодулін (ТМ) — маркер стану ендотелія, в нормі пов'язан з мембраною ендотеліоцитів та майже відсутній в циркулюючій крові. Його підвищення вказує на дисфункцію і порушення ролі ендотелія в підтримці судинного гомеостазу. Дослідження у сироватці крові тромбомодуліна, вказувало, що при ПД на тлі гестаційної ендотеліопатії, відзначалося зростання ТМ відносно результатів вагітних жінок із нормальним перебігом гестації. Статистично-вірогідна відмінність ($p < 0,05$) була відзначена у пацієток у котрих був діагностований СЗРП, як проти жінок які мали фізіологічний перебіг гестаційного процесу, так й вагітних жінок, які не мали клінічної маніфестації ПД.

Поряд з оцінкою змісту основних вазоконстрикторів та вазодилаторів, про функціональний стан судинного ендотелію дозволяє судити визначення рівня розчинних молекул міжклітинної адгезії. Зміни в змісті розчинних форм молекул міжклітинної адгезії в периферичній крові, з одного боку, відображають рівень їх експресії клітинами ендотелію, з іншого — вказують на особливий механізм активації клітин, опосередкований взаємодією даних молекул з відповідними лігандами на ендотелії. Активоване під впливом певних чинників ендотелій підсилює експресію молекул адгезії, таких як селектини, судинні молекули адгезії, молекули міжклітинної адгезії [7]

Підтвердженням вищевказаного можуть бути наші власні результати про підвищення рівня розчинних форм судинних молекул клітинної адгезії І (sVCAM-1) до $1635,75 \pm 160,57$ нг/мл в сироватці крові при ПД, що була ускладнена синдромом затримки росту плода, відносно до аналогічних показників при фізіологічній вагітності - $790,50 \pm 74,80$ нг/мл та доназологічній плацентарній недостатності - $1031,75 \pm 122,32$ нг/мл ($p < 0,05$).

За результатами дослідження Садековой О.Н. с соавт. [2012] у ранні терміни вагітності було виявлено підвищення в 1,2 рази концентрації розчинної міжклітинної молекули адгезії sPECAM-1 і зниження в 1,3 рази вмісту судинної молекули адгезії sVCAM-1 ($p = 0,015$ та $p = 0,023$ відповідно). Розчинні форми мембранних рецепторів поряд з мембранними антигенами є посередниками лейкоцитарно-ендотеліальних взаємодій, а порушення їх рівноважного вмісту в біологічних рідинах організму призводить до модуляції міжклітинної інформаційного обміну. Зниження рівня sVCAM-1 в групі з ранніми репродуктивними втратами може свідчити про порушення процесу придбання трофобластом фенотипу ендотеліальних клітин. У процесі нормальної плацентарної та перебудови маткових судин відбувається перемикання експресії трофобластом інтегринів, що забезпечують взаємодію з компонентами базальної мембрани, на молекули адгезії, характерні для ендотеліальних клітин (sVCAM-1,

sPECAM-1), що сприяють взаємодії з материнським колагеном, фібронектином та ламініном. Оскільки основним джерелом розчинних форм судинної молекули адгезії в ранні терміни вагітності є матково-плацентарний басейн, де відбуваються ключові події, опосередковані судинним компонентом, знижений рівень sVCAM-1 в циркуляції свідчить про порушення процесів придбання трофобластом фенотипу ендотеліальних клітин, що обумовлює неповноцінність інвазії та ремоделювання судинної стінки [8].

sVCAM-1 функціонує як трансмембранний рецептор на ендотелії. Збільшення концентрації VCAM-1, можливо, відображає збільшення експресії цієї молекули на поверхні ендотеліальних клітин. Експресія sVCAM-1 в клітинах регулюється за рахунок множинних впливів, таких як зміни концентрації про- та протизапальних цитокінів. sVCAM-1 мав важливе значення для міграції лейкоцитів в ділянки запалення, опосередковує адгезію лімфоцитів, моноцитів і еозинофілів на ендотелій. Існують дослідження про підвищений рівень VCAM-1 в плазмі вагітних жінок, у яких згодом розвинулася преєклампсія, за 3-15 тижнів раніше до появи клінічних симптомів. За результатами досліджень концентрація sVCAM-1 значно зростає у вагітних з важкою преєклампсією навіть у порівнянні з преєклампсією середнього ступеня тяжкості [7].

sPECAM-1 є ефективною сигнальною молекулою механочутливості ендотеліальної клітинної відповіді на зміну кровонаповнення судин (напряга зсуву). Значний прогрес, був також досягнутий, в розумінні потенційної ролі sPECAM-1 в патогенезі акушерської патології (достовірно збільшення sPECAM-1 при гестаційній гіпертензії, ПЕ). Безпосередню причину подібної динаміки sPECAM-1 пов'язують із неадекватною інвазією трофобласта та порушенням ремоделювання спіральних артерій, зменшенням матково-плацентарної перфузії, що призводить до збільшення материнської та перинатальної смертності. Схожі порушення в спіральних артеріях були зареєстровані у жінок з плацентарною дисфункцією та спонтанних абортах при відсутності ПЕ [8,9]. У нашому проспективному дослідженні ми віднайшли вірогідну різницю між сироватковою концентрацією розчинної форми тромбоцитарно-ендотеліальних молекул клітинної адгезії 1 типу у жінок з фізіологічним перебігом вагітності та пацієнтками із маніфестацією плацентарної дисфункції у вигляді синдрому затримки росту плода ($p < 0,05$). Проте, не було відзначена статистично-вірогідна різниця ($p > 0,05$) між сироватковими показниками sPECAM-1 між жінками які мали ускладнену ЗРП плацентарну дисфункцію ($67,9 \pm 7,0$ нг/мл) та тими, у кого була діагностована неманіфестована ПД ($77,5 \pm 5,7$ нг/мл). Проте, ми віднайшли вірогідну різницю між сироватковою концентрацією sPECAM-1 у респонденток з фізіологічною вагітністю та пацієнтками із маніфестацією плацентарної дисфункції у вигляді синдрому затримки росту плода ($p < 0,05$).

Таким чином, порушення механізмів вивільнення секреторних форм молекул адгезії може відображати формування патологічних ланок, які полягають в порушенні інформаційного обміну на рівні міжклітинної кооперації, гіперактивації ендотелію і неповної інвазії цитотрофобласта в спіральні артерії. Ми розглядаємо зростання концентрації sVCAM-1 при одночасному достовірному зниженні sPECAM-1 при плацентарній дисфункції як доказ ендотеліальної дисфункції, що може бути корисним для стратифікації ризику маніфестації перинатальної патології плацентарного генезу — затримки росту плода.

Висновки: 1. Гестаційна ендотеліопатія призводить до розвитку плацентарної дисфункції та синдрому затримки росту плода у вагітних жінок.

2. Предикторами плацентарної дисфункції можна вважати зміни концентрації молекул клітинної адгезії (sVCAM-1) та тромбоспондину, а зсуви у вмісті sPECAM-1 та тромбомодуліну — предиктором затримки росту плода, що може бути використано в акушерській практиці

Література

1. Placental insufficiency is a leading cause of preterm labor. Terry K. Morgan. NeoReviews 2014;15:e518-25.
2. Signal transduction in trophoblast invasion /J.S. Fitzgerald, S. Busch, T. Wengenmayer et al. //Chem. Immun. Allergy. – 2005. – V. 88. – P. 181-199.
3. Transcriptional activation of placental growth factor by the forkhead/winged helix transcription factor FoxD1 /H. Zhang, R. Palmer, X. Gao et al. //Curr. Biol. – 2003. – V. 13, N 18. – P. 1625-1629.
4. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии -МЕДпресс-информ, 2009.- С.112-136.
5. Maternal serum thrombospondin-1 is significantly altered in cases with established preeclampsia. İpek Ulu, Yasemin Çekmez, Şule Yıldırım Köpük, et al. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2018;22:1-4.
6. Сергеева О.Н. Значение дисфункции эндотелия в патогенезе преэклампсии и возможности ее медикаментозной коррекции: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / О.Н. Сергеева – Саратов, 2018. – 128 с.
7. Коньков Д.Г. Роль молекул клеточной адгезии в клинической манифестации гестационной эндотелиопатии / Д. Г. Коньков // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України . – 2013. – С.199-203.
8. Садекова О. Н., Князева И. П., Яровая Е. Б. Радзинский В. Е., Демидова Е. М., Самоходская Л. М., Ткачук В. А. Роль системных нарушений в формировании гестационных осложнений и их генетическая составляющая. Акушерство и гинекология. 2012; 4/2: 21–28.
9. Soluble forms of cell surface adhesion molecules in preeclampsia / О. I. Stepanova, N. V. Amanova, T. U. Lvova et al. // 14th International Congress of Immunology in Kobe, Japan. - 2010. - P.1181.