

© Т.А. Патсаев

Республиканский научно-исследовательский центр охраны здоровья матери и ребенка, г.Алматы, Республика Казахстан

СОДЕРЖАНИЕ СОСУДИСТО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА В ДИНАМИКЕ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

■ Проведено исследование содержания сосудисто-эндотелиального фактора роста в динамике физиологической и осложненной преэклампсией беременности. Выявлена неадекватная продукция сосудисто-эндотелиального фактора роста при преэклампсии с начала II триместра беременности.

■ **Ключевые слова:** преэклампсия; сосудисто-эндотелиальный фактор роста

Преэклампсия – патология беременности, нередко приводящая к развитию тяжелых осложнений как у матери, так и у плода. Реальный путь снижения частоты преэклампсии – прогнозирование, ранняя диагностика и профилактика этого осложнения беременности. Поэтому в настоящее время актуальной задачей акушерства является разработка четких методических подходов к формированию группы высокого риска развития преэклампсии и снижения частоты тяжелых форм [1].

В основе патогенеза преэклампсии лежит нарушение нормального процесса инвазии цитотрофобласта в стенку спиральных артерий матки [2, 3]. Отсутствие трансформации мышечного слоя спиральных артерий миометрия способствует возникновению системного сосудистого спазма. Эти изменения приводят к нарушениям центральной и региональной гемодинамики, что клинически проявляется общеизвестными симптомами преэклампсии.

Цель исследования: определение содержания сосудисто-эндотелиального фактора роста в сыворотке крови пациенток с физиологическим течением беременности и при беременности, осложненной преэклампсией.

Материал и методы исследования

В динамике беременности нами обследовано 168 пациенток группы риска по развитию преэклампсии, из них у 124 беременность осложнилась развитием преэклампсии, они составили основную группу. У 44 пациенток беременность протекала без симптомов преэклампсии, они составили группу сравнения. Группой контроля служили 46 соматически здоровых пациенток с физиологическим течением гестации.

Средний возраст обследованных пациенток с преэклампсией составил $27,5 \pm 4,9$ лет, в группе беременных с физиологическим течением беременности – $26,4 \pm 4,1$ лет. Первородящих было 80 (64,5 %), из них первородящих старше 30 лет – 14 (11,3 %), повторнородящих – 44 (35,5 %).

При изучении анамнестических данных установлено, что аборты в прошлом имели 59 (47,5 %) пациенток основной группы, преэклампсию различной степени перенесли при предыдущей беременности 23 (18,5 %) пациентки.

Изучение экстрагенитальной патологии у пациенток исследованных групп показало, что наиболее часто встречаемыми были хронические воспалительные заболевания мочевыводящих путей – пиелонефрит, гломерулонефрит – 76 (61,3 %). Второй по частоте патологией была анемия, которая встречалась в основной группе у 60 (48,4 %) пациенток. Артериальную гипертензию до беременности имели 24 (19,3 %) пациентки основной группы, ожирение различной степени – 28 (22,5 %).

Определение содержания сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) проводили в сроки беременности 16–18, 28–30 и 33–38 недель иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы «Cytimmune sciencies, inc» (США).

Содержание сосудисто-эндотелиального фактора роста, пг/мл

Срок гестации	Основная группа (n = 124)	Сравнительная группа (n = 44)	Контрольная группа (n = 46)
16–18 недель	8,43 ± 1,27*,**	34,49 ± 2,91*	36,69 ± 4,02**
28–30 недель	12,58 ± 3,7*,**	52,12 ± 4,21*	59,74 ± 4,6**
33–38 недель	26,34 ± 5,46*,**	136,45 ± 12,26*	163,28 ± 2,04**

*,** – достоверные различия между группами (p < 0,001)

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием системы графической статистики «Statgrafics». Различия между сравниваемыми величинами признавали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

При определении содержания сосудисто-эндотелиального фактора роста у пациенток исследованных групп были получены следующие результаты (таблица).

В динамике физиологически протекающей беременности уровень сосудисто-эндотелиального фактора роста нарастал, составляя в 16–18 недель 36,69 ± 4,02 пг/мл, в 28–30 недель – 59,74 ± 4,6 пг/мл и в 33–38 недель – 163,28 ± 2,04 пг/мл. Нарастание уровня сосудисто-эндотелиального фактора роста при физиологической беременности свидетельствовало о вовлечении данного фактора роста в процесс развития сосудов плаценты: система плацентарных факторов роста, одним из которых является сосудисто-эндотелиальный фактор роста, регулирует рост и функцию сосудов плаценты. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста является стимулятором ангиогенеза и повышает проницаемость сосудов внутри плацентарного ложа. Кроме того, сосудисто-эндотелиальный фактор роста посредством паракринного механизма действия регулирует дифференцировку, пролиферацию и инвазию клеток цитотрофобласта во время плацентации.

В группе пациенток, беременность которых осложнилась развитием преэклампсии, отмечалась неадекватная продукция сосудисто-эндотелиального фактора роста, начиная с 16–18 недель гестации. В этой группе беременных отмечалось нарушение продукции сосудисто-эндотелиального фактора роста с начала II триместра беременности, характеризующееся достоверно более низкими значениями его показателей за время всего периода беременности. Уровень исследуемого фактора оставался сниженным в течение всего периода гестации, достоверно отличаясь от группы контроля ($p < 0,001$) и от группы сравнения ($p < 0,001$).

Уровень содержания сосудисто-эндотелиального фактора роста в крови пациенток сравнительной группы также был снижен по сравнению

с группой контроля, но различия были статистически недостоверны.

В течение I триместра беременности в спиральных артериях матки происходят изменения, чрезвычайно важные для развития нормальной беременности. Якоробразные ворсины прорастают в спиральные артериолы, клетки эндотелия материнских сосудов умирают, замещаясь клетками фетального трофобласта. Эти клетки экспрессируют фенотип эндотелиоцитов и берут на себя их функцию. В это же время спиральные артериолы регрессируют при нормальной беременности, что приводит к высокой проницаемости сосудов низкого давления в плацентарном ложе. К 8–10-й неделе беременности наступает I волна инвазии цитотрофобласта в плацентарное ложе, которая в течение 8–12 недель распространяется на эндометриальные сегменты спиральных артерий. II волна инвазии трофобласта, наступающая в 16–18 недель, приводит к проникновению вневорсинчатого цитотрофобласта в проксимальном направлении, против тока крови – в миометриальные сегменты спиральных артерий матки. Мышечные и эластические элементы их стенок разрушаются и замещаются фибриноидом, просвет спиральных артерий резко расширяется, а сами они трансформируются в маточно-плацентарные артерии, принимая вид неравномерно расширенных трубок [2]. Этот процесс обуславливает формирование постоянного маточно-плацентарного кровотока, адекватного потребностям плода. В III триместре беременности в области плацентарного ложа насчитывается 100–120 маточно-плацентарных артерий с эктазированными устьями, из которых артериальная кровь матери поступает в межворсинчатое пространство плаценты.

Активированные эндотелиоциты образуют новые кровеносные сосуды двумя путями. Они либо распространяются вдоль существующих сосудов в новом направлении, либо прорастают внутри существующих сосудов, образуя развилки. Этот процесс требует тонкой клеточной регуляции, так как эндотелиоциты, потерявшие между собой контакт или обнаруживающие друг друга в несоответствующих условиях, подвергаются программированной клеточной гибели – апоптозу [4]. Сигнальным механизмом, посредством которого регулируется пролиферация, миграция и инвазия клеток цитотрофобласта, является система эндо-

телиальных факторов роста, одним из которых является сосудисто-эндотелиальный фактор роста [5]. Данный полипептид повышает митотическую активность в клетках эндотелия и стимулирует васкулогенез, увеличивает область трофобласта и кровеносных сосудов более чем в 2 раза, что приводит к увеличению площади обменной поверхности плаценты [6].

Уменьшение продукции СЭФР приводит к нарушению сосудистого развития плаценты, следствием чего является локальная плацентарная ишемия.

В нашем исследовании сниженный уровень содержания сосудисто-эндотелиального фактора роста в периферической крови свидетельствовал о недостаточной степени инвазии цитотрофобласта в стенку спиральных артерий матки. Следствием этого являлось развитие плацентарной ишемии и системной дисфункции эндотелия сосудов. При развитии преэклампсии нормальная перестройка маточных артерий не происходит или происходит только в децидуальных сегментах спиральных артерий. Объяснением этого феномена является отсутствие инициации новой группы миграционных клеток вневорсинчатого цитотрофобласта и как следствие – отсутствие миграции клеток цитотрофобласта в миометриальные участки спиральных артерий матки.

Таким образом, уровень сосудисто-эндотелиального фактора роста может являться ранним прогностическим маркером, характеризующим начальные признаки нарушения инвазии трофобласта, возникающие задолго до клинической манифестации преэклампсии.

Литература

1. Савельева Г.М., Шалина Р.И. Современные проблемы этиологии, патогенеза, терапии и профилактики гестозов. // *Акушерство и гинекология*. – 1998. – № 5. – с. 6–9.
2. Милованов А.П., Никонова Е.В., Кадыров М., Рогова Е.В. Функциональная морфология плацентарного ложа матки. // *Архив патологии*. – 1995. – т. 57. – № 2. – с. 81–85.
3. Pijnenborg R, Anthony J, Davey D.A. et al. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* – 1991. – Vol. 98. – P. 648–655.
4. Sane D.C., Anton L., Brosnihan K.B. Angiogenic growth factors and hypertension. // *Angiogenesis*. – 2004. – Vol. 7. – P. 193–201.
5. Ferrara N., Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor // *Endocr. Rev.* – 1997. – Vol. 18. – P. 4–25.
6. Ancar B., Chardonens D. Main regulators of angiogenesis and their role in preeclampsia and intrauterine growth restriction. A bibliographic review. // *Br. J. Obstet. Gyn.* – 2001. – Vol. 108. – P. 777–783.

THE CONCENTRATIONS OF VASCULAR-ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN DYNAMICS OF PREGNANCY COMPLICATED WITH PREECLAMPSIA.

Patsaev T.A.

■ **Summary:** The level of vascular-endothelial growth factor (VEGF) were investigated at physiological pregnancy and in dynamics at preeclamptic pregnancy. It was found out that VEGF levels were lower in preeclampsia group beginning 16 weeks of gestation.

■ **Key words:** preeclampsia; vascular-endothelial growth factor