

ЗНАЧЕННЯ АНГІОГЕННИХ ЧИННИКІВ РОСТУ В ПРОГНОЗУВАННІ РОЗВИТКУ СИНДРОМУ ЗАТРИМКИ РОСТУ ПЛОДА

Проф. М. О. ЩЕРБИНА¹, канд. мед. наук М. В. МАКАРЕНКО²

¹ Харківський національний медичний університет,
² Миський спеціалізований пологовий будинок № 5, Київ

Визначено рівні судинно-ендотеліального чинника росту, чинника росту плаценти, їх розчинного рецептора у сироватці крові жінок при синдромі затримки росту плода і неускладненій вагітності. З'ясовано, що зміни в їх продукції при синдромі затримки росту плода можуть бути скринінговими маркерами, які дають змогу вчасно почати профілактику й лікування цього ускладнення вагітності.

Ключові слова: ангіогенні чинники росту, синдром затримки росту плода, профілактика, лікування.

Наукові досягнення в сучасному акушерстві й перинатології свідчать про необхідність вирішення нових проблем, пов'язаних із гестаційним процесом і антенатальною охороною плода. Порушення стану, росту й розвитку плода супроводжуються морфологічними й функціональними змінами в плаценті зі змінами її трофічної, ендокринної, метаболічної та антиоксидантної функцій [1]. При фізіологічному перебігу вагітності відбуваються процеси, що забезпечують ріст і розвиток нових судин, — найважливішої умови для нормальної гемодинаміки в системі «мати — плацента — плід» [2]. Вагітність протікає під дією низки інгібіторів і активаторів неоваскуляризації: чинників росту (ЧР), які є основними переносниками мітогенного сигналу клітин і мають здатність як стимулювати, так і гальмувати ріст тканин, у тому числі й кровеносних судин [2, 3].

Роль у патогенезі синдрому затримки розвитку плода (СЗРП) порушень вмісту ЧР не цілком зрозуміла, почасти це пояснюється нерозумінням їх фізіологічної дії в цілому на систему «мати — плацента — плід» [4]. Якщо розглядати дію ЧР на молекулярному рівні, то, насамперед, це індукція ДНК, якій передують експресія цілої низки генів [5]. Реалізація зазначених ефектів, як відомо, забезпечується не самим ЧР, а опосередковується його рецептором завдяки ферментативній активності рецепторного білка, яка забезпечує роботу сигнальних (трансдукторних) механізмів [6]. Як демонструють дослідження рівнів судинно-ендотеліального ЧР (СЕЧР), ЧР плаценти (ЧРП), їх розчинного рецептора (СЕЧР-R1), поряд зі зміною вмісту ЧР у процесі розвитку гестації змінюється й продукція їх рецепторів. Зміна вмісту СЕЧР-R1 при вагітності, ускладненій СЗРП, поряд із модифікацією продукції відповідних ЧР збільшує можливість пошкодження різних ланок у загальному ланцюзі ангіо- і мітогенних ефектів ЧРП і СЕЧР [7]. Можна припустити, що зміни

в продукції й функціонуванні ЧР, що виявляють вплив на розвиток плаценти, призводять до порушень стану, росту й розвитку плода, тому їх вивчення в динаміці й комплексі з іншими сучасними методами оцінювання стану плода дає змогу прогнозувати розвиток і ступінь тяжкості плацентарної недостатності й СЗРП.

Мета дослідження — з'ясувати роль ангіогенних ЧР при неускладненій вагітності й СЗРП за допомогою визначення їх концентрації в сироватці крові вагітних.

Нами обстежено 274 вагітних, яких було розділено на дві групи: в основну ввійшли 224 пацієнтки із СЗРП, контрольна складалася з 50 жінок із фізіологічним перебігом вагітності.

Залежно від ступеня затримки розвитку плода вагітних основної групи розділено на три підгрупи: 1-а ($n = 87$) — пацієнтки з СЗРП I ступеня; 2-а ($n = 39$) — з СЗРП II ступеня; 3-я ($n = 20$) — з СЗРП III ступеня. Ступінь СЗРП визначали за таблицями центильного типу й масо-ростовим коефіцієнтом. СЗРП I ступеня діагностувався при відставанні фотометричних показників від нормативних значень для певного строку вагітності на два тижні; II ступеня — на три-чотири тижні, III ступеня — на чотири тижні й більше. Вміст ангіогенних ЧР у сироватці периферичної венозної крові визначали методом ELISA. У роботі використано тест-систему (чутливість від 7 пг/мл) виробництва фірми «R&D Systems» (США). Матеріали дослідження обробляли методом варіаційної статистики за допомогою програм Microsoft Excel і STUD BAT із комплексу Statistica.

Результати дослідження сімейства СЕЧР, що включає ЧРП і їх рецептор СЕЧР-R1, показали, що за неускладненої вагітності рівень СЕЧР підвищується зі збільшенням строку гестації. До строку 18–24 тиж, що відповідає другій хвилі інвазії трофобласту й завершенню формування плаценти, його середні значення становили $22,1 \pm 2,9$ пг/мл.

До кінця другого триместру середні значення СЕЧР були $35,1 \pm 3,4$ пг/мл. Середній рівень СЕЧР у строках 33–37 тиж становив $92,9 \pm 8,8$ (рис. 1). Із наявних даних видно, що в жінок із неускладненою вагітністю відзначається підвищення концентрації СЕЧР у міру збільшення строку гестації. Зазначена динаміка підвищення рівня СЕЧР зумовлена становленням і посиленням розвитком ворсинчастого дерева плаценти, судинної системи матки, зростанням обсягу крові, що протікає через матку в третьому триместрі гестації, що дає змогу адекватно забезпечити зростання й розвиток плода, гемодинамічну адаптацію організму жінки до вагітності.

При компенсованій нирковій недостатності динаміка СЕЧР у цілому схожа на фізіологічну вагітність, що підтверджує збереження компенсаторних можливостей фетоплацентарної системи. Так, рівень СЕЧР у жінок із СЗРП I ступеня практично не перевищував той самий показник при неускладненій вагітності й становив у середньому $24,1 \pm 2,3$ пг/мл у строк 18–24 тиж, $36,6 \pm 3,9$ пг/мл – у 25–32 тиж і збільшився до $97,8 \pm 7,7$ пг/мл у третьому триместрі (рис. 1).

При СЗРП II ступеня рівень СЕЧР у крові пацієнток основної групи був достовірно ($p < 0,05$) вищим порівняно з неускладненою вагітністю з 18–24 тиж, при цьому в другому триместрі його середні значення становили $42,2 \pm 3,8$ пг/мл, що в 1,9 разу вище, ніж у групі контролю. До кінця другого – початку третього триместру відзначалося подальше підвищення рівня СЕЧР, середні значення якого при СЗРП II ступеня становили $83,9 \pm 5,8$ пг/мл, що у 2,4 разу вище, ніж у ті самі строки при неускладненій вагітності. У третьому триместрі концентрація СЕЧР сягає своїх максимальних значень і становить в 33–37 тиж при СЗРП II ступеня $166,6 \pm 13,6$ пг/мл, що в 2 разу вище, ніж у групі контролю (рис. 1).

У групі вагітних із подальшим розвитком СЗРП III ступеня спостерігалася найбільш виражена зміна продукції всіх досліджених ЧР. Рівень СЕЧР у їхній крові був достовірно ($p < 0,05$) вищим порівняно з жінками з неускладненою вагітністю й у другому триместрі в строки 18–24 тиж становив $65,8 \pm 5,9$ пг/мл, що в 3 разу вище, ніж у групі контролю. До кінця другого – початку третього триместру відзначалося зростання рівня СЕЧР, середні значення якого в строки гестації 25–32 тиж підвищилися до $120 \pm 10,2$ пг/мл, що в 3,5 разу вище, ніж у групі контролю. У третьому триместрі темп підвищення концентрації СЕЧР при СЗРП III ступеня дещо знижується, і в строки 33–37 тиж він становить $139,9 \pm 11,8$ пг/мл, що в 1,5 разу вище, ніж у групі контролю (рис. 1).

Рівень ЧРП за фізіологічного перебігу гестаційного процесу характеризувався швидким підвищенням концентрації до кінця другого триместру й плавним зниженням у третьому триместрі. Середній рівень ЧРП у строки 18–24 тиж становив $254,9 \pm 21,1$ пг/мл; у 25–32 тиж сягав максимального значення ($443,6 \pm 33,3$ пг/мл), а в третьому триместрі відбулося його плавне зниження до $396,2 \pm 29,7$ пг/мл (рис. 2).

У вагітних із СЗРП I ступеня відзначено порушення продукції ЧРП, а саме – зниження рівня цього ЧР протягом усього дослідженого періоду гестації. У 18–24 тиж при подальшому розвитку СЗРП, на відміну від рівня СЕЧР, середній рівень ЧРП був у 1,3 разу нижчим, ніж при неускладненій вагітності, і становив $183,3 \pm 8,1$ пг/мл. Зі збільшенням строку гестації спостерігаються зниження кривої його наростання й максимальний пік наприкінці другого – початку третього триместру порівняно з неускладненою вагітністю (рис. 2).

У третьому триместрі при СЗРП I ступеня рівень ЧРП у середньому становив $218,1 \pm 21,1$ пг/мл,

www.imj.kh.ua

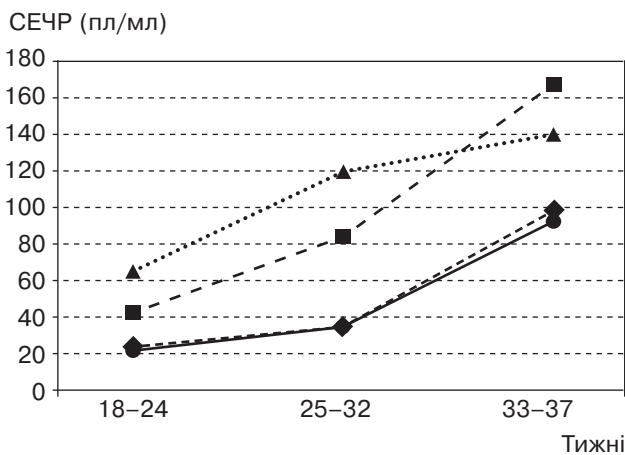


Рис. 1. Рівень судинно-ендотеліального чинника росту при синдромі затримки росту плода різних ступенів тяжкості й неускладненій вагітності: --◆-- I ст.; --■-- II ст.;▲..... III ст.; ●— норма

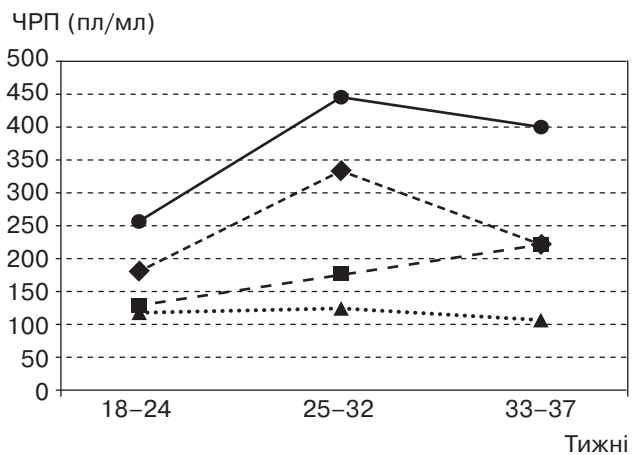


Рис. 2. Рівень чинника росту плаценти при СЗРП різних ступенів тяжкості й неускладненій вагітності: --◆-- I ст.; --■-- II ст.;▲..... III ст.; ●— норма

що в 1,8 разу нижче фізіологічних значень, отриманих під час дослідження вагітних контрольної групи.

Рівень ФРП при подальшому розвитку СЗРП II ступеня був достовірно ($p < 0,01$) нижчим, ніж при неускладненій вагітності. У другому триместрі у строки 18–24 тиж його середнє значення становило $132,9 \pm 10,8$ пг/мл, що в 1,89 разу нижче порівняно з фізіологічною вагітністю. При збільшенні строку гестації встановлено зменшення продукції ЧРП, його рівень у 25–32 тиж становить $175,7 \pm 13,2$ пг/мл, а в 33–37 тиж – $220 \pm 11,8$ пг/мл, що достовірно ($p < 0,05$ і $p < 0,001$) нижче порівняно з групою контролю (рис. 2).

На підставі отриманих результатів можна зробити висновок про те, що значення ЧРП рівні або нижчі за $132,9$ пг/мл у 18–24 тиж і $175,7$ пг/мл – у 25–32 тиж вказують на ймовірність розвитку субкомпенсованої ниркової недостатності й високий ризик СЗРП.

Під час дослідження ЧРП виявлено, що в групі з подальшим розвитком СЗРП III ступеня його рівень мінімальний і у строк 18–24 тиж становить $122,6 \pm 10,1$ пг/мл, що в 2,1 разу нижче фізіологічних значень ($p < 0,001$). У строки 25–32 тиж рівень ЧРП практично не підвищується й становить $126,1 \pm 8,8$ пг/мл, що у 3,48 разу нижче, ніж при неускладненій вагітності ($p < 0,001$).

У строки вагітності 33–37 тиж при СЗРП III ступеня зареєстровано мінімальне значення ЧРП – $105,5 \pm 12,9$ пг/мл, що в 3,68 разу нижче норми ($p < 0,001$).

ЧРП гомологічний СЕЧР на 53% і діє виключно через СЕЧР-R1, який синтезується у двох формах. Перша форма являє собою тирозинкіназний рецептор, зв'язаний із мембраною клітини, функція якої – перенесення ангіогенного сигналу. Друга форма СЕЧР-R1 (sFlt-1) перебуває у вільному розчинному стані і є інгібітором для СЕЧР

і ЧРП [4]. Саме розчинна форма СЕЧР-R1 була досліджена в нашій роботі.

Протягом неускладненої вагітності рівень СЕЧР-R1 залишався відносно стабільним і становив у 18–24 тиж $2,1 \pm 0,8$ нг/мл, у 25–32 тиж – $2,4 \pm 0,2$ нг/мл і в третьому триместрі – $2,1 \pm 0,2$ нг/мл. Стабільність СЕЧР-R1 пояснюється регуляторною функцією розчинного рецептора за нормального стану фетоплацентарної системи (рис. 3).

Таким чином, виходячи з результатів нашого дослідження можна зробити висновок, що при неускладненій вагітності зі збільшенням гестаційного строку зростає продукція сімейства СЕЧР: найбільш інтенсивне підвищення показників СЕЧР спостерігається з 25-го до 37-го тижнів, а ЧРП – з 18-го до 32-го тижнів.

Розчинний рецептор СЕЧР-R1 залишається на відносно постійному рівні протягом усього періоду фізіологічної вагітності.

Виявлена динаміка експресії ЧР при СЗРП, вочевидь, відображає порушення процесів ангіо- і васкулогенезу, росту й диференціювання трофобласту, а також розвитку ембріона.

Отримані дані, очевидно, свідчать про наявність ендотеліальної дисфункції при розвитку СЗРП, що супроводжується порушенням гемодинаміки й посилюється в результаті персистуючої гіпоксемії, в умовах якої розвиваються плацента та ембріон.

Результати проведеного дослідження свідчать про те, що основи майбутньої акушерської патології закладаються на ранніх строках гестації, на тлі плацентарної дисфункції та можуть бути визначені в крові вагітної ще до розвитку клінічних ознак СЗРП. Значною мірою вони обумовлені порушенням процесів, що забезпечують адекватну гемодинаміку у функціональній системі «мати – плацента – плід».

Виявлені зміни вмісту ЧР у сироватці крові вагітних із СЗРП різного ступеня тяжкості у строках 18–37 тиж свідчать про те, що розвиток плаценти відбувається в умовах порушення формування її судинної системи, а також маткового й фетоплацентарного кровообігу.

Аналізуючи отримані дані, можна зробити висновок, що зміни в продукції ЧР при СЗРП виявляються ще до клінічної маніфестації цього акушерського ускладнення й можуть бути використані як скринінгові маркери порушення росту плода. Вивчення ангіогенних ЧР сприятиме розширенню уявлень про патогенез СЗРП, дасть змогу розробити методи його прогнозування з ранніх строків вагітності, що надасть можливість вчасно почати профілактику й лікування зазначеного ускладнення вагітності.

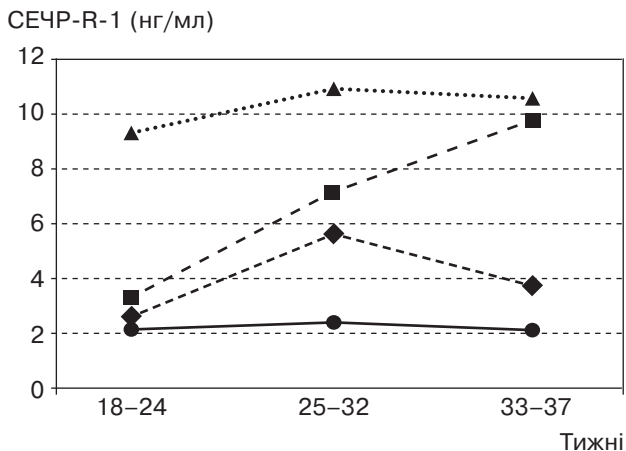


Рис. 3. Рівень рецептора судинно-ендотеліального чинника росту при синдромі затримки росту плода різних ступенів тяжкості й неускладненій вагітності: --◆-- I ст.; -■- II ст.;▲.... III ст.; —●— норма

Список літератури

1. Синдром задержки роста плода / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко, Е. В. Тимохина, Л. Д. Белоцерковцева.— М., 2012.— 120 с.
2. Патогенез патологии прикрепления плаценты: роль факторов роста и других иммуногистохимических маркеров / А. И. Давыдов, И. Б. Агрба, И. Н. Волощук // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.— 2012.— Т. 11, № 1.— С. 48–54.
3. Морфогенез плаценты человека в I триместре беременности / А. П. Милованов, Л. М. Ерофеева, И. А. Золотухина [и др.] // Морфология.— 2011.— Т. 139, № 2.— С. 72–76.
4. *Ходжаева З. С.* Особенности секреции про- и ангиогенных факторов в I триместре беременности у женщин с привычным выкидышем в анамнезе / З. С. Ходжаева, Е. В. Мусиенко, Г. Т. Сухих // Проблемы репродукции.— 2011.— № 2.— С. 30–34.
5. Intervillous and uteroplacental circulation in normal early pregnancy: a confocal lases scanning microscopical study / L. T. Merce, M. J. Barco, K. Boer [et al.] // Amer. J. Obst. Gynecol.— 2009.— Vol. 200, № 3.— P. 315–320.
6. Two alternative mRNAs coding for the angiogenic factor, placental growth factor (P1GF), are transcribed from a single gene of chromosome 14 / D. Maglione, V. Guerriero, G. Viglietto [et al.] // Oncogene.— 2012.— № 8.— P. 925–931.
7. World Health Organization (WHO). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation, part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus.— WHO (Geneva, Switzerland), 2011.

ЗНАЧЕНИЕ АНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ РОСТА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

Н. А. ЩЕРБИНА, М. В. МАКАРЕНКО

Определены уровни сосудисто-эндотелиального фактора роста, фактора роста плаценты, их растворимого рецептора в сыворотке крови женщин при синдроме задержки роста плода и неосложненной беременности. Выяснено, что изменения в их продукции при синдроме задержки роста плода могут служить скрининговыми маркерами, которые позволяют своевременно начать профилактику и лечение данного осложнения беременности.

Ключевые слова: ангиогенные факторы роста, синдром задержки роста плода, профилактика, лечение.

SIGNIFICANCE OF ANGIOGENIC GROWTH FACTORS IN PROGNOSIS OF FETAL GROWTH RETARDATION SYNDROME DEVELOPMENT

M. O. SCHERBYNA, M. V. MAKARENKO

The levels of vascular endothelial growth factor, placenta growth factor, their soluble receptor were determined in the blood serum in women at fetal growth retardation syndrome and uncomplicated pregnancy. It was found out that changes in their production could serve as screening markers allowing timely prevention and treatment of this pregnancy complication.

Key words: angiogenic growth factors, fetal growth retardation syndrome, prevention, treatment.

Надійшла 18.09.2014