

УДК 618.2:618.36:618.29+615.272.6

ФАКТОРЫ РОСТА ПЕРВОГО СИГНАЛА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ОСЛОЖНЁННОЙ ГЕСТОЗОМ БЕРЕМЕННОСТИ

© 2006 г. В.В. Авруцкая, А.Ю. Пономарева, А.В. Орлов, Н.А. Друккер

It has been conducted the investigation of EGF and TGF – β pregnant women with physiological and complicated by EPH pregnancy it has been revealed the growth of EGF in I and II trimesters of normal and in I trimester of complicated pregnancy. It has been found out the decrease of TGF- β in pregnant women with EPH in II trimester.

Несмотря на несомненные успехи в лечении гестоза, он остается одним из наиболее часто встречающихся осложнений беременности и занимает ведущее место среди причин материнской и перинатальной смертности [1]. Согласно последним исследованиям, патофизиологические основы гестоза закладываются на начальных стадиях беременности, и ведущим звеном патогенеза данного осложнения является патологическая экспрессия факторов роста и эндотелиальная дисфункция [2].

Из большой группы факторов роста, обеспечивающих формирование маточно-фетоплацентарного комплекса, ведущая роль отводится эпидермальному (ЭФР) и трансформирующему (ТФР- β). ЭФР как фактор роста первого стимула (фактор компетентности), индуцирующий выход клетки из состояния покоя (G0), стимулирует пролиферацию разных клеток, в том числе клеточных компонентов эндотелия сосудов [3, 4]. Он участвует в росте эндометрия на ранних стадиях развития эмбриона, бластоцисты, трофобласта, а также в трансформации ворсинчатого цитотрофобласта в покровный синцитиотрофобласт [5, 6].

Другим фактором роста первого сигнала является ТФР- β , осуществляющий регуляцию клеточного роста в период репродукции, участвуя в синтезе и деградации базальной мембраны клеток трофобласта [6].

Исходя из исключительно важной роли ЭФР и ТФР- β на начальных этапах формирования функциональной системы мать – плацента – плод (ФСМПП) целью исследования работы явилось изучение уровня ЭФР и ТФР- β при физиологической и осложненной гестозом беременности.

Под наблюдением находилось 270 женщин, из которых 220 отнесены в группу с физиологическим течением беременности (1 группа) и 50 пациенток составили 2 группу, беременность у которых осложнилась гестозом лёгкой степени. В 1 группе средний возраст пациенток составил 25 ± 3 года, во 2-й – 26 ± 2 . В группе женщин с физиологическим течением беременности 58,2 % были первобеременные, 41,2 % - повторобеременные, а в группе пациенток с беременностью, осложнённой гестозом, первобеременные составили 56 %, а повторобеременные – 44 %. Сравнительный анализ гинекологических заболеваний у пациенток обеих групп не выявил достоверных отличий.

Удельный вес перенесённых воспалительных заболеваний гениталий встречался в 1,5 раза чаще у женщин 2 группы, чем у пациенток 1 группы. У наблюдаемых женщин беременность завершилась физиологическими родами: в 1 группе у 150 (68,2 %), во 2 – у 15 (30,0 %); программированными – в 1 группе у 25 (11,4 %), во 2 – у 15 (30,0 %), кесаревым сечением – в 1 группе у 45 (20,4 %), во 2 группе – у 20 (40,0 %).

Уровень ЭФР и ТФР- β в сыворотке крови женщин определяли в 11 – 12 и 15 – 16 недель беременности методом твёрдофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы «R&D systems» (USA). Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью лицензионного пакета программ Statistica (версия 5.1. Stat Soft). Достоверность различий между сравниваемыми показателями определяли по критерию Стьюдента и его аналогу для непараметрических распределений – критерию Манна-Уитни. Изучение статистической связи между показателями осуществляли с помощью коэффициента корреляции Пирсона при нормальном распределении и коэффициента ранговой корреляции Спирмена для непараметрического распределения. Результаты оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты исследования ЭФР и ТФР- β представлены в таблице.

Как видно из полученных данных, при физиологически протекающей беременности содержание ЭФР в сыворотке крови женщин в I триместре превышало соответствующие показатели небеременных пациенток в 8,2 раза ($p < 0,0001$). При этом выявлены различия в концентрации ЭФР в сыворотке крови данных женщин во II триместре относительно таковых в I триместре. Рост содержания ЭФР в этих условиях достигал $555,7 \pm 60,9$ пкг/мл ($p < 0,05$), в I триместре он составил $427,3 \pm 23,4$ пкг/мл. Наряду с восьмикратным увеличением ЭФР в сыворотке в I триместре физиологически протекающей гестации по сравнению с небеременными также было обнаружено 12-кратное повышение этого фактора роста у пациенток при наличии гестоза ($p < 0,001$). Следует отметить, что уровень ЭФР у данных женщин во II триместре беременности не отличался от величин, характерных для I триместра ($p > 0,1$).

Содержание ЭФР (пкг/мл) и ТФР-β (пкг/мл) в сыворотке крови женщин в I и II триместрах при физиологической и осложнённой гестозом беременности

Группа пациен-ток	I триместр		II триместр
	ЭФР		
Небеременные Физиологическая беременность Беременность, осложнённая гестозом	51,3 ± 4,2		555,7 ± 60,9**
		427,3 ± 23,4 ¹	
		640,0 ± 50,3*	602,5 ± 86,4
	ТФР-β		
Небеременные Физиологическая беременность Беременность, осложнённая гестозом	23,3 ± 1,9		114 ± 7,0
		131,3 ± 6,7 ¹	
		125,4 ± 8,0	99,4 ± 5,2*/**

Примечания: ¹ – достоверные отличия относительно показателей у небеременных; * – достоверные отличия относительно показателей при физиологической беременности; ** – достоверные отличия относительно показателей I триместра.

Обращает на себя внимание тот факт, что значительный рост ЭФР особенно наблюдается с наступлением беременности (I триместр) как при физиологическом, так и осложнённом ее течении. Однако, если при физиологическом течении в процессе пролонгирования беременности имеет место достоверное повышение уровня ЭФР в сыворотке крови женщин во II триместре относительно данных I триместра, то при развитии гестоза это повышение отсутствует. Такой существенный рост ЭФР – важнейшего индуктора клеточных компонентов эндотелия сосудов – в сыворотке крови женщин при наступлении беременности (I триместр) и сохранение такого же достоверно высокого уровня во II триместре физиологически развивающейся беременности достигается, очевидно, гестационными особенностями метаболизма тиреоидных гормонов. Установлено, что в сроке 8 – 12 недель наблюдается достоверное повышение в сыворотке крови беременной уровня св. Т₄, что указывает на активацию функции щитовидной железы [7 – 10]. Это положение интересно тем, что продукция ЭФР находится под контролем тиреоидных гормонов, чем, по-видимому, можно объяснить необходимый высокий уровень ЭФР при наступлении беременности. Важная роль Т₃ в формировании ранней плаценты путем стимуляции ЭФР отражена в работах [11 – 13].

Отмеченное ранее значительное повышение в I триместре концентрации ЭФР в сыворотке крови беременных с гестозом обусловлено, очевидно, очень высокой продукцией Т₄ в результате чрезмерной активации щитовидной железы, имеющей место в случае развития гестоза [14 – 16].

Особенно значимая экспрессия ЭФР в этих условиях будет способствовать приоритетному взаимодействию этого фактора роста с рецептором, являющимся общим для ЭФР и ТФР-β. Это служит сиг-

налом для снижения синтеза ТФР-β, что и наблюдалось у беременных с гестозом.

Такой характер нарушений продукции ЭФР и ТФР-β при беременности, осложнённой гестозом, позволяет убедиться в роли этих факторов роста в развитии данной патологии. Как указывалось выше, в процессе пролиферации эмбриональных тканей ЭФР необходим для выхода клетки из состояния покоя (G0), а в результате чрезмерной его генерации у женщин при данной патологии эта стадия клеточного цикла будет, очевидно, ускоренной. Регуляция следующей фазы, переход клетки из состояния покоя (G0) в фазу G1 (интервал между окончанием митоза и началом S фазы) осуществляется ТФР-β, который ингибирует эту фазу. Низкий уровень ТФР-β в этих условиях обуславливает отклонения в процессе клеточного деления при развитии эмбриональных тканей. Важно подчеркнуть, что выявленные изменения могут лежать в основе патологии гестационной перестройки спиральных артерий плацентарного ложа, заключающейся в неполной инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта, контролируемой ЭФР и ТФР-β.

При выполнении данного исследования был проведён корреляционный анализ между показателями ЭФР, ТФР-β, а также – СЭФР, ФРП, оФРФ, ИФР-1, ЭТ-1, изученных в рамках акушерского мониторинга. При беременности, осложнённой гестозом, значимая теснота связи в I триместре имела место между ТФР-β и оФРФ ($r = 0,56$), ТФР-β и ФРП ($r = -0,47$), во II триместре высокая корреляционная связь обнаружена между ЭФР и ФРП ($r = 0,64$). Характерные для I триместра беременности с гестозом корреляционные связи демонстрируют закономерности обусловленности функций факторов роста, в частности, ТФР-β, участвующего в аутокринной регуляции имплантации, а также в развитии апоптоза эпителиальных клеток в участке сопряжения эндометрия и трофобласта, и синтезируемого клетками трофобласта оФРФ, обеспечивающего клеточную пролиферацию, приводящую к увеличению экстрацеллюлярного матрикса, одного из ключевых этапов ангиогенеза. При этом имеет место обратная зависимость показателей ТФР-β и ФРП, свидетельствующая о взаимном контроле развития сосудистой системы плаценты, так как ФРП принадлежит также значимая роль в ее формировании.

Установленное изменение продукции ТФР-β, развившееся в его снижении только во II триместре у беременных с гестозом, свидетельствует о том, что, очевидно, отрицательного влияния на процессы имплантации с участием ТФР-β не наблюдалось.

Обнаруженная во II триместре корреляционная связь отражает закономерность взаимного влияния функций ЭФР и ФРП, из которых ЭФР выступает стимулятором образования клеточных компонентов эндотелия сосудов, а ФРП (как указывалось выше) принадлежит особое значение в ангиогенезе. Обнаруженное отсутствие повышения во II триместре уровня ЭФР, характерное для нормальной беременности, нарушает процесс взаимного контроля формирования сосудистой системы плаценты.

Выявленные корреляционные связи показателей ТФР-β с оФРФ и ФРП в I триместре, а ЭФР также с ФРП – во II триместре осложнённой гестозом беременности убедительно подтверждают роль ЭФР и ТФР-β в ангиогенезе, а обнаруженные изменения их продукции – модификация этого процесса: с одной стороны нарушается структура эндотелия сосудов, с другой – контроль объема плацентарного кровообращения в результате влияния на функцию ФРП.

Данные анализа убедительно подтверждают роль ЭФР и ТФР-β в нарушении структуры эндотелия сосудов при беременности, осложнённой гестозом. Проведение превентивного лечения в рамках программы акушерского мониторинга всем беременным, у которых в более поздние сроки выявлен гестоз, не позволило развиваться тяжёлым его формам.

Знание молекулярных механизмов развития гестоза даст возможность совершенствовать патогенетическую терапию.

Литература

1. Стрижакова А.Н. и др. // Рос. вестн. акуш.-гин. 2001. Т.1. №1. С. 39–43.
2. Орлов А.В. Скрининговые маркеры физиологической и осложненной беременности: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов н/Д, 2006.
3. Ярыгин Н.Е., Кораблёв А.В. // Арх. пат. 1995. Т.57. № 6. С.39–44.
4. Sheets E.E., Yeh J. // Ann. Med. 1997. P.121–216.
5. Милованов А.П., Ляшко Е.С. // Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин. 1999. №4. С.32–37.
6. Baserga R. // Cambridge (MA). 1985. P.46–58.
7. Smyth P.P.A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. № 9. P. 2840–2843.
8. Liberman C.S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. № 10. P. 3545–3549.
9. Фадеев В.В., Мельниченко Т.А. // Тиронет 2000. № 1. С. 17–21.
10. Smallridge R.S., Ladenson R.W. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. № 6. P. 2349–2353.
11. Matsuo H. et al. // Acta. Endocrinol. (Copenh.) 1993. Vol. 128. P. 225–229.
12. Kim C.H., Chae H.D., Cheon Y.P. // J. Obstet. Gynecol. Res. 1999. Vol. 25. № 2. P.87–93.
13. Koga K., Osuga Y., Tsutsumi O. // Mol. Hum. Reprod. 2000. Vol. 6. P.229–233.
14. Glinoe D. // Thyroid 1999. Vol. 9. № 7. P.631–635.
15. Dunn J.T., Delange F. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. № 6. P.2360–2363.
16. Терещенко И.В., Голдырева Т.П., Сандакова Е.А. // Клини. мед. 2002. № 3. С.52–57.

