

УДК: 618.3-018.74-06:616.61-002.3

ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ
У ВАГІТНИХ З ПІЄЛОНЕФРИТОМ**Ю.С. Паращук, Т.В. Горбач,
О.В. Ганчева, С.М. Мартинова**Харківський національний медичний
університет МОЗ України
(м. Харків, Україна)**Ключові слова:** пієлонефрит, вагітність, ендотеліальна дисфункція, трансамідаза, VEGF, ендотелін-1.**Резюме.** У зв'язку з високим рівнем гестаційних ускладнень під час вагітності у жінок з пієлонефритом актуальним є вивчення особливостей системи мати-плацента-плід. Виявлено, що при хронічному пієлонефриті вагітних, який не супроводжується збільшенням прозапальних інтерлейкінів і порушенням проникності мембран нефроцитів, відсутні прояви ендотеліальної дисфункції як у матері, так і у новонароджених. При хронічному пієлонефриті вагітних, у разі появи в сироватці крові трансамідази і підвищенні вмісту інтерлейкіну 1 β (ІЛ 1 β), має місце ендотеліальна дисфункція, з'являється ризик багатоводдя, пошкоджується ендотелій судин у системі мати-плацента-плід. При гестаційному пієлонефриті вагітних є дисфункція ендотелію, підвищений ризик затримки внутрішньоутробного розвитку плоду, порушується функціональний стан ендотелію судин у новонародженого. Отримані результати обґрунтовують необхідність для прогнозування стану плоду та можливих профілактичних заходів, проводити дослідження трансамідази в сироватці крові вагітних з пієлонефритом.**Вступ**

Проблема зниження перинатальної захворюваності та смертності є актуальною в усіх країнах світу. У зв'язку з високим рівнем ускладнень під час вагітності, пологів, у післяпологовому періоді у жінок з пієлонефритом останнім часом багато уваги приділяється вивченню особливостей метаболічних процесів, які є основою функціонування системи мати - плацента - плід, при розвитку запального процесу в безпосередній близькості до матки. Встановлено, що пієлонефрит під час вагітності може стати причиною хоріоамніоніту, багатоводдя, маловоддя, перинатальної захворюваності, плацентарної дисфункції, внутрішньоутробного інфікування плода [6].

Перебіг вагітності за наявності пієлонефриту характеризується високою частотою виникнення плацентарної дисфункції [7]. Згідно сучасним уявленням, провідне значення в розвитку дисфункції плаценти відіграють патологічні зміни в системі гемостазу і дисфункції ендотеліальних клітин, що призводить до змін матково-плацентарного кровотоку, проникності плаценти, порушення стану плоду [5]. При пієлонефриті ділянки плацентарних судин, які зберегли ендотеліальні і гладком'язові елементи, стають мішенню для дії медіаторів і ендотоксинів, які циркулюють в крові, що призводить до пошкодження ендотелію [2].

Одним із факторів регуляції тонусу плацентарних судин є стан ендотелію, а саме - ендотеліальної продукцією вазоконстрикторних і вазоділятаторних факторів. Вираженість клінічних

проявів плацентарної недостатності корегує з порушенням продукції факторів, що забезпечують ділятацію плацентарних судин (оксид азоту) [4]. Тому, для удосконалення тактики прогнозування виникнення плацентарної дисфункції у жінок з пієлонефритом на ранніх етапах вагітності, необхідно вивчити особливості змісту вазоконстрикторних і вазоділятаторних факторів, що продукуються ендотелієм. Важливим представляється також вивчення особливостей змісту ендотеліального фактору росту судин, який забезпечує проліферацію ендотеліоцитів у вагітної жінки, плода і плаценти [11].

Мета роботи - поліпшення діагностики плацентарної дисфункції за рахунок вивчення зв'язку між активністю запального процесу в нирках та вмістом ендотеліну-1, нітрозотіолів (s-NO) та ендотеліального фактору росту судин (VEGF) у сироватці крові вагітних з пієлонефритом та у пуповинній крові.

Матеріали і методи дослідження

Для досягнення поставленої мети обстежено 78 вагітних, госпіталізованих у Харківський регіональний перинатальний центр КЗОЗ «ОКЛ ЦЕМД та МК». Забір крові у вагітних проводився з кубітальної вени при поступленні в стаціонар і пуповинної крові в пологах. Обстежені розподілені на 3 групи: контрольна (18 здорових жінок, віком 23-35 років), вагітні із хронічним пієлонефритом (32 жінок, віком 23-30 років), вагітні з гестаційним

пієлонефритом (28 жінок, віком 25-36 років).

Для оцінки ступеня активності запального процесу в нирках усім обстеженим визначали активність органоспецифічного «ниркового» ферменту - трансамідази спектрофотометричним методом [8], а також вміст інтерлейкіну 1 β (ІЛ-1 β) - імуноферментним методом за допомогою набору реактивів фірми Вектор Бест (Росія). Концентрацію ендотеліну-1 визначали імуноферментним методом за допомогою наборів реагентів фірми DRG (Німеччина). Вміст

стабільного метаболіту оксиду азоту-S-нітрозотіолів визначали спектрофлюориметричним методом [3]. Концентрацію VEGF визначали імуноферментним методом за допомогою наборів реагентів фірми «Вектор – Бест» (Росія).

Результати та їх обговорення

Отриманні дані з вивчення показників функції ендотелію у обстежених жінок представлено в табл. 1.

Таблиця 1

Показники функції ендотелію, вміст ІЛ-1 β та активність трансамідази в сироватці крові здорових вагітних і при пієлонефриті

Групи обстежених	Трансамідаза ммоль/ л	ІЛ -1 β нг/мл	Ендотелін-1 фентамоль/мл	s-NO мкмоль/мл	VEGF мкг/мл
Контрольна група (n-18)	Не виявлено	11.25 \pm 1,00	1.32 \pm 0.08	0.48 \pm 0.03	558,64 \pm 22,11
Хронічний пієлонефрит (n-32)	А)Не виявлено Б)2,33 \pm 0.11	12.03 \pm 1.12 P>0.05	1.65 \pm 0.11 P<0,02	0.56 \pm 0.04 P>0.05	573.24 \pm 24.11 P>0.05
		18.43 \pm 1.22 P<0.001	5.83 \pm 0.18 P<0.001	0.27 \pm 0.02 P<0.05	748.25 \pm 0.53 P<0,001
Гестаційний пієлонефрит (n-28)	1,68 \pm 0.12	30.11 \pm 2.34 P<0.001	6.08 \pm 0.42 P<0.001	0.32 \pm 0.01 P>0.05	326,14 \pm 20.05 P<0.001

Примітка: P - достовірність відмінностей з контрольною групою.

А) хронічний пієлонефрит без дестабілізації мембран нефроцитів

Б) хронічний пієлонефрит з дестабілізацією мембран нефроцитів

Як видно з отриманих даних, при хронічному пієлонефриті вагітних у разі відсутності активності трансамідази (що свідчить про функції мембран нефроцитів), активність ендотеліну-1 незначно (але достовірно) була вищою, ніж у контрольній групі, а вміст s-NO практично не відрізнявся від рівня в контрольній групі. Тобто, можна говорити лише про незначний дисбаланс між вазоконстрикторними (ендотелін-1) та вазоділятаторними (s-NO) факторами ендотелію. При цьому вміст ІЛ-1 β та VEGF не відрізнявся від рівня у контрольній групі. Отже, при відсутності прозапального ефекту ІЛ-1 β (а це свідчить про наявність латентної фази пієлонефриту) існують лише мінімальні зміни у функціональному стані ендотелію, продукція VEGF не порушена. При вираженому збільшенні вмісту ІЛ-1 β , визначається активність трансамідази, що свідчить про дестабілізацію мембран нефроцитів (і, внаслідок цього, «витоку» ферменту з клітин). Як видно з табл. 1, у цьому випадку хронічний пієлонефрит у вагітних супроводжується значним (майже в 4 рази) збільшенням продукції ендотеліну-1, а також достовірним зниженням вмісту нітрозотіолів. Виражений дисбаланс між вазоконстрикторними і вазоділятаторними факторами свідчать про наявність ендотеліальної дисфункції. Можливою причиною низької продукції s-NO при хронічному пієлонефриті є дефіцит субстрату для NO-синтаз - L-аргініну та підвищена концентрація ендогенного інгібітору NO-синтаз - асиметричного ді-

метіларгініна [1]. Крім цього, у хворих на хронічний пієлонефрит знижена біодоступність NO внаслідок оксидативного стресу та утворення пероксинітриду [9]. Очевидно, що реальний дефіцит NO вищий, ніж зазначений в таблиці. Зміни такої спрямованості призводять до зниження матково - плацентарного кровотоку та розвитку плацентарної недостатності. Надходження кисню до плоду знижується, трофобласт компенсує власні метаболічні потреби за рахунок збільшення площі капілярної мережі плодової частини плаценти, що стає можливим завдяки продукції VEGF (табл.1) [10]. Він стимулює ангиогенез, проліферацію клітин ендотелію та їх міграцію, гальмує апоптоз і підвищує проникність судин, збільшує ділянку трофобласту [12]. Тобто, збільшення VEGF - це компенсаторна зміна, пов'язана з дисфункцією ендотелію.

Як видно із отриманих даних, при гестаційному пієлонефриті значно (майже в 3 рази) підвищується вміст ІЛ-1 у сироватці крові, у всіх випадках визначається трансамідаза, що свідчить про порушення проникності мембран нефроцитів. Продукція запальних цитокінів, циркулюючих ендотоксинів призводять до пошкодження ендотелію. Як наслідок, продукція ендотеліну-1 підвищується у 4.9 рази, а оксиду азоту - знижується в 1,5 рази. Співвідношення вазоконстрикторних і вазоділятаторних факторів свідчить про наявність дисфункції ендотелію. Однак, продукція VEGF достовірно знижується, порівняно з рівнем у здорових вагітних і вагітних із хронічним пієлонеф-

ритом. Зниження VEGF призводить до затримки ангіогенезу, зменшенню ділянки трофобласту, що може супроводжуватися затримкою внутрішньоутробного розвитку плода. Можна припустити, що при гестаційному пієлонефриті компенсаторна гіперплазія ендотелію в організмі вагітної жінки не розвивається.

Вивчення вмісту ендотеліальних факторів у пуповинній крові показало, що при хронічному пієлонефриті вагітних за відсутності достовірних змін вмісту ІЛ-1 β та невиявленої активності трансамідази в сироватці крові жінок, у пуповинній

крові показники функції ендотелію відповідають фізіологічній нормі (не відрізняються від рівнів показників у контрольній групі). Тобто, ризик порушення розвитку плода відсутній. У цій же групі обстежуваних, але при підвищеному рівні ІЛ-1 β та виявленої активності трансамідази у жінок в пуповинній крові збільшений вміст ендотеліну-1 при рівні оксиду азоту, що відповідає фізіологічній нормі та свідчить про дисфункцію ендотелію. У той же час, вміст VEGF достовірно нижче, ніж в контрольній групі (табл. 2).

Таблиця 2

Показники функції ендотелію у пуповинній крові

Групи обстежених	Ендотелін-1 фемтомоляр/мл	s-NO мкмоль/мл	VEGF мкг/мл
Контрольна група (n-18)	0.85 \pm 0.06	0.64 \pm 0.03	889.16 \pm 34.22
Хронічний пієлонефрит (n-32)	А) 0.90 \pm 0.05 p>0.05	0.60 \pm 0.05 p>0.05	908.22 \pm 60.21 p<0.01
	Б) 1.58 \pm 0.07 p<0.001	0.69 \pm 0.05 p>0.05	711.24 \pm 47.16 p<0.01
Гестаційний пієлонефрит (n-28)	0.92 \pm 0.07 P>0.05	0.42 \pm 0.02 p<0.001	1024.11 \pm 72.45 p>0.05

Примітка: P - достовірність відмінностей з контрольною групою.

А) хронічний пієлонефрит без дестабілізації мембран нефроцитів

Б) хронічний пієлонефрит з дестабілізацією мембран нефроцитів

Отже, у новонароджених знижений ангіогенез і має місце пошкодження ендотелію. Зміни такої спрямованості можуть свідчити про порушення метаболічних процесів у новонароджених, оскільки ендотеліальний шар на внутрішній поверхні кровоносних судин є не тільки найбільшою за обсягом залозою внутрішньої секреції, але й напівпроникливим бар'єром на шляху переміщення поживних речовин, сигнальних молекул в тканини. Переважання вазоконстрикторних ендотеліальних факторів зумовлює звуження судин, гіпоксію, порушення трофіки тканин. Зниження показника VEGF на цьому тлі вказує на недостатність розвитку судинного русла, посилює ефекти вазоконстрикції в судинах як ворсинчатого хоріону плаценти так і плоду.

При гестаційному пієлонефриті вагітних вміст ендотеліну-1 у пуповинній крові практично відповідає рівню в контрольній групі, а концентрація s-NO знижена майже у 1.5 рази, що, можливо, пояснюється наявністю стресу. Тобто, у новонароджених також є прояви ендотеліальної дисфункції. Концентрація VEGF достовірно вище, ніж у пуповинній крові дітей контрольної групи, що можна розцінювати як компенсаторні зміни.

Таким чином, проведені дослідження свідчать про те, що хронічний пієлонефрит вагітних не супроводжується збільшенням прозапальних інтерлейкінів і порушенням проникності мембран нефроцитів, відсутні прояви ендотеліальної дисфункції як у матері, так і у новонароджених.

При хронічному пієлонефриті вагітних, у разі появи в сироватці крові трансамідази і підвищення вмісту ІЛ-1, має місце ендотеліальна дисфункція, пошкоджується ендотелій судин ворсинчатого хоріону, плаценти і плода. При гестаційному пієлонефриті вагітних має місце дисфункція ендотелію, підвищений ризик затримки внутрішньоутробного розвитку плода, порушується функціональний стан ендотелію у новонародженого, але відбувається компенсаторне «включення» гіперпроліферації ендотелію. Отримані результати обґрунтовують необхідність проведення дослідження трансамідази в сироватці крові вагітних з пієлонефритом для прогнозування стану плоду і можливих профілактичних заходів.

Висновки

1. При хронічному пієлонефриті вагітних ендотеліальна дисфункція має місце лише у тих жінок, у яких підвищений вміст ІЛ-1 β і визначається активність трансамідази в сироватці крові.

2. При наявності гестаційного пієлонефриту у вагітних спостерігається підвищення продукції прозапального інтерлейкіну ІЛ-1 β , виявляється трансамідаза, пошкоджується ендотелій судин, у новонароджених і в плаценті спостерігається метаболічна гіперпроліферація ендотелію.

3. Для прогнозування гестаційних ускладнень під час вагітності у жінок з пієлонефритом доцільно визначати активність трансамідази і вміст ІЛ-1 β у сироватці крові.

Література

1. Бабушкина А.В. L – аргинин с точки зрения доказательной медицины / А.В. Бабушкина // Укр. мед. часопис.– 2009.–№6 (74).–С.43 - 48.
2. Климов В.А. Эндотелий фетоплацентарного комплекса при физиологическом и патологическом течении беременности / В.А. Климов // Акушерство и гинекология.– 2008.– №2.– С. 7-10.
3. Ковалева О.М. Діагностика ендотеліальної функції – оцінка вазоактивного пула оксиду азота: метод. реком. / О.М. Ковалева, Г.В. Демиденко, Т.В. Горбач // Міністерство охорони здоров'я України. Укр. центр наук. медичної інформації та патентно – ліцензійної роботи. – К., 2007.– 16 с.
4. Макаров И.О. Роль угрозы прерывания беременности в генезе развития фетоплацентарной недостаточности / И.О. Макаров, Н.А. Шешерсова, И.В. Мартинова.– 2010.– №5.– С. 33-37.
5. Мозгова Е.В. Эндотелиальная функция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика: метод. рекоменд. / Е.В. Мозгова, О.В. Малышева, Т.Э. Иващенко.– СПб: Изд. Н-Л., 2003.–32с.
6. Ольшевська О.В. Матково-плацентарно-плодовий кровообіг у вагітних з хронічним пієлонефритом та із пре-еклампсією при хронічному пієлонефриті / О.В. Ольшевська, А.В.Чурилова, К.М. Чеченова // 36. наук. праць Асоціації акушерів – гінекологів України.– К., 2010.– С.257-261.
7. Сидорова И.С. Фетоплацентарная недостаточность. Клинические аспекты / И.С. Сидорова, И.О. Макаров.– М.: Знание, 2000. –127с.
8. Тимошенко О.П. Визначення активності трансамідази в сироватці крові уніфікованим методом. Клінічна біохімія / О.П. Тимошенко, А.М. Вороніна, В.М. Кривченко.– К.: «Професіонал», 2005.–С.261-263.
9. Топчій І.І. Нітрити як джерело оксиду азоту у хворих на хронічну хворобу нирок / І.І.Топчій, Т.М.Бондор, А.О. Несен // Журнал АМН України.– 2008.–№14(3).–С. 517-522.
10. Jaulor K.N. Longitudinal serum concentration growth factor evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies / K.N.Jaulor, J.Grinwood, K.S.Jaulor // Am. J. Obstet. Gynecol.– 2003.– Vol.188.– P.177-182.
11. The moternal plasma solulle vascular endothelial growth factor receptor – 1 concentration is elevated in SGA and the magnitude of the increase relates to Dopper abnormalities in the maternal and fetal circulation / J.P. Kusanovie, O. Erez, N.A. Than [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal Med.–2008.–№21.–P.25-40.
12. Sachs B.P. Circulating angiogenic fators and the risk of preclampsia / B.P. Sachs, F.H. Epstein // N. Eng J. Med.– 2004.– Vol.350. - P.672-683.

ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С ПИЕЛОНЕФРИТОМ

*Ю.С. Паращук, Т.В. Горбач, Е.В. Ганчева,
С.Н. Мартынова*

**Харьковский национальный медицинский университет
(г. Харьков, Украина)**

Резюме. В связи с высоким уровнем гестационных осложнений во время беременности у женщин с пиелонефритом актуальным является изучение особенностей системы мать–плацента–плод. Установлено, что при хроническом пиелонефрите беременных, не сопровождающемся увеличением провоспалительных интерлейкинов и нарушением проницаемости мембран нефроцитов, отсутствуют проявления эндотелиальной дисфункции как у матери, так и у новорожденных. При хроническом пиелонефрите беременных, в случае появления в сыворотке крови трансамидиназы и повышении содержания ИЛ -1, имеет место эндотелиальная дисфункция, появляется риск многоводия, повреждается эндотелий плода. При гестационном пиелонефрите беременных имеется дисфункция эндотелия, повышен риск задержки внутриутробного развития плода, нарушается функциональное состояние эндотелия у новорожденного. Полученные результаты обосновывают необходимость для прогнозирования состояния плода и возможных профилактических мероприятий проводить исследование трансамидиназы в сыворотке крови беременных с пиелонефритом.

Ключевые слова: пиелонефрит, беременность, эндотелиальная дисфункция, трансамидиназа, VEGF, эндотелин-1.

INDICES OF ENDOTHELIAL FUNCTION IN WOMEN WITH PYELONEPHRITIS

*Y.S. Parashchuk, T.V. Gorbach, E.V. Gancheva,
S.N. Martynova*

**Kharkiv National Medical University
(Kharkiv, Ukraine)**

Summary. Due to the high level of gestational complications during pregnancy in women with pyelonephritis a study of the features of the mother-placenta-fetus is topical. It is detected that in chronic pyelonephritis of pregnant, which is not accompanied by an increase in pro-inflammatory interleukins and impaired membrane permeability of nefrocytes, there is no manifestation of endothelial dysfunction both in mother, and in neonates. In chronic pyelonephritis during pregnancy, in case of serum transaminidase and increasing levels of IL-1, endothelial dysfunction is present, there is a risk of polyhydramnios, fetal endothelium is damaged. In gestational pyelonephritis of pregnant there's endothelial dysfunction, increased risk of intrauterine growth retardation, endothelial function in the newborn is impaired. Our results justify the need of prediction of state of the fetus and possible preventive measures, the conduction of research of transaminidase in serum of pregnant women with pyelonephritis.

Keywords: pyelonephritis, pregnancy, endothelial dysfunction, transaminidaza, VEGF, endotelin 1.