

УДК 618.3-06

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ  
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ  
У ЖЕНЩИН В ПРОГРАММЕ  
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ  
ТЕХНОЛОГИЙ**

Ахиджак Ася Нуховна  
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,  
Краснодар

Казанчи Фатима Байзетовна  
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,  
Краснодар

Юсупова Заира Гаджиевна  
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,  
Краснодар

Яременко Эмма Михайловна  
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,  
Краснодар

**Цель.** Определение наиболее информативных прогностических критериев развития эндотелиальной дисфункции на ранних сроках беременности, наступившей после использования вспомогательных репродуктивных технологий с последующим созданием инновационной модели прогнозирования индуцированных осложнений гестации.

**Материал и методы.** Статистический анализ, индивидуальные карты пациента.

**Результаты исследования.** Совершенствование методов диагностики и прогнозирования таких осложнений беременности, как плацентарная недостаточность и преэклампсия. Это позволит снизить уровень заболеваемости и перинатальной смертности, уменьшить количество преждевременных родоразрешений и операций кесарева сечения. Сокращение случаев женской заболеваемости будет способствовать оптимизации демографической и экономической обстановки в регионе.

**Выводы.** Изучение маркеров эндотелиальной дисфункции проводят как российские, так и зарубежные исследователи. В настоящее время отсутствуют единые критерии, по которым можно достоверно определить наиболее значимые маркеры эндотелиальной дисфункции, способствующей развитию осложнений беременности со стороны матери и плода. Материалы исследования позволят внести существенный вклад в разработку обозначенных критериев, способствуя уточнению патогенеза состояний, связанных с патологией эндотелия, а также методов их предотвращения.

Ключевые слова: ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ, ПРЕЭКЛАМПСИЯ, ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

UDC 618.3-06

**DEVELOPMENT FORECASTING  
OF FEMALE ENDOTHELIAL DYSFUNCTION  
IN THE PROGRAM OF ASSISTED  
REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES**

Akhidzhak Asya Nukhovna  
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,  
Krasnodar

Kazanchi Fatima Bayzetovna  
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,  
Krasnodar

Yusupova Zaira Gadzhievna  
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,  
Krasnodar

Yaremenko Emma Mikhailovna  
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,  
Krasnodar

**Aim of the study.** Determination of the most informative prognostic criteria for the development of endothelial dysfunction in early pregnancy following after assisted reproductive technologies using with the subsequent creation of an innovative model for predicting induced gestation complications.

**Material and methods.** Statistical analysis, individual patient records.

**Results.** Improving methods for diagnosing and predicting pregnancy complications such as placental insufficiency and preeclampsia was demonstrated. It will reduce the level of morbidity and perinatal mortality, the number of premature births and cesarean sections. Reducing the incidence of female morbidity allow optimizing the demographic and economic situation in the region.

**Conclusions.** The study of endothelial dysfunction markers is carried out by both Russian and foreign researchers. Currently, there are no uniform criteria for reliable determination of the most significant markers of endothelial dysfunction that induce development of pregnancy complications in the mother and fetus. The research materials help to make a significant contribution to the development of the designated criteria, for clarifying of pathogenetic conditions associated with endothelial pathology, as well as methods for their prevention.

Key words: ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, PREECLAMPSIA, VRT

## **Введение**

Эндотелий выполняет барьерную, секреторную, гемостатическую, вазотоническую функции, а также играет важную роль в процессах воспаления и ремоделирования сосудистой стенки. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) – нарушение структуры и функции эндотелия, характеризующееся дисбалансом между факторами, обеспечивающими местные процессы регуляции тонуса сосудов, гемостаза, пролиферации и миграции клеток крови в сосудистую стенку.

В результате ЭД на поверхности эндотелия создается прокоагулянтный потенциал, что может привести к расстройству кровообращения в органах, спровоцировать тяжелые ишемические осложнения, нарушения свертываемости крови со всеми вытекающими неблагоприятными последствиями. В структуре основных причин материнской и перинатальной смертности, а также развития осложнений преэклампсия (ПЭ), сопровождающаяся плацентарной недостаточностью и гипотрофией плода, занимает одно из лидирующих позиций. Тяжелые осложнения преэклампсии позволяют рассматривать ее как реальную опасность, которую необходимо своевременно диагностировать и лечить.

Среди гипертензивных расстройств во время беременности особое место занимает преэклампсия, частота распространения которой составляет 2–8 %. Так, 10–15 % всех случаев материнской смертности связаны с ПЭ или эклампсией, что в мире составляет до 70 000 смертей в год. Раннее начало ПЭ (с дебютом до 340 нед беременности) – основной фактор, приводящий к материнской и перинатальной смертности. Частота артериальной гипертензии среди беременных в Российской Федерации на 1000 родов в 2019 г. составила 46,9; умеренной ПЭ – 27,4; тяжелой ПЭ – 8,4 и эклампсии – 0,12 соответственно.

На протяжении последнего десятилетия, по данным Минздрава России, гипертензивные осложнения беременности занимают четвертое место в списке причин материнской смертности. Перенесенная во время беременности ПЭ является значимым фактором риска развития тяжелых соматических заболеваний у матери и ее потомства (атеросклероза, сахарного диабета, сердечно-сосуди-

стных заболеваний, терминальной почечной недостаточности) в отдаленном периоде, поэтому эта проблема имеет не только медицинское, но и важное социальное значение.

Активация эндотелиальных клеток обусловлена изменениями в плаценте или системными сосудистыми заболеваниями матери, которые сопровождаются активацией тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза, повреждением и нарушением функции эритроцитов, вазоконстрикцией и нарушением маточно-плацентарного кровотока. В настоящее время активно проводятся исследования роли сосудисто-эндотелиальных факторов – маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) в процессах ангиогенеза плаценты и влияния на функциональную активность трофобласта, что предполагает их участие в патогенезе осложнений гестации.

Накопление сведений о маркерах ЭД у беременных, анализ их динамики в разные сроки гестации, а также исследование их влияния на организм беременной и плода позволят своевременно проводить профилактические мероприятия и предотвращать такие грозные осложнения, как плацентарная недостаточность и преэклампсия.

Одним из основных факторов развития таких осложнений гестации, как преэклампсия и плацентарная недостаточность, считается повреждение эндотелия. Поэтому в настоящее время маркеры дисфункции эндотелия (фактор Виллебранда, фибронектин, простагландин, тромбоксан A<sub>2</sub>, оксид азота (NO), эндотелиальный фактор релаксации, тромбомодулин, sFlt-1 (растворимая fms-подобная тирозинкиназа), сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF), маркеры оксидантного стресса: 8-изопростан и малоновый диальдегид, молекулы межклеточной адгезии и интерлейкины – TNF $\alpha$ , IL-1, IL-8) являются перспективными в качестве метода оценки прогноза и степени тяжести преэклампсии.

В эндотелии сосудов плаценты при преэклампсии происходит активация провоспалительных цитокинов IL-8 и IL-1, способствующих нарушению локального иммунного гомеостаза и целостности эндотелия. При этом активированные эндотелиальные клетки индуцируют экспрессию адгезивных молекул –

интрацеллюлярных (ICAM) и васкулярных (VCAM) молекул клеточной адгезии. В результате усиливаются процессы иммунной адгезии, гиперагрегации форменных элементов крови с последующим склеиванием тромбоцитов внутри сосудистой стенки и образованием внутрисосудистых пристеночных тромбов. Нарушение микроциркуляции приводит к развитию плацентарной недостаточности и служит триггером в развитии преэклампсии.

Сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF) является стимулятором роста сосудов, участвующих в формировании нормального плацентарного кровообращения, а его снижение также свидетельствует о развитии преэклампсии и плацентарной гипоксии. Развивающаяся в тканях маточно-плацентарной системы гипоксия является главным пусковым механизмом развития ЭД, что также приводит к прогрессированию повреждений эндотелия, выделению токсического эндотелина, уменьшению синтеза вазодилататоров, клеточных дезагрегантов. В результате увеличивается чувствительность эндотелия к vasoактивным веществам, развиваются гиперкоагуляция и генерализованный вазоспазм. Оксид азота (NO), продуцирующийся эндотелием маточных сосудов, способствует расслаблению гладкой мускулатуры с вазодилатацией и повышением рецептивности эндометрия, а также играет существенную роль в эндометриальной рецепции и имплантации бластоцисты, на системном и клеточном уровне являющейся одной из наиболее плеiotропных сигнальных молекул, участвующих в регуляции сосудистого тонуса, клеточного дыхания, пролиферации, апоптоза и экспрессии генов.

Особый интерес представляет выявление потенциальных факторов риска развития эндотелиальной дисфункции у женщин после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) Это пациентки группы риска по развитию дисфункции эндотелия в связи с неблагоприятным предгестационным фоном и большим, по сравнению с общепопуляционным, количеством экстрагенитальной и генитальной патологии. Поиск наиболее информативных маркеров, ассоциированных с развитием эндотелиальных нарушений, позволит про-

вести своевременную корригирующую терапию, поэтому доклиническая диагностика нарушений состояния плода является одной из наиболее важных задач современной перинатологии.

В работе запланированы следующие исследования в различные сроки гестации:

- тромбодинамики в сроки 6, 10 и 13 нед;
- тромбоэластограмма – 6, 10 и 13 нед;
- уровень глюкозы методом непрерывного мониторинга в 6, 10 и 13 нед;
- проведение скрининга на наследственную тромбофилию (фактор коагуляции, фибриноген, интегрин  $\alpha 2$ , интегрин  $\beta 3$ , ингибитор активатора плазминогена, фактор Виллебранда);
- уровни прокальцитонина (PCT) и лактата в сыворотке крови в 6, 10 и 13 нед гестации;
- оценка локальной продукции маркеров ДЭ – оксида азота (NO), VEGF, интерлейкинов –  $TNF\alpha$ , IL-1, IL-8.

Критерии включения в исследование:

- возраст 18–40 лет;
- беременность после ВРТ;
- одноплодная беременность.

## **Результаты**

Исследования будут способствовать совершенствованию методов диагностики и прогнозирования таких осложнений беременности, как плацентарная недостаточность и преэклампсия. Это позволит снизить уровень заболеваемости и перинатальной смертности, уменьшить количество преждевременных родоразрешений и операций кесарева сечения. Сокращение случаев женской заболеваемости будет способствовать оптимизации демографической и экономической обстановки в регионе.

Изучение маркеров эндотелиальной дисфункции проводят как российские, так и зарубежные исследователи. В настоящее время отсутствуют единые критерии, по которым можно достоверно определить наиболее значимые маркеры

эндотелиальной дисфункции, способствующей развитию осложнений беременности со стороны матери и плода. Материалы исследования позволят внести существенный вклад в разработку обозначенных критериев, способствуя уточнению патогенеза состояний, связанных с патологией эндотелия, а также методов их предотвращения.

Внедрение новой модели обследования женщин является пилотным проектом на территории Краснодарского края.

### Список литературы

1. Оценка уровня растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и плацентарного фактора роста для предикции развития преэклампсии у беременных с сахарным диабетом / *Р. В. Капустин, Е. М. Цыбук, С. В. Чепанов, Е. Н. Алексеенкова, Е. В. Коптеева, О. Н. Аржанова* // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т. 70, № 4. – С. 43–56.
2. Ангиогенные ростовые факторы и патогенез преэклампсии / *Н. В. Башмакова, П. Б. Цывьян, Г. Н. Чистякова, А. Л. Пестряева, Е. М. Гагарина* // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017;1 7(5):7–12.
3. *Казанцева В. Д.* Маркеры преэклампсии / *В. Д. Казанцева, И. М. Айларова, А. П. Мельников* // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022; 22(4):31–38.
4. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде: клинические рекомендации Минздрава России, 2021.
5. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации, 2018.
6. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice / *M. A. Brown, L. A. Magee, L. C. Kenny, S. A. Karumanchi, F. P. McCarthy, S. Saito et al.* // *Pregnancy Hypertens.* – 2018; 13:291–310.
7. *Jim B.* Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications / *B. Jim, S. A. Karumanchi* // *Semin Nephrol.* – 2017; 37(4):386–97.
8. *Thilaganathan B.* Pre-eclampsia and the cardiovascular-placental axis / *B. Thilaganathan* // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2018; 51(6):714–7.