**УДК: 618.3-018.74-06:616.61-002.3**

Ю.С. Паращук, Т.В. Горбач,

О.В. Ганчева, С.М. Мартинова

Харківський національний медичний університет МОЗ України

(м. Харків, Україна)

**ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ У ВАГІТНИХ З ПІЄЛОНЕФРИТОМ**

**Резюме.** У зв'язку з високим рівнем гестаційних ускладнень під час вагітності у жінок з пієлонефритом актуальним є вивчення особливостей системи мати-плацента-плід. Ви­явленно, 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 трансамідинази і підвищен­ні вмісту інтерлейкіну 1β (ІЛ 1β), 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 обгрунтовують необхідність для прогнозування стану плоду та можливих профілактичних заходів, проводити дослідження трансамі­динази в сироватці крові вагітних з пієлонефритом.

**Ключові слова:** пієлонефрит, вагітність, ендотеліальна дисфункція, трансамідиназа, VEGF, ендотелін-1.

**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 плода [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 вазоконстрікторних 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 - тран­самідинази спектрофотометричним методом [8], а також вміст інтерлейкіну 1β (ІЛ-1β) - 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.

Як видно з отриманих даних, при хронічному пієлонефриті вагітних у разі відсутності актив­ності трансамідинази (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 вазоконстрікторними (ендотелін-1) та вазоділятаторними (s-NO) факторами ендотелію. При цьому вміст ІЛ-1β та VEGF не відрізнявся від рівня у контрольній групі. Отже, при відсутнос­ті прозапального ефекту ІЛ-1β (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-1β, визначаєть­ся активність трансамідинази, 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 вазоконстрікторними 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 ді­метіларгініна [1]. Крім цього, у хворих на хро­нічний пієлонефрит знижена біодоступність NO внаслідок оксидативного стресу та утворення пе­роксинітриту [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 ангіогенез, 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 трансамідиназа, 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 вазоконстрікторних і вазоділятаторних факторів свідчить про наявність дисфункції ендотелію. Однак, продукція VEGF достовірно знижується, порівняно з рівнем у здо­рових вагітних і вагітних із хронічним пієлонефритом.

**Таблиця 1**

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

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

***Примітка:*** *Р - достовірність відмінностей з контрольною групою.*

*А) хронічний піелонефрит без дестабілізації мембран нефроцитів*

*Б) хронічний піелонефрит з дестабілізацією мембран нефроцитів*

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-1β та невиявленої активності тран­самідинази 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 плоду відсутній. У цій же групі обстежуваних, але при підвищеному рівні ІЛ-1β та виявленої активності трансамідинази 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 пуповиної крові**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Групи обстежених | Эндотелін–1 фентамоль/мл | s-NO мкмоль/мл | VEGF мкг/мл |
| Контрольна група (n-18) | 0.85±0.06 | 0.64±0.03 | 889.16±34.22 |
| Хронічний піелонефрит (n-32) | А)0.90±0.05 р>0.05 Б)1.58±0.07 р<0.001 | 0.60±0.05 р>0.05 0.69±0.05 р>0.05 | 908.22±60.21 р<0.01 711.24±47.16 р<0.01 |
| Гестаційний піелонеф­рит (n-28) | 0.92±0.07 Р>0.05 | 0.42±0.02 р<0.001 | 1024.11±72.45 р>0.05 |

***Примітка:*** *Р - достовірність відмінностей з контрольною групою.*

*А) хронічний піелонефрит без дестабілізації мембран нефроцитів*

*Б) хронічний піелонефрит 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 полупроникливим бар'єром на шляху пере­міщення поживних речовин, сигнальних молекул в тканини. Переважання вазоконстрікторних 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 трансамідинази 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 плоду, порушу­ється функціональний стан ендотелію у новонаро­дженого, але відбувається компенсаторне «вклю­чення» гіперпроліферації ендотелію. Отримані результати обґрунтовують необхідність проведен­ня дослідження трансамідинази 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-1β і визначаєть­ся активність трансамідинази в сироватці крові.

2. При наявності гестаційного пієлонефриту у вагітних спостерігається підвищення продукції прозапального інтерлейкіну ІЛ-1β, виявляється трансамідиназа, 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 акти активність трансамідинази і вміст ІЛ -1 β у сироватці крові.

**Література**

**1.** Бабушкина А.В. L – аргигин 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 профілактика: 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 пре­еклампсією при хронічному пієлонефриті / О.В. Ольшевська, А.В.Чурілова, К.М. Чеченова // Зб. 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 трансамідинази в сироваткі 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 moternol 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 preaclampsia / B.P. Sachs, F.H. Epstcin // 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 transamidinase 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 transamidinase in serum of pregnant women with pyelonephritis.

**Keywords:** pyelonephritis, pregnancy, endothelial dysfunction, transamidinaza, VEGF, endotelіn