

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ АКУШЕРСКИХ ПАТОЛОГИЯХ

Л. Волкова, О. Аляутдина, доктор медицинских наук, профессор,
М. Пальцев, академик РАН и РАМН, профессор,
Е. Пальцева, кандидат медицинских наук
 I МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: mil-sergeeva@yandex.ru

Приведены данные о клеточно-молекулярных взаимодействиях в эндометрии и о гипергомоцистеинемии как об одной из важнейших причин невынашивания беременности.

Ключевые слова: бесплодие, невынашивание беременности, гомотеин, эндотелий, ингибитор активатора плазминогена.

Бесплодие и невынашивание беременности — серьезная проблема акушерско-гинекологической практики, имеющая не только медицинское, но и социально-демографическое значение, особенно на фоне снижающегося уровня рождаемости. По данным Росстата, на начало 2007 г. зарегистрировано 1,1 млн (около 15–20%) семейных пар, страдающих бесплодием. Эксперты ВОЗ считают такой уровень критическим и сильно влияющим на процесс депопуляции [1, 9].

ВОЗ выделяет 16 причин мужского бесплодия и 22 — женского. Наиболее частые причины мужского бесплодия — секреторная (обусловленная нарушением сперматогенеза), экскреторная (связанная с нарушением выделения спермы) и аутоиммунная (обусловленная образованием антител к сперматозоидам).

В структуре женского бесплодия 1-е место занимает трубно-перитонеальное, развивающееся вследствие воспалительного и(или) спаечного процесса в органах брюшной полости и малого таза. На 2-м месте — эндокринное бесплодие, с которым связано нарушение созревания фолликула и процесса овуляции. Причинами бесплодия нередко бывают также эндометриоз, миома матки, пороки развития половой системы.

Невынашивание беременности возникает вследствие патологии матки (пороки развития, синехии в полости матки, истмико-цервикальная недостаточность, миома матки, гипоплазия матки), генетических факторов (носительство родителем сбалансированных хромосомных мутаций), эндокринных нарушений (недостаточность желтого тела, андрогенемия надпочечникового и яичникового генеза), инфекций, интоксикаций, соматических заболеваний, психогенных факторов и иммунных нарушений [9].

В последние годы внимание исследователей привлекает состояние сосудистого эндотелия при заболеваниях человека.

Сосудистый эндотелий — высокоспециализированный метаболически активный монослой клеток, выстилающий все сосуды организма человека. Эндотелиальные клетки, специфически реагируя на различные молекулярные сигналы, генерирующиеся как локально, так и дистантно, выполняют многообразные функции, в том числе селективные, транспортные и барьерные, участвуют в метаболизме внеклеточного матрикса, биосинтезе разнообразных цитокинов, ангиогенезе, регулируют процессы свертывания крови и агрегации тромбоцитов, сосудистый тонус и иммунновоспалительные реакции [5].

Эндотелий эндометриальных сосудов также претерпевает определенные изменения, в связи с чем усиливаются его адгезивные свойства, а также повышается проницаемость сосудистой стенки. Трофобласт, стремясь получить доступ к кровеносной системе матери, активно проникает в сосудистую сеть эндометрия при посредстве синцитиотрофобласта на уровне капилляров и венул и вневорсинчатого трофобласта на уровне спиральных артерий. Совершенно очевидно, что должны существовать внешние факторы, способствующие ограничению площади и глубины инвазии бластоцисты и трофобласта на адекватном уровне. Эти функции берут на себя децидуализированные стромальные клетки эндометрия, формируя в месте инвазии локальную гемостатическую среду. Уникальность гемостаза на локальном уровне при инвазии трофобласта заключается в необходимости сохранения внутрисосудистого кровотока на фоне разрушения стенки сосуда.

Повышенная коагуляционная активность тканей в периваскулярных областях сочетается с возрастающей фибринолитической активностью в просвете эндометриальных сосудов, препятствующей их тромбозу. При этом происходят:

- повышение коагуляционной готовности в периваскулярных областях эндометрия за счет децидуализации, повышения экспрессии тканевого фактора;
- локальное высвобождение активаторов плазминогена в просвете сосуда при его повреждении из интактных соседних эндотелиальных клеток под действием тромбина;
- активация активаторов плазминогена в области образования тромба; ингибирование факторов фибринолиза за счет антиплазмина, ингибиторов активаторов плазминогена 1-го и 2-го типов (PAI-1 и PAI-2) в периваскулярных областях и в системном кровотоке [2, 6, 7].

Очевидно, что оценка состояния эндотелия может иметь очень важное клиническое значение для расширения возможностей лабораторной диагностики активности иммунновоспалительного процесса и прогнозирования развития осложнений.

Кроме того, нормально протекающая беременность не может не сопровождаться тонким контролем за фибринолитической активностью, позволяющим гарантировать полимеризацию фибрина и стабилизацию плацентарной базальной пластинки, предотвратить избыточное отложение фибрина в сосудах плаценты и межворсинчатых пространствах. Фибринолиз — процесс, контролируемый PAI-1. Синтез эндотелиального PAI-1 запускается ангиотензином II, образованным при помощи ангиотензин-1-превращающего фермента (АСЕ). Полиморфизм генов АСЕ и PAI-1, сопровождающийся повышением уровня PAI-1 в плазме крови и снижением фибринолитической активности, ассоциируется с повышенным риском привычного невынашивания беременности.

Под воздействием прогестерона децидуальные клетки начинают вырабатывать PAI-1. Это позволяет им ограничивать инвазию трофобласта за счет подавления активатора плазминогена урокиназного типа, предупреждать кровотечение в период инвазии трофобласта, подавляя фибринолиз, обусловленный активностью тканевого активатора плазминогена.

В ряде исследований было показано, что активность PAI-1, играющего важную роль в гемостазе, клеточной адгезии и деградации внеклеточного матрикса, меняется под влиянием факторов регуляции. Так, после стимуляции полипептидными факторами роста, такими как трансформирующий фактор роста b-1 (TGFb-1), эпидермальный фактор роста (EGF) и основной фактор роста фибробластов (FGFb), происходит рост экспрессии PAI-1 за счет увеличения транскрипции гена [2, 6, 7, 13].

Немаловажную роль в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений при различных заболеваниях, в том числе в акушерской практике, играет также гипергомоцистеинемия (ГГЦ).

Гомоцистеин (ГЦ) — это аминокислота, содержащая сульфгидрильную группу, являющуюся продуктом метаболизма (деметилиации) пищевого метионина, которого много в животном белке. В плазме он находится в 4 формах: примерно 1% циркулирует в виде свободного тиола; 70–80% связано дисульфидными мостиками с белками плазмы, обычно — с альбумином, а остальные 20–30% комбинируются друг с другом, образуя димер ГЦ, или с другими содержащими цистеин тиолами, образуя смешанный дисульфид ГЦ-цистеина. Термином «общий ГЦ плазмы (сыворотки)» обозначают пул всех 4 форм ГЦ. ГЦ метаболизируется путем реметиляции или транссульфурации. Процесс метаболизма происходит с участием фолатов, витаминов B₂, B₆, B₁₂ и др.

ГГЦ сама по себе является мультифакториальным процессом, характеризующимся разными аспектами метаболизма ГЦ. Нормальное содержание ГЦ в крови — 5–15 мкмоль/л. При уровнях выше этого показателя констатируют легкую (16–30 мкмоль/л), среднюю (31–100 мкмоль/л) и тяжелую (>100 мкмоль/л) ГГЦ. Однако у беременных концентрация ГЦ в крови значительно ниже, чем у небеременных: 3–4 мкмоль/л. ГГЦ могут вызывать многие факторы: генетические аномалии (мутации в генах таких важных ферментов, как цистатион-В-синтазы — CBS, метилентетрагидрофолатредуктаза — MTHFR); пищевой дефицит фолатов и витаминов группы В; различные заболевания и лекарственные препараты, приводящие к снижению содержания фолатов в плазме крови. Особого внимания заслуживают генетические дефекты [4, 11].

Повышение уровня ГЦ в плазме крови напрямую коррелирует с угнетением синтеза тромбомодулина, снижением активности антитромбина III и эндогенного гепарина, а также с активацией выработки тромбосана A2. В дальнейшем подобные изменения вызывают микротромбообразование и нарушения микроциркуляции, что, в свою очередь, играет существенную роль в патологии спиральных артерий и развитии акушерских осложнений, связанных с изменением маточно-плацентарного кровообращения.

На ранних сроках беременности ГГЦ может способствовать нарушению плацентации, фетоплацентарного кровотока и, следовательно, невынашиванию беременности, на более поздних сроках (II, III триместры) — развитию хронической плацентарной недостаточности, преж-

девременной отслойке нормально расположенной плаценты, хронической внутриутробной гипоксии плода, гипотрофии плода и ряду осложнений периода новорожденности [3, 10–12, 14].

Согласно данным А. Макацария (2001), мутация MTHFR и сопровождающая ее ГГЦ были обнаружены у 45% обследованных женщин с привычной потерей беременности. У пациенток с беременностью, осложненной плацентарной недостаточностью, задержкой внутриутробного развития плода, антенатальной гибелью плода, ГГЦ определяется в 22% случаев. ГГЦ также связана с развитием генерализованной микроангиопатии во второй половине беременности, проявляющейся поздним гестозом. При гестозе содержание ГЦ в крови достоверно выше, чем при неосложненной беременности, причем оно прямо коррелирует со степенью тяжести гестоза. Все это в равной степени относится и к мутации MTHFR, которая является самой частой причиной ГГЦ. Так, по данным литературы, у беременных с гестозом значительно повышена частота выявления мутации MTHFR C677T. Наиболее часто она встречается при тяжелых формах гестоза (77,8% случаев) и повторном гестозе (86,7%). У 53,8% женщин с мутацией достоверно повышен риск развития тяжелого гестоза при последующих беременностях. Мутации MTHFR и ГГЦ, безусловно, играют важную роль в структуре репродуктивных потерь и акушерских осложнений [3, 9, 10].

Таким образом, ГГЦ является частой и одной из важнейших причин развития акушерской патологии у беременных, а также врожденных уродств у плода.

К целому ряду акушерских осложнений ведут возникающее в результате ГГЦ микротромбообразование и нарушение микроциркуляции в плаценте. Нарушение фетоплацентарного кровообращения (кровообращение между плодом и плацентой) может быть причиной репродуктивной недостаточности: невынашивания беременности и бесплодия в результате дефектов имплантации зародыша в матку. На более поздних стадиях беременности ГГЦ является причиной развития хронической фетоплацентарной недостаточности и хронической внутриутробной гипоксии плода, что приводит к рождению детей с низкой массой тела, сниженными функциональными резервами всех жизнеобеспечивающих систем и целым рядом осложнений периода новорожденности.

Необходимо более тщательно обследовать женщин репродуктивного возраста, чтобы патогенетически правильно проводить профилактику осложнений в целях снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Список литературы см. на сайте www.rusvrach.ru

EVALUATION OF THE VASCULAR ENDOTHELIUM IN VARIOUS OBSTETRIC ABNORMALITIES (A REVIEW OF LITERATURE)

L. Volkova; Professor O. Alyautdina, MD; Professor M. Paltsev, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences; E. Paltseva, Candidate of Medical Sciences

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper gives data on endometrial cellular molecular interactions and hyperhomocysteinemia as one of the most important causes of miscarriage.

Key words: infertility, miscarriage, homocysteine, endothelium, plasminogen activator inhibitor.