

УДК 575.224.2:[618.2-06:616.61/.63-07-084+616-053.1/.34]
DOI 10.11603/24116-4944.2019.1.10198

©Л. М. Меленчук, Л. Б. Чорна

ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», Львів

РОЗРОБКА СИСТЕМИ ЕФЕКТИВНОГО ПРОГНОЗУВАННЯ, РАНЬОЇ ДІАГНОСТИКИ І ПРОФІЛАКТИКИ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ В ЖІНОК ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПУ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА VEGF

Мета дослідження – встановити частоту генотипів та алелів поліморфного локусу 405G/C гена *VEGF* та розробити систему ефективного прогнозування та ранньої діагностики і профілактики перинатальної патології.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження були 40 вагітних жінок із патологією сечовидільної системи, які були поділені за діагнозами ниркової патології: гострий пієлонефрит (I група, ГП), хронічний пієлонефрит (II група, ХП) та 30 здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Проводили виділення ДНК із лейкоцитів периферійної крові 70 вагітних жінок та ампліфікацію послідовностей ДНК *in vitro*, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Результати дослідження та їх обговорення. Результати показали, що у групі жінок із ГП найчастіше виявлявся генотип GG поліморфного локусу 405G/C гена *VEGF* – 46,7 % та виявлено вищу частоту CC генотипу – 20,0 %. У групі жінок із ХП показано вищу частоту генотипу GG – 48,0 % та зниження частки носіїв генотипу CC – 4 %. Встановлено, що у групі вагітних жінок із ХП частота носіїв генотипу GG (48,0 %) та частота G алеля (75,0 %) вищі порівняно з групою жінок із ГП та контрольною групою жінок, проте відмінності не досягли рівня статистичної вірогідності.

Висновок. Виявлена нами тенденція до зростання частки G алеля та GG генотипу може вказувати на те, що алель G локусу 405G/C гена *VEGF* може бути додатковим генетичним чинником ризику схильності до виникнення хронічного пієлонефриту, проте для більш коректних висновків дослідження слід продовжити на більшій вибірці пацієнтів.

Ключові слова: вагітність; плід; сечовидільна система; ген *VEGF*.

РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ ЭФФЕКТИВНОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ, РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЕЙ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА VEGF

Цель исследования – установить частоту генотипов и аллелей полиморфного локуса 405G/C гена *VEGF* и разработать систему эффективного прогнозирования, ранней диагностики и профилактики перинатальной патологии.

Материалы и методы. Объектом исследования были 40 беременных женщин с патологией мочевого выделительной системы, которые были разделены по диагнозам почечной патологии: острый пиелонефрит (I группа, ОП), хронический пиелонефрит (II группа, ХП) и 30 здоровых женщин с физиологическим течением беременности. Проводили выделения ДНК из лейкоцитов периферической крови 70 беременных женщин и использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) для амплификации последовательностей ДНК *in vitro*.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты показали, что в группе женщин с ОП чаще всего встречался генотип GG полиморфного локуса 405G/C гена *VEGF* – 46,7 % и выявлено более высокую частоту CC генотипа – 20,0 %. В группе женщин с ХП показано высокую частоту генотипа GG – 48,0 % и снижение доли носителей генотипа CC – 4 %. Установлено, что в группе беременных женщин с ХП частота носителей генотипа GG (48,0 %) и частота G аллеля (75,0 %) выше, по сравнению с группой женщин с ОП и контрольной группой женщин, однако различия не достигли уровня статистической достоверности.

Вывод. Обнаруженная нами тенденция к увеличению частоты G аллеля и GG генотипа может указывать на то, что аллель G локуса 405G/C гена *VEGF* может быть возможным дополнительным генетическим фактором риска подверженности к возникновению хронического пиелонефрита, однако для более корректных выводов исследование следует продлить на большей выборке пациентов.

Ключевые слова: беременность; плод; мочевого выделительная система; ген *VEGF*.

DEVELOPMENT OF THE SYSTEM OF EFFECTIVE FORECASTING, EARLY DIAGNOSTICS AND PREVENTION OF PERINATAL PATHOLOGY IN WOMEN WITH THE PATHOLOGY OF THE SECTORAL SYSTEM DEPENDING ON THE GENOTYPE OF VEGF GENE POLYMORPHIC VARIANTS

The aim of the study – to establish the frequency of genotypes and alleles of the 405G/C polymorphic locus of the *VEGF* gene and to develop a system for the effective prediction and early diagnosis and prevention of perinatal pathology.

Materials and Methods. The object of the study was 40 pregnant women with urinary tract pathology, who were divided into diagnoses of the renal pathology: acute pyelonephritis (Group I, AP), chronic pyelonephritis (group II, CP), and 30 healthy women with physiological pregnancy. DNA was extracted from peripheral blood leukocytes in 70 pregnant women and it was used polymerase chain reaction (PCR) for DNA amplification.

Results and Discussion. The results showed that in the group of women with AP the genotype GG of the 405G/C polymorphic locus of the *VEGF* gene was most often detected – 46.7 %, and the increase in the proportion of the CC (20.0 %) genotype was found. It was established an increase in the proportion of women with the genotype GG – 48.0 %, and a decrease in the proportion of carriers of the genotype CC – 4 % in the group of women with CP. The higher frequency of GG genotype carriers (48.0 %)

and G allele carriers (75.0 %) was found in the group of pregnant women with CP then in the women with the AP and the control group women, but the differences did not reach the level of statistical probabilities.

Conclusion. It was showed the tendency to increasing the frequency of G allele and GG genotype that might indicate that the allele G of the 405G/C of the VEGF gene could be a possible genetic risk factor for predisposition for chronic pyelonephritis, however for more correct conclusions the study should be continued on a larger sample of patients.

Key words: pregnancy; fetus; urinary system; VEGF gene.

ВСТУП. Одним із найважливіших соціально-медичних завдань держави є збереження і поліпшення репродуктивного здоров'я населення, що визначає можливість відтворення і збереження нормального генотипу. У сучасних соціально-економічних умовах України при високих темпах депопуляції у країні стратегічного значення набуває стан репродуктивного здоров'я жінок, а його охорона і зміцнення є важливими аспектами національної безпеки [1].

З кожним роком зростає кількість жінок, у яких вагітність перебігає на фоні екстрагенітальної патології. Серед екстрагенітальних захворювань вагітних, які потребують спеціалізованої допомоги, є ниркові недуги, які посідають друге місце в структурі екстрагенітальної патології [2]. За даними різних авторів, кількість вагітних із захворюваннями нирок за останні десять років зростає майже в 6 разів, що обумовлює актуальність проблеми і проведення наукових досліджень у цій сфері акушерства [3, 4]. Перинатальні втрати в жінок із пієлонефритами складають 13,2 %. Тривала антибіотикотерапія, зміни імунної реактивності організму призвели до збільшення частоти прихованих форм пієлонефриту, складних для діагностики та терапії.

Слід зауважити, що анемія вагітних є одним із ранніх симптомів ниркової патології, а саме пієлонефриту [5]. Під час вагітності в жінок із хронічним пієлонефритом відмічається висока ймовірність розвитку фетоплацентарної недостатності, яка призводить до хронічної внутрішньоутробної гіпоксії плода (33,2 %) та затримки його розвитку, що, у свою чергу, справляє істотний негативний вплив на стан новонародженого та в майбутньому на здоров'я дітей [6].

Згідно з даними літератури, в основі поліморфізму перинатальних втрат лежать різноманітні патогенетичні механізми, однак основним їх наслідком є недостатнє забезпечення кровообігу в системі матка – плацента – плід. В основі механізму, який забезпечує та підтримує нормальний матково-плацентарний кровотік під час вагітності, є зниження приплацентарного опору течії крові.

Плацентация починається із взаємодії цитотрофобласта з децидуальною тканиною ендометрія. З 3–4 тижня вагітності позаворсинчастий трофобласт поступово інвазує в стінки капілярів, артеріол та дрібних спіральних артерій. Взаємодія між ендометрієм і трофобластом визначається активністю гормонів та цитокінів. Децидуальні зміни регулюються рівнем естрогенів та інсуліноподібних факторів росту в тканині ендометрія. Проліферативна активність трофобласта залежить від прогестерону та пролактину [7].

В подальшому у формуванні плаценти відбувається трансформація спіральних артерій матки в матково-плацентарні судини. Інвазія трофобласта поширюється в міометральні сегменти спіральних артерій. До другого триместру вагітності ендотеліальний та гладком'язовий

шари повністю заміщаються фібриноїдом. Внаслідок цього складного процесу оболонка спіральних артерій втрачає гладком'язові елементи і стає нечутливою до різних ендогенних пресорних агентів. Ці процеси перебігають при нормальній вагітності і отримали назву «фібриноїдний некроз стінки». Завершення морфологічних змін спіральних артерій відбувається до 16 тижня вагітності, і таким чином новостворені судини плаценти втрачають здатність до скорочення. Гіпоперфузія тканин знижує імплантаційний потенціал ендометрія і перешкоджає успішному розвитку вагітності. Ця ситуація, особливо в поєднанні з циркуляторними порушеннями в серцево-судинній системі вагітної, створює передумови до розвитку плацентарної дисфункції і обумовлює порушення гемодинаміки вагітності [8].

У вагітних жінок вплив гравітаційного фактора посилюється в зв'язку з перманентним формуванням додаткового судинного об'єму крові в системі матка – плацента – плід. Є підстави стверджувати, що в якості одного з важливих механізмів вирішення такого конфлікту регуляції є ендотелій, який забезпечує на органно-тканинному рівні «вислизання» судин фетоплацентарного комплексу з-під системних вазоконстрикторних впливів [9]. Термін «ендотелій», або «несправжній епітелій», був запропонований швейцарським патоморфологом Вільгельмом Гісом (W. His, 1865). В. Гіс терміном «ендотелій» позначив епітелій, який розвинувся з середнього зародкового листка. На даний час ендотелієм називають внутрішній покрив кровоносних та лімфатичних судин. Вивчення та усвідомлення функцій ендотелію почалося з робіт австралійського патолога Флорі в 1945 р. Використовуючи електронну мікроскопію, він встановив, як макромолекули дифундують через стінку артерій та вен у різних органах. Він вперше знайшов мембранні мікроструктури ендотелію та міжклітинні сполучення, які беруть участь у процесах транспортування.

Згідно з сучасними уявленнями, ендотелій – це багато шарів клітин, які вистилають внутрішню поверхню судин і є аутокринним, паракринним та ендокринним органом з численними регуляційними функціями. Ендотелій синтезує величезну кількість біологічно активних речовин, які відіграють важливу роль у багатьох процесах у нормі та патології (гемодинаміці, гемостазі, імунних реакціях, регенерації та ін.).

Гестаційна ендотеліопатія (ГЕ) була вперше введена в клінічну термінологію В. Н. Запорожаном в 2011 році, і визначається як дисбаланс, який вперше виник під час вагітності між продукцією вазодилатуючих, ангіопротективних, антипроліферативних факторів, з одного боку, і вазоконстриктивних, проконстриктивних, протромботичних, проліферативних факторів – з іншого. Негативні наслідки даного патологічного стану призводять до порушення судинно-рухової функції, проліферації судинної стінки, зміни структури і числа ендотеліоцитів, набуття

внутрішню поверхню судинної стінки адгезивних властивостей, збільшення її проникності для прозапальних агентів, модуляції циркулюючих у крові тромбоцитів і гемостатичних факторів на шляху тромбоутворення, що в підсумку призводить до макро- і мікроциркуляторного дисбалансу. Основи гестаційної патології закладаються в момент міграції цитотрофобласта. Факторами, що знижують інвазивну здатність трофобласта, вважають порушення взаємозв'язків між гуморальним і трансплантаційним імунітетом, з одного боку, та імунологічною толерантністю – з іншого; мутації генів, відповідальних за синтез сполук, що регулюють тонус судин; блокаду інгібіторів фібринолізу. При неповноцінній інвазії цитотрофобласта маткові артерії не піддаються морфологічним змінам, характерним для вагітності (не відбувається трансформації м'язового шару). Зазначені морфологічні особливості спіральних судин матки в міру прогресування вагітності призводять до їх спазму, зниження міжворсинчастого кровотоку і гіпоксії. Гіпоксія, що розвивається в плацентарній тканині, сприяє активізації факторів (молекули клітинної адгезії), що призводять до порушення структури і функції ендотелію або зниження кількості сполучень, які захищають ендотелій від пошкоджень. При ураженні ендотелію на ранніх термінах вагітності відбувається оголення м'язово-еластичної мембрани судин, розвивається локальний ендотеліоз, який виражається в набуханні цитоплазми з відкладенням фібрину навколо базальної мембрани і всередині з набряклою ендотеліальною цитоплазмою в судинах плаценти і матки, потім поширюється на інші органи, в тому числі і нирки [10].

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor, ендотеліальний фактор росту судин) – один із членів сімейства структурно близьких між собою білків, які є лігандами для сімейства рецепторів *VEGF*. *VEGF* впливає на розвиток нових кровоносних судин (ангіогенез) і виживання незрілих кровоносних судин (судинна підтримка), зв'язуючись із двома близькими за будовою мембранними тирозинкіназними рецепторами (рецептором-1 *VEGF* і рецептором-2 *VEGF*) й активуючи їх. Ці рецептори експресуються клітинами ендотелію стінки кровоносних судин. Зв'язування *VEGF* з цими рецепторами запускає сигнальний каскад, який у кінцевому підсумку стимулює зростання ендотеліальних клітин судин, їх виживання і проліферацію. Ендотеліальні клітини беруть участь у таких різноманітних процесах, як вазоконстрикція і вазодилатація, презентація антигенів, а також служать дуже важливими елементами всіх кровоносних судин – як капілярів, так і вен або артерій. Таким чином, стимулюючи ендотеліальні клітини, *VEGF* відіграє центральну роль у процесі ангіогенезу.

Експресія *VEGF* стимулюється безліччю проангіогенних факторів, включаючи епідермальний ростовий фактор, основний фібробластний ростовий фактор, тромбоцитарний ростовий фактор та інтерлейкін-1. Крім того, рівень *VEGF* безпосередньо регулюється такими факторами навколишнього середовища, як рН, тиск і концентрація кисню. Загальний вплив цих різних факторів полягає в опосередкованій, через *VEGF*, стимуляції важливих для ангіогенезу факторів, включаючи антиапопто-тичні білки, молекули клітинної адгезії і металопротеїнази.

Рівень експресії *VEGF* прогресивно зменшується після народження і мінімальний у більшості тканин до-

рослих, за винятком місць активного ангіогенезу, таких, як яєчники, матка та шкіра (ріст волосся). Високий рівень *VEGF* у дорослих у нирках пов'язаний з ендотеліальними феностраціями [11]. У нирках підвищена експресія *VEGF* у клубочках безпосередньо викликає гломерулярну гіпертрофію, пов'язану з протеїнурією.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – встановити частоту генотипів та алелів поліморфного локусу 405G/C гена *VEGF* та розробити систему ефективного прогнозування та ранньої діагностики і профілактики перинатальної патології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Об'єктом дослідження були 40 вагітних жінок із патологією сечовидільної системи та 30 здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторно-інструментальні, молекулярно-генетичні та статистичні. В результаті даної роботи апробовано методику молекулярно-генетичного дослідження локусу 405G/C гена *VEGF*. Проводили виділення та очищення ДНК із лейкоцитів периферійної крові методом висолування [12]. Ампліфікацію послідовностей ДНК *in vitro* проводили, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції [13]. Електрофорез проводили у 2,5 % агарозному гелі та сканували на УФ-трансілюмінаторі. Перевірку статистичних гіпотез та вірогідність відмінностей проводили за допомогою критерію χ^2 на рівні значущості $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Поглиблене комплексне клініко-лабораторне обстеження проведено у 70 вагітних жінок, які розподілено на групи. Основну групу склали 40 вагітних жінок з інфекційними захворюваннями сечовидільної системи (СВС), які були поділені за діагнозами ниркової патології: гострий пієлонефрит (I група, ГП), хронічний пієлонефрит (II група, ХП). Контрольну групу склали 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Вік обстежуваних вагітних був у межах від 16 до 35 років, та переважна їх кількість (45,7 %) в усіх досліджуваних групах була у молодому віці до 25 років. Усі вагітні перебували та обстежувалися в стаціонарі – пологовому відділенні ЛОКЛ, а також госпіталізовувалися з приводу загострення захворювання та отримували запропоновану, патогенетично обґрунтовану, консервативну терапію.

Першу групу (ГП) склали 15 (37,5 %) вагітних, госпіталізованих в акушерське відділення з приводу різких болів у поперековій ділянці, підвищення температури тіла вище 38 °С та тремтіння. У всіх 15 вагітних після клінічно-лабораторного обстеження був діагностований гострий пієлонефрит. З них 7 (46,7 %) були повторновагітні, в тому числі 5 (33,3 %) жінок були повторнородячі. У попередніх пологах в них були ускладнення в післяпологовому періоді: у 2 жінок – лактостаз із високою температурою тіла, в 1 жінки – мастит і у 2 жінок – лохіометра, у решти післяпологовий період перебігав без ускладнень. Ерозія шийки матки встановлена у 9 жінок (60,0 %), викидні та завмерлі вагітності в 6–8 тижнів вагітності – у 8 (53,3 %) жінок, артіфіційні аборти були у 5 вагітних жінок. Усі жінки, у яких в анамнезі були викидні та завмерлі вагітності, обстежені на TORCH-інфекції, у 7 (87,5 %) з них виявлено уреоплазму, в тому числі 5 жінок мали поєднані дві і більше інфекцій. Частіше виявлялися уреоплазма, мікоплазма, хламідіоз та герпесвірус, більшість із них ліковані.

Другу групу (ХП) склали 25 (62,5 %) вагітних, у яких діагноз пієлонефриту вже передував даній вагітності,

або ж це було загострення раніше перенесеного гострого пієлонефриту поза вагітністю. Серед них 11 (44,0 %) жінок були повторнородячі, 14 (56,0 %) жінок першовагітні, з них 4 (16,0 %) – первістки, які перехворіли на пієлонефрит у дитинстві, 7 (28,0 %) жінок мали повторне загострення пієлонефриту під час даної вагітності. У 9 вагітних (81,8 %) в анамнезі відмічалися самовільні викидні в 6–8 тижнів та завмерлі вагітності.

Усі вагітні госпіталізувалися з приводу анемії різного ступеня тяжкості, погіршення показників лабораторних обстежень, субфебрилітету та болів у ділянці попереку. У всіх госпіталізованих вагітних цієї групи була наявна анемія вагітних – у 8 (32,0 %) I ступеня, у 12 (48,0 %) II ступеня й у 5 (20,0 %) – тяжка анемія. У 15 (60,0 %) вагітних цієї групи встановлено різні розлади менструального циклу. Тривалість менструальних виділень від 6 до 7 днів відмічалася в 11 (44,0 %) жінок, 4–5 днів – у 9 (36,0 %) жінок та до 3 днів – у 5 (20,0 %) жінок. У цій групі частіше відмічалася нерегулярність менструальних циклів. Всі вагітні цієї групи раніше хворіли на пієлонефрит, причому давність захворювання була в межах від 2 до 15 років. Із них 12 (48,0 %) вагітних жінок лікувалися в стаціонарі, 7 (28,0 %) – перенесли пієлонефрит у післяпологовому періоді, але після виписки нікуди не зверталися та не спостерігалися, решта жінок займалися самолікуванням. У 3 жінок в анамнезі була сечокам'яна хвороба, всі ці хворі пройшли курс стаціонарного обстеження та лікування і були виписані в задовільному стані. Гідронефроз, який супроводжувався нирковою колькою, в анамнезі був у всіх 25 (100 %) вагітних. У 14 (56,0 %) вагітних у минулому відмічався цистит, у 6 (24,0 %) з них він виник після пологів. До лікарів у більшості випадків хворі не зверталися. Серед цих жінок у 15 (60,0 %) відмічалися періодичні загострення захворювання нирок до початку вагітності.

Таким чином, у 23 (92,0 %) вагітних жінок були захворювання нирок ще до даної вагітності. Передчасні пологи в цій групі відбулися у 7 (28,0 %) вагітних у попередніх вагітностях, слабкість пологової діяльності – у 9 (36,0 %) роділь, передчасне відходження навколоплідних вод – у 6 (24,0 %) вагітних, часткове передчасне відшарування плаценти – у 4 випадках (16,0 %), дефект посліду – у 4 (16,0 %) випадках, кровотеча після пологів – у 3 (12,0 %), одній з них проводилася гемотрансфузія корекція препаратів крові, у 25 (100 %) – вишкрібання стінок порожнини матки. Ендометрит після пологів діагностовано у 7 (28,0 %) породіль. Із 11 (44,0 %) повторновагітних попередні вагітності перебігали фізіологічно лише у 3

(27,3 %). Виходячи з результатів проведеного аналізу, можна зробити висновок, що більший відсоток допологових захворювань випадає на ниркову патологію, що, ймовірно, є передуючим фактором появи пієлонефриту під час вагітності.

Отже, в загальному, в основній групі 83,8 % обстежуваних вагітних жінок мали обтяжений преморбідний фон, значний відсоток якого припадав на перенесені дитячі інфекції, хронічний тонзиліт, ангіни, хронічні захворювання внутрішніх статевих органів, порушення менструальної функції, наявність захворювань нирок із дитинства – цистити, пієлонефрит тощо. У 75,8 % обстежуваних вагітних основної групи спостерігалися порушення репродукційної функції. Найчастіше репродукційні втрати в анамнезі спостерігалися у вагітних жінок із хронічним пієлонефритом порівняно з гострим: самовільні викидні при ХП становили 17 (68,0 %), а при ГП – 6 (40,0 %) випадків, також була відмічена антенатальна загибель плода – у 3 (12,0 %) осіб при ХП і 1 випадок (6,7 %) при ГП.

Наступним етапом роботи було встановлення розподілу частоти генотипів та алелів поліморфного локусу 405G/C гена VEGF серед вагітних жінок із патологією СВС. Для досягнення поставленої мети проводили молекулярно-генетичне дослідження методом ампліфікації *in vitro* послідовності ДНК регіону гена VEGF, який включає локус 405G/C. Отримані результати розподілу частоти генотипів та алелів поліморфного локусу 405G/C гена VEGF серед вагітних жінок дослідних та контрольної груп представлено у таблиці 1.

Як видно з таблиці 1, генотип VEGF 405CC зустрічався значно рідше як у дослідних, так і в контрольній групі вагітних жінок, порівняно з іншими генотипами. Встановлено, що серед вагітних жінок контрольної групи переважав генотип GC – 46,7 % та GG – 43,3 %, а генотип CC зустрічався лише у 10 % випадків.

У групі жінок із гострим пієлонефритом найчастіше виявлявся генотип GG – 46,7 %, що було незначно вищим, ніж у контрольній групі (43,3 %), проте було виявлено значне зростання частки CC генотипу – 20,0 % порівняно з 10 % серед жінок контрольної групи. На противагу цьому, у групі жінок із хронічним пієлонефритом показано зростання частки жінок із генотипом GG – 48,0 % та зниження частки жінок із генотипом CC – 4 % порівняно з даними контрольної групи. Аналіз розподілу частоти алелів поліморфного локусу 405G/C гена VEGF виявив найвищу частоту алеля G – 75,0 % у групі жінок із ХП, а найнижчу у групі жінок із ГП – 57,1 %. Проте, незважаючи на вказані

Таблиця 1. Розподіл частоти генотипів і алелів поліморфного локусу 405G/C гена VEGF серед вагітних жінок із патологією СВС

VEGF 405G/C генотип	Частота, N (%)			P (*P<0,05)
	жінки з ГП, n=15	жінки з ХП, n=25	контрольна група, n=30	
GG	7 (46,7 %)	12 (48,0 %)	13 (43,3 %)	P>0,05
GC	5 (33,3 %)	12 (48,0 %)	14 (46,7 %)	P>0,05
CC	3 (20,0 %)	1 (4,0 %)	3 (10,0 %)	P>0,05
G	19 (57,1 %)	36 (75,0 %)	40 (66,7 %)	P>0,05
C	11 (42,9 %)	14 (25,0 %)	20 (33,3 %)	P>0,05

Примітка. n – кількість осіб у групі, N – кількість носіїв генотипу/алеля; P – рівень значущості, *P<0,05 – статистично значуща відмінність.

відмінності у розподілі частот генотипів та алелів локусу 405G/C гена *VEGF*, статистично вірогідних відмінностей між дослідними та контрольною групами не встановлено, що може бути обумовлено малою вибіркою пацієнтів у досліджуваних групах.

У дослідженнях Watson et al. [13] показано, що алель G локусу 405G/C гена *VEGF* впливає на транскрипційну активність і збільшує продукцію білка *VEGF* в мононуклеарних клітинах периферичної крові. У цьому ж дослідженні було продемонстровано дозозалежний ефект алеля G: найвищу продукцію білка *VEGF* було зареєстровано для генотипу GG, проміжну для GC і найнижчу для генотипу CC. У пацієнтів з генотипом CC виявляли більш низький рівень *VEGF* у плазмі крові, що супроводжувалося більш вираженим порушенням ангіогенезу, порівняно з пацієнтами з генотипом GG.

Підсумовуючи результати нашого дослідження, виявлено, що у групі вагітних жінок із ХП вища частота жінок із генотипом GG – 48,0 % та, загалом, найвища частота жінок носіїв алеля G – 75,0 % порівняно з групою жінок із ГП та з контрольною групою жінок. Отже, виявлена нами тенденція до зростання частки G алеля та GG генотипу може вказувати на те, що алель G локусу 405G/C гена *VEGF* може бути ймовірним генетичним чинником ризику схильності до виникнення хронічного пієлонефриту. Для більш коректних висновків вважаємо, що дослідження слід продовжити і розширити за рахунок збільшення дослідних груп пацієнтів.

ВИСНОВКИ. 1. У результаті проведеної роботи обстежено 40 вагітних жінок із патологією сечовидільної системи. Виходячи з результатів проведеного аналізу, можна зробити висновок, що більший відсоток допологових захворювань випадає на ниркову патологію, що, ймовірно, є передуючим фактором появи пієлонефриту під час вагітності.

2. У 75,8 % обстежуваних вагітних основної групи спостерігалися порушення репродукційної функції у вигляді самовільного викидня, завмерлої вагітності та позаматкової вагітності. У 5 (33,3 %) вагітність закінчилася передчасними родами.

3. У групі вагітних жінок із хронічним пієлонефритом показано вищу частоту носіїв генотипу GG (48,0 %) та виявлено найвищу частоту G алеля (75,0 %) поліморфного локусу 405G/C гена *VEGF*, проте відмінності не досягли рівня статистичної вірогідності.

4. Запропоновано вдосконалений алгоритм ведення вагітних жінок з анемією та інфекційними захворюваннями сечовидільної системи, до якого в перспективі пропонується додати дослідження поліморфного локусу 405G/C гена *VEGF* як можливого додаткового генетичного чинника ризику схильності до виникнення хронічного пієлонефриту, який, у свою чергу, може конкретизувати застосування заходів профілактики, що дозволить знизити частоту виникнення гестаційних ускладнень та збільшити відсоток сприятливих перинатальних показників.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Дослідження поліморфізму гена *VEGF* буде продовжено на більшій вибірці жінок з патологією сечовидільної системи. Подальше дослідження поліморфізму гена *VEGF* дало б змогу більш конкретно застосовувати заходи профілактики, направлені на попередження розвитку інфекційних уражень нирок під час вагітності.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЕФЕКТИВНОГО ПРОГНОЗУВАННЯ, РАНЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ

Прогресування пієлонефриту призводить до серйозних ускладнень як із боку матері (пізні гестози, передчасне переривання вагітності, септичні ускладнення), так і з боку плода (внутрішньоутробне інфікування, вроджені вади розвитку, гіпотрофія, недоношеність, висока перинатальна захворюваність і смертність). Все це вказує на необхідність своєчасної діагностики та лікування пієлонефриту у вагітних, розробку інформативних маркерів прогнозування перебігу патологічного процесу. Своєчасна діагностика інфекцій дозволяє знизити частоту ускладнень гестаційного періоду, перинатальні втрати та реалізацію внутрішньоутробного інфікування в ранньому неонатальному періоді. Розвиток анемії вагітних вважається одним з ранніх проявів прогресуючої ниркової патології, у тому числі за умов її прихованого, латентного перебігу. Припускають, що розвиток анемії спричиняється недостатністю продукції еритропоетину. Оскільки еритропоетин виробляється у нирках і ефективність його синтезу залежить від повноцінності ниркової структури, рівень еритропоетину можна розглядати як інформативний маркер функціонального стану нирок і використовувати його визначення для ранньої діагностики гестаційних ускладнень. Вирішення питань ефективної профілактики запальних уражень сечовидільної системи під час вагітності великою мірою залежить від своєчасної диспансеризації жінок із хронічним пієлонефритом, які є групою високого ризику щодо акушерської та перинатальної патології.

Це стало основою для запропонованого вдосконалення алгоритму ведення вагітних жінок з анемією та інфекційними захворюваннями сечовидільної системи. Розроблений підхід відповідає сучасним стандартам ведення перинатального періоду та дозволяє знизити частоту виникнення гестаційних ускладнень і збільшити відсоток сприятливих перинатальних показників.

1. На різних термінах вагітності, при виявленні безсимптомної бактеріурії – консультація лікаря-імунолога, госпіталізація, визначення показників імунологічної реактивності з подальшим лікуванням, антибіотикотерапія з визначенням чутливості до інфекційного збудника.

2. Ехографічні ознаки порушення структури плаценти (ЕОПС) пропонується розподілити на ступені тяжкості. Виходячи з критеріїв: I ступінь ЕОПС – плацента товщиною >38 мм, з незначними кістозними змінами, розміри плода симетричні, відповідають терміну вагітності; II ступінь ЕОПС – плацента потовщена – >45 мм із вираженими кістозними змінами, відмічається асиметрична гіпотрофія плода.

3. Визначення рівня еритропоетину в сироватці крові ми рекомендуємо для застосування в комплексі діагностичних обстежень, особливо при поєднанні інфекційних захворювань нирок з анемією вагітних середнього та тяжкого ступенів для призначення адекватної терапії з метою попередження виникнення перинатальних ускладнень. Виявивши анемію середнього та тяжкого ступенів у вагітних із захворюваннями сечовидільної системи, окрім консультації гематолога, нефролога та

уролога, ми рекомендуємо визначати рівень ЕП у сироватці крові та рівень гематокриту, і одержавши показники нижче норми або в межах нижньої границі норми, рекомендовано до лікування включати р-ЕП. Якщо показники ЕП є в межах норми або вище норми – лікування такої анемії достатньо проводити як залізодефіцитну або гіпохромну анемію [14].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Пирогова В. І. Фертильність і оваріальний резерв (клінічна лекція) / В. І. Пирогова, М. Ференц // *Здоров'я жінки*. – 2018. – № 8 (134). – С. 10–13.
2. Некоторые аспекты ведения беременных с заболеваниями почек / Л. Е. Туманова, В. В. Рахубинская, В. В. Подольский [и др.] // *Мистецтво лікування*. – 2004. – № 4. – С. 48–53.
3. Меленчук Л. М. Пренатальна оцінка стану плода у вагітних жінок з інфекційними захворюваннями сечовидільної системи : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / Л. М. Меленчук. – Львів, 2011. – 18 с.
4. Golubenko M. Yu. Risk factors and structure of obstetric and perinatal complications in woman, which ill of pyelonephritis (Review of literature and results of own researches) / M.Yu. Golubenko // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2017. – Vol. 7 (2). – P. 247–256.
5. Меленчук Л. М. Підхід до лікування анемії середнього та важкого ступенів у вагітних жінок з інфекційними ураженнями нирок / Л. М. Меленчук, В. М. Беседін, Г. Б. Семенина // *36. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. – 2010. – С. 241–246.
6. Пасієшвілі Н. М. Аналіз перинатальної захворюваності та смертності в умовах перинатального центру та шляхи її зниження / Н. М. Пасієшвілі // *Science Rise*. – 2016. – Т. 1, № 3 (18). – С. 37–43.
7. Акушерство. Национальное руководство (+CD-ROM) / под ред. Э. К. Айламазяна. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1216 с.
8. Белканиа Г. С. Функциональная система антигравитации. Серия «Проблемы космической биологии» / Г. С. Белканиа. – М. : Наука, 1982. – Т. 43. – 288 с.

REFERENCES

1. Pyrohova, V.I., & Ferents, M. (2018). Fertylnist i ovarialnyi rezerv (klinichna lektsiia) [Fertility and ovarian reserve (clinical lecture)]. *Zdorovyeh zhenshchiny – Health of a Woman*, 8 (134), 10-13 [in Ukrainian].
2. Tumanova, L.Ye., Rakhubinskaya, V.V., Podolskiy, V.V., & Dikuserova, S.N. (2004). Nekotorye aspekty vedeniya beremennykh s zabolovaniyami почек [Some aspects of management of pregnant women with kidney diseases]. *Mystetstvo likuvannia – Art of Treatment*, 4, 48-53 [in Russian].
3. Melenchuk, L.M. (2011). Prenatalna otsinka stanu ploda u vahitnykh zhinok z infektsiinymu zakhvoriuvanniamy sechovydiilnoi systemy [Prenatal evaluation of fetal condition in pregnant women with infectious diseases of the urinary system]. *Candidate's Extended abstract*. Lviv [in Ukrainian].
4. Golubenko, M.Yu. (2017). Risk factors and structure of obstetric and perinatal complications in woman, which ill of pyelonephritis (Review of literature and results of own researches). *Journal of Education, Health and Sport*, 7 (2), 247-256.

Дослідження поліморфізму гена VEGF у вагітних жінок з патологією сечовидільної системи з аналізом генотипів локусу 405G/C гена VEGF дало б змогу більш конкретно застосовувати заходи профілактики, направлені на попередження розвитку інфекційних уражень нирок, під час вагітності, що, у свою чергу, дало б позитивний ефект у цілому для народження здорових дітей.

9. Коньков Д. Г. Антропофізіологічна основа кровообігу у вагітних. Типологічна характеристика і динаміка кровообігу при фізіологічній вагітності / Д. Г. Коньков, Г. С. Белканиа, С. П. Пісарєва // *Вісник Вінницького державного медичного університету*. – 2001. – Т. 5, № 1. – С. 23–28.
10. Деклараційний патент на корисну модель № 71862 А Україна, МПК G01N33/48. Спосіб доклінічної діагностики гестаційної ендотеліопатії / Запорожан В. М., Галич С. Р., Коньков Д. Г. – № U 201201377; заявл. 09.02.12; опубл. 25.07.12.
11. Angiogenesis markers (VEGF, soluble receptor of VEGF and angiopoietin-1) in very early arthritis and their association with inflammation and joint destruction / G. Clavel, N. Bessis, D. Lemeiter [et al.] // *Clin. Immunol.* – 2007. – No. 124 (2). – P. 158–164.
12. Пат. 32044 UA, МПК G01N33/49 (2006.01). Спосіб виділення ДНК з лейкоцитів периферійної крові / Макух Г. В., Заставна Д. В., Тиркус М. Я. [та ін.], заявник ДУ «Інститут спадкової патології АМНУ». – № u200801896; заявл. 14.02.08; опубл. 25.04.08, Бюл. № 8.
13. Watson C. J. Identification of polymorphism within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production / C. J. Watson // *Cytokine*. – 2000. – Vol. 12. – P. 1232-1235.
14. Меленчук Л. М. Алгоритм профілактики перинатальної патології у вагітних жінок з анемією та інфекційними ураженнями сечовидільної системи : інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я № 1 / Л. М. Меленчук. – Заявл.14.02.2014 р.; опубл. 2015 р.

5. Melenchuk, L.M., Besedin, V.M., & Semenina, H.B. (2010). Pidkhd do likuvannia anemii serednoho ta vazhkoho stupeniv u vahitnykh zhinok z infektsiinymu urazhenniamy nyrok [Approach to the treatment of moderate to severe anemia in pregnant women with infectious lesions of the kidneys]. *Zbirnyk naukovykh prats asotsiatsii akusheriv-hinekolohiv Ukrainy – Collection of Scientific Works of the Association of Obstetricians-gynecologists of Ukraine*, 241-246 [in Ukrainian].
6. Pasiieshvili, N.M. (2016). Analiz perynatalnoi zakhvoriuvanosti ta smertnosti v umovakh perinatalnogo tsentru ta shliakhy ii znyzhennia [Analysis of perinatal morbidity and mortality in conditions of perinatal center and ways of its reduction]. *Science Rise*, 1, 3 (18), 37-43 [in Ukrainian].
7. Aylamaziyana, E.K. (2011). *Akusherstvo. Natsionalnoe rukovodstvo (+CD-ROM) [Obstetrics. National Manual (+CD-ROM)]*. Moscow: GEOTAR-Media [in Russian].
8. Belkaniya, G.S. (1982). Funktsionalnaya sistema antigravitatsii. Problemy kosmicheskoy biologii [Functional anti-

gravity system. Problems of space biology]. Moscow: Nauka (Iz-vo Akademii Nauk SSSR) [in Russian].

9. Konkov, D.G., Belkaniia, H.S., & Pisareva, S.P. (2001). Antropofiziologichna osnova krovoobihu u vahitnykh. Typologichna kharakterystyka i dynamika krovoobihu pry fiziologichnii vahitnosti [Anthropophysiological basis of blood circulation in pregnant women. Typological characteristic and dynamics of blood circulation during physiological pregnancy]. *Visnyk Vinnytskoho derzhavnoho medychnoho universytetu – Bulletin of the Vinnytsia State Medical University*, 5, 1, 23-28 [in Ukrainian].

10. Zaporozhan, V.M., Halych, S.R., & Konkov, D.H. (2012). Deklaratsiinyi patent na korysnu model № 71862 AUkraina, MPK G01N33/48. Sposib doklinichnoi diahnozyky hestatsiinoi endoteliopatii № U 201201377; Zaiavl. 09.02.2012; Opubl. 25.07.2012 [Declarative patent for utility model No. 71862 AUkraina, IPC G01N33/48. Method of preclinical diagnostics of gestational endotheliopathy No. U 201201377; Declared 02/09/2012; Published by 25.07.2012]. [in Ukrainian].

11. Clavel, G., Bessis, N., Lemeiter, D., Fardellone, P., Mejjad, O., Ménard, J.F., ... & Boissier, M.C. (2007). Angiogenesis markers (VEGF, soluble receptor of VEGF and angiopoietin-1) in very early arthritis and their association with inflammation and joint destruction. *Clin. Immunol.*, 124 (2), 158-164.

12. Makukh, G.V., Zastavna, D.V., & Tirkus, M.Ya. Pat. 32044 UA, MPK G01N33/49 (2006.01) Sposib vydilennia DNK z leikotsitiv peryferiinoi krovi / Makukh H.V., Zastavna D.V., Tirkus M.Ya., zaiavnyk DU "Instytut spadkovoї patolohii AMNU". № u200801896; zaiavl. 14.02.2008; opubl. 25.04.2008, Biul. №8. – 32044 UA, IPC G01N33 / 49 (2006.01) Method of DNA extraction from peripheral blood leukocytes. The applicant of the Institute of Hereditary Pathology AMNU. No. u200801896; stated. 02/02/2008; published April 25, 2008, Bul. No. 8 [in Ukrainian].

13. Watson, C.J., Webb, N.J., Bottomley, M.J., & Brenchley, P.E. (2000). Identification of polymorphism within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production. *Cytokine*, 12, 1232-1235.

14. Melenchuk, L.M. (2015). Informatsiinyi lyst pro novovvedennia v sferi okhorony zdorovia № 1. Alhorytm profilaktyky perynatalnoi patolohii u vahitnykh zhinok z anemiiem ta infektsiynymy urazhenniamy sechovidilnoi systemy; zaiavl.14.02.2014; opubl. 2015 [Information letter on innovations in the sphere of public health № 1. Algorithm for prophylaxis of perinatal pathology in pregnant women with anemia and infectious lesions of the urinary system; stated 14.2.2014; released on 2015] [in Ukrainian].

Отримано 04.03.19