

Маланина Е.Н., Давидян Л.Ю., Олейникова Д.В., Касымова Д.Р., Хан Ю.Р.
Ульяновский государственный университет,
г. Ульяновск

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕСТОЗА ПУТЕМ КОРРЕКЦИИ СОДЕРЖАНИЯ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО И ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРОВ РОСТА В РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ НЕВЫНАШИВАНИЯ

Цель исследования – изучить клиническое значение определения трансформирующего фактора роста-β2, эпидермального фактора роста (ТФР-β2, ЭФР) в сыворотке крови женщин на ранних сроках беременности для формирования групп риска по развитию гестационных осложнений. Основную группу составили 120 беременных с гестозом легкой и средней степени тяжести, группу сравнения – 77 беременных с угрозой прерывания беременности на ранних сроках, группу контроля – 24 соматически здоровые беременные. При беременности, протекавшей без патологии и завершившейся рождением здорового доношенного ребенка, концентрация ТФР-β2 и ЭФР в материнской сыворотке на ранних сроках беременности находилась в пределах нормы, выше 300 пг/мл. При угрозе прерывания беременности, начальных признаках плацентарной недостаточности уровень ТФР-β2 и ЭФР в материнской сыворотке имел тенденцию к снижению; при гестозе, плацентарной недостаточности, сочетающейся с хронической гипоксией или задержкой развития плода, в основном отмечалась низкая концентрация ТФР-β2 и ЭФР в материнской сыворотке. Определение концентрации ТФР-β2 и ЭФР в материнской сыворотке на ранних сроках беременности является высокоинформативным показателем для оценки и прогнозирования развития осложнений беременности. Для профилактики гестоза мы рекомендуем комплексную терапию, включающую дидрогестерон.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: трансформирующий фактор роста-β2; эпидермальный фактор роста; гестоз; плацентарная недостаточность; угроза прерывания беременности.

Malanina E.N., Davidyan L.U., Oleinikova D.V., Kasymova D.R., Han U.R.

Ulyanovsk State University, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk

PREVENTION OF GESTOSIS BY MAINTAINING TGF-β2 AND EGF IN THE EARLY PERIODS OF PREGNANCY AMONG FEMALES WITH THREATENING SPONTANEOUS ABORTION.

This study focuses on the clinical value of transforming growth factor-β (TGF-β2) and epidermal growth factor (EGF) in the maternal serum in earlier periods of pregnancy in order to set up groups at risk for the development of pregnancy complications. The study group comprised 120 pregnant females with minor and moderate severity gestosis, the experimental group constituted 77 pregnant females with threatening spontaneous abortion, the control group amounted to 24 somatically healthy pregnant females. In nonpathological pregnancy which ended in the delivery of a full-term healthy baby, the concentrations of transforming growth factor-β (TGF-β2) and epidermal growth factor (EGF) in the maternal serum in earlier periods of pregnancy were in the normal range, higher 300 pg/ml. In threatening miscarriage with early signs of placental insufficiency, the level of transforming growth factor-β (TGF-β2) and epidermal growth factor (EGF) in the maternal serum tended to decrease. Moreover, the low concentrations of transforming growth factor-β (TGF-β2) and epidermal growth factor (EGF) in the maternal serum were mainly observed in gestosis of placental insufficiency concurrent with chronic hypoxia or intrauterine growth retardation. The determination of transforming growth factor-β (TGF-β2) and epidermal growth factor (EGF) concentrations in the maternal serum in earlier periods of pregnancy is a highly informative index to access and predict the development of pregnancy complications. We recommend complex treatment of threatening spontaneous abortion, including didrogesteron.

KEY WORDS: transforming growth factor-β (TGF-β2); epidermal growth factor (EGF); gestosis; placental insufficiency; threatening spontaneous abortion.

В современном акушерстве профилактика гестоза продолжает оставаться серьезной проблемой. Гестоз является наиболее распространенной патологией беременности, частота его достигает 24 % от общего количества беременных и рожениц и не имеет тенденции к снижению. Основными факторами, определяющими высокую частоту данного осложнения беременности, являются несовершенство ведения женщин высокой группы риска по раз-

витию гестоза в условиях женской консультации и акушерского стационара, отсутствие или недостаточность профилактических мероприятий, недооценка истинной тяжести гестоза, запоздалое родоразрешение, неадекватное лечение и полипрагмазия [1].

Современные исследователи рассматривают развитие гестоза как проявление системного воспалительного ответа, в котором принимают участие гуморальные факторы плацентарного происхождения и цитокины. В литературе последних лет появились сведения, доказывающие взаимосвязь между нарушением продукции и функционирования ангиогенных факторов роста и развитием плацентарной недостаточности. Выявлено, что факторы роста регулируют

Корреспонденцию адресовать:

Маланина Екатерина Николаевна,
Тел. +7-937-452-92-57.
E-mail: Malanina73ru@mail.ru

формирование и развитие плаценты, играют важную роль в эмбриогенезе и формировании сосудистого ответа материнского организма [2, 3]. По мнению многих авторов, первым звеном в развитии гестоза является недостаточность инвазии цитотрофобласта и, соответственно, первичная плацентарная недостаточность, развивающаяся в ранние сроки беременности под влиянием генетических, эндокринных, инфекционных факторов, воздействия окружающей среды, клинически проявляется картиной угрозы прерывания беременности [1, 4]. Раннее выявление женщин группы высокого риска по развитию гестоза и коррекция содержания факторов роста, основанная на применении препаратов аналогов прогестерона, позволит оптимизировать профилактику гестоза, снизить частоту тяжелых форм и, соответственно, показатели материнской и перинатальной смертности.

Цель исследования — изучить клиническое значение определения трансформирующего фактора роста- $\beta 2$ (ТФР- $\beta 2$), эпидермального фактора роста (ЭФР) в сыворотке крови женщин на ранних сроках беременности для формирования групп риска по развитию гестационных осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основную группу составили 120 беременных с гестозом легкой и средней степени тяжести, группу сравнения — 77 беременных с угрозой прерывания беременности на ранних сроках, группу контроля — 24 соматически здоровые беременные.

Методы исследования — клинико-анамнестические, лабораторные, инструментальные, включая сондоплерографические, гистоморфологические. Определение содержания ТФР- $\beta 2$, ЭФР в сыворотке крови у женщин указанных групп проводилось на сроках 10-14, 20-24, 30-34 недели гестации методом трехфазного иммуноферментного анализа с использованием наборов DRG TGF- $\beta 2$ ELISA EIA-2396, Biosource Human EGF. Исследования соответствовали этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, дали информированное согласие на участие в исследовании.

Сведения об авторах:

МАЛАНИНА Екатерина Николаевна, аспирант, кафедра последипломного образования и семейной медицины, ГОУ ВПО «УГУ Росздрава», г. Ульяновск, Россия.

ДАВИДЯН Лиана Юрьевна, доктор мед. наук, профессор, кафедра последипломного образования и семейной медицины, ГОУ ВПО «УГУ Росздрава», г. Ульяновск, Россия.

ОЛЕЙНИКОВА Диана Валерьевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра последипломного образования и семейной медицины, ГОУ ВПО «УГУ Росздрава», г. Ульяновск, Россия.

КАСЫМОВА Диляра Ринатовна, аспирант, кафедра последипломного образования и семейной медицины, ГОУ ВПО «УГУ Росздрава», г. Ульяновск, Россия.

ХАН Ю.Р., аспирант, кафедра последипломного образования и семейной медицины, ГОУ ВПО «УГУ Росздрава», г. Ульяновск, Россия.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием прикладных программ Microsoft Office (Word, Excel) и Statistica 6 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В процессе проведения исследования было установлено, что достоверных различий в группах по таким характеристикам, как возраст, социальный статус (образование, семейное положение, профессиональная принадлежность, образ жизни, условия существования) выявлено не было.

Заболевания сердечно-сосудистой системы у беременных в основной группе встречались достоверно чаще, чем в группе сравнения — у 91 (75,8 %) и 6 (7,8 %) женщин, соответственно ($p < 0,001$). Дефицит массы тела встречался в основной группе у 2 (1,7 %), в группе сравнения у 24 (31 %) ($p < 0,001$), ожирение — у 63 (52,5 %) и 5 (6,5 %) ($p < 0,001$), соответственно. Болезни почек (хронический пиелонефрит в ремиссии) диагностировались чаще в основной группе, чем в группе сравнения — у 31 (25,8 %) и 13 (16,9 %) обследованных, соответственно ($p < 0,001$).

Выявленные различия в частоте перенесенной соматической и гинекологической патологии служили основанием для формирования групп риска по развитию осложнений гестации.

В процессе выполнения работы была проведена оценка значимости факторов риска в формировании гестоза, которая осуществлялась с помощью определения показателя относительного риска и границ его возможных колебаний — ОР (Сi). В результате была выявлена зависимость степени риска развития гестоза от наличия отягощенного соматического, акушерско-гинекологического анамнезов. Это указывает на необходимость проведения дополнительных методов диагностики у женщин высокой группы риска по развитию гестоза.

Все 197 женщин с признаками угрозы прерывания беременности были госпитализированы в гинекологический стационар. В стационаре проводилась комплексная этиопатогенетическая терапия, направленная на сохранение беременности. В I триместре терапия невынашивания включала постельный режим, седативные растительные средства, спазмолитики, препараты магния, фолиевой кислоты. По показаниям пациенткам в комплексную терапию невынашивания был включен аналог прогестерона (дидрогестерон). Аналог прогестерона (дидрогестерон) применялся по

общепринятой схеме: в дозе 10 мг 2 раза в сутки с ранних сроков до 20 нед. с последующим снижением дозировки. Показаниями к применению дидрогестерона явились указания на недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла до наступления настоящей беременности, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (бесплодие, привычное невынашивание).

Женщины с угрозой прерывания беременности предъявляли жалобы на ноющие боли внизу живота и в пояснице, кровянистые выделения из половых путей различной интенсивности. При проведении УЗИ отслойка хориона диагностирована у 42 женщин (35 %) в основной группе и у 29 пациенток (37,6 %) в группе сравнения.

Нами проведено изучение роли ключевых сосудистых факторов роста (ТФР- β 2, ЭФР) в развитии гестоза у беременных женщин. Проведенное исследование содержания ТФР- β 2 и ЭФР в сыворотке крови беременных в I триместре гестации показало, что уровень ЭФР в основной группе был достоверно ниже уровня при физиологически протекающей беременности, а именно в I триместре средние значения составили $115,2 \pm 1,9$ пкг/мл, что в 3 раза ниже, чем в группе контроля ($p < 0,001$). Уровень ТФР- β 2 в материнской крови в I триместре составил $210,3 \pm 2,3$ пкг/мл, что в 1,5 раза ниже, чем в группе контроля ($p < 0,001$).

Уровень ЭФР в группе сравнения был также достоверно ниже такового при физиологически протекающей беременности, а именно в I триместре средние значения составили $163,0 \pm 3,7$ пкг/мл, что в 2 раза ниже, чем в группе контроля ($p < 0,001$). Концентрация ТФР- β 2 в материнской крови в I триместре составила $227,1 \pm 1,9$ пкг/мл, что в 1,5 раза ниже, чем в группе контроля ($p < 0,001$). Таким образом, у женщин с угрозой прерывания беременности в ранние сроки выявлено снижение продукции ЭФР, ТФР- β 2.

Во II-III триместрах беременности у женщин основной группы отмечали появление клиники гестоза. Гестоз легкой степени развился у 109 женщин (55,3 %), средней степени тяжести – у 11 (5,6 %).

Ультразвуковая доплерометрия, используемая с целью оценки маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, позволила выявить изменения кровотока в исследуемых группах. Анализируя показатели доплерометрии обнаружили, что средние показатели ИР маточной артерии и артерии пуповины во II-III триместрах у беременных основной группы были выше, чем в группе сравнения. Нарушения

кровотока Ia степени, затрагивающие маточный кровоток, были выявлены только у беременных с гестозом, при этом диагностированы у каждой десятой пациентки основной группы ($p < 0,001$). Нарушения кровотока Ib степени, затрагивающие маточно-плацентарный кровоток, были диагностированы у 14 % беременных с гестозом.

Нами проведено определение содержания сосудистых факторов роста (ТФР- β 2, ЭФР) в исследуемых группах. При физиологическом течении беременности уровень ЭФР оставался высоким на протяжении всего срока гестации: в I триместре средние значения составили $328,4 \pm 1,9$ пкг/мл, во втором – $308,0 \pm 3,9$ пкг/мл, а в III триместре – $321,4 \pm 3,9$ пкг/мл.

У женщин основной группы средняя концентрация ЭФР оказалась достоверно ниже, чем в группе контроля ($p < 0,001$) и в I триместре составила $115,2 \pm 1,9$ пкг/мл, во II – $146,7$ пкг/мл, в III – $111,4 \pm 1,9$ пкг/мл, что ниже, чем при физиологическом течении беременности, в 2,6, 2,1 и 2,8 раза, соответственно.

У женщин группы сравнения содержание ЭФР постепенно повышалось до $241,1 \pm 3,9$ пкг/мл во II триместре при исходных показателях $163,0 \pm 3,9$ пкг/мл, а в III триместре снижалось до $151,3 \pm 3,1$ пкг/мл. Таким образом, в группе сравнения на протяжении всей беременности уровень фактора роста постепенно повышался и оказался достоверно выше соответствующих показателей в основной группе ($115,2$ пкг/мл; $146,7 \pm 2,7$ пкг/мл; $111,4 \pm 1,2$ пкг/мл) в 1,5, 1,7 и 1,3 раза, соответственно ($p < 0,001$). Тем не менее, концентрация ЭФР так и не достигла контрольных значений. Содержание ЭФР в группе сравнения во II триместре в 1,3 раза ниже, а в III триместре в 2,1 раза ниже, чем в контрольной группе ($308 \pm 1,9$ пкг/мл и $321 \pm 1,9$ пкг/мл).

В основной группе отмечалась тенденция к снижению уровня ТФР- β 2 на протяжении II-III триместров беременности после незначительного повышения концентрации фактора роста в первой половине гестации. Средняя концентрация ТФР- β 2 в материнской крови в I триместре составила $210 \pm 2,3$ пкг/мл, во II – $214,3 \pm 2,3$ пкг/мл, в III – $192,0 \pm 2,3$ пкг/мл, что в 1,6, 1,5 и 1,7 раза ниже контрольных значений, соответственно, и в 1,3 раза (во II триместре) и в 1,5 раза (в III триместре) ниже, чем в группе сравнения. Уровень ТФР- β 2 у женщин группы сравнения во II и III триместрах ($271,0 \pm 2,3$ пкг/мл и $297,4 \pm 2,9$ пкг/мл) повышался и оказался достоверно выше соответствующего показателя в основной группе в 1,3 и 1,5 раза ($p < 0,001$), соответственно. По срав-

Information about authors:

MALANINA Ekaterina Nikolaevna, post-graduate student, department of postdiploma education and family medicine, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia.

DAVIDYAN Liana Jurjevna, doctor of medicine science, professor, department of postdiploma education and family medicine, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia.

OLEINIKOVA Diana Valerjevna, candidate of medicine science, assistant, department of postdiploma education and family medicine, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia.

KASYMOVA Dilara Rinatovna, post-graduate, department of postdiploma education and family medicine, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia.

HAN U.R., post-graduate student, department of postdiploma education and family medicine, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia.

нению с группой контроля во II триместре ($334 \pm 2,0$ пкг/мл) содержание ТФР- β 2 в 1,2 раза ниже. С конца II триместра содержание ТФР- β 2 постепенно повышалось, приближаясь к контрольным показателям ($324 \pm 2,0$ пкг/мл), и в III триместре гестации составило $297 \pm 1,9$ пкг/мл.

Нами проведено определение содержания ТФР- β 2 и ЭФР в исследуемых группах в зависимости от тяжести гестоза. У пациенток основной группы, независимо от степени тяжести гестоза, содержание ТФР- β 2 и ЭФР было достоверно ниже, чем у женщин с физиологически протекающей беременностью ($p < 0,001$).

При гестозе легкой степени средняя концентрация ЭФР в I триместре составила $127,1 \pm 1,9$ пкг/мл, во II – $169,1 \pm 1,9$ пкг/мл, в III – $120,2 \pm 1,9$ пкг/мл, что в 2,6, 1,8 и 2,6 раза, соответственно, ниже, чем в группе контроля. При гестозе средней степени тяжести содержание ЭФР в сыворотке крови у женщин изменялось следующим образом. В I триместре концентрация фактора роста ($105,2 \pm 1,7$ пкг/мл) в 3 раза ниже, чем в группе контроля, и в 1,2 раза ниже, чем при гестозе легкой степени. Во II триместре происходило незначительное повышение содержания ЭФР до $122,4 \pm 1,7$ пкг/мл, что в 2,5 раза ниже, чем в группе контроля, и в 1,4 раза ниже, чем при гестозе легкой степени. В III триместре концентрация вновь снижалась до $93,2 \pm 1,7$ пкг/мл, что в 3,5 раза ниже, чем в группе контроля, и в 1,3 раза ниже, чем при гестозе легкой степени.

При гестозе легкой степени средняя концентрация ТФР- β 2 практически не менялась и в I триместре составила $218,1 \pm 1,9$ пкг/мл, во II – $226,4 \pm 1,9$ пкг/мл, в III – $214,2 \pm 1,9$ пкг/мл, что в 1,5 раза ниже, чем в группе контроля. При гестозе средней степени тяжести содержание ТФР- β 2 снижалось по мере прогрессирования беременности, в I триместре составило $201,4 \pm 1,9$ пкг/мл, во II – $187,2 \pm 1,9$ пкг/мл и в III – $115,3 \pm 1,9$ пкг/мл, что в 1,6, 1,8 и 2,1 раза, соответственно, ниже, чем в группе контроля, и в 1,2 раза (во II триместре) и в 1,4 раза (в III триместре) ниже, чем при гестозе легкой степени.

На основании гистоморфологических изменений выделяли три разновидности плацент. Первая группа плацент обычного строения встречалась в группе сравнения в 59 случаях (76,6 %), что достоверно чаще, чем в основной группе – 25 (20,8 %, $p < 0,001$), в контрольной группе – во всех 24 случаях (100 %). Вторая группа плацент с преобладанием признаков компенсаторно-приспособительных реакций (КПР) в основной группе регистрировалась в 82 случаях (68,3 %), что достоверно чаще, чем в группе сравнения (18 случаев или 23,4 %, $p < 0,001$). Третья группа плацент с превалированием посткомпенсаторного склероза (ПКС) в основной группе отмечена в 13 случаях (10,8 %) и не встречалась в группе сравнения.

В исследуемых группах определяли содержание ТФР- β 2, ЭФР в сыворотке крови беременных в зависимости от проводимого лечения и оценивали характер течения гестационного процесса. В качестве

контрольных показателей мы использовали данные женщин с физиологической беременностью (приведены выше), не получавших никакой терапии.

В I триместре у беременных, которые получали аналоги прогестерона в комплексной терапии угрозы прерывания беременности, содержание ЭФР в сыворотке ($122,8 \pm 3,9$ пкг/мл) достоверно ниже соответствующего показателя в группе женщин, которые не получали дидрогестерон ($147,4 \pm 1,9$ пкг/мл, $p < 0,001$) и в 2,6 раза ниже, чем в контроле ($328 \pm 1,9$ пкг/мл). Концентрация ТФР- β 2 в сыворотке крови в первой группе женщин ($234,1 \pm 2,3$ пкг/мл) достоверно выше, чем во второй группе ($199,2 \pm 2,1$ пкг/мл, $p < 0,001$), и в 2,2 раза ниже, чем в контроле.

Таким образом, в I триместре содержание исследуемых факторов роста у женщин с угрозой прерывания беременности достоверно ниже, чем в контроле, что позволяет выделить группу высокого риска по развитию гестоза, в которой необходимо проводить медикаментозную профилактику данного осложнения беременности. Следует отметить, что до начала терапии дидрогестероном в I триместре беременности содержание ЭФР у беременных, получавших аналоги прогестерона, достоверно ниже, чем во второй группе.

На протяжении II и III триместров беременности у ряда женщин были выявлены симптомы развивающегося гестоза, который далее развился у 108 женщин основной группы, не получавших аналог прогестерона (при этом у каждой десятой диагностирован гестоз средней степени тяжести), и только у 12 женщин (13,5 %), получавших аналог прогестерона на ранних сроках гестации ($p < 0,001$) (при этом диагностировали только гестоз легкой степени).

Исследование сосудистых факторов роста (ТФР- β 2, ЭФР) во II-III триместрах гестации показало, что у женщин, которые получали аналоги прогестерона, содержание ЭФР постепенно повышалось до $241,1 \pm 3,9$ пкг/мл во II триместре при исходных показателях $122,8 \pm 3,9$ пкг/мл до начала гормонотерапии, а в III триместре снижалось до $151,3 \pm 3,1$ пкг/мл. Таким образом, если до начала терапии дидрогестероном концентрация ЭФР в этой группе ($122,8 \pm 3,9$ пкг/мл) ниже, чем в группе пациенток, не получавших аналоги прогестерона ($147,8 \pm 3,2$ пкг/мл), то во II-III триместрах ситуация изменилась, уровень фактора роста постепенно повышался и оказался достоверно выше соответствующих показателей во второй группе ($146,7 \pm 2,7$ пкг/мл и $111,4 \pm 1,2$ пкг/мл, $p < 0,001$) в 1,7 и 1,3 раза, соответственно. Тем не менее, концентрация ЭФР так и не достигла контрольных значений. Содержание ЭФР в первой группе во II триместре в 1,3 раза ниже и в III триместре в 2,1 раза ниже, чем в группе контроля ($308 \pm 1,9$ пкг/мл и $321 \pm 1,9$ пкг/мл).

Уровень ТФР- β 2 у женщин, получавших аналоги прогестерона, во II и III триместрах ($271,0 \pm 2,3$ пкг/мл и $297,4 \pm 2,9$ пкг/мл) повышался и оказался достоверно выше соответствующего показателя во второй группе ($214,3 \pm 1,9$ пкг/мл и $192,0 \pm$

1,9 пкг/мл) в 1,3 и 1,5 раза, соответственно ($p < 0,001$). По сравнению с контролем, во II триместре ($334 \pm 2,0$ пкг/мл) содержание ТФР- β 2 в 1,2 раза ниже. С конца II триместра содержание ТФР- β 2 постепенно повышалось, приближаясь к показателям контрольной группы ($324 \pm 2,0$ пкг/мл), и в III триместре гестации составило $297 \pm 1,9$ пкг/мл.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования выявлено, что у женщин с угрозой прерывания беременности в ранние сроки и последующим развитием гестоза отмечалось снижение продукции ЭФР, ТФР- β 2, коррелирующее с повышением резистентности кровотока в маточных артериях и артерии пуповины во II-III триместрах беременности. Это позволяет предположить, что пониженное содержание ТФР- β 2, ЭФР на ранних этапах беременности является предиктором развития гестоза. Кроме того, у пациенток основной группы, в зависимости от степени тяжести гестоза, отмечали неодинаковое снижение продукции ТФР- β 2 и ЭФР. При гестозе средней степени тяжести регистрировали наименьшие показатели содержания ТФР- β 2 и ЭФР с ранних сроков и на протяжении всего срока гестации. Анализируя полученные результаты, можно предположить, что снижение продукции ЭФР, ТФР- β 2 может служить дополнительным фактором оценки степени тяжести гестоза.

Таким образом, наше исследование позволило по-новому взглянуть на патогенез гестоза. ЭФР, ТФР, регулируя разветвляющийся и неразветвляющийся ангиогенез, занимают ключевые позиции в процессах плацентации, имплантации, регуляции сосудистой проницаемости. Данные факторы можно рассматривать как маркеры функциональной зрелости плаценты, которые играют важную роль в патогенезе плацентарной недостаточности и гестоза.

Глубокое понимание структурно-функциональной организации плаценты с позиций экспрессии в ней многочисленных сигнальных молекул и, в частности, ангиогенных факторов роста, которые осуществляют сложные локальные межклеточные нейроиммунэндокринные взаимодействия, обеспечивая тем самым нормальное функционирование плаценты, способствует появлению новых эффективных методов прогнозирования и ранней диагностики гестационных осложнений. Это позволит осуществить своевременное начало профилактических мероприятий, при необходимости назначить патогенетически обоснованную терапию метаболических и гемодинамических нарушений.

С учетом полученных данных проведен многомерный корреляционный анализ показателей содержания ЭФР и ТФР- β 2 в сыворотке крови у женщин исследуемых групп, который выявил достоверную прямую тесную, сильную связь и связь средней силы коэффициента корреляции (от $r = 0,3$ до $r = 1$). Иными словами, наименьшим значениям уровня ЭФР в сыворотке крови беременных с угрозой прерывания беременности и гестозом соответствует более низ-

кое содержание ТФР- β 2. Имеет место однонаправленность взаимосвязей содержания данных факторов роста при беременности, осложненной угрозой прерывания беременности и гестозом.

Обратная корреляционная связь тесной, сильной и средней силы (от $r = 0,3$ до $r = 1$) была обнаружена между показателями содержания ЭФР и ТФР- β 2 в сыворотке крови и показателями доплерометрии в группах. На фоне сниженной продукции ЭФР и ТФР- β 2 с ранних сроков беременности происходит повышение резистентности сосудов в системе мать-плацента-плод.

Анализируя представленные результаты можно предположить, что снижение продукции ЭФР, ТФР- β 2 в ранние сроки беременности является маркером развития гестоза и служит дополнительным фактором оценки степени тяжести осложненного течения беременности. Полученные результаты позволяют подчеркнуть важную роль ЭФР, ТФР- β 2 в формировании и функционировании фето-плацентарного комплекса и рекомендовать включение его в алгоритм обследования беременных в рамках акушерского мониторинга.

Проведен многомерный корреляционный анализ между показателями содержания ЭФР и ТФР- β 2 в сыворотке и частотой встречаемости признаков КПП и ПКС при гисто-морфологическом исследовании последа у женщин с гестозом, который выявил достоверную обратную тесную и сильную связь коэффициента корреляции (от $r = 0,6$ до $r = 1$). Многомерный корреляционный анализ между показателями доплерометрии в маточных артериях, артерии пуповины и частотой встречаемости признаков КПП и ПКС при гисто-морфологическом исследовании последа у женщин с гестозом обнаружил достоверную прямую тесную связь коэффициента корреляции (от $r = 0,8$ до $r = 1$). То есть, выявлена однонаправленность взаимосвязей доплерометрических показателей в системе мать-плацента-плод при беременности, осложненной угрозой прерывания на ранних сроках и гестозом, и частотой встречаемости признаков КПП и ПКС в плаценте, и обратная зависимость содержания ЭФР и ТФР- β 2 в сыворотке крови и частотой встречаемости КПП и ПКС в плаценте.

Таким образом, для гестоза характерны развитие ПКС в плаценте и повышение частоты КПП, коррелирующие с содержанием ЭФР и ТФР- β 2 и показателями доплерометрии в маточной артерии и артерии пуповины.

Основываясь на полученных результатах исследования, мы рекомендуем для оценки характера течения гестации проводить исследование содержания ЭФР, ТФР- β 2 в сыворотке крови. Снижение содержания ЭФР, ТФР- β 2 в период, предшествующий клинической манифестации осложнения, свидетельствует о высокой вероятности развития гестоза и диктует необходимость проведения мероприятий по его диагностике и профилактике. Оценка содержания ЭФР, ТФР- β 2 во II, III триместрах беременности у женщин с гестозом позволяет оценить степень его тяжести для назначения адекватной терапии.

Снижение содержания исследуемых факторов роста у женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре позволяет выделить группу высокого риска по развитию гестоза, в которой необходимо проводить медикаментозную профилактику данного осложнения беременности. В результате проведенного исследования выявлено, что до начала терапии дидрогестероном в I триместре беременности содержание ЭФР у беременных, которые получали аналог прогестерона в комплексной терапии угрозы прерывания беременности достоверно ниже, чем группе пациенток, которые не получали гормональную терапию.

Кроме того, при использовании аналога прогестерона в I триместре у женщин с низкими показателями ЭФР и ТФР-β2 гестоз развился в 7 раз реже, при этом регистрировались легкие формы данного осложнения беременности. При отсутствии гормональной терапии у каждой десятой беременной с проявлениями первичной плацентарной недостаточности на ранних сроках гестации имел место гестоз средней степени тяжести.

Таким образом, если у беременных второй группы после проведенной негормональной терапии численные показатели ЭФР, ТФР-β2 остались без видимых изменений, то в первой группе после комплексного лечения с использованием аналога прогестерона количественные показатели ЭФР, ТФР-β2 оказались выше, чем во второй группе, и стали приближаться к показателям контрольной группы. Несмотря на осложненное течение I половины беременности, у женщин, получавших гормонотерапию в I триместре беременности, гестоз не развился или имел легкое течение. У женщин, у которых в комплексе терапии в I триместре отсутствовал гормональный компонент, развился гестоз легкой и средней степени тяжести.

ВЫВОДЫ:

1. У женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре и гестозом на самом раннем этапе его развития имеется снижение продукции ангиогенных факторов роста в сыворотке крови, начиная с ранних сроков и на протяжении всей беременности, в сопоставлении с физиологическим течением беременности — ТФР-β2 в 1,6, ЭФР в

2,5 раз. Степень тяжести гестоза зависит от уровня снижения ТФР-β2, ЭФР в сыворотке крови.

2. У женщин с гестозом снижение уровня ангиогенных факторов роста в сыворотке крови сопряжено с нарушением кровотока в маточной артерии и артерии пуповины. С прогрессированием беременности у женщин с гестозом нарушенные параметры кровотока в системе мать-плацента-плод не имеют тенденции к нормализации в отличие от физиологически протекающей беременности.
3. Морфологические изменения в плаценте зависят от уровня ангиогенных факторов роста в сыворотке крови. При снижении содержания в сыворотке крови ЭФР в 2,5 раза и ТФР в 1,6 раза признаки компенсаторно-приспособительных реакций в плаценте выявлялись в 68,3 %, а посткомпенсаторного склероза — в 10,8 % случаев. При снижении содержания в сыворотке крови ЭФР в 2,1 раза и ТФР в 1,4 раза частота выявления признаков компенсаторно-приспособительных реакций составила 23,4 %, признаки посткомпенсаторного склероза отсутствовали.
4. Применение аналогов прогестерона в комплексной терапии угрозы прерывания беременности улучшает процессы васкуляризации плаценты, что приводит к снижению частоты развития хронической плацентарной недостаточности и гестоза.

МЫ РЕКОМЕНДУЕМ:

1. При диспансерном ведении беременных необходимо выделять женщин, имеющих отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, заболевания сердечно-сосудистой системы, ожирение и патологию почек, в группу повышенного риска по развитию гестоза, и проводить профилактику указанного осложнения с ранних сроков беременности.
2. В обследовании женщин группы высокого риска по развитию гестоза необходимо включать определение сосудистых факторов роста — ЭФР, ТФР-β2.
3. Профилактические мероприятия по предупреждению гестоза должны начинаться с комплексной терапии угрозы прерывания беременности в I триместре и включать аналог прогестерона у женщин с низким уровнем факторов роста в крови.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Акушерство: национальное руководство /под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. - М., 2007. - 637 с.
2. Характер изменения маркеров ангиогенеза при гестозе /Сидорова И.С., Макаров И.О., Солоницын А.Н. и др. //Акуш. и гинекол. - 2009. - № 3. - С. 38-42.
3. Динамика ангиогенных факторов роста во время беременности и в послеродовом периоде у беременных с хронической венозной недостаточностью /Соколян А.В., Мурашко А.В., Кречетова Л.В. и др. //Акуш. и гинекол. - 2009. - № 2. - С. 20-23.
4. Сидорова, И.С. Гестоз /И.С. Сидорова. - М., 2003. - 416 с.

