

NO-синтазы в плаценте в отличие от ранее описанных групп повышены по сравнению с физиологическими показателями в среднем на 20 %. Увеличение продукции NO при доношенной беременности, хотя и протекающей с угрозой невынашивания, установлено и в пуповине. Очевидно, такое изменение генерации оксида азота носит компенсаторный характер и способствует поддержанию плодово-плацентарной гемодинамики за счет уменьшения спазма сосудов и усиления кровотока в условиях внутриутробной гипоксии, имеющей место при плацентарной недостаточности. Среди биохимических механизмов, обеспечивающих возможность доношивания осложненной беременности, усилению образования NO несомненно принадлежит важное значение. Являясь кислородным радикалом, NO в то же время может тормозить развитие радикальных окислительных реакций, связываясь со свободными и входящими в состав гема ионами Fe^{2+} , а также перехватывая радикалы $RO_2^{\bullet}$ [10]. Кроме того, оксид азота способен ингибировать НАДФН-оксидазу, тем самым снижая прооксидантные эффекты этого фермента [11].

Резюмируя полученные данные, можно заключить, что плацентарная недостаточность и самопроизвольное прерывание беременности развиваются на фоне на-

рушенной генерации оксида азота, регулирующего гемодинамические показатели фетоплацентарного кровотока.

Литература

1. Стрижаков А.Н., Тимохина Т.Ф., Баев О.Р. // Вопросы гинекол., акуш. и перинатол. 2003. № 2. С. 53–63.
2. Крукиер И.И., Погорелова Т.Н. // Бюл. экспер. биол. и мед. 2006. Т. 142. № 2. С. 177–179.
3. Walford G., Loscalzo J. // J. Thromb. Haemost. 2003. № 1 (10). P. 2112–2118.
4. Mc Laughlin M.K., Conrad K.P. // Clin. Exp. Pharmacol. 1995. Vol. 22. P. 164–171.
5. Di Iulio Y.L. et al. // Reprod. Fertil. Develop. 1995. Vol. 7. P. 1505–1508.
6. Погорелова Т.Н. и др. Пренатальная диагностика и беременность высокого риска. Ростов н/Д, 2003. С. 65–66.
7. Погорелова Т.Н., Крукиер И.И., Длужевская Т.С. // Открытия и изобретения. 1991. № 6. С. 143.
8. Guevara Y. et. al. // Clin. Chim. Acta. 1998. Vol. 274. № 2. P. 177–178.
9. Орлов В.И. и др. Околоплодные воды. Химический состав и биологические функции. Ростов н/Д, 1998.
10. Kanner Y., Harel S., Granit R. // Arch. Biochem. and Biophys. 1991. Vol. 289. P. 130–136.
11. Clancy R.M., Leszczynska-Piziak Y., Abramson S.B. // J. Clin. Invest. 1992. Vol. 90. P. 1116–1121.

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии

25 сентября 2006 г.

УДК 618.2:618.36:618.29+615.272.6

ФАКТОР РОСТА ПЛАЦЕНТЫ И НЕЙРОКИНИН Б В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОК ПРИ ОСЛОЖНЕННОЙ ГЕСТОЗОМ БЕРЕМЕННОСТИ

© 2006 г. А.Ю. Пономарева, С.В. Рыжков, М.Н. Уманский, О.В. Гащенко, А.В. Евсеев

The maintenance of the placental growth factor (PLGF) and neurokinin B (NKB) in serum of a women blood is investigated, in I, II and III trimesters of the pregnancy complicated EPH by the mild degree, conducting which sign was the hypertension. The lowest production PLGF during all period of the pregnancy and NKB in I and III trimesters is revealed. Reduced concentration NKB in serum of a patients blood with EPH by the mild degree breaks adequacy of reactionary ability of spiral arterias (dilatation) that strengthens a hypoxia caused by change of production PLGF, underlying structurally functional infringements of vascular system of a placenta.

Гестоз до настоящего времени остается чрезвычайно важной проблемой, так как нередко приводит к материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1]. Наибольшие метаболические изменения как в процессе физиологической беременности, так и при осложненном ее течении имеют место в ранние сроки гестационного периода [2, 3]. При этом выявлено, что изменения нормальных параметров структурно-функциональной характеристики плаценты, обнаруженные в I триместре при патологическом течении беременности, сохраняются и в доношенной плаценте [4]. Современное акушерство использует достижения молекулярной биологии, позволяющие изучать патогенез различных осложнений беременности, в том числе и гестоза. Исследования последних лет показали, что развитие беременности невозможно без четкого функционирования плацентарной сосудистой системы, формирование которой регулируется наряду с другими внутриклеточными компонентами факторами роста [3].

Целью исследования явилось изучение роли фактора роста плаценты (ФРП) и нейрокина Б (НКБ) в развитии сосудистых нарушений при гестозе легкой степени, ведущим симптомом которого являлась гипертензия.

Проведенное исследование выполнено при наблюдении за 30 женщинами с физиологическим течением беременности и 106 пациентками с гестозом легкой степени, ведущим симптомом которого была гипертензия. В контрольной группе женщин, состоящей из 30 пациенток, 13 (42,3 %) были первобеременные, 17 (57,7 %) – повторнобеременные. 106 женщин с гипертензией и незначительной протеинурией, проявившиеся в III триместре, представлены 44 (41,5 %) первобеременными и 62 (58,5 %) – повторнобеременными. Средний возраст пациенток в контрольной группе составил $27,57 \pm 0,83$, в группе женщин с осложненным течением беременности – $27,05 \pm 0,53$. Сравнительный анализ гинекологических заболеваний у наблюдаемых пациенток обеих групп не выявил достоверных отличий. Удельный вес воспалительных заболеваний гениталий у женщин с гипертензией встречался в 2,3 раза чаще по сравнению с данными контрольной группы. У женщин контрольной группы беременность завершилась физиологическими родами у 20 (66,6 %), программированными у 10 (33,4 %). В то же время у пациенток с гестозом нормальные роды отмечены у 34 (32,1 %), а программированные – у 37 (34,9 %), кеса-

рево сечение проведено у 35 (33 %). Для оценки гипертензии служили критерии МКБ 10-го пересмотра и предложения Президиума правления Российского общества акушеров-гинекологов [1]. В I, II и III триместрах беременности у здоровых женщин АД не превышало величины 110/70–120/80 мм рт. ст. У пациенток с осложненной беременностью в I и II триместрах АД также было в пределах 105/65–120/80, а в III триместре показатели АД достигали 140/90–160/110 мм рт. ст. Определение ФРП и НКБ проводили в сыворотке крови беременных в I (10–12 нед.), во II (15–17 нед.) и в III (33–38 нед.) триместрах с помощью иммуноферментного анализа: для выявления ФРП использовали наборы фирмы R&D systems (USA), а для нейрокинина Б – наборы фирмы Peninsula Laboratories' product (Canada).

Статистическая обработка цифровых данных осуществлялась с помощью лицензионного пакета программ Statistica (версия 5.1. Stat Soft). Достоверность различий между сравниваемыми показателями определяли по критерию Стьюдента в случае нормального распределения и однородности дисперсий и критерию Манна–Уитни, его аналогу, для непараметрических распределений. Полученные результаты оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Полученные данные выявили ряд особенностей (таблица), заключающихся в значительном снижении продукции ФРП и НКБ в I триместре беременности. Так, уровень ФРП в сыворотке крови женщин с гестозом легкой степени был в 4,5 раза ниже контрольных данных ($p < 0,001$), а НКБ – в 1,65 раза ($p < 0,002$). Концентрация ФРП в сыворотке крови данных беременных соответствовала $42,4 \pm 5,2$ пкг/мл, а у женщин с нормальным периодом гестации была равна $189,5 \pm 12,1$ пкг/мл. При этом сывороточный уровень НКБ у последних достигал $63,3 \pm 6,0$ пкг/мл, а при осложненной беременности – только $38,3 \pm 8,0$ пкг/мл.

Содержание ангиогенных факторов ФРП, НКБ в сыворотке крови женщин с физиологической и осложненной гипертензией беременностью

Срок, три-местр	ФРП, пкг/мл		НКБ, пкг/мл	
	Беременность			
	физиологиче-ская	осложненная	физиологиче-ская	осложненная
I	189,5±12,1	42,4±5,2*	63,3±6,0	38,3±8,0*
II	155,9±15,8	88,5±11,3 **	56,4±6,0	54,0±1,0
III	320,0±32,7 **/1	167,0±8,4 */1	96,7±10,0 **/1	47,2±2,0*

Примечание. * – достоверные отличия относительно показателей при физиологическом течении беременности; ** – достоверные отличия относительно показателей I триместра; 1 – достоверные отличия относительно показателей II триместра.

Считают, что различные последствия нарушения неангиогенеза (I триместр) обусловлены, вероятно, гетерогенностью семейства эндотелиальных сосудистых факторов роста и, прежде всего, ФРП. Последний участвует в регуляции роста эндотелия сосудов [5]. В нашем исследовании в I триместре беременности, осложненной гестозом легкой степени, содержание ФРП в сыворотке крови пациенток почти в 5 раз ниже контрольных значений. Это свидетельствует об изменении метаболических реакций с участием ФРП

в процессе формирования и роста сосудов. Выявленное существенное снижение продукции НКБ в I триместре, который является фактором, отражающим состояние спиральных артерий, указывает на отсутствие необходимой дилатации, так как основная функция НКБ заключается в обеспечении физиологической реактивности этих сосудов (дилатации) [6]. Можно полагать, что снижение продукции ФРП и НКБ на самых ранних стадиях формирования ФСМПП является одним из факторов, лежащих в основе развития гестоза.

Во II триместре осложненной беременности наблюдается достоверный рост ФРП относительно I триместра (таблица), однако уровень его почти в 2 раза ниже его показателей при физиологической беременности ($88,5 \pm 11,3$ и $155,9 \pm 15,8$ пкг/мл). При этом содержание НКБ в сыворотке крови пациенток также увеличивается по сравнению с I триместром и достигает контрольных значений. В этом сроке гестационного периода, по-видимому, развиваются компенсаторные реакции с участием ФРП и НКБ (наблюдается рост уровней относительно I триместра). Очевидным является то, что два ангиогенных полипептида при наличии гестоза с ведущим симптомом гипертензией поддерживают плацентарное кровообращение на уровне, обеспечивающем пролонгирование беременности.

Что касается III триместра осложненной гестозом легкой степени беременности, то для него оказалось характерным резкое снижение показателей ФРП и НКБ. Концентрация ФРП в сыворотке крови данных женщин оказалась ниже физиологических величин в 1,9 раза ($p < 0,001$), а уровень НКБ – в 2 ($p < 0,001$).

Полученные результаты позволяют отметить, что динамика продукции ФРП в течение осложненной беременности была аналогичной таковой при нормальном периоде гестации, однако уровень его ни в одном из триместров не достигал контрольных значений и оказался ниже в 4,46, 3,5 и 1,9 раза соответственно. При этом в процессе прогрессирования беременности динамика содержания НКБ в сыворотке крови данных пациенток отличалась от здоровых беременных. Особенность ее изменения заключалась в низкой продукции НКБ в I триместре и в отсутствии роста уровня этого полипептида в II триместре, как это имело место в случае физиологической беременности. При выявленном резком снижении продукции ФРП на протяжении всей беременности, а НКБ – в I и III триместрах у женщин с гестозом легкой степени, когда ведущим симптомом явилась гипертензия, можно полагать о значительном нарушении влияния ФРП на рост сосудов путем изменения метаболических реакций с его участием, начиная с момента формирования гестационных тканей и сохраняющиеся до родоразрешения. Низкий уровень НКБ приводит к отклонениям в формировании плаценты и регуляции реактивности сосудистой системы маточно-плацентарного комплекса.

Самого пристального внимания заслуживает выявленный в нашем исследовании характер изменения продукции ФРП и НКБ в процессе прогрессирования беременности у пациенток с гестозом легкой степени при наличии ведущего симптома гипертензии. Это обусловлено тем, что на самых ранних сроках периода гестации наблюдаются нарушения в формировании маточно-плацентарной гемодинамики, так как ангио-

генные полипептиды (ФРП и НКБ) при физиологических показателях обеспечивают нормальное развитие сосудов, а следовательно, адекватное функционирование ФСМПП. Обнаруженные отклонения в генерации ФРП и НКБ у женщин с осложненной беременностью в течение всего периода гестации обуславливают угнетение, дезорганизацию основных функций и развитие необратимых деструктивных процессов в плаценте, что усугубляет состояние плода.

Следует отметить, что течение беременности у 106 женщин с гестозом легкой степени характеризовалось повышением АД в III триместре и незначительной протеинурией, что явилось причиной госпитализации и проведения соответствующего лечения. На фоне обнаруженных метаболических изменений в процессе гестационного периода у наблюдаемых женщин исходы беременности у них ассоциировались с большим количеством проведения кесарева сечения – 33 % (в контрольной группе – 10 %), основанием для которого явилась высокая степень перинатального риска, а также слабость родовой деятельности. Важным является и то, что в группе пациенток с гестозом состояние детей при рождении с меньшим числом баллов по шкале Апгар (6–7 баллов) отмечено в 37 % случаев, что значительно больше, чем в контрольной группе (11 %).

Проведенное исследование позволяет считать, что крайне низкая в I триместре беременности концен-

трация НКБ в сыворотке крови женщин с гестозом легкой степени нарушает адекватность реакционной способности спиральных артерий, что усиливает гипоксию, обусловленную изменением продукции ФРП, лежащим в основе структурно-функциональных нарушений сосудистой системы плаценты.

Возникает целесообразность контроля уровней сывороточных ФРП и НКБ в I триместре беременности, позволяющих с высокой степенью точности прогнозировать развитие в III триместре гестоза с ведущим симптомом гипертензией и контролировать ход превентивной терапии.

Литература

1. Савельева Г.М. и др. // Акушерство и гинекология. 2006. № 3. С. 3–7.
2. Clark D.E., Charnock-Jones D.S. // Angiogenesis. 1998. № 4. P. 309–318.
3. Орлов А.В. Скрининговые маркеры физиологической и осложненной беременности: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов н/Д, 2006.
4. Погорелова Т.Н., Орлов В.И., Друккер Н.А., Крукиер И.И. Молекулярные аспекты плацентарной недостаточности. Ростов н/Д, 1997.
5. Beljnum J.R., Fan T.D., Griffioen F.W. // Angiogenesis. 2003. Vol. 6. P. 159–164.
6. Sibley C.P. // The J. of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2003. Vol. 88. № 5. P. 2164–2170.

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии

25 сентября 2006 г.

УДК 618.36-008.64+618.33:616-007-12

РАННИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ФОРМИРОВАНИЯ АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИИ

© 2006 г. Т.А. Заманская, К.Ю. Сагамонова, Н.В. Палиева, З.П. Евсеева

Retrospective study of uterus hemodynamics during 10-11 and 15-16 weeks of pregnancy was carried out in 89 pregnant women with complicated course of pregnancy (fetoplacental deficiency with and without syndrome of fetal growth inhibition) and in 47 pregnant women with physiological course of pregnancy that allow to reveal early prognostic and diagnostic criteria of the forming obstetrical pathology.

It was established that by the end of the forming processes of placenta a number of important hemodynamic reconstructions occurs in the uterus blood flow, which probably further leads to the development of fetoplacental deficiency and its highest forms – syndrome of fetal growth inhibition.

Проблема снижения перинатальной заболеваемости и смертности не может быть полностью решена без углубленного изучения периодов эмбриогенеза и раннего фетогенеза, которые во многом определяют дальнейшее развитие плода и новорожденного.

Внутриутробный рост и развитие плода определяются тремя основными факторами: состоянием матери, функциональной способностью плаценты и здоровьем самого плода. Тесное взаимодействие этих звеньев составляет единую функциональную систему «мать–плацента–плод». Дисбаланс одного из звеньев приводит к нарушению состояния плода, проявлением которого является хроническая внутриутробная гипоксия и задержка роста плода [1, 2].

Гемодинамические изменения в функциональной системе «мать–плацента–плод» являются ведущим патогенетическим механизмом нарушения состояния и развития плода при различных осложнениях беременности. При этом в подавляющем большинстве на-

блюдений нарушения кровообращения характеризуются универсальностью и однотипностью изменений вне зависимости от состояния плода и этиопатогенетического фактора [3, 4]. Изменение параметров кривых скоростей кровотока в системе «мать–плацента–плод» есть неспецифическое проявление различных патологических состояний плода, причем во многих случаях предшествующее появлению клинических симптомов при СЗРП, гипоксии плода, гестозе и др. [5, 6].

Согласно имеющейся в современном акушерстве классификации гемодинамических нарушений, в системе «мать–плацента–плод» выделяется три степени патологических изменений «гестационного» кровотока. Первая степень проявляется снижением интенсивности маточно-плацентарного кровотока при неизменном плодовом. Для второй степени нарушений уже характерны сдвиги в фетальном кровотоке, которые не достигают критических значений. Третья степень показателна критическими параметрами плодовой гемоди-