

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.

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 плодом. Для второй степени нарушений уже характерны сдвиги в фетальном кровотоке, которые не достигают критических значений. Третья степень показателна критическими параметрами плодовой гемоди-

намики (отсутствие кровотока или реверсный диастолический кровоток), характеризующими выраженные гипоксемические изменения в состоянии плода.

В настоящее время нет достаточных оснований и убедительных данных, чтобы считать оправданным использование доплерографии в качестве скринингового метода в акушерстве, однако бесспорным является тот факт, что доплеровское исследование маточно-плацентарного и плодового кровотока имеет важное диагностическое и прогностическое значение в группе беременных высокого перинатального риска [7, 8].

По наблюдениям Б.Е. Розенфельда, диагностическая значимость доплерометрии маточных артерий и артерий плода достоверна только при нарушении кровотока в них [9].

При патологических типах кривых скоростей фето- и маточно-плацентарного кровотока необходимо повторное обследование, так как повышение показателей кровотока данной системы сосудов может быть при наличии клинических и ультразвуковых признаков угрозы прерывания беременности (транзиторное нарушение кровообращения 1 степени). При повторных исследованиях, позволяющих выявить стабильные гемодинамические нарушения, значительно возрастает прогностическая ценность метода в отношении подтверждения или исключения развития или формирования СЗРП [1, 10].

СЗРП – типичное проявление плацентарной недостаточности. Первичным звеном механизма формирования СЗРП является нарушение маточно-плацентарного кровотока [3, 11, 12]. Встречающиеся случаи изолированного нарушения плодово-плацентарного кровотока при СЗРП связаны в большей части с нарушением строения плаценты.

Диагностическая значимость доплерометрического исследования кровотока маточных артерий и артерий пуповины, по мнению большинства авторов, установлена лишь в период II и III триместров беременности (с 20–24 недель гестации) [13, 14].

В то же время исследования, проведенные группой ученых Ростовского НИИ акушерства и педиатрии, позволили доказать высокую прогностическую и диагностическую ценность исследования кровотока в вышеописанных сосудах с более ранних сроков гестации. В работах А.В. Орлова, В.И. Орлова, Т.А. Заманской [3, 5] установлены достоверные различия в показателях маточной гемодинамики у беременных с различными осложнениями гестации уже с 10–11 недели, а плодовой – с 15–16 недель гестации.

Интерес к этим исследованиям вполне закономерен, поскольку более ранняя диагностика, а также возможность прогнозирования различных осложнений беременности (угрожающее прерывание беременности, гестоз, фетоплацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода) позволяют своевременно проводить лечебные мероприятия, улучшая как течение беременности, так и ее исход.

#### Материалы и методы исследования

Ретроспективно нами изучен характер маточной гемодинамики в 10–11 и 15–16 недель беременности у пациенток клинических групп: у 43 беременных с фетоплацентарной недостаточностью с задержкой

внутриутробного роста плода (1-я группа – условно обозначенная как СЗРП), у 46 пациенток с фетоплацентарной недостаточностью без признаков задержки внутриутробного роста плода (2-я группа – условно обозначенная как ФПН) и у 47 женщин с физиологическим течением беременности (3-я группа – контрольная). С целью более точной оценки маточно-плацентарного кровообращения и во избежание диагностических ошибок доплерометрическое исследование проводилось в обеих маточных артериях.

Визуализацию маточной артерии проводили в продольной плоскости на уровне перешейка матки. Вначале получали продольное изображение шейки матки, а затем смещали датчик в латеральную сторону до тех пор, пока не начинал отчетливо визуализироваться сосудистый пучок матки на уровне суправагинальной части шейки матки. Изображение маточных артерий в триплексном режиме получали таким образом, чтобы линия инсонации доплеровского луча проходила вдоль длинной оси сосуда под наименее возможным углом к нему (но не более 60°). Таким образом, медиальнее бифуркации общей подвздошной артерии на внутреннюю и наружную ветви регистрировался типичный для сосудистой сети с низкой резистентностью спектр кривых скоростей кровотока (КСК) в виде двухфазной кривой с низкой пульсацией и высокими диастолическими скоростями.

При доплерометрии осуществляли качественный анализ параметров кровотока – систоло-диастолическое отношение (S/D) в правой и левой маточных артериях. Оценка данных, полученных при доплерометрии правых и левых маточных артерий, проводилась с учетом как абсолютных значений, так и сравнительного изучения их относительных величин (динамика показателей в 10–11 и 15–16 недель гестации).

Статистический анализ проводился при помощи пакета «Анализ данных» и набора математических и статистических функций (Excel 2003), а также с использованием стандартных пакетов прикладного статистического анализа Statistica 6.0 и MegaStat. С целью выявления артефактов и исключения их из массива обрабатываемых значений использовался Т-критерий выпадения.

#### Результаты и обсуждение

Анализ показателей, характеризующих состояние маточной гемодинамики у пациенток с физиологическим течением беременности в 10–11 недель гестации, выявил следующие особенности: средняя величина систоло-диастолического отношения в правой маточной артерии была равна 1,9, в левой – 2,1, что свидетельствовало о достоверно более интенсивном кровообращении в бассейне правой маточной артерии (таблица). К 15–16 недели физиологически протекающей беременности интенсивность кровообращения матки достоверно возрастала, что проявлялось синхронным снижением абсолютных значений систоло-диастолического отношения в обеих маточных артериях. Средняя величина этого показателя в правой и левой маточных артериях составила 1,8.

В отличие от физиологического течения беременности у пациенток с СЗРП в 10–11 недель интенсивность кровотока в бассейне правой маточной артерии

была достоверно ниже. Показатель систоло-диастолического отношения в правой маточной артерии составил 2,5, что отражало более высокое периферическое сопротивление в указанном сосуде. В противоположность гемодинамическим изменениям, характерным для физиологического течения беременности, при СЗРП интенсивность кровотока в левой маточной артерии была достоверно выше ( $S/D = 2,2$ ) по сравнению с правой. При анализе КСК маточных артерий в более поздние сроки гестации (15–16 недель) регистрировалось достоверное снижение показателя систоло-диастолического отношения в правой маточной артерии до 2,2, что свидетельствовало об улучшении интенсивности кровоснабжения в бассейне этой артерии. При этом кровоток контралатерального сосуда достоверно ухудшался ( $S/D = 2,4$ ).

#### Показатели кровотока маточных артерий у пациенток клинических групп (S/D)

Срок гестации, неделя	Клиническая группа					
	1 (СЗРП) n = 43		2 (ФПН) n = 46		3 (контрольная) n = 47	
	ПМА	ЛМА	ПМА	ЛМА	ПМА	ЛМА
(Медиана и интерквартильный размах)						
10–11	2,5* <sup>□</sup> (2,4–3,0)	2,2 (2,0–2,2)	2,2 <sup>□</sup> (2,1–2,3)	2,3 <sup>□</sup> (2,3–2,4)	1,9* (1,9–2,0)	2,1 (2,1–2,2)
15–16	2,2 <sup>□</sup> (2,1–2,3)	2,4 <sup>□</sup> (2,3–2,5)	1,9* <sup>□</sup> (1,9–2,0)	2,2 <sup>□</sup> (2,1–2,3)	1,8 <sup>□</sup> (1,6–1,8)	1,8 <sup>□</sup> (1,7–2,0)

**Примечание.** \* – достоверность различий между показателями S/D в правой и левой маточных артериях в исследуемой клинической группе; <sup>□</sup> – достоверность различий между показателями S/D в правой и левой маточных артериях в динамике беременности (в 10–11 и 15–16 недель) в исследуемой клинической группе; <sup>□</sup> – достоверность различий между показателями S/D в правой и левой маточной артерии пациенток с СЗРП и ФПН в 10–11 и 15–16 недель беременности по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, в отличие от физиологического течения беременности при СЗРП к моменту окончания формирования плаценты не отмечалось синхронного снижения абсолютных значений систоло-диастолического отношения в обеих маточных артериях, что, по-видимому, приводило к неадекватному кровоснабжению матки.

Это обосновало выделение ранних диагностических и прогностических критериев формирующегося СЗРП:

– исходно высокие показатели систоло-диастолического отношения в одной из маточных артерий (в большинстве случаев в доминантной) в 10–11 недель беременности;

– достоверно более высокая интенсивность кровоснабжения субдоминантного контура;

– отсутствие синхронного снижения абсолютных значений систоло-диастолического отношения в обеих маточных артериях к 15–16 неделе беременности по сравнению с исходными показателями.

Принципиальные отличия были обнаружены и при анализе показателей КСК у беременных с фетоплацентарной недостаточностью без признаков задержки внутриутробного роста плода. Если при физиологическом течении беременности асимметрия показателей

кровотока в маточных сосудах проявлялась за счет более интенсивного кровоснабжения в правой маточной артерии, а при СЗРП – за счет левой маточной артерии, то у беременных с ФПН в 10–11 недель гестации она практически отсутствовала. Абсолютные значения систоло-диастолического отношения в обеих маточных артериях свидетельствовали о более низкой исходной интенсивности кровотока в матке у женщин с ФПН в отличие от беременных с физиологически протекающей беременностью. Помимо этого, в противоположность общей тенденции к симметризации показателей кровотока в обеих маточных артериях как в 1-й, так и во 2-й группах к 15–16 неделям гестации, у беременных с фетоплацентарной недостаточностью в этом сроке впервые отмечалась асимметрия изучаемых показателей за счет достоверного усиления кровотока в правой маточной артерии.

Данные принципиальные отличия позволили выделить ранние диагностические и прогностические критерии, характерные для беременных с ФПН:

– исходно высокие показатели систоло-диастолического отношения в обеих маточных артериях в 10–11 недель беременности;

– достоверное снижение абсолютных значений систоло-диастолического отношения в одной из маточных артерий (преимущественно правой) по сравнению с исходными к 15–16 неделе беременности;

– выраженная асимметрия показателей кровотока в правой и левой маточной артерии к 15–16 неделе беременности при отсутствии таковой в исходном состоянии.

Таким образом, представленные данные позволяют сделать обоснованный вывод о том, что гемодинамические изменения в маточных сосудах, регистрируемые при доплерометрическом исследовании в ранние сроки гестации, являются своеобразным маркером формирующейся акушерской патологии. Диагностическая ценность изучаемых показателей кровотока в маточных артериях заключается в возможности дифференциального прогнозирования таких осложнений гестации, как СЗРП и ФПН.

#### Литература

1. Агеева М.И. Доплерометрические исследования в акушерской практике. М., 2000.
2. Милованов А.П. Патология системы мать–плацента–плод: Руководство для врачей. М., 1999.
3. Орлов А.В. // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2005. № 3. С. 34–38.
4. Стрижаков А.Н. и др. // Акушерство и гинекология. 2003. № 1. С. 11–16.
5. Заманская Т.А., Орлов А.В. // Тр. III науч. сес. Рост. гос. мед. университета. Ростов н/Д, 2000. С. 211.
6. Gomez O. et al. // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2005. Vol. 26. № 5. P. 490–494.
7. Игнатко И.В., Демидович Е.О. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2003. Т. 2. № 3. С. 25–28.
8. Митков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Т. 2. М., 1996.
9. Розенфельд Б.Е. // Ультразвуковая диагностика. 1995. № 3. С. 21–26.
10. Анастасьева В.Г. Задержка внутриутробного развития плода. Новосибирск, 1996.
11. Odibo A.O. et al. // J. Ultrasound Med. 2005. Vol. 24. № 9. P. 1223–1228.
12. Piazza J. et al. // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2005. Vol. 91. № 3. P. 233–237.

13. Park Y.W. et al. // Yonsei Med. J. 2005. Vol. 31. № 46 (5). P. 652–657.

14. Wegrzyn P. et al. // Ginekol. Pol. 2005. Vol. 76. № 5. P. 358–364.

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии

25 сентября 2006 г.

УДК 618:2:618:36:618:29+618:39-021:3:618:396-036:3

## РОЛЬ ФАКТОРОВ РОСТА В ПАТОГЕНЕЗЕ УГРОЗЫ ПРЕРЫВАНИЯ И НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

© 2006 г. Ж.А. Эльжорукаева

Our research was aimed to explore the influence of progesterone on the content of growth factors in blood of pregnant women prior and after treatment with utrogestane.

В настоящее время 15–20 % клинически диагностированных беременностей заканчиваются спонтанным прерыванием, при этом на долю I триместра приходится до 75–80 % [1]. Ухудшение социально-экономических условий, раннее начало половой жизни, распространение инфекций, передаваемых половым путем, а также рост числа женщин старшего репродуктивного возраста, у которых генитальные и экстрагенитальные заболевания встречаются значительно чаще, делают проблему невынашивания беременности чрезвычайно серьезной и важной [2].

Невынашивание беременности – это интегрированный ответ женского организма на любое неблагоприятное состояние здоровья беременной, плода, окружающей среды [3].

Этиология невынашивания чрезвычайно разнообразна и зависит от многих факторов. Различают следующие причины угрозы прерывания беременности и невынашивания [4]: генетические; эндокринные; иммунологические (аутоиммунные, аллоиммунные); инфекционные; тромбофилические; патология матки (пороки развития, генитальный инфантилизм, гипоплазия матки, истмико-цервикальная недостаточность, внутриматочные синехии).

Из эндокринных факторов невынашивания беременности наибольшее внимание уделяется системе прогестерона. Прогестерон – стероидный гормон плацентарного происхождения. Его биологическая роль в развитии беременности велика. Он участвует в имплантации плодного яйца, подавляет сокращение матки и поддерживает тонус истмико-цервикального отдела, стимулирует рост матки при беременности и участвует в стероидогенезе [5]. Под влиянием прогестерона клетки иммунной системы экспрессируют прогестерониндуцированный блокирующий фактор (PIBF), увеличивают продукцию регуляторных цитокинов (IL-3, IL-4, IL-10, IL-13) и блокируют продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ ,  $\gamma$ -ИФН, IL-1, IL-6) [6]. Избыточное количество провоспалительных цитокинов при прогестероновой недостаточности, помимо непосредственного эмбриотоксического действия, приводит к локальному тромбообразованию за счет влияния практически на все звенья системы гемостаза, что препятствует адекватной имплантации и последующей инвазии трофобласта [7].

В современных условиях доминирует точка зрения, что успешное завершение гестационного процесса во многом определяется характером течения малых сроков беременности, или «ранней беременности».

Успех имплантации зависит от синхронизации клеточно-гуморальных взаимодействий между рецепторным эндометрием, бластоцистой и желтым телом. Важным условием успешной имплантации является морфофункциональное состояние эндометрия в так называемое окно имплантации – на 6–7-й день после овуляции. Серию индуцируемых в эти сроки динамических изменений в эндометрии называют децидуализацией. Этот гормонозависимый процесс трансформации и увеличения количества специализированных лимфоцитов (естественных киллеров) сопровождается продукцией иммунных цитокинов [8, 9].

С наступлением беременности в сосудистой системе матки, конкретно в участке имплантации, запускается важнейший биологический процесс, получивший название «ангиогенез». Именно с ним связано нормальное развитие сосудистой сети и формирование плаценты. Отклонения в формировании сосудистой сети являются ведущим патогенетическим компонентом в патогенезе основных акушерских осложнений [10].

В последние годы огромное количество работ посвящено изучению роли эндотелина в генезе невынашивания беременности. Эндотелин – один из физиологически значимых регуляторных пептидов. Открытый чуть более 10 лет назад как эндотелиевый фактор с высокими вазомоторными эффектами он стал объектом пристального изучения. Широта изучения эндотелин-сопряженных процессов объясняется одним очень важным обстоятельством: эндотелин является важнейшим из регуляторов функционального состояния эндотелия [11].

Эффекты эндотелина в отношении сосудов различны. Так, действуя на рецепторы гладких мышц сосудов, он приводит к их сокращению, действуя на эндотелиальные клетки, он вызывает продукцию вазорелаксантов и рост стимулирующих факторов.

Сравнительно недавно главенствующая роль в процессах ангиогенеза, формирования сосудистой сети беременной матки, процессах плацентации стала отводиться сосудисто-эндотелиальному фактору роста (СЭФР) [12]. Экспрессия эндотелина и СЭФР активируется гипоксией и цитокинами [13].

Одним из механизмов, позволяющим эмбриону проникнуть через эндометриальный барьер, является индукция апоптоза имплантирующейся бластоцистой. Процессы апоптоза регулируются фактором некроза опухоли (ФНО) [14]. Этот фактор вызывает вазоконстрикцию сосудов плацентарной сети со снижением в ней кровотока.