

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 α , γ -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.

Поскольку результатом развития вышерассмотренной патологии является дефицит прогестерона, то его следует включать в комплекс терапевтических мероприятий при лечении угрозы прерывания и невынашивания беременности различного генеза.

Во всем мире признано применение в период беременности прогестерона в микронизированном виде в форме капсул для энтерального и вагинального введения – утрожестана. Молекула утрожестана полностью идентична молекуле эндогенного прогестерона, чем и обусловлены все его основные клинико-биологические, фармакологические и метаболические эффекты [15]. Определенный интерес представляет изучение взаимоотношения прогестерона и цитокинов и их изменение на фоне лечения утрожестаном.

Целью нашего исследования явилось изучение взаимосвязи между прогестероном и цитокинами при угрозе прерывания и невынашивании беременности, определение эффективности действия утрожестана на содержание цитокинов при указанной патологии.

В исследование были включены 94 беременные женщины, которые были разделены на две основные группы (I, II). Первую группу составили пациентки с угрозой прерывания и невынашиванием беременности, которые в свою очередь были разделены на две подгруппы: IA подгруппа (20 беременных) – женщины, получавшие стандартное лечение, и IB подгруппа (44 беременных – основная подгруппа), в комплекс терапии которой был включен утрожестан; II группа (контрольная) – беременные с нормальным течением беременности (30 условно здоровых).

Всем пациенткам проводились общеклинические исследования и специальные методы обследования: ультразвуковое обследование (УЗИ) и доплерографический контроль (ДПМ), а также определение уровня гормонов фетоплацентарного комплекса: хорионического гондотропина (ХГ), эстриола (Э3), прогестерона (P2); факторов роста: эндотелина, СЭФР и ФНОα. Материалом для лабораторного исследования служила венозная кровь матери.

Уровень ХГ, Э3 определяли методом иммуноферментного анализа наборами фирмы «Delfia Wallac Oy» (Финляндия), а P2 – наборами фирмы DRG (США) по стандартным протоколам.

Содержание эндотелина и ФНОα определяли методом иммуноферментного анализа наборами CYTIMMUNE (США) стандартными протоколами. Уровень СЭФР также определяли методом иммуноферментного анализа наборами Biomedica Gruppe (Германия) по стандартному протоколу.

По возрасту, соматическому и акушерско-гинекологическому анамнезу группы беременных были сопоставимы. Информированное согласие на исследование было получено у всех пациенток.

Для сравнения выборок (основная группа) до и после лечения утрожестаном применялся парный критерий Вилкоксона, а для анализа описательных статистик использовали медианы.

Речь об угрозе прерывания беременности шла в IA и IB подгруппах, когда больные отмечали жалобы на боли внизу живота, кровянистые выделения из половых путей. При УЗИ исследовании до лечения участок локального сокращения миометрия отмечали в под-

группе IA у 7 пациенток (32 %); участок отслойки хориона – у 3 беременных (14), низкая плацентация – у 2 женщин (10), фрагментированный хорион визуализировался у 2 пациенток (10), нормальная картина УЗИ отмечалась у 6 (29 %). В подгруппе IB участок локального сокращения миометрия был обнаружен у 12 женщин (25 %), отслойка хориона – у 2 пациенток (4), ретрохориальная гематома – у 2 (4), а низкая плацентация у 3 женщин (6), УЗИ без признаков угрозы отмечалось у 26 (55 %) беременных.

Уровень гормонов фетоплацентарного комплекса: ХГ в подгруппе женщин со стандартным лечением составлял 181150 МЕ (93850–250650), в группе женщин, получавших терапию утрожестаном, – 115250 МЕ (62600–278875; $p < 0,001$), в контрольной группе его уровень составил 91300 МЕ (83000–171050; $p < 0,001$). Содержание Э3 в IA подгруппе – 1,1 ммоль/л (0,8–1,8, $p < 0,01$), в IB подгруппе – 0,9 (0,6–1,6; $p < 0,01$), по сравнению с данными пациенток II группы – 0,9 ммоль/л (0,8–1,2; $p < 0,01$). Концентрация P2 в подгруппе IA была равна 112 ммоль/л (92–131,8; $p < 0,001$), а в IB подгруппе – 118,5 (96,5–139,3; $p < 0,001$), тогда как в контрольной группе составили (II) – 77,5 ммоль/л (49,5–88,8; $p < 0,001$).

При определении уровня цитокинов отмечалось их увеличение. Так, уровень эндотелина в IA подгруппе составил 0,5 пкг/мл (0,3–0,8; $p < 0,05$), а в IB подгруппе – 0,17 пкг/мл (0,1–0,3; $p < 0,05$) по сравнению с данными контрольной группы (II), где его уровень составил 0,48 пкг/мл (0,39–1,79). Содержание СЭФР составило в группе со стандартным лечением 39,3 пкг/мл (30,8–43,8; $p < 0,05$), а у беременных основной подгруппы был равен 38,3 пкг/мл (29,2–42,9; $p < 0,05$), в контрольной группе его уровень составил 9,6 пкг/мл (5,9–16,3; $p < 0,05$). Уровень ФНОα в этих же группах был значительно выше. Так, в IA подгруппе уровень ФНОα составил 50,2 пкг/мл (32,6–64,4; $p < 0,01$), в IB подгруппе – 25,4 (11–56; $p < 0,01$), в контрольной группе составил 27 пкг/мл (17–65,8; $p < 0,01$).

После проведения терапии утрожестаном в течение 2–4 недель в дозе 200–400 мг в сутки регрессировало повторное обследование беременных.

Анализ полученных данных показал, что в основной группе беременных были купированы основные признаки угрозы прерывания беременности, выражающиеся в отсутствии болевого синдрома, кровянистых выделений. При УЗИ признаков угрозы не отмечалось у 36 пациенток, что составило 82 % беременных, участок локального сокращения миометрия отмечался у 3 беременных (7 %), что в 3,5 раза ниже по сравнению с данными до лечения; в 2 раза реже отмечалась отслойка хориона – 1 пациентки (2 %), однако в 1,5 раза увеличилась частота низкой плацентации – 4 беременных (9 %).

Показатели гормонов имели тенденцию к повышению: ХГ в 2,4 раза и составил 285022 МЕ (197982,5–371250; $p < 0,001$), P2 – в 1,2 раза и 141,5 ммоль/л (116,8–167; $p < 0,001$), тогда как уровень Э3 остался стабильным и составил 1,0 ммоль/л (0,8–1,8), что свидетельствует о достаточной гормональной компенсации.

После проведения терапии утрожестаном содержание эндотелина составило 0,2 пкг/мл (0,1–0,4),

СЭФР – 38,2 (29,1–49,7). На фоне проводимой терапии была остановлена их дальнейшая экспрессия. Уровень ФНО снизился в 2,2 раза и составил 11,7 пкг/мл (5,5–33,6; $p < 0,01$).

Анализируя полученные данные, можно сделать выводы о том, что угроза прерывания беременности сопровождается достоверным снижением уровней гормонов фетоплацентарного комплекса (ХГ, Э3, Р2) и дисбалансом уровня цитокинов в сторону их повышения по сравнению с данными контрольной группы. После проведенного лечения угрожающему имеет место достоверное увеличение уровня ХГ, Р2, что указывает на компенсацию угрозы прерывания беременности, связанной прогестероновой недостаточностью. Оценка полученных результатов уровня цитокинов показала, что достоверное снижение уровня ФНОα указывает на снижение процессов апоптоза и нормализацию процессов имплантации. Уровень СЭФР и эндотелина на фоне проводимой терапии существенных изменений не претерпел. Однако необходимо отметить, что была достигнута остановка их дальнейшей экспрессии, что может указывать на снижение гипоксемии на участке имплантации плодного яйца.

Полученные данные подтверждают целесообразность применения угрожающего при угрозе прерывания беременности в I триместре и помогает глубже понять механизм его лечебного эффекта.

Литература

1. Hill J.A., Cboi B.C. // J. Reprod. and Fert. Suppl. 2000. Vol. 55. P. 91–97.
2. Кошелева Н.Г. и др. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение: Учебное пособие. СПб., 2002.
3. Савельева Г.М. и др. Акушерство. М., 2000. С. 816.
4. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности М., 2000. С. 2005–2304.
5. Noblot G. et al. // Eur. J. Obstet. Gynec. Reprod. 1991. Vol. 40. P. 203–209.
6. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. М., 2003. С. 400.
7. Сидельникова В.М., Кирюшенков П.А. Гемостаз и беременность. М., 2004. С. 208.
8. Croy A. et al. // J. Reprod. Immun. 2002. Vol. 57 (1–2). P. 151.
9. Орлов А.В. Скрининговые маркеры физиологической и осложненной беременности: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов н/Д, 2006.
10. Радзинский В.Е., Милованов А.П. Экстраэмбриональные и оклоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. М., 2004.
11. Гомазков О.А. // Вопр. мед. химии. 1999. Т. 45. № 4. С. 290–303.
12. Ferrara N. // Recent. Prog. Horm. Res. 2000. Vol. 55. P. 15–35.
13. Chung I.B. et al. // Placenta. 2000. Vol. 21. № 4. P. 320–324.
14. Кирюшенков П.А., Белоусов Д.М., Алексеева М.С. // Consilium medicum. 2005. Т. 7. № 7. С. 566–568.
15. Сидорова И.С., Макаров И.О. Фетоплацентарная недостаточность: Клинико-диагностические аспекты. М., 2000. С. 27.

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии

25 сентября 2006 г.

УДК 618.2:618.36:618.29+612.463.4+618.3-66

ОСОБЕННОСТИ ПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА ПЛОДА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕРЕОФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ СИСТЕМЫ «МАТЬ–ПЛАЦЕНТА–ПЛОД»

© 2006 г. К.А. Быстрая, В.И. Орлов, Т.Л. Боташева, Т.А. Заманская, В.С. Гимбут

There were observed 350 women with physiological course of pregnancy and 310 women with fetoplacental deficiency. Comparative analysis of fetal left and right renal haemodynamics parameters revealed an asymmetry connected to placental lateralization and existence of pregnancy complications.

Несмотря на огромные достижения в решении проблем репродуктивного здоровья, процент акушерских осложнений остается на достаточно высоком уровне: перинатальная смертность составляет по данным различных авторов от 16 до 18 % [1, 2], угроза прерывания беременности регистрируется в 30 % [3]. Фетоплацентарная недостаточность (ФПН) составляет 22 % от общего числа акушерских осложнений [4] и сопровождается развитием хронической внутриутробной гипоксии плода (67,5 %) [5].

В связи с этим не теряют своей актуальности вопросы, связанные с разработкой информативных прогностических и диагностических критериев, поиск которых невозможен без исследования фенотипических основ и базисных механизмов реактивности и адаптивности функциональной системы «мать–плацента–плод» (ФСМП) [6].

Стереофункциональный подход можно признать одним из основных путей в изучении адаптивных процессов при беременности, согласно которому

морфо-функциональные асимметрии женской репродуктивной системы, модулируемые латеральным расположением и функционированием плаценты, опосредуют формирование трех типов ФСМП (правоориентированного, левоориентированного и комбинированного), с присущими для каждого из них диапазонами адаптивно-приспособительных реакций и вариантами функционального «поведения» [7–9].

Правоориентированный путь является эволюционно детерминированным и обеспечивается большим набором адаптивно-приспособительных реакций; левоориентированный – формируется в условиях морфологического и функционального «дефицита» и является «аварийным». Тем не менее при левоориентированном варианте определенный процент (31 %) беременностей и родов протекает без осложнений, несмотря на все функциональные «издержки» данного типа ФСМП. Следует полагать, что каждый из хронолатеральных типов ФСМП по-разному реализует свой адаптивный резерв, изучение которого представляет значительный интерес.