

УДК 612.211+618.173+616.839

ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ИСХОДЫ РОДОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОСОБЕННОСТЕЙ СИСТЕМЫ АНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ И ЦИТОКИНОВ У ЖЕНЩИН С АЛЬТЕРНАТИВНЫМ ПОЛОМ ПЛОДА

Боташева Т.Л.¹, Линде В.А.¹, Саргсян О.Д.¹, Ермолова Н.В.¹, Гимбут В.С.¹, Железнякова Е.В.¹, Михельсон А.А.¹

¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России. (344012, ГСП-704, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43), E-mail: Secretary@rniiap.ru

Цель - исследование особенностей течения беременности и исходов родов в зависимости от экспрессии некоторых ангиогенных факторов и цитокинов у женщин с альтернативным полом плода. Обследовано 390 женщин с физиологическим течением беременности, из них 203 женщины с плодами мужского пола, 187 с плодами женского пола и 345 женщин с плацентарной недостаточностью и задержкой роста плода, из которых 176 женщин с плодами мужского пола и 169 беременных - с плодами женского пола. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли уровень сосудисто-эндотелиального фактора роста-А (СЭФР-А), эпидермальный фактор роста (ЭФР), фактор роста плаценты (ФРП), эндотелин-1 (ЭТ-1), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), и интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12) во II и III триместрах беременности. Установлено, что при незначительном изменении активности системы ангиогенных факторов и цитокинов у матерей мальчиков отмечались более выраженные клинические проявления акушерских осложнений, чем у матерей девочек. Большая активность системы ангиогенных факторов и системы цитокинов беременных в случае женского пола плода, как при физиологической, так и осложненной беременности, свидетельствует о более высокой адаптивности системы «мать-плацента-плод» при формировании плацентарной дисфункции, что подтверждается более благоприятными показателями течения беременности и родов.

Ключевые слова: физиологическая и осложненная беременность, ангиогенные факторы, цитокины, пол плода.

ANGIOGENIC FACTORS AND CYTOKINES LEVELS IN MATERNAL BLOOD MAY PREDICT BIRTH OUTCOMES AND ITS CONNECTION TO THE FETAL GENDER

Botasheva T.L.¹, Linde V.A.¹, Sargsyan O.D.¹, Ermolova N.V.¹, Gimbut V.S.¹, Geleznyakova E.V.¹, Mihelson A.A.¹

¹Federal State Budget Establishment "Rostov-on-Don research institute of obstetrics and pediatrics" of Ministry of Health of Russian Federation. (344012, Rostov-on-Don, Mechnikova str., 43), E-mail: Secretary@rniiap.ru

Objective: It was interesting to estimate pregnancy complications and birth outcomes, depending on the maternal levels of several angiogenic factors and cytokines and its connection to the fetal gender. We had examined 390 women with an uncomplicated pregnancy, of which 203 women with male fetuses, 187 with female fetuses and 345 women with placental insufficiency and fetal growth retardation, of which 176 women with male fetuses and 169 pregnant women - with a female fetus. It was found that a slight change in the activity of angiogenic factors and cytokines in mothers of boys had greater clinical manifestations of obstetric complications than mothers of girls. High activity of angiogenic factors and cytokine system in women with girl fetal gender, as in physiological and complicated pregnancy, indicating a higher adaptability of the "mother-placenta-fetus" system in the formation of placental dysfunction, as evidenced by more favorable rates of pregnancy and childbirth.

Keywords: physiological and complicated pregnancy, angiogenic factors, cytokines, fetal gender.

Беременность – одно из немногих физиологических состояний, требующих долговременной и кардинальной перестройки функциональных систем в связи с необходимостью поддержания гомеостаза на новом, энергетически более высоком уровне. В ответ на беременность в организме женщины происходят физиологические адаптационные изменения, которые касаются всех органов и систем и способствуют правильному развитию

плода, подготовке организма женщины к родам и кормлению новорожденного [3]. Беременность рассматривают как состояние адаптации организма женщины к проявлениям гормональной активности фетоплацентарной системы [1]. В связи с этим вызывает интерес изучение особенностей течения беременности и исходов родов, а также состояние фетоплацентарного комплекса в зависимости от пола плода.

Одной из основополагающих причин, приводящих к осложненному течению беременности и родов, является нарушение процессов клеточной регуляции, обусловленное изменением продукции и функционированием факторов роста, обеспечивающих рост, развитие плаценты и формирование ее сосудистой системы. Факторы роста, являясь биологически активными соединениями, играют важную роль в репродуктивных процессах, межклеточном взаимодействии, стимулируя или ингибируя деление и дифференцировку различных клеток, а также процессы ангиогенеза.

Важное значение для гестационных процессов имеет еще одна группа полипептидных медиаторов – цитокины, которые принимают активное участие в подготовке эндометрия к имплантации на ранних сроках беременности [6]. На более поздних этапах беременности интерлейкины стимулируют активность многих типов лейкоцитов в ходе воспаления и иммунного ответа, а также участвуют в регуляции родового акта [4,5]. Изучение влияния цитокинового каскада на течение и исход беременности на сегодняшний день является предметом исследования ученых-экспериментаторов и клиницистов во всем мире. Особенности системы факторов роста и цитокинов достаточно широко освещены в современной литературе, однако, их характер в зависимости от пола плода ранее не исследовался.

Цель исследования: исследование особенностей течения беременности и исходов родов в зависимости от экспрессии некоторых ангиогенных факторов и цитокинов у женщин с альтернативным полом плода.

Материалы и методы

Обследовано 390 женщин с физиологическим течением беременности, составивших первую клиническую группу, из них 203 женщины – с плодами мужского пола, 187 – с плодами женского пола и 345 женщин с плацентарной недостаточностью и задержкой роста плода (ЗРП), включенных во вторую клиническую группу (176 беременных - с плодами мужского пола и 169 - с плодами женского пола), наблюдавшихся в поликлиническом отделении ФГБУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» по системе «Акушерский мониторинг».

Исследование параметров биометрии и пола плода, а также маточной и плодовой гемодинамики осуществляли при помощи двумерного ультразвукового и

доплерометрического исследования (УЗ-прибор «Toshiba (Eccocore) SSA-340» (Япония), 3,5 МГц, с цветным доплеровским картированием (регистрационное удостоверение ФС № 2005/1686)). Определение уровня СЭФР-А, ЭФР, ФРП, ЭТ-1, ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12 осуществляли при помощи иммуноферментного анализа с помощью прибора «ТЕСАН» фотометр sunrise (производитель TecanAustriaGmbH Австрия) во II и III триместрах беременности. Критериями включения в клинические группы явились: возраст беременных от 20-35 лет, срок гестации 14-37 недель, нарушения в маточно-плацентарном комплексе (МПК) и/или фетоплацентарном комплексе (ФПК) по данным доплерометрии I-II степени, асимметричная и симметричная форма ЗРП, неудовлетворительные показатели биофизического профиля плода (несоответствие степени зрелости плаценты гестационному сроку, изменения характера сердечной деятельности, дыхательных движений, двигательной активности плода, тонуса плода). Критериями исключения явились возраст пациенток менее 20 лет и старше 35 лет, срок гестации – I триместр беременности, эндокринная патология, многоплодная беременность, тяжелая экстрагенитальная патология, а также аномалии развития внутренних половых органов, доброкачественные опухоли женской репродуктивной системы.

Информированное согласие было получено у всех пациенток. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом института. На этапе прегравидарной подготовки, пациенткам проведен скрининг на инфекции, передаваемые половым путем, в связи с чем в выборке отсутствовали женщины с урогенитальной инфекцией.

Ретроспективно на основании данных амбулаторных карт наблюдения и историй родов нами была проведена оценка особенностей течения беременности, родов и состояния новорожденных детей.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программ статистической обработки информации из пакетов Statistica (Statsoft, версия 6.0), сертификат № 76456-ОЕМ-0012344-54060. Объемы выборок пациенток удовлетворяют требованию статистической мощности исследований на уровне 80-85% [2]. Статистическое обоснование различий между группами пациенток проводилось с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни при максимально допустимом уровне вероятности ошибки первого рода $p < 0,05$, что считается достаточным для медицинских исследований. Для классификации изучаемых факторов на основе их вероятности попадания в отдельный класс по степени значимости в зависимости от характера течения беременности и пола плода использовали метод «Дерева решений» [2].

Результаты и обсуждение

Стратификация обследованных женщин по возрасту свидетельствовала о том, что наиболее многочисленными оказались группы беременных в возрасте 26-30 и 31-35 лет. В I клинической группе средний возраст женщин, беременных плодами женского пола, составил $24,87 \pm 0,52$ года, а беременных с плодами мужского пола $-25,21 \pm 0,31$ лет. Во II клинической группе средний возраст женщин, беременных плодами женского пола, составил $26,87 \pm 0,63$ года, а беременных с плодами мужского пола $-27,21 \pm 0,33$ лет. Менструальную функцию беременных оценивали по таким параметрам как возраст наступления менархе, время установления регулярного цикла, длительность менструации, количество теряемой крови, жалобы. Средний возраст начала менструаций у женщин первой группы составил $13,12 \pm 1,23$ лет, а второй - $12,78 \pm 1,54$ лет. В обеих группах обследования наступления менархе приходилось в основном на возраст 11-14 лет. Средняя продолжительность менструального цикла в I группе составила $28,8 \pm 1,4$ дня, во II группе составила $30,6 \pm 1,6$ дней. Регулярность менструального цикла отмечалась у подавляющего числа пациенток и в среднем составила 27-30 дней.

Большинство обследованных пациенток во всех группах имели в анамнезе одну и более беременностей. В I группе с плодами женского пола - 98 (52,4%) первобеременных и 89 (47,6%) повторнобеременных женщин, а с плодами мужского пола - 117 (87,2%) первобеременных и 86 (42,4%) повторнобеременных пациенток. Во II группе выявлено первобеременных с плодами женского пола - 62 (36,7%), повторнобеременных - 107 (63,3%); число первобеременных с плодами мужского пола составило - 90 женщин (51,2%), повторнобеременных - 86 женщин (48,9%).

По соматическому состоянию, по возрасту наступления менархе и паритету родов группы были сопоставимы. При этом значимых отличий по частоте встречаемости альтернативного пола плода в зависимости от возраста женщин, характера менструальной функции, паритета родов обнаружено не было.

Одним из наиболее тяжелых осложнений, возникающих на фоне плацентарной недостаточности, является преэклампсия (ПЭ), в развитии которой участвуют многие факторы, одни из которых способствуют развитию осложнения, другие имеют непосредственное отношение к его возникновению [1, 3]. Установлены определенные различия между частотой обнаружения и тяжестью течения преэклампсии у женщин в зависимости от фактора «пол плода». У матерей с плодами женского пола была выявлена преэклампсия легкой и средней степеней тяжести (10,1% и 8,2% соответственно). При этом у беременных с плодами женского пола на фоне ПЭ средней тяжести наблюдалось повышение экспрессии СЭФР в 3,6 раза (206,2 пг/мл), по сравнению с физиологическим ее течением (СЭФР-А - 56,5 пг/мл). При определении ЭТ-1 у женщин с ПЭ так же отмечалось

повышение его продукции в 1,3 раза (0,5 пг/мл) по сравнению с контрольными значениями (0,4 пг/мл). У беременных с ПЭ определение ФРП показало резкое снижение его концентрации в 2,0 раза (47,3 пг/мл) относительно данных, полученных при физиологической беременности (92,4 пг/мл). Определенные закономерности были выявлены при сопоставлении особенностей продукции цитокинов при беременности, осложнившейся преэклампсией средней степени тяжести. Так у беременных с плодами женского пола на фоне ПЭ было отмечено повышение экспрессии провоспалительного ИЛ-1 β в 3,5 раза (532,0 пг/мл) и ИЛ-6 в 2,6 раза (8,6 пг/мл), относительно аналогичных показателей при физиологической беременности (149,2 пг/мл и 22,0 пг/мл). Однако отмечалось резкое снижение содержания ИЛ-12 в 7,0 раза (1,1 пг/мл) по сравнению с показателями при физиологической беременности (7,6 пг/мл). Напротив, у матерей с плодами мужского пола чаще регистрировалась тяжелая степень преэклампсии (14,8% случаев). При этом экспрессия СЭФР-А превышала физиологические показатели в 1,2 раза (41,9 пг/мл и 31,7 пг/мл соответственно). Определение ЭТ-1 у беременных с ПЭ показало резкое снижение его концентрации в 2,5 раза (0,2 пг/мл) относительно данных, полученных при физиологической беременности (0,5 пг/мл). При определении ФРП у женщин с ПЭ так же отмечалось снижение его уровня в 1,8 раза (38,7 пг/мл), по сравнению с показателями при физиологической беременности (67,8 пг/мл). При сопоставлении особенностей продукции цитокинов у женщин с плодами мужского пола на фоне преэклампсии тяжелой степени было отмечено повышение экспрессии провоспалительного ИЛ-6 в 2 раза (10 пг/мл) и ИЛ-12 в 5,4 раза (10,8 пг/мл) относительно данных, полученных при физиологической беременности (4,7 пг/мл и 2,0 пг/мл соответственно).

При анализе показателей доплерометрического исследования у беременных с плацентарной недостаточностью в случае мужского пола плода были выявлены более выраженные нарушения маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока по сравнению с женским полом плода (нарушение маточно-плацентарного кровотока при сохраненной плодово-плацентарной гемодинамике или нарушение плодово-плацентарного кровотока при сохраненном маточно-плацентарном кровотоке). Аналогичная зависимость установлена при анализе ультразвуковых паттернов: у матерей с плодами мужского пола беременность осложнилась гипоплазией плаценты в 8,5% случаев, что в 1,6 раза больше, чем у матерей с плодами женского пола. Преждевременное созревание плаценты также в 1,3 раза чаще встречались у матерей с плодами мужского пола.

Изменение количества околоплодных вод было характерно в случае обоих вариантов пола плода. Однако у матерей с плодами мужского пола беременность осложнилась

маловодием в 11,4%, многоводием – 9,0% случаев, что в 1,5 раза больше чем у матерей с плодами женского пола.

Еще одним тяжелым осложнением плацентарной недостаточности является синдром задержки роста плода. В связи с более высокой частотой тяжелых форм преэклампсии у беременных с плодами мужского пола достоверно чаще, по сравнению с альтернативным полом плода, имела место задержка роста плода на фоне высокой распространенности в данной группе гемодинамических и дистрофических изменений в плаценте, диагностированных при УЗИ фетоплацентарного комплекса.

У матерей девочек ЗРП выявлялась чаще в виде асимметричной ее формы, I–II степени тяжести (8,9% и 7,1% случаев). При этом у беременных с плодами женского пола на фоне ЗРП II степени тяжести было выявлено резкое повышение экспрессии СЭФР-А в 4 раза (303,6 пг/мл) по сравнению с физиологическим ее течением (СЭФР-А – 76,8 пг/мл), тогда как продукция ЭТ-1 (0,5 пг/мл) и ФРП (543,8 пг/мл) была ниже примерно в 1,3 раза соответствующих величин в группе женщин с физиологическим течением беременности (0,6 пг/мл и 731,4 пг/мл соответственно). При этом у беременных с ЗРП отмечалось повышение экспрессии провоспалительного ИЛ-1 β в 1,8 раза (113,4 пг/мл) и противовоспалительного ИЛ-10 в 2 раза (2,3 пг/мл) относительно данных, полученных при физиологической беременности (62,8 пг/мл и 1,2 пг/мл соответственно). Напротив, у матерей с плодами мужского пола чаще выявлялась симметричная форма ЗРП III степени тяжести (10,0% случаев). При этом экспрессия СЭФР-А превышала физиологические показатели в 2 раза (139 пг/мл и 66,5 пг/мл соответственно). У беременных с ЗРП содержание ЭТ-1 (0,7 пг/мл) было выше контрольных значений в 1,4 раза. При определении ФРП у женщин с ЗРП так же отмечалось повышение его уровня в 1,2 раза (528 пг/мл), по сравнению с показателями при физиологической беременности (436,6 пг/мл). При анализе особенностей продукции цитокинов на фоне ЗРП III степени было отмечено повышение экспрессии провоспалительного ИЛ-1 β в 1,3 раза (176,0 пг/мл) и противовоспалительного ИЛ-10 в 2 раза (2,1 пг/мл), относительно данных, полученных при физиологической беременности (128,9 пг/мл и 1,1 пг/мл соответственно).

Наиболее частым клиническим отклонением от нормы в случае обоих вариантов пола плода была анемия беременных, однако у матерей девочек она регистрировалась чаще по сравнению с матерями мальчиков (37,2% и 21,0% соответственно).

В связи с высокой распространенностью гестационных осложнений у женщин с плодами мужского пола по сравнению с альтернативным полом плода беременность чаще завершается оперативным путем (соответственно 40,3% и 26,6% случаев).

Срочные роды достоверно чаще встречались у матерей девочек (83,4%) по сравнению с матерями мальчиков (66,8%), тогда как у матерей мальчиков значительно чаще регистрировались преждевременные роды (33,2%) по сравнению с матерями девочек (16,6% соответственно).

Течение родов у женщин с плодами мужского пола по сравнению с альтернативным полом плода характеризуется большей распространенностью аномалий родовой деятельности, кровотечений, родового травматизма матери. Кровотечение в послеродовом или раннем послеродовом периоде в 2,3 раза чаще встречалось также у матерей мальчиков. Аномалии родовой деятельности регистрировались у матерей мальчиков в 7,89% случаев и у матерей девочек – в 6,21% и достоверно не отличались. Травматизм родовых путей чаще встречался также у матерей мальчиков, чем у матерей девочек (25,3% и 20,7% соответственно).

Выводы

Проведенные исследования позволили установить, что на фоне плацентарной недостаточности течение беременности характеризовалось большей распространенностью преэклампсии у матерей девочек, но более тяжелым ее течением у матерей мальчиков. В случае мужского пола плода чаще регистрировалась декомпенсированная форма плацентарной недостаточности с задержкой роста плода, а также маловодие и многоводие. Существенной особенностью в клиническом течении беременности с учетом фактора «пол плода» явилось то, что при незначительном изменении активности системы ангиогенных факторов и цитокинов у матерей мальчиков отмечались более выраженные клинические проявления осложнений плацентарной недостаточности, чем у матерей девочек.

Полученные в процессе проведенных исследований результаты также свидетельствуют о том, что при физиологическом течении беременности во II и III триместрах имеются определенные различия абсолютных уровней изученных полипептидов. У беременных с плодами женского пола на всех этапах, как физиологической, так и осложненной беременности регистрировалась более выраженная продукция сосудисто-эндотелиальных факторов и некоторых цитокинов, что свидетельствует об особенностях анатомо-функционального «запроса» со стороны маточно-плацентарно-плодового комплекса и различиях в формировании иммунного ответа у беременных при данном виде полового диморфизма. Важную роль в выявленной динамике изученных биоактивных полипептидов, по-видимому, играют отличия иммунно-гормонального контроля системы «мать-плацента-плод», определяемые альтернативным полом плода.

Список литературы

1. Кулаков В.И. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Выпуск 2 / под ред. В.И. Кулакова. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. – 560 с.
2. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва, В.В. Власов. - М.: Медиасфера, 2006. - 312с.
3. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. - М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2010. - 536 с.
4. Тетруашвили Н. К. Роль цитокинов в невынашивании беременности / Н.К. Тетруашвили, Г.Т. Сухих // Мать и дитя: материалы V Рос. науч. форума. – М., 2003. – С. 231-232.
5. Тетруашвили Н.К. Соотношение цитокинов на ранних этапах гестации у больных с привычным выкидышем в анамнезе / Н.К. Тетруашвили, В.М. Сидельникова, В.Н. Верясов, Г.Т. Сухих // Мать и дитя: материалы IV Рос. науч. форума. – М., 2002. – С. 102.
6. Saji F. Cytokine production in chorioamnionitis / F. Saji, Y. Samejima, S. Kamiura, K. Sawai, K. Shimoya, et al. // J. Reprod. Immunol. – 2000. – Vol. 47, №2. – P. 185-196.

Рецензенты:

Авруцкая В.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела, заведующая поликлиникой ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Каушанская Л.В., д.м.н., главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава РФ, г. Ростов-на-Дону.