

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИНЦИТИОТРОФОБЛАСТА И СИСТЕМЫ СОСУДИСТО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РОСТА ПРИ ЗАДЕРЖКЕ РОСТА ПЛОДА В ПЕРВОМ И ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРАХ БЕРЕМЕННОСТИ

Кудинова Е.И.¹, Боташева Т.Л.¹, Орлов А.В.¹, Фролов А.А.¹, Гимбут В.С.¹

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

В статье представлены результаты исследования характера экспрессии сосудисто-эндотелиальных факторов роста и плацентарного белка PP 13 в I и II триместрах физиологической беременности при плацентарной недостаточности и задержке роста плода. Установлено, что при физиологическом течении беременности для каждого триместра имеет место определенное соотношение абсолютных уровней изученных полипептидов. Самые высокие количественные характеристики отмечены для СЭФР, ФРП и PP13 в первом триместре физиологической беременности, тогда как у пациенток с плацентарной недостаточностью отмечаются статистически более низкие показатели СЭФР и ФРП, а у беременных с задержкой роста плода – СЭФР, ФРП и PP 13. Это свидетельствует о том, что PP 13 высокоспецифичен для задержки роста плода и с его помощью можно оптимизировать подходы к прогнозированию данного акушерского осложнения.

Ключевые слова: физиологическая беременность, плацентарная недостаточность, задержка роста плода, сосудисто-эндотелиальные факторы роста, плацентарный белок PP 13

VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR, PLACENTA GROWTH FACTOR AND PLACENTAL PROTEIN PP 13 LEVELS IN FETAL GROWTH RETARDATION IN THE FIRST AND SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY

Kudinova E.I.¹, Botasheva T.L.¹, Orlov A.V.¹, Frolov A.A.¹, Gimbut V.S.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

We studied a levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), placenta growth factor (PlGF) and placental protein PP 13 in I and II trimesters of physiological pregnancy, placental insufficiency and fetal growth retardation. It was found a certain ratio of the absolute levels of the studied polypeptides at physiological pregnancy for each trimester. The highest levels of VEGF, PlGF and PP 13 was observed in the first trimester of physiological pregnancy. It was ascertained a statistically significant lower levels of VEGF and the PlGF in patients with placental insufficiency and lower levels of VEGF, EDF and PP 13 in pregnant women with fetal growth retardation. This indicates the PP 13 level have a high specificity for fetal growth retardation and it can be used to optimize approaches for prediction of obstetric complications.

Keywords: Normal pregnancy, placental insufficiency, fetal growth retardation, vascular endothelial growth factors, placenta growth factor, placental protein PP 13

Своевременная диагностика акушерских осложнений, влияющих на жизнь и здоровье ребенка, на сегодняшний день является одним из основных подходов в снижении перинатальной заболеваемости и смертности [3]. Около трети детей с задержкой роста плода имеют высокую вероятность нарушения неврологического и физического развития, что требует длительного диспансерного наблюдения и проведения корректирующей терапии. Современные данные литературы свидетельствуют о высокой перинатальной заболеваемости (17–36%) и смертности (8–24%) при гипотрофии плода [1]. Приведенные факты делают прогнозирование плацентарной недостаточности и задержки роста плода совершенно необходимым, причем приоритет должен отдаваться определению развития

данных осложнений в I триместре беременности. Известно, что клинические признаки плацентарной недостаточности проявляются не ранее II триместра гестации, а признаки задержки роста плода — и в более поздние сроки. При диагностировании в таком сроке беременности даже активный лечебный процесс не может гарантировать пролонгирование беременности до необходимого срока родоразрешения. В связи с этим профилактика задержки роста плода заключается в выявлении предикторов плацентарной недостаточности на ранних этапах беременности.

Как показали исследования последних лет, в генезе рассматриваемых осложнений гестации лежит сосудисто-эндотелиальная дисфункция [2], которая проявляется нарушением экспрессии некоторых ангиогенных факторов, значимых для организма матери и плода. К их числу необходимо отнести сосудисто-эндотелиальный фактор роста, фактор роста плаценты, эндоглин, фактор, ингибирующий лейкемию. От адекватного функционирования системы сосудисто-эндотелиальных факторов в значительной степени зависит жизнеобеспечение маточно-плацентарно-плодового комплекса, в сосудистой системе которого, а именно в участке имплантации, запускается важнейший биологический процесс, получивший название «ангиогенез». Именно с ангиогенезом связаны нормальное развитие сосудистой сети и формирование плаценты. Отклонения в формировании сосудистой сети являются ведущим патогенетическим компонентом в патогенезе основных акушерских осложнений [2]. Особую роль в формировании плаценты в последнее время отводят плацентарному белку PP13, однако участие этого фактора в генезе плацентарной недостаточности с формированием задержки роста плода ранее не исследовалось.

Цель

Изучить особенности экспрессии ангиогенных факторов и плацентарного протеина 13 при физиологической беременности и при плацентарной недостаточности и задержке роста плода.

Материалы и методы

Обследованы 30 женщин с физиологическим течением беременности, 30 — с плацентарной недостаточностью и 30 — с задержкой роста плода, наблюдавшихся в отделении патологии беременности ФБГУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» по системе «Акушерский мониторинг». У всех беременных в I и II триместрах выявляли уровень сосудисто-эндотелиальных факторов роста и плацентарного белка PP 13 в венозной крови.

Критериями включения в I клиническую группу «физиологическая беременность» явились отсутствие маркеров акушерской патологии при гормональном, клиническом, ультразвуковом, доплерометрическом и биохимическом исследованиях. Формирование II и

III клинических групп «плацентарная дисфункция» и «задержка роста плода» предусматривало использование следующих критериев включения:

- 1) нарушения гемодинамики в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса по данным доплерометрии;
- 2) асимметричная и симметричная форма задержки роста плода;
- 3) неудовлетворительные показатели биофизического профиля плода: изменения характера сердечной деятельности, дыхательных движений, тонуса плода, двигательной активности плода, ареактивный нестрессовый тест, маловодие.

Критериями исключения явились:

- 1) многоплодная беременность;
- 2) эндокринная патология;
- 3) тяжелая экстрагенитальная патология;
- 4) аномалии развития внутренних половых органов;
- 5) доброкачественные опухоли женской репродуктивной системы.

Согласно юридическим аспектам проведения научных исследований у женщин репродуктивного возраста (отраслевой стандарт ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ», утверждено МЗ РФ от 29.12.1998 г.) исследования, в которых беременные женщины являются непосредственно субъектами исследования, требуют обязательного получения от них информированного согласия. В рамках проведенного исследования, объем которых одобрен Этическим комитетом РНИИАП, информированное согласие было получено у всех обследованных беременных.

Определение уровня сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР); фактора роста плаценты (ФРП); эндоглина (CD105); фактора, ингибирующего лейкемию (LIF); плацентарного протеина 13 (PP 13) осуществляли при помощи иммуноферментного анализа с помощью фирмы R&D Systems (USA). Исследование параметров биометрии плода осуществляли при помощи двумерного ультразвукового и доплерометрического исследования (УЗ-прибор «Toshiba (Eccossee) SSA-340» (Япония), 3,5 МГц, с цветным доплеровским картированием (регистрационное удостоверение ФС № 2005/1686).

При обработке данных использовались процедуры описательной статистики, с помощью которых находились и оценивались значения медианы и интерквартильного размаха (25%, 75%). Статистическая значимость полученных результатов рассчитывалась при доверительной вероятности 95%. Затем при помощи пакета SPSS рассчитывались доверительные интервалы для медиан.

Результаты

Факторы роста являются биологически активными соединениями, стимулирующими или ингибирующими деление и дифференцировку различных клеток, в том числе контролирующих этот процесс с начальных этапов развития плаценты. На сегодняшний день сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР) является главным регулятором васкулогенеза. При анализе показателей СЭФР у беременных с плацентарной недостаточностью и пациенток с задержкой роста плода было обнаружено, что в I триместре гестации уровень СЭФР в 7,8 раз и в 26,8 раз ниже по сравнению с физиологическим течением беременности соответственно. При исследовании СЭФР в динамике у женщин с физиологическим течением беременности было установлено, что уровень СЭФР возрастает в 1,4 раза во II триместре гестации. Аналогичное повышение показателей СЭФР во II триместре наблюдалось и у беременных с плацентарной недостаточностью и задержкой роста плода, в 2 раза и в 4,5 раза соответственно. Однако при сопоставлении уровня СЭФР во II триместре беременности у женщин с плацентарной недостаточностью и пациенток с задержкой роста плода снова было отмечено снижение показателей в 5,1 раз и в 8,3 раза соответственно по сравнению с физиологической беременностью (таблица).

Содержание факторов роста и плацентарного протеина 13 при физиологическом и осложненном течении беременности

	I триместр			II триместр		
	N	ПН	ЗРП	N	ПН	ЗРП
СЭФР	70,3♦ [39,85-100,64]	8,95*♦ [4,79-12,23]	2,62*♦ [1,98-4,94]	99,42♦ [45,46-123,14]	19,39*♦ [9,81-23,03]	11,95*♦ [4,20-21,91]
ФРП	28,4♦ [20,61-34,46]	9,25*♦ [7,80-11,13]	8,51*♦ [7,22-12,26]	138,15♦ [57,47-154,11]	53,6*♦ [27,34-76,50]	42,2*♦ [24,45-59,90]
CD 105	7,46 [6,83-8,30]	4,89 [4,67-6,30]	5,95 [5,23-9,42]	6,47 [5,82-7,46]	5,56 [4,81-7,18]	5,83 [5,34-6,96]
LIF	5,36 [4,40-6,63]	5,2 [4,34-6,43]	4,36 [3,35-5,56]	5,31 [4,33-6,00]	5,8 [4,73-6,87]	4,88 [4,01-6,32]
PP 13	7,84 [6,83-8,30]	4,74♦ [3,67-6,30]	2,87*♦ [2,55-3,05]	10,25 [8,24-15,99]	7,96♦ [5,90-8,88]	9,07♦ [7,74-14,06]

Примечание:

* достоверность отличий показателей ангиогенных факторов в различных клинических группах в рамках одного триместра.

♦ достоверность отличий показателей ангиогенных факторов в одной клинической группе в различных триместрах гестации.

Известно, что в период имплантации и плацентации имеет место высокий уровень пролиферации и дифференциации клеток. Различные факторы роста включены в этот процесс и контролируют его на различных уровнях развития плаценты. В связи с этим формирование плаценты можно представить как серию скоординированных реакций различных клеток, регулируемых локальными регуляторными медиаторами. Среди последних существенная роль отводится фактору роста плаценты (ФРП), которому

принадлежит приоритет в становлении и развитии плацентарного кровообращения, а также функционировании фетоплацентарного комплекса [6,7] (таблица).

Значительный рост ФРП в процессе прогрессирования беременности, несомненно, обусловлен интенсивным ростом клеточных структур плаценты, который должен быть скоординирован с развитием сосудистой системы, определяющимся формированием капилляров ворсин на фоне инвазии трофобласта [7]. Регуляция данных процессов осуществляется при непосредственном взаимодействии ФРП с Flt-1 (тирозинкиназа) рецептором либо путем активации СЭФР [5]. Это позволяет поддерживать СЭФР в высокодиффузном состоянии, увеличивая таким способом его ангиогенный эффект. Известно, что значительный рост продукции ФРП до 28 недель физиологически протекающей беременности отражает соответствующее увеличение объема плацентарного кровообращения. В нашем наблюдении было обнаружено, что в I триместре уровень ФРП у женщин с плацентарной недостаточностью и у пациенток с задержкой роста плода в 3 раза ниже по сравнению с физиологическим течением беременности. В динамике наблюдался рост показателя ФРП с 28,4 пг/мл в I триместре до 138,15 пг/мл во II триместре у женщин с физиологическим течением беременности. Также прослеживался в динамике рост показателей ФРП во II триместре и у беременных с плацентарной недостаточностью и с задержкой роста плода (в 6 раз и в 5 раз соответственно). Однако в группах с плацентарной недостаточностью и задержкой роста плода разница уровня ФРП во II триместре гестации сохранялась значительная — в 2,5 раза и в 3 раза ниже по сравнению с физиологическим течением беременности (табл. 1). Следует отметить, что изменение показателей СЭФР и ФРП характерно для различных видов акушерской патологии. В связи с этим в настоящее время активно проводят исследования для выявления более специфичных маркеров той или иной патологии. Особый интерес в генезе развития плацентарной недостаточности отводят недостаточной выработке плацентой белка РР-13 [4, 8, 9]. Уровень РР13 в I триместре у беременных с плацентарной недостаточностью и пациенток с задержкой роста плода в 2 и в 3 раза ниже по сравнению с физиологической беременностью. При анализе экспрессии РР 13 в динамике получено, что у женщин с плацентарной недостаточностью уровень РР 13 возрастает в 2 раза во II триместре беременности. У пациенток с задержкой роста плода показатель РР 13 увеличивался в 3 раза во II триместре гестации. Это показывает, что плацентарная недостаточность с формированием задержки роста плода обусловлена сосудисто-эндотелиальной дисфункцией и нарушениями функционирования синцитиотрофобласта.

Выводы

Анализируя полученные данные, можно заключить, что при физиологическом течении беременности для каждого триместра имеет место определенное соотношение абсолютных уровней изученных полипептидов. Самые высокие количественные характеристики отмечены для СЭФР, ФРП и РР13 в первом триместре физиологической беременности, тогда как у пациенток с плацентарной недостаточностью и ЗРП отмечаются статистически более низкие показатели РР 13 в I триместре беременности. Во II триместре беременности уровни СЭФР, ФРП и РР 13 несколько увеличиваются по сравнению с I триместром гестации как при физиологической беременности, так и при акушерских осложнениях, однако их абсолютные показатели остаются более высокими при физиологической беременности. Показатели СЭФР и ФРП сохраняют достоверные различия во II триместре гестации между изучаемыми группами. Что касается уровня РР 13, то во II триместре беременности его показатель выравнивается между физиологическим течением беременности и акушерской патологией.

Список литературы

1. Макаров И.О. Задержка роста плода: учеб.для вузов. -2-е изд. / И. О. Макаров. – М., 2012. – С. 1–3.
2. Орлов А.В. Скрининговые маркеры физиологической и осложненной беременности: дис. ... д-ра.мед, наук. – Ростов н/Д.. 2006. – С. 47.
3. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия / В. Е. Радзинский. – М. – 2012. – 670 с.
4. Akolekar R. Fetal. Diagn. Ther. / Akolekar R., Pérez Penco J.M.// American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2010. – Vol. 2. – P. 27.
5. Clark D.E. Comparison of expression for placenta growth factor, vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-B and VEGF-C in the human placenta throughout gestation / D.E. Clark, S.K. Smith, D. Licence // J. Endocrinol. – 1998. – Vol. 159. – P. 459–467.
6. Cowans N.J. First-trimester maternal placental protein 13 levels in pregnancies resulting in adverse outcomes/ N.J. Cowans, K. Spencer, H. Meiri//Prenat. Diagn.– 2008. – Vol. 2, № 28. – P. 121–125.
7. Fedefe A.O. Regulation of Gene Expression by the Hypoxia-inducible Factors / A.O. Fedefe, L.W. Murray, D.J. Peet // Molecular Interventions. –2002. - Vol.2. – P.229–243.
8. Isabelle B. Fetal. Diagn. Ther/ B. Isabelle //Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2012. Vol. 206. – P. 337.
9. Lyall F. Transforming growth factor-beta expression in human placenta and placental bed in third trimester normal pregnancy, preeclampsia, and fetal growth restriction / F. Lyall, H. Simpson, J.N. Bulmer // Am. J. Pathol. – 2001. – Vol. 159, № 5. – P. 1827–1838.

Рецензенты:

Авруцкая В.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела, заведующая поликлиническим отделением ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава РФ, г. Ростов-на-Дону;

Ермолова Н.В., д.м.н., заместитель директора по науке ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения России, г. Ростов-на-Дону.