

## КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ЗАДЕРЖКЕ РОСТА ПЛОДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭКСПРЕССИИ ПЛАЦЕНТАРНОГО БЕЛКА PP 13

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

*ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, E-mail: Secretary@rniiap.ru*

В статье представлены данные о характере клинического течения беременности, исходов родов и состояния новорожденных в зависимости от экспрессии плацентарного белка PP 13 у женщин с плацентарной недостаточностью и задержкой роста плода. Установлено, что самые низкие значения показателя PP13 регистрируются у беременных с 3 степенью задержки роста плода. В структуре осложнений беременности при задержке роста плода при низких показателях PP 13 чаще выявлялись: нарушения маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока, угроза преждевременных родов, маловодие, анемия тяжелой степени. В связи с высокой распространенностью акушерских осложнений беременность с задержкой роста плода в 3 раза чаще завершалась преждевременными родами, чем при плацентарной недостаточности. Наибольший процент здоровых новорожденных был зарегистрирован при плацентарной недостаточности, тогда как наименее благоприятные исходы обнаружены у женщин с задержкой роста плода.

Ключевые слова: физиологическая беременность, плацентарная недостаточность, задержка роста плода, клинические особенности течения беременности и исходы родов, плацентарный белок PP13.

## PLACENTAL PROTEIN PP 13 LEVEL AND PREGNANCY OUTCOME AT FETAL GROWTH RETARDATION

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

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

We presented a data of pregnancy outcomes and neonatal status depending on the level of placental protein PP 13 in pregnant women with placental insufficiency and fetal growth retardation. It was found the lowest level of the placental protein PP13 was observed in pregnant women with third degree of fetal growth retardation. The pregnancy with fetal growth retardation and the lowest level of the placental protein PP13 was often accompanied by uterine blood flow disorders, fetoplacental circulation disorders, premature delivery, oligohydramnios and severe anemia. Due to the high prevalence of obstetric complications at pregnancies with fetal growth retardation it 3 times more often ended with preterm delivery compared to women with placental insufficiency. The highest percentage of healthy neonates was registered in women with placental insufficiency, whereas the most unfavorable outcomes was found in women with fetal growth retardation.

Keywords: normal pregnancy, placental insufficiency, fetal growth retardation, birth outcomes, placental protein PP13.

Плацентарная недостаточность – синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями, возникающий в результате сложной реакции плаценты и плода в ответ на различные патологические состояния материнского организма. В основе данного синдрома лежат патологические изменения в плодово- и/или маточно-плацентарном комплексах с нарушением компенсаторно-приспособительных механизмов в системе «мать – плацента – плод» на молекулярном, клеточном и тканевом, органном и организменном уровнях. При этом нарушается транспортная, трофическая, эндокринная, метаболическая, антиоксидантная функция плаценты. В результате метаболических и гормональных нарушений формируется задержка роста плода, которая является конечным результатом сложных морфофункциональных изменений в системе «мать – плацента – плод». Задержка роста

плода (ЗРП) является второй причиной перинатальной смертности после недоношенности [9]. В последнее время в современной литературе появились сведения об учащении случаев рождения детей с низкой массой тела. По данным разных авторов, частота ЗРП колеблется от 3 до 10 % случаев [4]. Около трети детей с ЗРП, родившиеся живыми, имеют высокую вероятность нарушения неврологического и физического развития, что требует длительного диспансерного наблюдения и проведения корригирующей терапии [2]. Одной из ведущих причин, приводящих к ЗРП по мере прогрессирования беременности, является нарушение процессов клеточной регуляции, обусловленное изменением продукции и функционирования факторов роста [7], обеспечивающих рост плаценты и формирование ее сосудистой системы, а, следовательно, и рост плода [1,4]. При нарушении функционирования синцитиотрофобласта и при наличии сосудисто-эндотелиальной дисфункции развиваются тяжелые формы ЗРП [1]. На сегодняшний день особый интерес в генезе развития плацентарной недостаточности и ЗРП отводят недостаточной выработке плацентой белка PP-13 [5,6,8].

### **Цель**

Изучить особенности клинического течения беременности, исходов родов и состояния новорожденных при плацентарной недостаточности и задержке роста плода в зависимости от экспрессии плацентарного белка PP 13.

### **Материалы и методы**

Обследовано 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» (ретроспективный характер исследования). У всех беременных в I и II триместрах выявляли уровень 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 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 (Eccocore) SSA-340» (Япония), 3,5 МГц, с цветным доплеровским картированием (регистрационное удостоверение ФС № 2005/1686).

### **Результаты**

При ретроспективном исследовании был выявлен ряд особенностей клинического течения беременности, исходов родов и состояния новорожденных в зависимости от экспрессии PP 13 в I триместре беременности.

Изучая экспрессию плацентарного белка PP 13, было обнаружено, что при уровне PP 13 в диапазоне 1,02-2,0 пг/мл диагностировали в 97 % случаев ЗРП III степени, в диапазоне 2,1-3,1 пг/мл – в 68 % ЗРП II степени, при показателях PP 13 >3,1 пг/мл – в 74 % ЗРП I степени ( $p < 0,0001$ ). При плацентарной недостаточности уровень PP 13 составлял 3,42 - 6,0 пг/мл. Тогда как при физиологической беременности уровень PP 13 варьировал от 6,82 до 9,10 пг/мл.

При показателях PP 13 в диапазоне 3,5-4,5 пг/мл гестационный период протекал с обострением хронических заболеваний (особенно мочеполовой и сердечно-сосудистой систем) в 75 % случаев при ПН и в 83 % – при ЗРП. Следует отметить, что вышеуказанные хронические заболевания при ПН встречались соответственно в 4 и 2 раза чаще, при ЗРП – в 10 и 5 раз чаще, чем в контрольной группе ( $< 0,0001$ ), что согласуется с данными других авторов [7]. При уровне PP 13 < 4,7 пг/мл в 46 % случаях у беременных с ПН и в 62 % случаях при ЗРП наблюдали другие экстрагенитальные заболевания (антифосфолипидный

синдром, тромбофилии, респираторные и др.) ( $<0,0001$ ). Железодефицитная анемия разной степени отмечена в 84 % наблюдений, преимущественно при гипотрофии плода III степени, в сочетании с одним или двумя другими хроническими заболеваниями, при этом в I триместре показатель PP 13 варьировал от 1,02 пг/мл до 3,5 пг/мл ( $<0,0001$ ). Следует отметить, что привычное невынашивание беременности в анамнезе отмечалось при PP 13 3,8-5,2 пг/мл в 15 % случаев при ПН, в 27 % случаев при ЗРП ( $<0,0001$ ).

Анализируя структуру осложнений беременности, было выявлено, что при низких значениях PP 13 (1,02-3,97 пг/мл) угроза преждевременных родов встречалась в 81 % случаев при ЗРП ( $<0,0001$ ). Нарушения кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе отмечалось в 45 % случаев при ПН, в 91% – при ЗРП, при этом уровень PP13 составил 1,5 – 4,5 пг/мл ( $<0,0001$ ). Маловодие отмечалось при показателях PP 13 1,45-2,97 пг/мл в 73 % - при ЗРП ( $<0,0001$ ). Многоводие было выявлено в 37 % случаев при ПН, при этом уровень PP 13 составлял 3,9-4,7 пг/мл ( $<0,0001$ ). Интересно, что преэклампсия средней и тяжелой степени в сочетании с ЗРП отмечалась в 8 (27%) случаев при уровне PP 13 2,7-2,67 пг/мл ( $<0,0001$ ).

Наличие регуляторно-метаболических взаимоотношений между функцией плаценты и развивающимися органами и тканями плода является необходимым звеном системогенеза и осуществляется по типу обратной связи, характеризующейся тем, что дифференцировка дефинитивных клеток или их отдельных функций вызывает блокирование взаимодействующей системы в элементах плаценты, обеспечивающее, таким образом, становление собственных регулирующих механизмов плода к моменту рождения. Нарушение этих взаимоотношений начинается с нарушения микроциркуляции маточно-плацентарного кровообращения.

У женщин с плацентарной недостаточностью при уровне PP 13 4,2-6,0 роды в срок регистрировались в 83 % случаев ( $<0,0001$ ). При ЗРП I и II степени при показателях PP 13 3,0-3,5 пг/мл роды в срок регистрировались в 72 % случаев. Тогда как при показателях PP 13 в диапазоне 1,7-2,8 пг/мл при ЗРП III степени регистрировались преждевременные роды в 89 % случаев.

С целью определения степени внутриутробного страдания плода всем беременным с ЗРП была проведена доплерометрия. Параллельно прогрессированию патологического процесса было выявлено нарушение маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока Ib и II степени [3] в 83,8 % случаев при III степени ЗРП.

При показателях PP 13 3,4-5,9 пг/мл в 18 (60 %) случаях женщины с ЗРП, в 26 (87 %) случаях при ПН родили через естественные родовые пути ( $<0,0001$ ). Плановое кесарево сечение при ПН было произведено в 8 (29 %) случаях, уровень PP 13 составлял при этом

3,97-5,4 пг/мл, а экстренное – в 5 (18,1 %) случаях ( $<0,0001$ ). При ЗРП I-II степени, когда показатели PP 13 определялись в диапазоне 2,4-3,9 пг/мл, плановое кесарево сечение было в 10 (33%) случаях, экстренное – в 7 (23 %) случаях. В среднем в 15 (54,2 %) случаях ЗРП III степени при уровне PP 13 1,5-2,5 пг/мл патологические значения индексов при доплерометрии позволили определить внутриутробное страдание плода, что диктовало необходимость срочного родоразрешения путем кесарева сечения в 18 (60%) случаях, плановое кесарево сечение регистрировалось в 12 (40 %) случаях ( $<0,0001$ ).

Сравнительный анализ осложнений, возникших в процессе родов, выявил следующее: при уровне PP 13 3,9-5,7 пг/мл аномалии родовой деятельности регистрировались при ПН в 17 % случаев, а при ЗРП I и II степени – в 23 % случаев; травматизм родовых путей встречался при ПН в 23 % случаев, при ЗРП I и II степени в 12 % случаев, кровотечение в последовом или раннем послеродовом периодах при ПН в 2,4 % случаев, при ЗРП в 6,7 % случаев.

Особый интерес представляли результаты, характеризующие состояние детей после рождения. Для этого была проведена оценка состояния новорожденных по шкале Апгар в группе с ПН. При показателях PP 13  $> 5,7$  пг/мл наибольший процент здоровых детей 76 % (оценка по шкале Апгар более 7 баллов). Тогда как при ЗРП проводили оценку состояния новорожденных по шкале Сильвермана – Андерсена (Silverman W., Andersen D., 1956). При низких значениях PP 13  $<2,4$  пг/мл в 97 % случаев при ЗРП были выявлены тяжелые дыхательные расстройства у новорожденных ( $<0,0001$ ).

### **Выводы**

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при недостаточной экспрессии PP 13, гестационный период чаще осложнялся обострением хронических заболеваний (особенно мочеполовой и сердечно-сосудистой систем), часто наблюдалась железодефицитная анемия разной степени. При низких показателях PP 13 в I триместре клиническое течение беременности с ПН и ЗРП часто осложнялось угрозой преждевременных родов, нарушением кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе, маловодием, что сопровождалось преждевременным родоразрешением по состоянию плода преимущественно оперативным путем. Важно отметить, что при низком уровне PP 13 в I триместре гестации, в большинстве случаев, отмечался не только неблагоприятный исход родов, но и наименьший процент здоровых детей, более часто выявлялись тяжелые дыхательные расстройства у новорожденных. Таким образом, недостаточная экспрессия плацентарного белка PP 13 в I триместре беременности является прогностическим маркером развития тяжелых форм ЗРП на последующих этапах беременности.

## Список литературы

1. Крукиер И.И. Ангиогенные факторы роста в околоплодных водах и сыворотке крови женщин при осложненной беременности /И.И. Крукиер, А.В. Орлов, Л.В. Каушанская и др. // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. Спец. вып.: Актуальные проблемы акушерства и педиатрии. – 2005. – С.14–16.
2. Макаров И.О. Задержка роста плода: учеб. для вузов. – 2-е изд. – М., 2012. – С 1-3.
3. Медведев М. В. Пренатальная эхография. Дифференциальный диагноз и прогноз / М. В. Медведев // Реал Тайм. – М., 2009. – С. 368.
4. Стрижаков А.Н. Внутриутробная задержка развития плода (СЗРП) / А. Н. Стрижаков // Материалы V Рос. форума «Мать и дитя»: тезисы докл. – М., 2003. – С. 44-45.
5. Akolekar R. Fetal. Diagn. Ther / R. Akolekar, J.M. Pérez Penco // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2010. – Vol. 2. – P. 27.
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. Lin C.C. Current concepts of fetal growth restriction: Causes, classification, and pathophysiology/ C.C. Lin, J. Santolaya-Forgas // Obstet. and Gynecol. ACOG. – 2000. – Vol. 19, № 6. – P. 310.

### 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.