

## РОЛЬ ПРОДУКЦИИ ФАКТОРОВ РОСТА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПОРАЖЕНИЯ ЦНС У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Крукиер И.И.<sup>1</sup>, Бутова О.А.<sup>2</sup>, Куценко И.И.<sup>3</sup>, Кравченко Л.В.<sup>1</sup>, Авилова О.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: biochem@rniiar.ru;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», Ставрополь, e-mail: olga\_butova@mail.ru;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, e-mail: kucenkoi@mail.ru

Обследованы 125 беременных и их новорожденные, составившие 2 группы: контрольную (65) и основную (60). Материалом исследования служила ткань плаценты, в которой определяли уровень факторов роста (СЭФР и ТФР). Новорожденные второй группы наблюдались у педиатра и невролога в 1, 3 и 6 месяцев. Представлены данные о влиянии продукции СЭФР и ТФР на формирование перинатального поражения ЦНС у новорожденных с задержкой роста плода. Анализ изменений продукции факторов роста, а также их соотношений позволил рекомендовать их в качестве информативных тестов ранней диагностики задержки роста плода. Этот метод является нетравматичным и позволит прогнозировать неврологические нарушения у детей раннего возраста и оптимизировать проводимые лечебные мероприятия.

Ключевые слова: задержка роста плода, трансформирующий фактор роста (ТФР), сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР).

## THE ROLE OF PRODUCT GROWTH FACTORS IN PERINATAL INJURIES OF CNS IN CHILDREN BORN TO MOTHERS WITH PLACENTAL INSUFFICIENCY

Krukier I.I.<sup>1</sup>, Butova O.A.<sup>2</sup>, Kutsenko I.I.<sup>3</sup>, Kravchenko L.V.<sup>1</sup>, Avilova O.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FSBI "Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics" of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, e-mail: biochem@rniiar.ru;

<sup>2</sup>FGAOY VO "North Caucasus Federal Univesity", Stavropol, e-mail: olga\_butova@mail.ru;

<sup>3</sup>FGBOY VO "Kuban State Medical University" of The Ministry of Health of Russian Federation, Krasnodar, e-mail: kucenkoi@mail.ru

The study included 125 pregnant women and their newborns, amounting to 2 groups: control (60) and main (65). The material of the study served as the tissue of the placenta, which was determined by the level of growth factors (VEGF and TGF). Newborns second group were observed in a pediatrician and a neurologist at 1, 3 and 6 months. Presented the data on the effect of the products of VEGF and TGF in the formation of perinatal CNS lesions in newborn infants with intrauterine growth restriction (IGR). Analysis of changes of growth factors of production, as well as their relations allowed to recommend them as informative test early diagnosis IUGR. This method is non-traumatic and will predict neurological disorders in infants and optimize therapeutic measures conducted.

Keywords: intrauterine growth restriction, transforming growth factor (TGF), vascular endothelial growth factor (VEGF).

Рождение детей с тяжелыми нарушениями функций ЦНС и даже с минимальными мозговыми дисфункциями является серьезной медико-социальной проблемой [7, 8], поэтому данные отклонений у новорожденных требует немедленного их устранения [3].

Среди осложнений беременности одно из ведущих мест занимает плацентарная недостаточность (ПН), во многом связанная с нарушением гемодинамики плаценты, сопровождающаяся развитием гипоксии плода и, как следствие, пери- и постнатальными

повреждениями тканей и органов новорожденного, прежде всего мозговых структур [6]. Основными проявлениями плацентарной недостаточности, как указывалось выше, являются гипоксия и задержка роста плода [1,2].

Причиной задержки развития плода (ЗРП) в настоящее время считают патологические сдвиги, обусловленные различными заболеваниями матери, а также осложнениями беременности. Многофакторность этиологии и патогенеза этого синдрома определяет большую частоту и сложность этой патологии (5–17,6 %).

Темп развития плаценты, растущие потребности плода предъявляют особые требования к метаболическим процессам, лежащим в основе функционирования данного органа. Кроме этого, плацента может заменять плоду недостающие функции гематоэнцефалического барьера, защищая его нервные центры и весь организм от воздействия вредных факторов. Формирование плаценты в условиях осложненной беременности происходит на фоне существенных изменений клеточного гомеостаза, ведущих к нарушениям в развитии плода.

ЗРП наряду с хронической гипоксией является одним из основных клинических признаков хронической плацентарной недостаточности любого генеза. Помимо этого, патология плода (врожденные аномалии развития), влияя на формирование плаценты и на компенсаторно-приспособительные механизмы в системе «мать – плацента – плод», может служить причиной хронической плацентарной недостаточности, и вследствие этого, задержки развития плода.

Важную роль в возникновении данной патологии играет нарушение процессов ангиогенеза уже на ранних стадиях эмбрионального развития. Эти процессы во многом зависят от продукции факторов роста, являющихся регуляторными полипептидами, влияющими на развитие и рост плаценты, а также формирование ее сосудистой системы.

В настоящее время описано несколько десятков ростовых факторов, большинство из которых оказывают существенное влияние на функционирование репродуктивной системы женщины и синтезирующихся в матке и яичниках.

Наибольшее внимание до недавнего времени уделялось децидуальным клеткам как основным продуцентам некоторых факторов роста, но по мере изучения данного вопроса внимание исследователей все чаще стала привлекать плацента как орган, обеспечивающий синтез и продукцию большинства ростовых факторов клетками трофобласта, включая синцитиотрофобласт и цитотрофобласт.

Нарушение баланса эндогенных регуляторов ангиогенеза и соединений, влияющих на тонус сосудов в плаценте, по-видимому, способно привести к различным осложнениям

беременности. Нормальное же течение гестации, как и всего процесса репродукции в целом, зависит, как указывалось ранее, от состояния ангиогенеза, продукции ангиогенных факторов, контролирующих развитие, рост и регресс сосудов.

Функционирование маточно-плацентарного кровотока, а также формирование плацентарно-эмбрионального кровообращения, во многом определяют характер беременности и условия развития внутриутробного плода.

Таким образом, существует необходимость разработки новых методов прогнозирования неврологических нарушений у новорожденных с ЗРП, с целью своевременного проведения адекватной патогенетической терапии, способствующей снижению частоты манифестации и тяжести течения данной патологии.

**Целью работы** явилось изучение плацентарной продукции факторов роста у женщин с беременностью, осложненной плацентарной недостаточностью, позволяющее прогнозировать церебральные повреждения у новорожденных.

#### **Материал и методы исследования**

В проспективное контролируемое исследование методом слепой выборки были включены 125 беременных в возрасте 20–35 лет, 65 из них с неосложненным течением беременности и родами вошли в 1 группу. Дети, рожденные женщинами 1-й группы, оцененные по шкале Апгар в 8–10 баллов, были здоровыми. 60 женщин с осложненной беременностью на фоне плацентарной недостаточности составили 2-ю группу. Новорожденные этой группы также были оценены по шкале Апгар в 8–10 баллов и не имели клинических признаков церебральной патологии на протяжении раннего неонатального периода. 15-ти детям из этой группы был поставлен диагноз ЗРП.

Нами проводилось комплексное клиничко-лабораторное обследование для диагностики ПН. Критериями при постановке диагноза были: снижение фето- и маточно-плацентарного кровотока при доплерометрии, обнаружение признаков гипоксии внутриутробного плода при проведении кардиотокографии; отставание роста плода по данным ультразвуковой биометрии; снижение в крови активности специфического плацентарного изофермента глутаматдегидрогеназы [5].

**Материалом** для исследования служила ткань плаценты, взятая сразу после родов при соблюдении холодового режима. В 10 % экстрактах, приготовленных на физиологическом растворе, определяли уровень трансформирующего фактора роста (ТФР) и сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР), используя иммуноферментные наборы (Cytimmune systems, USA).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью лицензионного пакета программ Statistica (версия 5.1. фирмы StatSoft. Inc.). Однородность дисперсий оценивали по критерию Фишера. Для оценки статистической значимости различий между сравниваемыми группами использовали критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна – Уитни. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ выполнялся методом Спирмена с расчетом коэффициента ранговой корреляции ( $r$ ) и вычислением его средней ошибки.

### Результаты исследования и их обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о том, что содержание СЭФР у женщин 2-й группы достоверно превышало контрольные показатели на 22 % ( $p < 0,05$ ). Уровень ТФР, напротив, значительно уменьшался в плацентах обследуемых женщин 2-й группы в 2,6 раза ( $p < 0,01$ ) относительно аналогичных данных в контрольной группе (Таблица 1). Можно полагать, что усиление продукции СЭФР имеет компенсаторный характер на фоне резкого снижения уровня ТФР.

Известно, что оба эти факторы роста контролируют процессы пролиферации и дифференцировки клеток трофобласта, высокий уровень которых имеет место в период имплантации, плацентации и раннего эмбриогенеза [9, 10]. Выявленные нами изменения в содержании данных ростовых факторов у беременных 2-й группы, по-видимому, могут явиться одним из пусковых моментов в сложной цепи реакций, приводящих к развитию плацентарной недостаточности.

**Таблица 1**

#### Уровень факторов роста в плаценте женщин при физиологической беременности и беременности осложненной плацентарной недостаточностью ( $M \pm m$ )

| Группы                             | СЭФР<br>(нг/мг ткани) | ТФР<br>(нг/мг ткани) | Коэффициент<br>СЭФР/ТФР |
|------------------------------------|-----------------------|----------------------|-------------------------|
| 1-я группа<br>(физиолог. беремен.) | 0,32±0,1              | 0,29±0,95            | 1,1                     |
| 2-я группа<br>(осложнен. беремен.) | 0,39±0,2*             | 0,11±0,4*            | 3,54                    |

\* – отличия достоверны относительно показателей при физиологической беременности.

Обращает на себя внимание противоположная динамика факторов роста в плаценте обследуемых пациенток с беременностью, осложненной плацентарной недостаточностью.

Обнаруженные отклонения в генерации факторов роста при осложненной беременности обуславливают, очевидно, дезорганизацию и угнетение основных функций плаценты и развитие необратимых процессов в органе, что, несомненно, усугубляет и состояние плода. Значительное снижение содержания ТФР при плацентарной недостаточности связано, видимо, с обратной направленностью изменений в уровне СЭФР. Дисбаланс в продукции указанных факторов роста характерен для такого патологического состояния, как задержка роста плода. В нарушении синхронности в действии факторов роста важная роль принадлежит и СЭФР, поскольку продукция его увеличивается в условиях кислородной недостаточности, что обусловлено активацией генерации HIF (гипоксией индуцируемый фактор), усиливающего экспрессию гена СЭФР. Выявленные отличия, очевидно, связаны с повышением концентрации кислорода в межворсинчатом пространстве плаценты у женщин с данной патологией. Возможность такого повышения может также быть вызвана модификацией баланса вазоактивных компонентов и изменением процессов оксигенации синцитиотрофобласта.

Можно полагать, что в основе указанных процессов лежат клеточно-молекулярные повреждения плаценты, возникающие в результате несбалансированного действия факторов роста, стимулирующих или ингибирующих деление и дифференцировку различных клеток, а также контролирующих запуск апоптоза и являющихся основными переносчиками митогенного сигнала.

Учитывая комплексное влияние факторов роста на контролируемые ими процессы и взаимообусловленность их воздействия, мы сочли целесообразным рассчитать коэффициент отношения СЭФР к ТФР и сопоставить его изменение с состоянием детей при рождении и в течение неонатального периода. Все дети наблюдались в динамике в течение 6 месяцев.

Период новорожденности у детей 1-й и 2-й групп, как указывалось выше, протекал без осложнений. Клинических признаков нарушений неврологического статуса не отмечалось. Коэффициент СЭФР/ТФР в плацентах женщин 1-й группы составил 1,1, во второй группе эта величина превышала контрольный показатель в 3,2 раза.

Характерной особенностью клинического течения поражения ЦНС в детском возрасте нередко является отсутствие выраженных неврологических симптомов в момент осмотра уже спустя несколько часов после рождения. В клиническом проявлении данные нарушения имеют ряд особенностей и существенных отличий от таковых у детей более старшего возраста. В связи с этим новорожденные второй группы находились под наблюдением педиатра и невролога в течение первого, третьего и шестого месяца жизни.

Динамическое наблюдение за детьми второй группы к 1–2 месячному возрасту выявило появление клинических признаков церебральных нарушений (n=32): повышение мышечного тонуса и сухожильных рефлексов, общее двигательное беспокойство, небольшой тремор верхних конечностей, в связи с чем им был поставлен диагноз перинатального поражения ЦНС легкой степени (энцефалопатия).

Состояние детей данной группы характеризовалось нарушением процессов адаптации. Шесть новорожденных этой группы были госпитализированы в 2-х месячном возрасте в отделение патологии новорожденных Ростовского НИИ акушерства и педиатрии с диагнозом: повышенная судорожная готовность, гипертензионный синдром, признаки пирамидной недостаточности. Дополнительно им было назначено исследование головного мозга методом нейросонографии, в результате которого были подтверждены различные по локализации и тяжести церебральные повреждения.

Нами был проведен корреляционный анализ между отношением СЭФР/ТФР и показателями нейросонографии, в результате которого была выявлена тесная взаимосвязь между указанным коэффициентом, размерами мозга ( $r=0,70$ ) и желудочковым индексом ( $r=0,82$ ). Достаточно высокие величины коэффициентов корреляции ( $r$ ) подтверждают информативность предложенного нами прогностического теста.

Известно, что процент восстановления и минимизации очага повреждения, при гипоксически-ишемической энцефалопатии в случае своевременной терапии, может достигать 80 % [4]. Нередко исход заболевания зависит не только от локализации и тяжести патологического процесса, но и от ранней диагностики церебральных расстройств и вовремя назначенной терапии.

### **Выводы**

Можно полагать, что выявленные нами изменения в уровне ангиогенных факторов роста приводят к нарушению процессов имплантации и плацентации путем регуляция этих процессов в результате сложнейших взаимодействий большого количества белков и других биологически активных веществ.

Модификация формирования первичных и вторичных ворсин нарушает становление гемохориального кровообращения, а резкое нарушение в инвазии трофобласта, может привести, по-видимому, в дальнейшем к задержке роста плода.

Выявленная динамика экспрессии факторов роста при ЗРП, очевидно, отражает нарушение процессов ангио- и васкулогенеза, роста и дифференцировки трофобласта, а также развития эмбриона.

Нередко исход заболевания зависит не только от локализации и тяжести патологического процесса, но и от ранней (доклинической) диагностики перинатального поражения ЦНС, позволяющей вовремя назначить патогенетически обоснованную терапию ещё на фазе обратимых нарушений.

Вышеизложенное позволяет заключить, что использование полученного коэффициента СЭФР/ТФР позволит прогнозировать неврологические нарушения у детей раннего возраста, оптимизировать лечебные мероприятия и тем самым предотвратить процесс отсроченной манифестации церебральных повреждений.

### Список литературы

1. Айламазян Э.К. Антенатальная диагностика и коррекция нарушений развития плода / Э.К. Айламазян // Российский вест. перин. и педиат. – 1999. – № 3. – С. 6-12.

2. Барашнев Ю.И. Компенсация нарушенных функций центральной нервной системы и значение стимулирующей терапии при перинатальных повреждениях головного мозга новорожденных / Ю.И. Барашнев // Российский вестник перинат. и педиат. – 1997. – № 6. – С. 7-13.

3. Барашнев Ю.И. Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза церебральных расстройств и поиск методов лекарственной терапии / Ю.И. Барашнев // Российс. Вест. перинат. и педиат. – 2002. – № 1. – С. 6-13.

4. Бурцев Е.М. Дисциркуляторная (сосудистая) энцефалопатия / Е.М. Бурцев // Ж. Невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1998. – № 1. – С. 45-48.

5. Кулаков В.И. Перинатальная патология: истоки и пути снижения / В.И. Кулаков, В.И. Барашнев // Акуш. и гин. – 1994. – № 6. – С. 3-8.

6. Орлов А.В., Крукиер И.И., Погорелова Т.Н., Авруцкая В.В., Донченко Л.А. Способ прогнозирования фетоплацентарной недостаточности // Патент на изобретение №2238567 от 20 октября 2004 г.

7. Погорелова Т.Н. Молекулярные механизмы регуляции метаболических процессов в плаценте при физиологически протекающей и осложненной беременности / Т.Н. Погорелова, И.И. Крукиер, Н.А. Друккер и соавт. – СПб.: Гиппократ, 2012. – 304 с.

8. Савельева Г.М. Перинатальные гипоксические поражения ЦНС у новорожденных / Г.М. Савельева, Л.Г. Сичинава, Г.Д. Дживелегова и соавт. // Вест. Рос. Академии мед. наук. – 1994. – № 1. – С. 20-23.

9. Савельева Г.М. Пути снижения заболеваемости и смертности / Г.М. Савельева, Л.Г. Сичинава и соавт. // Южно-Российский медицинский журнал. – 1999. – № 2. – С. 37-41.
10. Evans K. The relationships between neonatal encephalopathy and cerebral palsy: a cohort study / K. Evans, A.S. Rigby, P. Hamilton et.al. // J. Obstet. and Gynaec. – 2001. – № 2. – P. 114-120.