

РОЛЬ АНГІОГЕННИХ ФАКТОРІВ РОСТУ У ВИНИКНЕННІ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ЗАТРИМЦІ РОЗВИТКУ ПЛОДА

Одеський національний медичний університет

Вступ

Наукові досягнення в сучасному акушерстві та перинатології привели до необхідності розв'язання нових проблем, пов'язаних з гестаційним процесом і антенатальною охороною плода [1–7]. Серед них провідне значення належить плацентарній дисфункції (ПД), яка, будучи частим ускладненням вагітності (від 14 до 22 %), супроводжується гіпоксією, затримкою розвитку плода (ЗРП) і є однією з найчастіших причин перинатальної захворюваності (до 60 %) і смертності [1–4]. Численні дослідження, проведені в даному напрямі, а також успіхи сучасної неонатології дозволили звести до низьких показників перинатальні втрати при ЗРП. Проте при даній патології перинатальна захворюваність залишається стабільно високою [2–5]. У зв'язку з цим і сьогодні пошук нових методів ранньої діагностики ПД і ЗРП є одним із пріоритетних.

З появою вчення про фактори росту, які зумовлюють розвиток плаценти, намітився новий напрям у вивченні ПД і ЗРП [6–8]. Є підстави вважати його перспективним, оскільки фактори росту, будучи основними переносниками мітогенного сигналу клітин, здатні стимулювати або гальмувати ріст тканин, у тому числі залозистої і кровоносних судин [5; 8]. Зміна в продукції і функціонуванні факторів росту, що впливають на розвиток плаценти, призводить до морфологічних і функціональних розладів у плаценті з порушенням трофічної, ен-

докринної, метаболічної й антиоксидантної функцій плаценти та стану, росту і розвитку плода.

Вивчення змін у динаміці факторів росту в комплексі з іншими сучасними методами оцінки стану плода дозволить прогнозувати розвиток і ступінь тяжкості ПД і ЗРП. Отже, стає можливим своєчасно проводити профілактику та лікування цього ускладнення вагітності, а також визначати раціональну акушерську тактику. Усі перераховані заходи сприяють зниженню перинатальної захворюваності та смертності.

Мета дослідження — вивчити роль ангіогенних факторів росту у виникненні ПД і ЗРП.

Матеріали та методи дослідження

Для вивчення клініко-діагностичного значення ангіогенних факторів росту при синдромі ЗРП проведений проспективний аналіз перебігу вагітності і результатів пологів у 150 жінок.

Усім пацієнткам упродовж другого і третього триместрів вагітності проводили ехографічне і доплерометричне дослідження гемодинаміки в судинах фетоплацентарної системи в терміни 16–22, 23–29, 30–36 і 37–40 тиж. вагітності, а також визначення рівнів фактора росту плаценти (ФРП), судинно-ендотеліального фактора росту (СЕФР) і його розчинного рецептора (СЕФР-Р1), інсуліноподібного фактора росту (ІФР І) у сироватці крові вагітних методом імуноферментного аналізу. У третьому триместрі, а також

у пологах для діагностики дистресу плода здійснювали кардіотокографічне дослідження.

Обстежених жінок було розподілено на дві групи: основну і контрольну. До основної групи увійшли 120 пацієнток з синдромом ЗРП, а також вагітні високого ризику розвитку ПД. Контрольну групу утворили 30 жінок, вагітність яких перебігала без ускладнень.

Середній вік пацієнток контрольної групи становив ($23,50 \pm 4,30$) року з індивідуальними коливаннями від 19 до 35 років. У 19 (63,33 %) жінок дана вагітність була першою. Повторно-вагітними були 11 (36,67 %) пацієнток. Першороділь і повторнороділь було 22 (73,33 %) і 8 (26,67 %) відповідно. Усі жінки контрольної групи мали необтяжений соматичний і акушерсько-гінекологічний анамнез, а також нормальний менструальний цикл. Вагітність у даних пацієнток була одноплідною і перебігала без ускладнень протягом усього її терміну за даними клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження. У всіх жінок контрольної групи відбулися своєчасні пологи в головному передлежанні. Діти були зрілими і мали гестаційний вік від 38 до 41 тиж. Маса тіла при народженні — від 3050 до 4300 г (у середньому 3675 ± 367 г), а зріст — від 50 до 54 см (у середньому 52 ± 2 см). Оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар у всіх спостереженнях сягала 8 балів на першій хвилині і 9 — на п'ятій. Ранній неонатальний період перебігав без ускладнень.

Основна група була представлена 84 (70 %) першороділлями і 36 (30 %) повторнороділлями — жінками у віці від 18 до 42 років. Середній вік вагітних становив $(29,45 \pm 5,42)$ року. Із них першовагітними були 66 (55 %) пацієнок, а повторновагітними — 54 (45 %).

Акушерський анамнез характеризувався наявністю штучних абортів у 21 (17,5 %) спостереженні, мимовільних викиднів на різних термінах — у 12 (10 %), вагітностей, що не розвиваються, у першому триместрі — у 3 (2,5 %), пологів, що запізнилися, — у 3 (2,5 %), оперативних пологів (кесарів розтин) — у 10 (12 %), прееклампсії тяжкого ступеня — у 4 (3,33 %), передчасного відшарування нормально розташованої плаценти — у 1 (0,83 %), антенатальної загибелі плода — у 2 (1,67 %) спостереженнях.

Плацентарна дисфункція, що розвинулася у пацієнок основної групи, класифікувалася так:

— компенсована — у 31 (25,83 %) спостереженні з синдромом ЗРП I ступеня асиметричної форми, ізольованим порушенням матково- або плодово-плацентарного кровотоку, нормальним типом кардіотокограм (8–10 балів);

— субкомпенсована — у 78 (65 %) спостереженнях із синдромом ЗРП II ступеня асиметричної та змішаної форми, поєднаним порушенням матково- і плодово-плацентарного кровотоку, підозрілим типом кардіотокограм (5–7 балів);

— декомпенсована — у 11 (9,17 %) спостереженнях, де виявлялися: синдром ЗРП III ступеня асиметричної, симетричної та змішаної форм; критичний стан плодово-плацентарного кровообігу у поєднанні з двосторонніми порушеннями кровотоку в маткових артеріях і централізацією плодового кровотоку; ознаки дистресу за даними кардіотокографії — патологічний тип кардіотокограм (нижче 5 балів).

Пологи через природні пологові шляхи відбулися у 70 (58,33 %) жінок основної групи. Шляхом операції кесаревого розтину розроджено 50 (41,67 %) вагітних основної групи, з них: 34 (28,33 %) — у екстремому порядку, 16 (13,33 %) — у плановому. Своєчасними пологами вагітність закінчилася у 89 (74,17 %) жінок. Достроково було розроджено 30 (25 %) пацієнок. Показаннями для дострокового розродження були декомпенсована ПД і прееклампсія важкого ступеня. В 1 (0,83 %) спостереженні вагітність закінчилася індукованим викиднем у терміні 25 тиж. вагітності внаслідок антенатальної загибелі плода на фоні ЗРП III ступеня, критичного стану плодового кровотоку.

Діти в основній групі мали масу тіла від 610 до 3800 г (у середньому — (2487 ± 438) г) і зріст від 27 до 54 см (у середньому — $(47,5 \pm 3,1)$ см). Як гіпотрофічні було розцінено неонатологами 58 (48,33 %) дітей. Оцінка за шкалою Апгар варіювала від 2 до 8 балів на першій хвилині і від 4 до 9 — на п'ятій. У ранньому неонатальному періоді виявлені такі ускладнення: гіпоксично-ішемічне ушкодження ЦНС — у 39 (32,5 %) дітей, яке проявлялося синдромом пригнічення або збудження ЦНС; синдром дихальних розладів — у 19 (15,84 %) дітей; синдром набрякнень; поліорганна недостатність. Штучна вентиляція легень була потрібна 19 дітям від 1 до 18 діб. На 7-му добу після народження померла 1 глибоко недоношена дитина. На другий етап виходжування було переведено 19 (15,84 %) дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

З метою визначення ролі ангіогенних факторів росту в розвитку системи «мати — плацента — плід» при неускладненій вагітності і синдромі ЗРП вивчали динаміку ангіогенних факторів росту в сироватці крові вагітних. Згідно з отримани-

ми результатами, при неускладненій вагітності рівні ІФР і СЕФР у материнській крові зростають із збільшенням терміну гестації. З 30-го по 36-й тиж. спостерігалася їх найбільш інтенсивна продукція: рівень ІФР збільшився в 2,25 разу, а СЕФР — у 4,7 разу від початкових значень. Дана динаміка зумовлена становленням і посиленням розвитком плаценти, судинної системи матки в другому і третьому триместрах гестації, що дозволяє адекватно забезпечити ріст і розвиток плода. Ближче до терміну доношеної вагітності середній рівень ІФР дещо знижується (на 12 % від початкового), проте залишається вищим, ніж у другому триместрі; темпи зростання СЕФР також знизилися — його показники у 37–40 тиж. збільшилися лише на 21 %, що пояснюється, мабуть, зниженням ангіогенезу, росту плаценти і плода у ці терміни гестації.

Рівень ФРП при неускладненому перебігу гестаційного процесу характеризується швидким збільшенням концентрації до кінця другого триместру і плавним зниженням у третьому триместрі. У терміні 23–29 тиж. спостерігалася найбільш інтенсивне зростання його показників — на 75 % від початкового значення. Рівень СЕФР-Р1 протягом неускладненої вагітності залишався відносно стабільним, не зазнав різких коливань, що, на наш погляд, пояснюється його регуляторною функцією: зміна концентрації цього фактора, мабуть, відбувається у відповідь на патологічні процеси у фетоплацентарній системі.

Зниження рівня ІФР I типу у терміні 16–22 тиж. спостерігається при формуванні ЗРП: I ступеня — на 26,6 %, II ступеня — на 27,5 %, III ступеня — на 40,6 % (рис. 1). При розвитку ЗРП I ступеня динаміка ІФР у цілому схожа з фізіологічною вагітністю, що підтверджує збереження механізмів компенсації, але середній його

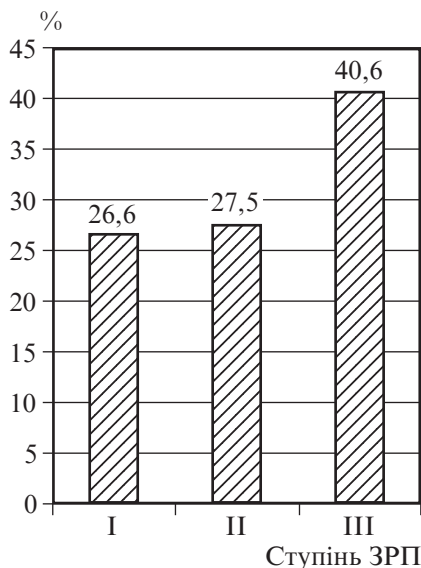


Рис. 1. Зниження рівня інсуліно-подібного фактора росту I типу у терміні 16–22 тиж. при затримці росту плода

рівень усе ж на 16 % нижчий за норму. При розвитку ЗРП II ступеня показники ІФР на 27 % нижче нормативних. При розвитку ЗРП III ступеня спостерігаються виражені зміни продукції ІФР: його рівень з третього триместру гестації прогресивно знижується і стає на 55 % менше фізіологічного, а потім стабілізується на низьких значеннях.

Нами встановлена пряма кореляційна залежність між рівнем ІФР та розвитком різного ступеня ЗРП: при I ступені — $r=+0,45$, при II ступені — $r=+0,47$, при III ступені — $r=+0,73$.

Таким чином, ІФР має прогностичне значення відносно розвитку ЗРП тяжкого ступеня: якщо його показник сягає 150 нг/мл у 16–22 тиж. або при динамічному дослідженні відбувається прогресивне зниження його рівня, то це призводить до розвитку ЗРП тяжкого ступеня, що підтверджено ехографічним виявленням зниження показників фетометрії на 3–4 тиж. і більше, а також народженням гіпотрофічних дітей.

Дослідження СЕФР показало, що при ізольованому порушенні кровотоку в плодово- або матково-плацентарній лан-

ці його значення практично не відрізняються від фізіологічних показників. Це підтверджують збереження компенсаторних можливостей фетоплацентарної системи і відсутність гіпоксії. У вагітних із подальшим розвитком поєднаних порушень матково-плацентарного кровотоку реєструється значне підвищення рівня СЕФР: у 16–22 тиж. його середні значення на 90 % перевищують фізіологічні; з 23-го по 36-й тиж. — майже утричі. При розвитку критичного стану плодового кровотоку рівень СЕФР у другому триместрі у 3,5 рази перевищує нормативні показники.

Наші дослідження показали, що СЕФР у вагітних є раннім маркером ішемії плацентарної тканини та зростання ступеня тяжкості синдрому ЗРП, зумовленого гемодинамічними порушеннями в системі «мати — плацента — плід»: рівень цього фактора росту — 67 пг/мл у 16–22 тиж. і 121 пг/мл — у 23–29 тиж. — вказує на високий ризик розвитку декомпенсованої ПД, яка була виявлена при ехографії (відставання фетометричних показників на 3–4-му тижні і більше) і при доплерометрії (критичний стан плодово-плацентарного кровотоку, а також ознаки централізації плодового кровотоку).

Нами встановлена пряма кореляційна залежність між рівнем СЕФР і розвитком різного ступеня ЗРП: при I ступені — $r=+0,57$, при II ступені — $r=+0,62$, при III ступені — $r=+0,79$.

При дослідженні ФРП у вагітних із синдромом ЗРП спостерігається зниження його продукції впродовж усього періоду гестації. При ізольованому порушенні кровотоку в плодово- або матково-плацентарній ланці динаміка ФРП подібна до неускладненої вагітності, проте показники його на всіх термінах нижче фізіологічних на 24–43 %. При поєднаному порушенні кровотоку в артеріях пуповини і маткових артеріях спостерігається зни-

ження показників цього фактора росту — на 47–67 % нижче фізіологічних, відсутність його швидкого зростання і піка максимальних значень наприкінці другого та на початку третього триместрів. При подальшому розвитку критичного стану плода (ЗРП III ступеня, нульовий кровотік діастолі в артерії пуповини, ознаки централізації плодового кровотоку, дистрес за даними кардіотокографії) спостерігалось зниження рівня ФРП на 52–72 % протягом усього періоду гестації.

Основним регулювальником рівня ФРП є СЕФР-Р1 I типу, який зв'язує ФРП, що циркулює у сироватці крові. При дослідженні динаміки показників цього рецептора при ПД встановлено, що підвищення його рівня відповідає паралельному зниженню ФРП. У вагітних із подальшим розвитком критичного стану плода у 16–22 тиж. рівень рецептора СЕФР у 4 рази вищий порівняно з неускладненою вагітністю. У 23–29 тиж. середній рівень рецептора досягає максимальних значень і перевищує нормативні показники в 4,6 разу.

Нами встановлена пряма кореляційна залежність між рівнем ФРП та розвитком різного ступеня ЗРП: при I ступені — $r=+0,51$, при II ступені — $r=+0,57$, при III ступені — $r=+0,76$.

Таким чином, низькі показники ФРП (≤ 128 пг/мл) і високі показники його рецептора ($\geq 9,5$ нг/мл) вказують на високий ризик розвитку декомпенсованої ПД, що клінічно виявлялося ЗРП II–III ступенів, порушенням кровотоку II–III ступенів у фетоплацентарних судинах, дистресом плода за даними кардіотокографії.

Нами вивчено динаміку СЕФР у вагітних із ЗРП при дистресі різного ступеня тяжкості і при критичному стані плода. Установлено, що при зростанні гіпоксії відбувається підвищення концентрації СЕФР майже утричі (у 2,8 разу). Проте при

критичному стані плода і вираженій гіпоксії відмічається зниження його показників удвічі, що вказує на виснаження компенсаторних можливостей фетоплацентарної системи: при доплерометричному дослідженні спостерігалися нульовий або негативний кровотік в артерії пуповини, централізація плодового кровотоку в середній мозковій артерії, а також тяжка гіпоксія за даними кардіотокографії. При визначенні ФРП його показники знижуються у міру прогресування гіпоксії, а при критичному стані плода зареєстровані мінімальні значення цього фактора росту.

При аналізі перинатальних результатів виявлено, що при виражених порушеннях продукції і функціонування факторів росту розвиваються тяжкі форми ЗРП і спостерігається погіршення перинатальних показників. Так, на 1,5–2 бали нижче оцінка за шкалою Апгар; у 10 і більше разів частіше трапляються гіпоксично-ішемічне ушкодження ЦНС, внутрішньоутробна гіпотрофія, необхідність проведення реанімаційних заходів.

Висновки

Результати проведених досліджень свідчать, що визначення показників рівня факторів росту в комплексі з фетометрією, доплерівськими дослідженнями кровотоку, кардіотокографією дозволяє прогнозувати розвиток і оцінювати ступінь тяжкості синдрому ЗРП.

При формуванні цього синдрому спостерігаються зниження продукції ІФР І типу і ФРП, різке підвищення рівнів СЕФР і СЕФР-Р1 І типу. При неускладненій вагітності рівні ІФР і СЕФР у материнській крові зростають зі збільшенням терміну гестації в 2,3–4,7 разу. Фактор росту плаценти характеризується швидким зростанням концентрації до кінця другого триместру (на 75 % від початкового значення) і плавним зниженням у третьому триместрі.

Зниження рівня ІФР І типу у терміні 16–22 тиж. спостерігається при формуванні ЗРП: І ступеня — на 26,6 %, ІІ ступеня — на 27,5 %, ІІІ ступеня — на 40,6 %. При розвитку ЗРП ІІІ ступеня рівень цього фактора росту з третього триместра вагітності прогресивно знижується — на 55,1 % нижче фізіологічного. Зниження ІФР І типу є прогностичним показником ЗРП тяжкого ступеня.

Дослідження СЕФР показало, що при субкомпенсованій ПД спостерігається підвищення його рівня утричі порівняно з нормою. При критичному стані плода рівень СЕФР у 3,5 рази перевищує нормативні показники. Таким чином, СЕФР є раннім маркером стану гіпоксії плода: його рівень ($\geq 67,12$ пг/мл у 16–22 тиж. і 121 пг/мл у 23–29 тиж.) вказує на високий ризик розвитку декомпенсованої ПД.

Низькі показники ФРП ($\leq 133,67$ пг/мл у 16–22 тиж. та $177,4$ пг/мл в 23–29 тиж.) вказують на розвиток суб- і декомпенсованої плацентарної дисфункції. У вагітних із субкомпенсованою ПД спостерігається зниження показників ФРП на 47,16–67,81 %. При критичному стані плода з вираженою гіпотрофією і гіпоксією рівень ФРП знижений на 52,57–72,84 % протягом гестації.

У вагітних з подальшим розвитком критичного стану плода з 16–22-го тижня спостерігається підвищення у 4 рази рівня СЕФР-Р1 І типу. У 23–29 тиж. середній рівень рецептора досягає максимальних значень і перевищує нормативні показники у 4,6 разу. Значення рецептора $9,48$ нг/мл у 16–22 тиж. та $11,15$ нг/мл у 23–29 тиж. вказують на розвиток декомпенсованої ПД. Отримані результати необхідно використовувати з метою прогнозування ПД і ЗРП у жінок груп високого ризику.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абрамченко В. В. Клиническая перинатология / В. В. Абрамченко,

Н. П. Шабалов. – Петрозаводск, 2005. – 424 с.

2. Глубоховец Б. И. Компенсаторные, приспособительные и патологические реакции плода при хронической фетоплацентарной недостаточности / Б. И. Глубоховец, Ю. В. Рец // Архив патологии. – 2008. – Т. 70, № 2. – С. 59–62.

3. Карсаева В. В. Материнско-плодовые корреляции гемодинамики при фетоплацентарной недостаточности / В. В. Карсаева, Ю. В. Рец // Сибирский медицинский журнал. – Томск, 2011. – Т. 19, № 5. – С. 114–115.

4. Лечиева Э. У. Иммунохимические критерии раннего прогнозирования постнатальной адаптации / Э. У. Лечиева, С. П. Синчихин // Журнал практического акушера-гинеколога. – 2008. – № 1/2. – С. 15–18.

5. Стрижаков А. Н. Роль ангиогенных факторов роста в прогнозировании плацентарной недостаточности / А. Н. Стрижаков, Н. Е. Кушлинский, Е. В. Тимохина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – № 4. – С. 5–11.

6. Hill J. A. Recurrent pregnancy loosing / J. A. Hill // Kistner's Gynecology women's Health. – 7th ed. – Mosby, 2010. – P. 45–78.

7. Lockwood C. J. Markers of risk for preterm delivery / C. J. Lockwood, E. Kuczynski // J. Perinat. Med. – 2010. – Vol. 27, N 1. – P. 5–20.

8. Moore M. L. Biochemical markers for preterm labor and birth: what is their role in the care of pregnant women? / M. L. Moore // Am. J. Matern. Child. Nurs. – 2010. – Vol. 24, N 2. – P. 80–86.

УДК 618.36-008.6:618.33-007.12]-005-02:616.1

В. В. Артьоменко

РОЛЬ АНГІОГЕННИХ ФАКТОРІВ РОСТУ У ВИНИКНЕННІ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ЗАТРИМЦІ РОЗВИТКУ ПЛОДА

Результати проведених досліджень свідчать, що визначення показників рівня факторів росту в комплексі з фетометрією, доплерівськими дослідженнями кровотоку, кардіотокографією дозволяє прогнозувати розвиток й оцінювати ступінь тяжкості синдрому ЗРП. При формуванні синдрому ЗРП спостерігаються зниження продукції інсуліноподібного фактора росту I типу і фактора росту плаценти, різке підвищення рівня судинно-ендотеліального фактора росту і його рецептора. При критичному стані плода з вираженою гіпотрофією і гіпоксією рівень фактора росту плаценти знижений на 52,57–72,84 % протягом гестації. У вагітних із подальшим розвитком критичного стану плода з 16–22-го тижня спостерігається підвищення в 4 рази рівня розчинного рецептора судинно-ендотеліального фактора росту I типу. Отримані результати необхідно використовувати з метою прогнозування плацентарної дисфункції та ЗРП у жінок груп високого ризику.

Ключові слова: плацентарна дисфункція, затримка розвитку плода, ангіогенні фактори росту.

UDC 618.36-008.6:618.33-007.12]-005-02:616.1

V. V. Artyomenko

THE ROLE OF ANGIOGENIC GROWTH FACTORS IN PLACENTAL DYSFUNCTION AND FETAL GROWTH RETARDATION

The results of the performed studies showed that growth factors levels indicators determination combined with fetometry, Doppler ultrasound monitoring of blood flow, cardiotocography allows to predict the development and to assess the severity of fetal growth retardation. During fetal growth retardation formation a decrease in the production of type I insulin-like growth factor and placental growth factor, a sharp increase in vascular endothelial growth factor and its receptor are observed. At critical condition with severe fetal malnutrition and hypoxia the level of placental growth factor decreases by 52.57–72.84% over the course of gestation. The pregnant women with critical state of the fetus subsequent development have from 16–22 weeks 4 times increase of the soluble receptor of type I vascular endothelial growth factor level. The obtained results are to be used in order to predict the placental dysfunction and fetal growth retardation in women with high risk pregnancy.

Key words: placental dysfunction, fetal growth retardation, angiogenic growth factors.
