

М.В. Макаренко

## Особенности содержания плацентарного фактора роста в динамике беременности при синдроме задержки развития плода

5 роддом, г. Киев

**Цель:** разработать методы прогнозирования и динамику нарушения плацентарного фактора роста (PLGF) при синдроме задержки роста плода (СЗРП) с целью своевременной диагностики и профилактики данного осложнения.

**Пациенты и методы.** Проведено обследование 304 беременных, которые были разделены на две группы. В I группу (контрольную) вошли 158 беременных, родившие здоровых детей без СЗРП, во II группу (основную) — 146 беременных с СЗРП.

**Результаты.** Установлено, что у женщин с СЗРП уровень PLGF был ниже во всех триместрах гестации по сравнению с таковым у беременных контрольной группы, но наиболее выраженные изменения уровня плацентарного фактора роста в сыворотке периферической крови наблюдались при первой степени тяжести СЗРП. С увеличением степени тяжести СЗРП изменения в содержании PLGF уменьшались.

**Выводы.** Динамика содержания PLGF в сыворотке периферической венозной крови при беременности, осложнённой СЗРП, отличается от здоровых женщин менее выраженным повышением концентрации PLGF с увеличением срока гестации, что может являться дополнительным прогностическим тестом угрозы развития СЗРП.

**Ключевые слова:** синдром задержки роста плода, плацентарный фактор роста, беременность.

### Введение

Синдром задержки развития плода (СЗРП) занимает важное место в структуре перинатальной заболеваемости и смертности, оказывает отрицательное влияние на последующее развитие ребенка [3].

Плацентарный фактор роста (PLGF) является многозадачным цитокином, одной из ключевых способностей которого является способность стимулировать ангиогенез при помощи прямых или косвенных механизмов [1]. Воздействуя на самых ранних этапах беременности, PLGF способствует имплантации эмбриона в полость матки, пролиферации трофобласта, а также росту, созреванию и развитию маточно-плацентарных сосудов [2].

PLGF крайне важен для успешного развития беременности, т. к. плацента требует обширного ангиогенеза, чтобы установить сосудистую сеть для подачи кислорода и питательных веществ к плоду [4].

Значительное количество работ посвящено изучению динамики уровней PLGF при физиологической беременности, а также изучению роли PLGF в развитии такого осложнения беременности, как СЗРП [5,6]. Его роль в патогенезе этого осложнения не вполне ясна, отчасти из-за непонимания физиологического действия PLGF в целом [7]. Поэтому изучение этого фактора будет способствовать расширению представлений о патогенезе СЗРП, позволит разработать методы его прогнозирования на ранних сроках беременности, что позволит своевременно начать профилактику данного осложнения беременности.

### Материал и методы исследования

Проведено обследование 186 беременных, которые были разделены на две группы. В I группу (контрольную) вошли 40 беременных, которые были сопоставимы с пациентками основной группы по наличию основных акушерских осложнений на момент обследования, но родившие здоровых детей без СЗРП. Во II группу (основную) вошли 146 беременных с СЗРП.

Формирование клинических групп проведено по двум признакам: наличие или отсутствие СЗРП на момент

обследования (проспективное исследование) и при рождении (ретроспективное исследование).

Степень СЗРП определяли по таблицам центильного типа и массо-ростовому коэффициенту.

В зависимости от степени задержки развития плода женщины основной группы были разделены на три подгруппы:

- 1 подгруппа — с СЗРП первой степени (n=87);
- 2 подгруппа — с СЗРП второй степени (n=39);
- 3 подгруппа — с СЗРП третьей степени (n=20);

В I триместре гестации обследованы 84 женщины, имеющие факторы риска развития СЗРП: отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (нарушение менструальной функции, хронические воспалительные заболевания гениталий и матки, первичное и вторичное бесплодие, невынашивание), угроза прерывания при данной беременности.

Во II триместре беременности обследованы 20 пациенток основной группы, имеющие признаки СЗРП на момент обследования, и 20 контрольной группы.

В III триместре гестации обследованы 110 беременных женщин — 90 из основной и 20 из контрольной групп.

Всем женщинам проводилось полное клиническое обследование, включая сбор анамнеза, инструментальное, акушерское и общепринятое лабораторное обследование.

Определение содержания PLGF в сыворотке периферической венозной крови оценивали методом ELISA. В работе использовали тест-систему для определения P1GF (чувствительность от 7 пг/мл) производства фирмы R&D Systems (США).

Содержания эндотелина в плазме периферической венозной крови оценивали методом ELISA. В работе использовалась тест-система для определения эндотелина (чувствительность от 0,05 фмоль/мл) производства фирмы BIOMEDICA GmbH (Австрия).

Результаты исследования обрабатывались методом вариационной статистики при помощи программы Microsoft Excel и программы STUD BAT из комплекта Statistica.

Особенности содержания плацентарного фактора роста при СЗРП

Срок беременности (триместр)	Группа беременных			
	Контроль (n=40)	Основная (n=146)		
		подгруппа беременных		
		I (n=87)	II (n=39)	III (n=20)
1 триместр	58,8±1,4	42,2±0,9*	55,6±2,2	44,1±1,1*
2 триместр	385,4±1,6	170,5±7,7**	162±5,2**	159±9,9**
3 триместр	449,2±13,4	261,1±8,8**	244,4±8,2**	211,7±9,9**

Примечание: \* – достоверность различий между подгруппами беременных с СЗРП и контролем с уровнем значимости  $p < 0,01$ , \*\* –  $p < 0,001$ .

**Результаты исследования и их обсуждение**

При оценке данных анамнеза было выявлено, что повторно беременных первородящих женщин было достоверно больше среди женщин второй подгруппы, как по сравнению с беременными контрольной группы (46,15% и 14,56%, соответственно,  $p < 0,001$ ), так и с женщинами первой и третьей подгрупп (12,64%, 8,41%,  $p < 0,001$ ).

У женщин основной группы, по сравнению с контрольной, достоверно чаще встречались: привычное невынашивание беременности (8,9% и 1,90%, соответственно,  $p < 0,01$ ), самопроизвольные поздние выкидыши (10,27% и 1,90%, соответственно,  $p < 0,01$ ), перинатальные потери (6,85% и 1,90%,  $p < 0,05$ ).

Женщины основной группы, по сравнению с беременными контрольной группы, чаще страдали как первичным (8,9% и 3,16%,  $p < 0,05$ ), так и вторичным (10,27% и 3,16%,  $p < 0,02$ ) бесплодием.

Из экстрагенитальной патологии у женщин основной группы по сравнению с беременными контрольной группы достоверно чаще выявлялись хронический пиелонефрит (26,71% и 17,09%,  $p < 0,05$ ), артериальная гипертензия (7,53% и 2,53%,  $p < 0,05$ ). Следует отметить, что отсутствие экстрагенитальной патологии у беременных без СЗРП (контрольная группа) отмечалось чаще по сравнению с пациентками основной группы (28,48% и 15,75%,  $p < 0,01$ ), а в третьей подгруппе у всех 20 женщин выявлена экстрагенитальная патология.

Анализируя характер течения настоящей беременности, отмечено, что у женщин основной группы, по сравнению с контролем, более часто развивались маловодие (7,53% и 2,53%,  $p < 0,05$ ), анемия (54,79% и 42,41%,  $p < 0,05$ ), обострение хронического пиелонефрита (10,76% и 4,43%,  $p < 0,05$ ).

У беременных с СЗРП достоверно чаще, чем у пациенток контрольной группы, выявлялась активная внутриутробная инфекция по данным иммуноферментного анализа (55,45% и 36,84%;  $p < 0,01$ ) Особенно часто у женщин с СЗРП выявлялась хламидийная инфекция (21,88%,  $p < 0,05$ ). Возникновение СЗРП до 28 недель гестации наиболее часто отмечалось у беременных второй (43,59%) и третьей (70,0%) подгрупп по сравнению с первой (20,69%,  $p < 0,05$  и  $p < 0,001$  соответственно). После 28 недель гестации СЗРП развивался чаще у женщин первой подгруппы (79,31%,  $p < 0,001$ ). С одинаковой частотой, как в основной, так и в контрольной группах, диагностировались наличие эхопозитивной взвеси в околоплодных водах (4,55% и 3,67%,  $p > 0,05$ ), расширение межворсинчатых пространств (22,73% и 17,43%,  $p > 0,05$ ), наличие кальцинатов в плаценте (20,00% и 21,10%,  $p > 0,05$ ).

При оценке показателей содержания плацентарного фактора роста (PLGF) в различные сроки беременности у женщин с СЗРП были выявлены существенные различия по сравнению с показателями беременных

контрольной группы уже с первого триместра беременности.

В первом триместре беременности отмечалось снижение содержания плацентарного фактора роста (PLGF) в сыворотке периферической крови у всех женщин основной группы по сравнению с параметрами контрольной группы (табл. 1), однако при оценке данного показателя в зависимости от степени тяжести СЗРП достоверное снижение PLGF отмечено лишь у пациенток первой и третьей подгрупп ( $p < 0,01$ ), тогда как у беременных второй подгруппы достоверных различий в содержании PLGF не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

Во втором триместре гестации также наблюдалось значительное снижение концентрации PLGF у женщин с СЗРП по сравнению с показателями в контроле ( $p < 0,001$ ). При СЗРП первой степени уровень PLGF достоверно уменьшался по сравнению с таковым в контрольной группе ( $p < 0,01$ ). При увеличении степени тяжести синдрома задержки развития плода достоверных различий в показателях PLGF между подгруппами у женщин основной и контрольной группы не наблюдалось (табл.).

В третьем триместре беременности у женщин основной группы содержание PLGF также было достоверно ниже по сравнению с беременными без СЗРП ( $p < 0,001$ ), причём снижение данного показателя наблюдалось у женщин всех подгрупп, при СЗРП третьей степени достоверные различия в показателях сравниваемых групп были максимальными – 211,7±9,9 (табл.).

Как видно из представленных в таблице данных, в динамике гестационного процесса, не осложнённого СЗРП, происходило значительное повышение содержания PLGF. Значительное увеличение данного показателя отмечалось во втором триместре гестации и достигало максимальных значений в третьем триместре беременности.

На протяжении беременности, осложнённой СЗРП, также отмечалось достоверное повышение уровня PLGF с увеличением срока гестации, однако оно было менее

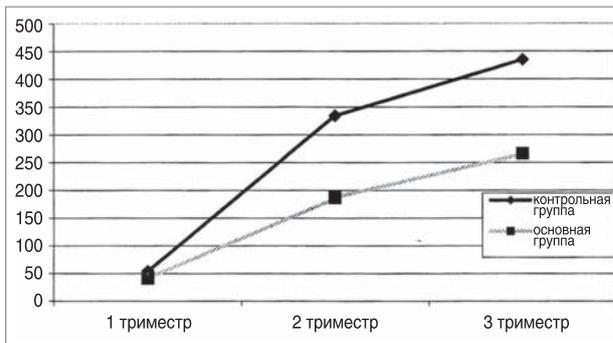


Рис. Динамика содержания PLGF при беременности, осложнённой и не осложнённой СЗРП

выраженным, чем при беременности без СЗРП. Достоверное увеличение данного показателя также отмечалось во II ( $p < 0,001$  по сравнению с параметрами I триместра) и достигало максимальных значений в III триместре беременности ( $p < 0,001$  по сравнению с показателями I триместра).

Динамика усредненных значений содержания PLGF при беременности, осложнённой СЗРП (основная группа), и в контрольной группе, представлена на рис. Из приведенных данных видно, что PLGF играет существенную роль в развитии СЗРП и определяет степень его тяжести в различные триместры беременности. Своевременное выявление снижения PLGF в различные сроки беременности может служить дополнительным прогностическим тестом риска нарушения роста и развития плода, что является важным в клинической практике.

## Выводы

Таким образом, у женщин с СЗРП уровень PLGF был ниже во всех триместрах гестации по сравнению с таковым у беременных контрольной группы, но наиболее выраженные изменения уровня плацентарного фактора роста в сыворотке периферической крови наблюдались при первой степени тяжести СЗРП. С увеличением степени тяжести СЗРП изменения в содержании PLGF уменьшались. Динамика содержания плацентарного фактора роста в сыворотке периферической венозной крови при беременности, осложнённой СЗРП, отличалась от таковой в контрольной группе менее выраженным повышением концентрации PLGF с увеличением срока гестации, что может являться дополнительным прогностическим тестом угрозы развития СЗРП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов А. И. Патогенез патологии прикрепления плаценты: роль факторов роста и других иммуногистохимических маркеров / А. И. Давыдов, И. Б. Агрба, И. Н. Волощук // *Вопр. гинекол., акушерства и перинатол.* — 2012. — Т. 11, № 1. — С. 48—54.
2. Морфогенез плаценты человека в I триместре беременности / Милованов А. П., Ерофеева Л. М., Золотухина И. А. [и др.] // *Морфология.* — 2011. — Т. 139, № 2. — С. 72—76.
3. Синдром задержки роста плода / Стрижаков А. Н., Игнатко И. В., Тимохина Е. В., Белоцерковцева Л. Д. — М., 2012. — 120 с.
4. Ходжаева З. С. Особенности секреции про- и антиангиогенных факторов в I триместре беременности у женщин с привычным выкидышем в анамнезе / З. С. Ходжаева, Е. В. Мусиенко, Г. Т. Сухих // *Проблемы репродукции.* — 2011. — № 2. — С. 30—34.
5. Merce L. T., Barco M. J., Boer K. [et al.] Intervillous and uteroplacental circulation in normal early pregnancy: a confocal laser scanning microscopical study / Merce L. T., Barco M. J., Boer K. [et al.] // *Amer. J. Obst. Gynecol.* — 2009. — Vol. 200, № 3. — P. 315—320.
6. Two alternative mRNAs coding for the angiogenic factor, placental growth factor (P1GF), are transcribed from a single gene of chromosome 14 / Maglione D., Guerriero V., Viglietto G. [et al.] // *Oncogene.* — 2012. — Vol. 8. — P. 925—931.
7. World Health Organization (WHO). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. — Geneva: WHO, 2011.

### Особливості вмісту плацентарного фактора росту у динаміці вагітності при синдромі затримки розвитку плода

*М.В. Макаренко*

Київський пологовий будинок №5

**Мета:** розробити методи прогнозування і динаміку порушення плацентарного фактора росту (PLGF) при синдромі затримки росту плода (СЗРП) з метою своєчасної діагностики і профілактики даного ускладнення.

**Пацієнти і методи.** Проведено обстеження 304 вагітних, що були розподілені на дві групи. У I групу (контрольну) увійшли 158 вагітних, що народили здорових дітей без СЗРП, у II групу (основну) — 146 вагітних із СЗРП.

**Результати.** Встановлено, що у жінок із СЗРП рівень PLGF був нижчим в усіх триместрах гестації порівняно з таким у вагітних контрольної групи, але найбільш виразні зміни рівня плацентарного фактора росту у сироватці периферичної крові спостерігалися при першому ступені важкості СЗРП. Зі збільшенням ступеня важкості СЗРП зміни у вмісті PLGF зменшувалися.

**Висновки.** Динаміка вмісту PLGF у сироватці периферичної венозної крові при вагітності, ускладненій СЗРП, відрізняється від здорових жінок менш виразним підвищенням концентрації PLGF зі збільшенням срока гестації, що може бути додатковим прогностичним тестом загрози розвитку СЗРП.

**Ключевые слова:** синдром задержки роста плода, плацентарный фактор роста, беременность.

### Modern aspects of prophylaxis and treatment of the fetus growth retardation syndrome

*M.V. Makarenko*

Kiev Meternity Hospital №5

**Purpose:** to develop the aspects of prophylaxis of the fetus growth retardation syndrome among pregnant women with the fetoplacental insufficiency.

**Patients and methods:** There were studied the pregnancy passing, birth and perinatal outcomes among 220 patients with the signs of placental insufficiency (according to the ultrasonic diagnostics), without the hemodynamic instability in the system «mother—placenta—fetus», and the risk of the fetal growth retardation development syndrome. The first group consist of 120 patients who got the medical complex directed on the placental dysfunction therapy and the fetus growth retardation prophylaxis, the second one consist of the 100 pregnant women with the risk of the above syndrome who got any prevention treatment. According to this methodic on 14–16 pregnancy week it was appointed the micronized progesterone 200 mg twice a day intravaginal; the combined polyvitamin complex of micro- and macro elements; potassium iodide 200 mg per day; the complex of the polyunsaturated omega-3 fatty acids family; the dry water extract of fresh artichoke leaves 2 tablets 3 times a day.

**Results:** the first group (main) newborns had no severe fetal hypoxia as the comparison group got 13% index. First group children 90 (90%) were born in a satisfactory condition (Apgar scale 8–10); in a state of mild asphyxia — 8 (8%); moderate severity rank — 2 (2%); severe rank — 0.

The second group of children (the comparison) who were born in an asphyxia state mostly predominated: light rate — 10 (10%); middle — 9 (9%); hard — 12 (12%).

**Conclusion:** the prevention and treatment conducting of the very syndrome among the patients with the risk group is a reserve for reducing low birth among the children with a low body weight and it improves the medical care for pregnant women and newborns.

**Key words:** SFRG, prevention, treatment

### Сведения об авторах:

**Макаренко Михаил Васильевич** — к. мед. н., Главный акушер-гинеколог г. Киев, зав. род. домом №5 г. Киева.

Адрес: Киев, пр-т Красноезвездный, 2, тел. (044) 244 87 69

Статья поступила в редакцию 28.04.2014 г.