

# Современный взгляд на плацентарную дисфункцию у пациенток, страдающих преждевременным прерыванием беременности

Н.П. Веропотвелян, П.Н. Веропотвелян, Н.В. Воленко, Ю.С. Погуляя

Республиканский центр медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог

Проведен обзор современной литературы о возможности различных методов исследования в диагностике плацентарной дисфункции (ПД).

Основываясь на результатах комплексного обследования, включая УЗИ и лабораторные методы, а также на собственных исследованиях по выявлению полиморфизма гена MTHFR по мутации С677Т, показана патогенетическая роль различных факторов, приводящих к ПД у пациенток, страдающих преждевременным прерыванием беременности.

Безусловно, понимание этих механизмов позволит внедрить новые методы профилактики и лечения.

**Ключевые слова:** плацентарная дисфункция, преждевременное прерывание беременности, невынашивание беременности.

Плацентарная дисфункция (ПД) является одной из ключевых проблем акушерства. ПД – это патофизиологический феномен, состоящий из комплекса нарушений трофической, эндокринной и метаболической функций плаценты, ведущих к ее неспособности поддерживать адекватный и достаточный обмен между организмами матери и плода [1, 2]. Прежде широко употребляли термин «плацентарная недостаточность».

ПД имеет мультифакториальную природу. Сложность прогноза ПД заключается в том, что она развивается не только у беременных с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, но и у 3–4% практически здоровых пациенток [3]. В настоящее время подробно изучены и основные патофизиологические феномены, сопровождающие прерывание беременности, в частности нарушения плаценты, связанные с изменением микроциркуляции и гибелью клеток цитотрофобласта, а также усиление сократительной активности мышцы матки.

Как известно, привычное невынашивание беременности сопряжено с развитием ПД, ведущей к гипотрофии и хронической внутриутробной гипоксии плода. На данном этапе, согласно современным представлениям, при развитии гипоксии именно плод индуцирует преждевременные роды, тогда как нормализация внутриутробного состояния плода может привести к успешному пролонгированию беременности.

Как правило, выделяют первичную и вторичную ПД. Первичная ПД развивается в сроки формирования плаценты (до 16-й недели беременности), которая чаще наблюдается у пациенток с привычным невынашиванием и у женщин, состоявших в бесплодном браке. Вторичная ПД – в основном наблюдается после завершения процессов формирования плаценты и, как правило, возникает у пациенток с заболеваниями, перенесенными во время беременности.

В патогенезе острой ПД большую роль играет острое нарушение децидуальной перфузии, переходящее в циркуляторные повреждения плаценты. Этот вид ПД возникает как следствие обширных инфарктов плаценты и преждевременной отслойки при ее нормальном расположении с образованием ретроплацентарной гематомы, в результате чего сравнительно быстро наступает гибель плода и прерывание беременности.

Чаще наблюдается хроническая ПД, которая встречается приблизительно у каждой третьей беременной группы высокого риска перинатальной патологии.

В основе хронической ПД лежат циркуляторно-метаболические нарушения в зоне плацентарного барьера, которые сопровождаются относительной (компенсированной) или абсолютной (декомпенсированной) недостаточностью регуляторных и адаптационных механизмов в системе мать–плацента–плод [1].

Г.М. Савельева выделяет три формы ПД:

- 1) гемодинамическая, вызванная нарушениями в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном бассейнах;
- 2) плацентарно-мембранная, характеризующаяся снижением способности плацентарной мембраны к транспорту метаболитов;
- 3) клеточно-паренхиматозная, связанная с нарушением клеточной активности трофобласта и плаценты [24].

Хроническая ПД подразделяется на три клинико-морфологические фактора, которые отличаются друг от друга патогенетическими механизмами и существуют в трех фазах:

- 1) преимущественно маточно-плацентарная ПД;
- 2) изолированная плацентарная форма хронической ПД;
- 3) преимущественно фетоплацентарная форма.

По выраженности они подразделяются на три степени/фазы:

- 1-я степень – минимальный объем изменений, или компенсированная фаза;
- 2-я степень – средний объем поражения, или субкомпенсированная фаза;
- 3-я степень – максимальный объем поражения, или декомпенсированная фаза.

Для оценки плацент при мертворождениях используют 4-ю степень (абсолютная форма) [2].

Важную роль в патогенезе невынашивания беременности играет тканевая гипоксия, которая во многом связана с процессами свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ) и механизмом антиоксидантной защиты (АОЗ). Привычное невынашивание беременности осложняется ПД, согласно данным литературы, в 47,67–77,3% наблюдений [4]. Накопление дериватов липоперекисей приводит к образованию вторичных молекулярных продуктов ПОЛ, оказывающих повреждающее действие на клетку, к увеличению адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов, нарушению процессов свертывания крови и тромбозу плацентарных сосудов, конфликту в системе мать–плод и отторжению плода [6].

Важную роль в снижении гемодинамики плаценты играют реокоагуляционные расстройства. Гиперкоагуляция занимает особое место в патогенезе ПД. Исходная физиологическая гиперкоагуляция крови, достигающая максимального развития к концу III триместра, обеспечивает локальный гемостаз в матке после родов. При беременности в организме развивается гиперволемия и снижается периферическое сосудистое сопротивление.

Как отмечает С.М. Salafia [28], эти механизмы у здоровых беременных носят адаптационно-защитный характер. В случае же патологии, приводящей к активации системы гемостаза, они теряют свою защитную функцию и способствуют усугублению ПД.

Существенное влияние на состояние гравидарного гемостаза оказывают гормоны надпочечников плода. В литературе имеется публикация, в которой отмечают, что при изучении взаимосвязи кортикокатехоламиновых гормонов надпочечников плода (кортизол и адреналин) с компенсаторными реакциями плаценты было обнаружено, что их уровень обеспечивал определенные структурные изменения и кровенаполнение терминальных ворсин хориона; уровень адреналина определял показатель васкуляризации ворсин хориона, а уровень кортизола – формирование синтициальных узелков и увеличение площади ворсин хориона. В связи с этим авторы предполагают, что патогенез хронической фетоплацентарной дисфункции ФПД включает проявление хронической надпочечниковой недостаточности новорожденного [5].

При беременности состояние окислительного стресса возникает с увеличением активности митохондрий в плаценте и повышением продукции активных форм кислорода (АФК), в первую очередь, супероксиданиона. Плацента продуцирует также другие АФК: оксид азота, монооксид углерода и пероксинитрит, которые оказывают действие на функции плаценты, в том числе пролиферацию и дифференцировку клеток трофобласта и сосудистый тонус.

В I триместре беременности установление кровотока в межворсинчатом пространстве связано с усилением окислительного стресса. Неспособность системы АОЗ противостоять этому приводит к раннему прерыванию беременности.

Ю.Э. Доброхотова и соавторы [19] проводили обзор исследований, опубликованных в последние годы, который продемонстрировал, что избыточная продукция АФК (состояние окислительного стресса) в плаценте наблюдается при беременности, осложненной гестозом, сахарным диабетом, эпилепсией и сопровождается избыточной нагрузкой на систему АОЗ. При этом нарушается баланс между продукцией АФК и емкостью антиоксидантной системы. Повреждающее действие окислительного стресса характеризуется нарушением функции плаценты, эндотелиальной дисфункцией и, вероятно, предшествует возникновению патологических состояний в акушерстве.

Ростовские исследователи [42] изучали содержание аргинина, пролина, продукции оксида азота и его производных, активность NO-синтазы и аргиназы в плаценте при физиологической беременности и ПД. Авторы обнаружили достоверные изменения в показателях содержания аргинина, пролина, активности аргиназы, нитрооксидсинтазы, а также интенсивности продукции оксида азота, пероксинитрита, нитрозотирозина и нитрозоглутатиона в плаценте при ПД. Степень модификации изученных метаболитов более выражена в плаценте женщин с осложненной беременностью при преждевременных родах, чем при родах в срок.

Не вызывает сомнений, что в инициации преждевременного прерывания беременности основную роль играют иммунные механизмы, которые в свою очередь активируют клеточные и биохимические реакции, запускающие целый каскад патофизиологических процессов, приводящих к отторжению плода [7, 43].

Достаточно показательным примером системных нарушений регуляции функций иммунной системы при невынашивании беременности является изменение цитотоксической активности НК-клеток – естественных киллеров. Цитотоксическая активность этих клеток уменьшается с увеличением срока физиологически протекающей беременностью.

Иная картина наблюдается при угрозе прерывания беременности. Активность НК-клеток в этой ситуации остается высокой на протяжении всей беременности, достигая максимума при выкидыше [8].

Как отмечают Е.И. Nirivalas и соавторы [9], увеличение количества в периферической крови CD<sup>16+</sup>-НК-клеток, коэкспрессирующих CD<sup>56</sup>-антиген, является неблагоприятным фактором для наступления и прогрессирования беременности. Действительно, активированные CD<sup>56+</sup>CD<sup>16+</sup>-НК-клетки, обладая повышенным цитотоксическим потенциалом, способны разрушать трофобласт и нарушать кровоснабжение плода. Однако другие исследователи [10] не выявили значимых различий в компартменте цитотоксических клеток (CD<sup>56+</sup>CD<sup>16</sup>-НК-клеток, CD<sup>56+</sup>CD<sup>16+</sup>-НК-клеток, CD<sup>56+</sup>CD<sup>3+</sup>-НК-клеток) у беременных. Авторы на основании полученных результатов не позволяют рекомендовать этот иммунологический показатель в качестве прогностического фактора риска развития ФПД.

Следует отметить, что немаловажное значение имеет формирование ворсинчатого дерева в патогенезе ПД. До настоящего времени не существует единой общепринятой классификации таких нарушений. Н. Fox [11] и V. Joshi [12] выделяют лишь две формы нарушений созревания ворсинчатого дерева – незрелость и преждевременное созревание. Они считают, что при сроке беременности менее 36 нед трудно достоверно установить соответствие зрелости плаценты гестационному периоду, поэтому понятие «незрелость», по их мнению, следует использовать лишь начиная с 37-й недели беременности. Предложено множество классификаций, но в нашей работе не представляется возможность характеризовать всех их. Заслуживают внимания исследования Т. Stallmach и соавторов. [13]. Авторы провели ретроспективное безвыборочное исследование 17 415 плацент от одноплодных беременностей, причиной 52% мертворождений является нарушение формирования ворсинчатого дерева плаценты. Частота нарушений созревания в плацентах при одноплодных беременностях составила 5,7%, а смертность повышена в 70 раз. Кроме того, установлено, что риск повторного рождения мертвого ребенка увеличивается при незрелости плаценты в 10 раз (повышение риска наблюдается только в случаях незрелости, установленных после 35 нед беременности).

Характерно, что внутриутробная смерть, ассоциированная с незрелостью ворсинчатого дерева, обычно наступает внезапно, без предшествующих признаков внутриутробной гипоксии. Авторы не считают этот факт противоречащим концепции о гипоксии как причине смерти в данных случаях, сравнивая подобную акушерскую ситуацию с декомпенсацией других органов [14]. Имеющиеся публикации свидетельствуют, что риск развития неврологических нарушений у новорожденных с патологией развития ворсинчатого дерева плаценты. Среди изменений, обнаруженных в плацентах новорожденных с ишемическим и геморрагическим поражением ЦНС, наряду с инфарктами, отслойкой плаценты, наблюдается также патология сосудов ворсинчатого дерева [15].

При различных заболеваниях щитовидной железы у матери сумма отрицательных воздействующих факторов на плод изменяет характер гормональной функции фетоплацентарного комплекса. Эти изменения зависят от тяжести и степени декомпенсации гипер- и гипотиреоза. Согласно данным литературы [16], в случае, если у беременной диагностируют гипер- или гипотиреоз, то у плода чаще, чем в общей популяции, встречается гипотрофия, гидроцефалия, болезнь Дауна. Даже при рождении здоровыми 50% детей могут иметь нарушения полового созревания, снижение интеллектуальной функции, высокую заболеваемость.

В своих исследованиях J.H. Mestman [17] и A.A. Novacampo и другие [18] отмечают, что оптимальная концентрация гормонов щитовидной железы оказывает максимальное стимулирующее действие на эндокринную функцию трофобласта в ранние сроки гестации. Частое возникновение самопроизвольных выкидышей в ранние сроки у беременных, страдающих гипотиреозом или тиреотоксикозом, напрямую зависит от влияния неадекватного количества гормонов щитовидной железы на трофобласт, сопровождающегося снижением его гормональной функции. При этом в антенатальный период развития чаще выявляются хроническая гипоксия и ФПН.

Л.И. Титченко и соавторы [23] изучали особенности гормональной функции фетоплацентарного комплекса у 67 беременных с гипертиреозом и у 89 с гипотиреозом. Авторами выявлено, что у беременных с гипертиреозом снижение уровней плацентарного лактогена и альфа-фетопротейна свидетельствуют о развитии фетоплацентарной недостаточности и может использоваться для оценки состояния плода в III триместре гестации, а определение уровня кортизола является чувствительным гормональным тестом для диагностики угрозы прерывания беременности во II и III триместрах гестации. У беременных с гипотиреозом снижение уровней плацентарного лактогена и общего эстриола в III триместре отражает развитие фетоплацентарной недостаточности. Комбинированный фетоплацентарный тест: плацентарный лактоген + общий эстриол является высокочувствительным и может быть использован в клинической практике для оценки состояния функции фетоплацентарного комплекса и контроля за лечением при фетоплацентарной недостаточности.

В своей монографии Б.М. Венцовский и соавторы [20] отмечают, что среди причин неблагоприятных перинатальных исходов одно из ведущих мест занимает внутриутробное инфицирование (ВУИ) плода. Одним из характерных проявлений ВУИ является ФПД.

Если учитывать статистические данные о том, что частота клинически выраженных форм внутриутробной инфекции составляет 0,5–1% в случае своевременных родов и увеличивается до 3,5–16% во время преждевременных родов, то понятно, что данная проблема имеет большое социальное, медицинское и экономическое значение.

Частота ВУИ составляет около 10% всех беременностей и в значительной степени влияет на показатели репродуктивных потерь. Так, частота ранней неонатальной заболеваемости и смертности в случае внутриутробного инфицирования колеблется от 5,3 до 27,4%, а мертворождение достигает 16,8%. М.В. Хищенко и соавторы считают, что врожденная инфекционная патология в 36–39% случаев является непосредственной причиной перинатальной смертности [21].

По данным О.С. Школьник и соавторов [22], гистологическое исследование плацент у женщин – носительниц TORCH-инфекций показало наличие в 92,3% случаев проявлений воспалений, что свидетельствует о возможности трансплацентарного перехода возбудителя.

Согласно данным литературы [20], выявлены многочисленные связи между параметрами клеточной регуляции, результатами, полученными при функциональных, биохимических, биофизических, метаболических, гемостазиологических исследованиях, и клинико-анамнестическими данными. Эти взаимосвязи определяют взаимообусловленность в условиях единства организма в различных процессах как на клеточном, так и на тканевом и органном уровнях, являющихся отдельными звеньями патогенеза ПД.

В соответствии с результатами проведенного исследования удалось установить сроки для своевременного выявления ПД инфекционного генеза. Согласно полученным данным, проведение вышеперечисленных методов обследования необходимо в 8–12, 18–22 и 28–32 нед беременности (по показаниям чаще). Комплекс диагностических мероприятий должен быть дополнен бактериологическим и вирусологическим скринингом, определением иммунного и интерферонового статусов, обязательным в дальнейшем морфологическим исследованием последа.

Перспективным для прогнозирования и диагностики ВУИ является определение уровней противовоспалительных цитокинов. Повышение содержания уровня интерлейкина-6 в слизи шейки матки канала во II и III триместрах беременности у пациенток со смешанной вирусной инфекцией является маркером латентного течения внутриутробного инфицирования плода. Снижение уровня интерлейкина-6 в слизи и клетках канала шейки матки ниже 250 г/мл, отсутствие в сыворотке крови противовоспалительных цитокинов является тестом эффективности лечения.

Алгоритм обследования пациенток (страдающих преждевременным прерыванием беременности в анамнезе) группы риска по развитию ПД включает:

**\* оценку роста и развития плода:**

- путем тщательного измерения высоты дна матки с учетом окружности живота и массы тела беременной + ультразвуковой фетометрии;
- изучения его двигательной активности и сердечной деятельности (КТГ, эхокардиография, определение биофизического профиля плода, в некоторых случаях – кордоцентез);

**\* ультразвуковую оценку состояния плаценты** (локализация, толщина, площадь, объем материнской поверхности, степень зрелости, наличие кист, кальциноз);

- изучение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения: кровотока в сосудах матки и пуповины (ультразвуковая доплерометрия);
- определение уровней гормонов в крови и специфических белков беременности в динамике (хорионический гонадотропин, плацентарный лактоген, эстриол, кортизол, трофобластический  $\beta_1$ -гликопротеин, плацентоспецифический  $\alpha_1$ -микроглобулин).

В ранние сроки беременности наиболее информативным показателем является концентрация ХГЧ в сыворотке крови матери, снижение которого, как правило, сопровождается задержкой или остановкой развития плода. Приказом Минздрава Украины за № 641/84 от 31.12.2003 г. рекомендуется проводить оценку РАРР-А,  $\beta$ -ХГЧ с 10-й до 13-й недели беременности; АФП, ХГЧ, свободный эстриол с 15-й до 20-й недели беременности [26].

Наибольшую информативную ценность при прогнозировании формирующейся ПД в I триместре беременности имеет снижение уровня пролактина на 50% и более по сравнению с физиологическим уровнем.

**\* оценку состояния метаболизма и гемостаза в организме беременной:** кислотно-основное состояние, ферменты АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ, креатинфосфокиназа, g-глутаминтранспептидаза, объемный транспорт кислорода, показатели гемостазиограммы.

Еще одним чувствительным биохимическим маркером ПД и невынашивания беременности, оцениваемым в I триместре беременности, является низкий уровень плацентарного фактора роста (PIGF) в сыворотке крови матери [45]. Одним из самых новых биохимических маркеров ПД является киспектин, снижение уровня которого в I триместре беременности ассоциируется с высоким риском

ком спонтанного аборта, а во II и III триместрах – с ПД, преэклампсией, сахарным диабетом и гипертензией беременных [46].

Крайне неблагоприятный признак для плода – появление критических показателей плодово-плацентарного кровообращения. При выраженной внутриутробной гипоксии кровотока в фазу диастолы прекращается и приобретает обратное направление. В подобной ситуации примерно в 70% случаев смерть плода наступает в течение 4–5 дней. Прогноз для плода тем неблагоприятнее, чем в более ранние сроки беременности он обнаруживается. Поэтому при выявлении критических параметров нарушения фетоплацентарного кровотока необходимо созвать консилиум для urgentного решения – необходимости экстренного родоразрешения.

Одним из «золотых стандартов» в диагностике состояния плода при ПД большую ценность представляет определение концентрации АФП, которая четко коррелирует со сроком гестации и массой плода. Изменение физиологического уровня АФП в процессе беременности как в сторону его повышения, так в сторону понижения, свидетельствует не только о возможных пороках развития или хромосомных аномалиях, в том числе и наследственных, но и о выраженных метаболических изменениях в организме плода.

При беременности, осложненной задержкой внутриутробного развития плода, уменьшается количество проникающих в миомерий трофобластических элементов.

Неполная инвазия трофобласта в спиральные артерии матери становится причиной недостаточной его перфузии и изменений секреции гуморальных факторов. Современные методы исследования состояния фетоплацентарного комплекса в динамике беременности и родов позволяют своевременно диагностировать основные клинические формы страдания плода – задержку внутриутробного развития (гипотрофию) и его хроническую гипоксию. Целесообразно еще раз подчеркнуть, что пренатальная диагностика указанных состояний устанавливается на основании эхографии и фетометрии плаценты, кардиотокографии (КТГ), доплеровской флоуметрии в сосудах системы мать–плацента–плод, 3D-энергетической реконструкции плацентарного кровотока, цитологии, амниоскопии, гормональных методов (определение эстриола, хорионического гонадотропина, плазменного протеина-А, плацентарного фактора роста, плацентарного лактогена). Метод ультразвуковой доплерометрии, с помощью которого осуществляют прямые измерения кровотока в различных сосудистых зонах системы мать–плацента–плод в динамике позволяет оценивать состояние маточно-плацентарного кровотока и поэтому имеет важное диагностическое и прогностическое значение в группе беременных высокого перинатального риска. Отмечена прямо пропорциональная зависимость с высоким коэффициентом корреляции между степенью гемодинамических нарушений в системе мать–плацента–плод и частотой задержки развития плода, внутриутробной гипоксии, оперативным родоразрешением путем кесарева сечения, тяжелым состоянием новорожденного и перинатальными потерями. Окончательный диагноз устанавливается с учетом взаимодополняющих данных комплексного исследования: эхографии, КТГ и доплерометрии [29].

3D-энергетическая реконструкция плацентарного кровотока с анализом гистограмм в программе VOCAL в центральной, парацентральных и краевых зонах плаценты (выполняется с помощью УЗ-системы «Voluson-730 Pro» «GE» (США)) у 47 женщин с ПД в III триместре беременности показала:

- несоответствие степени зрелости плаценты сроку гестации и множественные кальцинаты в 44,6% случаях;
- патологическая толщина плаценты у 36,1% беременных;
- расширение межворсинчатого пространства в 234 наблюдениях;
- ретрохориальные гематомы в 8,5% случаев и субамниотические кисты в 2,1%.

Патологические изменения показателей объемного плацентарного кровотока на фоне адекватного маточно-плацентарного и фетального кровотока свидетельствуют о начальных нарушениях внутриплацентарной гемодинамики еще до появления клинической симптоматики, и могут служить предиктором раннего прогнозирования ПД, гипоксии и задержки развития плода, гипотрофии новорожденного, которые, по нашему мнению, ассоциированы с обширными зонами гиповаскуляризации. Объединение васкуляризации чаще наблюдается в краевых зонах, обычно вследствие миграции плаценты в конце II и в III триместре беременности.

Патоморфологическое исследование плаценты при ПД характеризуются:

- диссоциированным созреванием плаценты; снижением процента ветвистых ворсин с уменьшением просвета их сосудов;
- уменьшением количества синцитиальных узлов;
- наличием псевдоинфарктов (в различных зонах плаценты отдельные ворсины, полностью окруженные фибрином, с отложениями солей кальция);
- воспалительными изменениями плаценты в виде базального децидуита, интервилллезита, виллузита.

Нарушение морфофункционального состояния плаценты представляет серьезную проблему в акушерской практике, поскольку является одной из основных причин осложненного течения беременности и родов.

Послеродовую диагностику состояния плаценты проводят в основном с помощью морфометрических и морфологических методов исследования. Нарушение морфофункционального состояния плаценты представляет серьезную проблему в акушерской практике, поскольку является одной из основных причин осложненного течения беременности и родов.

В.И. Краснопольский и соавторы проводили определение роли коллагена в формировании ПД. При иммунологическом исследовании плацент у 63 женщин было обнаружено, что в зависимости от степени тяжести ПД выявляют различные варианты экспрессии в плацентарных зонах коллагена I, III и IV типов. Это можно рассматривать не только в качестве механизма развития плацентарной недостаточности, но и как проявление компенсаторно-приспособительных процессов [44].

В настоящее время значительно расширился арсенал лекарственных средств, используемых при ПД, но в то же время в базисе терапии необходимо придерживаться методических рекомендаций Минздрава Украины [27], где конкретно и доступно для практического врача изложены методы диагностики и лечения ПД.

Профилактика и лечение данной патологии наиболее перспективны при ранних проявлениях ПД. В последнее время акцент в оказании перинатальной помощи смещается в сторону предупреждения развития плацентарной недостаточности. В связи с этим особенно важным представляется поиск безопасных и эффективных средств профилактики данной патологии у пациенток с осложненным течением беременности.

Безусловно, совершенно оправдано лечение беременных с высоким риском развития ПД. Это в первую оче-

редь беременные с внутриутробной инфекцией, гестозом, аутоиммунной патологией. В настоящее время в период бурного развития биоинформационных технологий и формирования нового направления – персонафицированной медицины, которая ориентирована на индивидуальный подход к выбору лекарственных препаратов, диагностике, лечению и профилактике различных заболеваний, особое место занимают методы молекулярной генетики. Современные молекулярные технологии позволяют в короткий срок проводить генотипирование полиморфизмов с возможностью создания индивидуального генетического паспорта человека (совокупности данных о присутствии в геноме индивидуума определенных SNPs (single nucleotide polymorphism) – однонуклеотидных замен в дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) [30].

Роль генетического статуса индивидуума в современной медицинской диагностике прекрасно иллюстрируют данные о полиморфных вариантах гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) – фермента, играющего ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты. MTHFR катализирует восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат. Последний является активной формой фолиевой кислоты, необходимой для синтеза метионина из гомоцистеина (ГЦ) [30].

По результатам исследования S. Murakami и соавторов [31], гипергомоцистеинемия (ГГЦ) способна инициировать тромбоз, развивающийся вследствие влияния ГЦ и его метаболитов на некоторые показатели сосудистотромбоцитарного гемостаза, включая тромбоциты, тканевый фактор, протромбин С, тромбомодулин, тромбоксан, а также факторы V, VII и XII.

Установлено, что у женщин с ГГЦ тромбоциты имеют нормальную морфологию и продолжительность жизни. Тем не менее, ГЦ может активизировать тромбоциты, усиливая их агрегацию и адгезию. Биосинтез тромбоцитами тромбоксана А значительно повышен при гипергомоцистеинемии, что также может существенно повышать риск тромбоза.

Ген MTHFR у человека расположен на коротком плече хромосомы V 1 (1p36.3). Существуют исследования [31], результаты которых свидетельствуют, что в ранние сроки беременности ГГЦ может быть связана с нарушением плацентации, фетоплацентарного кровотока, а во II и III триместрах – с развитием ПД, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, хронической внутриутробной гипоксии плода, гипотрофии плода и ряда осложнений периода новорожденности.

Влияние полиморфных вариантов гена MTHFR на развитие ПД и отслойки нормально расположенной плаценты было также показано для финской и норвежской популяции [32, 33]. F. Stonek и соавторы [34] – австрийские ученые, обследовавшие 1675 пациенток с различными осложнениями гестации (преэклампсии, задержка внутриутробного развития плода, преждевременные роды), продемонстрировали роль полиморфизма генотипа С677Т гена MTHFR как генетического маркера только невынашивания беременности. Однако результаты работы, проведенной в Центре планирования семьи и репродукции (Москва), свидетельствуют, что гомозиготная форма аллеля 677Т не оказывает влияния на прерывание беременности, а только на развитие тромботического процесса [35].

Это также подтверждают и ученые из Колумбии, свидетельствующие о том, что достоверных различий частоты полиморфизма С677Т в группе пациенток с преждевременным прерыванием беременности и контрольной выборке не было получено [36]. В то же время в исследованиях испанских ученых выявлен значительный протек-

тивный эффект генотипа 677СС в отношении самопроизвольных аборт. Кроме того, было установлено, что комбинация генотипов 677СТ/1298СС и 677ТТ/1298АС повышает риск потери плода в 5–6,5 раза [37].

Корейские ученые приводят данные о достоверно более высокой частоте генотипа 677СС в выборке abortивного плодного материала по сравнению с детской и взрослой контрольными группами [38]. Однако в русской популяции города Томска не найдено статистически значимых различий по частотам аллелей, генотипов и гаплотипов полиморфных вариантов С677Т и А1298С гена MTHFR в группах спонтанных абортусов с нормальным кариотипом и новорожденных [39].

Нами проведено обследование 650 пациенток по выявлению полиморфизма гена MTHFR по мутации С677Т. Возраст женщин колебался от 19 до 40 лет. Из 650 женщин – 37 курили до 12 сигарет в сутки; употребляли алкоголь – 2,6%, однако злоупотребления алкоголем не установлено. Менструальный цикл у всех обследованных в основном был не нарушен, за исключением 19 (2,9%), у которых – наблюдалась альгодисменорея. В 67 (10,3%) случаев имела место диспареуния.

Полиморфизм гена связан с заменой нуклеотида цитозина (С) на тимин (Т), что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на валин в позиции 223, в участке молекулы фермента, ответственного за связывание фолиевой кислоты. У лиц гомозиготных по данному варианту (генотип Т/Т) фермент метилентетрагидрофолатредуктаза проявляет чувствительность к температуре (термоллабильность) и теряет свою активность.

У женщин с генотипом Т/Т во время беременности дефицит фолиевой кислоты может приводить к дефектам развития плода, в том числе к незарощению нервной трубки.

Неблагоприятное воздействие варианта Т полиморфизма сильно зависит от внешних факторов – низкого содержания в пище фолатов, курения, приема алкоголя. Назначение фолиевой кислоты в сочетании с витаминами группы В может значительно снизить риск последствий данного варианта полиморфизма.

Существуют такие варианты полиморфизма:

С/С – нормальный вариант полиморфизма в гомозиготной форме;

С/Т – гетерозиготная форма полиморфизма;

Т/Т – мутантный вариант полиморфизма, связанный с повышением риска заболеваний в гомозиготной форме.

У гомозигот по полиморфному аллелю (Т/Т) активность фермента *in vitro* снижена на 70%, а у гетерозигот (С/Т) – на 35%.

При обследовании беременных, страдающих преждевременным прерыванием беременности, было установлено, что носительство генотипа Т/Т по полиморфизму С677Т повышает риск отслойки плаценты в 2,77 раза.

Е.Ф. van der Molen и соавторы [41] наблюдали статистически значимое повышение в 2,45 раза частоты генотипа 677Т/Т у женщин с плацентарной васкулопатией по сравнению с контрольной выборкой.

При обследовании 192 женщин с диагнозом «привычное невынашивание беременности» в анамнезе по выявлению полиморфизма С677Т гена MTHFR было установлено, что 9,6 % женщин имели мутантный вариант полиморфизма (Т/Т) (по сравнению с ее общепопуляционной распространенностью 5%); 42% – имели гетерозиготную форму полиморфизма (С/Т); 48,4% имели нормальный вариант полиморфизма в гомозиготной форме (С/С).

Результаты наших исследований во многом согласуются с результатами работ других авторов, которые рас-

смаивают полиморфные варианты гена MTHFR как независимый фактор риска невынашивания беременности.

Кроме того, при обследовании 26 беременных, у которых при УЗИ были выявлены пороки развития у плодов (открытые дефекты нервной трубки – 22, с расщелинами губы и нёба – 4): 4 пациентки имели мутантный вариант полиморфизма T/T, 11 пациенток имели гетерозиготную форму полиморфизма C/T, 11 женщин – нормальный вариант полиморфизма в гомозиготной форме C/C.

Также были обследованы 132 женщины с замершей беременностью: 9,6% из них имели мутантный вариант полиморфизма T/T, 42% – гетерозиготную форму C/T, 48,4% женщин имели нормальный вариант полиморфизма (C/C) в гомозиготной форме. Распространенность мутантного аллеля среди этих женщин составила 51,6%.

В 132 случаях замершей беременности исследовали хорион продукта концепции. Варианты полиморфизма распределились следующим образом. В 9% – T/T, в 54,6% – C/T, а в 36,4% – C/C. Распространенность мутантного аллеля в этой выборке составила 63,6%.

При анализе частоты встречаемости мутантного аллеля в группе женщин, имевших замершую беременность с хромосомной аномалией плодного яйца и без нее, было выявлено, что наибольшая частота этой мутации (в гомо- и гетерозиготной форме) была в группе трисомий по 16-й и 18-й хромосомам (71,4% и 81 % соответственно).

Разноречивые данные литературы отражают лишь небольшую часть исследований, посвященных изучению роли наследственных факторов этиологии невынашивания беременности и ПД. При этом данные по вопросу ассоциации полиморфизмов гена MTHFR с осложненным течением беременности достаточно неоднозначны.

Эти противоречия могут быть следствием популяционной специфичности или гетерогенности анализа (некорректный выбор обследуемых и контрольной группы, неполная информация о дополнительных факторах, влияющих на уровень ГЦ и фолатный статус и др.). Кроме того, неизвестные полиморфизмы в гене MTHFR и других генах фолатного цикла также могут влиять на концентрацию ГЦ и играть определенную роль в развитии акушерской патологии [30].

Таким образом, данные современной литературы свидетельствуют о важном значении проведенного обзора. Показана патогенетическая роль различных факторов, приводящих к формированию ПД у пациенток, страдающих преждевременным прерыванием беременности. Понимание этих механизмов позволит внедрить новые методы профилактики и лечения данной патологии.

### A modern view on the placental dysfunction in patients who suffer from premature interruption of pregnancy

**N.P. Veropotvelyan, P.N. Veropotvelyan, N.V. Volenko, Y.S. Poguly**

An overview of the modern literature on opportunities of various investigation methods in placental insufficiency diagnostics is made.

On the basis of a complex examination's results including ultrasound examination and laboratory methods as well as own investigations aimed at defining polymorphism of MTHFR gene on the mutation of C677T the article shows a pathogenetic role of different factors which cause PD disturbance in patients who suffer from premature interruption of pregnancy.

Obviously, understanding of these mechanisms will allow the introduction of new methods in prophylaxis and treatment.

**Key words:** placental dysfunction, premature interruption of pregnancy.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Вдовиченко Ю.П., Содовий А.П. Особливості матково-плацентарної і плодово-плацентарної гемодинаміки при різних формах плацентарної дисфункції //ПАГ, 2011, 73/№ 2, 73–77.
2. Степанян А.В., Джобова Э.М., Артизанова Л.П., Судакова Г.Ю., Любонская С.В., Эскис П.М., Пайлотиди Д.А., Доброхотова Ю.Я. Новое слово в фармакотерапии и профилактике плацентарной недостаточности при угрозе преждевременных родов //Акуш. и гинек., 2010, № 5. – С. 94–97.
3. Сидорова И.С., Макаров И.О. Фетоплацентарная недостаточность. Клинико-диагностические аспекты. – М., 2000.
4. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г., Громыко Г.Л. и др. Плацентарная недостаточность. Диагностика и лечение. Учебное пособие. – СПб. – 2001.
5. Рец Ю.В., Ушакова Г.А., Шрайбер С.А. Значение кортикокатехоламиновых гормонов плода в патогенезе плацентарной недостаточности //Акуш. и гинек., 2008, № 1. – С. 44–48.
6. Сидорова И.С., Унанян А.А. Вынашивание беременности и нарушение антиоксидантной защиты и ее коррекция //Рос. вестн. акуш.-гинек., 2009, 1, том 9. – С. 14–19.
7. Айламазян Э.К., Павлов О.В., Сельков С.А. Роль иммунной системы фетоплацентарного комплекса в механизмах преждевременного прерывания беременности //Акуш. и гинек., 2004, 2. – С. 9–11.
8. Григорьева В.В., Сельков С.А., Шалахова О.В. и др. //Акуш. и гинек., 1991, 4. – С. 26–28.
9. Ntrivalas E.I., Bowser G.R., Kwak-Kim J. et al. //Am. J. Reprod. Immunol. – 2005. – Vol. 53. – P. 215–221.
10. Останин А.А., Кустов С.М., Тирнинова Т.В., Тихонова М.А., Хонинова Н.А., Пасман Н.М., Черных Е.Р. Показатели иммунитета беременных в раннем прогнозе развития фетоплацентарной недостаточности //Акуш. и гинек., 2010, 1. – С. 33–38.
11. Fox H. //Nidwifery. – 1991. – Vol. 7. – № 1. – P. 31–39.
12. Jashi V.V. Handbook of Placental Pathology. – New York; Tokyo, 1994.
13. Stallmach T., Hebisch G. //Virchows Arch. – 2004. – Vol. 445. – № 7. – P. 9–16.
14. Лукьянова Е.В., Волощук И.Н., Липман А.Д., Михайлова О.И., Тютюник В.Л. Роль нарушений формирования ворсинчатого дерева в патогенезе плацентарной недоста-
- точности //Акуш. и гинек., 2009. – С. 5–8.
15. Amata N.A., Maruotti G., Seillitani G. et al. //Minerva Ginecol. – 2007. – Vol. 59, № 4. – P. 357–367.
16. Логутова Л.С., Петрухин В.А., Буршукулова Ф.Ф. и др. Динамическое наблюдение за беременными с диффузным токсическим зобом и аутоиммунным тиреодитом //Вестн. акуш.-гинек., 2002, 4. – С. 62–67.
17. Mestman J.H. Hyperthyroidism in pregnancy //Hyperthyroidism in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1997; 40; 1; 45–64.
18. Nana-Ocampo A.A., Soldin O.P., Koren G. Hypothyroidism during pregnancy. Can Fam Physician 2004; 50; 549–551.
19. Доброхотова Ю.Э., Иванова Т.А., Гуляева Н.В., Онуфриев М.В., Джабова Э.М., Гехт А.Б. Окислительный стресс в плаценте при физиологической и патологически протекающей беременности //Рос. вестн. акуш.-гинек., 2008, том 8, 6. – С. 33–36.
20. Венцківський Б.М., Заболотна А.В., Зелінський О.О., Сенчук А.Я. Інфекції та вагітність. ОКФА Одеса, 2007.
21. Хіменко М.В., Глазков І.С., Герасимова Т.В. і співав. Особливості пренатальної діагностики при високму ризику внутрішньоутробного інфікування плоду //ПАГ, 2001, 2. – С. 75–77.
22. Школьнік О.С., Каченюк Ю.А., Самохвалова А.В. Роль пренатальної діагностики в профілактиці вродженої патології плода у жінок з ризиком тератогенного діявства TORCH-інфекції //Здоровье женщины, 2002, 2. – С. 8–10.
23. Титченко Л.И., Ефимушкина О.А., Витушко С.А. Сравнительная оценка гормональной функции фетоплацентарного комплекса у беременных с заболеванием щитовидной железы //Рос. вестн. акуш.-гинек., 2007, том 7, 5. – С. 13–16.
24. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Сичинова Л.Г. и др. //Акушерство. – М., 2008.
25. Тютюник В.Л., Бурлев В.А., Зайцева З.С. Морфофункциональное состояние системы мать-плацента-плод при плацентарной недостаточности и инфекции //Акуш. и гинек., 2003, 6. – С. 11–16.
26. Приказ Минздрава Украины за № 641/84 от 31.12.2003 г. «Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні».
27. Діагностика та лікування плацентарної недостатності. – К., 2004.

28. Salafia C.M. Placental pathology of fetal growth restriction //Clin. Obstet. Gynecol., 1997; 40: 740–749.
29. Медведев М.В. Клиническое руководство по УЗИ. – Москва.
30. Трифонова Е.А., Габидулина Т.В., Агаркова Т.А., Габитова Н.А., Степанов В.А. Гомоцистин, полиморфизм гена MTHFR и осложнения беременности //Акуш. и гинек., 2011, 2. – С. 8–15.
31. Murakami S., Matsubara N., Saitoh M. et al. The relation between plasma homocysteine concentration and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in pregnant women // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2001. – Vol. 27, № 6. – P. 349–352.
32. Jддskeldinen E., Keski-Nisula L., Toivonen S. et al. MTHFR C677T polymorphism is not associated with placental abruption or preeclampsia in Finnish women // Hypertens. Pregnancy. – 2006. – Vol. 25, № 2. – P. 73–80.
33. Nurk E., Tell G.S., Refsum H. et al. Associations between maternal methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and adverse outcomes of pregnancy: the Hordaland Homocysteine Study // Am. J. Med. – 2004. – Vol. 117, № 1. – P. 26–31.
34. Stonek F., Hafner E., Philipp K. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and pregnancy complications // Obstet. and Gynecol. – 2007. – Vol. 110, № 2, Pt 1. – P. 363–368.
35. Шаманова М.Б., Гоголевска И.К., Лебедева И.Г. и др. Роль мутаций в генах РП, ГУ и МТНПК у пациенток с привычным невынашиванием // Пробл. репрод. – 2009. – № 1. – С. 104–107.
36. Gershoni-Baruch R., Dagan E., Israeli D. et al. Association of the C677T polymorphism in the MTHFR gene with breast and/or ovarian cancer risk in Jewish women // Eur. J. Cancer. – 2000. Gynecol. – Vol. 36, № 18. – P. 2313–2316.
37. Callejo'n G., Mayor-Olea A., Jimenez A.J. Genotypes of the C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene as a cause of human spontaneous embryo loss // Hum. Reprod. – 2007. – Vol. 22, № 12. – P. 3249–3254.
38. Bae J., Shin S.J., Cha S.H. et al. Prevalent genotypes of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T and A1298C) in spontaneously aborted embryos // Fertil. and Steril. – 2007. – Vol. 87. – P. 351–355.
39. Назаренко М.С., Пузырев В.П., Лебедев И.Н. Частоты полиморфизмов C677T и Ф1298С гена метилентетра-гидрофолатредуктазы на раннем этапе индивидуального развития человека // Генетика. – 2006. – Т. 42, № 5. – С. 711–717.
40. Ananth C.V., Peltier M.R., De Marco C. et al. Associations between 2 polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and placental abruption // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 197, № 4. – P. 385.
41. Van der Molen E.F., Arends G.E., Nelen W.L. et al. A common mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene as a new risk factor for placental vasculopathy // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 182, № 5. – P. 1258–1263.
42. Линде В.А., Погорелова Т.Н., Друккер Н.А., Крункер И.И., Гунько О.О. Роль аргининового дисбаланса в развитии плацентарной недостаточности // Акуш. и гинек., 2011, 4. – С. 26–30.
43. Айламазян Е.К. Акушерство. – СПб: Спец. Литература, 2007.
44. Краснопольский В.И., Новикова С.В., Савельев С.В., Баринава И.В. Определение роли коллагена в формировании плацентарной недостаточности. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – Том 7. – № 5. – С. 17–23.
45. Kumazaki K, Nakayama M, Suehara N, Wada Y. Expression of vascular endothelial growth factor, placental growth factor, and their receptors Fit-1 and KDR in human placenta under pathologic conditions. Hum Pathol. 2002 Nov; 33 (11):1069–77.
46. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. Sophie Messenger, Emmanouella E. Chatzidaki, Dan Ma, Alan G. Hendrick, Dirk Zahn, John Dixon, Rosemary R. Thresher, Isabelle Malinge, Didier Lomet, Mark B. L. Carlton, William H. Colledge, Alain Caraty and Samuel A. J. R. Aparicio. 2005, The National Academy of Sciences.

## НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

### АНАЛИЗ КРОВИ ПОЗВОЛИТ ОПРЕДЕЛИТЬ ПОЛ БУДУЩЕГО РЕБЕНКА УЖЕ НА ПЯТОЙ НЕДЕЛЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Разработан неинвазивный метод выявления пола плода в возрасте всего пяти недель.

Знать заранее пол ребёнка очень важно, если мать — носитель гена X-хромосомы, который может вызвать такое заболевание, как мышечная дистрофия. В этом случае зародыш женского пола может либо быть свободным от гена, либо унаследовать его, а мужской эмбрион, увы, родится с недугом с 50-процентной вероятностью. При обнаружении этого гена у матери родители вольны выбрать прерывание беременности или дальнейшее, инвазивное тестирование с небольшим риском выкидыша.

В Великобритании, к примеру, такое тестирование проводится на 11-й неделе беременности. В противном случае женщине приходится ждать, пока определить пол будущего младенца можно будет с помощью ультразвукового исследования. Попытки анализа ДНК плода в крови матери на маркеры Y-хромосомы, которой обладают только мужчины, могут дать неточные результаты при отсутствии ДНК-материала в нужном объёме.

Для решения этой проблемы Хён Ми Рю и его коллеги из сеульской Больницы и Центра женского здоровья Чейль (Южная Корея) изучили изменения в гене PDE9A, которые

происходят в крови беременной женщины. Исследователи собрали достаточное количество информации об этих трансформациях и научились точно определять, есть ли в крови будущей мамы необходимый объём ДНК-материала плода и насколько можно верить тесту на Y-хромосому.

В итоге у 203 женщин, принявших участие в эксперименте, удалось безошибочно идентифицировать пол будущего ребёнка уже на пятой неделе беременности.

Результаты исследования опубликованы в издании FASEB Journal. Подготовлено по материалам NewScientist.

<http://science.compulenta.ru>