ФГОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет

Медицинский факультет

Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии

#### Допускается к защите

Заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_* Ниаури Д.А.

 *(Подпись)*

*«\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_\_г*

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

##### НА ТЕМУ: Морфофункциональные параллели при плацентарной недостаточности

Выполнил студент

605 группы

Шувалов Михаил Витальевич

Научный руководитель:

д.м.н. проф. Павлова Наталия Григорьевна

Санкт-Петербург

2016 год

Оглавление

[ВВЕДЕНИЕ 4](#_Toc450845904)

[Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 8](#_Toc450845905)

[1.1. Синдром плацентарной недостаточности. Определение понятия и классификации. Методы диагностики. 8](#_Toc450845906)

[1.2. Плацентарный фактор роста. Диагностическая ценность при синдроме плацентарной недостаточности. 16](#_Toc450845907)

[Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 22](#_Toc450845908)

[Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 26](#_Toc450845909)

[3.1.Клиническая характеристика обследованных беременных 26](#_Toc450845910)

[3.2. Результаты иммуногистохимического исследования экспрессии PlGF в ткани плаценты пациенток основной группы и группы сравнения. 33](#_Toc450845911)

[ЗАКЛЮЧЕНИЕ 39](#_Toc450845912)

[ВЫВОДЫ 43](#_Toc450845913)

[СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 45](#_Toc450845914)

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертензия

АП – артерии пуповины

ДАД – диастолическое артериальное давление

ЗВРП – задержка внутриутробного развития плода

ИР – индекс резистентности

МА – маточные артерии

ОКС – острый коронарный синдром

CAД – систолическое артериальное давление

СДО – систоло-диастолическое отношение

ПН – плацентарная недостаточность

СRP – ц-реактивный белок

PlGF – плацентарный фактор роста

sFlt-1 – растворимая ФМС-подобная тирозинкиназа-1

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

VEGFR – рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста

# ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.**

В России плацентарная недостаточность отягощает течение до 17% беременностей, являясь самым распространенным синдромом в акушерстве [28]. Многолетние наблюдения отечественных и зарубежных исследователей за развитием детей, рожденных с ЗВРП разной степени тяжести, показали, что данная патология обуславливает не только резкое увеличение перинатальной смертности, но и многочисленные морфофункциональные изменения в организме ребенка, приводящие к неблагоприятным последствиям в дальнейшей его жизни [3,7,19,38]. Существует теория «альфы и омеги», согласно которой перенесенные плодом патологические приспособительные реакции, наблюдающиеся на фоне эпизодов внутриутробной гипоксии, могут приводить к различным заболеваниям в постнатальной жизни. Тяжелая ПН может приводить к нарушениям физических и умственных способностей, а также повышенной соматической и инфекционной заболеваемости новорожденных и детей на первом году жизни, являясь в дальнейшем причиной развития таких заболеваний, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, а также метаболического синдрома [21]. По-прежнему остается актуальной социально значимой проблема высокой неврологической заболеваемости у детей, родившихся у женщин, беременность которых осложнилась плацентарной недостаточностью. Согласно данным некоторых авторов, плацентарная недостаточность служит причиной 20% перинатальных потерь [12,19]. Немаловажной остается проблема несвоевременного выявления данного синдрома. Так, при анализе общепринятых функциональных тестов было выявлено, что они высоко информативны только при тяжелых формах ПН. Ранняя диагностика ПН по результатам ультразвуковой фето- и плацентометрии составляет 55% от общего числа выявленных случаев ПН; по результатам кардиотокографии и допплерометрии сосудов функциональной системы «мать-плацента-плод» – 43%. Информативность последних повышается при значительном повреждении плаценты до 87% по данным КТГ и до 83% по данным допплерометрии [12].

В настоящее время, согласно критериям живорождения и мертворождения принятым ВОЗ, преждевременные роды учитывают с 22 недель гестации [27], что неизбежно сказалось на постнатальных исходах. Возросла перинатальная заболеваемость, прежде всего неврологическая, особенно у детей, рожденных от 22 до 25 недели беременности [40]. Важно отметить, что при пролонгировании беременности с 25 недель на каждую неделю вероятность благоприятного прогноза для ребенка увеличивается на 48% по сравнению с таковой при родоразрешении на предыдущей неделе [25] . Именно поэтому необходимо исследовать и внедрять в повседневную практику врача акушера-гинеколога диагностические методы, способные с высокой достоверностью подтвердить или опровергнуть факт критического состояния внутриутробного плода, для принятия верного решения о досрочном родоразрешении, либо о пролонгировании беременности.

Известно, что нарушения развития ворсин хориона наблюдаются при снижении концентрации в крови матери плацентарного фактора роста (PlGF), являющегося представителем семейства сосудистых эндотелиальных факторов роста [34,39,42]. Так было установлено, что у беременных, имеющих плодов с гипотрофией, концентрация PlGF в крови на протяжении второй половины беременности ниже, чем у беременных, имеющих нормотрофных плодов [16] . Кроме того, есть данные о том, что тяжесть гипотрофии новорожденных обратно зависит от концентрации PlGF в крови беременных [16,20]. При этом, в литературе отсутствуют данные об экспрессии PlGF в плаценте при физиологической и осложненной плацентарной недостаточностью беременности.

Таким образом, комплексная оценка функционального состояния плода должна быть дополнена такими диагностическими исследованиями, которые будут отражать морфологическое состояние плаценты и свидетельствовать о критическом его нарушении. Выявление таких морфофункциональных маркеров, одним из которых может быть PlGF, позволит предпринять своевременное родоразрешение, достигнув максимально возможной зрелости плода.

**Цель и задачи исследования.**

Цель исследования – определить в III триместре беременности уровни экспрессии PlGF в плаценте при физиологической беременности и осложненной плацентарной недостаточностью, сопоставить их значения с допплерометрическими показателями плацентарного кровотока.

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить особенности соматического анамнеза у пациенток, беременность которых осложнилась гемодинамическими нарушениями плацентарного кровообращения и ЗВРП.

2. Изучить особенности течения настоящей беременности у пациенток, беременность которых осложнилась гемодинамическими нарушениями плацентарного кровообращения и ЗВРП.

3. Определить показатели экспрессии плацентарного фактора роста в плацентах, полученных после срочных родов при физиологической беременности и при беременности осложненной гемодинамическими нарушениями плацентарного кровообращения и ЗВРП.

4. Сопоставить допплерометрические параметры кровотока в магистральных артериях функциональной системы мать-плацента-плод и показатели экспрессии плацентарного фактора роста в ткани плаценты.

**Новизна исследования**

Впервые установлены референсные значения относительной площади и яркости экспрессии PlGF в центральной части плацент, полученных в 37-40 недель у женщин при физиологически протекающей беременности.

Впервые было установлено, что гемодинамически значимые расстройства плацентарного кровообращения в артериях пуповины в 30-36 недель и маточных артериях в 30-33 недели, развивающиеся при ПН, сопровождающейся ЗВРП, обратно зависят от относительной площади экспрессии PlGF в центре плацент.

**Практическая значимость.**

Выявленные корреляционные связи параметров сосудистой резистентности в магистральных артериях функциональной системы мать-плацента-плод и относительной площадью экспрессии PlGF в центральной части плацент позволят неинвазивным методом количественно оценивать степень морфологических расстройств плацентарного ангиогенеза.

**Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

**1.1. Синдром плацентарной недостаточности. Определение понятия и классификации. Методы диагностики.**

При физиологической беременности развитие плода происходит благодаря постоянной координации функций организмов матери и плода, формирующих единую функциональную систему мать-плацента-плод. Это пример уникальной функциональной системы [3,15,30]. Ее основная особенность состоит в сложных процессах взаимной адаптации матери и плода, направленных на достижение общей конечной цели, заключающейся в рождении потомства. Своеобразие данной функциональной системы заключается в том, что один из ее элементов - плод - включается в ее деятельность на том этапе, когда его рецепторные, регуляторные и исполнительные механизмы еще не сформированы окончательно. Полноценная реализация генетического потенциала развития плода возможна лишь при полноценно сформированной его связи с матерью [5,6] .

Функциональная система мать-плацента-плод преобразуется в течение беременности. Она не только обеспечивает обменные процессы между материнским и плодовым организмами, но и активно участвует в процессах их регуляции, в частности, в поддержании адекватного снабжения кислородом, как самого плода, так и организма матери при различных физиологических состояниях [6].

Согласно Н. Л. Гармашевой и Н. Н. Константиновой (1985), ПН - это синдром, обусловленный морфо-функциональными изменениями в плаценте и представляющий собой результат сложной реакции фетоплацентарной системы на различные патологические состояния материнского организма [6].

По определению Н.Г.Павловой (2007), ПН – синдром, имеющий мультифакториальную этиологию, который обусловлен морфо-функциональными изменениями в плаценте, приводящими к нарушению темпов роста и развития плода [26].

ПН и ЗВРП являются наиболее распространенными осложнениями беременности, в России частота этого синдрома составляет до 17% [29,31]. Встречаемость ПН по данным разных авторов при невынашивании составляет 50-77%, при гестозе – в 32%, при наличии экстрагенитальной патологии – в 25 - 45%, а у беременных, перенесших или имеющих урогенитальную инфекцию – до 60% случаев. [26,38].

По клиническому течению различают острую и хроническую ПН. В развитии острой ПН главную роль играет быстрое развитие критических нарушений маточно-плацентарного кровообращения. Это приводит к значительному расстройству циркуляции в плаценте, создаются предпосылки к появлению обширных инфарктов. Одним из грозных осложнений данных процессов является преждевременная отслойка плаценты, в результате которой возникает высокая вероятность гибели плода. [37].

В развитии хронической плацентарной недостаточности основное значение имеет постепенное ухудшение кровоснабжения ворсинчатого трофобласта в результате снижения компенсаторно-приспособительных процессов плаценты в ответ на различные патологические состояния, такие как гестоз, гипертоническая болезнь воспалительные заболевания, генетическая патология, аномалии строения материнского организма, или же при заболеваниях плода. [2, 26].

Условно различают первичную и вторичную ПН. Первичная ПН возникает до 16 недели беременности вследствие нарушения процессов имплантации и плацентации. Вторичная ПН развивается на фоне сформировавшейся плаценты (после 16 недели беременности) под влиянием экзогенных факторов [7].

 В связи с многочисленностью, разнообразием и неоднозначностью действия причинных факторов, способных инициировать развитие ПН, их принято обозначать как факторы риска, которые разделяют на группы:

1. социально-бытовые;
2. экстрагенитальные;
3. гинекологические;
4. акушерские.

 К социально-бытовым факторам относят возраст матери (старше 30 и младше 18 лет), тяжелый физический труд, психоэмоциональные нагрузки, наличие профессиональных вредностей, а также вредные привычки - курение, употребление алкоголя или наркотических средств. К экстрагенитальным факторам риска развития ПН относят заболевания сердечно-сосудистой системы (АГ различного генеза, пороки сердца с недостаточностью кровообращения, нейроциркуляторную дистонию и др.), заболевания почек (хронический гломеруло- и пиелонефрит), болезни системы крови и дыхательной системы. Гинекологическими факторами риска ПН являются аномалии развития полового аппарата, миома матки, нарушения менструальной функции, бесплодие, невынашивание в анамнезе. К акушерским осложнениям беременности, способствующим развитию ПН относят аномалии расположения и прикрепления плаценты, угрозу прерывания беременности, гестоз, многоплодие [2,3]. Врожденная и наследственная патология у матери, воздействие ионизирующего излучения также повышают риск развития ПН [32].

ПН может сопровождаться наличием гипотрофии плода, которая может быть симметричной и асимметричной формы. Выявление гипотрофии плода осуществляется по фетометрическим параметрам и предполагаемой массе плода, путем соотнесения результатов полученных измерений с процентильными нормативными таблицами [23]. Симметричной формой гипотрофии плода считают уменьшение всех фетометрических размеров плода по отношению к 10-му процентилю для данного срока беременности. Асимметричная форма устанавливается при уменьшении только размеров живота плода по отношению к 10-му процентилю для данного срока беременности, при этом остальные размеры находятся в пределах физиологической нормы [26].

Кроме того, существуют различные классификации ПН по степени нарушений гемодинамики в функциональной системе мать-плацента-плод. В ФГБНУ НИИАГиР имени Д. О. Отта используется классификация, в соответствии с которой: I степень – нарушение маточно-плацентарного или плодово-плацентарного кровотока; II степень – нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока; III степень – централизация плодово-плацентарного кровотока, нарушение маточного кровотока; IV степень – критические нарушения плодово-плацентарного кровотока (нулевой или реверсивный диастолический кровоток в артерии пуповины и/или аорте плода) [26]. При регистрации нарушений кровотока в артериальном русле маточного и плодового кровотоков исследуют венозный кровоток у плода (в вене пуповины и в венозном протоке). Наличие пульсации в вене пуповины после 16 недель беременности, отсутствие ортоградного кровотока во все фазы сердечного цикла в венозном протоке плода указывают на сердечно-сосудистую декомпенсацию и нарушение оксигенации важных органов плода [26,39].

Несмотря на обилие информации о плацентарной недостаточности, некоторые вопросы патогенеза, диагностики и выбора оптимальной акушерской тактики для улучшения перинатальных исходов, до настоящего времени остаются без четкого ответа. В течение многих лет менялись, совершенствовались диагностические методы выявления и оценки степени тяжести ПН. Они разделяются на клинические и инструментальные.

К клиническим методам относится физикальное обследование, измерение высоты стояния дна и окружности матки с последующей оценкой предполагаемой массы плода. Известно, что если разность численного значения срока беременности и высоты стояния дна матки, выраженной в сантиметрах, более 3, то можно говорить о наличии гипотрофии плода. Данный критерий позволяет выявить около половины беременностей, осложненных гипотрофией плода [2,26].

В настоящее время основным, наиболее информативными инструментальным методом диагностики ПН при беременности является ультразвуковая фетометрия и допплерометрия кровотока в магистральных сосудах функциональной системы мать-плацента-плод. По ряду показателей (индекс резистентности, пульсационный индекс, систоло-диастолическое отношение) в магистральных сосудах системы мать-плацента-плод можно достаточно достоверно производить оценку состояния плацентарного кровообращения и его адекватности. При этом, на фоне незначительных нарушений плацентарного кровообращения в ряде случаев наблюдается гипердиагностика наличия синдрома, обусловленная функциональными нарушениями кровотока, часто из-за гипотензивного синдрома матери. Морфологические исследования, проводимые у подобных пациенток, как правило, не выявляют признаков ПН, либо обнаруживают ее компенсированную форму [15,16,23].

Главной задачей ультразвуковой фетометрии служит выявление темпов роста плода. Именно поэтому, данный вид исследования рекомендуется проводить в динамике, при этом оптимальный интервал между исследованиями, составляет не менее двух недель [26].

На первых этапах внедрения допплерометрические исследования проводились в магистральных артериях функциональной системы мать-плацента-плод. Наиболее изучены артерии пуповины, средняя мозговая артерия и аорта плода, маточные артерии матери. Поскольку резистентность артериальных сосудов плодово-плацентарной циркуляции отражает характер оттока крови от тела плода, допплерометрические исследования в дальнейшем были направлены на изучение системы венозной циркуляции плода. [25].

При наличии критических значений кровотока в артериях плодово-пацентарной циркуляции исследуют венозное кровообращение плода. По данным А.А. Полянина и И.Ю. Когана (2002) при плацентарной недостаточности и внутриутробной задержке развития плода значительно меняется гемодинамика в венозном протоке, при чем наибольшие отклонения показателей движения крови в данном сосуде у плодов с ЗВРП наблюдаются до 36 недели беременности.

Как известно, сопротивление току крови от тела плода по артериям пуповины (основным исследуемым при допплерометрии сосудам плодово-плацентарной циркуляции) косвенно отражает внутриплацентарное сопротивление, поскольку сосуды плаценты являются единственным периферическим звеном для артерии пуповины. С внедрением в клиническую практику современных ультразвуковых приборов, имеющих функцию трехмерной реконструкции плацентарного русла, появилась возможность проводить анализ кровотока непосредственно во внутриплацентарных сосудах [47].

В комплексном исследовании, проведенном у пациенток в динамике второй половины беременности, включавшем допплеровское исследование внутриплацентарного кровотока при объемной реконструкции изображения в центральной, двух парацентральных и двух периферических зонах плацент с расчетом в них индекса вакуляризации (VI), потокового индекса (FI) и васкуляризационно-потокового (VFI), были выявлены особенности, характеризующие развитие плацентарной недостаточности [13]. Было обнаружено, что при синдроме ПН показатели кровотока в центральной, парацентральной, краевой областях плаценты не различаются, в отличие от таковых при беременности, неотягощенной ПН, когда в центральной части плаценты кровоток усилен. Кроме того, значение FI в центральном участке плаценты в III триместре беременности является критерием развития ПН [13].

Окончательное представление о наличии и характере ПН формируется после получения результатов морфологического исследования плаценты, отражающих особенности ее развития. Рядом исследователей было доказано, что при синдроме ПН компенсаторно-приспособительные реакции на гистологическом уровне заключаются в возникновении крупных синцитиальных узлов и гиперплазии капилляров с утолщением синцитиокапиллярных мембран, т.е. повышенной васкуляризации терминальных ворсинок. Авторы отмечают, что в 57% хроническая компенсированная недостаточность сопровождается острым нарушением кровообращения [19]. Инволютивно-дистрофические изменения выражены слабо и представлены в основном отложениями фибриноида и кальция преимущественно в периферических отделах плаценты. К особенностям наблюдений исследователи относят поражение сосудистого русла с выраженными деструктивными изменениями и фиброзом ворсинок, что с увеличением срока гестации приводит к снижению васкуляризации фиброзированных ворсинок. Имеет место несоответствие зрелости плаценты сроку беременности с нарушением созревания ворсинок хориона преимущественно по диссоциированному типу. В отдельных участках плаценты синцитиальные узлы петрифицируются. Наряду с этим компенсаторно-приспособительные реакции выражены в достаточной степени за счёт пролиферативной активности синцитиотрофобласта с образованием крупных и средних синцитиальных узлов.

Согласно данным Т.Л. Смирновой и соавт. (2009), при окраске препаратов плацент родильниц с верифицированным синдромом ПН гематоксилин - эозином выявляется выраженный фиброз стромы стволовых, промежуточных, якорных ворсин, а также наличие многочисленных мелких ворсин, в том числе с дистрофическими и некробиотическими изменениями, слабая васкуляризация ворсин, малая протяженность синцитиокапиллярных мембран [32]. В межворсинчатом пространстве и в участках повреждения эндотелия откладывается фибрин, липиды. Следствием этого является повышение резистентности сосудов, на фоне которой снижается маточно-плацентарный и плодово-плацентарный кровоток. Данные изменения в плаценте авторы характеризуют как пусковые в развитии нарушений плодово-плацентарного кровообращения, развитии гестоза и ЗВРП [32].

Важным остается факт существования определенных трудностей диагностики ПН. При анализе общепринятых функциональных тестов было выявлено, что они высоко информативны только при тяжелых формах ПН и ЗВРП. Диагностика ПН при ультразвуковой фето- и плацентометрии составляет 55%, при кардиотокографии и допплерометрии сосудов системы мать-плацента-плод – 43%, а информативность этих тестов повышается при выраженной патологии до 87% при ультразвуковой фето- и плацентометрии и 83% при при кардиотокографии и допплерометрии сосудов системы мать-плацента-плод. [12]. В связи с этим, в структуре перинатальных потерь процент нераспознанных случаев ЗВРП до сих пор остается достаточно высоким: 20% по России и 10% в странах Европы [20; 46].

Используемые методы оценки функционального состояния плода и всей функциональной системы мать-плацента-плод в целом отражают различные аспекты ее функционирования, в связи с чем, должны применяться в комплексе, с учетом того, что информативность их при различных состояниях не всегда одинакова. Параллельное использование нескольких разнонаправленных методов диагностики состояния плацентарной системы, в т.ч. лабораторных, дает возможность своевременно выявить ПН и ЗВРП. Таким образом, актуальность проблемы плацентарной дисфункции объясняется тем, что выраженная степень ПН, особенно сопровождающаяся ЗВРП, является основанием для досрочного, нередко экстренного родоразрешения. В этом случае адекватная оценка степени тяжести нарушений в системе мать-плацента-плод дает возможность правильно решить вопрос о сроках родоразрешения, позволяющих получить жизнеспособное потомство без признаков некорригированной, прежде всего, неврологической патологии.

## 1.2. Плацентарный фактор роста. Диагностическая ценность при синдроме плацентарной недостаточности.

В последнее время в мировой литературе особое значение для развития сосудистой сети плаценты и ее нормального функционирования отводится факторам, стимулирующим пролиферацию эндотелиальных клеток.

PlGF является представителем семейства сосудистых эндотелиальных факторов роста, наряду с VEGF и фактором роста фибробластов. На сегодняшний день PlGF достаточно хорошо изучен. Он является гликозилированным гомодимером [49,50,51]. Было установлено, что ген, кодирующий синтез данного фактора, находится на длинном плече четырнадцатой хромосомы [49]. PlGF обладает общими с другими представителями своего семейства рецепторами: VEGFR‑1 и VEGFR‑2. PlGF вырабатывается трофобластом, а именно источниками этого вещества в плаценте могут быть как сами эндотелиальные клетки, так и плацентарные макрофаги [46]. PlGF обладает выраженным ангиогенным потенциалом, в частности, во время эмбриогенеза [8,15]. Реализация биологического эффекта PlGF происходит посредством активации вышеуказанных рецепторов в сосудистой стенке, вследствие чего происходит стимуляция процессов васкуло- и ангиогенеза. Снижение концентрации PlGF в ткани трофобласта неизбежно приводит к нарушениям в ходе развития ворсин хориона, снижается доставка кислорода и питательных веществ к плоду, закладываются условия для развития ЗВРП [49]. В кровоток матери PlGF поступает путем активного транспорта из цитотрофобласта, наряду с многочисленными пептидами и гормонами, секретируемыми цито- и синтициотрофобластом [44].

Диагностическая ценность применения данного маркера не ограничивается областью акушерства. Так, например, в литературе есть сведения, характеризующие PlGF как специфический маркер сосудистого поражения миокарда и чувствительный маркер повторных ишемических событий у большого числа больных при остром коронарном синдроме [36,51].

  В исследовании диагностического значения PlGF у больных ишемической болезнью сердца М. В. Туликов, О. П. Шевченко и соавт. (2013) пришли к выводу, что уровни PlGF при ОКС были значимо выше, чем при стабильной стенокардии напряжения и у здоровых лиц. Авторы заключили, что повышенный уровень PlGF может рассматриваться в качестве диагностического маркера ОКС, в том числе при отсутствии повышения уровней сердечных тропонинов [36].

При оценке экспериментальных методов изучения портальной гипертензии у больных циррозом Д.В. Гарбузенко (2011) отмечает, что в сохранении гемодинамических нарушений при портальной гипертензии важное значение придается перестройке сосудистого русла с развитием коллатеральной циркуляции и спланхнической неоваскуляризации, что автор связывает с активацией ангиогенеза. При этом среди основных его медиаторов рассматриваются тромбоцитарный фактор роста, VEGF и PlGF [4].

Следует подчеркнуть, что нарушения плацентарного васкуло- и ангиогенеза оказывают патологическое действие не только на организм плода посредством формирования ПН, но и на организм матери, поскольку система мать-плацента-плод является функционально единой, интегрированной системой, что было доказано еще П.К. Анохиным (1970) и его последователями [1]. В связи с этим возникают предпосылки расценивать PlGF как маркер при некоторых гестационных заболеваниях матери, таких каких, например, как гестоз любой степени тяжести, преэклампсия, эклампсия и артериальная гипертензия беременных.

В литературных источниках высказываются предположения о том, что преэклампсия возникает в результате аномального развития сосудов плаценты [16]. Ранее преэклампсия определялась как повышение САД более 140 мм рт.ст. и ДАД более 90 мм рт.ст, а протеинурия может быть диагностирована при концентрации белка выше 100 мг/дл в случайных образцах мочи, собранных в интервале 4 ч, или выше 0,3 г белка и более в анализе суточной мочи [16]. Процессы, ведущие к преэклампсии, начинаются в I триместре, однако клинические симптомы заболевания у матери не появляются до II или III триместра беременности. Процесс аномального развития плаценты протекает бессимптомно. Тем не менее, он сопровождается выделением различных макромолекул в кровоток матери, потенциально способных выступать в качестве биомаркеров патологии. С целью поиска высокочувствительных и специфичных маркеров преэклампсии было проведено множество исследований широкого спектра биологических соединений в сыворотке крови, так или иначе связанных с повреждением эндотелия, окислительным стрессом, изменением липидного и углеводного обмена, воспалением и аномальными иммунными реакциями. В результате этих исследований установлено, что высокочувствительными и специфичными прогностическими показателями преэклампсии являются маркеры ангиогенеза: PlGF и sFlt-1, являющаяся вариантом рецептора фактора роста эндотелия сосудов [46,49,51]. Согласно опубликованным данным, уменьшение концентрации PlGF и увеличение концентрации sFlt-1 регистрируются за несколько недель до появления клинических симптомов преэклампсии и могут служить скрининговыми тестами уже в конце I триместра беременности [16]. Таким образом, обнаружение изменений в соотношении уровня PlGF и sFlt-1в течение беременности может сыграть важную вспомогательную роль для подтверждения диагноза преэклампсии (чувствительность тестов 89%, специфичность 97%) [16]. В связи с этим разрабатываются референсные пределы концентраций fms-подобной тирозинкиназы-1 и PlGF, а также значений их отношения в I и II триместрах физиологической беременности с целью ранней диагностики угрозы развития преэклампсии [16,27].

При хронической артериальной гипертензии ангиогенные факторы мало изучены, в литературе встречаются разноречивые и единичные сведения об особенностях ангиогенного статуса у данной категории пациенток. Важно отметить, что патогенез АГ у беременных с преэклампсией и гипертонической болезнью разный. В случае преэклампсии - это генерализованный вазоспазм и гиповолемия, которые возникают вследствие нарушения инвазии трофобласта в спиральные артерии матки. Эти изменения приводят к снижению перфузии плаценты, почек, печени и головного мозга [16]. Вазоспазм, увеличение проницаемости сосудов и активация коагуляционной системы приводят к дисфункции эндотелия, которая объясняет многие клинические проявления у беременных с преэклампсией, в том числе и подъем АД. В случае гипертонической болезни – это нарушение нейрогуморальной регуляции АД, вызванное различными этиологическими факторами [2]. Доступные на сегодняшний день методы зачастую неэффективны в дифференциальной диагностике хронической артериальной гипертонии и преэклампсии, поэтому изучение роли факторов роста в дифференциации гипертензивных состояний беременных является перспективным и важным направлением современного акушерства.

Однако наибольшая ценность маркера васкуло- и ангиогенеза заключается в возможности выявления патогенетически обоснованных закономерностей при синдроме ПН, в частности, наличие низкого уровня экспрессии PlGF пагубно сказывается на процессе анатомического формирования плаценты, нарушение процессов ангиогенеза плаценты в свою очередь обуславливает неполноценность ее компенсаторных возможностей. С увеличением срока гестации нарушения функции плаценты становятся более выраженными, поскольку увеличиваются запросы на получение необходимых нутриентов и кислорода плодом. По данным R. Romero (2008) возникающая при ПН гипоксия может регулировать экспрессию PlGF в плацентарной ткани, увеличивая продукцию рецептора sFlt-1, который может конкурентно связывать свободно циркулирующие проангиогенные факторы VEGF и PlGF и еще больше усугублять дисбаланс в сторону антиангиогенного состояния. Было доказано, что у беременных, имеющих ЗВРП III степени уровень PlGF в крови достоверно ниже по сравнению с беременными, имеющими ЗВРП II и I степени [17]. При этом уровень PlGF в крови достоверно ниже у беременных, имеющих ЗВРП II степени по сравнению с беременными, имеющими ЗВРП I степени [17]. У беременных, имеющих ЗВРП II и III степени, уровень PlGF в крови достоверно ниже по сравнению со здоровыми. У беременных, имеющих ЗВРП I степени, уровень PlGF в крови достоверно не отличается от женщин с физиологически протекающей беременностью, но имеет тенденцию к снижению [17]. Снижение уровня PlGF в крови у пациенток с синдромом ПН обусловлено уменьшением объема нормально функционирующей плацентарной ткани, что находит отражение в результатах плацентографии, при которой в большом проценте случаев диагностируется гипоплазия плацент и уменьшение их площади. Это было подтверждено морфологическими исследованиями плацент, при которых была выявлена высокая встречаемость гипоплазии плацент с уменьшением значения плодово-плацентарного коэффициента [11].

Таким образом, выявление концентрации PLGF в сыворотке крови либо в ткани плаценты используется в диагностике различных состояний и заболеваний. Объединяя данные мировой литературы, можно утверждать, что основополагающими процессами физиологического течения беременности являются васкуло- и ангиогенез. Выявленные изменения концентрации в сыворотке крови беременных PlGF могут быть использованы в качестве ранних предикторов акушерских осложнений, что определенно может оказать помощь в выборе срока и способа родоразрешения. В случае снижения показателя ниже 350 пкг/мл в 28-32 недели для оптимизации перинатальных исходов рациональным представляется планирование программированного родоразрешения или кесарева сечения [27].

В литературе отсутствуют данные о показателях экспрессии PlGF в ткани плаценты, как при физиологической беременности, так и при беременности, осложненной плацентарной недостаточностью. Особенный интерес представляет возможность выявления зависимостей значений допплерометрических показателей в функциональной системе мать-плацента-плод от уровней экспрессии PlGF в плаценте, учитывая наличие сведений о достоверных различиях концентраций PlGF в крови матери при различных степенях ЗВРП плода.

# Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 51 женщина в третьем триместре беременности. Группу сравнения составили 11 относительно здоровых женщин, находящихся под наблюдением врачей научно-поликлинического отделения ФГБНУ НИИ АГиР имени Д.О. Отта. Критериями включения в группу сравнения явились: одноплодная беременность, физиологическое течение беременности и срочных родов. Критерии исключения из группы сравнения: плацентарная недостаточность, тяжелые акушерские и экстрагенитальные заболевания.

Основную группу составили 40 пациенток, беременность которых осложнилась гипотрофией плода с наличием или без гемодинамических нарушений плацентарного кровообращения. Все беременные основной группы находились на стационарном лечении в дородовых отделениях НИИ АГиР имени Д.О. Отта. Критериями включения в основную группу явились: одноплодная беременность, наличие гипотрофии плода и новорожденного (симметричной или асимметричной формы), наличие нарушения кровотока в функциональной системе мать-плацента-плод.

При обследовании пациенток в III триместре беременности применяли клинические, визуальные (ультазвуковые) и морфологические методы исследования.

**Клинические методы** включали анализ анамнестических данных, при котором особое внимание уделяли наличию в анамнезе пациенток соматических заболеваний, сопровождавшихся сосудистыми расстройствами, а также данным акушерско-гинекологического анамнеза. Анализ течения настоящей беременности изучали по данным историй родов. При этом оценивали общее состояние беременных, данные объективного общесоматического и акушерского осмотра.

**Визуальные методы** включали ультразвуковую фетометрию и допплерометрию кровотока в магистральных артериях функциональной системы мать-плацента-плод. Гипотрофию плода устанавливали в тех случаях, когда фетометрические параметры (БПР, ОГ, ОЖ, ДБ) плода были ниже 10-го процентиля для данного срока беременности по таблице М.В. Медведева и Е.В. Юдиной [24]. На основании данных ультразвуковой фетометрии выделяли симметричную и асимметричную формы гипотрофии плода. Симметричной формой гипотрофии плода считали уменьшение всех фетометрических размеров плода по отношению к 10-му процентилю для данного срока беременности. Асимметричная форма устанавливалась при уменьшении только размеров живота плода по отношению к 10-му процентилю для данного срока беременности, остальные размеры – в пределах физиологической нормы.

Допплерометрические исследования плацентарного кровотока проводили в артериях пуповины, средней мозговой артерии плода, а также в правой и левой маточных артериях беременной [24]. Для оценки кровотока применяли качественный анализ полученных кривых скоростей кровотока (КСК). Такой анализ позволяет нивелировать влияние угла инсонации на полученные результаты [24,26]. При выполнении качественного анализа КСК вычисляли следующие показатели: систоло-диастолическое отношение (СДО) и индекс резистентности (ИР). СДО определяли как частное от деления максимальной систолической (С) и конечной диастолической (Д) скоростей кровотока: СДО=С/Д. ИР определяли как отношение разности максимальной систолической (С) и конечной диастолической (Д) скоростей к максимальной систолической скорости (С): ИР = (С−Д)/С.

Численные значения указанных индексов вычисляли автоматически с помощью компьютера ультразвукового прибора на основании измерения максимальной систолической и конечной диастолической скоростей полученной КСК. При величине индексов сосудистого сопротивления, равных или превышающих 90-ую процентилю их нормативных значений для соответствующего срока беременности, сосудистую резистентность считали повышенной [24.]

Для определения тяжести гемодинамических нарушений в артериях функциональной системы мать-плацента-плод использовали классификацию, в соответствии с которой I степенью гемодинамических нарушений в артериях функциональной системы мать-плацента-плод считали нарушения маточно-плацентарного или плодово-плацентарного кровотока, II степенью – нарушения и маточно-плацентарного, и плодово-плацентарного кровотока; III степенью – централизацию плодово-плацентарного кровотока при нарушенном маточном кровотоке. Критическими нарушениями плодово-плацентарного кровотока считали нулевой и реверсивный диастолический кровоток в артерии пуповины.

**Морфологические методы.** После родов проводили морфологическое и иммуногистохимическое исследование плацент. Исследование экспрессии PlGF проводили методом иммуногистохимической микроскопии виллезного дерева с выявлением экспрессии PlGF в центральных участках плацент. Для иммунофлуоресцентного исследования использовали первичные моноклональные антитела к PlGF (1:100, Abcam, Великобритания). Сканирование образцов выполнялось на микроскопе Olympus BX46 (Япония). При анализе экспрессии PlGF определяли относительную площадь и среднюю яркость экспрессии PlGF. Анализ данных проводили в программе Морфология 5.2 (Видеотест).

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica v.10.0. Данные представлены в виде M±SE (средняя арифметическая ± ошибка средней арифметической). Сравнение независимых выборок осуществляли при помощи U-критерия Манна-Уитни. Непараметрический анализ корреляций между двумя количественными признаками проводили при помощи критерия корреляции Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой гипотезы принимали равным вероятности не менее 95% (p≤0,05).

Составление специальных электронных таблиц и оформление, а также статистическую обработку материала проводили на ЭВМ с помощью программного пакета «Microsoft Office 2003».

#

# Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## 3.1.Клиническая характеристика обследованных беременных

Возраст беременных группы сравнения составил 27,46±2,01 лет, основной группы 28,98±0,67 лет. Достоверных различий по возрасту пациенток группы сравнения и основной группы не выявлено (t=0,93; p>0,05).

В таблице 1 представлено распределение беременных обследованных групп по паритету.

Таблица 1

**Распределение пациенток обследованных групп по паритету**

|  |  |
| --- | --- |
| Паритет | Группы пациенток |
| основная | сравнения |
| n=40 | % | n=11 | % |
| Первобеременные  | 24 | 60,0% | 5 | 45,4% |
| Повторнобеременные первородящие  | 6 | 15,0% | 2 | 18,2% |
|  Повторнородящие  | 10 | 25,0% | 4 | 36,4% |

Как видно из таблицы 1, большинство из всех обследованных пациенток основной группы и группы сравнения (75% и 63,6%) были первородящими, больше половины пациенток основной группы − первобеременными (60%), большинство женщин группы сравнения так же были первобеременными (45,4%). Среди беременных группы сравнения процент повторнородящих (36,4%) был выше, чем среди женщин основной группы (25%).

Поскольку плацентарная недостаточность может развиваться на фоне различных экстрагенитальных заболеваний, в патогенезе которых имеются сосудистые расстройства, мы проанализировали соматический анамнез беременных обследованных групп. Встречаемость соматических заболеваний у беременных обследованных групп представлена в таблице 2.

Таблица 2

**Частота экстрагенитальной патологии у беременных обследованных групп**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  ГруппыЗаболевания | основная | сравнения |
|  | n=40 | % | n=11 | % |
| ЖКБ | 2 | 5,0 | 0 | 0 |
| Хронический пиелонефрит | 12 | 30,0 | 4 | 36,6 |
| Хронический цистит | 3 | 7,5 | 0 | 0 |
| Хронический гастрит | 4 | 10,0 | 1 | 9,1 |
| Хронический тонзиллит | 6 | 15,0 | 0 | 0 |
| ВСД | 5 | 12,5 | 0 | 0 |
| ГБ | 3 | 7,5 | 0 | 0 |
| Сахарный диабет I типа | 2 | 5,0 | 0 | 0 |
| Варикозная болезнь  | 5 | 1,5 | 0 | 0 |

Как видно из таблицы 2, как беременные основной группы, так и группы сравнения чаще страдали хроническими воспалительными заболеваниями, такими как хронический пиелонефрит (30% и 36,6% соответственно) и хронический гастрит (10% и 9,1% соответственно). Хронический тонзиллит в анамнезе встречался у 15% беременных основной группы, в отличие от беременных группы сравнения, у которых данное заболевание в анамнезе не встречалось. Важно отметить высокую заболеваемость гипертонической болезнью (7,5%), вегето-сосудистой дистонией (12,5%) и варикозной болезнью вен нижних конечностей (12,5%) среди беременных основной группы по сравнению с беременными группы сравнения, у которых приведенные выше заболевания отсутствовали.

Нами проведен анализ течения настоящей беременности у обследованных пациенток. Данные частоты акушерских осложнений представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, наиболее частым осложнением беременности у женщин как основной группы, так и группы сравнения являлся гестоз легкой степени тяжести (45,0% и 54,5% соответственно). Вторым по частоте осложнением беременности являлась угроза преждевременных родов, сопровождающаяся повышением маточного тонуса, являющегося причиной развития ПН [2,37]. В основной группе женщин данное осложнение выявлялось в 30% случаев, а у пациенток группы сравнения в 18,2%. Кроме того, у 5 (12,5%) пациенток основной группы был выявлен гестоз тяжелой степени, у которых в 2 случаях он осложнился развитием преэклампсии.

Таблица 3

**Частота акушерских осложнений беременности у пациенток обследованных групп**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ГруппаОсложнение | основная | сравнения |
| n = 40 | % | n = 11 | % |
| Угроза прерывания беременности | 12 | 30,0 | 2 | 18,2 |
| Гестоз легкой степени | 18 | 45,0 | 6 | 54,5 |
| Гестоз средней степени | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Гестоз тяжелой степени | 5 | 12,5 | 0 | 0 |
| Анемия | 9 | 22,5 | 2 | 18,2 |
| СД беременных | 9 | 22,5 | 0 | 0 |

Таким образом, у беременных основной группы акушерский анамнез и течение беременности были более отягощены по сравнению с таковыми беременных группы сравнения. Полученные данные подтверждают тот факт, что в развитии хронической плацентарной недостаточности важное значение имеют фоновые и соматические заболевания, в патогенезе которых главную роль играют сосудистые расстройства, на фоне которых развиваются акушерские осложнения, приводящие к формированию плацентарной дисфункции [42,20].

Поскольку в патогенезе плацентарной недостаточности большое значение имеют репродуктивно значимые инфекции, мы проанализировали их встречаемость у обследованных женщин (табл. 4).

Таблица 4

**Встречаемость возбудителей репродуктивно значимых заболеваний урогенитального тракта у пациенток обследованных групп**

|  |  |
| --- | --- |
| Возбудитель | Группы пациенток |
| основная | сравнения  |
| n=40 | % | n=11 | % |
| Уреаплазмы  | 3 | 7,5 | 3 | 27,3 |
| Микоплазмы  | 1 | 2,5 | 0 | 0 |
| Хламидии  | 2 | 5,0 | 1 | 9,1 |
| Герпес | 2 | 5,0 | 0 | 0 |

Самым частым возбудителем кольпитов и цервицитов у беременных обследованных групп являлась уреаплазма (7,5% в основной группе, 27,3% в группе сравнения). Вторым по встречаемости возбудителем инфекций уро-генитального тракта являлись хламидии (5% у женщин основной группы, 9% - в группе сравнения). Следует отметить, что только у пациенток основной группы был выявлен вирус герпеса как причина цервицита (5%) (см. табл. 4).

В таблице 5 представлено распределение пациенток основной группы по степеням нарушения плацентарного кровообращения в магистральных артериях. Анализ показателей допплерометрического исследования в магистральных артериях функциональной системы мать-плацента-плод у пациенток основной группы показал, что наиболее часто в момент исследования выявляли нарушения гемодинамики I степени – 45,0% (табл. 5). Однако, 27,5% женщин этой группы имели тяжелые степени нарушений плацентарного кровообращения, включая III и критические.

Таблица 5

**Распределение пациенток основной группы по степеням нарушения плацентарного кровообращения в магистральных артериях функциональной системы мать-плацента-плод**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Степени нарушений | n = 40 | % |
| нет нарушений | 6  | 15,0 |
| I степень | 18  | 45,0 |
| II cтепень | 5  | 12,5 |
| III степень | 6 | 15,0 |
| критические | 5 | 12,5 |

Далее по результатам ультразвуковой фетометрии была проанализирована форма гипотрофии (симметричная/асимметричная) у плодов пациенток основной группы [24]. При ультразвуковой фетометрии гипотрофия плода асимметричной формы была выявлена у 26 (65%) из 40 беременных основной группы, симметричной формы – у 14 (35%).

Мы проанализировали способы родоразрешения обследованных женщин. Распределение пациенток в зависимости от способа родоразрешения представлено в таблице 6.

Как видно из таблицы 6, операция кесарева сечения была произведена у 28 из 40 женщин основной группы (70,0%), а остальные 12 женщин были родоразрешены через естественные родовые пути (30,0%). В то время как абсолютное большинство беременных группы сравнения были родоразрешены через естественные родовые пути (90.9%). Одна пациентка группы сравнения была родоразрешена путем операции кесарева сечения в связи с развитием дискоординации родовой деятельности, не поддающейся медикаментозной терапии.

Таблица 6

**Распределение беременных обследованных групп по способам родоразрешения**

|  |  |
| --- | --- |
| Способ родоразрешения | Группы пациенток |
| основная  | сравнения  |
| n=40 | % | n=11 | % |
| Естественные родовые пути  | 12 | 30,0 | 10 | 90,9 |
| Кесарево сечение  | 28 | 70,0 | 1 | 9,1 |

Далее мы проанализировали массу и рост новорожденных. Все новорожденные у женщин группы сравнения были доношенными, в отличие от новорожденных женщин основной группы, среди которых доношенными были 18 из 40 (45,0%). Масса доношенных новорожденных от пациенток основной группы сравнения составила 3493,64±89,58 г, рост – 51,55±0,46 см. Масса доношенных новорожденных от пациенток основной группы составила 2771,67± 52,03г, рост – 45,30±0,68 см. Было установлено что масса и рост доношенных новорожденных матерей основной группы достоверно ниже массы и роста новорожденных матерей группы сравнения (t = 9,65, p <0,05; t=7,61, p<0,05 соответственно). Масса недоношенных новорожденных от женщин основной группы, родившихся при сроке 30-33 недель составила 1426,25±192,01г, а рост - 39,17±1,78 см; масса недоношенных новорожденных от женщин основной группы, родившихся при сроке 34-36 недель составила 2217,14±99,77 г, рост 42,32±0,79 см.

## 3.2. Результаты иммуногистохимического исследования экспрессии PlGF в ткани плаценты пациенток основной группы и группы сравнения.

На рисунках 1 и 2 представлены препараты плацент пациенток группы сравнения и основной группы, родоразрешившихся в срок. Маркер PlGF в плацентах женщин обеих групп определяется преимущественно по периферии терминальных ворсин.

**Рис. 1. PlGF в терминальных ворсинах центральной части плаценты пациентки основной группы, полученной после срочных родов. Стрелками указана экспрессия PlGF. Окраска: иммуногистохимическая реакция на PlGF.**

**Рис. 2. PlGF в терминальных ворсинах центральной части плаценты пациентки группы сравнения, полученной после срочных родов. Стрелками указана экспрессия PlGF. Окраска: иммуногистохимическая реакция на PlGF.**

Проведенный анализ результатов микроскопии плацент женщин основной группы и группы сравнения, родоразрешившихся в срок, с анализом экспрессии PlGF в центральных участках не выявил достоверных различий показателей относительной площади и яркости экспрессии между ними. Результаты этого анализа представлены в таблице 7.

Таблица 7

**Иммуногистохимические показатели экспрессии PlGF в плацентах женщин группы сравнения и основной группы, родоразрешившихся в срок**

|  |  |
| --- | --- |
| Показатели экспрессии | Группы пациенток |
| основная группа | группа сравнения |
| Относительная площадь экспрессии(%) | 7,93±0,67 | 7,98±0,79 |
| Средняя яркость экспрессии(у.е.) | 178,73±3,93 | 183.09±2.95 |

Мы провели корреляционный анализ у пациенток основной группы между показателями экспрессии PLGF в их плацентах и допплерометрическими показателями кровотока в магистральных артериях функциональной системы мать-плацента-плод при наличии гемодинамических нарушений в них. С этой целью мы разделили беременных основной группы на 3 подгруппы в зависимости от срока родоразрешения: 30-33 недели – 8 пациенток, 34-36 недель – 9 пациенток и 37- 40 недель – 17 пациенток. В таблице 8 приведены результаты исследования относительной площади экспрессии PlGF в ткани плацент пациенток каждой из подгрупп.

Таблица 8.

**Относительная площадь экспрессии PlGF в ткани плацент пациенток основной группы, имеющих нарушения плацентарного кровообращения в III триместре беременности**

|  |  |
| --- | --- |
| Срок беременности(недели) | Относительная площадь экспрессии PlGF(%) |
| 30-33(n=8) | 5,95±0,69 |
| 34-36(n=9) | 7.18±0.57 |
| 37- 40(n=17) | 7,93±0,67 |

У всех обследованных нами женщин была проанализирована зависимость параметров, характеризующих сопротивление кровотоку в сосудах маточно-плацентарной и плодово-плацентарной циркуляции, от площади экспрессии PlGF в ткани плаценты.

В 30-33 недели беременности была выявлена обратная корреляционная зависимость между площадью экспрессии PlGF в центральной части плаценты пациенток основной группы и СДО (r = -0,5; p<0,05) и ИР (r =-0,5; p<0,05) в артериях пуповины (АП). В МА подобной зависимости не было: по СДО (r = -0,50; p>0.05) и по ИР (r = -0,464; p>0.05).

В 34-36 недели была выявлена прямая зависимость площади экспрессии PlGF и СДО (r = 0,8; p<0,05) и ИР (r = 0,6; p<0,05) в АП; и обратная корреляционная зависимость между площадью экспрессии PlGF и СДО (r = -0,8; p<0,05) в МА.

В 37-40 недель наблюдалась прямая корреляционная зависимость между площадью экспрессии PlGF и СДО (r = 0,5; p<0,05) и ИР (r = 0,5; p<0,05) в АП, а так же прямые зависимости между площадью экспрессии PlGF и СДО (r =0,5, p<0,05) и ИР (r =0,5; p<0,05) в МА.

Таким образом, чем меньше были значения площади экспрессии PlGF в ткани плаценты при сроке беременности 30-33 недели, тем более высокие значения сосудистого сопротивления были в АП. Подобной зависимости в маточных артериях выявлено не было. В 34-36 недель чем больше была площадь экспрессии PlGF в ткани плаценты женщин, имеющих ЗВРП, тем более высокие значения СДО и ИР были в АП и тем меньше были значения СДО и ИР в МА матери. Чем больше была площадь экспрессии PlGF в ткани плаценты в 37-40 недель, тем более высокие значения сосудистого сопротивления были в АП и МА.

При корреляционном анализе, проведенном у пациенток группы сравнения в конце беременности, отсутствовала зависимость между площадью экпрессии PlGF и показателями допплерометрии в АП и МА матери: по СДО в АП (r = 0,22; p>0.05), по ИР в АП (r = 0,24; p>0.05), по СДО в МА (r = 0,15; p>0.05) и по ИР в МА (r = 0,18; p>0.05).

#

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром плацентарной недостаточности является одной из самых частых причин перинатальной смертности и заболеваемости. Тяжелая плацентарная недостаточность, сопровождающаяся задержкой развития плода, может приводить к нарушениям физических и умственных способностей новорожденных, повышенной соматической, прежде всего неврологической, заболеваемости детей на первом году жизни [13,14,22]. Ранняя диагностика плацентарной дисфункции, критических состояний плода имеет важное социальное значение в акушерской практике для снижения перинатальной заболеваемости и смертности, улучшения качества жизни будущих поколений.

В настоящее время основными методами диагностики плацентарной дисфункции являются ультразвуковая фетометрия, допплерометрия в магистральных сосудах функциональной системы мать-плацента-плод, кардиотокография. Дополнительными методами оценки функционального состояния плода можно считать плацентографию, оценку биофизического профиля плода. Оптимальным считают оценивать функциональное состояние плода комплексно с применением всех вышеперечисленных методов.

Результаты исследований А.Н.Закуриной и Н.Г.Павловой (2011) показали, что значения допплерометрических показателей в функциональной системе мать-плацента-плод отражают морфометрию терминальных ворсин плаценты [14]. Морфофункциональные параллели между допплеро-метрическими параметрами и экскрецией сосудистых факторов роста плацентой были выявлены другими исследователями. Так в последние годы стало развиваться новое направление пренатальной диагностики, основанное на комбинированном скрининге в первом триместре беременности, допплерометрических параметров, определяемых в маточных артериях матери, и определении концентрации PLGF в ее крови. Этот скрининг направлен на предсказание возможного развития гестоза у матери во второй половине беременности [9,16,27]. Изучение сосудистых факторов роста в периферической крови матери дает возможность получить новые данные в изучении патогенеза ПН.

В литературе имеются данные о том, что тяжесть гипотрофии новорожденных обратно зависит от концентрации PlGF в крови беременных [17]. Снижение уровня PlGF в крови у пациенток с синдромом ПН обусловлено уменьшением объема нормально функционирующей плацентарной ткани, что находит отражение в результатах плацентографии, при которой в большом проценте случаев диагностируется гипоплазия плацент и уменьшение их площади. Данный факт был подтвержден морфологическими исследованиями плацент, при которых была выявлена высокая встречаемость гипоплазии плацент с уменьшением значения плодово-плацентарного коэффициента [11]. На сегодняшний день хорошо изучены значения концентраций таких представителей семейства сосудистых факторов роста, как PlGF и VEGF в крови беременных женщин, но данные об экспрессии данных факторов в плаценте отсутствуют.

В ходе нашего исследования впервые были получены значения относительной площади экспрессии PlGF в ткани плацент, полученных в конце физиологической беременности. Было установлено, что площадь экспрессии PlGF в центре плацент здоровых женщин в конце беременности составляет 7,98±0,79 % при средней яркости 178,73±3,93 у.е. Полученные нами данные дают представление о референсных значениях экспрессии плацентарного фактора роста в центре плацент в конце физиологической беременности.

Нами проведен анализ относительной площади экспрессии и яркости PlGF в плацентах женщин, имеющих ЗВРП с наличием гемодинамических расстройств в функциональной системе мать-плацента-плод с 30 по 40 неделю беременности. Относительная площадь экспрессии PlGF в 30-33 недели составила 5,95±0,69%, в 34-36 - 7.18±0.57%, в доношенном сроке - 7,93±0,67%. Яркость экспрессии PlGF в 30-33 недели составила 187,13±2,49 у.е., в 34-36 - 185,265±3.47 у.е., в доношенном сроке – 177,58±2,13 у.е. Сравнение значений относительной площади экспрессии и яркости PlGF в ткани плацент, полученных после срочных родов при физиологической беременности и отягощенной ПН, достоверных различий не выявило. Отсутствие различий можно объяснить тем, что обследованные нами в 37-40 недель плаценты пациенток основной группы, были получены при наличии легкой степени расстройств плацентарной гемодинамики (I степень), что позволило пролонгировать беременность у этих женщин до срочных родов.

Проанализированные нами данные об экспрессии PlGF у женщин основной группы с 30 по 36 неделю беременности и корреляционный анализ относительной площади экспрессии PlGF с допплерометрическими параметрами плацентарного кровотока в артериях пуповины позволили установить обратную корреляционную зависимость между этими показателями. Все пациентки этих подгрупп были родоразрешены досрочно, в связи с развитием значимых гемодинамических расстройств в функциональной системе мать-плацента-плод и/или нарушением функционального состояния плода. Наши данные показали, что чем более выраженными были нарушения кровообращения в артерии пуповины (30-36 недель) и маточных артериях (34-36 недель), тем ниже были значения экспрессии PlGF, отражающего состояние сосудистого русла в плаценте.

Таким образом, в ходе нашего исследования были впервые установлены референсные значения относительной площади экспрессии и яркости PlGF в центре плацент в конце физиологической беременности, показано, что гемодинамически значимые расстройства плацентарного кровообращения, развивающиеся при ПН, сопровождающейся ЗВРП, обратно коррелируют с относительной площадью экспрессии PlGF в центре плацент.

Выявленные нами в III триместре беременности морфо-функциональные параллели могут быть использованы для диагностики патогенетически значимых расстройств плацентарной гемодинамики, влияющих на функциональное состояние плода.

#

# ВЫВОДЫ

1. В соматическом анамнезе пациенток, имеющих плодов с ЗРП, наиболее часто встречались заболевания, в патогенезе которых важную роль играют инфекционный и сосудистые факторы: хронический пиелонефрит (у 30,0%), хронический тонзиллит (у 15%), вегето-сосудистая дистония по гипертоническому типу (у 12,5%), варикозная болезнь (у 1,5%).
2. Наиболее частой акушерской патологией при настоящей беременности у пациенток, плоды которых имели ЗРП, являлись заболевания, в патогенезе которых играют важную роль нарушения плацентарного кровообращения: гестоз (у 57,5%) и угроза прерывания беременности (30%).
3. Референсными показателями относительной площади и яркости экспрессии PlGF (7,98±1,28% и 183.09±2.95 у.е. соответственно) в центральной части плацент, полученных после срочных родов при физиологической беременности.
4. Не обнаружено различий между значениями экспрессии PlGF в ткани плацент, полученных после срочных родов, при физиологической беременности и беременности, отягощенной ЗРП с гемодинамическими нарушениями I степеней тяжести.
5. Установлено, что при нарушениях плацентарного кровообращения II и III степени тяжести, потребовавших досрочного родоразрешения в интересах плода, выявлена обратная зависимость между показателями сосудистой резистентности в артериях пуповины в 30-36 недель, а также маточных артериях в 30-33 недели и значениями относительной площади экспрессии PlGF в центральной части плацент.
6. Выявленные корреляционные связи параметров сосудистой резистентности в магистральных артериях функциональной системы мать-плацента-плод и относительной площадью экспрессии PlGF в центральной части плацент позволят неинвазивным методом количественно оценивать степень морфологических расстройств плацентарного ангиогенеза.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональных систем.- М.: Наука, 1980. - C. 196-198.
2. Айламазян Э.К. Акушерство / Э.К. Айламазян. - СПб.: Спец. лит., 1997. – С. 496.
3. Бунин А. Т., Федорова М. В. Синдром задержки развития плода: патогенез, клиника, диагностика и лечение // Акушерство и гинекология. — 1988. — № 7.
4. Гарбузенко Д.В. Патогенез портальной гипертензии при циррозе печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. - Т. XII, № 5. - С. 23-29.
5. Гармашева Н. Л. Функциональная система мать-плод // Вестн. АМН СССР. -1974. № 4. - С.67-74.
6. Гармашева Н. Л., Константинова Н. Н. Введение в перинатальную медицину. М.: Медицина. - 1978. - 296 с.
7. Гармашева Н. Л., Константинова Н. Н. Патофизиологические основы охраны внутриутробного развития человека. Л.: Медицина, 1985.-160 с.
8. Груздев С.А., Хайруллин Р.М., Милованов А.П. Иммуно-гистохимическая экспрессия некоторых маркеров синцитио-трофобласта на ранних стадиях развития плаценты человека// Фундаментальные исследования. – Пенза: Изд-во «Академия Естествознания» – 2012, том № 12-1. С. 52-58.
9. Гузов И. И., Печёрина Е. Ю. Новые лабораторные маркеры гестозов. М.: Медицинский алфавит - 2015, том № 2.
10. Джохадзе Л.С. Роль проангиогенных и антиангиогенных факторов роста в дифференциальной диагностике различных форм артериальной гипертонии у беременных: Автореф. дис. ... к-та мед.н., М.-2013. - С. 128.
11. Додхоева М.Ф., Колобов А.В., Карев В.Е. Механизмы плацентарной недостаточности у беременных женщин с эндемическим зобом// Доклады академии наук республики Таджикистан. Душанбе, 2014, том №2
12. Евсеева З.П., Сагамонова К.Ю., Палиева Н.В., Заманская Т.А., Маркарьян И.В., Мелконов Э.Ю. Критерии ранней диагностики фетоплацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода. М.: Российский вестник акушера-гинеколога. 2008; том № 3: С.12-21.
13. Закурина А.Н. Плацентарная недостаточность − функциональные и морфологические критерии диагностики. Автореферат: дисс … к.м.н. СПб. 2011. С.174
14. Закурина А.Н., Коржевский Д.Э., Павлова Н.Г. Плацентарная недостаточность – морфофункциональные параллели // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. LIX, № 5. - С. 51-55
15. Игитова М. Б., Абзалова Н. А. Доклиническая диагностика плацентарной недостаточности // Мать и дитя в Кузбассе. 2013 № 1. С. 42-46.
16. Иванец Т.Ю, Алексеева М.Л., Гончарова Е.А, Ходжаева З.С., Плацентарный фактор роста и fms-подобная тирозинкиназа-1 как маркеры преэклампсии в динамике беременности. М.: Проблемы репродукции, 2012. №3, С. 83-87.
17. Копылова Ю.В, Роль проангиогенных и антиангиогенных факторов в развитии плацентарной недостаточности. Автореферат: дисс … к.м.н, М. 2014. С. 115.
18. Козырева Е.В., Давидян Л.Ю. Роль факторов роста в патогенезе бесплодия и невынашивания беременности // Современные проблемы науки и образования. Выпуск № 4 / 2015. С.12.
19. Кудинова Е.И., Боташева Т.Л., Орлов А.В., Фролов А.А., Гимбут В.С Особенности функционирования синцитиотрофобласта и системы сосудисто-эндотелиальных факторов роста при задержке роста плода в первом и во втором триместрах беременности // Современные проблемы науки и образования, 2015 №4.
20. Кузьмин В.Н. Плацентарная недостаточность: проблема современного акушерства // Лечащий врач. 2011 №3.
21. Макаров О.В., Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Копылова Ю.В. Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью // Акушерство, гинекология и репродуктология 2013, т.7, №3.
22. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии. Руководство для врачей. М.: 2008.
23. Медведев М. В., Митьков В. В. Ультразвуковое исследование во втором и третьем триместрах беременности// Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике, Т. П / Под ред. В. В. Митькова и М. В. Медведева. -М.:ВИДАР, 1996.
24. Медведев М.В., Курьяк А., Юдина Е.В. Допплерография в акушерстве /под ред. М.В. Медведева, А. Курьяка, Е.В. Юдиной. – М.: РАВУЗДПГ, Реальное время, 1999. − 160 с.
25. Отурина В. С. Задержка развития плода − современные подходы к диагностике / В. С. Отурина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. LIX, № 5.
26. Павлова Н.Г. Плацентарная недостаточность : учебно-методическое пособие / Н.Г.Павлова, О.Н. Аржанова, М.С Зайнулина; под редакцией Э.К. Айламазян . – СПб.: Изд-во Н-Л, 2007. – 27 с.
27. Патсаев Т. А., Мамедалиева Н. М. Продукция плацентарного фактора роста и морфологические особенности плацентарного ложа матки у пациенток с преэклампсией Алматы: Журналъ акушерства и женских болезней том LV, 2006/№ 3. С.35-37.
28. Приказ Министерства здравоохранения РФ (Минздрав России) от 16 января 2013 г. N 7. г. Москва "О внесении изменений в приложения N 1 и N 3 к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27 декабря 2011 г. N 1687н "О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи".
29. Савельева Г.М., Курцер М.А., Шалина Р.И. Материнская смертность и пути ее снижения // Акушерство и гинекология. 2009 № 3 С. 11—14.
30. Савченков, Ю. И. Очерки физиологии и морфологии функциональной системы мать-плод / Ю. И. Савченков, К. С. Лобынцев. − М.: Медицина, 1980. 255 с.
31. Сидорова И.С., И.О., Фетоплацентарная недостаточность. Клинико-диагностические аспекты. – М.: Гинекология, 2006 том №8.
32. Смирнова Т.Л., Алексеева Т.А., Сергеева В.Е. Морфология плаценты при плацентарной недостаточности // Фундаментальные исследования, 2009 № S7.
33. Степанова О. И., Фураева, И. П., Соколов Д. И. Влияние факторов, секретируемых тканью плаценты, на пролиферативную активность эндотелиальных клеток линии EA.hy926 // Журналъ акушерства и женских болезней том LXI выпуск 5/2012, С.80-8.
34. Стрижаков А.Н., Кушлинский Н.Е., Тимохина Е.В. Роль ангиогенных факторов роста в прогнозировании плацентарной недостаточности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2009, т. 8, №4, с. 5–11.
35. Тарабрина Т.В. Клиническое значение исследования ангиогенных факторов роста в прогнозировании синдрома задержки развития плода. Автореферат: дис. ... к-та мед.н. М. 2010.
36. Туликов М.В., Шевченко О.П., Шевченко А.О. Плацентарный фактор роста и коронарный неоангиогенез при ишемической болезни сердца // Клиницист. М. 2013 том № 1.
37. Федорова, М. В. Плацентарная недостаточность / М. В. Федорова // Акушерство и гинекология. − 1997. − № 5.
38. Эльжорукаева Ж.А., Линде В.А., Лысенко А.А., Кудинова Е.И., Мартыненко Е.А., Григорянц А.А. Новый взгляд на проблему развития плацентарной недостаточности // Современные проблемы науки и образования, 2015 № 1.
39. Baschat A.A. The fetal circulation and essential organs – a new twist to an old tale // Ultrasound . Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol.27.
40. D.Schlembach, W.Wall, R.Sengenberger, E.Stiegler. Angiogenic growth factor levels in maternal and fetal blood correlation with Doppler ultrasound parameters in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth restriction / Ultrasound Obstet. & Gynecol. 2007. P. 407–413.
41. Fily A.N. Factors associated with neurodevelopmental outcome at 2 years after very preterm birth: the population-based Nord-Pas-de-Calais EPIPAGE cohort. // Pediatrics, 2006 Vol. 117, No 2, P. 357-66.
42. Guillermina Girardi, Dmitry Yarilin. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction/ Journal of Experimental Medicine, 2006 № 10.
43. Julia E. Brittain. Ironing out placenta growth factor / American society of hematology, 2014. P. 834-835.
44. Kaufmann P., Mayhew T.M. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. Changes during normal pregnancy// Placenta. – 2004. – Vol. 25.
45. Louise C. Kenny, Michael A. Black, Lucilla Poston, Early Pregnancy Prediction of Preeclampsia in Nulliparous Women, Combining Clinical Risk and Biomarkers The Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) International Cohort Study/ Hypertension. 2014. P.644-652.
46. Malamitsi-Puchner A., Boutsikou T., Economou E., Creatsas G. Vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in intrauterine growth-restricted fetuses and neonates/ Mediators of Inflammation, 2005, Issue 5, P. 293-297.
47. Mercier L., Langø , Lindseth F. / A review of calibration techniques for freehand 3-D ultrasound systems // Ultrasound Med. Biol. 2005. Vol. 31, № 2. P. 143-165.
48. Santiago Garcia-Tizon Larroca, Ahmet Tayyar, Leona C. Poon, Competing risks model in screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers at 30–33 weeks’ gestation/ Fetal Diagn. & Ther. 2014. P. 36
49. Shu-Wei Li, Yi Ling, Song Jin, Ye-Fei Lin, Ze-Jun Chen, Chun-Xia Hu, Ming-Hua Wang, Mao-Zhong Yao. Expression of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 and placental growth factor in fetal growth restriction cases and intervention effect of tetramethylpyrazine 2014/ Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, 2014. P. 663-667.
50. Vivienne C. Ho and Guo-Hua Fong. Vasculogenesis and angiogenesis in VEGF Receptor-1 Deficient Mice/ Methods Mol Biol. 2015. P. 161–176.
51. Willibald Hochholzer, Tobias Reichlin, Claudia Stelzig. Impact of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor serum levels for risk stratification and early diagnosis in patients with suspected acute myocardial infarction/ European Heart Journal 2011. P. 326–335.