

РОЛЬ ФАКТОРОВ РОСТА В РАЗВИТИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПРЕЭКЛАМПСИИ

Мурашко А.В., Магомедова Ш.М.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, 119991, г. Москва

Для корреспонденции: Мурашко Андрей Владимирович — д-р мед. наук, проф., зав. отделением патологии беременности № 1
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, murashkoa@mail.ru

Цель исследования — определить роль инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) и плацентарного лактогена (ПЛ) в развитии плацентарной недостаточности и преэклампсии с целью своевременной профилактики перинатальной заболеваемости и смертности.

Пациенты и методы. Обследованы 102 беременные, которые были распределены в 4 группы: 1-я группа — беременные с плацентарной недостаточностью ($n = 30$), средний возраст составил 33 ± 3 года; 2-я группа — беременные с умеренной преэклампсией ($n = 30$), средний возраст 33 ± 5 лет; 3-я группа — беременные с плацентарной недостаточностью и преэклампсией ($n = 10$), средний возраст 33 ± 2 года; 4-я (группа сравнения) — беременные без вышеперечисленных заболеваний ($n = 32$), средний возраст составил 34 ± 5 лет. Всем беременным на сроке гестации от 20 до 30 нед, помимо стандартного обследования, определяли содержание ИФР-1 и ПЛ в сыворотке крови.

Результаты и обсуждение. Выявлено, что содержание ИФР-1 при нормальном течении беременности повышается с увеличением срока гестации, в 1-й и 2-й группах содержание ИФР-1 было снижено, в 3-й также снижено, но несколько выше, чем в первых двух группах, что может свидетельствовать о снижении компенсаторных возможностей организма. Концентрация ПЛ при нормальном течении беременности была в пределах нормы, в группе женщин с преэклампсией — выше нормы, в группе с плацентарной недостаточностью — несколько снижена.

Заключение. Изменение уровня ИФР-1, ПЛ может свидетельствовать о раннем нарушении функции фетоплацентарного комплекса, что позволяет начать своевременную медикаментозную коррекцию метаболических нарушений и тем самым снизить показатели перинатальной смертности.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность; преэклампсия; факторы роста; инсулиноподобный фактор роста-1; плацентарный лактоген.

Для цитирования: Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015; 2 (3): 25—28.

ROLE OF GROWTH FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF PLACENTAL FAILURE AND PRE-ECLAMPSIA

Murashko A.V., Magomedova Sh.M.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia

Address for correspondence: murashkoa@mail.ru. Murashko A.V.

The role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and placental lactogen (PG) in the development of placental failure and pre-eclampsia was studied in order to develop measures for early prevention of prenatal morbidity and mortality. A total of 102 pregnant women were examined, distributed into 4 groups. Group 1 ($n=30$) were patients with placental failure, median age 33 ± 3 years. Group 2 ($n=30$) included patients with moderate pre-eclampsia, median age 33 ± 5 years. Group 3 ($n=10$) were patients with placental failure and pre-eclampsia, median age 33 ± 2 years. Group 4 (reference group; $n=32$) were pregnant patients without above conditions, median age 34 ± 5 years. Serum IGF-1 and PL were measured in all women at weeks 20—30, in addition to standard examinations. The level of IGF-1 increased in normal pregnancy with its prolongation. Its levels were lower in groups 1 and 2. In group 3 IGF-1 levels were lower than in control and higher than in groups 1 and 2; this fact could indicate reduction of the compensatory potential. The concentration of PL was normal in normal gestation, higher than normally in pre-eclampsia, and lower in placental failure. Hence, changed levels of IGF-1 and PL could indicate early disorders in the fetoplacental function, which suggested early drug correction of metabolic disorders in order to reduce perinatal mortality.

Key words: placental failure; pre-eclampsia; risk factors; insulin-like growth factor-1; placental lactogen.

Citation: Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova. 2015; 2 (3): 25—28. (in Russ.)

Received 29.06.15

В современном акушерстве уделяется значительное внимание проблеме диагностики плацентарной недостаточности (ПН) в связи с тем, что данное заболевание является причиной многих акушерских патологий: синдрома задержки роста плода, преэклампсии и др., обуславливая высокую заболеваемость новорожденных. Частота ПН при преэклампсии составляет 32—35%. Клинические проявления ПН пропорциональны степени тяжести преэклампсии [1—3].

При исследовании факторов роста, которые определяют развитие плаценты, намечилось новое на-

правление в изучении ПН, синдрома задержки развития плода и наиболее частого осложнения — преэклампсии.

Многочисленные исследования доказали участие измененной продукции факторов роста в развитии данной патологии, так как они являются основными переносчиками митогенного сигнала клеток, способны стимулировать или тормозить рост тканей, в том числе железистой, и кровеносных сосудов [4, 5].

В настоящее время описано несколько десятков факторов роста, многие из которых оказывают влияние на функцию репродуктивной системы женщины [4, 6, 7].

Таблица 1. Характеристика массо-ростовых показателей и оценка состояния детей при рождении

Группа исследования	Масса тела новорожденных, кг	Рост детей, см	Оценка по шкале Апгар на 1-й/5-й минутах
1-я (ПН)	2533 ± 300	46 ± 1	7/8 ± 1
2-я (преэклампсия)	3166 ± 100	49 ± 2	7/8 ± 1
3-я (ПН и преэклампсия)	2134 ± 90	44 ± 1	6/7 ± 1
4-я (группа сравнения)	3166 ± 200	49 ± 1	7/8 ± 1

Инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) — гормональный посредник действия соматотропного гормона (СТГ) на клетки организма.

Обнаружено, что ИФР-1 синтезируется во многих тканях, в том числе и в плаценте (т. е. представляет собой не только эндо-, но и аутокринный фактор). ИФР-1 в плаценте обладает двойной активностью: ростстимулирующей и инсулиноподобной: он ускоряет синтез белка и замедляет его разрушение [6, 7], поэтому логично предположение о возможности влияния ИФР-1 на формирование и развитие плаценты и соответственно его участия в развитии широкого спектра патологических состояний плацентарной системы и нарушений процессов ангиогенеза. Это было подтверждено исследованиями последних лет [2, 3, 8].

Дальнейшее изучение компонентов ангиогенеза позволит уточнить патогенез вышеуказанных нарушений.

Плацентарный лактоген (ПЛ), или плацентарный соматомаммотропин, — особый пептидный гормон, производимый только плацентой плода. ПЛ очень близок по аминокислотной последовательности, почти гомологичен соматотропному гормону передней доли гипофиза и пролактину. Он обладает как соматотропным, так и лактотропным свойствами. При этом его лактогенная активность значительно выше, чем у пролактина. ПЛ синтезируется начиная с 5-й недели беременности. Поскольку плацента единственный источник этого гормона, его определение является прямым показателем состояния плаценты. При развитии ПН уровень ПЛ значительно снижается уже в I триместре беременности. Крайне низкие его значения выявляются накануне гибели эмбриона и за 1—3 дня до самопроизвольного выкидыша. При гипоксии плода концентрация гормона снижается почти в 3 раза [9].

Более глубокое понимание механизмов действия ИФР-1 позволит эффективно прогнозировать такое патологическое состояние, как ПН, и наиболее частые ее осложнения — задержку роста плода и преэклампсию. Это позволит своевременно начать профилактику и при необходимости применить патогенетически обоснованную терапию метаболических и гемодинамических нарушений при ПН, что является реальным резервом снижения перинатальной заболеваемости и смертности [6].

Пациенты и методы

Обследованы 102 беременные, которые были разделены на 4 группы: 1-я группа — 30 женщин с ПН, средний возраст 33 ± 3 года; 2-я — 30 беременных с умеренной преэклампсией, средний возраст 33 ± 5 лет; 3-я — 10 женщин с сочетанной патологией (ПН и преэклампсия), средний возраст 33 ± 2 года; 4-я (группа сравнения) — 32 беременные без вышеперечисленных заболеваний, средний возраст 34 ± 5 лет. Всем пациенткам, помимо стандартного обследования, определяли концентрацию ИФР-1, ПЛ в сыворотке крови в динамике иммуноферментным методом на сроке беременности от 20 до 30 нед.

Содержание ИФР-1 и ПЛ в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью тест-систем IGF-1 ELISA ("IDS") и HPL ELISA («BioservDiagnostics», Германия) соответственно.

Все данные исследования, включая анамнестические, клинико-лабораторные показатели, функциональные методы исследования, были подвергнуты статистической обработке с использованием критерия Стьюдента. Для автоматизации статистической обработки использовали статистический пакет Statistica for Windows 7.0, различия между сравнительными величинами считали статистически достоверными при $p = 0,01$.

Результаты и обсуждение

Беременность завершилась своевременными родами у 90 пациенток, из них 12 были родоразрешены досрочно, учитывая нарастание степени тяжести ПН и/или преэклампсии. Всего родилось 106 живых детей, средняя масса тела, рост и оценка по шкале Апгар представлены в табл. 1.

Статистически достоверными были различия между массой тела новорожденных из 1-й группы (ПН) и в 4-й (группа сравнения). В то же время дети, рожденные от женщин с «чистой» преэклампсией, по массе тела не отличались от новорожденных в группе сравнения.

Исследование показало, что с увеличением срока гестации концентрация ИФР-1 повышается при нормальном течении беременности (табл. 2).

Таким образом, в сыворотке крови женщин 1, 2 и 3-й групп исследования уровень ИФР-1 был ниже, чем в группе здоровых беременных (рис. 1). Снижение содержания ИФР-1 достигло статистической значимости по сравнению с таковым в 4-й группе только у беременных с преэклампсией. Отсутствие значимого снижения концентраций ИФР-1 у беременных с ПН и сочетанной патологией может быть связано с компенсаторным по-

Таблица 2. Содержание ИФР-1 и ПЛ в сыворотке крови женщин в группах исследования

Группа исследования	ИФР-1, мкг/л	ПЛ, мг/л
1-я (ПН)	281,4 ± 40	8,8
2-я (преэклампсия)	234 ± 24	11,07
3-я (сочетанная патология)	265 ± 25	12,4
4-я (группа сравнения)	289,5 ± 20	9,34

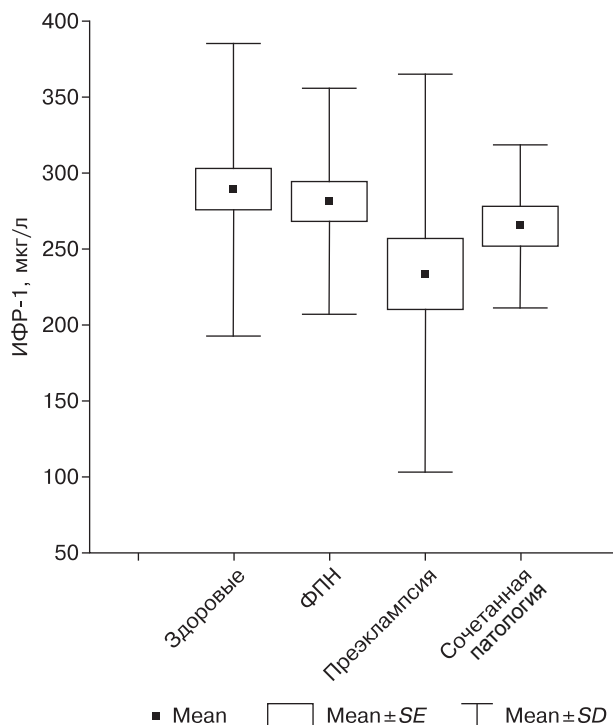


Рис. 1. Содержание ИФР-1 (в мкг/л) по группам.

вышением данного фактора роста в ответ на патологическое воздействие, т. е. с наличием компенсированной формы ПН.

Концентрация ПЛ была выше в группе женщин с сочетанной патологией и преэклампсией, несколько снижена в группе с ПН. В группе сравнения уровень ПЛ был в пределах нормы. Максимальная концентрация ПЛ отмечена в 3-й группе (рис. 2). Однако различия между группами не достигли статистической значимости.

В предыдущих исследованиях было установлено, что нормально прогрессирующая беременность сопровождается повышением концентрации ИФР-1. В то же время у пациенток, беременность которых осложнилась синдромом задержки развития плода (СЗРП), отмечаются сниженные концентрации ИФР-1 по сравнению с физиологической беременностью, достигая наибольших различий при СЗРП плода III степени, что согласуется с полученными нами данными. Однако мы выявили значимое снижение уровня ИФР-1 в группе беременных, страдающих преэклампсией, что свидетельствует о роли измененной продукции ИФР-1 в развитии данного осложнения.

Кроме того, А.Н. Стрижаков и соавт. [6] отмечали у женщин с СЗРП компенсаторное повышение концентрации ИФР-1 в ответ на действие патологических факторов, его уровень может достигать физиологических значений.

Исследования, проведенные в Колорадском университете Гетеборга (Швеция), показали, что anomalies гена ИФР-1, связанные с точечными мутациями, приводят как к задержке роста плода, так и к значительному отставанию постнатального роста [10].

По данным В.О. Åsvold и соавт. [11], концентрация ИФР-1 в I—II триместрах имеет прямую корреляцион-

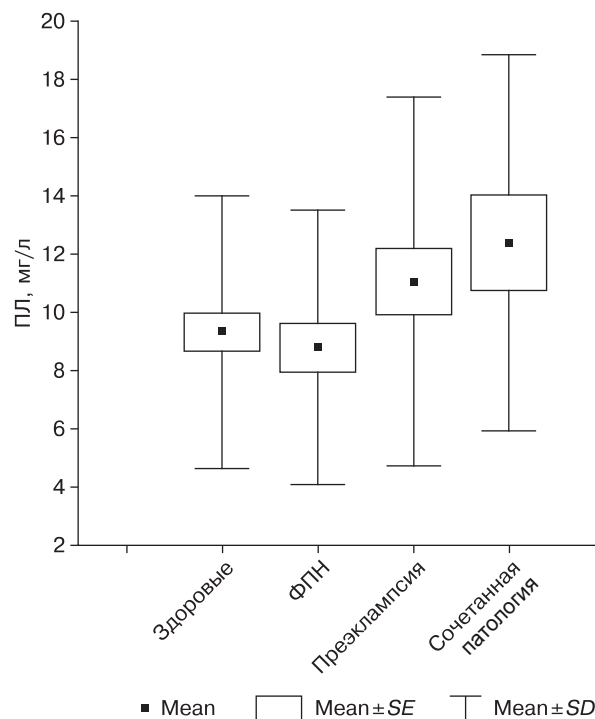


Рис. 2. Содержание ПЛ (в мг/л) по группам.

ную связь с массой плода, т. е. более высоким концентрациям ИФР-1 соответствует большая масса плода, тогда как ИФР-1-связывающий протеин имеет обратную корреляцию.

Н.У. Peng и соавт. [12] выявили статистически значимое снижение концентраций ИФР-1 у беременных с преэклампсией, что согласуется с полученными нами данными, предположив его участие в патогенезе данного осложнения.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что снижение продукции ИФР-1 участвует не только в патогенезе ПН, но и в развитии преэклампсии, что требует дальнейших исследований для уточнения конкретной роли данного фактора роста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соколян А.В., Мурашко А.В., Кречетова Л.В. и др. Динамика ангиогенных факторов роста во время беременности и в послеродовом периоде у беременных с хронической недостаточностью. *Акушерство и гинекология*. 2009; 2: 20—23.
2. Roberts J.M., Taylor R.N., Musci T.S. et al. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161: 1200—1204.
3. Schmidt M., Dogan C., Birdir C. et al. Altered angiogenesis in preeclampsia: evaluation of a new test system for measuring placental growth factor. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2007; 45 (11): 1504—1510.
4. Бурлев В.А., Зайдиева З.С., Тютюник В.Л. Клинико-диагностическое значение определения фактора роста плаценты у беременных с хронической плацентарной недостаточностью. *Проблемы репродукции*. 2001; 5: 31—34.
5. Athanassiades A., Lala P.K. Role of placenta growth factor (PLGF) in human extravillous trophoblast proliferation, migration and invasiveness. *Placenta*. 1998; 19 (7): 465—473.
6. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Тарабрина Т.В. Клиническое значение инсулиноподобного фактора роста при синдроме задержки развития плода. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2009; 8 (5): 5—9.
7. Филиппов О.С. *Плацентарная недостаточность: клиническое руководство по эффективной помощи*. М.: МЕД-пресс-инфо, 2009; 124—137.

8. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis. *Recent Prog. Horm. Res.* 2000; 55: 15—35.
9. Качалина Т.С., Лебедева Н.В., Ильина Л.Н. Антиоксидантная терапия плацентарной недостаточности при гестозе. *Вопросы акушерства гинекологии и перинатологии.* 2007; 6 (1): 2—4.
10. Wallenburg H.C. Placental insufficiency: pathophysiology and therapeutic approaches. *Triangle.* 1990; 29 (4): 326—356.
11. Åsvold B.O., Eskild A., Jenum P.A., Vatten L.J. Maternal concentrations of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 1 during pregnancy and birth weight of offspring. *Am. J. Epidemiol.* 2011; 15; 174 (2): 129—135.
12. Peng H.Y., Xue M., Xia A.B. Study on changes of IGF-I and leptin levels in serum and placental tissue of preeclampsia patients and their associativity. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* 2011; 27 (2): 192—194.
- with chronic placental insufficiency. *Problemy reproduksii.* 2001; 5: 31—34. (in Russian)
5. Athanassiades A., Lala P.K. Role of placenta growth factor (PLGF) in human extravillous trophoblast proliferation, migration and invasiveness. *Placenta.* 1998; 19 (7): 465—473.
6. Strizhakov A.N., E.V. Timokhina, Tarabrina T.V. The clinical significance of insulin-like growth factor during fetal growth retardation. *Voprosy akusherstva, ginekologii i perinatologii.* 2009; 8 (5): 5—9. (in Russian)
7. Filippov O.S. *Placental insufficiency clinical guidelines for effective aid* [Platsentarnaya nedostatochnost': klinicheskoe rukovodstvo po effektivnoy pomoshchi]. Moscow: MED-press-info, 2009; 124—137. (in Russian)
8. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis. *Recent Prog. Horm. Res.* 2000; 55: 15—35.
9. Kachalina T.S., Lebedeva N.V., Il'ina L.N. Antioxidant therapy of placental insufficiency in gestosis. *Voprosy akusherstva ginekologii i perinatologii.* 2007; 6 (1): 2—4. (in Russian)
10. Wallenburg H.C. Placental insufficiency: pathophysiology and therapeutic approaches. *Triangle.* 1990; 29 (4): 326—356.
11. Åsvold B.O., Eskild A., Jenum P.A., Vatten L.J. Maternal concentrations of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 1 during pregnancy and birth weight of offspring. *Am. J. Epidemiol.* 2011; 15; 174 (2): 129—135.
12. Peng H.Y., Xue M., Xia A.B. Study on changes of IGF-I and leptin levels in serum and placental tissue of preeclampsia patients and their associativity. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* 2011; 27 (2): 192—194.

REFERENCES

1. Sokolyan A.V., Murashko A.V., Krechetova L.V. et al. Dynamics of angiogenic growth factors during pregnancy and the postpartum period in women with chronic heart failure. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2009; 2: 20—23. (in Russian)
2. Roberts J.M., Taylor R.N., Musci T.S. et al. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161: 1200—1204.
3. Schmidt M., Dogan C., Birdir C. et al. Altered angiogenesis in preeclampsia: evaluation of a new test system for measuring placental growth factor. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2007; 45 (11): 1504—1510.
4. Burlev V.A., Zaydieva Z.S., Tyutyunik V.L. Clinical diagnostic value of determination factor of growth of the placenta in pregnant women

Поступила 29.06.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 618.5-02:618.39]-07

ВЛИЯНИЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩИХ АБОРТОВ НА ТЕЧЕНИЕ РОДОВ И СОСТОЯНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ

Федорова О.И., Мальцева А.Е., Кузнецова Т.А.

ФГБОУ ВПО «Алтайский государственный университет», 656049, г. Барнаул

Для корреспонденции: Федорова Ольга Игоревна — д-р биол. наук, проф. каф. зоологии и физиологии
ФГБОУ ВПО «Алтайский государственный университет»; oifedorova50@mail.ru

Авторы исследовали влияние предшествующих аборт на биометрические и функциональные показатели плода и течение родов. Показано, что функциональное состояние новорожденных по шкале Апгар через 5 мин после родов у женщин, имевших аборт в анамнезе, хуже, чем у первобеременных-первородящих. Установлено, что новорожденные от матерей с абортами в анамнезе, характеризуются меньшими значениями обхвата головы и длины тела, а также низким индексом Вервека, что свидетельствует о тенденции к брахиморфизму.

Ключевые слова: аборт; биометрические параметры и функциональное состояние новорожденных после предшествующих аборт; течение родов.

Для цитирования: Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015; 2 (3): 28—32.

RELATIONSHIP BETWEEN PREVIOUS INDUCED ABORTIONS AND THE COURSE OF LABOR AND NEONATAL STATUS

Fedorova O.I., Maltseva A.E., Kuznetsova T.A.

Altai State University, Barnaul, Russian Federation

For correspondence: oifedorova50@mail.ru. Fedorova O.I.

The relationship between previous induced abortions and fetal biometrical and functional parameters and course of labor were studied. The status (Apgar score) of newborns whose mothers had a history of abortions was worse 5 min after birth than the status of newborns whose mothers were primigravida/primipara. The newborns of mothers with a history of abortions had lesser head circumference, body length, and a low Verwek's index, indicating a trend to brachimorphism.

Key words: induced abortion; biometric parameters and functional status of newborns after previous abortions; labor course.

Citation: Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova. 2015; 2 (3): 28—32. (in Russ.)

Received 14.05.15

Несмотря на широкий выбор различных методов контрацепции, их доступность и работу специалистов по внедрению методов планирования семьи, на сегодняшний день нежелательная беременность остается актуальной проблемой. Ежегодно в мире более 75 млн

женщин сталкиваются с ней, и не менее $\frac{2}{3}$ из них искусственно прерывают беременность.

По некоторым данным, из 10 беременностей только 3 завершаются родами, остальные — абортами. Кроме того, каждый 10-й аборт производится у подростков и