

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИИ ПЛОДА ПРИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ

Рябова С.А.¹, Тезиков Ю.В.¹, Липатов И.С.¹, Жернакова Е.В.¹, Табельская Т.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, e-mail: svetliachok1988@rambler.ru

Одной из актуальных проблем современного акушерства является поиск предикторов нарушений формирования фетоплацентарной системы у беременных высокого перинатального риска. Целью настоящего исследования стала разработка критериев прогнозирования нарушенного состояния плода при хронической плацентарной недостаточности – хронической гипоксии плода и задержки его роста. Проведено комплексное лабораторное и инструментальное обследование беременных женщин в сроки 10-14 недель гестации. Анализ полученных данных позволил разработать высокорезультативный прогностический комплекс, включающий маркеры плацентарного ангиогенеза (снижение фактора роста плаценты и повышение сосудисто-эндотелиального фактора роста), апоптоза (повышение лимфоцитов с фенотипом CD95+), гестационной иммуномодуляции (снижение ассоциированного с беременностью плазматического протеина А), проницаемости плаценты (повышение фетального гемоглобина) и индексы сопротивления в маточном сосудистом регионе.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, хроническая гипоксия плода, задержка роста плода, прогнозирование, доказательная медицина.

OPPORTUNITIES OF FORECASING FETAL PATHOLOGY AT PLACENTAL INSUFFICIENCY SINCE THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY

Ryabova S.A.¹, Tezиков Yu.V.¹, Lipatov I.S.¹, Zhernakova E.V.¹, Tabelskaya T.V.¹

¹Samara State Medical University, Samara, e-mail: svetliachok1988@rambler.ru

One of the urgent problems of modern obstetrics is the prediction of violations in the formation of fetoplacental system at pregnant high perinatal risk. The aim of this study was to develop criteria for the prediction of fetal pathology in chronic placental insufficiency - chronic fetal hypoxia and fetal growth retardation. A comprehensive laboratory and instrumental examination of pregnant women was carried at 10-14 weeks' gestation. Analysis of the data showed a change of markers of placental angiogenesis (decrease placental growth factor and increasing the vascular endothelial growth factor), apoptosis (increased lymphocytes with phenotype CD95 +), gestational immunomodulation (decrease plasmatic protein A associated with pregnancy), a marker of placental permeability (increased fetal hemoglobin) and the resistance change rates in the uterine vascular region.

Keywords: placental insufficiency, chronic fetal hypoxia, fetal growth retardation, prediction, evidence-based medicine.

Хроническая плацентарная недостаточность (ХПН), как широко распространенная патология беременности и перинатального периода, изучается достаточно давно, однако продолжает оставаться одной из ведущих проблем, далекой до полного разрешения. Частота развития ПН у беременных неуклонно растет и в настоящее время достигает 30-70% [1]. Основными клиническими проявлениями и исходами ПН являются хроническая гипоксия плода (ХГП) и задержка роста плода (ЗРП), занимающие одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. Данные нарушения внутриутробного состояния плода проявляются различной степенью тяжести, часто сочетаются и обуславливают дезадаптацию новорожденных в постнатальном периоде, что, безусловно, определяет их здоровье в последующие годы [2; 6; 7]. Однако до настоящего времени

достоверные методы их раннего прогнозирования отсутствуют. В этой связи остается актуальным поиск ранних предикторов развития патологии плода при ПН (ХГП и ЗРП), что важно для своевременной разработки превентивных мероприятий.

Цель исследования – выявить прогностические маркеры патологии плода при хронической плацентарной недостаточности по данным лабораторно-инструментальных результатов обследования беременных в первом триместре гестации.

Материал и методы исследования. Для реализации поставленной цели в исследование включены 180 беременных женщин, которые были разделены на две группы – основную и группу сравнения. Для отбора беременных в основную группу использовалась прогностическая шкала оценки риска тяжелых форм ПН [2]. В зависимости от степени тяжести ПН во время беременности, состояния плода и исхода родов основную группу разделили на подгруппы: 1 подгруппу составили 19 беременных женщин с I степенью тяжести ПН (дисфункцией плаценты), без нарушенного состояния плода; 2А подгруппу - 78 беременных с ХПН и нарушенным состоянием плода в виде ЗРП и/или ХГП; 2Б - 53 беременных с ХПН и нарушенным состоянием плода в виде ЗРП и/или ХГП в сочетании с умеренной или тяжелой преэклампсией (ПЭ). Все беременные женщины 2 подгруппы были со II степенью тяжести ПН (декомпенсированная ПН) и III степенью тяжести ПН (прогрессирующая декомпенсированная ПН). Диагностика ПН и степени ее тяжести осуществлялась с применением клинической классификации А.Н. Стрижакова с соавт. (2012), в основу которой положена комплексная балльная шкала оценки степени тяжести хронической ПН с расчетом итогового показателя [3; 4].

Группу сравнения (контроль) составили 30 здоровых женщин с физиологическим течением гестации и благоприятным перинатальным исходом. Критериями исключения из исследования стали: многоплодная беременность, врожденная патология плода и инфекционная патология беременной. Из исследования также были исключены женщины, чьи беременности закончились преждевременно.

Для выявления прогностических маркеров патологии плода проведено комплексное обследование женщин групп сравнения - анализ лабораторных и инструментальных данных. В периферической крови всех беременных в срок 10-14 недель гестации методами иммунофлюоресцентного, иммуноферментного, биохимического анализов были определены лабораторные маркеры: эндотелиально-гемостазиологической дисфункции и плацентарного ангиогенеза - общий IgE и фибронектин (ФН), сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР) и фактор роста плаценты (ФРП); апоптоза и воспалительного ответа - лимфоциты с фенотипом CD95+ (Л CD95+) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО α); децидуализации и энергообеспечения – плацентарный α_1 -микроглобулин (ПАМГ), плацентарная щелочная

фосфатаза (ПЩФ) [1; 2]. Кроме того, определяли маркер гестационной иммуномодуляции - ассоциированный с беременностью плазматический протеин (РАРР-А) и маркер повреждения и проницаемости плацентарной мембраны - фетальный гемоглобин (HbF). Для комплексной оценки ранних изменений маточно-плацентарной системы параллельно использовали УЗДГ маточных артерий (МА) в 11-14 нед. гестации с подсчетом пульсационного индекса (PI) – угол независимого показателя сосудистой резистентности. В работе использовались ультразвуковая система Voluson E6 (Австрия). Морфологическое исследование последов проводилось по критериям А.П. Милованова (2009) [5]. Обработка числовых результатов исследования произведена с использованием персонального компьютера и программного обеспечения Microsoft Excel XP и Statistica 10.0 for Windows. В работе использовались методы описательной статистики, корреляционного анализа в параметрическом и непараметрическом вариантах. Уровень значимости между сравниваемыми величинами считался достоверными при $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение. Уже с ранних сроков гестации в крови обследованных беременных высокого риска развития тяжелых форм ХПН наблюдаются изменения, относительно группы контроля, эндотелиально-гемостазиологических показателей, сосудистых факторов пролиферации, маркеров апоптоза и децидуализации, а также гестационной иммуномодуляции и альтерации эмбрио(фето)плацентарного комплекса. Результаты лабораторного обследования беременных в 10-14 недель гестации в сравниваемых группах представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты лабораторного обследования беременных в 10-14 недель гестации в сравниваемых группах ($M \pm \delta$)

Показатель	1 группа (n=19)	2А группа (n=78)	2Б группа (n=53)	Контрольная группа (n=30)
Общий IgE (нг/мл)	229±23	237±12	240±14	219±12
ФН (мкг/мл)	312±16	334±12*	358±12**	289±15
ФРП (пг/мл)	225±16	64±18**	59±12**	246,2±18
СЭФР (пг/мл)	60,2±9,7	97,4±11,3**	99,6±10,8**	53,8±9,2
Л CD95+ (%)	29,8±2,7	37,8±2,3**	38,2±2,8**	23,7±4,2
ФНОα (пг/мл)	19,2±10,2	33,4±8,4	35,2±6,3	21,4±7,2
ПАМГ (нг/мл)	10,9±2,3	14,2±3,4*	16,4±3,8*	8,2±2,1
ПЩФ (Ед/л)	68±8	54±11	57±9	42±11
HbF (%)	0,9±0,04	2,2±0,2**	2,4±0,1**	1,2±0,1
РАРР-А (мг/л)	13,9±2,3	7,4±1,9**	6,5±1,7**	19,2±2,2

* - разница статистически значима по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); ** - разница статистически значима по сравнению с 1 группой ($p < 0,05$).

В 10-14 недель гестации в крови обследованных женщин 2 подгруппы, относительно группы контроля, наблюдается рост уровня общего IgE ($p > 0,05$). Полученные данные подтверждают более выраженную эндотелиальную дисфункцию к концу первой волны цитотрофобластической инвазии у беременных с последующим развитием ХПН, ЗРП и/или ХГП как изолированно, так и в сочетании с ПЭ. Однако полученные данные статистически не значимы. В качестве универсального маркера гемостаза и повреждения эндотелия исследовался плазменный ФН, содержание которого в 10-14 недель гестации во 2А и 2Б подгруппах было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля в 1,2 раза в обеих группах ($p < 0,05$). В 1 подгруппе концентрация ФН была также выше, но статистически значимая разница отсутствовала ($p > 0,05$). У беременных 2Б группы изменения ФН более выражены по сравнению с беременными, у которых диагностирована дисфункция плаценты (1 подгруппа) - $p < 0,05$. Однако не обнаружены статистически значимые отличия между 1 и 2А подгруппами, что ограничивает применение ФН для прогнозирования ХГП и ЗРП с первого триместра. Межгрупповой разницы изучаемого показателя во 2А и 2Б группах не обнаружено. Данные подтверждают значимость эндотелиально-гемостазиологических изменений в формировании патологии плода в виде ЗРП и ХГП. Однако определение общего IgE и ФН для прогнозирования указанных клинических состояний не информативно, поскольку неспецифично для беременных с ПН. Данные показатели позволяют оценить степень эндотелиальной дисфункции при различных осложнениях беременности.

Плацентарный ангиогенез, предопределяющий функциональное состояние плаценты, обеспечивается сбалансированностью взаимодействий сосудистых факторов пролиферации. В этой связи мы изучили уровень маркеров плацентарного ангиогенеза - ФРП и СЭФР. В 10-14 недель гестации содержание в периферической крови ФРП у беременных высокого риска развития декомпенсированных форм ПН значительно снижен. Во 2А и 2Б подгруппах уровень ФРП оказался статистически значимо ниже, чем в группе контроля и в 1 группе ($p < 0,05$). Статистически значимых отличий данного показателя, при сравнении беременных из 1 группы и группы контроля, не выявлено. Это позволяет рассматривать ФРП в качестве прогностического маркера развития тяжелых форм ПН и клинических ее проявлений - нарушенного состояния плода в виде ХГП и ЗРП с первого триместра. При корреляционном анализе выявлена сильная положительная ассоциативная связь между концентрацией ФРП в крови беременной и массой новорожденных ($r = 0,81$).

Анализ содержания СЭФР показал, что в первом триместре гестации наблюдается отчетливое повышение концентрации показателя в крови женщин, беременность которых в последующем осложнилась ЗРП и/или ХГП (2А и 2Б подгруппы). Повышение данного лабораторного теста свидетельствует о значимой ишемии в эмбриоплацентарном комплексе,

что является действующим повреждающим фактором риска реализации тяжёлых гестационных осложнений второй половины беременности и нарушенного состояния плода. В 10-14 нед. гестации концентрация СЭФР во 2А и 2Б сравниваемых подгруппах составила $97,4 \pm 11,3$ и $99,6 \pm 10,8$ пг/мл соответственно, при этом отсутствует статистическая разница указанных значений показателя ($p > 0,05$). Однако результаты обследования статистически значимо различаются по сравнению с контрольной группой ($53,8 \pm 9,2$ пг/мл) и группой беременных с дисфункцией плаценты ($60,2 \pm 9,7$ пг/мл) - $p < 0,05$. Данное обстоятельство обосновывает применение с первого триместра данного маркера в качестве предиктора развития декомпенсированных форм ПН, гипоксического состояния «внутриутробного пациента» и задержки его роста.

Уже в первом триместре беременности исследование индуцированного трофобластом апоптоза, выражающееся в изменении регуляторов иммунного гомеостаза - субпопуляции Л CD95+ и провоспалительного полифункционального цитокина ФНО α , показало, что у беременных с ПН и нарушенным состоянием плода в виде ЗРП и/или ХГП происходит более выраженная активация защитных свойств провизорного органа от иммунопатологических реакций, чем при формировании ПН без нарушенного состояния плода. Уровень Л CD95+ во 2А и 2Б подгруппах по сравнению с контролем был статистически выше - в 1,6 раза, а по сравнению с 1 группой - в 1,3 раза в обеих подгруппах ($p < 0,05$). Отсутствие статистически значимых отличий в показателях во 2А и 2Б подгруппах указывает на связь повышения Л CD95+ с ПН с ЗРП и/или ХГП, а не с другой патологией. Разница в содержании Л CD95+ у беременных с дисфункцией плаценты (1 группа) и у беременных с декомпенсированными формами ПН и нарушенным состоянием плода (2 группа) указывает на связь изменения данного показателя с патологией плода (ХГП и ЗРП) за счёт более выраженной активации защитных свойств эмбриоплацентарных структур. Полученные сведения позволяют использовать данный маркер для прогнозирования ПН и её клинических проявлений, начиная уже с ранних сроков гестации. Уровень ФНО α в конце первого триместра гестации во всех трех группах беременных высокого риска нарушенного формирования фетоплацентарного комплекса был выше, но не имел достоверных отличий от группы беременных с физиологической гестацией ($p > 0,05$), что ограничивает его применение.

Уровень ПАМГ, отражающий функцию материнской части плаценты и связывающий сигнальную систему инсулиноподобных факторов роста, в подгруппах женщин, беременность которых впоследствии завершилась рождением плода с гипоксией и/или задержкой роста, определялся в более высоких концентрациях по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Однако данные статистически не отличались от 1 группы в соответствующий срок гестации ($p > 0,05$). Кроме того, не обнаружено статистически

значимых отличий в показателях ПАМГ в 1 группе и группе контроля. Также не выявлено статистически значимых различий в содержании ПЩФ в обследованных группах. Данные обстоятельства ставят под сомнение использование ПАМГ и ПЩФ в качестве прогностических маркеров ЗРП и ХГП с первого триместра гестации.

В качестве маркера альтерации и проницаемости эмбрио(фето)плацентарного комплекса нами изучен HbF. Выявлено, что уже в первом триместре у беременных с нарушенным состоянием «внутриутробного пациента» (2А и 2Б подгруппы) фракция плодного гемоглобина определяется в повышенных концентрациях, что статистически значимо при сравнении с контролем и беременными 1 группы ($p < 0,05$). Полученные данные по содержанию HbF в динамике физиологической и осложнённой гестации, на наш взгляд, характеризуют патофизиологические изменения, происходящие уже в ранние сроки у беременных с последующим развитием нарушенного состояния плода. Именно повышение HbF в крови беременной, на наш взгляд, характеризует альтерацию и повышенную проницаемость плацентарной мембраны (эритроцит плода – эндотелиальная клетка капилляра терминальной ворсинки – базальная мембрана – цитотрофобласт) и должно применяться в качестве критерия прогнозирования нарушенного состояния плода при ПН (ЗРП и ХГП) начиная с первого триместра гестации.

В качестве высокочувствительного маркера, модулирующего иммунный ответ матери и процесс инвазии трофобласта, мы рассматривали протеин PAPPA. При анализе содержания PAPPA в крови беременных 2А и 2Б групп выявлено статистически значимое его снижение в первом триместре гестации относительно контрольной группы ($p < 0,05$). У беременных, родивших впоследствии новорождённых с задержкой роста и хронической гипоксией (2А и 2Б группы), по отношению к беременным из группы контроля, среднее значение показателя PAPPA в первом триместре гестации было снижено в 2,3 раза. Проведенное исследование патогенетически обосновывает включение PAPPA в качестве скринингового прогностического маркера развития нарушенного состояния плода в виде ЗРП и/или ХГП у беременных высокого перинатального риска в первом триместре. Исследованный маркер клинически доступен и пригоден для выделения группы беременных, требующих мониторинга и проведения превентивной терапии до начала клинической манифестации нарушенного состояния плода.

При анализе данных УЗДГ с оценкой PI в МА у беременных с последующим развитием нарушенного состояния плода (ХГП и ЗРП) уже в ранние сроки гестации выявлено повышение его численного значения. Полученные данные отражают сниженную степень инвазии трофобласта в спиральные артерии (первая волна). Показатели УЗДГ в МА в 11-14 нед. гестации в обследованных группах представлены в таблице 2.

Показатели доплерометрии маточных артерий у беременных групп сравнения
в 11-14 нед. гестации (M±δ)

Показатель	1 группа (n=19)	2А группа (n=78)	2Б группа (n=53)	Контрольная группа (n=30)
PI в правой МА	1,48±0,21	1,72±0,26 ^{*,**}	1,82±0,21 ^{*,**}	1,45±0,22
PI в левой МА	1,42±0,22	1,76±0,24 ^{*,**}	1,87±0,26 ^{*,**}	1,48±0,24

* - разница значима по сравнению с контрольной группой (p<0,05); ** - разница значима по сравнению с I группой (p<0,05).

Корреляционный анализ между показателями PI в МА в сроке 10-14 нед. гестации и частотой нарушения кровотоков в системе мать-плацента-плод во II и III триместрах гестации, а также с частотой гипотрофии и асфиксии новорождённых, выявил наличие положительной умеренной корреляционной связи ($r=0,39-0,51$, при $p<0,05$). Полученные данные обосновывают применение доплерометрического исследования в МА в ранние сроки беременности как прогностического критерия формирования в последующем нарушений гемодинамики в системе мать-плацента-плод и для прогнозирования доклинической диагностики нарушенного состояния плода, связанного с нарушением плацентации, у беременных высокого перинатального риска.

С позиции доказательной медицины в отношении прогнозирования ХГП и ЗРП предложен комплексный подход, включающий применение патогенетически обоснованных маркеров данной патологии, что повышает информативность прогноза патологии плода при ПН. Анализ полученных данных свидетельствует, что использование комбинации инструментального метода (УЗДГ маточного сосудистого региона с определением PI в МА) и лабораторных тестов (РАРР-А, HbF, ФРП) показало максимальную прогностическую значимость в отношении нарушенного внутриутробного состояния плода по типу ЗРП и/или ХГП. Показатели чувствительности, специфичности и прогностической ценности составили 92,4, 87,8 и 91,1% соответственно.

Заключение. Таким образом, проведенное лабораторно-инструментальное обследование беременных в сроке 10-14 недель гестации показало статистически значимое изменение маркеров плацентарного ангиогенеза (снижение ФРП и повышение СЭФР), апоптоза (повышение Л CD95+), гестационной иммуномодуляции (снижение РАРР-А), проницаемости плацентарной мембраны (повышение HbF) и показателя сопротивления в маточном сосудистом регионе (увеличение PI в МА) при развитии впоследствии ПН с ЗРП и/или ХГП. Наибольшую прогностическую значимость показал комплекс, состоящий из показателей УЗДГ в МА, уровней РАРР-А, HbF и ФРП. Обозначенные прогностические маркеры клинически доступны, методы их определения стандартизованы и легко

воспроизводимы, что важно для высокой результативности, выделения беременных в группу высокого риска для начала превентивной терапии.

Список литературы

1. Милованов А.П. Патология системы мать–плацента–плод : руководство для врачей. - М. : Медицина, 2009. - 448 с.
2. Рябова С.А., Табельская Т.В., Фролова Н.А., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Иммунологические, проангиогенные и метаболические плацентарные предикторы нарушенного состояния плода при плацентарной недостаточности // Российский иммунологический журнал. – 2015. - Т. 9 (18), № 1 (1). – С. 165-167.
3. Рябова С.А., Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Результаты клинической апробации комплексной балльной шкалы оценки степени тяжести хронической плацентарной недостаточности // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. - Т. 17, № 2-2. - С. 371-375.
4. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Комплексная оценка степени тяжести хронической плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. - 2012. - № 3. - С. 20-25.
5. Стрижаков А.М., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Плацентарная недостаточность: Патогенез. Прогнозирование. Диагностика. Профилактика. Акушерская тактика // Самара : ООО «ОФОРТ», 2014. – 239 с.
6. Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. – 2012. - № 1. – С. 35-43.
7. Dessì A., Ottonello G., Fanos V. Physiopathology of intrauterine growth retardation: from classic data to metabolomics // J Matern Fetal Neonatal Med. - 2012. - № 5. - P.13-18.