

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ В ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЕ «МАТЬ–ПЛАЦЕНТА–ПЛОД» У ЖЕНЩИН, ИМЕВШИХ ПОВЫШЕННЫЕ УРОВНИ АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА (АФП) И ХОРИОГЕНИЧЕСКОГО ГОНАДОТРОПИНА (ХГ) ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Изучены гемодинамические параметры в функциональной системе «мать-плацента-плод» на протяжении беременности у 49 женщин, имевших повышение уровня АФП > 2 МоМ (1-я группа) и у 38 беременных, имевших повышение уровня ХГ > 2 МоМ (2-я группа) в сыворотке крови в 16–20 недель беременности. Контрольную группу составили 32 пациентки с нормальными уровнями АФП и ХГ в указанные сроки. У беременных обеих групп выявлены более высокие показатели сосудистого сопротивления в маточных артериях, начиная с 28 недель и до конца беременности, по сравнению с контрольной группой. Обнаружена прямая зависимость между значениями индексов сосудистого сопротивления в маточных артериях, артерии пуповины, аорте плода и концентрацией АФП в сыворотке крови женщины на протяжении беременности. У пациенток, имевших в 20–24 недели беременности повышенные значения ИР в маточных артериях, наблюдалось нарушение динамики изменения уровней АФП и ХГ в сыворотке крови с 16 по 24 неделю беременности. Результаты исследования позволяют предположить, что высокие уровни (более 2 МоМ) АФП и ХГ в сыворотке крови беременных во II триместре может быть связано с нарушениями маточно-плацентарного кровообращения.

В настоящее время во многих странах мира, включая Россию, во II триместре беременности применяется скрининг белков сыворотки крови беременных (в основном АФП и ХГ). Установлено, что выявленное в 15–18 недель значимое отклонение их концентраций от физиологических значений позволяет выделить группу женщин, имеющих высокий риск наличия у плода хромосомных болезней и таких пороков развития, как открытые дефекты зародышевой нервной трубки (ДЗНТ), дефекты передней брюшной стенки и другие [4, 16]. Однако проводимое скрининговое исследование характеризуется недостаточной специфичностью, что обуславливает большое число ложноположительных результатов. При этом в зарубежной литературе имеются сообщения о сочетании «необъяснимого» повышения уровня АФП и/или ХГ в сыворотке крови беременной с так называемыми «неблагоприятными исходами беременности». По данным большинства авторов, у таких пациенток наблюдается увеличение частоты преждевременных родов, задержки внутриутробного развития плода (ЗВРП), а также перинатальной смертности [7, 14, 17, 18]. Повышение ХГ в сыворотке крови женщины во II триместре беременности связывают также с повышенным риском развития гестоза [17, 18]. Ряд авторов высказывает мнение о том, что одной из вероятных причин повышения уровней АФП и ХГ в сыворотке крови беременных может быть ишемия плацен-

ты [9, 11, 14]. Эти данные позволяют предполагать у таких беременных наличие нарушений кровообращения в функциональной системе «мать-плацента-плод». В свою очередь, нарушения маточно-плацентарной и плодово-плацентарной циркуляции могут быть причиной дальнейшего развития различных акушерских осложнений, включая ЗВРП [8].

Задача нашего исследования заключалась в изучении гемодинамических параметров в функциональной системе «мать-плацента-плод» на протяжении беременности у женщин, имевших во II триместре повышенные уровни АФП и ХГ в сыворотке крови.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 87 беременных, у которых по результатам биохимического скрининга на наличие ДЗНТ и хромосомной патологии у плода в 15–18 недель беременности наблюдалось повышение уровней АФП или ХГ в сыворотке крови (основные группы). Из них у 49 женщин было выявлено повышение уровня ХГ (1-я группа) и у 38 – повышение уровня АФП (2-я группа). Группу сравнения составили 32 беременные, имевшие во II триместре беременности физиологические концентрации АФП и ХГ в сыворотке крови (3-я группа).

Содержание АФП и ХГ в сыворотке крови беременных определяли в 15–18 и, далее, до 36 недель беременности с интервалом в 4 недели иммуноферментным методом с помощью наборов реагентов «ИФА-АФП» и «Гонадотропин

ИФА-ХГ» (ЗАО «Алкор-Био»). Полученные концентрации исследуемых белков выражали в виде относительных величин — МоМ (multiple of medians). Уровни АФП и ХГ считали повышенными при их значении более 2 МоМ.

С помощью ультразвукового диагностического прибора АЛОКА-SSD 2000 всем обследованным женщинам с 20 недель беременности до доношенного срока с интервалом в 4 недели проводили ультразвуковое исследование, в том числе с целью выполнения фетометрии, исключения пороков развития и маркеров хромосомной патологии у плода. Кроме того, выполняли доплерометрическое исследование кровотока в артерии пуповины, средней мозговой артерии и аорте плода, а также в маточных артериях. Оценку полученных кривых скоростей кровотока (КСК) производили с помощью автоматической вычисляемых систоло-диастолического отношения (СДО), индекса резистентности (ИР) и пульсационного индекса (ПИ). Значения указанных индексов сравнивали с нормативными показателями в соответствующие сроки беременности; показатель считали повышенным, если он превышал значение 95 процентили нормативных таблиц [3].

В настоящее исследование были включены беременные, у плодов которых не было пороков развития и хромосомной патологии.

Среди всех обследованных женщин 40,2% имели экстрагенитальную патологию (16,5% — хронический пиелонефрит; 12,6% — хронический тонзиллит; 6,3% — нейроциркуляторную дистонию по гипертоническому типу; 4,7% —

варикозную болезнь; 4,7% — дискинезию желчевыводящих путей). Урогенитальная инфекция (хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз) была выявлена у 32,7% беременных. Среди акушерских осложнений наблюдались следующие: ранний токсикоз в 16,4% случаев; угрожающий выкидыш в 22,7% случаев; гестоз в 60,6% случаев (у 36,7% женщин — отеки беременных, у 23,9% — нефропатия различной степени тяжести, при этом нефропатия III степени встретилась лишь у одной пациентки, и не было ни одного случая преэклампсии и эклампсии). Сравнительная частота встречаемости акушерской и экстрагенитальной патологии среди беременных изученных групп достоверно не различалась.

Результаты исследования

Результаты исследования содержания АФП и ХГ в крови женщин во II триместре беременности представлены в табл. 1, из которой видно, что, с одной стороны, средние значения АФП в сыворотке крови беременных 2-й группы в семь раз превышали соответствующие значения в 1-й и 3-й группах. С другой стороны, средний уровень ХГ в крови беременных 1-й группы более чем в четыре раза превышал аналогичные концентрации во 2-й и 3-й группах. При этом достоверные различия в уровнях АФП и ХГ у беременных вышеуказанных групп сохранялись до 24 недель. В более поздние сроки беременности подобные различия не прослеживались.

Результаты доплерометрического исследования кровотока в основных артериях функциональной системы «мать-плацен-

та-плод» на протяжении беременности выявили достоверное повышение значений некоторых индексов сосудистого сопротивления в маточных артериях, начиная с 28 недель беременности, у женщин 1-й и 2-й групп по отношению к группе сравнения. Так, было обнаружено, что в 1-й группе среднее значение ПИ в маточных артериях было достоверно выше такового в группе сравнения ($0,930 \pm 0,042$ и $0,769 \pm 0,041$ соответственно, $p = 0,05$). Во 2-й группе средняя величина СДО была выше аналогичного показателя в 3-й группе ($2,390 \pm 0,121$ и $1,946 \pm 0,082$ соответственно, $p = 0,039$). Наибольшие различия показателей сосудистой резистентности в маточных артериях наблюдались в 36 недель беременности, когда отмечалось достоверное повышение значений всех индексов сосудистой резистентности в 1-й и 2-й группах по отношению к таковым в группе сравнения (см. табл. 2). Из табл. 2 видно, что при сроке беременности 36 недель у женщин 1-й и 2-й групп средние значения СДО на 15%, ИР — на 10% и ПИ — на 20% выше аналогичных показателей у пациенток в группе сравнения, причем эти значения повышены практически в равной степени в обеих основных группах.

В результате анализа КСК в сосудах плодово-плацентарной части функциональной системы «мать-плацента-плод» не было обнаружено достоверных различий параметров, характеризующих сосудистую резистентность, в артерии пуповины, средней мозговой артерии и аорте плода у пациенток исследуемых групп на протяжении беременности.

Таблица 1

Сравнение средних уровней АФП и ХГ в сыворотке крови беременных исследуемых групп в 15–18 недель беременности

	1-я группа, (M ± m) n=49	2-я группа, (M ± m) n=38	Группа сравнения (3-я группа), (M ± m) n=32	pI-II	pI-III	pII-III
АФП	$0,77 \pm 0,08$	$7,00 \pm 0,54$	$1,16 \pm 0,05$	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ХГ	$4,35 \pm 0,25$	$1,01 \pm 0,11$	$1,10 \pm 0,07$	< 0,001	< 0,001	> 0,10

Средние значения индексов сосудистого сопротивления в маточных артериях в 36 недель беременности у женщин исследуемых групп

	1-я группа, (M ± m) n = 32	2-я группа (M ± m) n = 28	Группа сравнения, (M ± m) n = 23	pI–III	pII–III
СДО	2,143 ± 0,059	2,20 ± 0,065	1,912 ± 0,043	< 0,005	< 0,001
ИР	0,523 ± 0,011	0,527 ± 0,011	0,482 ± 0,011	0,016	< 0,007
ПИ	0,825 ± 0,032	0,880 ± 0,039	0,718 ± 0,025	0,015	< 0,001

Поскольку значения индексов резистентности в маточных артериях, артерии пуповины и артериях плода, а также содержание АФП и ХГ в сыворотке крови беременных зависят от срока беременности, при изучении их взаимосвязи был использован метод множественного регрессионного анализа. Выявлено, что при равнозначных сроках беременности ИР в маточных артериях тем выше, чем выше концентрация АФП в сыворотке крови беременной ($t = 4,108$, $p < 0,001$). Аналогичная зависимость была установлена между уровнем АФП в сыворотке крови женщины и значениями ИР в артерии пуповины и аорте плода ($t = 3,374$, $p > 0,001$ и $t = 3,190$, $p < 0,002$ соответственно). Кроме того, наблюдалась обратная зависимость между концентрацией АФП в сыворотке крови беременной и значением цереброплацентарного отношения ($t = 2,608$, $p = 0,01$). Подобных зависимостей между показателями сосудистого сопротивления в артериях функциональной системы «мать-плацента-плод» и уровнем ХГ в сыворотке крови женщин в соответствующие сроки беременности обнаружено не было.

Среди всех обследованных беременных у 13,9% пациенток наблюдались повышенные относительно нормативных значения ИР в маточных артериях в 20–24 недели беременности. Было обнаружено, что у таких пациенток в 1-й группе с 16 по 20 недели беременности уровень ХГ в сыворотке крови продолжал возрастать (в среднем на 75% от исходного уровня в 16

недель), тогда как у беременных этой группы с нормальными показателями сосудистой резистентности в маточных артериях концентрация гормона снижалась (в среднем на 46%, $t = 2,69$; $p = 0,019$). Аналогичная тенденция прослеживалась и у женщин 2-й группы в отношении динамики уровня АФП в их сыворотке крови с 16 по 24 недели. Так, в этот период у беременных при повышенной сосудистой резистентности в маточных артериях уровень белка повышался в среднем на 103%, а у женщин при нормальных показателях сосудистой резистентности он снижался на 5% ($t = 3,353$; $p < 0,005$). То есть у беременных основных групп, имевших в 20–24 недели повышение значений показателей сосудистой резистентности в маточных артериях относительно нормативных для данных сроков беременности, исходно повышенные концентрации АФП или ХГ в сыворотке крови в этот период продолжали возрастать, в то время как у пациенток с нормальным сосудистым сопротивлением они снижались. Кроме того, было выявлено, что у таких беременных в III триместре беременности средние значения ИР в маточных артериях и в артерии пуповины были достоверно выше, чем у женщин, имевших нормальные значения ИР в маточных артериях в 20–24 недели беременности.

Обсуждение

Патогенез повышения во II триместре беременности уровней АФП и ХГ в сыворотке крови беременных представляется недо-

статочно изученным. По данным литературы, ведущая роль в этих процессах отводится плаценте, которая является эффективным барьером между материнской и плодовой циркуляцией, осуществляя селективный транспорт определенных веществ, в том числе АФП. С другой стороны, плацента — это важный эндокринный орган, участвующий в синтезе или метаболизме значительного количества гормонов, включая ХГ [18]. При отсутствии пороков развития плода, наиболее принятым в литературе объяснением повышенному уровню АФП в сыворотке крови беременной является усиленный транспорт этого белка, синтезируемого в печени плода, через плаценту [5, 18]. Подобный феномен может быть следствием функциональных или структурных изменений в плаценте, приводящих либо к повышению проницаемости плацентарного барьера, либо к увеличению его обменной поверхности, в том числе и за счет площади поверхности ворсин [5, 10]. Некоторые авторы связывают изменение транспорта АФП с ишемией плаценты, которая, в свою очередь, может быть обусловлена нарушением маточно-плацентарной перфузии [14]. С другой стороны, синтез ХГ зависит от степени дифференцировки цитотрофобласта ворсин в синцитиотрофобласт и его интенсивность может меняться под действием локальных регулирующих факторов. Следует отметить, что одним из стимулов для усиления продукции ХГ, определенным в исследованиях *in vitro*, является снижение напряжения кислорода в среде [17].

Многими авторами показано, что основной причиной плацентарной недостаточности и связанной с ней ЗВРП является нарушение маточно-плацентарного кровообращения [1, 6, 8]. Оно возникает в результате срыва морфологических и биохимических адаптивных реакций в функциональной системе «мать-плацента-плод», включая преобразования

спиральных артерий в миометрии [1, 13]. При этом повышение резистентности в маточных артериях, особенно в 20–24 недели беременности, считается маркером, предсказывающим развитие у беременной гестоза или ЗВРП, с чувствительностью 6–84% и специфичностью 39–95% в отношении ЗВРП [12, 15]. Столь выраженные колебания чувствительности и специфичности предложенного метода объясняют различиями во времени, условиях проводимого исследования, оценке его результатов, разницей в оборудовании и критериях оценки исходов беременности [2]. При этом в литературе важное клиническое значение для оценки функционального состояния фетоплацентарного комплекса придается изучению маточного кровотока не только во II, но и в III триместре. Так, было показано, что при нарушениях маточного кровотока в III триместре беременности отмечаются достоверно худшие перинатальные исходы и низкая масса новорожденных [3].

В настоящем исследовании у беременных, имевших во II триместре повышение уровня АФП или ХГ в сыворотке крови, нами выявлены особенности гемодинамики в функциональной системе «мать-плацента-плод», состоящие в повышении сосудистой резистентности в маточных артериях, начиная с 28 недель беременности. Известно, что интенсивность кровотока в маточных артериях зависит от резистентности в периферическом сосудистом звене, в том числе в спиральных артериях. При физиологической беременности максимальное снижение резистентности в маточных артериях наблюдается к 16–20 неделям, когда завершаются морфологические преобразования спиральных артерий вследствие внутрисосудистой инвазии трофобласта и окончательно формируется низкорезистентный кровоток в бассейне маточных артерий. Основным морфологическим субстратом для патологических КСК

в маточных артериях является отсутствие или неполная инвазия трофобласта в спиральные артерии, что приводит к повышению сопротивления кровотоку в этом бассейне [3, 15]. Следовательно, можно предположить, что во II триместре беременности повышение уровней АФП или ХГ в сыворотке крови происходит у тех женщин, у которых имеет место неполноценная инвазия трофобласта в спиральные артерии. Это, в свою очередь, может приводить в дальнейшем к повышению сосудистой резистентности в маточно-плацентарном звене кровообращения, следствием чего является развитие плацентарной недостаточности и ЗВРП.

Степень инвазии трофобласта может варьировать от абсолютно полноценной до абсолютно недостаточной, и частичная ее неполноценность может быть в различной мере компенсирована другими адаптивными реакциями, характерными для беременности, в частности, увеличением ОЦК у беременной [15]. В большинстве случаев ЗВРП является следствием декомпенсации адаптивных процессов, тогда как компенсированные нарушения могут длительно существовать, не приводя к выраженным клиническим проявлениям. Вероятно, некоторая недостаточность маточной перфузии, имевшаяся у женщин основных групп, в ранние сроки беременности была компенсирована. Однако по мере прогрессирования беременности возрастающие потребности плода и плаценты требовали увеличения интенсивности маточно-плацентарного кровотока. Наблюдаемое нами с 28 недель беременности повышение сосудистой резистентности в маточных артериях, возможно, свидетельствует о недостаточности компенсаторно-приспособительных реакций, не способных обеспечить адекватное кровообращение в условиях растущих потребностей плода. Нарастание различий значений индексов сосудистой резис-

тентности в маточных артериях между беременными основных групп и группы сравнения, достигающее максимума в 36 недель беременности, может свидетельствовать об увеличивающемся несоответствии между потребностями активно растущего плода и возможностями маточно-плацентарного кровообращения по их удовлетворению.

По нашим данным, у беременных при повышенной сосудистой резистентности в маточных артериях отмечалось замедленное снижение уровня ХГ в сыворотке крови с увеличением срока беременности. Одной из вероятных причин повышения уровня ХГ в сыворотке крови беременных во II триместре и замедления темпов его снижения с увеличением срока беременности у женщин в этих случаях может быть ишемия, возникшая в межворсинчатом пространстве вследствие нарушения маточно-плацентарной перфузии и способствующая повышенной продукции ХГ синцитиотрофобластом.

Выявленная зависимость между концентрацией АФП в сыворотке крови беременной и значениями индексов резистентности в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном звеньях функциональной системы «мать-плацента-плод» позволяет сделать предположение о том, что концентрация АФП в крови может отражать интенсивность маточно-плацентарной перфузии, которая, вероятно, влияет на степень проницаемости плацентарного барьера.

Таким образом, результаты нашего исследования показали наличие взаимосвязи между повышенными уровнями АФП и ХГ в сыворотке крови беременной во II триместре беременности и показателями сосудистой резистентности в маточно-плацентарном звене гемодинамической функциональной системы «мать-плацента-плод» на протяжении беременности. Это позволяет предположить возможную роль нарушений

интенсивности маточно-плацентарного кровотока, обусловленных патологическими изменениями функций плаценты, в повышении уровней АФП и ХГ в сыворотке крови беременных во II триместре.

Литература

1. Анастасьева В. Г. Синдром задержки внутриутробного развития плода: Руководство для врачей и студентов медицинских ВУЗов. — Новосибирск, 1996. — С. 4–20.
2. Кэмпбелл С. Маточный кровоток во время беременности. Материалы I Российского Семинара Международного Общества ультразвуковой диагностики в Акушерстве и Гинекологии. — С.-Петербург, 1998. — С. 35–37.
3. Медведев М. В. Допплерография в акушерстве. — РАВУЗДПГ, Реальное время». — 1999. — С. 20–44.
4. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). Справочник / Под ред. Карпищенко А. И. — С.-Петербург, Интермедика. — 1997. — С.180–192.
5. Beekhuis J. R. Maternal serum screening for fetal Down's syndrome and neural tube defects. — London, New-York, 1993. — P. 25–67.
6. Blot P. Aujard Y. Retard de croissance in utero. Diagnostic, etiologie, surveillance, decisions obstetricales // Arch. Pediatr. — 1996. — N 3. — Suppl. 1. — P.186s–188s.
7. Brazier W. F., Grover S., Donnenfeld A. E. Unexplained elevated maternal serum α -feto-protein levels and perinatal outcome in an urban clinic population // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1994. — Vol. 171. — P. 030–5.
8. Carrera J. M., Devesa R., Salvator J. Etiology and pathogenesis of intrauterine growth retardation. In: Textbook of perinatal medicine. — London, New York, The Parthenon Publishing Group. — 1998. — Vol. 2. — P. 1180–87.
9. Cho S., Durfee K. K., Keel B. A. et al. Perinatal outcomes in a prospective matched pair study of pregnancy and unexplained elevated or low AFP screening // J. Perinat. Med. — 1997. — Vol. 25. — P. 476–83.
10. Jaffa A. J., Yaron Y., Har-Tool J. et al. Doppler velocimetry of the umbilical artery as a predictor of pregnancy outcome in pregnancies characterized by elevated maternal serum α -fetoprotein and normal amniotic fluid α -fetoprotein // Fetal. Diagn. Ther. — 1997. — Vol. 12 (2). — P. 85–8.
11. Morssink L. P. Biochemical assessment of pregnancy performance in the second trimester // Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 1999. — Vol. 84. — P. 1–3.
12. Nicolaidis K. H. Placental and fetal Doppler. — The Parthenon Publishing Group. — P. 92–100.
13. Peeters L. L. The effect of early maternal maladaptation on fetal growth // J. Perinat. Med. — 1994. — Vol. 22. — Suppl. 1. — P. 9–14.
14. Spong C. Y., Ghidini A., Walker C. N., et al. Elevated maternal serum mirtrimester α -fetoprotein levels are associated with fetoplacental ischemia // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1997. — Vol. 177 (5). — P. 1085–7.
15. Steel S. A., Pearce J. M., Parland P., Chamberlain G. V. P. Early Doppler ultrasound screening in predicting of hypertensive disorders of pregnancy // Lancet. — 1990. — Vol. 335. — P. 1548–51.
16. Wald N. J., Kennard A. Prenatal screening for neural tube defects and Down syndrome. In Principles and Practice of Medical Genetics. — Ed. by Rimoin D. L., Connor J. M., Pyeritz R. E. — Ch. Livingstone. — 1996. — Vol. I. — P. 545–61.
17. Wenstrom K. D., Owen J., Boots L. R. et al. Elevated second-trimester human chorionic gonadotropin levels in association with poor pregnancy outcome // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1994. — Vol. 171. — P. 1038–41.
18. Yaron Y., Jaffa A. J., Har-Tool J. et al. Doppler velocimetry of the umbilical artery as a predictor of outcome in pregnancies characterized by elevated beta-subunit human chorionic gonadotropin // Fetal. Diagn. Ther. — 1997. — 12. — P. 353–55.