

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Чикин В.Г., Пчелинцев В.В., 2012
УДК -616.36-008.6

**ИЗМЕНЕНИЯ СИНТЕЗА ПРОТЕИНОВ БЕРЕМЕННОСТИ
ПРИ НЕКОТОРЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ
МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

В.Г. Чикин, В.В. Пчелинцев

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
г. Рязань

Одно из ведущих мест в структуре причин перинатальной и детской заболеваемости и смертности занимают преждевременное прерывание беременности и синдром задержки развития плода, при которых изменяется белковосинтетическая функция маточно-плацентарного комплекса. Проведено исследование динамики уровней ТБГ, ПАМГ и АМГФ на фоне лечения маточно-плацентарной недостаточности. Выявленные изменения синтеза этих белков свидетельствуют о дизадаптации, более выраженной при синдроме задержки развития плода, чем при угрожающем прерывании беременности.

Ключевые слова: беременность, маточно-плацентарная недостаточность, синдром задержки развития плода.

Актуальными и серьезными проблемами акушерства и перинатологии являются преждевременное прерывание беременности и синдром задержки развития плода (СЗРП), которые занимают одно из ведущих мест в структуре причин перинатальной и детской заболеваемости и смертности [1,3,5]. Современный уровень диагностики позволил установить, что эти осложнения гестации являются клиническими проявлениями маточно-плацентарной недостаточности, развивающейся на фоне различной акушерской и экстрагенитальной патологии [9]. Наличие у беременной таких факторов риска, как инфекционные заболевания, анемия, самопроизвольные и искусственные прерывания предыдущих беременностей, рождение детей с низкой массой тела в анамнезе наиболее часто предопределяет развитие маточно-плацентарной недостаточности [6,7].

Под маточно-плацентарной недостаточностью понимают синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями в маточно-плацентарном комплексе

и представляющий собой результат сложной реакции плода, плаценты и организма матери на различные патологические воздействия [4]. Из-за значительных нарушений структуры маточно-плацентарного комплекса страдают маточно-плацентарное и плодово-плацентарное кровообращение, его гормональная, метаболическая, защитная функции [2,8]. Это проявляется в уменьшении токолитического блока, снижении поступления к плоду кислорода, энергетических и пластических материалов, активации иммунных реакций против плода, влияя на реализацию его роста. Наряду с этим изменяется и белковосинтетическая функция маточно-плацентарного комплекса. Исследованиями последних лет показано, что сывороточные уровни специфических протеинов: трофобластического β 1-гликопротеина (ТБГ), плацентарного α 1-микроглобулина (ПАМГ) и α 2-микроглобулина фертильности (АМГФ) могут служить объективными показателями состояния маточно-плацентарного комплекса и быть практически значимыми в

диагностике и контроле за лечением осложнений беременности [3,4].

Целью настоящего исследования явилось изучение изменений белковосинтетической функции маточно-плацентарного комплекса при СЗРП и угрожающем прерывании беременности на фоне медикаментозного лечения маточно-плацентарной недостаточности.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 110 беременных в сроки 28 – 34 недели, которые были разделены на 2 группы в зависимости от клинических проявлений маточно-плацентарной недостаточности. I группу обследуемых составили 50 женщин с СЗРП. II клиническая группа состояла из 60 беременных с диагнозом угрожающих преждевременных родов. В качестве контроля (III группа) были обследованы 28 практически здоровых женщин с благоприятным течением беременности.

Основное количество беременных во всех клинических группах были в возрасте 19 – 26 лет. Анализ данных анамнеза о перенесенных экстрагенитальных заболеваниях показал, что у женщин III группы наибольшую частоту имели острые респираторные заболевания и детские инфекции. Течение настоящей беременности в этой группе следует считать относительно благоприятным.

II группа объединила 60 женщин с клинической картиной угрожающих преждевременных родов. В анамнезе у этих беременных чаще всего (55%) фигурировали такие хронические заболевания как пиелонефрит, цистит, гастрит, бронхит, тонзиллит, холецистит, гайморит, сальпингоофорит. 53,3% женщин перенесли ранние искусственные аборты. Течение настоящей беременности осложнилось у 86,7% женщин угрожающим прерыванием на более ранних сроках гестации, в 73,3% случаев – анемией, в 36,7% – ранним токсикозом.

I группу составили 50 беременных с СЗРП, у которых в 56% случаев были выявлены хронические заболевания: пиелонефрит, цистит, бронхит, тонзиллит, сальпингоофорит. Настоящая беремен-

ность осложнялась у 40% женщин угрожающим ее прерыванием, у 36% – гестационным пиелонефритом, в 68% случаев – анемией, в 36% – ранним токсикозом. 78% женщин I группы имели в анамнезе ранние искусственные аборты.

При поступлении в клинику у пациенток оценивалось состояние маточно-плацентарного комплекса с использованием общепринятых клинических и инструментальных (ультразвуковая плацентометрия, фетометрия) методов исследования. Наряду с этим проводилось определение уровней специфических протеинов (ТБГ, ПАМГ, АМГФ) маточно-плацентарного комплекса в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем. Индивидуальные концентрации ТБГ, ПАМГ и АМГФ в сыворотке крови вычислялись с использованием специально разработанной нами для этого компьютерной программы “ОРТ 2”, в основу которой положен принцип сплайн-интерполяции. Полученные результаты были статистически обработаны.

Лечение маточно-плацентарной недостаточности проводили по стандартной схеме: коррекция выявленной фоновой и сопутствующей патологии, улучшение маточно-плацентарного кровообращения, реологических свойств крови, нормализация сосудистого тонуса, метаболическая терапия.

Результаты и их обсуждение

Исследования показали, что у женщин с физиологически протекающей беременностью в III триместре динамика концентрации ТБГ характеризовалась значимым повышением показателей ($p < 0,01$), а уровни ПАМГ и АМГФ имели разнонаправленные тенденции к росту и снижению соответственно по мере увеличения срока гестации ($p > 0,05$).

У представительниц I клинической группы сывороточные уровни ТБГ, являющегося маркером плодовой части маточно-плацентарного комплекса, снижены и составляли 46,2% от таковых при физиологически протекающей беременности ($p < 0,01$). Концентрация этого специфического белка у женщин с клиникой угрожающего прерывания беременности (II группа) в 1,3 раза вы-

ше, чем у пациенток предыдущей группы ($p < 0,05$), однако также значимо меньше нормы для соответствующих сроков гестации ($p < 0,01$). Очевидно, при СЗРП происхо-

дит более сильное угнетение белковосинтетической функции плодовой составляющей маточно-плацентарного комплекса (рис. 1).

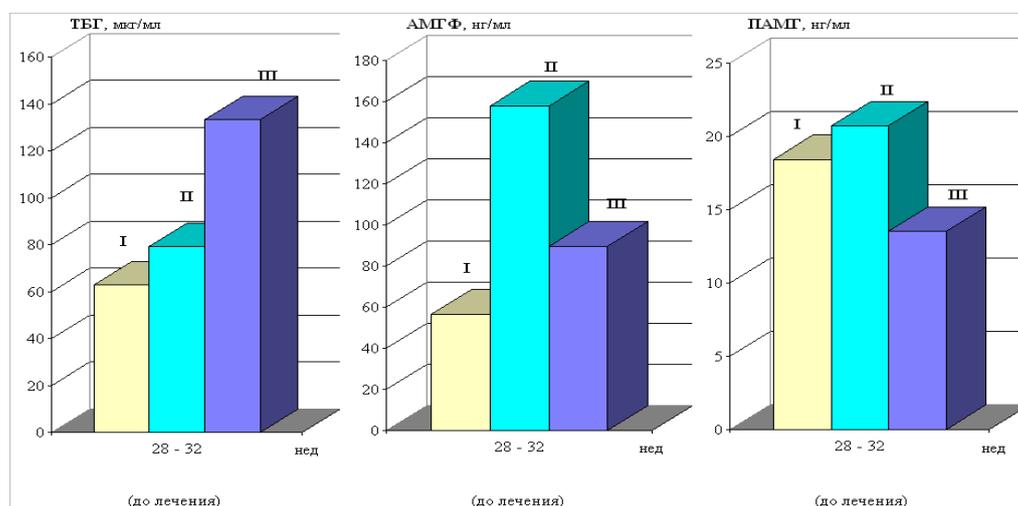


Рис. 1. Сывороточное содержание специфических протеинов при физиологической и осложненной беременности

АМГФ, являясь маркером материнской части маточно-плацентарного комплекса, наряду с ТБГ ответственен за сохранение и дальнейшее развитие беременности, но большее значение в этом плане он имеет на ранних сроках гестации. Выявленные изменения концентрации этого протеина в III триместре беременности при различных клинических проявлениях маточно-плацентарной недостаточности разнонаправленны. У пациенток I группы зафиксировано падение уровня АМГФ на 42,2% относительно показателей при физиологическом течении беременности ($p < 0,01$). Во II клинической группе отмечалось значительное увеличение концентрации специфического белка по сравнению с контролем (в 1,8 раза) и относительно таковых значений у женщин с СЗРП (в 3,1 раза). Повидимому, при угрожающем прерывании беременности активируется синтез АМГФ, как компенсаторный механизм со стороны материнской части маточно-плацентарного комплекса в ответ на не-

достаточность его плодовой составляющей, тогда как при СЗРП происходят диаметрально противоположные процессы.

Концентрации ПАМГ – антагониста ТБГ и АМГФ, запускающего механизмы отторжения беременности, у представительниц обеих клинических групп значительно возрастали (в среднем в 1,5 раза) относительно контрольных значений ($p < 0,01$). Существенного различия между содержанием протеина в I и II группах не выявлено, однако при угрожающих преждевременных родах его уровень был несколько выше по сравнению с таковым при СЗРП. Вероятно, при этих осложнениях беременности дисфункция маточно-плацентарного комплекса выражается либо в нарушении проницаемости его, как естественного биологического барьера между амниотической жидкостью и кровью матери, либо в усилении продукции ПАМГ, что приводит к угнетению развития беременности или ее прерыванию.

Очевидно, что при двух клинически различных проявлениях маточно-плацентарной недостаточности наблюда-

ются в различной степени снижение белковосинтетической функции плодовой части маточно-плацентарного комплекса и разнонаправленные изменения в синтезе протеинов его материнской составляющей. Увеличение уровня ПАМГ и снижение содержания ТБГ приводило к проявлениям дизадаптивного характера с преждевременным доминированием программ, направленных на угнетение или остановку дальнейшего развития беременности. Однако выраженность этого преобладания в I и II группах была различной, что вполне можно объяснить более высоким уровнем ТБГ и повышенным синтезом, вероятно, компенсаторного характера, материнской

частью маточно-плацентарного комплекса АМГФ у беременных с угрожающими преждевременными родами. У представительниц I группы дизадаптация еще значительно усугублялась из-за снижения продукции АМГФ, что приводило к более частому рождению гипотрофичных детей (60% против 18,3% во II группе).

В процессе медикаментозного лечения наблюдалась положительная динамика синтеза ТБГ и АМГФ, что, вероятно, связано с активацией компенсаторно-приспособительных механизмов, направленных на пролонгирование беременности и улучшение условий развития плода (рис. 2).

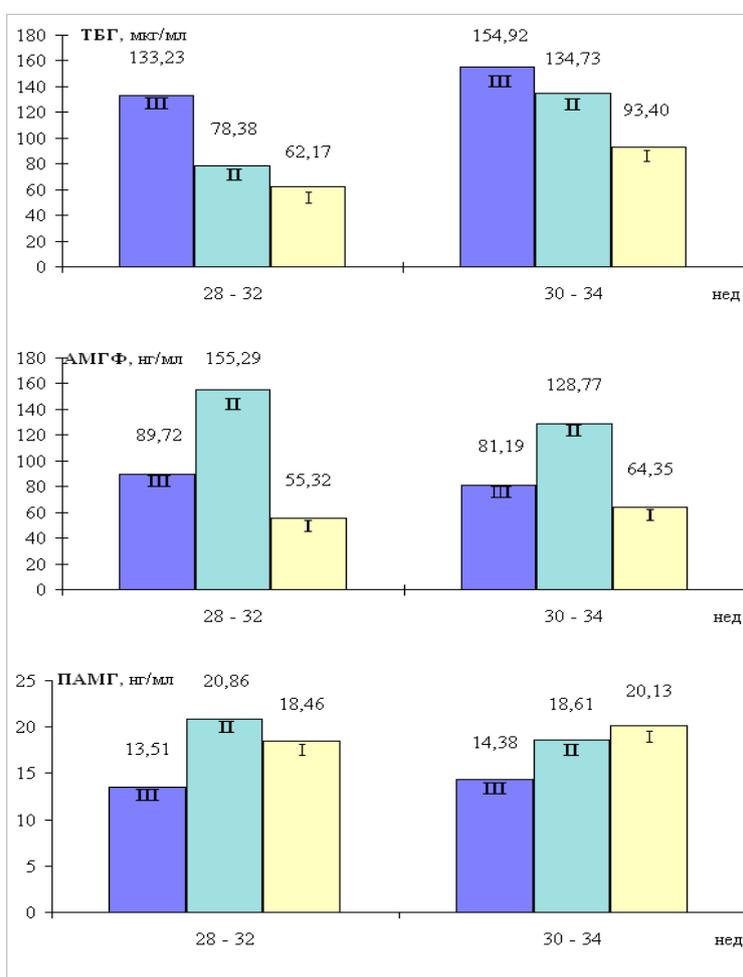


Рис. 2. Динамика содержания ТБГ, АМГФ и ПАМГ при нормальной беременности, угрожающем ее прерывании и СЗРП на фоне лечения

Так в I группе уровень ТБГ увеличился в 1,5 раза ($p < 0,05$), хотя его содержание оставалось меньше по сравнению с контролем. Содержание протеина у беременных II группы лишь в трети случаев увеличивалось до нормальных показателей или выше, не достигая в основной своей массе уровней контрольной группы. При этом концентрация белка значимо отличалась от нормы, составляя 86,9% ($p < 0,05$). Следовательно, нормализация белковосинтетической функции синцитиотрофобласта при проведении общепринятой терапии происходила не в полном объеме.

Во II группе лечение приводило к достоверному уменьшению концентрации АМГФ, которая все же превышала нормальные показатели для соответствующих сроков беременности на 58,6%, что, вероятно, было связано с недостаточным снижением компенсаторного напряжения функциональной активности материнской части маточно-плацентарного комплекса ввиду недостигающего нормы увеличения синтеза ТБГ. Изменения уровней АМГФ у женщин I группы характеризовались их достоверным повышением, вследствие чего среднее значение протеина составило 79,3% по сравнению с таковым в контроле. Учитывая, что такая динамика белка была противоположна физиологически направленной, данный факт все же стоит расценивать как положительный (активация механизмов, способствующих созреванию плодному яйцу и дальнейшему пролонгированию беременности, недостаточно стимулированных низким уровнем ТБГ).

В процессе коррекции функции маточно-плацентарного комплекса в I группе имела место тенденция к повышению содержания ПАМГ ($p > 0,05$). У женщин II группы концентрация этого протеина незначимо снижалась, оставаясь на 29,4% выше нормативных показателей для соответствующих сроков гестации. При этом в четверти наблюдений значения ПАМГ повышались, что, вероятно, указывало на недостаточную эффективность проводимой терапии.

Выводы

Таким образом, при угрожающем прерывании беременности еще сохранены за счет материнской составляющей компенсаторные возможности маточно-плацентарного комплекса, которые способствуют (хотя и более слабому) включению программ, направленных на опереживание с развивающимся плодом. В то время, как при СЗРП развиваются процессы декомпенсации – происходит угнетение синтеза специфических белков “зоны беременности” как маточной, так и плодовой частями маточно-плацентарного комплекса (снижение синтеза и ТБГ, и АМГФ), приводящие к внутриутробному повреждению плода. При этом наиболее сильно страдает функция синцитио- и цитотрофобласта, в меньшей степени угнетается секреция эпителия желез эндометрия и практически без нарушений функционирует децидуальная ткань.

На основании полученных в процессе лечения маточно-плацентарной недостаточности данных можно сделать предположение, что общепринятая терапия, хотя и неполностью, но усиливает механизмы адаптации, направленные на опереживание плоду и дальнейшее развитие беременности.

Литература

1. Гончарова С.В. Особенности формирования репродуктивного потенциала у девочек-подростков, родившихся с задержкой внутриутробного развития / С.В. Гончарова, Н.В. Башмакова // Материалы IX Всероссийского форума «Мать и дитя» (2-5 октября 2007 г.). – М., 2007. – С. 651-652.
2. Кулаков В.И. Плацентарная недостаточность и инфекция. Руководство для врачей / В.И. Кулаков, Н.В. Орджоникидзе, В.Л. Тютюнник. – М., 2004. – 494 с.
3. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности / В.М. Сидельникова. – М.: Триада-Х, 2002. – 304 с.
4. Сидорова И.С. Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности / И.С. Сидорова, И.О. Макаров. – М.: Медицинское информ-

- мационное агентство, 2005. – 296 с.
5. Ergaz Z. Intrauterine growth restriction—etiology and consequences: what do we know about the human situation and experimental animal models? / Z. Ergaz, M. Avgil, A. Ornoy // *Reproductive Toxicology*. – 2005. – Vol. 20. – P. 301-322.
 6. Hui L. Diagnosis and management of fetal growth restriction: the role of fetal therapy / L. Hui, D. Challis // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2008. – Vol. 22. – P. 139-158.
 7. Maternal risk factors for abnormal placental growth: the national collaborative perinatal project / K. Baptiste-Roberts [et al.] // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2008. – Vol. 23. – P. 44.
 8. Neerhof M.G. The fetal response to chronic placental insufficiency / M.G. Neerhof, L.G. Thaete // *Seminars in Perinatology*. – 2008. – Vol. 32. – P. 201-205.
 9. Neonatal and pregnancy outcome in primary antiphospholipid syndrome: a 10-year experience in one medical center / A.K. Chou [et al.] // *Pediatrics and Neonatology*. – 2009. – Vol. 50. – P. 143-146.

THE CHANGES IN THE SYNTHESIS OF PROTEINS OF PREGNANCY IN SOME CLINICAL MANIFESTATIONS OF UTEROPLACENTAL INSUFFICIENCY

V.G. Chikin, V.V. Pchelintsev

Miscarriage and fetal growth retardation which cause alterations in the protein synthesis function of the uteroplacental complex occupy one of the leading positions in the structure of causes of perinatal and child morbidity and mortality. Investigation of the dynamics of TBG, AMGF, PAMG levels during treatment of uteroplacental insufficiency was conducted. The changes revealed in the protein synthesis indicate dysaptation, which is more evident if there is fetal growth retardation than if there is threatened miscarriage.

Key words: pregnancy, uterine-placental insufficiency, fetal growth retardation syndrome.

Чикин Владимир Григорьевич – д.м.н., проф., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом акушерства и гинекологии ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ Минздравсоцразвития России.

Тел.: 8-910-618-72-86.

Пчелинцев Вадим Викторович – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом акушерства и гинекологии ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ Минздравсоцразвития России.

E-mail: vpchel@rambler.ru.