

плода, направленной на активацию врожденного иммунного ответа.

По нашим данным, концентрация лактоферрина в пуповинной крови достоверно снижалась при возрастании продолжительности интервала после вскрытия фетальных мембран более 10 часов, что может быть следствием повышенного расхода пула данного белка на обеспечение антиинфекционной защиты плода.

При длительности безводного промежутка менее 6 часов выявлена обратная корреляционная связь умеренной силы между сывороточными концентрациями лактоферрина и  $\gamma$ -IF ( $R = -0,6$ ,  $p = 0,02$ ). При анализе амниотического уровня лактоферрина установлена прямая сильная корреляционная связь с пуповинными концентрациями  $\alpha$ -IF ( $R = 0,9$ ,  $p = 0,04$ ) и IL-1 $\beta$  ( $R = 1,0$ ,  $p = 0,005$ ). С увеличением времени безводного промежутка более 6 часов выявлена прямая сильная корреляционная связь между содержанием  $\gamma$ -IF в пуповинной крови и уровнем  $\gamma$ -IF ( $R = 0,7$ ,  $p = 0,03$ ) и  $\alpha$ -IF ( $R = 0,7$ ,  $p = 0,04$ ) материнской крови. Концентрация RA-IL-1 $\beta$  в пуповинной крови связана обратной сильной корреляционной связью с уровнем лактоферрина материнской крови ( $R = -0,7$ ,  $p = 0,04$ ) и прямой — с сывороточным содержанием RA-IL-1 $\beta$  ( $R = 0,7$ ,  $p = 0,04$ ).

Определение уровня цитокинов и лактоферрина в биологических жидкостях может служить для прогнозирования преждевременного излития околоплодных вод и определения тяжести внутриматочной инфекции.

В результате анализа концентрации лактоферрина,  $\alpha$ -интерферона,  $\gamma$ -интерферона, интерлейкина-1 $\beta$ , рецепторного антагониста интерлейкина-1 $\beta$  в биологических жидкостях, сделаны следующие **выводы**:

1. При преждевременном разрыве плодных оболочек концентрация лактоферрина в сыровотке периферической крови ниже ( $z_t = 2,8$ ;  $\alpha = 2,8$ ,  $p < 0,005$ ), а IL-1 $\beta$  — выше ( $z_t = 2,5$ ;  $\alpha = 2,3$ ,  $p < 0,02$ ), чем при своевременном вскрытии амниотических мембран; в амниотической жидкости уровень IL-1 $\beta$  в 2,1 раза выше в основной группе, чем в группе сравнения.

2. Своевременный разрыв амниотических мембран сопровождается повышением уровня RA-IL-1 $\beta$  в околоплодных водах по сравнению

с пуповинной ( $p < 0,001$ ) и материнской кровью ( $p < 0,001$ ).

3. Существующие при своевременном излитии околоплодных вод корреляционные связи между уровнем лактоферрина в материнской крови и концентрацией в ней  $\alpha$ -IF,  $\gamma$ -IF и RA-IL-1 $\beta$ , уровнем  $\alpha$ -IF в пуповинной крови и концентрацией  $\alpha$ -IF в амниотической жидкости, при преждевременном разрыве плодного пузыря нарушаются. При этом, лактоферрин пуповинной крови коррелирует с RA-IL-1 $\beta$  в крови матери, а также с IL-1 $\beta$  в пуповинной крови.

4. Факторами риска преждевременного излития околоплодных вод служат снижение концентрации в материнской крови RA-IL-1 $\beta$  и повышение IL-1 $\beta$ , приводящие к повышению синтеза белков с провоспалительным действием, повышению концентрации в амниотической жидкости лактоферрина и IL-1 $\beta$ . Одновременно снижается уровень противовоспалительных протективных молекул  $\gamma$ -IF и RA-IL-1 $\beta$  в околоплодных водах.

5. Увеличение продолжительности безводного интервала сопровождается повышением уровня  $\alpha$ -IF ( $p = 0,05$ ) и снижением концентрации лактоферрина ( $p = 0,02$ ) в пуповинной крови.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Макаров, О. В. Современные представления о внутриутробной инфекции / О. В. Макаров, И. В. Бахарева, А. Н. Таранец // *Акушерство и гинекология*. — 2004. — № 1. — С. 10–12.
2. Shobokshi, A. Maternal serum and amniotic fluid cytokines in patients with preterm premature rupture of membranes with and without intrauterine infection / A. Shobokshi, M. Shaarawy // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. — 2002. — Vol. 79, № 3. — P. 209–215.
3. Yan, W.-H. Immunological aspects of human amniotic fluid cells: Implication for normal pregnancy / W.-H. Yan // *Cell Biology International*. — 2008. — Vol. 32, № 1. — P. 93–99.
4. Curry, A. Maternal plasma cytokines in early- and mid-gestation of normal human pregnancy and their association with maternal factors / A. Curry // *Journal of Reproductive Immunology*. — 2008. — Vol. 77, № 2. — P. 152–160.
5. Inflammatory processes in preterm and term parturition / I. Christiaens [et al.] // *Journal of Reproductive Immunology*. — 2008. — Vol. 79, № 9. — P. 50–57.
6. Lactoferrin in intrauterine infection, human parturition, and rupture of fetal membranes / P. Pacora [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2000. — Vol. 183, № 4. — P. 904–910.
7. Preventive effect of recombinant human lactoferrin in a rabbit preterm delivery model / A. Hasegawa [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2005. — Vol. 192, № 4. — P. 1038–1043.
8. Чернуха, Е. А. Родовой блок: рук-во для врачей / Е. А. Чернуха. — 3-е изд. — М.: «Триада X», 2003. — С. 65–76.

Поступила 20.12.2008

УДК 618.232

### СИНДРОМ ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА — СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (обзор литературы)

О. А. Будюхина

Гомельский государственный медицинский университет

В статье предоставлен обзор современных представлений о синдроме задержки развития плода. Приведена сравнительная оценка классификаций и унификация терминологического обозначения патологии, свя-

занной с замедленным развитием и недостаточностью питания плода, изменением массо-ростовых показателей новорожденного. Представлены патогенетические аспекты плацентарной недостаточности и СЗРП.

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

**FETAL GROWTH RETARDATION —  
CONTEMPORARY VISION OF THE PROBLEM  
(reference review)**

**O. A. Budjuchina**

**Gomel State Medical University**

In article the review of modern representations about an intrauterine growth retardation syndrome. The comparative estimation of classifications and unification of a terminological designation of the pathology connected to slowed down development and insufficiency of a fetus, by change weight and growth parameters infants is resulted. Aspects of pathogenesis of placental insufficiency and intrauterine growth retardation are submitted.

**Key words:** pregnancy, intrauterine growth retardation, placental insufficiency.

Ведущее место среди причин перинатальной и младенческой смертности занимает фетоплацентарная недостаточность (60 %). Плацентарная недостаточность (ПН), являясь частым осложнением беременности (от 4 до 22 %), сопровождается гипоксией плода, задержкой внутриутробного развития плода, антенатальной гибелью плода. Задержка развития плода — совокупность нарушений морфологического и функционального состояний плода вследствие изменений обменных процессов в фетоплацентарной системе [1, 2]. Синдром задержки развития плода (СЗРП) как интегральный показатель внутриутробного неблагополучия всегда сопровождается изменениями в плаценте и является свидетельством плацентарной недостаточности. Частота СЗРП варьирует от 3 до 17 %, перинатальные потери составляют 15 % среди доношенных и 104,4 % среди недоношенных новорожденных [2, 3]. Частота СЗРП при доношенной беременности составляет 9,3 % всех родов, причем 7,6 % приходится на врожденную гипотрофию (недостаточность питания плода по МКБ-10), 1,7 % — на маловесность детей к сроку гестации [1]. Роды у пациенток при СЗРП сопровождаются риском возникновения различных осложнений: мекониальной аспирации, нарушений мозгового кровообращения, гнойно-септических осложнений, а при недоношенности — еще и СДР-синдромом, бронхо-легочной дисплазией, сепсисом. Степень нарушений функций ЦНС, перинатальные исходы определяются гипоксией плода, степенью тяжести СЗРП, методом родоразрешения. У таких детей даже при нормальном периоде адаптации встречаются отклонения физического, психического и полового развития. СЗРП формирует не только перинатальную заболеваемость и смертность, но и оказывает влияние на становление и развитие всех функций организма, являясь фактором риска повышенной болезненности

на протяжении всей жизни [4, 5, 6]. Есть доказательства отсроченного риска развития сердечно-сосудистой патологии, ассоциированной с малой массой при рождении.

СЗРП — вторая после недоношенности причина рождения детей с низкой массой тела. Согласно рекомендациям ВОЗ, с 1961 года дети с весом при рождении менее 2500 граммов обозначаются как «малый вес при рождении». Однако вес не может быть критерием, необходимо сопоставление массы тела новорожденного с гестационным возрастом. Такие дети могут быть недоношенными, рожденными в срок и переношенными [1, 5, 7, 8]. Согласно данным Г. М. Дементьевой (1984), задержка внутриутробного развития встречается в 3 раза чаще у недоношенных новорожденных. Понятие о СЗРП связано с представлением о соответствии массы конкретного плода среднестатистической массе для данного срока беременности с учетом антропометрических особенностей популяции. Постнатальным критерием СЗРП является снижение массы тела ниже 10-перцентилей для соответствующего гестационного возраста и (или) отставание морфологического индекса зрелости на 2 и более недель от истинного гестационного возраста [1, 5]. Маловесные плоды и плоды с задержкой развития — это не одно и то же. Группа детей с малой массой плода к сроку гестации представляет собой разнородную популяцию, включающую плоды конституционально маленького размера, а также плоды с задержкой развития. Пренатальная гипотрофия есть у 2 из 3 новорожденных с СЗРП. До 70 % детей, масса которых менее 10 перцентилей, соответствуют клиническим критериям нормы. Их небольшие размеры объясняются особенностями конституции [1]. Однако сведения о влиянии антропометрических данных беременной на развитие ПН противоречивы. При низком массо-

ростовом индексе у беременных ПН не наблюдалась (Г. И. Герасимович, 1993). Частота СЗРП выше в 2 раза при росте беременных до 150 см, и в 3 раза при массе беременных до 60 кг [2]. Конституциональные особенности не играют роли в развитии внутриутробной гипотрофии плода, если отсутствуют какие-либо дополнительные осложнения беременности и экстрагенитальные заболевания [2].

Для дифференциальной диагностики новорожденных с изменением массо-ростовых показателей предложены перцентильные (Б. Н. Ильин, 1975; Н. П. Шабалов, 1995) и сигмальные таблицы (Г. М. Дементьева, Е. В. Короткая, 1981), а также массо-ростовой индекс (отношение массы новорожденного к его росту, в норме он равен 60–70). Комплексный подход к дифференциальной диагностике данных состояний в соответствии с гестационным возрастом и зрелостью новорожденного дает оригинальная методика диагностического поиска В. А. Шостака (2001) [1, 8]. Появились работы, основанные на построении перцентильных кривых для определенной популяции, а также с учетом индивидуальных особенностей (пол плода, паритет родов и др.).

Состояния плода, характеризующиеся изменением массо-ростовых параметров по сравнению с нормативными, в литературе называются «задержкой внутриутробного роста и развития плода (ЗВУР)», «синдромом задержки развития плода (СЗРП)», «внутриутробной гипотрофией», «плодом с низкой массой тела», «ретардацией», «гипотрофией плода». В англоязычной литературе используются термины «intrauterine growth retardation», «small for gestational age».

В акушерстве используется термин «задержка развития плода» для обозначения отставания плода в развитии во время беременности. Диагноз правомерен при отставании высоты стояния дна матки более чем на 3–4 см или показателей фетометрии на 2 и более недель от нормативного для данного гестационного возраста. Ультразвуковая фетометрия — «золотой стандарт» диагностики СЗРП. Отставание показателей фетометрии на 2 недели классифицируется как СЗРП I степени, на 2–4 недели — II степени, более 4 недель — СЗРП III степени [1, 2].

Фенотипические проявления СЗРП зависят от этиологии, длительности, выраженности патологического процесса. Нормальное развитие эмбриона и плода условно подразделяют на три фазы. Первые 16 недель беременности процессы, происходящие в клетках плода, в основном связаны с гиперплазией. От 16 до 32 недель к гиперплазии присоединяется клеточная гипертрофия. Гипертрофические процессы доминируют над гиперпластическими последние 8 недель беременности [1]. При раннем развитии

фетоплацентарной недостаточности уменьшается количество клеток. Это клинически проявляется симметричным отставанием роста фетометрических параметров. Позднее развитие ПН типично для асимметричной формы и характеризуется уменьшением размеров клеток. Это приводит к изменению размеров органов, которые преимущественно растут в поздние сроки беременности.

На основании этого выделяют два типа СЗРП, в основе которых лежат разные патогенетические механизмы [1, 2].

**Симметричная** — пропорциональное уменьшение размеров плода, встречается в 10–30 % случаев. Эта форма развивается в ранние сроки беременности (II триместр). Как правило, она связана с наследственными заболеваниями и хромосомными аберрациями (трисомия по 18-й паре хромосом, синдромы Дауна и Тернера), персистирующими инфекционными заболеваниями матери (краснуха, токсоплазмоз, герпес, сифилис, ЦМВИ), аномалиями развития плода (микроцефалия, единственная артерия пуповины, синдром Поттера, врожденные пороки сердца и т.д.) а также с курением, алкоголизмом, недостаточным питанием матери. Диагностика симметричной формы возможна только при знании точного срока беременности или при динамической эхографии.

**Асимметричная** — отставание массы тела при нормальной длине плода. Составляет 70–90 % СЗРП. Ведущим патогенетическим фактором является плацентарная недостаточность на фоне нарушения маточно-плацентарного кровотока с развитием хронической гипоксии плода и метаболических нарушений. Развивается асимметричная форма СЗРП в более поздние сроки (III триместр) и обусловлена заболеваниями матери и осложнениями беременности. Различные органы вовлекаются в патологический процесс в разной степени, в результате чего развивается асимметрия тела: отставание в развитии живота и груди при нормальных размерах головки плода, так как гемодинамические адаптационные реакции в организме плода в первую очередь предупреждают замедление роста головного мозга. Уменьшение размеров живота связано с уменьшением размеров печени, которые зависят от накопления гликогена.

Нарушения маточно-плацентарной перфузии могут привести к развитию смешанной и симметричной форм СЗРП, когда нарушения кровотока развиваются во втором триместре беременности.

С учетом зависимости массы тела от срока гестации выделяют 4 группы развития новорожденных:

1. Новорожденные с крупной массой тела. Масса тела при рождении выше средней должностяющей к сроку гестации на  $2\sigma$  и более или выше 90 % центиля ( $P_{90}$ ).

2. Новорожденные с нормальным физическим развитием. Масса тела при рождении, окружности головы и груди —  $M \pm 2s$  или  $P_{10}$ - $P_{90}$ .

3. Новорожденные с врожденной (внутриутробной) гипотрофией. Показатели массы тела  $P_{25}$ - $P_{75}$  являются средними для данной длины тела ребенка.  $P_{25}$ - $P_{10}$  — начальная или легкая гипотрофия,  $P_{10}$ - $P_3$  — отчетливые признаки гипотрофии и ниже  $P_3$  — значительная гипотрофия.

4. Маловесные к гестационному возрасту новорожденные или новорожденные с задержкой внутриутробного развития. Масса тела ниже должествующей к данному сроку гестации на  $2\sigma$  и более или ниже 10 % центиля ( $P_{10}$ ) [7].

Согласно классическому определению педиатров, снижение массы маловесных новорожденных (ЗВУР в традиционном понимании) имеет три клинические формы [5, 8].

1. Гипотрофическая (по дисгармоническому типу), или асимметричная форма. Характеризуется отставанием увеличения массы тела при нормальной длине и окружности головы. По данным Г. М. Дементьевой (1984), наблюдается у двух детей из трех с ЗВУР. Развивается во второй половине беременности, чаще всего в III триместре. По степени дефицита массы тела по отношению к длине подразделяется на легкую — дефицит 1–1,5 $\sigma$ , среднюю — 2–3 $\sigma$ , тяжелую — более 3 $\sigma$ .

2. Гипопластическая (по гармоническому типу), или симметричная форма. Характеризуется равномерным отставанием массы, роста, размеров головы, груди, живота. Развивается при патогенном воздействии на плод уже в I–II триместре. Степень тяжести определяется дефицитом длины тела и окружности головы к сроку гестации: легкая — 1,5–2 $\sigma$ , средняя — 2–3 $\sigma$ , тяжелая — более 3 $\sigma$ .

3. Диспластическая. Ее выделяют в отдельную форму не все исследователи, однако существование этой формы вполне оправдано, так как у 10 % детей с СЗРП выявляются врожденные пороки развития. Степень тяжести диспластического варианта определяется также наличием, характером пороков развития, количеством и тяжестью стигм дизэмбриогенеза.

По росто-весовому коэффициенту (РВК) определяют степень гипотрофии: РВК > 55 — I степень, РВК = 50–54 — II степень, РВК < 49 — III степень гипотрофии [1].

В соответствии с номенклатурой Международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ-10) различают следующие расстройства, связанные с замедленным ростом и недостаточностью питания (P05-P08):

• P05.0 Маловесный для гестационного возраста плод.

• P05.1 Малый размер плода для гестационного возраста.

• P05.2 Недостаточность питания плода без упоминания о маловесности или малом размере для гестационного возраста.

На основании классификации, приведенной педиатрами В. В. Гаврюшковым, К. А. Сотниковой (1985), номенклатуры МКБ-10 новорожденные в зависимости от массы и гестационного срока классифицируются:

1. Новорожденные с крупной массой тела. Масса тела при рождении выше 90 % центиля средней должествующей к сроку гестации (больше  $P_{90}$ ).

2. Новорожденные с нормальным физическим развитием. Масса тела при рождении, окружности головы и груди —  $M \pm 2\sigma$  или  $P_{25}$ - $P_{90}$ .

3. Новорожденные с врожденной (внутриутробной) гипотрофией. Масса тела в пределах  $P_{25}$ - $P_{10}$ .

4. Маловесные к гестационному возрасту новорожденные. Масса при рождении ниже необходимой к данному сроку гестации на  $2\sigma$  и более или ниже 10-го перцентиля.

5. Конституционально маленькие новорожденные (малые размеры плода).

Таким образом, для унификации терминологического обозначения патологии, связанной с замедленным ростом и недостаточностью питания плода, и соответствия МКБ-10, является целесообразным следующее обозначение: *асимметричная форма СЗРП* маловесных для данного гестационного возраста (P05.0), *симметричная форма СЗРП* с малым размером для данного гестационного возраста (P05.1), гипотрофия плодов с недостаточностью питания (P05.2).

М. В. Федорова с соавт. (1986) все причины СЗРП делит на 2 группы: 1) местная и общая патология у матери и нарушения в системе «мать-плацента»; 2) поражения плода и фетоплацентарной системы. При группировке этиологических факторов данного синдрома по топографическому признаку выделяют следующие группы факторов риска: *преплацентарные* или материнские (экстрагенитальные заболевания, гестозы, хроническая интоксикация, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и др.), *плацентарные* (тромбозы, инфаркты плаценты, единственная артерия пуповины, плацентит, аномалии прикрепления) и *постплацентарные* или плодовые (многоплодие, наследственные факторы, врожденные пороки развития, генерализованные внутриутробные инфекции) [2, 5].

Основными факторами, влияющими на развитие и рост плода, являются соматотропный гормон, инсулин, соматомедин С и другие гормональные субстанции. Однако в большей степени развитие СЗРП связано с хронической плацентарной недостаточностью. А. А. Милованов (1995) в зависимости от того, в каких структурных единицах плаценты первично возникают па-

тологические изменения, выделил 6 основных механизмов патогенеза хронической ПН: 1) недостаточность инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта в спиральные артерии плацентарного ложа; 2) реологические нарушения; 3) патологическая незрелость ворсин; 4) нарушения перфузии ворсин; 5) патология плацентарного барьера; 6) эндокринная дисфункция. Данная классификация более подробно детализирует известную ранее классификацию Г. М. Савельевой с соавт. (1991), которая выделяет гемодинамическую, плацентарно-мембранную и клеточно-паренхиматозную. Так клеточно-паренхиматозная форма близка эндокринной дисфункции, мембранозная имеет в своей основе патологию плацентарного барьера, а гемодинамическая форма соответствует реологическим нарушениям в межворсинчатом пространстве.

Немаловажную роль в патогенезе СЗРП отводят **дисфункции эндотелия** маточных сосудов и сосудов материнского организма в целом. Плацентарная гипоперфузия при СЗРП имеет двойной генез — недостаточность второй волны инвазии цитотрофобласта в устья спиральных артерий (14–17 неделя беременности) и неполноценная морфофункциональная перестройка спиральных артерий. Часть спиральных артерий при СЗРП сохраняет свой мышечный слой и способность к спазму в ответ на эндогенные и экзогенные стимулы (нервные сигналы, вазоконстрикторы эндотелиального происхождения), что ведет к плацентарной ишемии в результате плацентарной гипоперфузии с нарушением темпов роста плода [9].

Фетоплацентарная циркуляция происходит преимущественно под контролем вазоактивных соединений, синтезируемых локально эндотелиальными клетками и регулирующих гемодинамические показатели фетоплацентарного кровотока. Основным маркером дисфункции эндотелия служит снижение продукции простациклина, относительное увеличение тромбоксана. Так, в первом и втором триместрах беременности, осложненной плацентарной недостаточностью, коэффициент простациклин/тромбоксан снижен в 2,5–3 раза, к концу беременности он компенсаторно повышается, что создает условия для доношивания беременности [10].

Во втором триместре беременности при СЗРП выявлено снижение уровней оксида азота (NO) и E-селектина — важнейших вазодилататоров в плацентарной системе и повышение эндотелина-1 — вазоконстриктора эндотелиального происхождения, что приводит к нарушению фетоплацентарного кровотока в результате констрикторной составляющей в нарушенном балансе вазотоников [9, 11, 12]. Стимулятором повышенной экспрессии во время беременности является низкое напряжение кислорода в межворсинчатом пространстве.

Гомоцистеин — также маркер дисфункции эндотелия. При беременности снижается концентрация гомоцистеина в крови. У беременных с плацентарной недостаточностью, СЗРП, антенатальной гибелью плода гипергомоцистеинемия определяется в 22 % случаев [13]. Повышение уровня гомоцистеина коррелирует с угнетением синтеза тромбомодулина, активацией тромбоксана-A<sub>2</sub>, снижением выработки эндогенного гепарина. Биохимическим маркером изменений сосудов при ПН и гестозах, ранним маркером для скрининга СЗРП можно считать фибронектин плазмы крови [13, 14].

Плацента способна продуцировать большое количество **цитокинов** — ангиогенных медиаторов межклеточного взаимодействия. Адекватная цитокиновая продукция в плаценте играет роль в становлении этого органа, а ее нарушение приводит к морфофункциональным и метаболическим изменениям, лежащим в основе формирования синдрома плацентарной недостаточности [15]. Одной из первых реакций тканей на действие гипоксии является выработка эритропоэтина — цитокина, увеличивающего эритропоэз [16, 17]. С участком гена, инициирующим транскрипцию эритропоэтина в ответ на гипоксию, практически идентичную последовательность кодонов в цепи ДНК имеют участки генов некоторых цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ ), экспрессия генов которых также регулируется парциальным давлением кислорода [18, 19]. При СЗРП выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-12, ФНО- $\alpha$  и снижение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [20]. Активация гуморального иммунного ответа при СЗРП отражает развитие хронических воспалительных и аутоиммунных реакций. Изменение баланса цитокинов может вызвать дисфункцию эндотелия, так как ИЛ (особенно ИЛ-16 и ИЛ-1 $\beta$ ) способны вызвать структурные и функциональные изменения в эндотелиальных клетках [15, 21, 22]. Продукция провоспалительных цитокинов запускает выброс эндотелиоцитами простациклина, тромбомодулина, протеина С, приводя тем самым к нарушению коагуляционного гомеостаза в маточно-плацентарном барьере, нарушению иммунных, гормональных и метаболических взаимоотношений матери и плода.

С появлением учения о **факторах роста (GF)** возникло новое направление в изучении плацентарной недостаточности. GF — клеточные полипептиды, способные стимулировать или тормозить рост тканей. Система GF включает полипептидные ростовые факторы, специфические клеточные рецепторы, связывающие белки, регулирующие количество GF, действующих на клетки-мишени. Основными фак-

торами роста в системе «мать-плацента-плод» являются фактор роста плаценты (PIGF), эпидермальный фактор роста (EGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), фактор роста фибробластов (FGF), сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF). EGF и IGF стимулируют пролиферацию клеток цитотрофобласта нормальной плаценты. VEGF повышает митотическую активность в клетках эндотелия, стимулирует ангиогенез, отражает нормальный маточно-плацентарный кровоток, оксигенацию плода и коррелирует с развитием плода [22, 23]. Особое значение в литературе уделяется факторам роста плаценты (PIGF), он относится к сосудисто-эндотелиальным факторам роста [24, 25]. Из плаценты здоровых женщин выделено 4 изоформы PIGF. Количество PIGF возрастает в процессе нормальной беременности, а его высокий уровень определяется в плаценте, особенно в ворсинах трофобласта и эндотелиоцитах вен пуповины. Доказаны ангиоген-стимулирующий, пролиферативный, миграционно-стимулирующий эффекты PIGF. Доказано снижение PIGF при ПН [26, 27]. Определение GF является самым современным методом оценки состояния плаценты, позволяющим прогнозировать развитие плацентарной недостаточности на ранних сроках беременности. У пациенток с СЗРП на фоне значительной экспрессии важнейших регуляторов ангиогенеза VEGF, EGF, TGF- $\beta$  в сыворотке крови наблюдалось снижение экспрессии IGF и повышение продукции ФНО в ранние сроки беременности [28]. Строго коррелируя с весом плода, IGF-1 и FGF-2 в сыворотке крови беременных могут быть индикаторами СЗРП [29].

ПН является мультифакториальной патологией. Изучение генетических маркеров плацентарной недостаточности находится на этапе первоначального развития. Вклад в патогенез ПН показан для генов фолатного цикла MHTFR и MTTR; генов II фазы детоксикации ксенобиотиков глутатион-S-трансфераз M1, T1, P1 [13, 30].

Таким образом, анализ современной литературы показал, что СЗРП является многофакторным осложнением беременности, развивается в результате нескольких патогенетических вариантов и начинает формироваться задолго до появления клинических признаков страдания плода. Лечебные мероприятия при СЗРП являются не столь эффективными, хотя существуют десятки работ, посвященных различным аспектам терапии. Неэффективность мероприятий обусловлена их несвоевременностью, так как проблема ПН и СЗРП берет свое начало в патологии перестройки сосудистой системы матки в I триместре беременности, формировании плацентарного ложа и плаценты.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Малевич, Ю. К. Фетоплацентарная недостаточность / Ю. К. Малевич, В. А. Шостак. — Мн.: Беларусь, 2007. — 157 с.
2. Плацентарная недостаточность / Г.М. Савельева [и др.]; под общ. ред. Г.М. Савельевой. — М.: Медицина, 1991. — 276 с.
3. Милованов, А. П. Патология системы мать – плацента – плод / А. П. Милованов. — М.: Медицина, 1999. — 448 с.
4. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности: монография / под ред. проф. В. Е. Радзинского, А. П. Милованова. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — 393 с.
5. Шабалов, Н. П. Задержка внутриутробного роста и развития. Неонатология: учебник / Н. П. Шабалов. — СПб.: Специальная литература, 1995. — С. 61–81.
6. Intrauterine restriction (IUGR) / G. Mandruzzato [at. al.] // J Perinat Med. — 2008. — Vol. 36, № 4. — P. 277–281.
7. Гаврюшкова, В. В. Оценка физического развития новорожденных. Неонатология: учебник / В. В. Гаврюшкова, К. А. Сотникова. — СПб.: Специальная литература, 1986. — С. 27–35.
8. Дифференцированный подход к номенклатуре и диагностике задержки развития плода в современном акушерстве и неонатологии / В. А. Шостак [и др.] // Медицинские новости. — 2001. — № 7. — С. 57–60.
9. К вопросу о курабельности синдрома задержки роста плода / З. С. Крымшохалова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2008. — № 3. — С. 59–61.
10. Крукиер, И. И. Плацентарная продукция простаглицлинов и тромбосанов в динамике физиологической и осложненной беременности / И. И. Крукиер // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2008. — № 3. — С. 9–11.
11. Nitric oxide donors / С. Kahler [at al.] // Eur J Obstet Gynecol. — 2004. — Vol. 115, № 1. — P. 10–14.
12. Nitric oxide synthesis in placenta is increased in intrauterine growth restriction and fetal hypoxia / А. Tikvica [at al.] // Coll Antropol. — 2008. — Vol. 32, № 2. — P. 565–570.
13. Плацентарная недостаточность у беременных с хронической венозной недостаточностью: некоторые аспекты этиологии, патогенеза, диагностики / Ю. Э. Доброхотова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2007. — № 1. — С. 11–15.
14. Wang, Z. The predictive value of plasma fibronectin concentration on fetal growth retardation at earlier stage of the third trimester / Z. Wang, G. Xiong, Y. Zhu // J Tongji Med Univ. — 2001. — Vol. 21, № 3. — P. 253–255.
15. Крукиер, И. И. Динамика цитокинов в разные сроки развития плаценты при физиологической и осложненной беременности / И. И. Крукиер // Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии. — 2005. — № 1. — С. 18–21.
16. Fetal erythropoietin and endothelin-1: relation to hypoxia and intrauterine growth retardation / E. Ostlund [at. al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. — 2000. — Vol. 79, № 4. — P. 276–282.
17. Teramo, K. A. Increased Fetal Plasma and Amniotic Fluid Erythropoietin Concentrations: Markers of Intrauterine Hypoxia / K. A. Teramo, J. A. Widness // Neonatology. — 2008. — Vol. 95, № 2. — P. 105–116.
18. Продукция цитокинов культурой ворсин хориона больных с поздним гестозом в условиях гипоксии / А. Ю. Криворучко [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2000. — Т. XLIX, Вып. 4. — С. 82–85.
19. Benyo, D. F. Hypoxia stimulates cytokine production by villous explants from the human placenta / D. F. Benyo, T. H. Miles, K. P. Conrad // J Clin. Endocrinol Metab. — 1997. — Vol. 82, № 5. — P. 1582–1588.
20. Авруцкая, В. В. Динамика продукции интерлейкинов у женщин с осложненным течением беременности / В. В. Авруцкая // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2008. — № 3. — С. 45–48.
21. Chaouat, G. A brief review of recent data on some cytokine expressions at the maternal-fetal interface with might challenge the classical Th1/Th2 dichotomy / G. Chaouat // J Reprod Immunol. — 2002. — Vol. 50, № 1. — P. 241–256.
22. Maternal serum-soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in early pregnancy ending in preeclampsia or intrauterine growth retardation / K. A. Wathen [at al.] // J Clin. Endocrinol Metab. — 2006. — Vol. 91, № 1. — P. 180–184.
23. Laskowska, M. Are the maternal and umbilical VEGF-A and SVEGF-R1 altered in pregnancies complicated by preeclampsia with or without intrauterine fetal growth retardation? Preliminary complication / M. Laskowska // Med Wieku Rozwoj. — 2008. — Vol. 12, № 1. — P. 499–506.

24. Барановская, Е. И. Факторы роста и васкуляризации плаценты / Е. И. Барановская, С. В. Жаворонок // *Здравоохранение*. — 2007. — № 2. — С. 23–26.

25. Роль факторов роста в развитии плацентарной недостаточности / В. А. Бурлев [и др.] // *Проблемы репродукции*. — 1999. — № 6. — С. 7–12.

26. Климов, В. А. Роль факторов роста в патогенезе плацентарной недостаточности / В. А. Климов // *Мать и дитя: материалы IX всероссийского научного форума «Мать и дитя», Москва, 2–5 окт. 2007 / под ред. Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепской*. — М., 2007. — С. 117–118.

27. Тютюнник, В. Л. Морфофункциональное состояние системы мать-плацента-плод при плацентарной недостаточности и

инфекции / В. Л. Тютюнник, В. А. Бурлев, З. С. Зайдиева // *Акушерство и гинекология*. — 2003. — № 6. — С. 12–16.

28. Критерии ранней диагностики фетоплацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода / З. П. Евсеева [и др.] // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2008. — № 3. — С. 12–15.

29. Hill, D. J. Growth factors and the regulation of fetal growth / D. J. Hill, J. Petric, E. Arany // *Obstet Gynecol*. — 1998. — Vol. 92, № 2. — P. 179–183.

30. Плацентарная недостаточность и полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз M1, T1, P1 / О. Н. Беспалова [и др.] // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2006. — Т. LV, Вып. 2. — С. 25–31.

*Поступила 03.11.2008*

УДК 616.618.16-022.181-092

## ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА У БЕРЕМЕННЫХ (обзор литературы)

**В. В. Крупейченко**

**Гомельский государственный медицинский университет**

Данная работа представляет собой обзор современной литературы, посвященной проблемам этиологии и патогенеза вульвовагинального кандидоза у беременных. Патогенез рассмотрен в аспекте особенностей иммуногормонального статуса беременных.

**Ключевые слова:** вульвовагинит, кандидоз, патогенез, беременность, иммуносупрессия.

## ETHIOLOGY AND PATHOGENESIS OF VULVOVAGINAL CANDIDIASIS IN PREGNANT WOMEN (reference review)

**V. V. Krupejchenko**

**Gomel State Medical University**

This article provides the review of the modern literature, denoted to the problems of ethiology and pathogenesis of vulvovaginal candidiasis in pregnant women. Pathogenesis is considered in aspect of the particularities of immune and hormone status in pregnancy.

**Key words:** vulvovaginitis, candidiasis, pathogenesis, pregnancy, immunosuppression.

Вульвовагинальный кандидоз — инфекционное поражение слизистой оболочки вульвы и влагалища, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*.

В последние годы частота встречаемости вульвовагинального кандидоза неуклонно растет. В настоящее время вульвовагинальный кандидоз считается «болезнью цивилизации». Число случаев этого заболевания составляет 30–45 % в структуре инфекционного поражения вульвы и влагалища и 75 % в структуре всех форм кандидоза [1–5]. По данным многочисленных публикаций, 75 % женщин репродуктивного возраста имеют в анамнезе один эпизод вульвовагинального кандидоза, 50 % — отмечают повторные эпизоды, а 5 % женщин планеты страдают рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом [2, 3, 4, 6].

В США ежегодно регистрируется около 13 млн. случаев кандидозного вульвовагинита, что составляет 10% женского населения страны [7–

11]. По результатам исследований, к 25 годам более чем половине женщин, посещающих американские колледжи, хотя бы 1 раз ставился диагноз вульвовагинального кандидоза [8–10].

Возбудителями заболевания являются грибы рода *Candida*, относящиеся к условно-патогенным микроорганизмам. Клетки гриба имеют округлую или овальную форму, размеры которых варьируют от 1,5 до 10 мкм. Они обитают как в окружающей среде, так и на поверхности кожных покровов и слизистых оболочках здорового человека [10]. Дрожжевая клетка имеет шестислойную клеточную стенку, цитоплазматическую мембрану, цитоплазму с розетками гликогена с большим количеством рибосом, несколько мелких и центральных вакуолей, ограниченных мембраной, крупное ядро, ядерную мембрану и митохондрии [3, 10]. Клеточная стенка активно участвует в клеточном метаболизме, имеющиеся в ней полисахариды обладают антигенными свойствами. Гри-