

УДК 618.36-008-002.2-06

ПРЕДИКТОРНЫЕ ИНДЕКСЫ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

Тезиков Юрий Владимирович – e-mail: yra.75@inbox.ru

Для прогнозирования тяжелых форм хронической плацентарной недостаточности разработаны предикторные индексы, отражающие степень нарушений различных компенсаторных и защитно-приспособительных функций фетоплацентарного комплекса. Высокая прогностическая значимость предлагаемых предикторных индексов позволяет рекомендовать их для широкого практического применения.

Ключевые слова: хроническая плацентарная недостаточность, прогнозирование, предикторные индексы.

For predicting severe placental insufficiency developed predictor indices reflecting the degree of violations of various compensatory and protective and adaptive functions of placenta. High prognostic significance of the proposed predictor indices can be recommended for wide practical application.

Key words: chronic placental insufficiency, prognosis, predictor index.

В настоящее время практически отсутствуют данные о совокупности изменений в различных системах гомеостаза, которые обладали бы достаточно высокой прогностической ценностью. В связи с этим перспективным направлением научных исследований, проводимых с целью поиска прогностических (диагностических) критериев развития хронической плацентарной недостаточности (ХПН), а следовательно, и перинатальной патологии, с ранних сроков гестации, является определение оптимального диагностического комплекса, составляющие компоненты которого отражали бы состояние основных систем, участвующих в формировании фетоплацентарного комплекса. Наиболее востребованными являются маркеры и их соотношения, определение которых возможно с использованием неинвазивных в отношении плодного яйца методов [1].

Сроки реализации и степень тяжести плацентарной недостаточности обусловлены началом и степенью дезадаптации эндотелиальной системы, активацией иммунопатологических реакций в плаценте, проявляющихся индуцированной трофобластом запрограммированной клеточной гибелью лимфоцитов, изменениями регуляции клеточной пролиферации и децидуализации стромальных клеток [2].

В связи с этим объективизация количественных параметров, характеризующих степень активации сосудистого эндотелия, готовность к апоптозу иммунокомпетентных клеток, уровень провоспалительных цитокинов, ростовых факторов и белков беременности, регулирующих в плаценте процессы ангио- и васкулогенеза, воспалительные процессы, активность инсулиноподобных факторов роста, первую и вторую волны инвазии цитотрофобласта, может позволить обосновать предикторную значимость ряда эндогенных биорегуляторов и сроки их количественной оценки. Наличие корреляционной связи между маркерами эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации указывает на тесную патогенетическую связь между нарушениями ангиогенеза, функций сосудистого эндотелия, иммунопатологическими и пролиферативными процессами у беременных с плацентарной недостаточностью [3].

При этом для прогнозирования и диагностики ХПН должны применяться специфические маркеры, отражающие степень нарушений различных компенсаторных и защитно-приспособительных функций фетоплацентарного комплекса.

Следует учитывать, что перспективы поиска новых критериев прогнозирования и диагностики ХПН определены более широкими возможностями не абсолютных (относительных) значений тех или иных показателей, а предикторными индексами (ПИ), отражающими состояние основных систем, участвующих в формировании фетоплацентарного комплекса.

Цель исследования: разработка предикторных индексов развития тяжелых форм хронической плацентарной недостаточности.

Материалы и методы

Для решения поставленной цели с применением ранее разработанной прогностической шкалы факторов риска развития тяжелых форм ХПН [4] была сформирована группа наблюдения, состоящая из 154 беременных женщин, которых в сроки 18–24 нед. и 28–38 нед. гестации проведено определение в крови содержания маркера децидуализации стромальных клеток – плацентарного альфа-1-

микроглобулина (ПАМГ – плацентарный белок, характеризующий состояние материнской части плаценты, регулятор биоактивности инсулиноподобных факторов роста); маркеров апоптоза – лимфоцитов (Л) с фенотипом CD95+ (FasR (CD95) – мембранный рецептор инициации апоптоза системы FasR – FasL) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО α – «лиганд смерти» и провоспалительный цитокин семейства фактора некроза опухолей); маркера клеточной пролиферации – фактора роста плаценты (ФРП – разновидность сосудисто-эндотелиального фактора роста); маркера клеточного энергообеспечения – плацентарной щелочной фосфатазы (ПЩФ – фермент регуляции энергетического обмена по принципу «фосфорилирование-дефосфорилирование») [5].

Идентификацию Л CD95+ осуществляли стандартным методом иммунофлюоресцентного анализа с использованием моноклональных антител к поверхностным антигенам лимфоцитов человека, меченных FITS Fab-фрагментами антимышиных иммуноглобулинов. Относительное количество Л CD95+ определяли на проточном цитометре Becton Dickinson FACS Calibur. Уровни ПАМГ, ФНО α и ФРП в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с применением наборов реагентов ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург); ПЩФ – на биохимическом анализаторе «Ultra» с использованием реагентов фирмы «Cohе» (Финляндия) [6]. Гистологические срезы плацент изучали светооптически и телеметрически с помощью видеокамеры ССД КОСОМ КСС – 310РД и светового микроскопа Nikon ALPHAPHOT-2 YS2-H (Japan). Ретроспективно уровни исследованных в крови маркеров сопоставлялись со степенью тяжести ХПН (компенсированная – КПН, субкомпенсированная – СПН, декомпенсированная – ДПН), верифицированной морфологическим исследованием плаценты с учетом критериев, разработанных А.П. Миловановым [7].

Ретроспективно с учетом клинического течения беременности из 154 женщин были сформированы три группы сравнения: I группу составили 24 женщины с КПН; II группу – 22 женщины с СПН; III группу – 108 женщин с ДПН. Контрольную группу составили 30 здоровых беременных женщин.

Математическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере AMD Athlon II в среде Windows XP с использованием программы Microsoft Office Excel 2003, статистического пакета Statistica 7.0 фирмы STATSOFT. Весь полученный числовой материал подвергался статистической обработке с заданной надежностью 95% или уровнем значимости (p) 0,05. Оценка значимости различий средних арифметических значений ($M \pm \delta$, где δ – среднеквадратичное отклонение) проводилась с помощью критерия Стьюдента, возможность использования которого определялась критерием Фишера-Снедекора. Для оценки прогностической значимости предлагаемых предикторных индексов были рассчитаны чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов, диагностическая точность. Чувствительность (S_n) – вероятность позитивного теста у лиц с наличием заболевания: $S_n = TP / D_+ \times 100$, где TP – число истинно положительных ответов, D_+ – число истинно положительных и ложноотрицательных ответов. Специфичность (P_p) – вероятность отрицательного результата у лиц с отсутствием заболевания: $P_p = TN / D_- \times 100$, где TN – число

истинноотрицательных ответов, D_{-} – число ложноположительных и истинно отрицательных ответов. Точность (E_x) – пропорция правильных результатов среди всех обследованных лиц: $E_x = (TP+TN)/N \times 100$, где N – число всех обследованных лиц. Прогностичность результатов оценивалась, исходя из преваленса частоты признака в исследуемой группе пациентов: $PV_{+} = TP/T_{+} \times 100$; $PV_{-} = TN/T_{-} \times 100$. Критерий PV_{+} напрямую показывает насколько велика вероятность болезни при положительных результатах исследования, а критерий PV_{-} – насколько велика вероятность отсутствия болезни при отрицательных результатах [8].

Результаты и их обсуждение

Сравнительная количественная оценка изученных маркеров состояния фетоплацентарного комплекса в клинических группах сравнения (таблица 1) позволила в качестве специфических критериев, характеризующих различные звенья патогенеза ХПН, выделить пять показателей – ЛСD95+, ФНО α , ПАМГ, ФРП, ПЩФ. Системная оценка состояния гомеостаза при ХПН с учетом выделенных маркеров позволила разработать три предикторных индекса (ПИ1, ПИ2, ПИ3).

ТАБЛИЦА 1.

Средние значения содержания ПАМГ, Л СD95+, ФНО α , ФРП, ПЩФ в крови беременных с плацентарной недостаточностью различной степени тяжести в сроках 18-24 нед. и 28-38 нед. гестации ($M \pm \delta$)
 Примечание: * - различия достоверны по сравнению с контролем

| Показатель | КПН (n=24) | | СПН (n=22) | | ДПН (n=108) | | Контроль (n=30) | |
|----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| | 18-24 нед. | 28-38 нед. | 18-24 нед. | 28-38 нед. | 18-24 нед. | 28-38 нед. | 18-24 нед. | 28-38 нед. |
| ПАМГ, нг/мл | 44,9 \pm 3,7* | 72,3 \pm 6,2* | 62,1 \pm 4,3* | 127 \pm 10,1* | 74,7 \pm 6,5* | 158 \pm 13,2* | 14,6 \pm 3,2 | 23,7 \pm 4,1 |
| Л СD95+, % | 27,9 \pm 2,3* | 36,6 \pm 3,3* | 37,7 \pm 2,9* | 52,6 \pm 3,5* | 48,3 \pm 3,2* | 68,5 \pm 3,8* | 19,1 \pm 1,8 | 21,9 \pm 2,1 |
| ФНО α , пг/мл | 90 \pm 13* | 254 \pm 22* | 131 \pm 14* | 805 \pm 99* | 202 \pm 18* | 1423 \pm 125* | 36 \pm 7 | 92 \pm 11 |
| ФРП, пг/мл | 328 \pm 16* | 282 \pm 23* | 280 \pm 14* | 182 \pm 13* | 248 \pm 13* | 141 \pm 10* | 382 \pm 21 | 353 \pm 18 |
| ПЩФ, Ед/л | - | 209 \pm 16* | - | 95,1 \pm 11* | - | 71,6 \pm 8* | - | 140 \pm 14 |

($p < 0,05$).

Для оценки ангио- и васкулогенеза и связанного с ними воспалительного ответа предложен коэффициент соотношения ФРП/ФНО α x 100 (ПИ1).

Интегральный индекс, характеризующий состояние материнской и плодовой частей плаценты, представлен коэффициентом соотношения ПАМГ/ФРП x 100 (ПИ2).

Маркером степени повреждения трофобластического эпителия, индуцирующего готовность иммунокомпетентных клеток к запрограммированной клеточной гибели, и степени компенсаторных процессов в трофобласте может служить численное значение соотношения ЛСD95+/ПЩФ x 100 (ПИ3).

Согласно полученным результатам проведенного исследования, для физиологического течения беременности во втором триместре гестации характерно среднее значение ПИ1 (ФРП/ФНО α x 100), равное 1060 \pm 41,5, в третьем триместре гестации – 380 \pm 16,4 (таблица 2). При этом разброс ПИ1 при физиологической беременности составил 1750–930 и 660–290 – соответственно указанным триместрам беременности. Учитывая специфичность параметров (ФРП, ФНО α), определяющих значение ПИ1, для диагностики ПН и степени ее тяжести, значение ПИ1 для второго триместра беременности ниже 930 и для третьего триместра беременности ниже 290 расценивается как характерное начало формирования

ХПН. В зависимости от степени тяжести ХПН значения ПИ1 во втором триместре беременности распределились следующим образом: для КПН прогностическое значение имеет 930>ПИ1 \geq 310; для СПН – 310>ПИ1 \geq 203; для ДПН – ПИ1 \leq 202. В третьем триместре беременности прогностическое значение ПИ1 имеют: для КПН – 290>ПИ1 \geq 90; для СПН – 90>ПИ1 \geq 21; для ДПН – ПИ1 \leq 20.

Снижение ПИ1, характеризующего состояние сосудистого звена патогенеза ХПН, по сравнению с физиологической беременностью происходит во втором и третьем триместре гестации в 2,9 раза и 3,5 раза при КПН, в 4,95 раз и 16,5 раз при СПН, в 8,8 раз и 38,4 раза при ДПН, соответственно. Расчет произведен, исходя из средних значений ПИ1 для каждого срока беременности (таблица 2).

ТАБЛИЦА 2.

Средние значения предикторных индексов при плацентарной недостаточности различной степени тяжести ($M \pm \sigma$)

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с контролем

| ПИ | КПН | | СПН | | ДПН | | Контроль | |
|-----|-----------------|-----------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------|------------------|
| | II триместр | III триместр | II триместр | III триместр | II триместр | III триместр | II триместр | III триместр |
| ПИ1 | 360 \pm 15* | 110 \pm 6,9* | 214 \pm 11,7*, ** | 23 \pm 4,2*, ** | 120 \pm 7,1*, ** | 9,9 \pm 2,3*, ** | 1060 \pm 41,5** | 380 \pm 16,4** |
| ПИ2 | 13,7 \pm 0,8* | 25,6 \pm 1,2* | 22,2 \pm 1,1*, ** | 62,9 \pm 4,7*, ** | 31,7 \pm 2,9*, ** | 122 \pm 10,6*, ** | 3,8 \pm 0,3** | 6,7 \pm 0,6** |
| ПИ3 | - | 17,5 \pm 1,7 | - | 55,3 \pm 3,1*, ** | - | 95,7 \pm 8,2*, ** | - | 15,6 \pm 0,6 |

($p < 0,05$); ** - различия достоверны по сравнению с КПН ($p < 0,05$).

Среднее значение ПИ2 (ПАМГ/ФРП x 100) во втором триместре физиологической беременности составило 3,8 \pm 0,3, а в третьем триместре гестации – 6,7 \pm 0,6. Разброс ПИ2 соответственно второму и третьему триместрам неосложненной гестации составил 2,3–4,3 и 5,8–7,0. Значение ПИ2 для второго триместра беременности выше 4,3 и для третьего триместра беременности выше 7,0 расценивается как характерное начало формирования ХПН, независимо от степени выраженности изменений в плодовой и/или материнской частях плаценты. В зависимости от степени тяжести ХПН прогностические значения ПИ2 во втором и третьем триместре беременности соответственно распределились следующим образом: для КПН – 4,3<ПИ2 \leq 14,1 и 7,0<ПИ2 \leq 27,0; для СПН – 14,1<ПИ2 \leq 22,5 и 27,0<ПИ2 \leq 70,0; для ДПН – ПИ2>22,5 и ПИ2>70,0.

Повышение при ХПН ПИ2, характеризующего состояние как плодовой, так и материнской частей плаценты, по сравнению с физиологической беременностью происходит во втором и третьем триместрах беременности в 3,6 раз и 3,8 раз при КПН, в 5,8 раз и 9,4 раза при СПН, в 8,3 раз и 18,2 раза при ДПН – соответственно срокам гестации (таблица 2).

ПИ3 как отношение уровня Л СD95+ к содержанию ПЩФ в крови беременных рассчитан только для третьего триместра беременности, учитывая диагностически значимые изменения ПЩФ как индикатора степени выраженности компенсаторных процессов в плаценте: фаза гиперферментемии→фаза снижения уровня фермента клеточного энергообеспечения→фаза истощения [9]. Поэтому показатель ПИ3 рассчитан как прогностический маркер

тяжелых форм ХПН (СПН и ДПН).

Согласно полученным результатам при физиологическом течении беременности среднее значение ПИЗ составило $15,6 \pm 0,6$ ($14,2 < \text{ПИЗ} \leq 16,3$). Для КПН среднее значение ПИЗ составило $17,5 \pm 1,7$ ($13,3 < \text{ПИЗ} \leq 19,6$). Незначимое отличие средних значений ПИЗ при КПН от значений, характерных для физиологической гестации ($p=0,09$), можно объяснить компенсаторной гиперферментемией при умеренном повышении уровня Л СD95+.

Для СПН среднее значение ПИЗ составило $55,3 \pm 3,1$ ($19,6 < \text{ПИЗ} \leq 58,8$), что превышает средние значения, характерные для КПН и физиологической гестации, в 3,2 раза и в 3,5 раза соответственно (таблица 2).

Для ДПН среднее значение ПИЗ составило $95,7 \pm 8,2$, что в 5,5 раз превышает среднее значение при КПН (таблица 2). Значение ПИЗ более 58,8 расценивается как прогностически значимый маркер ДПН.

Повышение при ХПН показателя ПИЗ характеризует повреждение синцитиотрофобласта, которое ведет к изменению (перестройке) антигенной структуры трофобластического эпителиа (HLA и других АГ-систем) и, соответственно, способствует активации одного из защитных механизмов плаценты к повреждению – индукции готовности иммунокомпетентных клеток к запрограммированной клеточной гибели, что, в свою очередь, ведет к элиминации иммунопатологических клонов лимфоцитов и тем самым способствует снижению иммунопатологических процессов в фетоплацентарном комплексе [10].

При применении предикторных индексов для прогнозирования тяжелых форм ПН со второго триместра гестации следует учитывать следующие их значения – $310 > \text{ПИ1} \geq 203$ и $14,1 < \text{ПИ2} \leq 22,5$ – у беременных группы высокого риска по тяжелым формам ПН, сформированной на основе оценки факторов риска с ранних сроков гестации. При прогнозировании тяжелых форм ПН в третьем триместре беременности следует учитывать следующие значения предикторных индексов: $90 > \text{ПИ1} \geq 21$; $27 < \text{ПИ2} \leq 70$; $19,6 < \text{ПИЗ} \leq 58,8$.

Показатели чувствительности, специфичности, предсказательной ценности положительного и отрицательного результатов, диагностической точности метода прогнозирования тяжелых форм ХПН с помощью разработанных предикторных индексов составили соответственно для ПИ1: 91,6%, 89,9%, 88,7%, 86,9%, 87,6%; для ПИ2: 92,7%, 90,8%, 91,3%, 96,4%, 94,3%; для ПИЗ: 89,4%, 87,9%, 86,5%, 87,3%, 88,1%, что свидетельствует о высокой прогностической значимости разработанных критериев.

Заключение

Проведенное исследование позволило систематизировать результаты динамической оценки ведущих патогенетических механизмов развития ХПН [11]. Научное обоснование применения предикторных индексов, отражающих состояние основных биологических систем, участвующих в формировании ХПН, позволяет дифференцированно прогнозировать со второго триместра беременности не только развитие ХПН, но и ее тяжелые формы, что дает возможность своевременно начать превентивное лечение.

Рассчитанные с помощью диагностических тестов клинической эпидемиологии чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов, диагностическая точность изученных критериев прогнозирования тяжелых форм ХПН показывают их высокую прогностическую значимость, что, несомненно, позволяет рекомендовать ПИ1, ПИ2, ПИЗ для включения в диагностический комплекс обследования беременных группы высокого риска по ХПН.

ЛИТЕРАТУРА



1. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Петрухин В.А. и др. Система оценки степени тяжести фетоплацентарной недостаточности у беременных и рожениц. Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. № 5. С. 87-95.
2. Газиева И.А., Чистякова Г.Н. Современный взгляд на проблему нарушения иммунологической регуляции плодово-материнских взаимодействий с ранних сроков беременности. Уральский медицинский журнал. 2010. № 3 (68). С. 5-15.
3. Бурлев В.А., Зайдиева З.С., Ильясова Н.А. Регуляция ангиогенеза гестационного периода. Проблемы репродукции. 2008. № 3. С. 18-22.
4. Кравченко Ю.Л., Липатов И.С., Данилова Н.Н. и др. Аспекты профилактики социальных и экологических факторов риска перинатальной смертности в условиях городской клинической больницы крупного промышленного города. Человек и Вселенная. 2006. № 3. С. 119-131.
5. Липатов И.С., Мельников В.А., Тезиков Ю.В. Оценка степени тяжести плацентарной недостаточности у беременных. Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. № 8. С. 38-43.
6. Таранов А.Г. Диагностические тест-системы. Радиоиммунологический и иммуоферментный методы диагностики: Руководство. Новосибирск: НГУ, 2002. С. 147-159.
7. Милованов А.П., Кириченко А.К. Морфологическая характеристика второй волны цитотрофобластической инвазии. Архив патологии. 2010. № 1. С. 3-6.
8. Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Самара. 2009. 124 с.
9. Тютюник В.Л. Морфофункциональное состояние системы «мать-плацента-плод» при плацентарной недостаточности и инфекции. Акушерство и гинекология. 2003. № 6. С. 11-16.
10. Halperin R., Peller S., Rotschild M. et al. Placental apoptosis in normal and abnormal pregnancies. Gynecol Obstet Invest. 2000. V. 50. № 2. P. 84-87.
11. Aschkenazi S., Straszewski S., Verwer K. M. et al. Differential regulation and function of the Fas/Fas ligand system in human trophoblast cells. Biol. Reprod. 2002. V. 66. № 6. P. 1853-1861.