

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ПУТИ ЕЕ ПРОФИЛАКТИКИ

С.В. Баринов¹, Е.В. Рогова², Т.В. Кадцына²

¹Кафедра акушерства и гинекологии № 1

²Кафедра акушерства и гинекологии № 2

Омская государственная медицинская академия
ул. Ленина, 12, Омск, Россия, 644043

Д.Г. Новиков

Центральная научно-исследовательская лаборатория
Омская государственная медицинская академия
ул. 20 лет РККА, 15, Омск, Россия, 644001

И.Н. Раздобедина

Обсервационное отделение
Родильный дом БУЗОО ОКБ
ул. Березовая, 3, Омск, Россия, 644111

На основании изучения показателей окислительной и антиокислительной активности крови, белка острой фазы лактоферина, фактора роста плаценты (PIGF) в I триместре беременности в сроке 6—10 недель в сыворотке крови у 226 беременных с преэклампсией и многоплодием разработан и внедрен комплекс лечебно-диагностических мероприятий, который позволил снизить риск развития тяжелой преэклампсии в 2 раза, массивных кровотечений в 1,2 раза и в целом улучшить перинатальные исходы за счет пролонгирования беременности ($r = 0,78, p < 0,01$).

Ключевые слова: многоплодная беременность, фактор роста плаценты, оксидативный стресс, преэклампсии, плацентарная недостаточность.

Актуальность проблемы. По данным статистики, частота развития тяжелой преэклампсии при многоплодной беременности в 3—4 раза выше, чем при одноплодной беременности [1]. Риск развития преэклампсии при многоплодной беременности увеличивается и связан в большинстве случаев с гиперплацентозом, когда вследствие недостаточной потребности в кислороде нарушается перфузионная функция плаценты, возникает ишемия и формируется плацентарная недостаточность [2].

Одним из компонентов развития преэклампсии является первичное нарушение маточно-плацентарного кровообращения и связанные с этим с нарушения инвазии цитотрофобласта в спиральные артерии миометрия, которые становятся в дальнейшем системой «высокого сопротивления» [2].

Замедленный кровоток индуцирует повреждение эндотелия, способствует образованию микротромбов в сосудах и инфарктов в плаценте. Генерализация процесса эндотелиальной дисфункции связана с выбросом цитокинов, свободных радикалов, ацидозом. Эндотелиальная дисфункция сопровождается механическим или биохимическим стрессом и является важной составляющей преэклампсии. Вследствие повышенной проницаемости сосудистой стенки развивается комплекс гемодинамических нарушений, приводящих к нарушению регуляторных механизмов. Все это способствует развитию хронического ДВС-синдрома, полиорганной недостаточности и декомпенсации плацентарной недостаточности [4].

Наиболее опасные осложнения преэклампсии, сопровождающиеся высокой летальностью, — это HELLP синдром, эклампсия, гипертоническая энцефалопатия и кровоизлияния в мозг, синдром острого легочного повреждения, ДВС-синдром, геморрагический шок и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты [3].

Многочисленные работы последних лет посвящены поиску маркеров для прогнозирования преэклампсии [6—8]. В то же время необходимо отметить, что в доступной литературе мы не нашли универсального теста для определения степени риска развития данного осложнения при беременности.

В своем исследовании нами дана оценка процессов, регулирующих течение беременности в ранние сроки на основании определения ряда биохимических маркеров, участвующих в развитии патологических процессов при преэклампсии и отражающих дисфункцию эндотелия при многоплодной беременности. По результатам исследования разработан комплекс лечебно-диагностических мероприятий, основанный на прогнозировании развития тяжелых форм преэклампсии у пациенток с многоплодной беременностью.

Цель исследования. Снизить перинатальную и материнскую заболеваемость у беременных с многоплодием и преэклампсией на основании изучения биохимических маркеров дисфункции эндотелия и внедрения комплекса лечебно-диагностических мероприятий в этой группе беременных.

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное исследование, где основную группу составили 120 беременных с преэклампсией и многоплодием, которым применялся разработанный комплекс лечебно-диагностических мероприятий. Группу сравнения составили 126 беременных с многоплодием и преэклампсией, которым проводилась стандартное обследование и лечение. Группа контроля 50 беременных с одноплодной беременностью.

Анализ клинико-anamnestических данных показал, что указанные группы репрезентативны. Клинико-лабораторное исследование проводилось за период с 2011 г. по 2012 г. на базе родильного дома БУЗОО ОКБ. Лабораторная диагно-

стика и медикаментозная терапия осуществлялись после получения информированного согласия пациенток на лечение и заключения этического комитета.

Проводились общеклинические анализы крови, мочи, определение уровня антиоксидантной, окислительной активности проводилось в сыворотке крови методом ИФА с использованием коммерческого набора «ImAnOx (TAS/TAC) Kit», «VI-5007 OXYSTAT», производимого ЗАО «Вектор-Бест» двукратно на фоне беременности в сроках 6—10 недель, 32—36 недели. Определение уровня плацентарного фактора роста (PlGF) в сыворотке крови определяли твердофазным иммуноферментным анализом с использованием наборов моноклональных антител и реактивов фирмы «R&D systems» на фоне беременности в сроках 6—10 недель. Исследование системы гемостаза на селективном анализаторе — коагулометре «Ameting AMAXDestiny Plus», факторы, определяющие повреждение эндотелия: антифосфолипидные антитела классов Ig M, Ig G к B2 гликопротеину-1 и фосфотидилхолину определяли методом ИФА («Orgentec» и «Acskudiagnostics», Германия), выявление молекулярно-генетических маркеров тромбофилий (алельный полиморфизм генов протромбина, V фактора, метилентетрагидрофолат-редуктазы, VII фактора, тромбоцитарного рецептора копротеина Grilla, ингибитора активатора плазминогена) — методом ПЦР на наборах научно-производственной фирмы «Литех» (Россия). Оценка состояния фетоплацентарного комплекса включала ультразвуковую биометрию плодов, ультразвуковую оценку состояния плацент, ультразвуковую доплерографию, КТГ-мониторирования с оценкой реактивности плодов по данным нестрессового теста и подробного изучения КТГ кривой с применением оценочной шкалы (W. Ficher et al., 1978).

Анализ данных осуществлялся с использованием лабораторной информационной системы «Алтай» (г. Москва), интегрированной в авторскую программу для ЭВМ «Статистический анализ клинико-лабораторных данных для прогнозирования развития риска патологии R_MED» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2011614225 от 30 мая 2011 г.). Уровень значимости различий величин сравниваемых групп при условии нормального распределения определяли с использованием двухвыборочного теста для групп с разными дисперсиями, при ненормальности распределения использовался критерий Манна-Уитни, ранговый коэффициент корреляции Спирмэна. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение. Течение беременности с ранних сроков в 76,1% случаев сопровождалось угрозой прерывания. Причем у 45,1% беременных группы сравнения и у 34,9% беременных в основной группе отмечено формирование ретроплацентарной гематомы.

Для изучения характера патологического процесса в ранние сроки беременности при многоплодии проведена оценка состояния системы гемостаза, определения PlGF, показателей оксидативного стресса и белка острой фазы лактоферина. У пациенток с многоплодием, течение беременности которых в дальнейшем осложнилось преэклампсией, в первом триместре беременности в коагулограмме

выявлены выраженные изменения, характеризующиеся значительным усилением коагуляционного потенциала и напряженностью факторов коагуляционной защиты (табл. 1).

Таблица 1

Оценка системы гемостаза в 1 триместре беременности при многоплодии

Показатели гемостаза	С ретроплацентарными гематомами	Без ретроплацентарных гематом	Контрольная группа С	Коэффициент доверительных отличий
Агрегация тромбоцитов с АДФ	34,4 ± 2,1	41,1 ± 1,4	57,4 ± 2,6	$p < 0,05^{**}$
Количество тромбоцитов	158,4 ± 8,6	182,2 ± 10,8	238,2 ± 7,8	$p < 0,01^{***}$
Фибриноген	5,6 ± 0,6	4,5 ± 0,2	2,99 ± 0,8	$p < 0,01^{***}$
РФМК	16,0 ± 2,1	14,0 ± 1,2	4,0 ± 0,4	$p < 0,01^{***}$

Примечание: показатели гемостаза при многоплодии в изучаемых группах в достоверном сравнении $p < 0,05^{**}$, $p < 0,01^{***}$.

Учитывая коагуляционные нарушения в I триместре беременности у пациенток с многоплодием, проведено генотипирование на наличие полиморфных аллелей. Так, в исследуемых группах наиболее часто встречался ингибитор активатора плазминогена — у 25,6% беременных, аллельный полиморфизм генов протромбина — у 28,7%, V фактора, метилентетрагидрофолатредуктазы — у 19,9%, VII фактора — у 21,2%, тромбоцитарного рецептора копротеина GpIIa — у 18,4%. У 36,2% наблюдаемых с многоплодием выявлено наличие мультигенных форм. Можно предположить, что с ранних сроков беременности выраженные коагуляционные нарушения, обусловлены присутствием полиморфных аллелей. Вследствие повышенного тромбообразования происходит массивное отложение фибрина в межворсинчатом пространстве, что способствует развитию инфарктов в плаценте, и определяет более раннее и тяжелое течение преэклампсии [5].

Усиление коагуляционного потенциала крови в процессе беременности еще больше меняет метаболизм клеток, за счет повышения продукции перекисного окисления липидов.

В исследуемых группах беременных с многоплодием показатели окислительной активности в сыворотке крови были высокими, чем в группе с одноплодной беременностью и составили $934,8 \pm 12,8$ и $542,14 \pm 12,1$ ммоль/л соответственно. В тоже время значения антиокислительной активности в этих группах были крайне низкими — $476,1 \pm 7,1$ ммоль/л и $261,4 \pm 5,8$ ммоль/л. В последующем выявлена прямая взаимосвязь средней силы между развитием тяжелой преэклампсии и низкими показателями антиокислительной активности в сыворотке крови при многоплодии ($r = 0,68$, $p < 0,01$).

Об эндотелиальной дисфункции в 1 триместре свидетельствовала активация фактора неспецифической защиты белка острой фазы (лактоферина). В изучаемых группах при развитии преэклампсии отмечено статистически значимое увеличение уровня лактоферина в 1,2 раза в сравнении с группой контроля ($p < 0,01$).

Несомненно, эндотелиальная дисфункция, сопровождаемая продолжающимся биохимическим стрессом на фоне воспаления, является ведущей причиной развития преэклампсии. Однако в процессах ангиогенеза и формирования плаценты важную роль играет фактор роста плаценты (PIGF).

В нашем исследовании с целью ранней диагностики плацентарных нарушений мы определяли PIGF в изучаемых группах в сроках 6—8 недель беременности в сыворотке крови, в момент 1 волны инвазии цитотрофобласта в спиральные артерии (табл. 2).

Таблица 2

Значение PIGF в изучаемых группах

Осложнения Показатели	Многоплодная беременность			Одноплодная беременность
	тяжелая преэклампсия	плацентарная недостаточность, декомпенсация	нормальное течение	
PIGF	202,34 ± 6,4**	111,5 ± 8,2 ***	643 ± 11,4**	411,3 ± 11,12

Примечание: показатели PIGF при многоплодии в достоверном сравнении $p < 0,05^{**}$, $p < 0,01^{***}$.

Проведенный анализ показал, что чем ниже значения PIGF в сыворотке крови матери при многоплодии, тем раньше наступает декомпенсация и срыв компенсаторных механизмов с развитием тяжелых гестационных осложнений. Так, низкие значения показателя PIGF $202,34 \pm 6,4$ ммоль/л находились в прямой корреляционной зависимости средней силы и указывали на развитие в дальнейшем преэклампсии у беременных с многоплодием ($r = 0,49$, $p < 0,05$). А крайне низкие значения PIGF менее $111,5 \pm 8,2$ ммоль/л предполагали антенатальную гибель одного из плодов, вследствие декомпенсации первичной плацентарной недостаточности, о чем свидетельствует корреляционная взаимосвязь сильной силы ($r = 0,89$, $p < 0,01$).

Для подтверждения полученных данных по риску развития плацентарной недостаточности нами проведена оценка течения беременности во II, III триместрах. У 35,8% беременных с многоплодием диагностирована компенсированная плацентарная недостаточность субкомпенсированная — выявлена (с нарушением гемодинамики 1 из плодов) у 28,7% беременных, декомпенсированная — у 17,3% пациенток. Синдром задержки развития двух плодов встречался в 33,1% случаях многоплодной беременности. Первая степень ЗРП выявлена у 36,2% беременных с многоплодием, вторая — у 28,7%, третья — у 18,3%. Диссоциированное развитие плодов встречалось у 49,1% женщин при монохориальном типе плацентации.

Нарушения инвазии трофобласта в спиральные артерии, выраженные изменения коагуляционного состава крови на фоне полиморфных генов, формирующийся во многих случаях гиперплацентоз являются причиной развития преэклампсии при многоплодной беременности [6; 7; 9].

В нашем исследовании при многоплодии преэклампсия в три раза чаще встречалась, чем при одноплодной беременности ($p < 0,01$). Так, умеренная преэклампсия диагностирована у 53,6% беременных с многоплодием и лишь у 13,7% беременных в группе контроля; преэклампсия тяжелой степени — у 33,1% и 3,5% беременных соответственно. Преждевременная отслойка плаценты, сопровождающаяся массивным кровотечением, имела место у 19,9% пациенток с многоплодной беременностью, в группе контроля таких осложнений не встречалось.

На основании полученных данных в группах высокого риска при многоплодии проводили медикаментозную коррекцию, направленную на улучшение иммунного ответа и устранения патологической коагуляции с ранних сроков гестации. I этап включал в себя терапию препаратом дидрогестерона 10 мг 2—3 раза в сутки до 24—28 недель беременности. При выявленных нарушениях в сосудисто-тромбоцитарном и коагуляционных звеньях гемостаза с 10—12 недель применялись гепариноиды (курсовые дозы 40—80 мг по 7—10 дней). II этапом для устранения ангиопатии в спиральных артериях и нормализации гемодинамических процессов в маточно-плацентарных сосудах в этой группе беременных с 14—16 недель для профилактики гестационных осложнений применялись ангиопротекторы (флебодиа 600 в течении 30 дней) и антиоксиданты (омега-мама, витамин Е, реамберин, ангиопротекторов, которые способствовали уменьшению воспалительной реакции на фоне активации окислительных процессов).

Об эффективности проводимых мероприятий и улучшении метаболических процессов у беременных с многоплодием свидетельствовало преобладание в основной группе компенсированных форм плацентарной недостаточности в 40,8% случаев, уменьшение числа субкомпенсированных форм (с нарушением гемодинамики 1 из плодов) с 34,1% до 15,0% и отсутствие декомпенсированных форм. Кроме того, синдром задержки развития двух плодов реже встречался у беременных с многоплодием в основной группе, чем в группе сравнения (22,5% и 34,1% соответственно). Первая степень ЗРП диагностирована в основной группе у 19,1% женщин с многоплодием и в группе сравнения у 30,1%; вторая — у 10,0% и у 27,7% беременных соответственно, третья степень ЗРП имела место только в группе сравнения — у 19,8% женщин. Диссоциированное развитие плодов в основной группе также не встречалось. В основной группе в два раза сократилось число тяжелых форм преэклампсии.

Значения показателей общей антиоксидантной и окислительной активности в сыворотке крови накануне родоразрешения (34—36 недель) у беременных с преэклампсией и многоплодием указывали на уменьшение процессов периксидации за счет усиления окислительной активности крови при наличии преэклампсии в основной группе в сравнении с группой сравнения (соответственно $305,12 \pm 7,8$ ммоль/л и $734,8 \pm 16,8$; в случаях тяжелой преэклампсии ($p < 0,01$)).

Таким образом, на основании определения нескольких маркеров дисфункции эндотелия в сроках 6—8 недель у беременных с многоплодием можно прогнози-

ровать развитие тяжелых форм преэклампсии и декомпенсированной плацентарной недостаточности. Так, значения PIGF ниже $202,34 \pm 6,4$ ммоль/л в сочетании с высокими значениями уровня лактоферина $3234 \pm 12,5$ ммоль/л в сыворотке крови в сравнении с одноплодной беременностью являются прогностически значимыми по риску развития тяжелой преэклампсии в 78% случаев ($r = 0,89$, $p < 0,01$), а показатели PIGF менее $111,5 \pm 8,2$ предполагают антенатальную гибель одного из плодов ($r = 0,89$, $p < 0,01$). Кроме того, риск развития тяжелой преэклампсии увеличивается при высоких показателях окислительной активности $1012,24 \pm 12,1$ ммоль/л в сравнении и низкими значениями общей антиокислительной активности в сыворотке крови беременных $291,4 \pm 5,8$ ммоль/л ($r = 0,68$, $p < 0,01$).

Разработанный нами метод прогнозирования гестационных осложнений при многоплодии позволил уменьшить риск развития тяжелой преэклампсии в 2 раза, массивных кровотечений в 1,2 раза, что в целом позволило улучшить перинатальные исходы за счет пролонгирования беременности (при монохориальном типе плацентации до 34,6 недель беременности, при дихориальном типе плацентации до 36,5 дней беременности).

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Бурлев В.А., Зайдиева З.С., Тютюнник В.Л. и др. Роль факторов роста в развитии плацентарной недостаточности // Пробл. репрод. 1999; 6: 7—12.
- [2] Милованов А.П. Патология последа: Патологическая анатомия болезни плода и ребенка. М., 1989. Т. 1. С. 102—124.
- [3] Милованов А.П. Плацента — регулятор гемостаза матери / А.П. Милованов, П.А. Кирющенко, Р.Г. Шмаков, А.А. Оразмурадов, М.Т. Хубецева // Акуш. и гинек. 2001. № 3. С. 3—5.
- [4] Отраслевой стандарт. Протокол ведения больных. Профилактика тромбозов легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах (ОСТ 91500.11.0007-2003): приказ МЗ РФ от 09.06.2003 г. № 233. М.: Ньюдиамед, 2004.
- [5] Преэклампсия: руководство / под ред. Г.Т. Сухих, Л.Е. Мурашко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. (Библиотека врача-специалиста).
- [6] Проект «Мать и Дитя»: клин. протоколы / Ин-т Здоровья Семьи. М., 2008.
- [7] Шрамко С.В., Архипова С.В., Баженова Л.Г., Зорина Л.И. Диагностическое значение острофазных белков при гнойно-воспалительных заболеваниях тела матки // Бюллетень Сибирская медицина. 2006; 3: 112—117.
- [8] Фролова О.Г., Егорова О.А. Многоплодная беременность (особенности течения и обследования): Обзор и проблемы беременности. 2000. № 2. СЛ1—16.
- [9] Barrilari G., Albania L., Franzese O. et al. The basic residues of placenta growth factor type 2 retrieve sequestered angiogenic factors into a soluble form — Implications for tumor angiogenesis // Am J Pathol 1998; 152: 5: 1161—1166.

PREDICTION OF THE RISK OF SEVERE PRE-ECLAMPSIA IN MULTIPLE PREGNANCIES AND WAYS OF ITS PREVENTION

S.V. Barinov¹, E.V. Rogova², T.V. Kadtsyna²

¹Department of Obstetrics and Gynecology № 1

²Department of Obstetrics and Gynecology № 2

Omsk State Medical Academy

Lenin str., 12, Omsk, Russia, 644043,

e-mail: barinov__omsk@mail.ru, elena_omsk67@mail.ru,
tatianavlad@list.ru

D.G. Novikov

Central research laboratory

of the Omsk state medical Academy

20 years of RKKA str., 15, Omsk, Russia, 644070

e-mail: novikov.dm.omsk@gamail.ru

I.N. Rasdobedina

Observational department of the maternity hospital, BOOZOO OKB

Berezovaya str., 3, Omsk, Russia, 644111

e-mail: irinarasdobedina@yndaex.ru

Based on the study of indicators of oxidative and antioxidative activity of blood, acute phase protein — lactoferrin, placental growth factor (PlGF) in the first trimester of pregnancy 6—10 weeks in serum of 226 pregnant women with preeclampsia and multiple pregnancy is developed and implemented a complex of therapeutic and diagnostic procedures, which helped to reduce the risk of severe preeclampsia in 2 times, massive bleeding in 1.2 times and to improve perinatal outcomes due to prolongation of pregnancy ($r = 0,78$, $p < 0,01$).

Key words: multiple pregnancy, growth factor, placenta, oxidative stress, preeclampsia, placental insufficiency.

REFERENCES

- [1] Burlev V.A., Zaydieva Z.S., Tyutyunik V.L. et al. Role of growth factors in the development of placental insufficiency. *Problems reprod.*, 1999, no. 6, pp. 7—12. (In Russian).
- [2] Milovanov A.P. *Pathology of the placenta: Pathological anatomy disease of the fetus and the child.* Moscow, 1989, vol. 1, pp. 102—124. (In Russian).
- [3] Milovanov A.P. Placenta — the regulator of mother's hemostasis. *Obstet. and Gynecol.*, 2001, no. 3, pp. 3—5. (In Russian).
- [4] *The Industry Standard. Treatment Protocol. Prevention of pulmonary embolism in surgical and other invasive procedures* (IST 91500.11.0007-2003): MH of the Russian Federation, 09.06.2003 № 233. Moscow: Newdiamed, 2004. (In Russian).
- [5] *Preeclampsia: a guide.* Ed. G.T. Sukhikh, L.E. Murashko. Moscow, GEOTAR-Media, 2010. (In Russian).
- [6] *The project «Mother and Child»: clinical protocols.* Institute of Family Health. Moscow, 2008. (In Russian).
- [7] Shramko S.V., Arkhipova S.V., Bazhenova L.G., Zorina L.I. Diagnostic value of acute-phase proteins in chronic inflammatory diseases of the uterine body. *Bulletin Siberian Medicine*, 2006, no. 3, pp. 112—117. (In Russian).
- [8] Frolova O.G., Egorova O.A. Multiple pregnancy (the course and examination): Overview. *Problems of pregnancy*, 2000, no. 2, pp. 1—16. (In Russian).
- [9] Barrilari G., Albania L., Franzese O. et al. The basic residues of placenta growth factor type 2 retrieve sequestered angiogenic factors into a soluble form — Implications for tumor angiogenesis. *Am J Pathol* 1998; 152: 5: 1161—1166.