

# АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ПУТИ ЕЕ ПРОФИЛАКТИКИ

**С.В. Баринов<sup>1</sup>, Е.В. Рогова<sup>2</sup>, Т.В. Кадцына<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Кафедра акушерства и гинекологии № 1

<sup>2</sup>Кафедра 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 (PIGF) 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 PIGF, 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 Gp11a — 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. Barinov<sup>1</sup>, E.V. Rogova<sup>2</sup>, T.V. Kadtsyna<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology № 1

<sup>2</sup>Department 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.