

И.В. Герасимова¹, И.В. Сахаутдинова²
**ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ
 ПРЕЭКЛАМПСИИ В РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ**

¹Клинический госпиталь «Мать и Дитя», г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования – оценить прогностическую ценность комбинированного скрининга первого триместра беременности с расчетом риска развития преэклампсии по алгоритму PerkinElmer's Pre-eclampsia Predictor™. Проведенный ретроспективный анализ историй болезней 144 пациенток с одноплодной беременностью, были проанализированы результаты комбинированного скрининга первого триместра с расчетом риска ранней и поздней преэклампсии (ПЭ), основанного на оценке комплекса факторов: сывороточной концентрации плацентарного фактора роста, белка, ассоциированного с беременностью, этнической принадлежностью пациентов, ПЭ в анамнезе, артериальной гипертензии, индекса массы тела, уровней среднего артериального давления (САД) и пульсационного индекса (ПИ) в маточных артериях. Заключение об эффективности прогностического алгоритма основывалось на данных о прогностической ценности положительного и отрицательного результатов скрининга. Высокая прогностическая ценность теста на преэклампсию показывает необходимость широкого внедрения в практику данного алгоритма.

Ключевые слова: преэклампсия, плацентарный фактор роста, диагностический алгоритм.

I.V. Gerasimova, I.V. Sakhautdinova
**THE POSSIBILITY OF PREDICTING THE DEVELOPMENT
 OF PREECLAMPSIA IN EARLY PREGNANCY**

The purpose of the study is to evaluate the prognostic value of the combined first trimester screening with the calculation of the risk of pre-eclampsia (Pre-eclampsia Predictor from PerkinElmer™). We retrospectively analyzed the results of the combined screening of the first trimester with the calculation of the risk of early (EPE) and late preeclampsia (LPE) in 144 patients with singleton pregnancy. The risk was calculated based on the assessment of a complex of factors: serum concentration of placental growth factor, protein associated with pregnancy, ethnicity of patients, history of PE, arterial hypertension, body mass index, mean arterial pressure (MAP) and uterine artery pulsatility index (PI) levels in the uterine arteries. The conclusion on the efficacy of the prognostic algorithm was based on the data on predictive value of both positive and negative screening results. The high prognostic value of a negative preeclampsia test indicates the need for widespread implementation of this algorithm in practice.

Key words: pre-eclampsia, placental growth factor, diagnostic algorithm.

Преэклампсия (ПЭ) является одной из ключевых проблем современного акушерства ввиду отсутствия методов достоверного прогнозирования и эффективного лечения данной патологии [10]. От ПЭ или связанных с ней осложнений в мире ежегодно погибает около 50000 женщин, и тенденция к снижению материнской заболеваемости и смертности отсутствует. Прогрессирующий рост атипично текущих, сочетанных форм ПЭ крайне усложняет своевременность диагностики и снижает ее качество, значительно ухудшая прогнозы для матери и плода [4].

ПЭ является мультифакторным заболеванием, предикторами которого могут быть особенности анамнеза матери: курение, нарушение жирового обмена (индекс массы тела > 30), наличие ПЭ в анамнезе и др. При развитии ПЭ нарушена вторая волна инвазии трофобласта: спиральные артерии матки остаются узкими, в результате кровоснабжение плода нарушается. Последствия неполной гестационной перестройки спиральных артерий, влияющие на плод, становятся более значительными по мере развития беременности, поскольку сосудистая сеть матки не может обеспечивать адекватное количество крови и питательных веществ, необходимых для раз-

вития плода [6]. Синтезируемые клетками трофобласта, плацентарными макрофагами и эндотелиальными клетками биологически активные вещества отвечают за результат закладки плаценты. К ним относятся ангиогенные и антиангиогенные факторы, цитокины, хемокины, протеолитические ферменты, на сегодняшний день их выделено более 50 [3]. Считается, что два ангиогенных фактора роста – фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор роста плаценты (PlGF) – способствуют нормальной трофобластической пролиферации и имплантации [1]. Было высказано предположение, что дисбаланс в уровнях этих факторов роста играет решающую роль в развитии ПЭ [8].

В настоящее время проведено множество исследований, в которых раскрыты возможные аспекты этиологии и патогенеза ПЭ, но четкие прогностические критерии по-прежнему отсутствуют. В связи с этим актуальным является поиск комбинаций маркеров ПЭ с верификацией их диагностической ценности [5,7,12]. Перспективной является оценка информативности алгоритма PerkinElmer's Pre-eclampsia Predictor™, базирующегося на оценке комплекса факторов: плацентарного фактора роста, этнической принадлежности пациентов, ПЭ в

анамнезе, артериальной гипертензии, индекса массы тела, уровней САД (среднее АД) и пульсационного индекса (ПИ) в маточных артериях. В 2009 г. в Великобритании Рооп с соавт. было проведено исследование, в котором приняло участие 7797 женщин с одноплодной беременностью [11]. В исследовании проводилась вали-

дация алгоритма, описанного ранее, на британской популяции. Уровни САД, ПИ, PAPP-Aи PlGF представлены в MoM (multiple of median) – степени отклонения показателей от медианы, соответствующей сроку беременности. Оценка риска проведена по формуле: $\text{odds}/(1+\text{odds})$, где $\text{odds}=e^Y$ (табл. 1).

Таблица 1

Оценка риска развития ранней и поздней преэклампсии	
Ранняя преэклампсия	$Y = -8.776 + 14.177 \times \log \text{ПИ MoM} + 42.960 \times \log \text{САД MoM} - 2.249 \times \log \text{PAPP-A MoM} - 3.529 \times \log \text{PlGF MoM} + 0.120 \times \text{ИМТ кг/м}^2 + (-1.472 \text{ в случае, если ранее ПЭ не было, или } 0 \text{ для первобеременных или при предшествующей ПЭ PE; } R^2=0.636; P<0.0001)$
Поздняя преэклампсия	$Y = -5.324 + 2.233 \times \log \text{ПИ MoM} + 23.134 \times \log \text{САД MoM} - 2.408 \times \log \text{PlGF MoM} + 0.123 \times \text{ИМТ кг/м}^2 + (1.019 \text{ для афроамериканцев, } 2.028 \text{ для метисов или } 0 \text{ в иных случаях}) + (1.298 \text{ при семейном анамнезе ПЭ}) + (-1.443 \text{ в случае, если ранее ПЭ не было } 0 \text{ для первобеременных или при предшествующей ПЭ; } R^2=0.412; P<0.0001)$

Расчет рисков производился Рооп с соавт. с помощью программного обеспечения Perkin Elmer's. Выявление пациенток с высоким риском развития ПЭ уже с первого триместра беременности является крайне важным для своевременного проведения антиагрегантной профилактики [9].

Материал и методы

Ретроспективно в когорте, состоящей из пациенток с одноплодной беременностью, были проанализированы результаты комбинированного скрининга первого триместра с расчетом риска ранней и поздней ПЭ. Срок гестации на момент проведения скрининга фиксировался на основании копчико-теменного размера плода по данным экспертного ультразвукового исследования, проведенного в 11-14 недель. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах. Измерение артериального давления проводилось в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями в состоянии покоя на обеих руках [2]. Фиксировались также особенности анамнеза беременной: принадлежность к этнической группе, преэклампсия в анамнезе, хроническая артериальная гипертензия, курение, количество родов в анамнезе. Также указывался тип вспомогательных репродуктивных технологий, если они имели место. При проведении ультразвукового исследования оценивался пульсационный индекс (ПИ) маточных артерий.

Забор венозной крови для исследования сывороточных маркеров производился в течение 24 часов с момента проведения ультразвукового исследования. Скрининг анеуплоидий проведен системой DELFIA-LifeCycle®. Расчет риска ПЭ проводился с помощью программного обеспечения PerkinElmer's Pre-eclampsia Predictor™, где порогом высокого риска реализации ПЭ явилось значение 1:20.

Оценка эффективности прогностического алгоритма основывалась на данных о

прогностической ценности положительного (вероятность развития ПЭ более 1:20) и отрицательного (вероятность развития ПЭ менее 1:20) результатов теста.

Данные об исходах и течении беременностей получены с помощью электронной системы ведения медицинских карт пациента в медицинской электронной системе Медиалог (ПМТ, Россия). Обработка полученных данных проводилась с использованием статистических опций Excel.

Результаты и обсуждение

Ретроспективно проанализировано 159 историй родов родильниц, которым в сроке гестации 11-14 недель был проведен комбинированный скрининг с учетом риска ПЭ. Критериями исключения явились: многоплодная беременность (8 случаев – 5%), пороки развития плода и хромосомные аномалии (3 случая – 1,8%), случаи невынашивания беременности до 22 недель гестации (4 случая – 2,5%).

Проанализированы течение беременностей и перинатальные исходы 144 пациенток, включенных в исследование. Фиксировался факт ранней и поздней преэклампсий, а также изучалась информативность комбинированного скрининга с учетом риска ПЭ. Возраст пациенток составил от 21 года до 46 лет, в исследование включены пациентки с беременностью, наступившей самопроизвольно и после ВРТ (донорство ооцитов и суррогатное материнство являлись критерием исключения).

Выявлены 2 (1,4%) пациентки с высоким риском ранней (РПЭ) и поздней ПЭ (ППЭ), причем у одной имела место реализация РПЭ, а у другой, соответственно, ППЭ, в 1 случае (0,7%) имел место ложноотрицательный прогноз РПЭ. В 5 (2,8%) случаях ППЭ реализовалась при тесте с низким риском, также был отмечен 1 (0,7%) ложноположительный тест. Характеристика изучаемой группы беременных приведена в табл. 2.

Таблица 2

Характеристики пациенток с ранней и поздней преэклампсией

Показатель	Здоровые	Пациентки с РПЭ	Пациентки с ППЭ
Возраст, год	31,5±5,2	34,5±4,9	31,0±3,0
Процент первобеременных	53	100	100
ИМТ, кг/м ²	21,7±3,4	19,1±1,3	30,8±6,6
Наличие хронической артериальной гипертензии, %	1,5	-	-

Отмечались тяжелые перинатальные исходы у пациенток с РПЭ. Средняя масса тела детей при рождении составила 895±7,1 г, средняя оценка по шкале Апгар – 5,5 балла, тогда как в группе с ППЭ масса тела составила 3526±556 г, оценка по шкале Апгар – 8,1 балла, в группе здоровых – 3431±423 г и 8,2 балла соответственно.

Таблица 3

Диагностическая ценность скрининговых тестов на ПЭ, %

Показатель	Пациентки с РПЭ	Пациентки с ППЭ
Прогностическая ценность положительного результата	50	50
Прогностическая ценность отрицательного результата	99	96

Проанализирована диагностическая ценность скрининговых тестов исходя из данных о прогностической ценности положительного и отрицательного результата (табл. 3).

Нами была установлена высокая прогностическая ценность отрицательного ре-

зультата тестов на РПЭ и ППЭ. Иными словами, на ранних сроках беременности с высокой долей вероятности можно выявить пациенток, у которых данное осложнение не манифестирует. Прогностическая ценность положительного результата мала, что объясняется небольшим количеством пациенток, вошедших в исследование.

Заключение

Высокая прогностическая ценность отрицательного результата теста на преэклампсию показывает возможность широкого внедрения в практику данного алгоритма. Немаловажным является и удобство для пациенток, так как тест проводится в те же сроки, что и скрининг хромосомных анеуплоидий. Проанализированная когорта из 144 пациенток является малочисленной, что требует поиска новых предикторов ПЭ, повышающих диагностическую значимость теста.

Сведения об авторах статьи:

Герасимова Ирина Вениаминовна – врач акушер-гинеколог Клинического госпиталя «Мать и Дитя». Адрес: г. Уфа, ул. Лесной проезд, 4. E-mail: Dr.afanasyeva@mail.ru.

Сахаутдинова Индира Венеровна – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО БГМУ, главный врач НУЗ «Дорожный центр восстановительной медицины и реабилитации» ОАО «РЖД». Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: indira2172@yandex.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлев, В.А. Роль сосудов эндометрия в формировании трофобласта и плаценты // Проблемы репродукции. – 2016. – № 6. – С. 8-14.
2. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Федеральные клинические рекомендации. – М.: Российское общество акушеров-гинекологов, 2013. – 40с.
3. Яковлева, Н.Ю. Соотношение ангиогенных и антиангиогенных факторов при преэклампсии / Н.Ю. Яковлева, Е.Л. Хазова, Е.Ю. Васильева, И.Е. Зазерская // Артериальная гипертензия. – 2016. – № 22(5). – С. 488-494.
4. Amy B. Stevens, Diane M. Brasuell, Rebecca N. Higdon. Atypical preeclampsia – Gestational proteinuria. J Family Med Prim Care. 2017 Jul-Sep; 6(3): 669–671.
5. Changes in circulating concentrations of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor measured by automated electrochemiluminescence immunoassays methods are predictors of preeclampsia / A. Leão-Miranda [et al.] // J. Hyperten. – 2012. – Vol. 30 (11). – P. 2173-2181.
6. David M. Carty, Christian Delles. Novel Biomarkers for Predicting Preeclampsia-Trends Cardiovasc Med. 2008 Jul; 18(5-24): 186–194.
7. First trimester maternal serum PIGF, free β -hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia / G. Di Lorenzo [et al.] // Placenta. – 2012. – Vol. 33 (6). – P. 495-501.
8. Is there a role for cervical assessment and uterine artery Doppler in the first trimester of pregnancy as a screening test for spontaneous preterm delivery? Parra-Cordero M, Sepúlveda-Martínez A, Rencoret G, Valdés E, Pedraza D, Muñoz H. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014 Mar;43(3):291-6.
9. Low-dose aspirin at ≤ 16 weeks of gestation for preventing preeclampsia and its maternal and neonatal adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. Cui Y, Zhu B, Zheng F. Exp Ther Med. 2018 May;15(5):4361-4369
10. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, Audibert F, Bujold E, Côté AM, Douglas MJ, Eastabrook G, Firoz T, Gibson P, Gruslin A, Hutcheon J, Koren G, Lange I, Leduc L, Logan AG, MacDonell KL, Moutquin JM, Sebba I: The hypertensive disorders of pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2015; 29: 643-657.
11. Poon L.C., Kametas N.A., Maiz N., Akolekar R., Nicolaides K.H. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. Hypertension. 2009; 53(5): 812-8
12. The prognostic role of uterine artery Doppler investigation in patients with severe early-onset preeclampsia / E. Meler [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 202 (6). – P. 551-554. 138

REFERENCES

1. Burlev V.A. The role of endometrial blood vessels in the formation of the trophoblast and placenta. Russian Journal of Human Reproduction. 2016;6:8-14 (In Russ)
2. Federalnye klinicheskie rekomendatsii. Gipertenzivnye rasstroistva vovremya beremennosti, v rodakh i poslerodovom periode. Preeklampsiya. Eklampsiya. M.: Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov; 2013.(In Russ)
3. Yakovleva N.Yu., Khazova E. L., Vasil'eva E. Yu., Zazerskaya I.E. Sootnoshenie angiogennykh i antiangiogennoy faktorov pri preeklampsii. Arterialnaya gipertenziya. 2016;22(5):488-494(In Russ)

4. Amy B. Stevens, Diane M. Brasuell, Rebecca N. Higdon. Atypical preeclampsia – Gestational proteinuria. J Family Med Prim Care. 2017 Jul-Sep; 6(3): 669–671.
5. Changes in circulating concentrations of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor measured by automated electrochemiluminescence immunoassays methods are predictors of preeclampsia / A. Leañes-Miranda [et al.] // J. Hyperten. – 2012. – Vol. 30 (11). – P. 2173–2181.
6. David M. Carty, Christian Delles. Novel Biomarkers for Predicting Preeclampsia- Trends Cardiovasc Med. 2008 Jul; 18(5-24): 186–194.
7. First trimester maternal serum PIGF, free β -hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia / G. Di Lorenzo [et al.] // Placenta. – 2012. – Vol. 33 (6). – P. 495–501.
8. Is there a role for cervical assessment and uterine artery Doppler in the first trimester of pregnancy as a screening test for spontaneous preterm delivery? Parra-Cordero M, Sepúlveda-Martínez A, Rencoret G, Valdés E, Pedraza D, Muñoz H. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014 Mar;43(3):291–6.
9. Low-dose aspirin at ≤ 16 weeks of gestation for preventing preeclampsia and its maternal and neonatal adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. Cui Y, Zhu B, Zheng F. Exp Ther Med. 2018 May;15(5):4361–4369
10. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, Audibert F, Bujold E, Côté AM, Douglas MJ, Eastbrook G, Firoz T, Gibson P, Gruslin A, Hutcheon J, Koren G, Lange I, Leduc L, Logan AG, MacDonell KL, Moutquin JM, Sebbag I: The hypertensive disorders of pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2015; 29: 643–657.
11. Poon L.C., Kametas N.A., Maiz N., Akolekar R., Nicolaides K.H. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. Hypertension. 2009; 53(5): 812–8
12. The prognostic role of uterine artery Doppler investigation in patients with severe early-onset preeclampsia / E. Meler [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 202 (6). – P. 551–554. 138

УДК 616.34-089.84
© Коллектив авторов, 2018

М.В. Тимербулатов¹, А.А. Ибатуллин¹, А.В. Куляпин²,
Р.Р. Суфияров^{1,2}, Л.Р. Аитова¹, Р.Р. Эйбов^{1,2}, Э.М. Аминова^{1,2}
**ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЙ МОНИТОРИНГ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
ИЗМЕНЕНИЙ В КИШЕЧНИКЕ У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России», г. Уфа

²ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 21», г. Уфа

Изучены показатели внутрипросветной ультрасонографии с доплерометрией у 24 пациентов с язвенным колитом, перенёсших хирургическое лечение. Оценивались толщина стенки брыжейки и показатели скорости кровотока в ней, а также в стенке поражённой прямой кишки и тонкокишечном резервуаре на различных этапах хирургического лечения. У больных, включённых в исследование, толщина стенки прямой кишки и скорость кровотока в ней отличались от данного показателя после различных этапов оперативного лечения. Данные показатели в сформированном резервуаре увеличивались после заключительного этапа оперативного лечения. При оценке полученных результатов ультрасонографии с доплерографией выявляются утолщение стенки, усиление кровотока в подслизисто-слизистом слое прямой кишки, несмотря на то, что при эндоскопическом исследовании могут отсутствовать данные об активности воспалительного процесса. Полученные результаты дают количественную оценку состояния воспалённой прямой кишки и сформированного тонкокишечного резервуара, что позволяет корректировать проводимое консервативное лечение язвенного колита, планировать оптимальные сроки выполнения этапов хирургического лечения.

Ключевые слова: язвенный колит, ультрасонография, доплерография, хирургическое лечение, тонкокишечный резервуар.

M.V. Timerbulatov, A.A. Ibatullin, A.V. Kulyapin,
R.R. Sufiyarov, L.R. Aitova, R.R. Eybov, E.M. Aminova
**INSTRUMENTAL MONITORING OF MORFOFUNCTIONAL CHANGES
IN THE INTESTINE OF PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS**

The indices of intraluminal ultrasonography and dopplerometry were studied in 24 patients with ulcerative colitis who underwent surgical treatment. The wall thickness and blood flow rates in the mesentery and the wall of the affected rectum and small bowel reservoir were evaluated at various stages of surgical treatment. In the patients included in the study, the wall thickness and blood flow velocity in the rectum differed from this indicator after the different stages of surgical treatment. These indicators in the formed reservoir increased after the final stage of surgical treatment. During the evaluation of the results obtained with ultrasonography with Doppler, wall thickening is detected, blood flow is increased in the submucosal mucous layer of the rectum, despite the fact that during endoscopy there may be no data on the activity of the process. The results obtained allow us to quantify the condition of the inflamed rectum and the formed small intestinal reservoir, which allows to correct the conservative treatment of ulcerative colitis, to plan the optimal timing of the stages of surgical treatment.

Key words: ulcerative colitis, ultrasonography, dopplerography, surgical treatment.

Язвенный колит (ЯК) характеризуется непрерывным поражением толстой кишки [1]. Важными социальными особенностями этого заболевания являются: молодой трудоспособный возраст пациентов с пиком заболеваемости в 20–30 лет, снижение качества жизни из-

за развития осложнений и необходимости повторного стационарного лечения [2–4]. На данный момент основные диагностические позиции сохраняют рентгенологические и эндоскопические методы исследования. Представляется целесообразным применение эндо-