На правах рукописи

ХЛЕСТОВА

Галина Владимировна

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ПРЕЭКЛАМПСИИ НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ И ВАЗОПРЕССИН-АКВАПОРИНОВОЙ СИСТЕМ

14.01.01- акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор Баев Олег Радомирович

кандидат биологических наук Красный Алексей Михайлович

Официальные оппоненты:
Шалина Раиса Ивановна - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии, профессор

Панова Ирина Александровна – доктор медицинских наук, доцент, ФГБУ "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Минздрава России, отдел акушерства и гинекологии, заведующий

Ведущая организация:
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Защита состоится «___» _____2018 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.125.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» по адресу 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации http://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/KhlestovaGV_disser.pdf

Автореферат разослан «___»_____2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент Калинина Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

На сегодняшний день, несмотря на прогресс медицинских технологий, многие вопросы, касающиеся проблемы преэклампсии (ПЭ), остаются малоизученными, а данные – спорными и противоречивыми. Излечить преэклампсию пока невозможно, поэтому основная цель – прогнозировать её развитие как можно раньше, предотвратить раннюю манифестацию осложнения и уменьшить выраженность клинических симптомов. Следовательно, актуален поиск предикторов для ранней диагностики преэклампсии и методик, которые дадут возможность своевременно провести прегравидарную подготовку и комплекс профилактических мероприятий (Laasanen J. et al., 2002). Причина развития преэклампсии до сих пор не ясна и предполагается мультифакториальная природа этого осложнения. Согласно современным представлениям, преэклампсию рассматривают как недостаточность процессов адаптации материнского организма к новым условиям, которые возникают с развитием беременности (Айламазян Э.К. и соавт., 2007; Панова И.А. и соавт., 2014; Шалина Р.И., 2010). Беременность требует перестройки гомеостаза организма, что сопровождается значительными изменениями сердечно-сосудистой системы и, в частности, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Степень разработанности темы исследования

Оценка состояния РААС у беременных имеет большое значение для изучения патогенеза таких осложнений, как преэклампсия и гестационная артериальная гипертензия. Показано, что при преэклампсии экспрессия мРНК и синтез белка АПФ в плацентарной ткани значительно выше, чем у здоровых беременных (Ito M. et al., 2002). Дисбаланс РААС может объяснять изменения электролитного состава плазмы крови при преэклампсии (Красный А.М. и соавт., 2016). Имеются также данные о том, что рецептор ангиотензина (АТ1-рецептор) активирует множественные внутриклеточные сигнальные пути, задействованные в развитии артериальной гипертензии,

дисфункции эндотелия и ремоделировании сосудистой стенки (Kawai T. et al., 2017). Также показана роль АТ1-связывающей субстанции и аутоантител к АТ1-рецепторам в развитии артериальной гипертензии, в том числе – во время беременности (Kobayashi R. et al., 2017; Herse F. et al., 2013; Yang X. et al., 2014). Однако роль ангиотензинов (1-7) и II при преэклампсии на сегодняшний день изучена недостаточно, в том числе отсутствуют данные о характере изменения их продукции с учетом степени тяжести преэклампсии.

Выработка вазопрессина происходит в ответ на повышение осмолярности плазмы крови и уровня артериального давлении. В связи с коротким периодом полураспада вазопрессина для оценки вазопрессинового звена регуляции водно-электролитного гомеостаза используют копептин – инертную часть про-вазопрессина, которая продуцируется в эквимолярном соотношении с ним (Evers K. et al., 2016). Повышение выработки вазопрессина ведет к вазоконстрикции и повышению реабсорбции воды почками за счет повышения содержания аквапорина 2 на мембранах собирательных трубочек почек (Hua Y. et al., 2013), что, в конечном итоге, ведет к повышению артериального давления и объема циркулирующей крови. К настоящему времени нет однозначного мнения о роли копептина при физиологических изменениях системы водно-электролитного гомеостаза во время течения неосложненной беременности и патофизиологических изменении его уровня при преэклампсии в зависимости от степени её тяжести. В связи с этим гиперактивация системы вазопрессин-аквапорин 2 может являться одним из ключевых механизмов патогенеза гипертензивных расстройств во время беременности.

Цель исследования:

Оптимизация прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии на основании оценки состояния ренин-ангиотензиновой и вазопрессин-аквапориновой систем.

Задачи исследования:

1. На основе клинико-лабораторного исследования определить факторы риска развития преэклампсии, оценить особенности течения беременности, родов, материнские и перинатальные исходы у женщин с преэклампсией.
2. Изучить уровень копептина в плазме крови и уровень аквапорина-2 в моче у женщин с неосложненной беременностью и беременных с преэклампсией, а также оценить зависимость между степенью тяжести и сроками манифестации преэклампсии.
3. Определить значение уровней ренина, ангиотензина II и ангиотензина 1-7 в плазме крови беременных в диагностике ранней и поздней преэклампсии.
4. Определить изменения электролитного состава плазмы крови у беременных с преэклампсией на фоне проведения магнезиальной терапии.
5. Разработать метод прогнозирования и диагностики преэклампсии на основе оценки состояния водного гомеостаза.

Научная новизна

Впервые проведено исследование уровней ренина, ангиотензина II, ангиотензина 1-7, копептина в плазме крови и аквапорина-2 в моче беременных при неосложненном течении беременности и преэклампсии с учетом ее фенотипа.

Выявлено, что при неосложненной беременности уровень копептина возрастает постепенно с увеличением ее срока. В группе женщин с преэклампсией его уровень резко возрастает уже с 1 триместра беременности и превышает значение нормы в 1,5 раза ($p=0,041$).

Полученные результаты показали, что с увеличением срока гестации уровень ангиотензина II повышается. У женщин с ранней преэклампсией уровень ангиотензина II в 2,5 раза выше нормы ($p=0,0029$) и его повышение прямо коррелирует со степенью тяжести. При поздней преэклампсии нет различий в его содержании по сравнению с неосложненной беременностью.

С увеличением срока беременности уровень ангиотензина 1-7 постепенно снижается. При ранней преэклампсии уровень ангиотензина 1-7 ниже нормы в 2 раза (p=0,0001).

Обнаруженный характер изменений ангиотензина II и ангиотензина 1-7 свидетельствует о высокой предрасположенности беременных к гипертензивным нарушениям. Выраженное повышение ангиотензина II и снижение ангиотензина 1-7 при ранней форме в отсутствие этих изменений при поздней указывает на различия патогенеза двух фенотипов преэклампсии.

Практическая значимость

Предложенная математическая модель прогнозирования преэклампсии на основе оценки клинико-анамнестических факторов и уровня копептина в плазме крови женщин в 11-13 недель беременности позволяет выделить группы риска беременных.

На основе полученных данных разработан калькулятор, учитывающий вклад факторов риска и позволяющий прогнозировать преэклампсию, порог отсечки составил 0,2205 (чувствительность 77,22% и специфичность 85,06%).

Разработан метод ранней диагностики преэклампсии с 20 недель беременности на основе клинико-анамнестических факторов, уровня копептина и соотношения ангиотензин II к ангиотензину 1-7 в плазме крови беременных женщин. Для расчета создан второй калькулятор (чувствительность 88,61% и специфичность 86,69%).

При коэффициенте прогнозирования более 0,2205 беременную следует отнести к группе, которой показаны дополнительные меры обследования и, в частности, использование калькулятора ранней диагностики преэклампсии в 20 недель беременности.

При коэффициенте ранней диагностики более 0,217 беременных рекомендуется направить в консультативно-диагностический центр учреждения III группы для углубленного мультидисциплинарного обследования, включая оценку клинико-лабораторных параметров,

допплерометрию, изучение суточных биоритмов АД (СМАД), консультирование смежными специалистами, что дает возможность своевременно начать мероприятия для предотвращения неблагоприятных материнских и перинатальных исходов.

Методология и методы исследования

Работа проведена на базе ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН, профессор Г.Т. Сухих). Клиническая часть работы выполнена в 1-м родильном отделении (заведующий – д.м.н., профессор О.Р. Баев). Специальные методы исследования выполнены в лаборатории клеточной биологии, цитологии, гистологии (заведующий – к.б.н. А.М. Красный) и клинико-диагностической лаборатории (заведующий – к.м.н. Т.Ю. Иванец).

Обследовано 695 беременных, обратившихся в ФГБУ «НМИЦ АГиП имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России с 2015г. по 2017 г. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Было получено разрешение локального комитета НМИЦ АГиП на проведение данного исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Соответственно увеличению волемической нагрузки во время беременности постепенно возрастает содержание копептина, что отражает основную функцию вазопрессина как регулятора артериального давления, осмолярности и вязкости крови. При преэклампсии чрезмерно выраженное повышение уровня копептина наблюдается уже в ранние сроки беременности, что не соответствует волемическому профилю и свидетельствует о развитии нарушений в регуляции водно-электролитного гомеостаза.

2. При неосложненной беременности наблюдается умеренное повышение уровня ангиотензина II и снижение ангиотензина 1-7, что отражает увеличение объема циркулирующей крови. В сравнении с нормой при ранней преэклампсии содержание ангиотензина II увеличивается в 2,5

раза, тогда как уровень ангиотензина 1-7 снижается в 2 раза, что указывает на выраженную дисрегуляцию сосудистого тонуса и водно-электролитного баланса. При поздней преэклампсии уровень этих маркеров остается в пределах нормы.

3. При сравнении уровня содержания электролитов при неосложненной беременности и преэклампсии выявлена тенденция к снижению уровня натрия в группе преэклампсии, что коррелирует с повышением содержания ангиотензина II. Уровень содержания кальция, магния и калия не различался. На фоне магнезиальной терапии повышение уровня магния сопровождалось выраженным снижением кальция, что свидетельствует об их конкурирующем взаимодействии и определяет эффективность противосудорожной терапии.

4. Модель прогнозирования преэклампсии на основе учета факторов риска (возраст, индекс массы тела пациенток, паритет родов, преэклампсия в анамнезе и уровень копептина выше 108,5 нг/мл) позволяет прогнозировать данное осложнение с чувствительностью 77,22% и специфичностью 85,06%. Модель ранней диагностики преэклампсии на основе учета вышеперечисленных факторов и показателей состояния водно-электролитного гомеостаза (соотношение уровней ангиотензина II и ангиотензина 1-7) позволяет диагностировать развитие преэклампсии с чувствительностью 88,61% и специфичностью 86,69%.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в определении тематики научной работы и ее методологической структуры, формулировке цели и задач, обобщении, анализе, статистической обработке полученных результатов, осуществлял обследование и родоразрешении пациенток, забор биологического материала. Автор выполнял анализ данных, полученных при проведении количественного иммуноферментного анализа.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2 и 4 паспорта акушерства и гинекологии.

Апробация результатов

Основные положения работы были доложены на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России 1 сентября 2017 года.

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанная тактика прогнозирования и ранней диагностики ПЭ используется в практической деятельности отделений ФГБУ "НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова" Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

Результаты исследования представлены на Российской научно-практической конференции с международным участием «Снегиревские чтения» (2017), X Юбилейном региональном научно-образовательном форуме Мать и Дитя (2017), Maternal fetal neonatal medicine (April 2017), XXIX European Congress of Pathology (2017), XII Международный конгресс по репродуктивной медицине (2018), 26th European Congress of the European Board & College of Obstetrics and Gynecology (2018), XI Региональный научно-образовательный форум "Мать и Дитя (2018).

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, глав собственного исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа представлена на 135 страницах, иллюстрирована 24 рисунками и 17 таблицами.

Библиографический указатель включает 20 работ на русском и 127 - на английском языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Всего обследовано 695 беременных. Из них 658 – с момента скрининга первого триместра беременности и 37 беременных с преэклампсией, находившихся под наблюдением специалистов Центра – с 20 недель беременности. 271 из них были исключены из исследования по причине невыполнения протокола исследования, присоединения других осложнений (преждевременное прерывание беременности, холестатический гепатоз, выявление врожденных пороков развития у плода и др.), потери наблюдения или отказа продолжать участвовать в исследовании. Из 424 пациенток, оставшихся в исследовании, в первую группу (основную) вошли 79 пациенток с ПЭ. Из них 45 пациенток составили группу 1а с ранней ПЭ, 34 пациентки составили группу 1б с поздней ПЭ. 308 соматически здоровых пациенток с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и неосложненным течением данной беременности вошли во вторую группу (контроля). Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Было получено разрешение локального комитета НМИЦ АГиП на проведение данного исследования.

Критерии включения в I группу:

- возраст от 18 до 45 лет;
- одноплодная, самопроизвольно наступившая беременность, осложнившаяся развитием ПЭ;
- согласие женщины на участие в исследовании.

Критерии включения в II группу:

- возраст от 18 до 45 лет;
- одноплодная, самопроизвольно наступившая неосложненная беременность;
- согласие женщины на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

- другие гипертензивные расстройства во время беременности;
- многоплодная беременность;
- беременность, наступившая в результате ВРТ;
- наличие ВПР плода;
- тяжелая соматическая патология у беременной;
- психиатрическая патология беременной, не позволяющая ей принимать участие в исследовании;
- онкологические заболевания у беременной;
- трансплантация органов;
- воспалительные заболевания в активной фазе;
- нежелание пациентки продолжать участие в исследовании;
- невозможность дальнейшего наблюдения за пациентками.

Статистическую обработку данных выполняли на индивидуальном персональном компьютере при помощи электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета программ «Statistica 10» (USA). Для построения графиков использовали электронные таблицы «Microsoft Excel» и язык статистического программирования «R» в оболочке «RStudio 1.0.143» (USA).

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Клинико-анамнестическая характеристика обследованных женщин

На первом этапе мы провели сравнительный анализ клинико-антропометрических данных пациенток, включенных в исследование. Пациентки с преэклампсией были старше – их возраст составил 32,24±4,74 лет, возраст пациенток контрольной группы – 27,59±4,14 лет ($p<0,0001$). Индекс массы тела пациенток с ПЭ также был выше (рисунок 3.1.1.1Б), чем у пациенток контрольной группы (28,44±4,12 против 26,92±3,43 кг/м^2, $p=0,0008$).

Наиболее распространенной экстрагенитальной патологией пациенток с преэклампсией были заболевания органов зрения (34,18%), на втором и

третьем местах стоят хронические заболевания мочевыделительной системы (21,57%) и хронические заболевания органов пищеварения (12,66%). У пациенток группы контроля хронические заболевания органов пищеварения встречались у 13,63%, в то время как хронические заболевания мочевыделительной системы – только у 11,69%.

У пациенток с преэклампсией в 2,27 раза чаще (95% ДИ = 0,93 – 5,59) был диагностирован хронический цистит – у 7 (8,86%) против 12 (3,90%) пациенток группы контроля (p=0,069,), в 2,48 раза чаще (95% ДИ = 0,99 – 6,19) был диагностирован хронический пиелонефрит – у 7 (8,86%) против 11 (3,57%) пациенток группы контроля (p=0,052).

Возраст менархе пациенток с преэклампсией (13,81±1,85 лет) не отличался от группы контроля (13,35±1,37 лет, p=0,0618). Также у пациенток с преэклампсией не было выявлено особенностей менструального цикла.

Структура гинекологической патологии при преэклампсии в целом соответствовала структуре общей выборки, за исключением гиперплазии эндометрия, которая, занимала третье по частоте место среди пациенток с ПЭ – ей страдали 8 (10,13%) и 11 (3,57%) пациенток группы контроля (p=0,023).

Не было выявлено значимых отличий в числе беременностей и родов в анамнезе у пациенток с ПЭ и пациенток группы контроля.

В отличие от структуры общей выборки пациенток, включенных в исследование, второе место в структуре пациенток с ПЭ занимает неразвивающаяся беременность, которая встречалась в 1,64 раза чаще среди пациенток с преэклампсией, чем среди пациенток группы контроля (95% ДИ = 1,05 – 2,56). Преэклампсия в анамнезе в 3,38 раза чаще встречалась у пациенток, данная беременность которых осложнилась развитием преэклампсии (95% ДИ = 1,68 – 6,81), и присутствовала у 13 пациенток группы преэклампсии (16,46%) и у 15 пациенток контрольной группы (4,87%), p=0,001.

Особенности течения беременности и родов у обследованных женщин

Наиболее частым осложнением беременности в группе пациенток с преэклампсией были отеки беременных, в контрольной группе отеки были на второй позиции, в то время как самым распространенным осложнением была угроза самопроизвольного выкидыша. При этом частота отеков беременных в группе преэклампсии была выше в 3,65 раза (95% ДИ = 3,01 – 4,42) и встречалась в группе пациенток с преэклампсией у 69 (87,34%) пациенток, а в группе контроля у 97 (23,95%) пациенток (p<0,0001). В группе пациенток с преэклампсией анемия наблюдалась у 24 (30,38%) беременных, в группе контроля – у 59 (19,16%) пациентки (p=0,024). В то же время группы не различались по частоте угрожающих преждевременных родов в течение данной беременности, которые наблюдались у 18 (22,78%) пациенток в группе преэклампсии и у 94 (30,52%) пациенток группы контроля (p=0,111). Частота респираторных вирусных инфекций была в 3,90 раза (95% ДИ = 2,13 – 7,14) выше в группе пациенток с преэклампсией – они встречались у 18 (22,78%) против 18 (5,84%) пациенток в группе контроля (p<0,0001). Также в группе преэклампсии в 11,7 раз (95% ДИ = 4,38 – 31,21) чаще наблюдалась задержка роста плода – у 15 (18,99%) против 5 (1,62%) пациенток в группе контроля (p<0,0001), в 3,3 раза (95% ДИ = 1,16 – 9,67) – маловодие – у 6 (7,59%) против 7 (2,27%) пациенток в группе контроля (p=0,031) и в 5,2 раза (95% ДИ = 1,19 – 22,75) чаще – многоводие – у 4 (5,06%) против 3 (0,97%) пациенток в группе контроля (p=0,034). Общая прибавка массы тела не отличалась у пациенток с преэклампсией и пациенток контрольной группы и составила 12,67±5,34 и 13,14±4,16 кг, соответственно (p=0,432).

Срок гестации на момент родоразрешения был значимо меньше в группе пациенток с преэклампсией (246,1±29,6 дней), чем у пациенток группы контроля (273,5±14,4 дней), p<0,0001 (Рисунок 1).

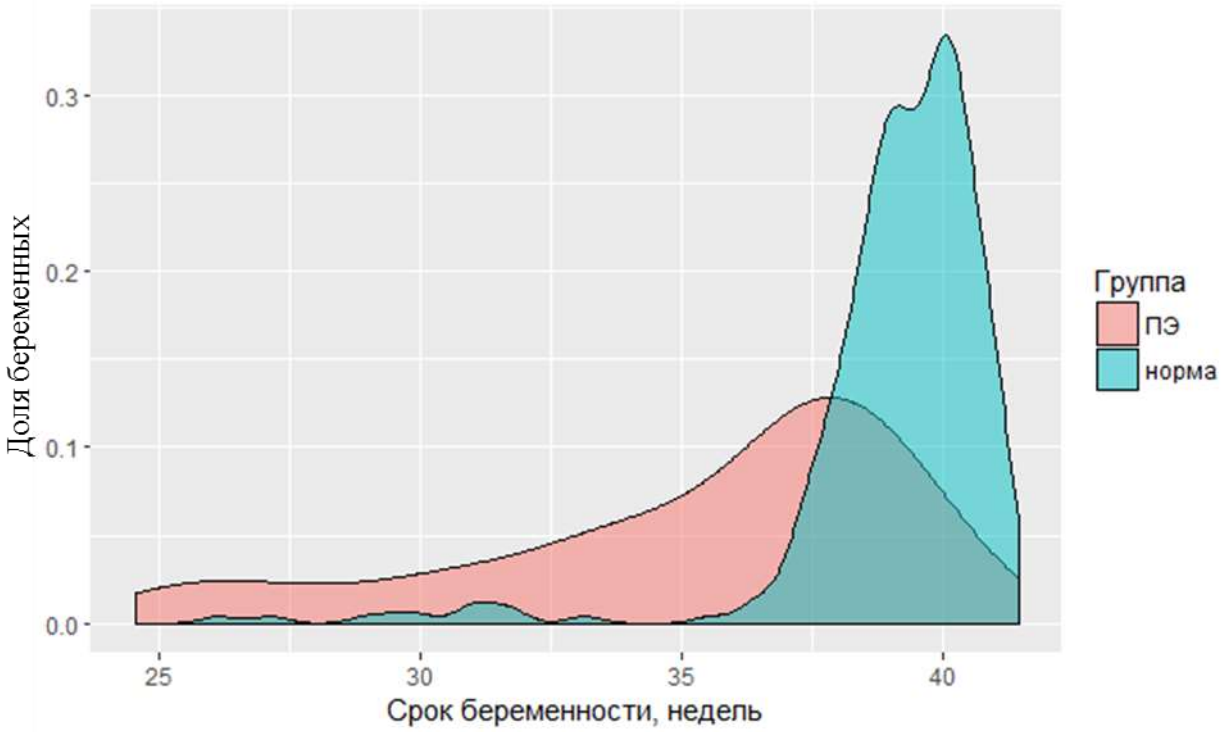

Рисунок 1. Распределение срока беременности у пациенток с неосложненным течением беременности и преэклампсией на момент родоразрешения.

У пациенток с преэклампсией структура осложнений течения родов через естественные родовые пути в основном соответствовала структуре общей выборки.

Не было различий в частоте применения анальгезии в родах между группами. У всех женщин с преэклампсией при естественных родах использовалась эпидуральная анальгезия, у 8 (6,80%) пациенток группы контроля использовались внутривенные анальгетики, у 109 (93,20%) – эпидуральная анальгезия (p=0,509).

Путем вакуум-экстракции были закончены 4 (22,22%) родоразрешений у пациенток группы преэклампсии и 22 (8,18%) – у пациенток контрольной группы (p=0,067). Показаниями для вакуум-экстракции у пациенток группы преэклампсии во всех случаях послужила острая гипоксия плода. В контрольной группе пациенток показаниями послужили острая гипоксия плода в 16 наблюдениях (72,73%) и упорная вторичная слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции в 6 наблюдениях

(27,27%) (p=0,324). Ни у одной пациентки в исследовании при родоразрешении не были применены акушерские щипцы.

Частота оперативного родоразрешения в группе преэклампсии была в 6,10 раз выше, чем в группе контроля (95% ДИ = 4,44 – 8,37). Из них 6 (46,00%) были родоразрешены в плановом порядке до начала родовой деятельности, 54 (54,00%) – в экстренном порядке. Показания для кесарева сечения представлены в таблице 3.1.2.3.

Перинатальные исходы при преэклампсии и неосложненной беременности

У каждой пациентки, включенной в исследование, родился один живой ребенок. Антенатальной гибели плода не было отмечено ни у одной пациентки. Из 79 детей пациенток с преэклампсией 38 (48,10%) были доношенными, 41 – недоношенными (51,90%), из 308 детей в группе контроля 293 (95,13%) против 15 (4,87%) (p<0,0001). Таким образом, при преэклампсии риск рождения недоношенного ребенка увеличивался в 9,88 раза (95% ДИ = 5,73 – 17,02).

В 3 наблюдениях из группы ПЭ отмечена постнатальная гибель ребенка: на 3-е сутки от неонатального сепсиса, на 5-е сутки от пневмонии и на 33-е сутки от пневмонии с присоединением нарушений сердечного ритма. Все погибшие дети родились с тяжелыми дыхательными нарушениями на фоне глубокой недоношенности. В контрольной группе постнатальной гибели ребенка отмечено не было. Таким образом, наличие преэклампсии значимо увеличивает вероятность постнатальной гибели плода (p=0,008).

Оценка состояния новорожденного в группе преэклампсии по шкале Апгар 1-ой и 5-ой минутах жизни была в среднем ниже, чем у пациенток контрольной группы (p<0,0001 в обоих сравнениях).

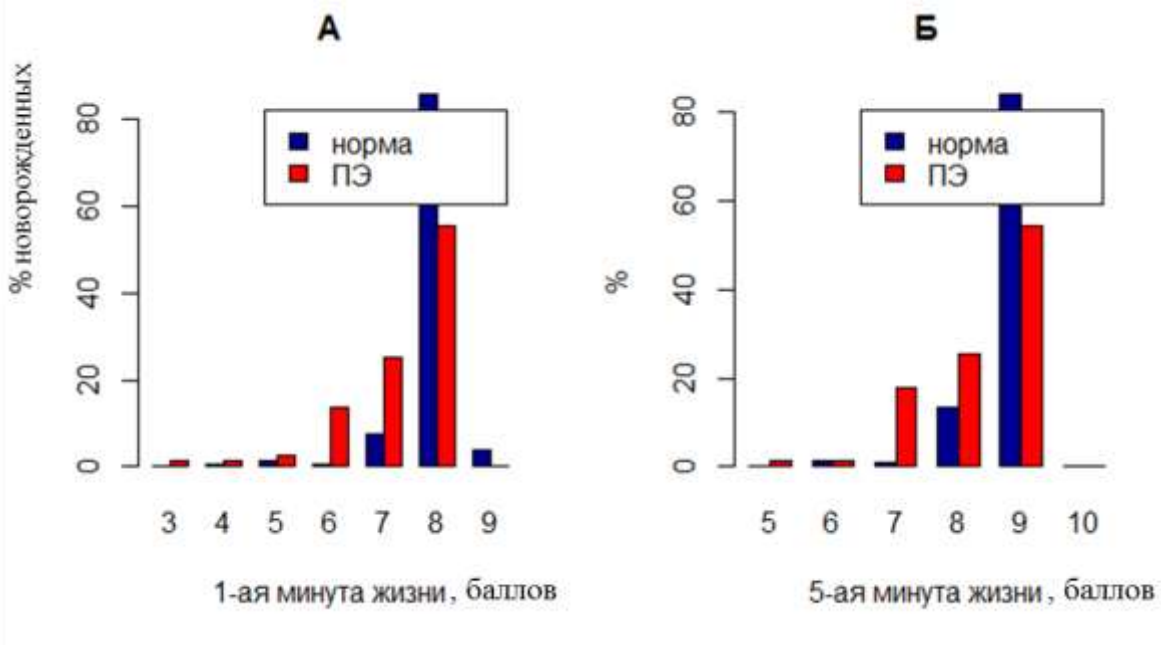

Рисунок 2. Оценка состояния новорожденных детей по шкале Апгар на 1-ой (А) и 5-ой (Б) минутах жизни у пациенток с преэклампсией.

В группе ПЭ масса новорожденного была в среднем на 1020 г ниже, чем у пациенток контрольной группы (p<0,0001) (Рисунок3).

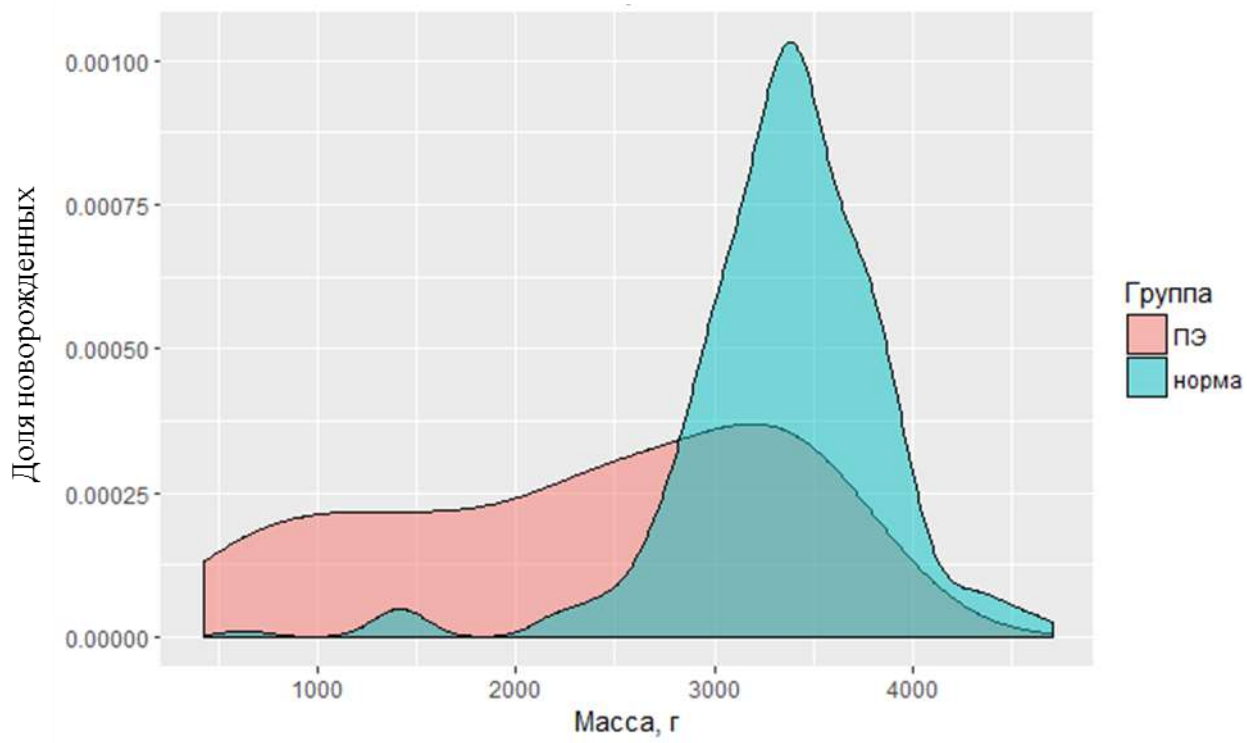

Рисунок 3. Распределение массы тела новорожденных детей у пациенток с неосложненным течением беременности и преэклампсией.

Длина тела новорожденных детей у пациенток группы преэклампсии варьировала в диапазоне от 26 до 55 см и в среднем составила 45,3±7,3 см. У пациенток контрольной группы длина тела новорожденных варьировала в диапазоне от 29,5 до 57 см и в среднем составила 51,3±3,1 см. Таким образом, в группе преэклампсии длина тела новорожденного была в среднем на 6 см ниже, чем у пациенток контрольной группы (p<0,0001) (Рисунок 4).

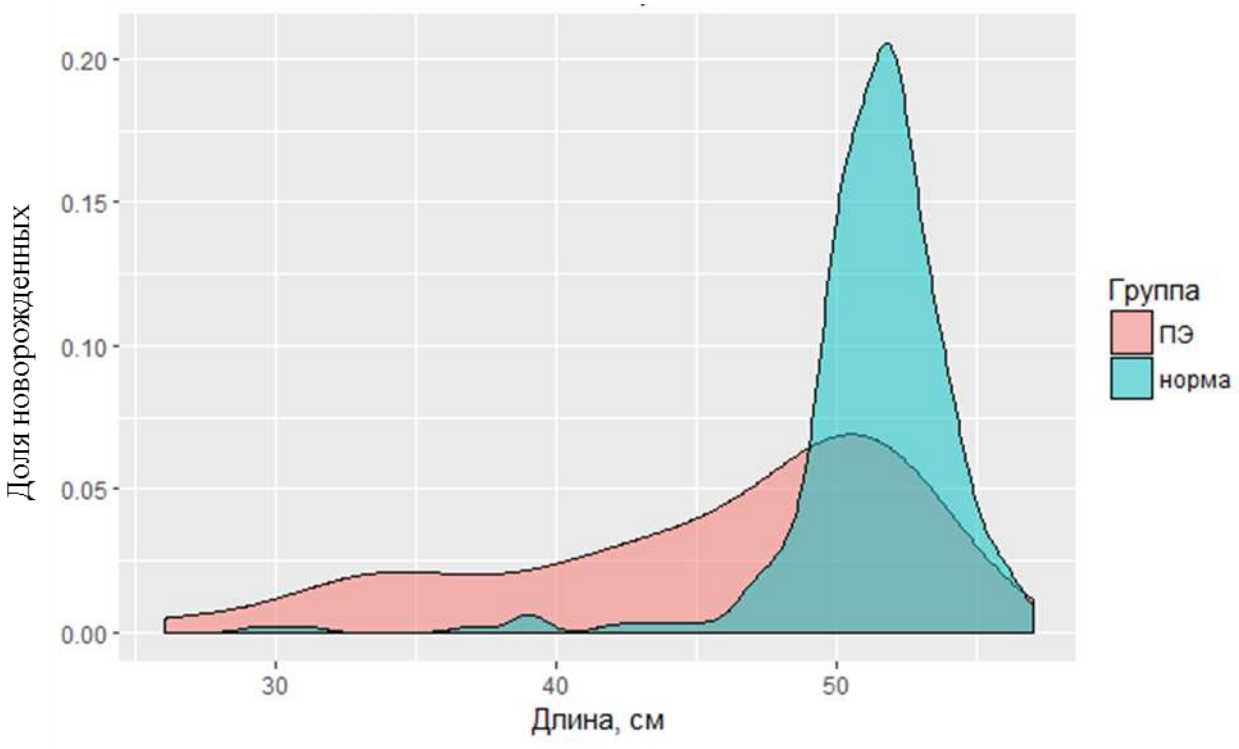

Рисунок 4. Распределение длины тела новорожденных детей у пациенток с неосложненным течением беременности и преэклампсией.

Таким образом, срок беременности на момент родоразрешения, масса и длина плода при рождении, а также оценка его состояния по шкале Апгар была ниже у пациенток с ПЭ, чем у пациенток группы контроля.

Изменения системы вазопрессин-аквапорин 2 и РААС при преэклампсии

Для оценки роли вазопрессина и изменений его уровня в течение неосложненной беременности мы изучили содержания в крови его метаболита – копептина (рисунок 5). Средний уровень копептина с 20 до 33 недель 6 дней беременности составил 96,3±15,3, с 34 недель беременности –

276,3±58,6 мг/мл. Таким образом, уровень копептина значимо повышался в течение второй половины неосложненной беременности (p=0,008).

Уровень копептина у пациенток с ранней ПЭ был значимо выше, чем у пациенток с неосложненной беременностью тех же сроков. Так, уровень копептина при ранней преэклампсии составил 365,6±73,5, при неосложненной беременности – 96,3±15,3 мг/мл (p=0,002). Уровень копептина у пациенток с поздней преэклампсией был также значимо выше, чем у пациенток с неосложненной беременностью тех же сроков. Так, уровень копептина при поздней преэклампсии составил 421,2±75,5, при неосложненной беременности – 276,3±58,6 мг/мл (p=0,040). Также мы показали, что уровень копептина в плазме крови пациенток при ранней преэклампсии не отличается от такового при поздней преэклампсии (p=0,306).

Не было выявлено значимых отличий уровня копептина в плазме крови пациенток с умеренной (379,6±75,4 нг/мл) и тяжелой (427,2±73,5 нг/мл) формами преэклампсии (p=0,353).

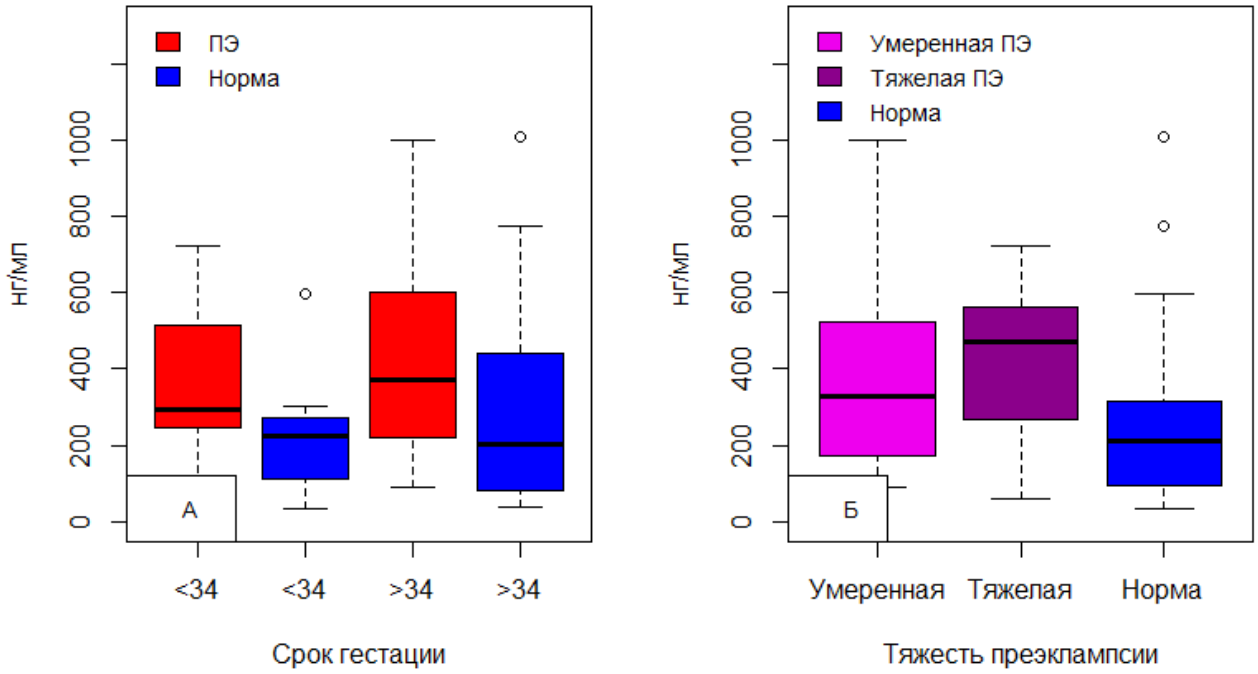

Рисунок 5. Сравнение уровня копептина в плазме крови пациенток с течением неосложненной беременности, при ранней и поздней (А), умеренной и тяжелой (Б) формах преэклампсии.

Ренин является начальным регуляторным звеном РААС, ответственной за регуляцию артериального давления в норме и патологии, что послужило обоснованием для его изучения в плазме крови пациенток с неосложненным течением беременности (рисунок 6). Средний уровень ренина в сроках от 20 до 33 недель 6 дней беременности составил 20,5±3,0, с 34 до 40 недель беременности – 21,8±5,2 мг/мл. Таким образом, уровень ренина значимо не изменялся в сроках от 20 до 40 недель неосложненной беременности (p=0,830).

При сравнении уровня ренина у пациенток с ранней преэклампсией и пациенток с неосложненной беременностью тех же сроков, нами не было выявлено достоверных различий между группами. Так, уровень ренина при ранней преэклампсии составил 28,1±15,5, при неосложненной беременности – 20,5±3,0 мг/мл (p=0,274). При сравнении уровня ренина у пациенток с поздней преэклампсией (15,9±3,1 нг/мл) и пациенток с неосложненной беременностью (21,8±5,2нг/мл) тех же сроков, нами также не было выявлено достоверных различий между группами(p=0,214). Также не было отличия уровня ренина в плазме крови пациенток при ранней и поздней преэклампсии (p=0,196).

Не было выявлено значимых отличий уровня ренина в плазме крови пациенток с умеренной (16,2±3,7 нг/мл) и тяжелой (29,9±15,0 нг/мл) формами преэклампсии (p=0,152).

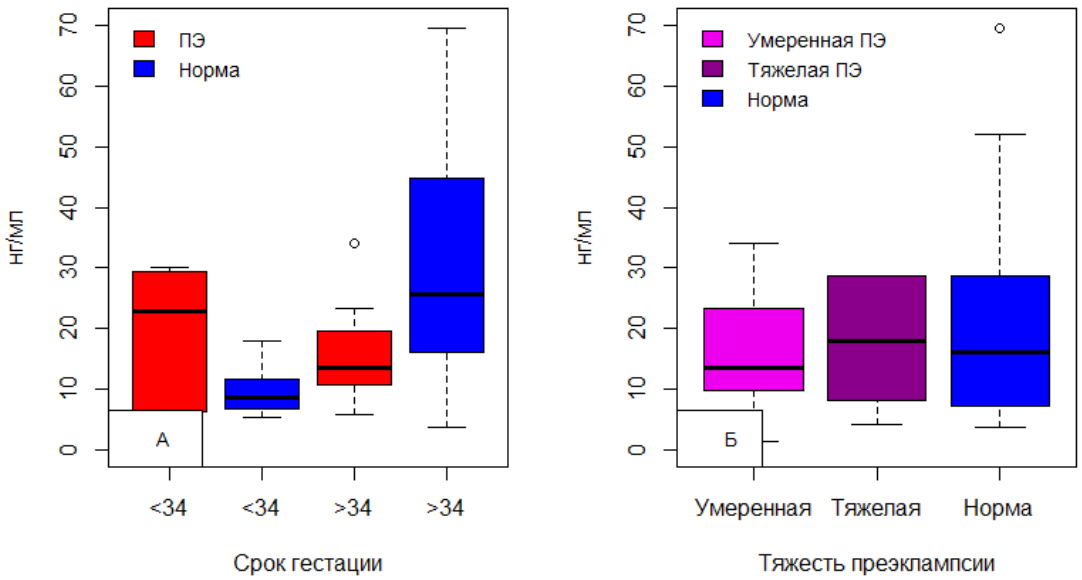

Рисунок 6. Сравнение уровня ренина в плазме крови пациенток с течением неосложненной беременности, при ранней и поздней (А), умеренной и тяжелой (Б) формах преэклампсии.

Мы оценили изменение уровня вазоконстриктора ангиотензина II в плазме крови пациенток с течением неосложненной беременности (рисунок 7). Средний уровень ангиотензина II с 20 до 33 недель 6 дней беременности составил 9,7±1,2, с 34 недель беременности – 14,7±1,9 мг/мл. Таким образом, уровень ангиотензина II значимо повышается с течением второй половины неосложненной беременности (p=0,019).

Сравнение содержания ангиотензина II в зависимости от фенотипа преэклампсии показало, что уровень ангиотензина II у пациенток с ранней формой 23,8±5,1мг/мл был значимо выше, чем у пациенток с неослож ненной беременностью 9,7±1,2 мг/мл тех же сроков (p=0,023). При этом, уровень ангиотензина II у пациенток с поздней преэклампсией 14,9±0,8 мг/мл не отличался от такового у пациенток с неосложнённой беременностью14,7±1,9 мг/мл (p=0,392) тех же сроков. Уровень ангиотензина II в плазме крови пациенток при ранней преэклампсии был значимо выше, чем при поздней (p=0,045).

При сравнении беременных в зависимости от тяжести преэклампсии было обнаружено, что уровень ангиотензина II в плазме крови пациенток был

значимо выше при тяжелой (24,0±5,0 нг/мл), чем при умеренной (15,3±1,2 нг/мл) форме преэклампсии (p=0,046).

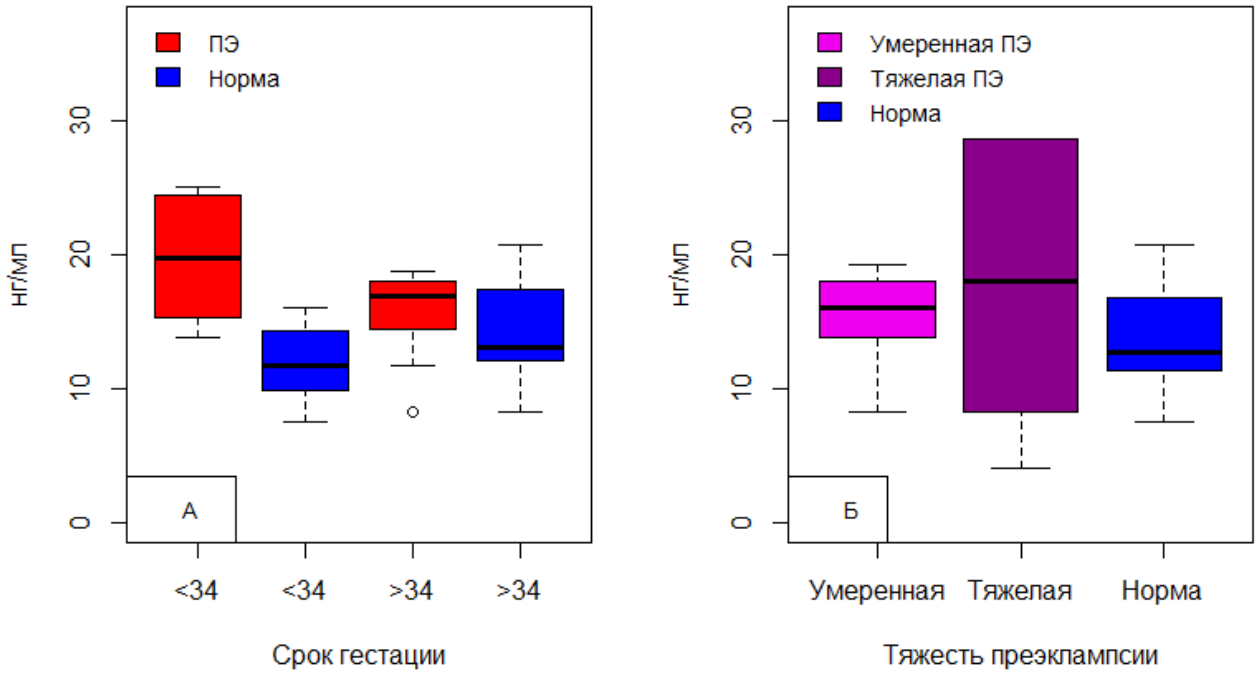

Рисунок 7. Сравнение уровня ангиотензина II в плазме крови пациенток с течением неосложненной беременности, при ранней и поздней (А), умеренной и тяжелой (Б) формах преэклампсии.

Затем мы оценили изменение уровня вазодилатирующего ангиотензина 1-7 в плазме крови пациенток с течением беременности, не осложненной преэклампсией (рисунок 8). Средний уровень ангиотензина 1-7 с 20 до 33 недель 6 дней беременности составил 771,7±44,2, с 34 недель беременности – 390,7±13,9 мг/мл. Таким образом, уровень ангиотензина 1-7 значимо снижался с течением второй половины неосложнённой беременности (p<0,0001).

Уровень ангиотензина 1-7 у пациенток с ранней ПЭ 379,7±23 мг/мл, был значимо ниже, чем у пациенток с неосложненной беременностью 771,7±44,2 мг/мл тех же сроков(p<0,0001). При этом, уровень ангиотензина 1-7 у пациенток с поздней преэклампсией 388,3±27,3не отличался от такового у пациенток с неосложненной беременностью 390,7±13,9 мг/мл тех же сроков(p=0,467). Также было обнаружено, что уровень ангиотензина 1-7 в

плазме крови пациенток при ранней преэклампсии не отличался от такового при поздней преэклампсии (p=0,415).

Уровень ангиотензина 1-7 в плазме крови пациенток был значимо выше при тяжелой (24,0±5,0 нг/мл), чем при умеренной (15,3±1,2 нг/мл) форме преэклампсии (p=0,051).

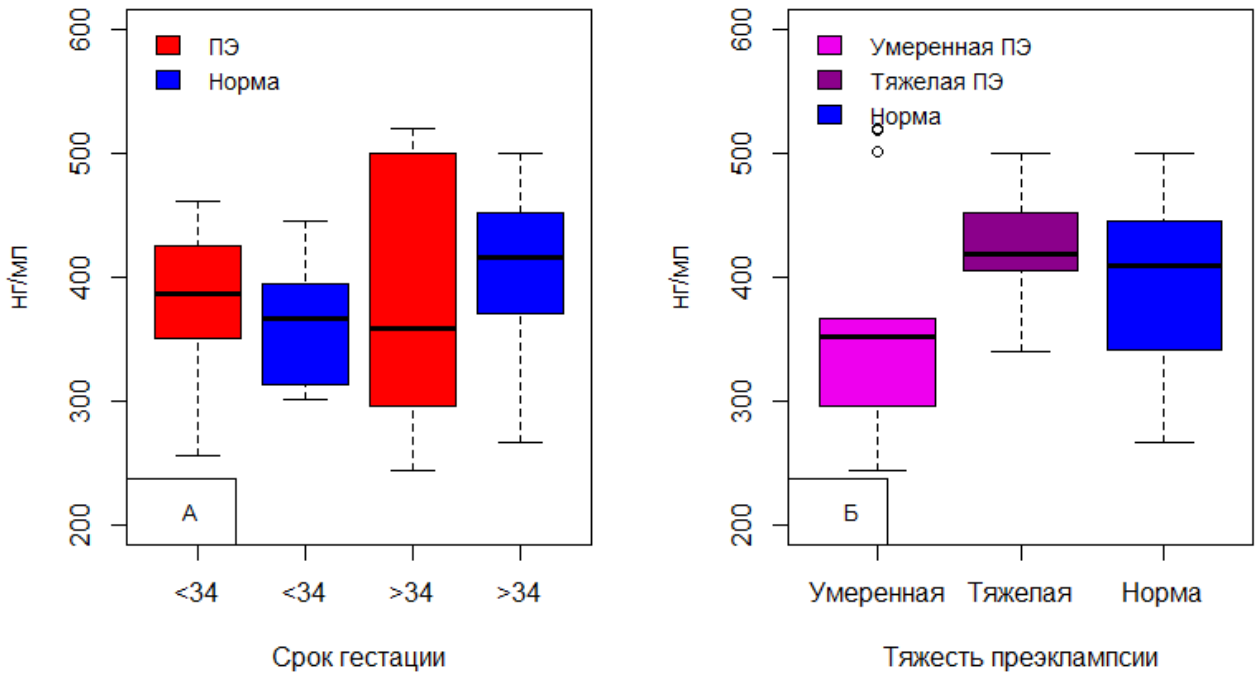

Рисунок 8. Сравнение уровня ангиотензина 1-7 в плазме крови пациенток с течением неосложненной беременности, при ранней и поздней (А), умеренной и тяжелой (Б) формах преэклампсии.

Таким образом, с течением неосложненной беременности происходит значимое повышение концентрации копептина и ангиотензина II и снижение концентрации ангиотензина 1-7, в результате чего уровень вазоконстрикторов начинает преобладать над уровнем вазодилататоров. Преэклампсия характеризуется более выраженным повышением уровня вазоконстрикторов (копептин, ангиотензин II) и снижением уровня вазодилататоров (ангиотензин 1-7). При этом, при ранней преэклампсии происходит изменение всех трех маркеров, в то время как при поздней – только повышение уровня копептина.

Электролитный состав крови у беременных с преэклампсией

И вазопрессин, и ангиотензины II и 1-7, помимо регуляции артериального давления, оказывают эффекты на электролитный обмен,

преимущественно на уровне канальцев почек. С другой стороны, секреция ренина активируется по механизму отрицательной обратной связи при снижении концентрации ионов натрия и хлора. Магнезиальная терапия, проводимая при преэклампсии, оказывает дополнительное влияние на электролитный баланс. В связи с этим, целесообразным представилась оценка изменения электролитного состава плазмы крови пациенток с ПЭ до и после магнезиальной терапии.

Уровень натрия у пациенток с преэклампсией не отличался от такового у пациенток с неосложненной беременностью (рисунок 9) и составил в среднем 137,4±8,7 ммоль/л у пациенток с неосложненным течением беременности, 135,5±4,2 ммоль/л – у пациенток группы преэклампсии. Также не произошло существенных изменений в содержании натрия у пациенток с преэклампсией после проведения магнезиальной терапии 137,7±19,93 ммоль/л (p=0,741).

Уровень калия также не различался в группах сравнения и составил в среднем 4,162±0,8 ммоль/л у пациенток с неосложненной беременностью, 4,183±1,0 ммоль/л – у пациенток с преэклампсией до проведения магнезиальной терапии и 4,288±1,1 ммоль/л – после проведения магнезиальной терапии (p=0,144).

Уровень кальция, напротив, различался и был выше у пациенток с преэклампсией до начала магнезиальной терапии 2,398±0,3 ммоль/л и составил в среднем 2,254±0,2 ммоль/л у пациенток с неосложненной беременностью (p=0,0002). Однако после проведения магнезиальной терапии у пациенток с преэклампсией уровень содержания кальция снижался до 2,004±0,5 ммоль/л (p<0,005).

Уровень магния также различался и составил 0,7529±0,3098 ммоль/л – у пациенток с неосложненной беременностью и 0,6560±0,0935 ммоль/л у пациенток с преэклампсией (p<0,0001). После проведения магнезиальной терапии у женщин с преэклампсией зафиксировано повышение уровня магния до 1,161±0,4778 ммоль/л (p<0,001).

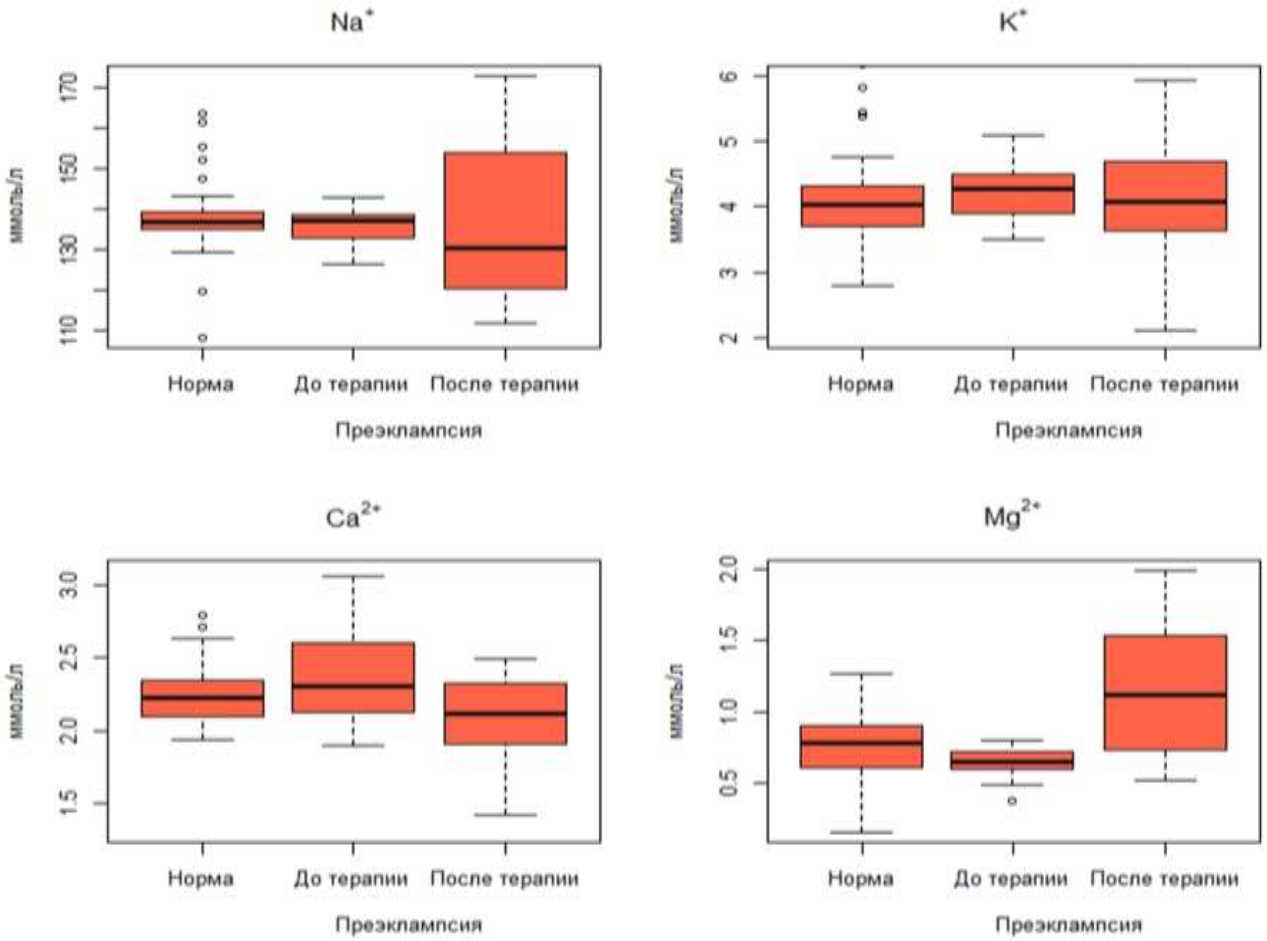

Рисунок 9. Изменение электролитного состава плазмы крови у женщин с преэклампсией на фоне магнезиальной терапии.

Таким образом, основным изменением электролитного состава во время магнезиальной терапии при преэклампсии является закономерное повышение уровня ионов магния, которое, однако, сопровождалось выраженным снижением содержания ионов кальция.

Прогнозирование преэклампсии на основании комплексной оценки клинико-анамнестических факторов и определения маркеров водно-электролитного гомеостаза

Для оценки предиктивной способности оценки уровня копептина в отношении развития ПЭ, мы сравнили уровни копептина в сыворотке крови пациенток с неосложнённой беременностью и преэклампсией на ранних

сроках беременности (11-13 недель) с учетом срока манифестации (таблица 1) и степени тяжести (таблица 2) преэклампсии.

В сроке 11-13 недель беременности уровень копептина был выше у пациенток с преэклампсией, чем у пациенток с неосложненным течением беременности – 153,1±79,32 против 108,5±53,73 (p=0,041).

При оценке уровня копептина с учетом фенотипа преэклампсии было выявлено, что уровень копептина у пациенток с ранней преэклампсией был значимо выше, чем при неосложненном течении беременности (p=0,026). Не было обнаружено различий в уровне содержания копептина в плазме крови пациенток при ранней и поздней преэклампсии (p=0,306) (рисунок 10).

При сравнении уровня копептина в группах с умеренной и тяжелой преэклампсией и пациенток с неосложненным течением беременности (рисунок 3.3.1) не было получено достоверных различий (p=0,164).

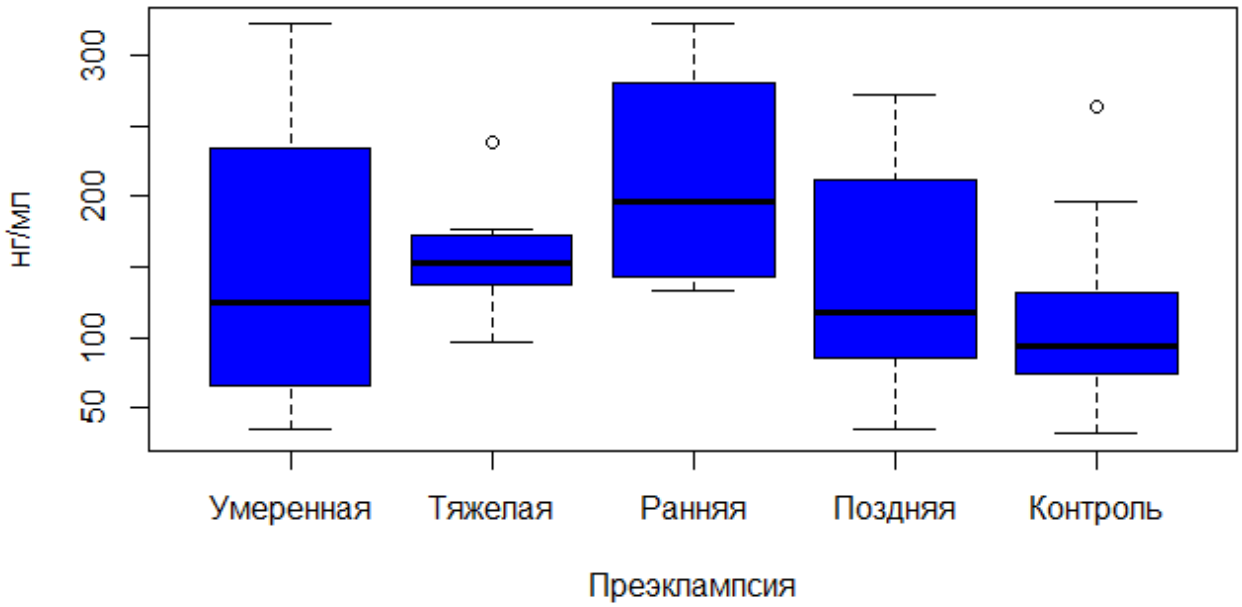

Рисунок 10. Уровень копептина в сыворотке крови у пациенток на сроке беременности 11-13 недель, у которых в дальнейшем развилась преэклампсия, и пациенток с неосложненным течением данной беременности (контроль)

Таблица 1

Уровни аквапорина 2 и копептина при ранней и поздней преэклампсии в сроке 11-13 недель беременности

Маркер	Ранняя ПЭ	Поздняя ПЭ	Норма	p-value
Аквапорин 2, нг/мл	17,25±18,46	17,54±13,71	21,23±18,77	0,673
Копептин, нг/мл	211,7±86,23*	135,5±80,63	108,5±53,73	0,026

*значимые отличия от группы пациенток с неосложненным течением беременности (Норма)

Таблица 2

Уровни аквапорина 2 и копептина при тяжелой и умеренной преэклампсии в сроке 11-13 недель беременности

Маркер	Тяжелая ПЭ	Умеренная ПЭ	Норма	p-value
Аквапорин 2, нг/мл	13,06±7,62	18,96±17,01	21,23±18,77	0,475
Копептин, нг/мл	158,2±52,13	151,4±98,66	108,5±53,73	0,164

Затем мы сравнили уровни аквапорина 2 в моче пациенток с неосложнённой беременностью и преэклампсией на ранних сроках беременности (11-13 недель) с учетом срока манифестации (таблица 1) и степени тяжести (таблица 2) преэклампсии.

Уровень аквапорина 2 в моче на ранних сроках беременности (рисунок 3.3.2) в группе пациенток, у которых в дальнейшем развилась преэклампсия, не отличался от такового в контрольной группе – 21,07±17,83 против 21,23±18,77 нг/мл, соответственно (p=0,861). При множественном сравнении групп ранней и поздней преэклампсии с контрольной группой (рисунок 11) также не было получено достоверных различий (p=0,673). Это же верно для групп тяжелой и умеренной преэклампсии (p=0,475).

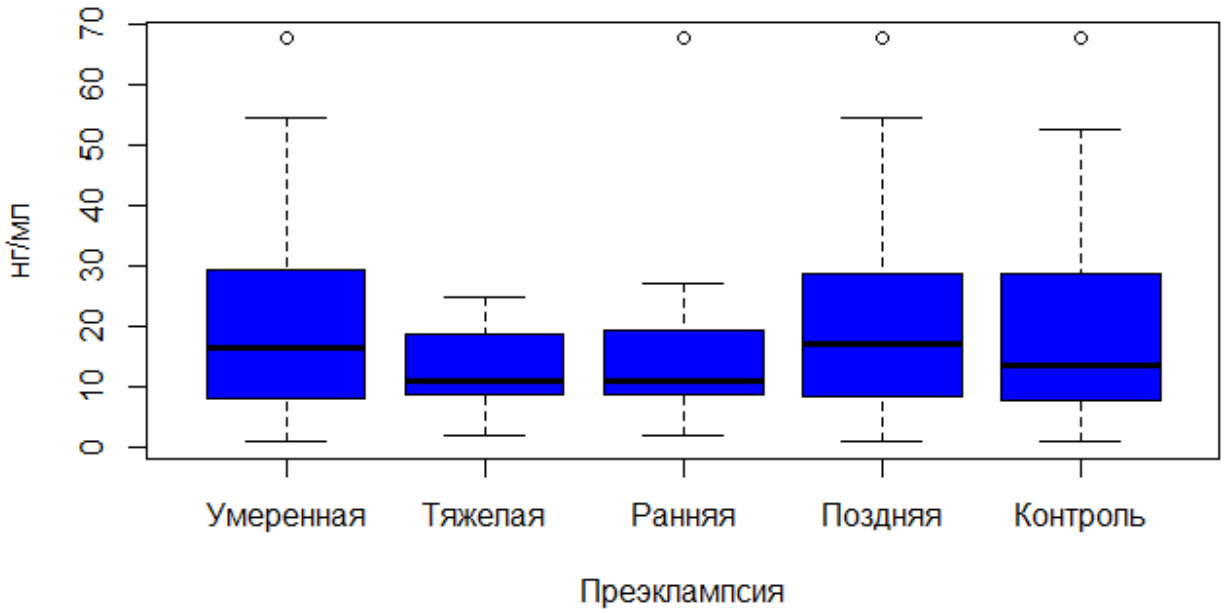

Рисунок 11. Уровень аквапорина 2 в моче у пациенток на сроке беременности 11-13 недель, у которых в дальнейшем развилась преэклампсия, и пациенток с неосложненным течением данной беременности (контроль).

На основе полученных в работе клинико-анамнестических данных и уровня содержания копептина в крови на сроке 11-13 недель беременности была построена модель расчета индивидуального риска развития преэклампсии (рисунок 12).

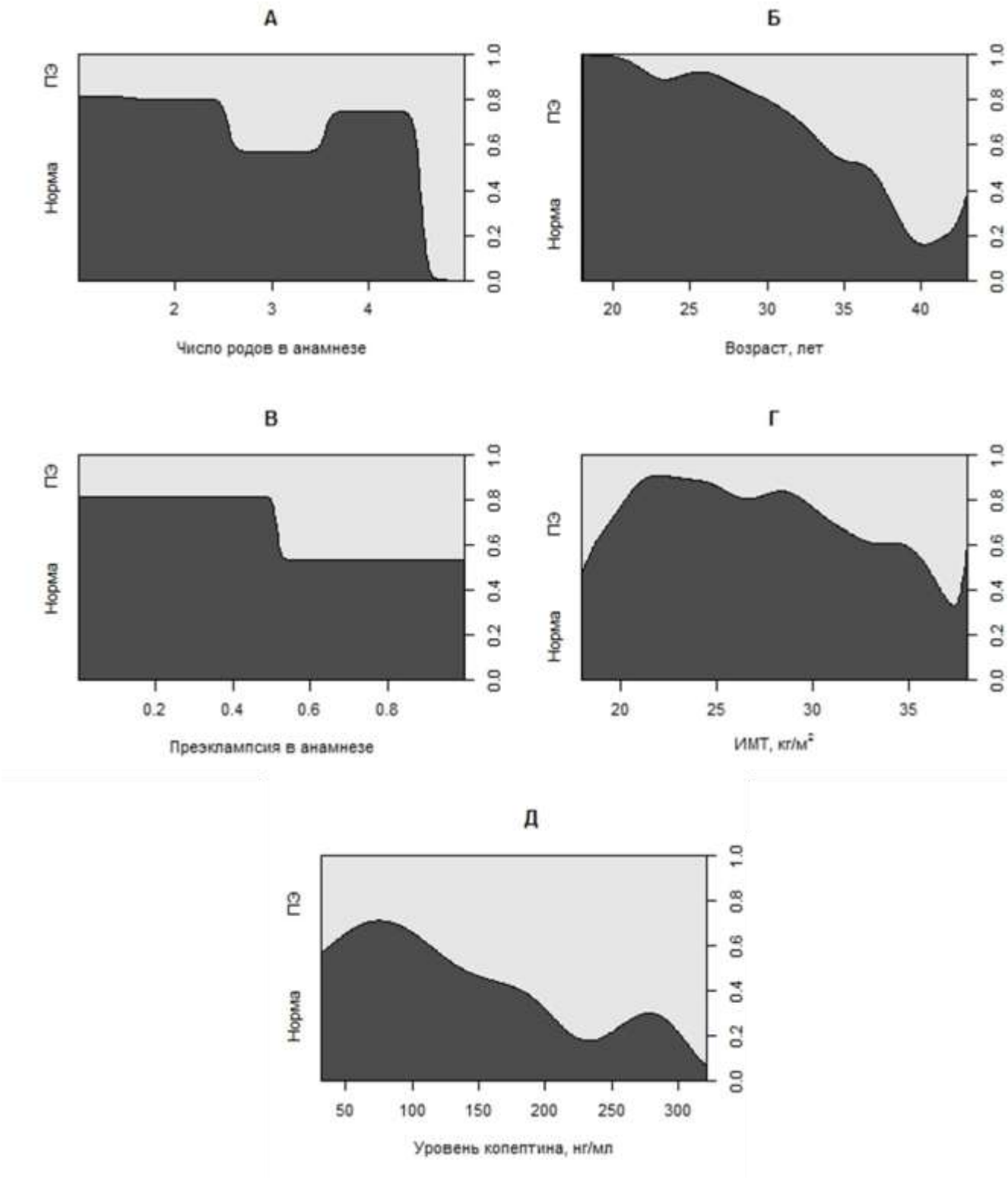

Рисунок 12. Отличия пациенток с преэклампсией (ПЭ) от пациенток с неосложненной беременностью (Норма) по клинико-антропометрическим данным (А-Г) и уровню копептина (Д).

Значимыми параметрами в полученной модели стали возраст и индекс массы тела пациенток, паритет родов, наличие преэклампсии в анамнезе и

уровень копептина в сыворотке крови пациенток в 11-13 недель беременности (рисунок 13). Коэффициенты данной модели, отражающие индивидуальный вклад каждого фактора, представлены в таблице 3.

$$p = \frac{1}{1 - e^{(14{,}726 - b_1x_1 - b_2x_2 - b_3x_3 - b_4x_4 - b_5x_5)}}$$

Рисунок 13. Математическая модель расчета индивидуального риска преэклампсии с учетом клинико-анамнестических данных пациенток и уровня копептина на сроке 11-13 недель беременности.

Таблица 3

Коэффициенты математической модели

I	x_i	b_i
1	Возраст пациентки, лет	0,19139
2	ИМТ пациентки, кг/м^2	0,14245
3	Преэклампсия в анамнезе	0,98484
4	Паритет родов	0,27409
5	Уровень копептина, нг/мл	0,02468

Методом ROC-анализа нами была рассчитана чувствительность и специфичность полученной модели. Площадь под кривой (AUC) составила 84,76%. Был выбран порог отсечки, равный 0,2205, чувствительность модели составила 77,22%, специфичность – 85,06%.

На втором этапе работы нами была построена модель ранней диагностики преэклампсии в которую, кроме клинико-анамнестических факторов и уровня копептина вошли отеки беременных и соотношение уровней ангиотензина II и ангиотензина 1-7 (рисунок 14).

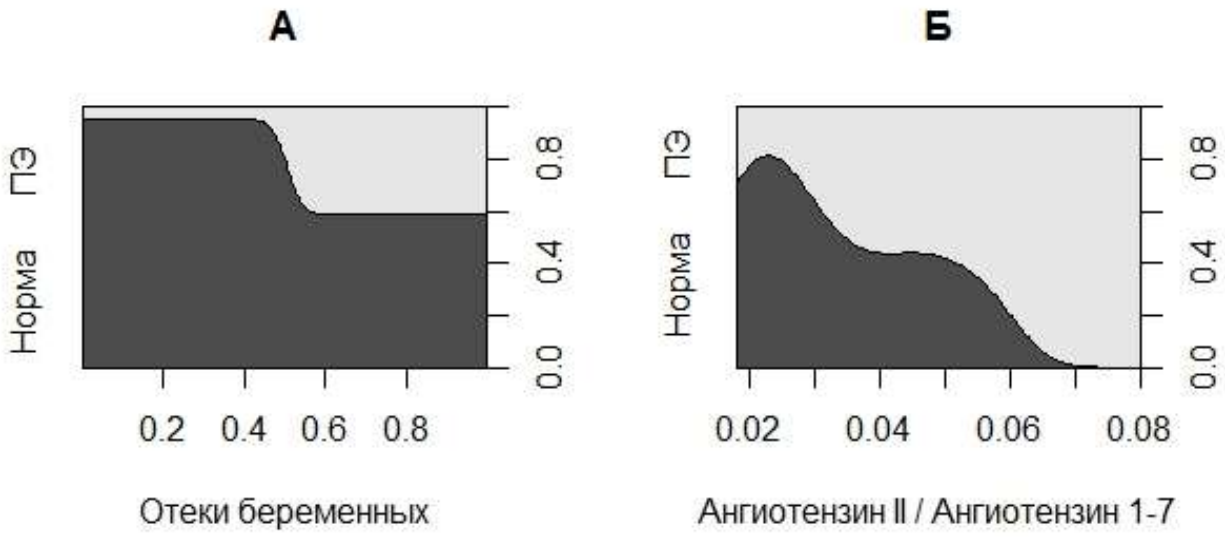

Рисунок 14. Отличия пациенток группы преэклампсии (ПЭ) от группы контроля (Норма) по наличию отеков (А) и соотношению уровней ангиотензина II и ангиотензина 1-7 (Б).

Таким образом, значимыми параметрами в полученной модели стали возраст и индекс массы тела пациенток, наличие отеков, паритет родов, наличие преэклампсии в анамнезе, уровень копептина в сыворотке крови пациенток в 11-13 недель беременности, соотношение уровней ангиотензина II и ангиотензина 1 (рисунок 15). Коэффициенты данной модели, отражающие индивидуальный вклад каждого фактора, представлены в таблице 4.

$$p = \frac{1}{1 - e^{(15{,}896 - b_1x_1 - b_2x_2 - b_3x_3 - b_4x_4 - b_5x_5 - b_6x_6 - b_7x_7)}}$$

Рисунок 15. Математическая модель ранней диагностики с учетом клинико-анамнестических данных пациенток и уровней маркеров водно-электролитного гомеостаза.

Таблица 4

Коэффициенты математической модели

I	x_i	b_i
1	Возраст пациентки, лет	0,21823
2	ИМТ пациентки, кг/м^2	0,07680
3	Отеки	2,85532
4	Преэклампсия в анамнезе	0,48891
5	Паритет родов	0,44583
6	Уровень копептина, нг/мл	0,02574
7	Ангиотензин II/ангиотензин 1-7	2,42820

Методом ROC-анализа нами была рассчитана чувствительность и специфичность полученной модели. Площадь под кривой (AUC) составила 92,57%. Был выбран порог отсечки, равный 0,2172, чувствительность модели составила 88,61%, специфичность – 86,69%.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимыми прогностическими клиническими факторами преэклампсии в нашей популяции являются возраст и индекс массы тела пациенток, наличие преэклампсии в анамнезе, гиперплазия эндометрия и неразвивающиеся беременности в анамнезе, наличие отеков.

2. С 20 до 40 недель неосложненной беременности наблюдается повышение уровня вазоконстрикторного ангиотензина II с 9,7±1,2 до 14,7±1,9 мг/мл и снижение вазодилатирующего ангиотензина 1-7 с 771,7±44,2 до 390,7±13,9, уровень ренина не изменяется.

3. С 20 до 40 недель неосложненной беременности уровень копептина в плазме крови повышается с 96,3±15,3 до 276,3±58,6 нг/мл. У женщин с преэклампсией уровень копептина выше независимо от срока манифестации и степени ее тяжести.

4. Повышение выработки вазопрессина, ангиотензина II и снижение ангиотензина 1-7 при неосложненном течении беременности является

компенсаторным механизмом адаптации организма. Преэклампсия характеризуется избыточной продукцией вазопрессина, ангиотензина II и чрезмерным снижением секреции ангиотензина 1-7, что является важным патогенетическим звеном развития данного осложнения.

5. Уровень копептина в сроках беременности 11-13 недель выше у тех пациенток, у которых в последствии развивается преэклампсия (153,1±79,32 против 108,5±53,73 нг/мл), что позволяет использовать его с прогностической целью. Уровень аквапорина-2 в моче – не имеет прогностического значения.

6. Ранняя преэклампсия характеризуется выраженным повышением уровня ангиотензина II (23,8±5,1 против 9,7±1,2 мг/мл) и снижением ангиотензина 1-7 (379,7±23,0 против 771,7±44,2 мг/мл), по сравнению с пациентками с неосложненной беременностью тех же сроков. При поздней преэклампсии уровни ангиотензина II и ангиотензина 1-7 не отличаются от таковых при неосложненной беременности. Уровень ангиотензина II при тяжелой преэклампсии выше, чем при умеренной.

7. Повышение уровня ионов магния в процессе магнезиальной терапии сочетается с выраженным снижением уровня кальция. Данный феномен следует учитывать при ведении пациенток с преэклампсией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью прогнозирования преэклампсии рекомендуется в сроке 11-13 недель производить расчет индивидуального риска на основании возраста и индекса массы тела пациенток, паритета родов, наличия преэклампсии в анамнезе и уровня копептина в сыворотке крови, используя калькулятор прогнозирования преэклампсии. Коэффициенты модели предикции, используемые в работе калькулятора, позволяют суммировать индивидуальный вклад каждого фактора риска с учетом его значимости. Калькулятор построен на платформе MS Excel и при вводе вышеперечисленных значений автоматически рассчитывает риск развития преэклампсии.

2. При значении коэффициента прогностической модели, превышающего 0,2205 беременную следует отнести в группу риска развития преэклампсии (чувствительность модели 77,22%, специфичность – 85,06%).

3. У беременных группы риска рекомендуется в сроке 20-24 недели беременности определять уровень ангиотензина II и ангиотензина 1-7.

4. На следующем этапе, используя разработанный калькулятор ранней диагностики преэклампсии, который, кроме вышеописанных факторов включает отеки и соотношение ангиотензин II/ангиотензин1-7, формируется группа беременных, подлежащих углубленному обследованию и наблюдению.

5. При значении коэффициента диагностической модели, превышающего 0,2172 (чувствительность 88,61%, специфичность – 86,69%), беременных рекомендуется направить в консультативно-диагностический центр учреждения III группы оказания медицинской помощи для углубленного мультидисциплинарного обследования, включая оценку клинико-лабораторных параметров, допплерометрию, изучение суточных биоритмов АД (СМАД), консультирование смежными специалистами, что дает возможность своевременно начать мероприятия для предотвращения неблагоприятных материнских и перинатальных исходов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Влияние магнезиальной терапии на ионный гомеостаз у женщин с преэклампсией / А.М. Красный, **Г.В. Хлестова**, А.Ю. Романов, В.С. Щипицына, О.Р. Баев // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. – 2016. – Т. 15, №6. – С. 12–16.

2. Регуляция водно-электролитного гомеостаза при преэклампсии / **Г.В. Хлестова**, А.О. Карапетян, О.Р. Баев // **Акушерство и гинекология**. – 2017. – № 11. – С. 5–9.

3. Материнские и перинатальные исходы при ранней и поздней преэклампсии / **Г.В. Хлестова**, А.О. Карапетян, М.Н. Шакая, А.Ю. Романов,

О.Р. Баев // **Акушерство и гинекология**. – 2017. – №6. – С. 41–47.

4. Copeptin and sodium plasma levels in preeclampsia / N. Nizyaeva, **G. Khlestova**, A. Karapetyan, T. Ivanets, I. Lapshina, A. Romanov, O. Baev, A. Shchegolev, G. Sukhikh // Virchows Archiv. – 2017. – Vol. 471, № S1. – S98.

5. Динамика ренина, ангиотензина II и ангиотензина (1-7) при беременности и предрасположенность к гипертензивным осложнениям / **Г.В. Хлестова**, А.Ю. Романов, Н.В. Низяева, А.О. Карапетян, О.Р. Баев, Т.Ю. Иванец // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины**. – 2018. – Т. 165, № 4. – С. 425–427.

6. Клиническая характеристика ранней и поздней преэклампсии / **Г.В. Хлестова**, А.О. Карапетян, М.Н. Шакая, О.Р. Баев, Н.А. Низяева // Мать и Дитя: Материалы XVII Всероссийского научно-образовательного форума. – М., 2016.

7. Роль вазоконстрикторов и вазодилататоров в генезе преэклампсии / **Г.В. Хлестова**, А.Ю. Романов, О.Р. Баев, Н.В. Низяева, В.Г. Колодько, Т.Ю. Иванец, С.М. Муллабаева, А.И. Щеголев // Мать и Дитя: Материалы X Юбилейного регионального научно-образовательного форума, – М., 2017.