

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ КАК ВЕРОЯТНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ПРЕЭКЛАМПСИИ С РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ МАНИФЕСТАЦИЕЙ

Е.Г. Сяндюкова¹, Б.И. Медведев¹, С.Л. Сашенков¹, И.Ю. Мельников¹,
Е.В. Кулавский², М.А. Иваночкина¹, Ю.В. Фартунина¹

¹Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск,

²Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Цель. Выявление особенностей клинико-лабораторных показателей при раннем (до 34 недель гестации) и позднем начале преэклампсии. **Материал и методы.** Проведено исследование (сочетание проспективного и «случай-контроль») 105 женщин с поздней (начало после 34 недель) и 76 с ранней преэклампсией, изучены исходы беременности, динамика гематологических и иммуно-биохимических показателей крови. **Результаты.** Нами не выявлены ассоциации поздней преэклампсии с «материнским вкладом» (ожирение, хроническая артериальная гипертензия или болезнь почек). Беременность при ранней преэклампсии часто была индуцированной по программе вспомогательных репродуктивных технологий, многоплодной, сопровождалась тяжелой формой преэклампсии и плацентарными нарушениями, была сопряжена с высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью. При ранней преэклампсии развивалась анемия с перераспределительным дефицитом железа и неадекватной продукцией эритропоэтина, наблюдались провоспалительная перестройка лейкоформулы и липидограммы с нарастанием маркеров системного воспаления (индекс Кальф-Калифа, hs С-реактивный белок), значительное снижение количества изначально относительно повышенных тромбоцитов, увеличение показателей функциональных проб печени, снижение уровня общего белка крови с нарастанием показателей азотистого обмена (креатинин, мочевины), изменение электролитного статуса (относительные гипернатриемия и калиемия, гипокальциемия). **Заключение.** Эффективными клинико-лабораторными предикторами ранней преэклампсии в первом триместре оказались показатель ЭПО менее 10,75 ммоль/л (специфичность 86,2 %, чувствительность 71,4 %, точность 78,8 %); показатель КАэпо менее 0,770 (специфичность 72,4 %, чувствительность 71,4 %, точность 71,9 %), что указывает на вероятное участие эритропоэтина в патогенезе развития ранней преэклампсии.

Ключевые слова: преэклампсия ранняя и поздняя, клинико-лабораторные показатели крови, эритропоэтин.

Введение. Согласно современным представлениям, преэклампсия (ПЭ) с ранней (до 34 недель) и поздней манифестацией имеет разные этиопатогенетические предпосылки. Предполагается, что поздняя ПЭ, чаще умеренная, как правило, ассоциирована с метаболическим синдромом матери, нормальным кровотоком при доплерометрии и нормальной массой новорожденного при рождении. Большее медико-социальное значение имеет ранняя ПЭ, что обусловлено тяжестью ее проявлений, ограничениями по времени протекания беременности, высокой перинатальной и материнской заболеваемостью и смертностью. Ее формирование связывают с недостаточной перфузией плаценты, дисбалансом уровня ангиогенных и антиангиогенных факторов [1, 4]. До настоящего времени

не существует полноценного клинико-лабораторного метода прогнозирования ПЭ, поэтому изучение особенностей клинико-лабораторных показателей при ПЭ, в зависимости от сроков ее дебюта, представляет несомненный клинический интерес.

Целью исследования является выявление особенностей клинико-лабораторных показателей при ранней и поздней ПЭ.

Материал и методы. Проведено исследование (сочетание проспективного и «случай-контроль») 181 женщины, течение беременности которых осложнилось ПЭ разной степени тяжести [1]. Критериями включения женщин в исследование явились: наличие ПЭ, информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: туберкулез, тяжелая соматическая патология, психи-

ческие заболевания, наркомания. План исследования соответствует законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций, одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ. Изучены исходы беременности и родов, динамика клинико-лабораторных показателей крови беременных женщин.

В зависимости от срока гестации, на котором был установлен диагноз ПЭ, выделены: 1-я группа – 105 женщин с поздним дебютом ПЭ на сроке $36,72 \pm 0,18$ недель; 2-я группа – 76 пациенток с ранним началом ПЭ на сроке $30,17 \pm 0,30$ недель ($p_{p-n} < 0,001$). Средний возраст женщин 1-й группы составил $29,33 \pm 0,53$ лет, 2-й группы – $30,54 \pm 0,63$.

Гематологические исследования: определение концентрации гемоглобина, количества эритроцитов и ретикулоцитов, гематокрита, СОЭ, подсчет количества лейкоцитов и тромбоцитов общепринятыми методами. Дополнительно рассчитывались цветовой показатель, средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), индекс лейкоцитарной интоксикации Кальф-Калифа (ЛИИ). Иммунобиохимические методы: билирубин общий – колориметрический метод (Вектор – Бест, Россия); АЛТ, АСТ, γ -ГТП, щелочная фосфатаза (ЩФ) – кинетический метод (Human, Германия); белок общий – колориметрический метод (Human, Германия); креатинин – кинетический метод (Вектор – Бест, Россия); мочевины – кинетический ферментативный уреазный метод (Human, Германия); триглицериды (ТГ), холестерин общий, липопротеины высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП) – колориметрический ферментативный энзиматический метод (Human, Германия); hsCRP – иммунотурбидиметрический метод (DiaSys, Германия); сывороточное железо (СЖ) – колориметрический метод (Randox, United Kingdom); ферритин сыворотки (ФС) – иммунотурбидиметрический тест DiaSys (Germany); эритропоэтин (ЭПО) сыворотки – твердофазный иммуноферментный анализ с использованием анализатора IMMULITE 2000 EPO (DPC, США). Рассчитывался коэффициент адекватности продукции ЭПО (КАЭпо – отношение логарифма наблюдаемого ЭПО сыворотки к логарифму предполагаемого ЭПО, в норме КАЭпо $0,8-1,2$) [7]. Ультразвуковое и доплеромет-

рическое исследование фетоплацентарного комплекса проводилось на ультразвуковых системах M5 (Mindrai, КНР), Sonoace Pico и Sonoace 8800 (Medison, Южная Корея).

Статистические расчеты (SPSS Statistica for Windows 17.0): для оценки различий между группами использованы критерии Манна-Уитни, Хи-квадрат Пирсона, отношение правдоподобия, линейно-линейная связь; критерий рангов Уилкоксона применен для оценки динамики переменных в группах; с целью выявления предикторов ПЭ использован ROC-анализ с построением ROC-кривой. Значимость различий определялась при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Статистически значимых особенностей семейного соматического анамнеза, структуры экстрагенитальной патологии (хроническая артериальная гипертензия (ХАГ), избыточная масса тела/ожирение, заболевания почек), первичного осмотра беременных (индекс массы тела (ИМТ), систолическое и диастолическое артериальное давление) у женщин с ранней и поздней ПЭ нами не установлено. Пациентки с ранней ПЭ (89,5 %) достоверно чаще состояли в законном браке по сравнению с женщинами 1-й группы (76,2 %). Масса тела при рождении у этих женщин ($3203,3 \pm 59,78$ г) была значимо меньше, чем при поздней ПЭ. Достоверных отличий по возрасту, уровню образования не выявлено. Беременные с ранней ПЭ несколько чаще по сравнению с женщинами 1-й группы в анамнезе имели роды (51,3 %), нередко преждевременные – 9,2 %, а также случаи операций кесарево сечение (21,1 %) и ПЭ (14,5 %). Миома матки в прошлом беременных с ранней ПЭ встречалась несколько чаще ($p < 0,05$), чем в группе с поздней ПЭ (8,6 %). У женщин 2-й группы (17,1 %) часто регистрировались случаи бесплодия (1-я группа – 8,6 %), что обусловило высокий процент индуцированных вспомогательными репродуктивными технологиями (ВРТ) настоящих беременностей (9,2 %). Согласно данным ряда авторов [4], поздняя ПЭ обычно связана с инсулинорезистентностью, ожирением, ХАГ или болезнью почек матери. Однако А. Aksornphusitaphong и др. (2013) установили, что семейный анамнез по сахарному диабету и ожирению является фактором риска как ранней, так и поздней ПЭ; семейная история по ХАГ была выявлена у женщин с поздней ПЭ, а наличие ХАГ является фактором риска только ранней

ПЭ [11]. L.C. Рооп и др. (2010) установили, что предиктором ранней ПЭ было использование ВРТ (стимуляция овуляции) [12].

Число случаев многоплодных беременностей (часто индуцированных по программе ВРТ) во 2-й группе (11,8 %) статистически значимо было выше в сравнении с 1-й группой (2,9 %). Более половины случаев ранней ПЭ (57,9 %) имели тяжелую степень, что оказалось достоверно больше, чем при дебюте ПЭ после 34 недель (13,3 %). Значимо более высокий процент случаев плацентарной недостаточности при ранней ПЭ (75,0 %) в сравнении с 1-й группой (45,7 %) был сопряжен с ее суб- и декомпенсированными формами с НМПК 2–3 степени и/или СЗРП 2–3 степени (15,8 и 17,1 % соответственно). Во 2-й группе зарегистрировано 2 (26,0 %) случая антенатальной гибели плода. Описанные плацентарные нарушения согласуются с популярной гипотезой о связи ранней ПЭ с ишемией плаценты [4]. При ранней ПЭ число преждевременных родов (63,2 %) было достоверно выше, чем в 1-й группе (7,6 %). Более половины преждевременных родов во 2-й группе оказались ранними и сверхранными (23,7 и 9,2 % соответственно), в 1-й группе таких случаев не зарегистрировано. Обращает внимание высокая частота операций кесарева сечения в группе женщин с ранней ПЭ (78,9 %; $p < 0,001$), основным показанием для оперативного родоразрешения стала тяжелая ПЭ.

Масса ($2260,81 \pm 93,31$ г), рост ($44,93 \pm 0,67$ см), оценка по шкале Апгар на 1-й минуте ($5,40 \pm 0,22$ баллов) и 5-й минуте ($6,22 \pm 0,20$ баллов) у новорожденных от матерей с ранней ПЭ были достоверно ($p_{p-n} < 0,001$) меньше, чем в 1-й группе ($3253,33 \pm 60,09$ г; $50,74 \pm 0,30$ см; $7,03 \pm 0,08$ и $7,85 \pm 0,08$ баллов соответственно). Достоверные отличия получены по частоте гипотрофии (55,8 %) и асфиксии новорожденных (64,3 %), в том числе тяжелой степени (19,6 %). Перинатальная смертность при ранней ПЭ составила 46,5 %, при поздней – 9,3 %. Результаты исходов беременности при ранней ПЭ совпадают с данными современной литературы [1, 4].

При анализе клинико-лабораторных показателей (см. таблицу) установлено, что при ПЭ со второго триместра достоверно снизилось количество эритроцитов, гемоглобина и гематокрит с развитием в третьем триместре во 2-й группе нормоцитарной нормохромной анемии. При поздней ПЭ отмечено снижение

ФС и СЖ (в третьем триместре ниже нормы). Во 2-й группе со второго триместра уровень СЖ также снизился (ниже нормы), однако показатель ФС не изменился и в третьем триместре был выше, чем в 1-й группе. Таким образом, при ранней ПЭ формируется так называемый перераспределительный дефицит железа с развитием анемического синдрома с признаками анемии при хронических заболеваниях [10]. Схожие изменения показателей красной крови зарегистрированы при развитии у беременных анемии, ассоциированной с ПЭ [9].

Показатели ЭПО и КАэпо (см. таблицу) в 1-й группе достоверно увеличились (в пределах нормы при беременности). При ранней ПЭ уровень ЭПО также значимо увеличивался, однако в первом и третьем триместрах был ниже, чем в 1-й группе. КАэпо в первом триместре был менее 0,8, достоверная динамика этого показателя во время беременности отсутствовала, КАэпо был меньше, чем в 1-й группе. Случаи неадекватной продукции ЭПО выявлены у 85,7 % женщин 2-й группы в первом триместре, 57,1 % – во втором, 68,2 % – в третьем, что имело отличия от аналогичных показателей в 1-й группе (55,2; 34,5; 11,6 % соответственно). Описанные особенности эритропоэтинового статуса свидетельствует о неадекватной продукции ЭПО у данной категории пациенток с ранним сроком беременности. Аналогичные изменения нами описаны при тяжелой ПЭ [3, 5], которая достаточно часто ассоциирована с ранней манифестацией. Согласно данным литературы [4], для раннего начала ПЭ характерно повреждение плаценты, связанное с недостаточной ее перфузией и снижением концентрации в крови ангиогенных факторов роста. Значительным ангиогенез-стимулирующим эффектом обладает ЭПО [2, 6], поэтому нельзя исключить его участие в процессах формирования плаценты и патогенезе развития ПЭ, вероятно, ее ранней формы [13]. Научных исследований, посвященных изучению динамики уровня ЭПО при беременности, осложненной ранней и поздней ПЭ, нами не выявлено. Мы предполагаем, что уменьшение уровня ЭПО с ранних сроков гестации приводит к снижению системных плейотропных протективных эффектов ЭПО, что может быть одной из причин развития ранней тяжелой ПЭ. Согласно данным литературы, ЭПО обладает антиапоптотическим эффектом по отношению к клеткам эндотелия,

Гематологические, иммуно-биохимические показатели беременных с ранней и поздней ПЭ, М±m
Hematologic, immuno-biochemical indicators in pregnant women with early and late PE, M ± m

Показатель Indicator	1-я группа (n = 105) 1 group (n = 105)				2-я группа (n = 76) 2 group (n = 76)					
	n	1	n	2	n	3	n	2	n	3
Эритроциты, ×10 ¹² /л Red blood cells, × 10 ¹² /L	43	4,11 ± 0,05	43	3,76 ± 0,05 P _{n1-2} < 0,001	43	3,75 ± 0,06 P _{n1-3} < 0,001	23	3,82 ± 0,08 P _{p1-2} = 0,01	23	3,54 ± 0,06 P _{p1-3} < 0,001; P _{p2-3} = 0,003
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	43	123,44 ± 1,64	43	114,16 ± 2,00 P _{n1-2} < 0,001	43	112,86 ± 2,38 P _{n1-3} < 0,001	23	113,50 ± 1,63 P _{p1-2} = 0,023	23	107,39 ± 2,53 P _{p1-3} = 0,005
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л Platelets, × 10 ⁹ /L	43	206,67 ± 5,59	43	191,16 ± 3,26 P _{n1-2} = 0,015	43	175,63 ± 4,03 P _{n1-3} < 0,001 P _{n2-3} < 0,001	23	207,77 ± 7,28 P _{p1-2} < 0,001 P _{p-n} = 0,040	23	167,57 ± 5,98 P _{p1-3} < 0,001; P _{p2-3} < 0,001
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л White blood cells, ×10 ⁹ /l	43	7,44 ± 0,26	43	8,42 ± 0,36 P _{n1-2} = 0,002	43	8,88 ± 0,33 P _{n1-3} < 0,001	23	10,03 ± 0,43 P _{p1-2} = 0,049 P _{p-n} = 0,009	23	9,66 ± 0,37
Палочкоядерные гранулоциты, % Stab granulocytes, %	43	3,21 ± 0,54	43	3,51 ± 0,39	43	3,74 ± 0,30 P _{n1-3} = 0,014	23	4,59 ± 0,92	23	5,00 ± 0,44 P _{p1-3} = 0,006; P _{p-n} = 0,010
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	43	21,59 ± 0,83	43	18,16 ± 0,54 P _{n1-2} < 0,001	43	17,46 ± 0,48 P _{n1-3} < 0,001	23	18,18 ± 0,57 P _{p1-2} = 0,047	23	17,15 ± 0,79 P _{p1-3} = 0,018
Моноциты, % Monocytes, %	43	5,68 ± 0,27	43	4,58 ± 0,18 P _{n1-2} = 0,002	43	4,63 ± 0,25 P _{n1-3} = 0,004	23	5,04 ± 0,36	23	4,66 ± 0,28
ЛИИ Leucocyte index of intoxication	43	4,54 ± 0,42	43	5,14 ± 0,37	43	5,91 ± 0,35 P _{n1-3} = 0,016	23	4,21 ± 0,46	23	6,59 ± 0,58 P _{p1-3} = 0,003
Билирубин, мкмоль/л Bilirubin, μmol/L	43	14,08 ± 0,60	43	14,59 ± 0,38	48	15,12 ± 0,22 P _{n1-3} = 0,032	23	13,18 ± 0,48 P _{p-n} = 0,011	47	15,82 ± 0,27 P _{p1-3} = 0,001; P _{p2-3} = 0,001
Щелочная фосфатаза, Ед. Alkaline phosphatase, U	32	167,59 ± 13,05	33	193,61 ± 7,64 P _{n1-2} = 0,025	43	299,89 ± 13,18 P _{n1-3} < 0,001 P _{n2-3} < 0,001	13	175,38 ± 21,87 P _{p-n} = 0,037	22	352,86 ± 19,80 P _{p1-3} = 0,005; P _{p2-3} = 0,001 P _{p-n} = 0,032
Общий белок, г/л Total protein, g/L	43	74,63 ± 0,57	43	69,07 ± 0,69 P _{n1-2} < 0,001	43	66,81 ± 0,69 P _{n1-3} < 0,001 P _{n2-3} = 0,001	23	66,55 ± 1,02 P _{p1-2} < 0,001		64,66 ± 1,05 P _{p1-3} < 0,001
Мочевина, мкмоль/л Urea, μmol/L	41	4,61 ± 0,16		4,63 ± 0,17	48	4,72 ± 0,14	22	4,89 ± 0,13 P _{p1-2} = 0,006	47	5,03 ± 0,14 P _{p1-3} < 0,001; P _{p2-3} = 0,040 P _{p-n} = 0,046
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/L	41	81,89 ± 1,06	43	81,53 ± 2,09	48	83,17 ± 0,98	21	84,37 ± 1,20 P _{p1-2} = 0,046	48	87,49 ± 0,93 P _{p1-3} < 0,001; P _{p2-3} = 0,012 P _{p-n} = 0,001
Натрий, ммоль/л Sodium, mmol/L	34	135,57 ± 0,59	36	135,83 ± 0,70	43	136,35 ± 0,49	15	138,89 ± 0,87 P _{p-n} = 0,019	22	139,19 ± 1,17 P _{p-n} = 0,014

Кальций, ммоль/л Calcium, mmol/L	30	2,54 ± 0,03	30	2,51 ± 0,02 P _{n1-2} = 0,024	43	2,50 ± 0,01	8	2,57 ± 0,02	6	2,55 ± 0,02	22	2,38 ± 0,03 P _{p1-3} = 0,039; P _{p2-3} = 0,038 P _{p-n} < 0,001
hs-CRP, мг/л hs-CRP, mg/L	29	4,48 ± 0,58	29	5,43 ± 0,48 P _{n1-2} = 0,041	43	6,01 ± 0,43 P _{n1-3} = 0,01	7	6,17 ± 1,29	6	7,45 ± 1,30	22	8,58 ± 0,85 P _{p1-3} = 0,028 P _{p-n} = 0,005
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	29	1,11 ± 0,08	29	1,63 ± 0,10 P _{n1-2} < 0,001	43	2,70 ± 0,14 P _{n1-3} < 0,001 P _{n2-3} < 0,001	7	1,37 ± 0,16	6	2,14 ± 0,29 P _{p1-2} = 0,027	21	3,82 ± 0,21 P _{p1-3} = 0,028; P _{p2-3} = 0,028 P _{p-n} < 0,001
Общий холестерин, ммоль/л total cholesterol, mmol/L	30	4,86 ± 0,14	30	6,00 ± 0,17 P _{n1-2} < 0,001	43	6,84 ± 0,14 P _{n1-3} < 0,001 P _{n2-3} = 0,001	8	5,42 ± 0,30	8	6,85 ± 0,34 P _{p1-2} = 0,028 P _{p-n} = 0,049	21	7,26 ± 0,31 P _{p1-3} = 0,018
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/L	29	2,73 ± 0,08	29	3,57 ± 0,17 P _{n1-2} < 0,001	43	4,01 ± 0,12 P _{n1-3} < 0,001 P _{n2-3} = 0,017	7	3,64 ± 0,33 P _{p-n} = 0,010	6	4,26 ± 0,46	21	4,06 ± 0,21
ЛПОНП, ммоль/л VLDL, mmol/L	29	0,51 ± 0,04	29	0,75 ± 0,05 P _{n1-2} < 0,001	43	1,21 ± 0,07 P _{n1-3} < 0,001 P _{n2-3} < 0,001	7	0,63 ± 0,08	6	0,97 ± 0,13 P _{p1-2} = 0,027	21	1,73 ± 0,09 P _{p1-3} = 0,028; P _{p2-3} = 0,028 P _{p-n} < 0,001
Сывороточное железо, мкмоль/л Serum iron, μmol/L	31	16,93 ± 1,21	29	12,89 ± 0,96 P _{n1-2} = 0,01	43	8,04 ± 0,45 P _{n1-3} < 0,001 P _{n2-3} < 0,001	7	13,06 ± 1,69	6	10,62 ± 2,22 P _{p1-2} = 0,046	21	8,41 ± 0,90 P _{p1-3} = 0,046
Ферритин, мкг/л Ferritin, g/l	29	31,22 ± 4,68	29	13,94 ± 2,69 P _{n1-2} < 0,001	43	15,25 ± 1,64 P _{n1-3} < 0,001	7	22,44 ± 6,27	6	18,22 ± 7,18	21	23,70 ± 4,06 P _{p-n} = 0,023
ЭПО, мМЕ/мл EPO, mU/ml	29	19,08 ± 2,61	29	27,18 ± 3,41 P _{n1-2} < 0,001	43	48,39 ± 5,82 P _{n1-3} < 0,001 P _{n2-3} = 0,002	7	12,60 ± 1,94 P _{p-n} = 0,036	6	21,75 ± 4,82 P _{p1-2} = 0,028	21	34,52 ± 7,25 P _{p1-3} = 0,028 P _{p-n} = 0,011
Коэффициент ЭПО ОЕРО/PEPO ratio	29	0,86 ± 0,03	29	0,88 ± 0,03	43	1,01 ± 0,03 P _{n1-3} = 0,018 P _{n2-3} = 0,056	7	0,74 ± 0,03 P _{p-n} = 0,048	6	0,80 ± 0,07	21	0,83 ± 0,03 P _{p-n} < 0,001

Примечание. Для оценки динамики показателей в группе использован критерий Вилкоксона, значимость различий при p_{n1-3}; p_{n1-2}; p_{n2-3} ≤ 0,05. Для сравнительного анализа показателей между группами использован критерий Манна-Уитни p_{p-n} ≤ 0,05.

Note. Assessment changes in group indicators involved the Wilcoxon test, significance of differences at p_{n1-3}; p_{n1-2}; p_{n2-3} ≤ 0,05. Comparative analysis of indicators between the groups was based on the Mann-Whitney U test p_{p-n} ≤ 0,05.

вызывает активацию эндотелиальной NO-синтазы и предотвращает ангиоспазм, уменьшает NO-токсичность и обладает прямым антиоксидантным эффектом [6, 15]. В печени и почках ЭПО снижает уровень окислительного стресса, воспаления и тканевую альтерацию [2, 6, 14]. Нейропротективное действие ЭПО обусловлено антиапоптозными, противовоспалительными, антиокислительными, антинейротоксичными, нейротрофическими эффектами, защитой белого вещества головного мозга от отека [2, 15].

С целью изучения возможности использования показателя ЭПО в качестве предиктора ранней ПЭ использован ROC-анализ (рис. 1, 2). Площадь под ROC-кривой по показателю «ЭПО, мМЕ/мл» (см. рис. 1) составила $0,759 \pm 0,109$ (95 % ДИ 0,545...0,973), $p = 0,036$, что свидетельствует о возможности использования теста в практической деятельности [16]. Точкой разделения, соответствующей максимальным показателям чувствительности и специфичности для прогноза тяжелой ПЭ, было значение менее 10,75 ммоль/л (специфичность 86,2 %, чувствительность 71,4 %, точность 78,8 %). Площадь под ROC-кривой по показателю «КАэпо» (рис. 2) составила $0,729 \pm 0,082$ (95 % ДИ 0,549...0,909), $p = 0,049$, что свидетельствует о возможности использования теста в практической деятельности [16]. Точкой разделения было значение менее 0,770 (специфичность 72,4 %, чувствительность 71,4 %, точность 71,9 %).

Количество тромбоцитов (см. таблицу) при ранней ПЭ в первом и втором триместрах было выше, чем в 1-й группе, что, вероятно, связано с повышением на ранних сроках содержания тромбопоэтина [8]. В дальнейшем отмечено достоверное снижение числа этих клеток.

Число лейкоцитов в обеих группах (см. таблицу) увеличивалось в динамике беременности, но при ранней ПЭ в каждом триместре было выше, чем при поздней ПЭ. К третьему триместру в 1-й и 2-й группах отмечена провоспалительная перестройка лейкоформулы с увеличением процента палочкоядерных нейтрофилов (достоверно больше при ранней ПЭ) и снижением содержания лимфоцитов и моноцитов. Кроме того, в динамике беременности зарегистрировано значимое увеличение показателей ЛИИ, СОЭ и hsCRP (больше при ранней ПЭ). Провоспалительные параметры липидограммы (ТГ, общий холестерин, ЛПНП, ЛПОНП, коэффициент атерогенности) в каждой группе в динамике беременности достоверно увеличивались, но при ранней ПЭ более выражено. Такие изменения соответствуют данным литературы о развитии системного воспаления (ССВО) при ПЭ [1], однако ССВО, согласно результатам исследования, большее значение имеет в патогенезе ранней ПЭ в сравнении с поздней.

У женщин обеих групп выявлено увеличение уровня билирубина и ЩФ (см. таблицу), однако при ранней ПЭ показатель билирубина

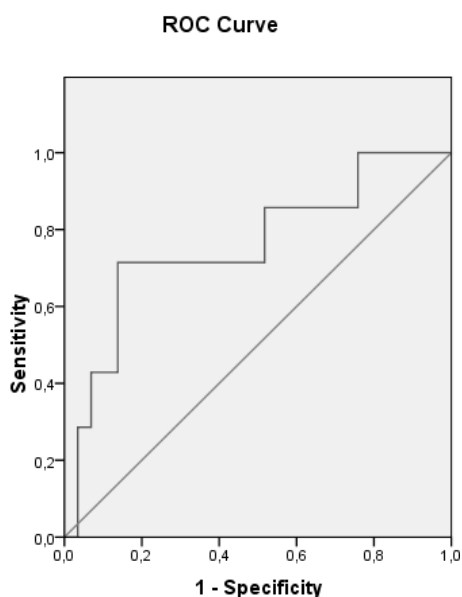


Рис. 1. Кривая ROC для показателя «ЭПО, мМЕ/мл»
Fig. 1. ROC curve for "EPO mIU/mL" indicator

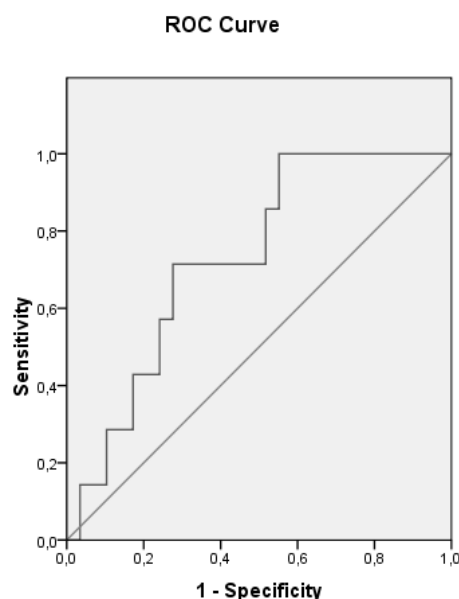


Рис. 2. Кривая ROC для показателя «КАэпо»
Fig. 2. ROC curve for "OEPO/PEPO" indicator

в первом и втором триместрах беременности был ниже, а ЩФ со второго триместра выше, чем в 1-й группе. При ранней и поздней ПЭ со второго триместра зарегистрировано снижение уровня общего белка крови (больше во 2-й группе). Креатинин и мочевина достоверно увеличивались при ранней ПЭ, что свидетельствует о почечной дисфункции/недостаточности и является маркером тяжелой ПЭ [1, 8]. При ПЭ отмечены увеличение уровня калия и снижение кальция, динамика показателя натрия крови отсутствовала. Однако при ранней ПЭ уровень натрия со второго триместра был значимо выше, а кальция в третьем триместре ниже, чем в 1-й группе.

Заключение. В результате исследования не выявлены ассоциации поздней ПЭ с «материнским вкладом» (ожирение, ХАГ, болезнь почек). Беременность при ранней ПЭ часто была индуцированной ВРТ, многоплодной, сопровождалась тяжелой формой ПЭ и плацентарными нарушениями, была сопряжена с высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью. В динамике беременности, осложненной ранней ПЭ, развивается анемия с перераспределительным дефицитом железа и неадекватной продукцией ЭПО, что, вероятно, связано с нарушением его почечной и, возможно, плацентарной продукции. Мы предполагаем, что неадекватно низкая продукция ЭПО при ранней ПЭ отражает развитие полиорганной недостаточности, что, вероятно, способствует развитию тяжелой ПЭ, при которой снижается цитопротективное действие этого гормона на органы-мишени (эндотелий, печень, почки, ЦНС). Показатель ЭПО менее 10,75 ммоль/л (специфичность 86,2 %, чувствительность 71,4 %, точность 78,8 %) и КАЭпо менее 0,770 (специфичность 72,4 %, чувствительность 71,4 %, точность 71,9 %) оказались эффективными клинико-лабораторными предикторами ранней ПЭ в первом триместре, что указывает на вероятное участие ЭПО в патогенезе развития ранней ПЭ. При ранней ПЭ наблюдается провоспалительная перестройка показателей лейкоформулы и липидограммы с нарастанием маркеров системного воспаления (ЛИИ, hsCRP), значительное снижение количества изначально относительно повышенных тромбоцитов, увеличение показателей функциональных проб печени, снижение уровня общего белка крови с нарастанием показателей азотистого обмена (креатинин, мочевина), изменение электролитного статуса (относительные гипернатри- и калие-

мия, гипокальциемия), что указывает на участие системного воспаления в патогенезе формирования ранней ПЭ и, вероятно, свидетельствует о первичной печеночно-почечной дисфункции/недостаточности, которые являются маркерами тяжелой ПЭ.

Литература

1. *Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия: Клинические рекомендации (протокол лечения).* – М., 2016. – 72 с.
2. Захаров, Ю.М. Цитопротективные функции эритропоэтина / Ю.М. Захаров // *Клин. нефрология.* – 2009. – № 1. – С. 16–21.
3. *Значение эритропоэтина в патогенезе развития преэклампсии* / Б.И. Медведев, Е.Г. Сюндюкова, С.Л. Сашенков и др. // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 35–41.
4. *Клинико-anamnestические особенности, плацента и плацентарная площадка при ранней и поздней преэклампсии* / З.С. Ходжаева, Р.Г. Шмаков, Е.А. Коган и др. // *Акушерство и гинекология.* – 2015. – № 4. – С. 25–31.
5. *Медведев, Б.И. Эритропоэтин сывотки крови и его плацентарная экспрессия при беременности, осложнившейся преэклампсией* / Б.И. Медведев, Е.Г. Сюндюкова, С.Л. Сашенков // *Акушерство и гинекология.* – 2015. – № 10. – С. 47–53.
6. *Плейотропные эффекты эритропоэтина при хронической почечной недостаточности* / М.В. Осиков, В.Ю. Ахматов, Л.Ф. Телешева и др. // *Фундамент. исследования.* – 2013. – № 7. – С. 218–224.
7. *Румянцев, А.Г. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий* / А.Г. Румянцев, Е.Ф. Морщакова, А.Д. Павлов. – М.: Медицина, 2003. – 448 с.
8. *Сухих, Г.Т. Преэклампсия: рук.* / Г.Т. Сухих, Л.Е. Мурашко. – М.: ГЕОТАР-медиа, 2010. – 576 с.
9. *Сюндюкова, Е.Г. Исходы беременности и родов у женщин с гестозом и анемией* / Е.Г. Сюндюкова, Б.И. Медведев, С.Л. Сашенков // *Акушерство и гинекология.* – 2012. – № 2. – С. 24–29.
10. *Типовые изменения эритроцитов при хроническом воспалении* / Е.А. Степовая, В.В. Новицкий, Н.В. Рязанцева и др. // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* – 2004. – Т. 137, № 1. – С. 66–70.
11. *Aksornphusitaphong, A. Risk factors of*

early and late onset pre-eclampsia / A. Aksorn-phusitaphong, V. Phupong // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2013. – Vol. 39, no. 3. – P. 627–631.

12. *First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia* / L.C. Poon, N. Maiz, C. Valencia et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 33, no. 1. – P. 23–33.

13. *Human placental hypoxia-inducible factor-1alpha expression correlates with clinical outcomes in chronic hypoxia in vivo* / S. Zamudio, Y. Wu, F. Ietta et al. // *Am J Pathol.* – 2007. – Vol. 170, no. 6. – P. 2171–2179.

14. *Protective effects of erythropoietin on*

endotoxin-related organ injury in rats. / X.J. Li, G.X. Zhang, N. Sun et al. // *Huazhong Univ Sci Technol Med Sci.* – 2013. – Vol. 33, no. 5. – P. 680–686.

15. *Santhanam, A.V. Erythropoietin increases bioavailability of tetrahydrobiopterin and protects cerebral microvasculature against oxidative stress induced by eNOS uncoupling* / A.V. Santhanam, L.V. d'Uscio, Z.S. Katusic // *J Neurochem.* – 2014. – Vol. 131, no. 4. – P. 521–529.

16. *Swets, J.A. Measuring the accuracy of diagnostic systems* / J.A. Swets // *Science.* – 1988. – No. 240. – P. 1285–1293.

Сюндюкова Елена Геннадьевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск, seg269@mail.ru.

Медведев Борис Иванович, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск, sea-gull6@yandex.ru.

Сашенков Сергей Львович, доктор медицинских наук, профессор, и.о. заведующего кафедрой нормальной физиологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск, sashensl@yandex.ru.

Мельников Игорь Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры нормальной физиологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск, nositel@mail.ru.

Кулавский Евгений Васильевич, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, v.a.kulavsky@mail.ru.

Иваночкина Марина Александровна, врач физиотерапевт, Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск, ivan0628@yandex.ru.

Фартунина Юлия Владимовна, ординатор кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск, _fluffy13@mail.ru.

Поступила в редакцию 16 декабря 2016 г.

CLINICO-LABORATORIAL BLOOD INDICES AS POSSIBLE PREDICTORS OF PREECLAMPSIA WITH EARLY AND LATE MANIFESTATION

E.G. Syundyukova¹, seg269@mail.ru,
B.I. Medvedev¹, sea-gull6@yandex.ru,
S.L. Sashenkov¹, sashensl@yandex.ru,
I.Yu. Melnikov¹, nositel@mail.ru,
E.V. Kulavsky², v.a.kulavsky@mail.ru,
M.A. Ivanochkina¹, ivan0628@yandex.ru,
Yu.V. Fartunina¹, _fluffy13@mail.ru

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation,

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

Aim. To reveal the characteristics of clinico-laboratorial indices in early (to 34 gestation weeks) and late preeclampsia onset. **Material and methods.** We performed the investigation (combination of prospective and case-control study) of 105 women with late preeclampsia (the onset after 34 weeks) and of 76 women with early one; we also studied pregnancy outcomes and dynamics of hematological and immune-biochemical blood indices. **Results.** We did not reveal any associations of late preeclampsia with “maternal contribution” (obesity, chronic arterial hypertension, or kidney disease). In case of early preeclampsia the pregnancy was often induced upon ART-programme, was multiple and accompanied by severe form of preeclampsia and placental disturbances, it was also conjugated with high perinatal morbidity and mortality. Anemia with relative iron deficiency and inadequate erythropoietin production developed in early preeclampsia. We also observed proinflammatory restructuring of differential blood cell count and lipid profile with increase of system inflammation markers (Kalf-Kalifa index, hs C-reactive protein), considerable reduction of initially relatively increased platelet levels, growth of liver function test indicators, decrease of total blood protein level accompanied by increase of nitrogen metabolism (creatinine, urea), and changes in electrolyte status (relative hypernatremia and hyperkalemia, hypocalcemia). **Conclusion.** Effective clinico-laboratorial predictors of early preeclampsia in the first trimester appeared to be erythropoietin (EPO) production less than 10.75 mmol/L (specificity 86.2%, sensibility 71.4%, accuracy 78.8%); OEPO/PEPO ratio (observed EPO value to predicted EPO value ratio) less than 0.770 (specificity 72.4%, sensibility 71.4%, accuracy 71.9%), which suggests possible erythropoietin participation in pathogenesis of early preeclampsia.

Keywords: early and late preeclampsia, clinico-laboratorial blood indices, erythropoietin.

References

1. *Gipertenzivnye rasstroystva vo vremya beremennosti, v rodakh i poslerodovom pe-riode. Preeklampsiya. Eklampsiya: Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya)* [Hypertensive Disorders in Pregnancy, During Childbirth and the Postpartum Period. Preeclampsia. Eclampsia]. Moscow, 2016. 72 p.
2. Zakharov Yu.M. [Cytoprotective Function of Erythropoietin]. *Klinicheskaya nefrologiya* [Clinical Nephrology], 2009, no. 1, pp. 16–21. (in Russ.)
3. Medvedev B.I., Syundyukova E.G., Sashenkov S.L. [The Value of Erythropoietin in the Pathogenesis of Pre-Eclampsia]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* [Questions Gynaecology, Obstetrics and Perinatology], 2014, vol. 13, no. 4, pp. 35–41. (in Russ.)
4. Khodzhaeva Z.S., Shmakov R.G., Kogan E.A. [Clinical and Anamnestic Features, Placenta and Placental Bed at Early and Late Preeclampsia]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology], 2015, no. 4, pp. 25–31 (in Russ.).
5. Medvedev B.I., Syundyukova E.G., Sashenkov S.L. [Erythropoietin Serum and Placental Expression in Pregnancies Complicated by Preeclampsia]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology], 2015, no. 10, pp. 47–53. (in Russ.)

6. Osikov M.V., Akhmatov V.Yu., Telesheva L.F. [Pleiotropic Effects of Erythropoietin in Patients with Chronic Renal Failure]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Basic Research], 2013, no. 7, pp. 218–224. (in Russ.)
7. Rummyantsev A.G., Morshchakova E.F., Pavlov A.D. *Eritropoetin v diagnostike, profilaktike i lechenii anemiy* [Erythropoietin in the Diagnosis, Prevention and Treatment of Anemia]. Moscow, Medicine Publ., 2003. 448 p.
8. Sukhikh G.T., Murashko L.E. *Preeklampsiya: rukovodstvo* [Preeclampsia. A Guide]. Moscow, GEOTAR Media Publ., 2010. 576 p.
9. Syundyukova E.G., Medvedev B.I., Sashenkov S.L. [The Outcomes of Pregnancy and Childbirth in Women with Preeclampsia and Anemia]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology], 2012, no. 2, pp. 24–29. (in Russ.)
10. Stepovaya E.A., Novitskiy V.V., Ryazantseva N.V. [Typical Changes in Red Blood Cells in Chronic Inflammation]. *Byulliten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Byulliten Experimental Biology and Medicine], 2004, vol. 137, no. 1, pp. 66–70. (in Russ.)
11. Aksornphusitaphong A., Phupong V. Risk Factors of Early and Late Onset Pre-Eclampsia. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2013, vol. 39, no. 3, pp. 627–631. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2012.02010.x
12. Poon L.C., Maiz N., Valencia C. First-Trimester Maternal Serum Pregnancy-Associated Plasma Protein-A and Pre-Eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2009, vol. 33, no. 1, pp. 23–33. DOI: 10.1002/uog.6280
13. Zamudio S., Wu Y., Ietta F. Human Placental Hypoxia-Inducible Factor-1Alpha Expression Correlates with Clinical Outcomes in Chronic Hypoxia in Vivo. *Am J Pathol.*, 2007, vol. 170, no. 6, pp. 2171–2179. DOI: 10.2353/ajpath.2007.061185
14. Li X.J., Zhang G.X., Sun N. Protective Effects of Erythropoietin on Endotoxin-Related Organ Injury in Rats. *Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.*, 2013, vol. 33, no. 5, pp. 680–686. DOI: 10.1007/s11596-013-1180-1
15. Santhanam A.V., d'Uscio L.V., Katusic Z.S. Erythropoietin Increases Bioavailability of Tetrahydrobiopterin and Protects Cerebral Microvasculature Against Oxidative Stress Induced by eNOS Uncoupling. *J Neurochem.*, 2014, vol. 131, no. 4, pp. 521–529. DOI: 10.1111/jnc.12824
16. Swets J.A. Measuring the Accuracy of Diagnostic Systems. *Science*, 1988, no. 240, pp. 1285–1293. DOI: 10.1126/science.3287615

Received 16 December 2016

ОБРАЗЕЦ ЦИТИРОВАНИЯ

Клинико-лабораторные показатели крови как вероятные предикторы преэклампсии с ранней и поздней манифестацией / Е.Г. Сяндюкова, Б.И. Медведев, С.Л. Сашенков и др. // Человек. Спорт. Медицина. – 2017. – Т. 17, № 1. – С. 57–66. DOI: 10.14529/hsm170106

FOR CITATION

Syundyukova E.G., Medvedev B.I., Sashenkov S.L., Melnikov I.Yu., Kulavsky E.V., Ivanochkina M.A., Fartunina Yu.V. Clinico-Laboratorial Blood Indices as Possible Predictors of Preeclampsia with Early and Late Manifestation. *Human. Sport. Medicine*, 2017, vol. 17, no. 1, pp. 57–66. (in Russ.) DOI: 10.14529/hsm170106