

УДК 618.396-02:618.3-06-037

Д.О. Говсеєв

Прогнозування повторних ускладнень гестації у жінок із високим перинатальним ризиком

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
Київський міський пологовий будинок №5, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.3(99):25-29; doi 10.15574/SP.2019.99.25

Мета: підвищення ефективності прогнозування повторних ускладнень гестації у жінок з високим перинатальним ризиком на підставі використання сучасних інформативних маркерів.**Матеріали і методи.** Було обстежено 150 жінок з різним ступенем перинатального ризику. Для перевірки алгоритму додатково відібрано 50 жінок з ускладненнями при попередній вагітності. Жінкам проведено комплекс клінічних, ехографічних, доплерометричних, кардіотокографічних, лабораторних досліджень.**Результати.** Визначення інформативності клінічних факторів ризику, доповнених лабораторно-діагностичними тестами оцінки фетоплацентарного гомеостазу, дозволило розробити оціночно-прогностичну шкалу ризику розвитку повторних гестаційних ускладнень. Запропонована бальна вимірвальна система оцінки ризику гестаційних ускладнень дозволяє обґрунтувати доцільність проведення лікувальних заходів у групі ризику. Даний підхід відкриває перспективу виділення контингенту вагітних, які не потребують проведення лікувально-профілактичних заходів, що дозволить уникнути необґрунтованих втручань у гестаційний процес.**Висновки.** Використання запропонованої методики прогнозування дозволить знизити частоту повторних ускладнень вагітності.**Ключові слова:** вагітність, повторні ускладнення, перинатальний ризик, прогнозування.

Forecasting of repeated complications at women with high perinatal risk

D.A. GovseevShupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine
Kyiv City Maternity Hospital N5, Ukraine**Research objective** - rising of forecasting effectiveness of repeated complications of gestation at women with high perinatal risk on the basis of use of modern informative markers.**The material and research methods.** Було обстежено 150 жінок з різним ступенем перинатального ризику. Для перевірки алгоритму додатково відібрано 50 жінок з ускладненнями при попередній вагітності. In a complex of the conducted researches were included clinical, ehografical, dopplerometrical, cardiotocografical, laboratory.**The received results.** Determination of informational content of the clinical risk factors added with laboratory troubleshooting tests of an assessment of fetoplacental homeostasis, allowed to develop an estimated and prognostic scale of risk of development of repeated gestational complications. The offered mark measuring system of an assessment of risk of gestational complications allows to prove expediency of carrying out medical actions in group of risk. At the same time with it presented approach opens prospect of allocation of the contingent of the pregnant women who aren't needing carrying out treatment-and-prophylactic actions that will allow to avoid unreasonable interventions in gestational process.**The conclusion** — use of an offered technique of forecasting will allow to reduce the frequency of repeated complications of pregnancy.**Key words:** pregnancy, repeated complications, perinatal risk, forecasting.

Прогнозирование повторных осложнений у женщин с высоким перинатальным риском

Д.А. ГовсеєвНациональная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина
Киевский городской родильный дом №5, Украина**Цель:** повышение эффективности прогнозирования повторных осложнений гестации у женщин с высоким перинатальным риском на основе использования современных информативных маркеров.**Материалы и методы.** Были обследованы 150 женщин с разной степенью перинатального риска. Для проверки алгоритма дополнительно отобраны 50 женщин с осложнениями во время предыдущей беременности. Женщинам проведен комплекс клинических, эхографических, доплерометрических, кардиотокографических, лабораторных исследований.**Результаты.** Определение информативности клинических факторов риска, дополненных лабораторно-диагностическими тестами оценки фетоплацентарного гомеостазу, позволило разработать оценочно-прогностическую шкалу риска развития повторных гестационных осложнений. Предложенная бальная измерительная система оценки риска гестационных осложнений позволяет обосновать целесообразность проведения лечебных мероприятий в группе риска. Одновременно с этим представленный подход открывает перспективу выделения контингента беременных, не нуждающихся в проведении лечебно-профилактических мероприятий, что позволит избежать необоснованных вмешательств в гестационный процесс.**Выводы.** Использование предлагаемой методики прогнозирования позволит снизить частоту повторных осложнений беременности.**Ключевые слова:** беременность, повторные осложнения, перинатальный риск, прогнозирование.

Вступ

У сучасному акушерстві складання прогнозу гестаційних і перинатальних ускладнень ґрунтується на концепції високого ризику [2,6], але складність патогенетичних механізмів їх формування обмежує можливості цілеспрямованого прогнозування. Основним досягненням сучасного етапу вивчення патогенезу акушерських ускладнень є кардинальне

розширення уявлень щодо ангіогенного дисбалансу та судинних порушень, які супроводжують початкові стадії плацентарної недостатності та асоційованих з нею гестаційних ускладнень, а також визначення значення ендотеліальної дисфункції у їх клінічній маніфестації [4,7]. Виявлення доклінічних системних змін в організмі жінки відкриває перспективу

верифікації провісників гестаційних ускладнень на підставі скринінг-дослідження біохімічних та біофізичних показників [1,5]. Однак жоден із методів ранньої діагностики не може претендувати на ідеальний скринінг, індивідуальна прогностична цінність кожного з тестів невисока, а багатофакторність ускладнень вагітності визначає необхідність пошуку комплексних методів їх ефективного прогнозування з перспективою використання не одного, а цілого ряду клінічних та біохімічних маркерів [3,7]. Для оптимізації антенатального обстеження з метою формування груп ризику доцільно використовувати найбільш інформативні з доступних тестів оцінки фетоплацентарного гомеостазу, а обґрунтування необхідності всіх видів досліджень повинно мати доказову базу, засновану на епідеміологічному підході до верифікації окремих факторів ризику.

Більш точна ідентифікація груп ризику на підставі комплексного підходу до вибору прогностичних стратегій може сприяти розробці цілеспрямованих заходів профілактичного та лікувального впливу та обмеженню «акушерської агресії», особливо у жінок з повторними гестаційними ускладненнями.

Метою дослідження було підвищення ефективності прогнозування повторних ускладнень гестації у жінок з високим перинатальним ризиком на підставі використання сучасних інформативних маркерів.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереження безвибірковим методом було взято 150 жінок, які стали на облік у жіночій консультації, мали одноплідну вагітність та погодилися на обстеження впродовж усього періоду гестації. Для контролю відібрали 50 невагітних жінок. Середній вік вагітних склав $25,8 \pm 0,4$ року, жінок групи контролю — $24,9 \pm 0,7$ року ($p > 0,05$). Після завершення вагітності, залежно від особливостей її перебігу та наслідку, було виконано розподіл жінок на клінічні групи:

- першу групу склали 50 жінок, вагітність у яких перебігала з різними акушерськими ускладненнями (загрозою переривання вагітності, гестозом, порушенням стану плода) та завершилась несприятливим перинатальним наслідком: антенатальною загибеллю плода, передчасними пологамі, народженням доношених дітей з пренатальною гіпотрофією і/або захворюваннями постгіпоксичного генезу;

- другу групу склали 50 жінок, вагітність у яких також мала ускладнений перебіг, але завершилась народженням здорових доношених дітей;
- третю групу склали 50 жінок з фізіологічним перебігом та наслідком вагітності.

У комплекс обстеження було включено клінічні, ехографічні, доплерометричні, картографічні, лабораторні (рівень плацентарного фактору зростання (PIGF), стабільних метаболітів оксиду азоту, індолеліну-1, концентрація С-реактивного білка, молекул середніх мас) дослідження за загальноприйнятими методиками [5].

Статистичну обробку результатів проводили відповідно до рекомендацій О.П. Мінцера та співавт. [4].

Відповідно до мети дослідження, була розроблена таблиця бальної оцінки факторів перинатального ризику у жінок із повторними ускладненнями гестації.

Для оцінки інформативності алгоритму перинатального моніторингу додатково застосовано безвибіркове обстеження 50 жінок з одноплідною вагітністю відповідно до складеної програми. Оцінених за вищевказаною шкалою вагітних розподілено на групу сприятливого прогнозу та групу ризику щодо виникнення повторних ускладнень гестації. Після завершення вагітності у даних жінок було зроблено остаточні висновки.

Дослідження були проведені відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження було ухвалено комісією з питань біоетики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати оцінки перинатального ризику показали, що несприятливий наслідок вагітності для плода був асоційований з факторами, аналогічними встановленим факторам у процесі оцінки ризику розвитку гестаційних ускладнень. Так, із соматичних захворювань фактором, що значно підвищує перинатальний ризик, є гіпертонічна хвороба (відносний ризик (ВР)=2,1), а факторами, що помірно впливають на збільшення ризику, були ожиріння (ВР=1,5) та анемія, що виявляється в I триместрі вагітності (ВР=1,3). Значно більше ризик несприятливого перинатального наслідку підвищувало паління (ВР=2,1). З анамнестичних показників суттєвим фактором ризику був дефіцит маси тіла до вагітності (ВР=1,7). У рамках проведеного дослідження вказівка на

штучні аборти в анамнезі підвищувала перинатальний ризик незначно ($BP=1,1$), але ранні репродуктивні втрати збільшували ризик у 1,3 разу, а наявність трьох і більше випадків переривання вагітності сприяла збільшенню ризику у 1,4 разу.

Внаслідок мультифакторності гестаційних і перинатальних ускладнень можливість їх цілеспрямованого і достовірного прогнозування, заснованого на виділенні тільки клініко-анамнестичних та ультразвукових факторів ризику, дуже утруднена. Цей факт визначає необхідність пошуку прогностично достовірних маркерів акушерського та перинатального ризику, заснованих на вивченні основних механізмів формування гестаційних ускладнень.

Результати проведеного аналізу дозволили встановити, що стандартний об'єм гормонального обстеження у більшості випадків не дозволяє діагностувати доклінічні зміни, що розвиваються у фетоплацентарній системі.

Важлива роль у розвитку матково-плацентарно-судинної сітки у процесі морфофункціонального становлення фетоплацентарного комплексу відводиться оптимальній продукції проангіогенних факторів [7].

Наше дослідження показало, що у пацієток з фізіологічною вагітністю PIGF прогресивно збільшувався у процесі формування та розвитку плаценти, досягав піку в 27–31 тиждень та дещо знижувався до 32–35 тижнів гестації. Формування типових гестаційних ускладнень (загрози переривання вагітності, прееклампсії, плацентарної дисфункції) супроводжувалось наявністю загальної закономірності у вигляді зниження сироваткової концентрації PIGF протягом усього періоду гестації.

Однак у пацієток із гестаційними ускладненнями, вагітність яких завершилась народженням здорових дітей, суттєві відмінності в показниках концентрації PIGF із фізіологічною вагітністю відсутні. Водночас у жінок з несприятливими перинатальними наслідками зниження експресії PIGF було виявлено у процесі анатомічного формування плаценти, зберігалось і прогресувало протягом усієї вагітності, а максимальне значення показника навіть не досягало рівня, характерного для жінок із фізіологічною вагітністю у терміні 21–26 тижнів. Цей факт вказує на порушення процесів плацентарного ангіогенезу і, отже, неповноцінність її компенсаторних можливостей. Імовірно, цей маркер є одним із найбільш ранніх пре-

дикторів плацентарної дисфункції та несприятливого наслідку вагітності для плода.

У розвитку вагітності важливу роль відіграє функціональний стан судинного ендотелію, що забезпечує зниження периферичного судинного опору та підсилення маткового кровотоку завдяки вазодилатуючому ефекту оксиду азоту [6].

Згідно з отриманими нами результатами, у жінок із гестаційними ускладненнями, що народили здорових дітей, у ранні терміни вагітності не встановлено достовірних відмінностей у рівні стабільних метаболітів оксиду азоту порівняно з показниками жінок з фізіологічною вагітністю ($p>0,05$). Водночас у пацієток з несприятливими перинатальними наслідками в I триместрі показники були достовірно нижчими, ніж у жінок, що народили здорових дітей. Це дозволяє припустити наявність серйозних змін функціонального стану судинного ендотелію. Тенденція до деякого збільшення даного показника в II триместрі вагітності (до $10,21\pm 0,27$ мкМ/л у терміні 15–21 тиждень і $10,07\pm 0,37$ мкМ/л у 22–28 тижнів) може бути пов'язана з проявом компенсаторних можливостей, спрямованих на підтримку мікроциркуляції у ділянці плацентарного ложа для запобігання перериванню вагітності. У III триместрі гестації сироваткова концентрація стабільних метаболітів оксиду азоту у пацієток з гестаційними ускладненнями, не залежно від перинатального наслідку, достовірно відрізнялась від показників жінок із фізіологічною вагітністю. При цьому найбільше зниження величини маркера на стадії прояву гестаційних ускладнень встановлено у жінок, що народили хворих дітей.

У процесі кореляційного аналізу між концентрацією стабільних метаболітів оксиду азоту і кількісними вмістом фактору зростання плаценти у сироватці крові у ранні терміни вагітності було встановлено пряму залежність із високим ступенем достовірності ($r=0,706$; $p<0,0001$). У II триместрі вагітності дана закономірність зберігалася: спряженість показників була позитивною і статистично значущою ($r=0,783$; $p<0,0001$).

Дослідження концентрації ендотеліну-1 у сироватці крові показало, що як у здорових вагітних, так і у пацієток з гестаційними ускладненнями в ранні терміни, рівень даного маркера був порівняним з показниками групи контролю ($0,64\pm 0,4$ моль/мл, $p>0,05$) і суттєво не змінився у II триместрі вагітності.

Фізіологічні процеси, що зумовлюють нормальний перебіг вагітності, зіставлені зі структурними і функціональними взаємодіями тка-

нин плідного яйця та ендометрія. Ці процеси супроводжуються деяким ушкодженням тканин материнського організму та розвитком запальної відповіді, значення якого при фізіологічній та ускладненій вагітності дотепер залишається мало вивченим [2,6,7]. Маркером запальних змін, у рамках нашого дослідження, є сироваткова концентрація С-реактивного білка (hsCRP).

У I триместрі фізіологічної вагітності концентрація hsCRP ($4,43 \pm 0,32$ мг/л) значно перевищувала рівень білка у невагітних жінок ($1,27 \pm 0,15$ мг/л, $p < 0,01$), вказуючи на асоціативність процесів плацентации та запалення. Результати динамічного обстеження здорових вагітних виявили достовірно збільшення експресії hsCRP (до $5,81 \pm 0,67$ мг/л у терміні 15–21 тиждень, $p < 0,05$). У кінці II триместру вагітності концентрація hsCRP становила $5,73 \pm 0,56$ мг/л, у 29–35 тижнів — $5,42 \pm 0,87$ мг/л ($p > 0,05$). При доношеній фізіологічній вагітності концентрація hsCRP збільшилась до $6,67 \pm 0,73$ мг/л ($p > 0,05$).

Аналіз динаміки сироваткової концентрації С-реактивного білка у пацієнток з гестаційними ускладненнями свідчив про формування більш виразної запальної відповіді на ранніх етапах гестаційного процесу. У I триместрі вагітності концентрація білка становила $5,85 \pm 0,63$ мг/л у жінок із несприятливими перинатальними наслідками і $6,26 \pm 0,77$ мг/л у пацієнток з ускладненим перебігом вагітності, що народили здорових дітей, достовірно перевищуючи показник жінок із фізіологічною вагітністю ($4,42 \pm 0,3$ мг/л, $p < 0,05$). У III триместрі вагітності запальна відповідь була значно інтенсивнішою у пацієнток із несприятливими наслідками вагітності для плода ($8,78 \pm 0,99$ мг/л і $5,42 \pm 0,86$ мг/л, $p < 0,05$), але при доношеній вагітності зміни у рівні С-реактивного білка у жінок порівнюваних груп були недостовірними у зв'язку з наявністю як дуже високих ($30,5$ г/л), так і низьких значень маркера (2 мг/л). Як показали дослідження, даний факт обумовлений характером гестаційних ускладнень, і найбільш високі показники були зареєстровані у вагітних з преєклампсією.

У жінок з наступним розвитком преєклампсії вже у I триместрі була зареєстрована достовірно вища експресія hsCRP ($7,88 \pm 0,82$ мг/л), ніж при фізіологічній вагітності ($4,43 \pm 0,32$ мг/л, $p < 0,01$), і відмічено прогресуюче збільшення концентрації білка: при термінах вагітності 29–35 тижнів концентрація hsCRP становила

$10,07 \pm 1,13$ мг/л ($p < 0,01$), при доношеній вагітності — $12,97 \pm 2,09$ ($p < 0,05$).

Сучасні уявлення щодо патофізіології гестозу припускають також формування ендогенної інтоксикації як важливого компоненту патогенезу [7]. Наші дослідження рівня середньомолекулярних пептидів (молекул середніх мас (МСМ)) показали, що при фізіологічній вагітності параметри ендогенної інтоксикації не зазнають суттєвих змін навіть до її завершення. Водночас у вагітних з преєклампсією латентний токсикоз виявлявся з початку II триместру.

Кореляційний аналіз між сироватковою концентрацією С-реактивного білка і рівнем середньомолекулярних пептидів встановив наявність прямого взаємозв'язку показників з високим ступенем достовірності (hsCRP — МСМ-254 нм: $r = 0,783$; $p < 0,001$; hsCRP — МСМ-22 нм: $r = 0,672$; $p < 0,001$).

Оскільки у клінічній практиці доводиться розглядати сукупний, а не індивідуальний, вплив факторів ризику на можливість розвитку ускладнень, основу прогнозу гестаційних ускладнень склав клініко-анамнестичний підхід, що ґрунтується на сучасних методах статистичного аналізу, що був доповнений результатами пальпаторного обстеження вагітних. Проведений клінічний аналіз, з урахуванням показників фетоплацентарного гомеостазу в I — на початку II триместрів вагітності, дозволив виконати математичну оцінку факторів ризику, на підставі якої виявлено фактори, що підвищують імовірність розвитку гестаційних ускладнень і несприятливого перинатального наслідку. Математичний аналіз для оцінки імовірності розвитку гестаційних ускладнень включав наступні етапи: 1) виявлення залежності між розвитком ускладнень і факторами, що розглядаються; 2) визначення імовірності розвитку ускладнень для кожного із виявлених факторів ризику; 3) прогнозування розвитку ускладнень на підставі сукупності виявлених факторів ризику.

Визначення інформативності клінічних факторів ризику, доповнених лабораторно діагностичними тестами оцінки фетоплацентарного гомеостазу, дозволило розробити оціночно-прогностичну шкалу ризику розвитку повторних гестаційних ускладнень (табл.).

Середня сумарна оцінка жінок з фізіологічною вагітністю становила $3,9 \pm 1,5$ бала ($M \pm \sigma$), пацієнток з гестаційними ускладненнями —

Таблиця

Шкала оцінки ризику розвитку гестаційних ускладнень

Ознака	BP1	Шанс	ВШ2	ВП	Бал
<i>соціальні фактори</i>					
Паління	1,44	15,7	8,44	7,44	7
Дефіцит маси тіла	1,09	2,75	1,34	1,3	1
Незареєстрований шлюб	1,06	2,45	1,21	1,15	1
<i>акушерсько-гінекологічний анамнез</i>					
Рубець на матці	1,12	3,0	1,46	1,44	1
Безпліддя	1,09	2,71	1,31	1,29	1
Мимовільні аборти	1,32	6,0	3,21	2,5	3
Три і більше мимовільних і/або штучних абортів в анамнезі	1,26	4,88	2,46	2,39	2
Передчасні пологи	1,44	1,0	6,21	5,38	5
Прееклампсія	1,32	4,88	2,87	2,3	2
<i>соматичні захворювання</i>					
Гіпертонічна хвороба	1,36	9,5	4,79	4,44	4
Ожиріння	1,23	4,26	2,2	2,02	2
Захворювання нирок	1,06	2,45	1,23	1,14	1
Анемія у ранні терміни вагітності	1,3	2,33	1,15	1,09	1
<i>результати скринінг-обстеження</i>					
Сироваткова концентрація PAPP-A $\leq 2,2$ мкг/мл у 10–11 тижнів	1,21	3,29	1,91	1,36	1
Носійство Chlamydia trachomatis	1,22	4,4	2,18	1,97	2
Носійство Toxoplasma gondii	1,24	4,58	2,35	2,11	2
<i>додаткові лабораторні тести у ранні терміни вагітності</i>					
Сироваткова концентрація стабільних метаболітів NO $\leq 8,2$ мкМ/л	1,93	8,0	1,69	6,2	6
Сироваткова концентрація С-реактивного білка $\geq 8,0$ мг/л	1,61	8,5	6,8	4,67	5
Сироваткова концентрація С-реактивного білка $\leq 2,9$ мг/л	1,18	2,83	1,69	1,57	2

Примітка: BP – відносний ризик; ВШ – відношення шансів; ВП – достовірність відмінностей.

12,2±1,8 бала ($M \pm \sigma$), загальна сумарна оцінка становила 8,9 бала, тому при індивідуальній проспективній оцінці кількість балів 9 і вище вказує на високий ризик розвитку ускладнень вагітності.

Висновки

Запропонована бальна вимірювальна система оцінки ризику гестаційних ускладнень

дозволяє обґрунтувати доцільність проведення лікувальних заходів у групі ризику. Запропонований підхід відкриває перспективу виділення контингенту вагітних, які не потребують проведення лікувально-профілактичних заходів, що дозволить запобігти необґрунтованим втручанням у гестаційний процес.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

- Бабкина ТМ. (2014). Эхографические методы исследования в акушерстве и гинекологии. Клиническая медицина. 4: 123–126.
- Запорожан ВМ. (2016). Акушерство і гінекологія. Київ: Здоров'я: 240.
- Игитова МБ. (2016). Прогнозирование и лечение беременных с высоким риском развития акушерских осложнений. Акушерство и гинекология. 3: 43–51.
- Минцер АП. (2014). Статистические методы исследования в диссертационных работах. Практическая медицина. 4: 87–92.
- Назаренко ГИ. (2016). Лабораторные методы исследования в клинической медицине. Москва: Медицина: 358.
- Радзинский ВЕ. (2016). Плацентарная недостаточность прогнозирования и ее коррекция. Акушерство и гинекология. 1: 11–16.
- Сердюк ГВ, Момот АП, Воробьева ЕН. (2016). Клинико-диагностическое значение С-реактивного белка и проангиогенных факторов роста как маркеров системного воспалительного ответа при беременности (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 6: 3–8.

Сведения об авторах:

Говсеев Дмитрий Александрович — зам. гл. врача Киевского городского родильного дома №5, доц. каф. акушерства и гинекологии последипломного образования НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, пр. В. Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77.

Статья поступила в редакцию 13.12.2018 г.; принята в печать 04.04.2019 г.