

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДОГРАММЫ И СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ С РАННИМ И ПОЗДНИМ ДЕБЮТОМ

Сюндюкова Е.Г.

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, Россия (454091, г. Челябинск, ул. Воровского, 64), e-mail: seg269@mail.ru

Цель исследования: оценка показателей липидограммы и системного воспалительного ответа при преэклампсии с ранним и поздним дебютом. В исследовании «случай-контроль» участвовали 57 женщин с поздней (с манифестацией после 34 недель) и 26 пациенток с ранней преэклампсией. Изучены особенности анамнеза, исходы беременности и родов, показатели липидограммы и маркеров системного воспалительного ответа (высокочувствительный С-реактивный белок -hsCRP, индекс Кальф-Калифа ЛИИ). В результате исследования нами не выявлена ассоциация поздней преэклампсии с «материнским вкладом» (метаболический синдром, хроническая артериальная гипертензия, болезнь почек). При ранней преэклампсии диагностировано повышение уровня провоспалительных показателей липидограммы (триглицериды, липопротеиды очень низкой плотности, коэффициент атерогенности) и маркера воспалительного ответа hsCRP, при поздней – ЛИИ. Полученные данные указывают на участие системного воспаления в патогенезе формирования не только поздней, но и ранней преэклампсии.

Ключевые слова: преэклампсия ранняя и поздняя, показатели липидограммы, высокочувствительный С-реактивный белок, индекс Кальф-Калифа.

THE LIPID PROFILE AND SYSTEMIC INFLAMMATION RESPONSE INDICES IN PREECLAMPSIA WITH EARLY AND LATE ONSET

Syundyukova E.G.

State Public Educational Institution of Highest Vocational Education “South-Ural State Medical University” of the Health Ministry of the Russian Federation, Russia, (454091, Chelyabinsk, Vorovsky Street, 64), e-mail: seg269@mail.ru

Goal of research: the estimation of lipid profile and systemic inflammation response indices in preeclampsia with early and late onset. In case-control study there were 57 women with late preeclampsia (with manifestation after 34 weeks of pregnancy) and 26 patients with early preeclampsia. We have studied the characteristics of anamnesis, outcomes of gestation and labor, lipid profile indices and systemic inflammation response markers (high sensitivity C-reactive protein – hsCRP, Kalf-Kalif index leucocyte index of intoxication). As a result of our study we haven't found any association of late preeclampsia with “maternal investment” (metabolic syndrome, chronic arterial hypertension, kidney disease). The increased levels of proinflammatory lipid profile indices (triglycerids, very low density lipoproteins, atherogenic index) and of inflammation response marker hsCRP were revealed in early preeclampsia, in late preeclampsia there was the increase of leucocyte index of intoxication. The findings of our study indicate to systemic inflammation participation in pathogenesis of not only late but also early preeclampsia formation.

Keywords: late and early preeclampsia, lipid profile indices, high-sensitivity C-reactive protein, Kalf-Kalif index.

В Российской Федерации преэклампсия (ПЭ) ежегодно занимают 3–4 место в структуре причин материнской смертности [1,3]. Согласно современным представлениям, ПЭ может манифестировать до 34 недель (раннее начало) и после 34 недель (позднее начало), во время родов или в послеродовом периоде. Показано, что ПЭ с ранней манифестацией возникает, как правило, из-за нарушения плацентации, чаще имеет тяжелое течение, сопровождается высокой частотой перинатальной и материнской смертности. Ранняя ПЭ ассоциируется с синдромом задержки развития плода (СЗРП), недостаточной перфузией плаценты, дисбалансом уровня ангиогенных, антиангиогенных факторов и маркеров

функционирования плаценты. ПЭ с поздней манифестацией чаще связана с метаболическим синдромом матери [7]. Этиология ПЭ до настоящего времени остается предметом дискуссий, ведущие концепции развития данного осложнения базируются на процессах неполноценного ремоделирования спиральных артерий с формированием эндотелиальной дисфункции и синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), которые приводят к полиорганной недостаточности [2,3,4,5]. Роль активаторов эндотелия при ПЭ могут выполнять различные субстанции, в том числе эндотелиальные антитела, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), перекиси липидов, адгезивные молекулы, цитокины [4]. Одним из показателей персистирующей дисфункции эндотелия являются повышенные значения С-реактивного белка (СРБ). Установлено, что чем выше СРБ, тем глубже дисфункция эндотелия [9]. На сегодняшний день изучение показателей системного воспалительного ответа как маркеров эндотелиальной дисфункции представляет значительный клинический интерес и расширяет представления о патогенезе формирования и нарастания тяжести ПЭ, в том числе в зависимости от сроков ее манифестации.

Целью исследования является оценка показателей липидограммы и системного воспалительного ответа при преэклампсии с ранним и поздним дебютом.

Материал и методы исследования. Нами проведено исследование «случай-контроль» 83 беременных женщин, течение беременности которых осложнилось ПЭ разной степени тяжести [3]. Все пациентки получали стационарное лечение и были родоразрешены в родильном доме Клиники ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России. Критерием включения беременных в исследование явилось информированное согласие женщины на участие в исследовании, наличие умеренной или тяжелой ПЭ [3]. Критерии исключения: онкозаболевания, ВИЧ-инфекция, туберкулез, тяжелая соматическая патология, психические заболевания, наркомания. План исследования соответствует законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций, одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России. Изучены структура соматической патологии, особенности течения беременности и родов, показатели липидограмм и маркеров системного воспалительного ответа (ССВО).

В зависимости от срока гестации, на котором был установлен диагноз ПЭ, выделены: 1 группа – 57 женщин, течение беременности которых осложнилось поздней ПЭ с манифестацией после 34 недель; 2 группа – 26 пациенток с ранней ПЭ с манифестацией до 34 недель. Средний возраст женщин 1 группы составил $27,50 \pm 1,19$ лет, 2 - $30,13 \pm 1,44$.

Всем пациенткам были рассчитаны показатели индекса массы тела (ИМТ) – масса тела, кг / (длина тела, м)²; среднего артериального давления (АДср) – (систолическое артериальное давление (САД) + диастолическое артериальное давление (ДАД) × 2) / 3.

У всех беременных, которые участвовали в исследовании, определены: триглицериды (ТГ), холестерин общий (ХО) – колориметрический ферментативный энзиматический метод (Human, Германия); липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) – колориметрический ферментативный энзиматический метод с предварительным осаждением ЛПНП и хиломикронов (Human, Германия); высокочувствительный С-реактивный белок (hsCRP) – иммунотурбидиметрический метод с латексным усилением (DiaSys, Германия); рассчитывался индекс лейкоцитарной интоксикации (ЛИИ) Кальф-Калифа.

Ультразвуковое исследование и оценка доплерометрических параметров кровотока фетоплацентарного комплекса проводились на диагностических ультразвуковых системах М5 (Mindrai, КНР), «SonoacePico» и «Sonoace 8800» (Medison, Южная Корея). В зависимости от степени гемодинамических нарушений в системе мать–плацента–плод (НМПК и СЗРП выделены компенсированная (НМПК 1 степени и/или СЗРП 1 степени), субкомпенсированная (НМПК 2 степени и/или СЗРП 2 степени), декомпенсированная (НМПК 3 степени и/или СЗРП 3 степени) формы хронической плацентарной недостаточности (ХПН). Оценка физического развития новорожденных проводилась с помощью оценочных таблиц Дементьевой Г.М. (1989 г.).

Статистические расчеты были выполнены с помощью пакетов программ: SPSS 12.1, StatisticaforWindows 6.0, STADIA 6.3 prof. Применен аппарат проверки статистических гипотез с использованием критериев Манна – Уитни, Хи-квадрат Пирсона; отношение правдоподобия, линейно-линейная связь при уровне значимости критерия 0,05.

Результаты исследования и обсуждение. При изучении семейного соматического портрета беременных обращает на себя внимание высокий процент регистрации артериальной гипертензии у матерей, отцов и близких кровных родственников женщин с ранним началом ПЭ (57,7 %, 26,9 %, 42,3 % соответственно) в сравнении с пациентками группы с поздней ПЭ (33,3 %, Хи-квадрат Пирсона $p=0,036$; отношение правдоподобия $p=0,037$; линейно-линейная связь $p=0,037$; 8,8 %, Хи-квадрат Пирсона $p=0,029$; отношение правдоподобия $p=0,036$; линейно-линейная связь $p=0,030$; 21,1 %, Хи-квадрат Пирсона $p=0,045$; отношение правдоподобия $p=0,049$; линейно-линейная связь $p=0,046$). Кроме того, у родственников пациенток 2 группы в сравнении с 1 группой достоверно чаще встречается повышенная масса тела и ожирение (57,7 % и 35,1 % соответственно, Хи-квадрат Пирсона $p=0,045$; отношение правдоподобия $p=0,049$; линейно-линейная связь $p=0,049$).

Гестационные осложнения в анамнезе были у 13 (22,8 %) пациенток 1 группы и 8 (30,8 %) женщин 2 группы. Одинаково часто в группах встречались преждевременные роды (7,0 % и 11,5 % соответственно) и перинатальные потери (35 ‰ и 38 ‰ соответственно). Однако случаи ПЭ достоверно чаще Хи-квадрат Пирсона $p=0,029$; отношение правдоподобия

$p=0,036$; линейно-линейная связь $p=0,030$) были в анамнезе у беременных с ранней ПЭ (26,9 %) в сравнении с 1 группой (8,8 %).

У женщин, течение беременности которых в дальнейшем осложнилось ранней и поздней ПЭ, показатели ИМТ ($26,18 \pm 1,39$ и $28,41 \pm 1,92$ кг/м² соответственно) и АДср ($88,06 \pm 2,45$ и $90,76 \pm 2,31$ мм рт. ст.) до наступления настоящей беременности достоверно не отличались. Мы зарегистрировали высокую частоту соматической патологии у всех женщин, течение беременности которых осложнилось развитием ПЭ (1 группа 91,2 %; 2 группа 84,6 %). В структуре экстрагенитальных заболеваний у пациенток с ранней ПЭ в сравнении с 1-ой группой преобладали случаи хронической артериальной гипертензии (76,9 % в сравнении с 40,4 %, Хи-квадрат Пирсона $p=0,002$; отношение правдоподобия $p=0,002$; линейно-линейная связь $p=0,002$) и гипотиреоза (11,5 % в сравнении с 1,8 %, Хи-квадрат Пирсона $p=0,048$; линейно-линейная связь $p=0,049$). Прегестационного сахарного диабета у беременных, участвовавших в нашем исследовании, не выявлено, однако в группе женщин с ранней ПЭ в сравнении с поздней ПЭ чаще регистрировался гестационный сахарный диабет (23,1 % и 5,3 % соответственно; Хи-квадрат Пирсона $p=0,015$; отношение правдоподобия $p=0,020$; линейно-линейная связь $p=0,016$). Одинаково часто в 1 и 2 группах встречались повышенная масса тела и ожирение (40,4 % и 46,2 % соответственно), заболевания мочевыделительной системы (21,2 % и 19,2 %), варикозная болезнь нижних конечностей (35,1 % и 30,8 %). Согласно данным литературы, поздняя ПЭ обычно связана с «материнским вкладом»: метаболическим синдромом (нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, ожирение), хронической артериальной гипертензией или болезнью почек [7]. Однако, согласно результатам нашего исследования, указанная патология чаще встречалась среди пациенток с ранней ПЭ.

При изучении особенностей течения настоящей беременности у женщин, которые участвовали в нашем исследовании, установлено, что только среди пациенток с ранним началом ПЭ были случаи индуцированной беременности по программе ВРТ ЭКО (7,7 %) и многоплодной беременности (11,5 %, Хи-квадрат Пирсона $p=0,009$; отношение правдоподобия $p=0,007$; линейно-линейная связь $p=0,009$). Тяжелая ПЭ зарегистрирована у 4 (7,0 %) женщин 1 группы и 13 (50,0 %) 2 группы (Хи-квадрат Пирсона $p<0,001$; отношение правдоподобия $p<0,001$; линейно-линейная связь $p<0,001$). Ранняя ПЭ у беременных манифестировала на сроке $30,75 \pm 0,69$ (ДИ 29,29-32,21) недель, поздняя – $36,29 \pm 0,53$ (ДИ 35,14-37,43), что имело статистически значимые различия (критерий Манна – Уитни $p_1-p_2<0,001$).

Согласно данным литературы, ПЭ с ранним началом в отличие от поздней обычно сопровождается ишемическими нарушениями в плаценте и задержкой роста плода [7]. Мы

решили изучить состояние фетоплацентарного комплекса у беременных, которые участвовали в нашем исследовании. Уже во втором триместре гестации у пациенток 2 группы зарегистрирована высокая частота ХПН (1 группа – 8,8 %; 2 группа – 38,5 %; Хи-квадрат Пирсона $p=0,001$; отношение правдоподобия $p=0,002$; линейно-линейная связь $p=0,001$), которая проявлялась нарушением маточно-плацентарного кровотока 1А степени (1 группа – 7,0 %; 2 группа – 38,5 %; Хи-квадрат Пирсона $p<0,001$; отношение правдоподобия $p=0,001$; линейно-линейная связь $p<0,001$) и СЗРП 1 степени (1 группа – 1,8 %; 2 группа – 3,8 %). В третьем триместре гестации при доплерометрической оценке маточно-плацентарно-плодового кровотока его нарушение зарегистрировано у 16 (28,1) пациенток с поздней ПЭ и 17 (65,4 %) женщин с ранней ПЭ (Хи-квадрат Пирсона $p=0,001$; отношение правдоподобия $p<0,001$; линейно-линейная связь $p=0,001$), причем случаи НМПК 2 степени (19,2 %) и 3 степени (7,7 %) были выявлены только при ранней ПЭ (Хи-квадрат Пирсона $p=0,001$; отношение правдоподобия $p=0,007$; линейно-линейная связь $p=0,009$). СЗРП в третьем триместре также выявлялся чаще у беременных 2 группы (50,0 %) в сравнении с 1 группой (29,8 %). При ранней ПЭ частота регистрации СЗРП 2 и 3 степеней (19,2 % и 3,8 % соответственно) оказалась наибольшей (Хи-квадрат Пирсона $p=0,017$; отношение правдоподобия $p=0,022$; линейно-линейная связь $p=0,017$). Таким образом, ХПН чаще диагностировалась при ранней ПЭ (73,1 %), как правило, манифестировала со 2 триместра беременности с нарушения маточно-плацентарного кровотока, а в третьем триместре проявлялась суб- и декомпенсированными формами (19,2 % и 11,5 % соответственно, в сравнении с 1 группой (Хи-квадрат Пирсона $p=0,009$; отношение правдоподобия $p=0,007$; линейно-линейная связь $p=0,009$).

Масса новорожденных от матерей с ранней ПЭ ($2403,13\pm 182,15$ грамм, ДИ 95 % $2114,87-2791,38$; $p_{1-2}<0,001$), в том числе выраженная в перцентилях ($37,187\pm 7,91$ %; ДИ 95 % $20,33-54,05$; $p_{1-2}=0,006$) оказалась достоверно меньше в сравнении с 1 группой ($3335,71\pm 164,04$ грамм; ДИ 95 % $2981,33-3690,10$ и $57,285\pm 8,19$ %; ДИ 95 % $39,59-74,98$ соответственно). Оценки по шкале Апгар на 1 и 5 минутах детей при ранней ПЭ ($5,81\pm 0,46$ баллов; ДИ 95 % $4,84-6,79$ и $6,75\pm 0,49$ баллов; ДИ 95 % $5,69-7,81$) также были статистически значимо меньше, чем при поздней ($6,93\pm 0,16$ баллов; ДИ 95 % $6,57-7,28$; $p_{1-2}=0,001$ и $7,64\pm 0,19$ баллов; ДИ 95 % $7,21-8,07$; $p_{1-2}=0,003$). Только во 2 группе зарегистрировано 2 (7,7 %) случая антенатальной гибели плода (Хи-квадрат Пирсона $p=0,034$; отношение правдоподобия $p=0,029$; линейно-линейная связь $p=0,035$). Установлены достоверные отличия по частоте асфиксии новорожденных, матери которых имели раннюю ПЭ. Дети, рожденные от женщин с ранней ПЭ, достоверно чаще в сравнении с остальными новорожденными имели такие серьезные осложнения течения неонатального периода, как

респираторный дистресс-синдром, ателектазы легких, ВУИ новорожденного, что потребовало реанимационных мероприятий с использованием ИВЛ. Полученные результаты, несомненно, связаны не только с тяжестью ПЭ матерей, но и с недоношенностью новорожденных. Действительно, срок родоразрешения при ранней ПЭ ($35,21 \pm 0,48$ недель; ДИ 34,47-36,54) оказался достоверно меньше в сравнении с аналогичным показателем в 1 группе ($38,36 \pm 0,31$; ДИ 37,69-39,02), частота преждевременных родов (92,9 %) была наибольшей в группе пациенток с ранним началом ПЭ (в 1 группе 18,8 %, Хи-квадрат Пирсона $p < 0,001$; отношение правдоподобия $p < 0,001$; линейно-линейная связь $p < 0,001$).

Согласно данным литературы, поздняя ПЭ ассоциируется с низкоградиентным хроническим воспалением, дислипидемией, инсулинорезистентностью [7]. Ишемия плаценты, активированные лейкоциты, изменения липидного спектра, гипергомоцистеинемия, характерные для беременных с ПЭ, приводят к развитию оксидативного стресса в организме матери, который неотделим от процессов воспаления [4,6]. Отмечено, что при ПЭ жирные кислоты активно поглощаются эндотелиальными клетками и эстерифицируются в ТГ, которые приводят к запуску воспалительного ответа, активируют иммунную систему, повышают риск тромбообразования с повреждением клеток и тканей [4,8]. Мы изучили показатели липидограммы и маркеры системного воспаления при ПЭ с ранним и поздним началом (таблица).

Таблица

Показатели липидограммы и маркеры воспалительного ответа у беременных, $M \pm m$ (95% ДИ)

	1 группа (n=57)	2 группа (n=26)
Триглицериды, ммоль/л	$2,64 \pm 0,13$ [2,376-2,90]	$3,67 \pm 0,20$ [3,26-4,09] $p_{1-2} < 0,001$
Общий холестерин, ммоль/л	$6,84 \pm 0,12$ [6,60-7,07]	$7,17 \pm 0,28$ [6,59-7,74]
ЛПВП, ммоль/л	$1,63 \pm 0,05$ [1,52-1,74]	$1,48 \pm 0,08$ [1,31-1,65]
ЛПНП, ммоль/л	$4,02 \pm 0,11$ [3,80-4,23]	$4,02 \pm 0,19$ [3,61-4,42]
ЛПОНП, ммоль/л	$1,188 \pm 0,06$ [1,07-1,31]	$1,67 \pm 0,09$ [1,48-1,86] $p_{1-2} < 0,001$
Коэффициент атерогенности	$3,43 \pm 0,17$ [3,09-3,78]	$4,09 \pm 0,25$ [3,58-4,61] $p_{1-2} = 0,019$
hsCRP, мг/л	$5,43 \pm 0,37$ [4,69-6,18]	$8,61 \pm 0,80$ [6,96-10,27] $p_{1-2} < 0,001$
ЛИИ	$4,47 \pm 0,40$ [3,66-5,28]	$3,01 \pm 0,72$ [1,52-4,49] $p_{1-2} = 0,039$

* Использован критерий Манна – Уитни.

У женщин с ранней ПЭ зарегистрировано повышение провоспалительных показателей липидограммы (ТГ, ЛПОНП, коэффициент атерогенности) и маркера ССВО hsCRP. Но ЛИИ Кальф-Калифа оказался выше при поздней ПЭ. Такие изменения указывают на участие системного воспаления в патогенезе формирования не только поздней, но и ранней ПЭ.

Выводы

1. При ранней преэклампсии в сравнении с поздней семейный соматический анамнез женщин чаще отягощен по артериальной гипертензии и повышенной массе тела/ожирению, регистрируется высокая частота соматической патологии (хроническая артериальная гипертензия, гипотиреоз) и гестационных осложнений (преэклампсия). Нами не выявлена ассоциация поздней преэклампсии с «материнским вкладом» (метаболический синдром, хроническая артериальная гипертензия или болезнь почек).
2. Беременность, осложнившаяся преэклампсией с ранней манифестацией, часто была индуцированной по программе ВРТ ЭКО, многоплодной, сопровождалась тяжелой формой преэклампсии, ишемическими нарушениями в плаценте и задержкой роста плода, была ассоциирована с перинатальной смертностью и заболеваемостью (рождение недоношенных гипотрофичных детей в состоянии асфиксии, что потребовало реанимационных мероприятий).
3. У женщин с ранней преэклампсией выявлено повышение уровня провоспалительных показателей липидограммы (триглицериды, ЛПОНП, коэффициент атерогенности) и маркера воспалительного ответа hsCRP, при поздней преэклампсии – индекса Кальф-Калифа. Такие изменения указывают на участие системного воспаления в патогенезе формирования не только поздней, но и ранней преэклампсии, что дает возможность использовать данные показатели для оценки тяжести преэклампсии с разными сроками манифестации.

Список литературы

1. Долгушина В.Ф. Акушерские осложнения при различных формах артериальной гипертензии у беременных / В.Ф. Долгушина, В.С. Чулков, Н.К. Вереина, С.П. Сеницын // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 10. – С. 33-39.
2. Долгушина В.Ф. Оценка взаимосвязи клинико-генетических факторов с осложнениями и исходами беременности у женщин с преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензии / В.Ф. Долгушина, В.С. Чулков, Н.К. Вереина, С.П. Сеницын // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 6. – С. 4-8.
3. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология [под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1024 с.
4. Макацария А.Д. Тромбогеморрагические осложнения акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 1056 с.

5. Медведев Б.И. Клинико-биохимические предикторы развития преэклампсии / Б.И. Медведев, Е.Г. Сюдюкова, С.Л. Сашенков // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 5. – С. 30-35.
6. Сюдюкова Е.Г. Показатели системы гемостаза и липидного профиля у беременных с преэклампсией // *Врач-аспирант*. – 2015. – № 2(69). – С. 14-21.
- 7.Ходжаева З.С. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патофизиологии и клиническая практика / З.С. Ходжаева, А.М. Холин, Е.М. Вихляева // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 10. – С. 4-11.
8. Dunbar R.L. Demystifying triglycerides: A practical approach for the clinician / R.L. Dunbar, D.J. Rader // *Cleveland. Clinic. J. Med.* – 2005. – № 5 (8). – P. 661-668.
9. Peisajovich A. C-Reactive Protein at the interface between innate immunity and inflammation // *Expert. Rev. Clin. Immunol.* – 2008. – № 4(3). – P. 379-390.

Рецензенты:

Узлова Т.В., д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», г. Челябинск;

Зайнетдинова Л.Ф., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», г. Челябинск.