

ИНТЕГРАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И КОЭФФИЦИЕНТ АДЕКВАТНОСТИ ПРОДУКЦИИ ЭРИТРОПОЭТИНА КАК ВЕРОЯТНЫЕ РАННИЕ ПРЕДИКТОРЫ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Сюндюкова Е.Г.

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, e-mail: seg269@mail.ru

Цель настоящего исследования: изучение интегральных показателей периферической крови и уровня эритропоэтина с оценкой адекватности его продукции на ранних сроках беременности, в последующем осложнившейся развитием преэклампсии. В проспективном исследовании приняли участие 74 женщины, течение беременности которых не осложнилось развитием преэклампсии, 50 беременных с умеренной и 3 пациентки с тяжелой преэклампсией. В первом триместре гестации изучены интегральные показатели периферической крови (интегральный коэффициент ухудшения крови и энтропия лейкоцитарной формулы крови), уровень эритропоэтина и адекватность его продукции. В результате исследования установлено, что снижение интегральных показателей периферической крови и коэффициента адекватности продукции эритропоэтина в первом триместре гестации следует рассматривать как вероятные предикторы развития преэклампсии.

Ключевые слова: преэклампсия, интегральные показатели периферической крови, коэффициент адекватности продукции эритропоэтина.

PERIPHERAL BLOOD INTEGRAL INDICATORS AND ADEQUACY COEFFICIENT OF ERYTHROPOIETIN PRODUCTION AS EARLY POSSIBLE PREECLAMPSIA PREDICTORS

Syundyukova E.G.

State Budget Educational Institution of Highest Vocational Education "South-Ural State Medical University" of the Health Ministry of the Russian Federation, Chelyabinsk, e-mail: seg269@mail.ru

Goal of research: to study peripheral blood integral indicators and erythropoietin level with estimation of its production adequacy in the early stages of pregnancy complicated thereafter with preeclampsia. In the prospective study there were 74 women whose pregnancy course wasn't complicated with preeclampsia, 50 pregnant women – with moderate preeclampsia and 3 women – with severe one. We have studied peripheral blood integral indicators (integral coefficient of blood deterioration, entropy of WBC differential) and erythropoietin production adequacy in the 1st gestation trimester. It was determined that in the 1st gestation trimester the changes of peripheral blood integral indicators and erythropoietin production adequacy coefficient are to be considered as possible predictors of preeclampsia development.

Keywords: preeclampsia, peripheral blood integral indicators, erythropoietin production adequacy coefficient.

В настоящее время, несмотря на очевидные достижения в разработке новых методов диагностики и интенсивной терапии, преэклампсия (ПЭ) остается ведущим осложнением гестационного периода. Высокая частота материнских и перинатальных потерь превращает ПЭ в важную медико-социальную проблему [2,9].

Согласно современным представлениям на ранних сроках гестации вследствие аномальной плацентации и нарушения перфузии в плаценте высвобождаются факторы, вызывающие распространенную эндотелиальную дисфункцию и синдром системного воспалительного ответа (ССВО), приводящие к полиорганной недостаточности [2,8]. Развитие ССВО, в частности при ПЭ, всегда сопровождается выраженными изменениями в системе крови, в том числе эритроцитозом [2], что связано с цитокиновым каскадом, активацией

свободно-радикальных реакций, дефицитом энергопродукции, метаболической дисфункцией, супрессией эритропоэза, нарушением продукции эритропоэтина (ЭПО) и снижением чувствительности эритроидных прекурсоров к его действию, перераспределением железа [2,3,6,8]. При сравнительном благополучии отдельных гематологических показателей неблагоприятные тенденции могут быть выявлены с помощью интегральных показателей периферической крови [7].

Эритропоэтин (ЭПО) является гормоном, стимулирующим эритропоэз. Фактором, индуцирующим синтез ЭПО, является гипоксия различного генеза. Вместе с тем ЭПО в физиологических условиях выполняет негемопоэтические функции, тормозя апоптоз и стимулируя пролиферацию клеток ЭПО-чувствительных тканей [1,4,5]. Ткани матки, плаценты, эмбриональные ткани являются одновременно и ЭПО-чувствительными, и ЭПО-продуцирующими [1,10]. Допускается участие ЭПО в процессах имплантации плодного яйца, а повышение содержания ЭПО в периферической крови с ранних сроков беременности [3] может быть связано с увеличением его продукции тканями плодного яйца и матки [1]. На уровень ЭПО в крови беременной женщины влияют гестационные осложнения [3,6]. Активно изучается ЭПО-статус у беременных с ПЭ, участие ЭПО в патогенезе развития данного осложнения [3,4,5,10] в связи с тем, что ЭПО активирует ангиогенез, обладает митогенным и антиапоптозным действием [1], в том числе и в плаценте [4,10].

К сожалению, недостаточное понимание патогенеза ПЭ существенно ограничивает разработку достоверных прогностических методов обследования и эффективных мер профилактики. В связи с этим наиболее важной задачей является поиск ранних предикторов развития данного осложнения беременности и разработка профилактических мероприятий. В настоящее время акцент прогнозирования ПЭ сместился на I триместр беременности, поскольку именно на ранних сроках происходят процессы плацентации и становления плацентарного кровообращения, что определяет течение беременности и ее благополучный исход. Безусловно, направления исследований по прогнозированию и профилактике ПЭ должны основываться на данных анамнестических, соматических факторов риска с использованием специфических лабораторных маркеров [2,9]. Поэтому изучение интегральных показателей периферической крови и уровня ЭПО с оценкой адекватности его продукции на ранних сроках гестации у женщин, течение беременности которых в последующем осложнилось ПЭ, представляет несомненный клинический интерес в плане выявления вероятных предикторов ПЭ.

Целью исследования явилось изучение интегральных показателей периферической крови и уровня ЭПО с оценкой адекватности его продукции на ранних сроках беременности, в последующем осложнившейся ПЭ.

Материал и методы исследования. Нами проведено проспективное исследование 127 беременных женщин, которые состояли на диспансерном учете в женской консультации Клиники ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России. Изучены особенности течения беременности и исходы родов. Критериями включения беременных в исследование явились: срок гестации 11–12 недель, отсутствие противопоказаний для беременности, согласие женщины на участие в исследовании. Критерии исключения: онкологические заболевания, ВИЧ-инфекция, туберкулез, тяжелая соматическая патология, психические заболевания, хронический алкоголизм, наркомания. План исследования соответствует законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций, а также одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава РФ.

В зависимости от наличия/отсутствия гестационного осложнения ПЭ и степени ее тяжести [2] выделены: 1 группа (контрольная) – 74 женщины, течение беременности которых не осложнилось развитием ПЭ; 2 группа – 50 беременных с умеренной ПЭ; 3 группа – 3 пациентки с тяжелой ПЭ. Средний возраст женщин 1-ой группы составил $27,00 \pm 0,85$ лет, 2-ой - $26,28 \pm 0,85$, 3-ей - $24,33 \pm 2,40$ года.

Гематологические исследования: определение концентрации гемоглобина, количества эритроцитов и ретикулоцитов, гематокрита, СОЭ, подсчет количества лейкоцитов и тромбоцитов общепринятыми методами. По простым номограммам рассчитывались интегральный коэффициент ухудшения крови (ИКУК) и энтропия лейкоцитарной формулы крови (ЭЛФК) [7]. ЭЛФК выражает меру перераспределения элементов в лейкоформуле по сравнению с нормой. ИКУК – средняя геометрическая из коэффициентов 10 показателей крови (лейкоциты, гемоглобин, эритроциты, СОЭ, лейкоформула) [7].

Все статистические расчеты были выполнены с помощью пакетов программ: SPSS 12.1, Statistica for Windows 6.0, STADIA 6.3 prof. Для оценки различий между группами обследуемых использован критерий Манна – Уитни. Проведен непараметрический корреляционный анализ с расчетом коэффициента непараметрической корреляции Спирмена (при уровне значимости критерия 0,05).

Результаты исследования и их обсуждение. При изучении показателей красной крови в первом триместре беременности у женщин контрольной и клинических групп, статистически значимых отличий не выявлено. Отмечена недостоверная тенденция к снижению количества ретикулоцитов у пациенток, течение беременности которых в последующем осложнилось ПЭ.

У пациенток течение беременности в последующем осложнилось умеренной ПЭ, число тромбоцитов оказалось достоверно меньше, чем в контрольной группе. Действительно, согласно данным литературы, при ПЭ обнаружены тромбоцитопения с выраженным

анизотозом, повышение количества функционально активных тромбоцитов, усиление их адгезивно-агрегационной способности, укорочение жизни и ускоренное разрушение клеток. Благодаря адгезии активированных лейкоцитов к тромбоцитам происходит запуск цитокинового каскада, активируются как система гемостаза, так и воспалительный ответ [2,8]. Однако у женщин с тяжелой ПЭ в первом триместре гестации число тромбоцитов было достоверно больше в сравнении с другими группами. Согласно литературным данным на ранних сроках у беременных с ПЭ наблюдается повышение содержания тромбопоэтина, главного регулятора продукции тромбоцитов [8], поэтому у данной категории пациенток возможно увеличение содержания этих клеток в первом и начале второго триместра гестации, чем, вероятно, и объясняются результаты нашего исследования.

С первого триместра число лейкоцитов у пациенток 2 и 3 групп имело тенденцию к увеличению в сравнении с группой контроля. У женщин с умеренной ПЭ процент сегментоядерных нейтрофилов оказался больше, а моноцитов меньше аналогичных показателей в 1 группе. При беременности, осложнившейся тяжелой ПЭ, отмечен сдвиг лейкоцитарной формулы влево за счет повышения палочкоядерных нейтрофилов, зарегистрировано более низкое процентное содержание моноцитов и высокие цифры показателя СОЭ. Согласно данным литературы, ключевым моментом формирования ПЭ считается эндотелиальная дисфункция, которая является проявлением ССВО [2,8]. К компонентам, обеспечивающим формирование ССВО, относятся лейкоциты, эндотелий, тромбоциты, коагуляционный каскад, система комплемента, цитокины, адипоциты, гепатоциты. Согласно данным литературы, при ПЭ характерны количественные (гранулоцитоз, лимфопения и моноцитопения) и качественные (активация нейтрофилов, лимфо- и моноцитов) изменения клеток лейкоформулы [6,8]. Повышенное содержание нейтрофилов с первого триместра при ПЭ тяжелой степени, безусловно, свидетельствует о запуске ССВО уже на начальных этапах развития беременности.

Сравнительная оценка гематологических показателей беременных контрольной и клинической групп, $M \pm m$ [ДИ α 95 %].

	1 группа (74)	2 группа (50)	3 группа (3)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,05 \pm 0,05	4,01 \pm 0,05	4,18 \pm 0,15
Гемоглобин, г/л	124,00 \pm 1,40	121,25 \pm 1,71	122,33 \pm 4,26
Ретикулоциты, ‰	4,23 \pm 0,21	3,97 \pm 0,21	4,00 \pm 0,58
MCV, мкм ³ ,	88,30 \pm 0,64	88,83 \pm 0,92	88,50 \pm 1,04
MCH, пг	30,62 \pm 0,21	30,31 \pm 0,30	29,30 \pm 0,64
MCHC, г\дл	34,72 \pm 0,26	34,11 \pm 0,25	33,07 \pm 0,49

Анизоцитоз	0	0,028±0,028	0
Пойкилоцитоз	0	0,028±0,028	0
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	211,28±4,53	193,28±5,05 p ₁₋₂ =0,001	268,00±20,01 p ₁₋₃ =0,032; p ₂₋₃ =0,009
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	7,12±0,21	7,48±0,38	8,40±0,87
Эозинофилы, %	0,93±0,16	0,75±0,20	0,75±1,53
Палочкоядерные гранулоциты, %	2,05±0,11	2,14±0,14	4,67±1,45 p ₁₋₃ =0,013; p ₂₋₃ =0,030
Сегментоядерные гранулоциты, %	67,38±1,05	70,47±0,96 p ₁₋₂ =0,015	67,25±7,26
Лимфоциты, %	23,53±0,99	21,11±0,87	22,00±6,03
Моноциты, %	6,13±0,29	5,44±0,33 p ₁₋₂ =0,019	5,33±0,33
СОЭ, мм/ч	12,33±1,09	14,25±1,21	21,00±3,78 p ₁₋₃ =0,034
ИКУК, усл.ед.·10 ⁻³	928,48± 6,33	910,93±7,66 p ₁₋₂ =0,044	924,83±26,93
ЭЛФК, %	49,06±0,83	46,43±0,89 p ₁₋₂ =0,008	48,82±6,09
Сывороточное железо, мкмоль/л	18,72±1,04	16,70±1,15	14,50±1,80
Ферритин, мкг/л	28,72±3,69	29,61±3,89	20,42±6,67
ЭПО, мМЕ/мл	15,85±1,08	18,75±1,18 p ₁₋₂ =0,049	9,39±0,49 p ₁₋₃ =0,045; p ₂₋₃ =0,010
КАэпо	0,82±0,01	0,85±0,01 p ₁₋₂ =0,048	0,68±0,04 p ₁₋₃ =0,050; p ₂₋₃ =0,041

Примечание: использовался критерий Манна – Уитни; значимость различий при p≤0,05.

Проблема оценки гематологических показателей в последние годы приобретает несомненную научную ценность. Представляется, что при сравнительном благополучии отдельных гематологических показателей («в пределах нормы», «на нижней границе нормы»), неблагоприятные тенденции могут быть выявлены с помощью интегральных показателей состава периферической крови, для определения которых специально разработаны и изданы простые номограммы [7]. Они позволяют рассчитывать величины интегрального коэффициента ухудшения крови (ИКУК) и энтропии лейкоцитарной формулы крови (ЭЛФК) [6,7]. Суть ЭЛФК заключается в количественном выражении меры

перераспределения элементов в лейкоцитарной формуле по сравнению с нормативными параметрами. Положительный дрейф показателя свидетельствует о снижении функциональной активности различных форм лейкоцитов, что, безусловно, является негативным фактором. ИКУК дает интегральную оценку общего анализа крови и представляет собой среднюю геометрическую из коэффициентов, полученных по 10 показателям крови (содержание лейкоцитов, гемоглобина, эритроцитов, СОЭ, процентное содержание элементов лейкоцитарной формулы). Снижение ИКУК (от условного значения равного 1) свидетельствует об ухудшении морфологического состава крови [7].

В первом триместре гестации у женщин с умеренной ПЭ в сравнении с группой контроля выявлены более низкие цифры ИКУК и ЭЛФК. Согласно результатам изучения интегральных показателей крови у беременных с анемией [6], низкие величины интегральных показателей крови являются прогностически неблагоприятными в плане развития неблагоприятных исходов беременности. С целью выяснения значения колебаний данных параметров у беременных мы решили изучить корреляционные связи интегральных показателей периферической крови с частотой развития ПЭ у обследованных нами беременных: ИКУК ($r=-0,195$; $p=0,028$); ЭЛФК ($r=-0,237$; $p=0,007$). Таким образом, низкие величины интегральных показателей крови в первом триместре гестации являются прогностически неблагоприятными в плане развития ПЭ во время настоящей беременности. Аналогичные результаты исследования получены нами ранее при изучении интегральных показателей периферической крови у беременных с анемическим синдромом [6].

В первом триместре беременности среднегрупповые показатели обмена железа (ФС, СЖ) соответствовали гестационной норме (таблица), однако отмечена недостоверная тенденция к снижению запасов железа у женщин, течение беременности которых в дальнейшем осложнилось развитием тяжелой ПЭ.

Эритропоэтин является гормоном, стимулирующим эритропоэз. Кроме этого, ЭПО выполняет негемопоэтические функции, оказывая влияние на процессы апоптоза и пролиферации клеток эритропоэтинчувствительных тканей [1,4,10]. Патологические состояния в организме человека влияют на продукцию, содержание ЭПО, его влияние на рецепторный аппарат [1,3,5]. Нами изучены корреляционные связи ЭПО/КАэпо с показателями красной крови и обмена железа. Выявлены отрицательные корреляционные связи ЭПО с числом эритроцитов ($r=-0,290$; $p=0,000$), уровнем гемоглобина ($r=-0,427$; $p=0,000$), СЖ ($r=-0,206$; $p=0,008$), ФС ($r=-0,224$; $p=0,005$), и положительные – с процентным ($r=0,282$; $p=0,000$) ($r=0,212$; $p=0,000$) содержанием ретикулоцитов. КАэпо положительно коррелирует с количеством эритроцитов ($r=0,252$; $p=0,000$).

При изучении уровня ЭПО в первом триместре беременности установлено, что в 3 группе этот показатель был достоверно меньше, чем в 1 и 2 группах. У пациенток, течение беременности которых при дальнейшем течении осложнилось умеренной ПЭ, отмечена недостоверная тенденция к увеличению уровня ЭПО. КАэпо у беременных 2 группы оказался достоверно выше, чем в контрольной группе, однако, данный параметр в обеих группах оставался в пределах гестационной нормы. В группе женщин с тяжелой ПЭ КАэпо был ниже нормативного показателя и статистически значимо отличался от аналогичного показателя в 1 и 2 групп. Неадекватная продукция ЭПО (КАэпо менее 0,8) в первом триместре в группе контроля выявлена у 28,4 % беременной, при умеренной ПЭ – 50,0 %, при тяжелой ПЭ – 100 % (Хи квадрат Пирсона $p=0,005$; отношение правдоподобия $p=0,003$; линейно–линейная связь $p=0,002$).

Мы изучили корреляционные связи показателей адекватности продукции ЭПО в первом триместре с частотой развития ПЭ: показатель ЭПО имеет отрицательные корреляционные связи с частотой развития тяжелой ПЭ ($r=-0,194$; $p=0,028$) и положительные корреляционные связи с частотой развития умеренной ПЭ ($r=0,178$; $p=0,049$); КАэпо имеет отрицательные корреляционные связи с частотой развития тяжелой ПЭ ($r=-0,177$; $p=0,047$).

Таким образом, установлены корреляционные связи показателя ЭПО и КАэпо с частотой развития и тяжестью проявлений ПЭ, что свидетельствует о вероятном участии ЭПО в патогенезе развития этого акушерского осложнения.

Заключение. В настоящее время женщин с риском развития ПЭ выявляют на основании эпидемиологических, клинических и анамнестических факторов. Перспективными являются определение уровня ангиогенных факторов роста sFlt-1 и PlGF, оценка доплерометрических показателей в маточных артериях. До сих пор не существует полноценного клинического скринингового метода прогнозирования ПЭ на ранних сроках беременности. Целью всех скрининговых тестов должно быть выявление группы высокого риска и профилактическое лечение женщин данной группы (препараты кальция, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты) [2,3,9]. Согласно результатам нашего исследования интегральные показатели периферической крови (ИКУК, ЭЛФК), уровень ЭПО и коэффициент адекватности его продукции в первом триместре гестации следует рассматривать как вероятные предикторы развития ПЭ.

Список литературы

1. Захаров, Ю.М. Внепочечная продукция эритропоэтина и ее регуляция / Ю.М. Захаров // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2015. – Т. 101, № 11. – С. 1217-

1234.

2. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология [под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих]. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1024 с.
3. Медведев, Б.И. Значение эритропоэтина в патогенезе развития преэклампсии / Б.И. Медведев, Е.Г. Сундюкова, С.Л. Сашенков, Ю.М. Захаров // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 35-41.
4. Медведев, Б.И. Плацентарная экспрессия эритропоэтина при преэклампсии / Б.И. Медведев, Е.Г. Сундюкова, С.Л. Сашенков // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15, № 1. – С. 4-8.
5. Медведев, Б.И. Эритропоэтин сыворотки крови и его плацентарная экспрессия при беременности, осложнившейся преэклампсией / Б.И. Медведев, Е.Г. Сундюкова, С.Л. Сашенков // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 10. – С. 47-53.
6. Сундюкова, Е.Г. Анемия и беременность: оптимизация диагностики и лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Г. Сундюкова. – Челябинск, 2008. – 24 с.
7. Тихончук, В.С. Интегральные коэффициенты периферической крови и их применение в клинической практике / В.С. Тихончук, И.Б. Ушаков, В.Н. Карпов // Воен.-мед. журн. – 1992. – № 3. – С. 27.
8. Тромбогеморрагические осложнения акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей [под ред. А.Д. Макацария]. – Москва: ООО Мед. информ. агенство, 2011. – 1056 с.
9. Dolgushina V.F. Clinical prediction model PIERS for predicting adverse pregnancy outcomes in preeclampsia / V.F. Dolgushina, E.G. Syundyukova, V.S. Chulkov // Medicine: Selected Papers of the International Scientific School "Paradigma" (Summer-2015, Varna, Bulgaria) Compiling coeditors Dr. Sc., Prof. A.V. Berlov, Dr., Prof. T. Popov, Dr.h.c.mult., Ph.D. L.F. Chuprov. Yelm, WA: coll. of scient. art. USA, 2015. – P. 18-23.
10. Zamudio S., Wu Y., Ietta F., Rolfo A., Cross A., Wheeler T., Post M., Illsley N.P., Caniggia I. Human placental hypoxia-inducible factor-1alpha expression correlates with clinical outcomes in chronic hypoxia in vivo / S. Zamudio, Y. Wu, F. Ietta, A. Rolfo, A. Cross, T. Wheeler, M. Post, N.P. Illsley, I. Caniggia // Am J Pathol. – 2007. – Vol. 170, № 6. – P. 2171-2179.