

ПРОГНОЗ ОСЛОЖНЕНИЙ ГЕСТАЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»,
кафедра акушерства и гинекологии
Днепропетровский национальный университет имени Олеся Гончара,
кафедра статистики и теории вероятностей*

Цель — по результатам тестирования генов тромбофилии, уровня Д-димера, данных анамнеза дать прогноз развития заболевания, а именно, получить оценку вероятности развития акушерских и перинатальных осложнений у беременных с преэклампсией.

Полученные результаты позволяют выявить беременных с гипертензивными расстройствами, которые формируют группу риска развития акушерских и/или перинатальных осложнений с целью пересмотра тактики ведения и наблюдения при преэклампсии, срока пролонгирования беременности, коррекции медикаментозного лечения, «прицельной» диагностики состояния плода.

Ключевые слова: преэклампсия, беременность, прогноз, осложнения, тромбофилия, полиморфизм генов, группа риска.

T.A. Loskutova, K.V. Voronin, V.N. Turchin

PROGNOSIS OF PREGNANCY COMPLICATIONS IN WOMEN WITH PRE-ECLAMPSIA

The aim of the study was to estimate the likelihood of obstetric and perinatal complications in pregnant women with pre-eclampsia on the grounds of results of thrombophilia genes testing, level of D-dimer and data of anamnesis.

The obtained results allow identifying pregnant women with hypertensive disorders that form the risk group of obstetrical and / or perinatal complications. This allows to review the tactics and monitoring women with pre-eclampsia, the ability to prolong pregnancy, to calibrate the medication, “aiming” diagnose the condition of the fetus.

Key words: Preeclampsia, pregnancy, prognosis, complications, thrombophilia, gene polymorphism, risk group.

Гипертензивные расстройства наблюдаются у 2-8% беременных и остаются основной причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире [1,2]. Наиболее тяжелые осложнения при преэклампсии связаны с развитием эклампсии, HELLP-синдрома, преждевременной отслойки плаценты. Осложнениями преэклампсии (ПЭ) являются также прогрессирующая плацентарная недостаточность, дистресс плода, синдром задержки роста плода (ЗРП), а в тяжелых случаях – антенатальная гибель плода (АГП). Следует отметить, что не всегда наличие преэклампсии приводит к развитию осложнений, наблюдается относительно благоприятное течение заболевания. В связи с этим можно предположить существование факторов или их комбинаций, при которых возникают акушерские и перинатальные осложнения [4]. Такими факторами может быть полиморфизм генов системы гемостаза (фактора V Leiden, протромбина 20210 G→A, метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) 677 C→T), а синергизм их воздействия объясняет развитие акушерских осложнений и неблагоприятные исходы для матери и плода. По данным Макацария А.Д. (2003 г), тромбофилия того или иного генеза выявляется у 80% пациенток с тяжелым гестозом и гестозом средней степени тяжести, а наличие тромбофилических дефектов увеличивает риск развития осложнений при беременности в 3-8 раз [3]. В исследовании [9] установлено, что у беременных с тяжелой преэклампсией ассоциированной с тромбофилией риск начала преэклампсии до 28 недели гестации выше в 5,7 раза (95% CI 3,6-9,2), преждевременной отслойки плаценты – в 2,6 раза (95% CI 1,2-6,0), ДВС-синдрома – в 2,7 раза (95% CI 1,1-6,4), преждевременных родов – в 6,2 раза (95% CI 3,8-10,0), ЗРП – в 3,5 раза (95% CI 2,3-5,4), перинатальная смертность – в 1,7 раза (95% CI 1,5-2,2). Данные систематического обзора 79 работ показали повышенный риск развития преэклампсии тяжелой степени, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, ЗРП у носителей мутации фактора V Лейден, протромбина 20210 G→A [8]. В связи с этим важно уметь прогнозировать развитие осложнений. Цель исследования – по результатам тестирования генов тромбофилии, уровня Д-димера, данных анамнеза дать прогноз развития заболевания, а именно, получить оценку вероятности развития акушерских и перинатальных осложнений у беременных с преэклампсией.

Материал и методы

Выборка. Для реализации поставленной цели было обследовано 133 женщины с преэклампсией. Из них у 46 были диагностированы акушерские и/или перинатальные осложнения – группа 1. Группу сравнения (0) составили 87 беременных с преэклампсией, но без осложнений. В качестве акушерских и перинатальных осложнений гестации у беременных с ПЭ рассматривались: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – 4 (8,7±4,15%), эклампсия – 1 (2,17±2,15%), HELLP- синдром – 1 (2,17±2,15%), ЗРП – 23 (50,0±7,34%), АГП – 6 (13,04±4,97%), дистресс плода – 21 (45,65±7,34%). Гипертензивные расстройства при беременности были диагностированы в соответствии с клиническим протоколом МОЗ Украины № 676 [5]. В соответствии с данными этого протокола преэклампсия в зависимости от степени тяжести делится на легкую или гестационную артериальную гипертензию, преэклампсию средней и тяжелой степени. В группе 1 преэклампсия легкой степени диагностирована у 7 (15,22%) женщин, что достоверно меньше, чем в группе сравнения – 57 (65,52%, $p < 0,001$). В группе с акушерскими и/или перинатальными осложнениями преэклампсия средней или тяжелой степени наблюдалась у 39 (84,78%) женщин, что в 2,46 раза чаще, чем в группе сравнения – 30 (34,48%, $p < 0,001$).

С целью определения генных полиморфизмов, состояния системы гемостаза у всех беременных был произведен забор крови. Уровень Д-димера в плазме крови определяли на основании иммунотурбидиметрического анализа с помощью латекс-теста «Tina-quant a D-Dimer» (Roche Diagnostics, США) на

системе Roche/Hitachi Cobas с 6000.

Исследование генетических полиморфизмов проводилось аллельспецифической полимеразной цепной реакцией, с последующей детекцией методом электрофореза в 3% агарозном геле. Использовался комплект реагентов «SNP-экспресс» производства НПФ «Литех» (Россия) для определения полиморфизмов в геноме человека: 20210 G→A в гене протромбина, 1691 G→A в гене фактора V Leiden, 677 C→T метилентетрагидрофолатредуктазы.

Маркеры. В качестве таких факторов предложено рассматривать: уровень Д-димера, мутации гена протромбина (20210 G→A), фактора V Leiden (1691 G→A), MTHFR (677 C→T) и срок беременности при котором появились первые симптомы заболевания. Этот выбор основан на нижеперечисленных далее фактах.

Маркер – Д-димер. Уровень Д-димера в 1 группе (1,84±0,24 мг/мл) превышал в 1,74 раза ($p < 0,001$) показатель группы сравнения (1,06±0,07 мг/мл).

Маркер – мутация гена протромбина (20210 G→A). В группе беременных с ПЭ и осложнениями в сравнении с группой без осложнений ($p < 0,05$) частота носителей нормальных гомозигот 20210 GG снижена в 1,42 раза (67,39% против 95,4%, $p < 0,05$), количество носителей гетерозиготных форм GA увеличено в 4,73 раза (21,74% против 4,6%, $p < 0,05$).

Маркер – мутация в гене фактора V Leiden (1691 G→A). В группе беременных с ПЭ и осложнениями в сравнении с группой без осложнений ($p < 0,05$) в 1,62 раза снижена частота нормального генотипа GG в гене фактора V Leiden 1691 в 1 группе (56,523% против 91,95%), в 5,13 раза повышена частота генотипа GA (41,3% против 8,05%).

Маркер – мутация гена MTHFR 677 C→T. В группе беременных с ПЭ и осложнениями в сравнении с группой без осложнений ($p < 0,05$) в 1,5 раз снижена частота нормального генотипа CC (45,65% против 68,97%).

Маркер – срок беременности, при котором появились первые симптомы заболевания. Для женщин с осложнениями гестации при преэклампсии характерно более раннее начало заболевания (29,02±0,55 против 34,45±0,25 недели, $p < 0,001$).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере. Для вычислений использовали компьютерные программы Microsoft Excel 2010 и Graph Pad Prism 5 for Windows, методы аналитической и вариационной статистики. Выдвинутые гипотезы проверялись с использованием статистических критериев, уровень значимости 0,05 [6].

Результаты и обсуждение

Прогноз развития осложнений гестации у беременных с преэклампсией. Далее будем использовать обозначения: x_D – количество Д-димера, x_M – значение MTHFR, x_L – значение V Leiden, x_P – значение протромбина, x_G – значение срока гестации при котором появились первые симптомы заболевания. Значение x_L равно 1, если ген нормальный, равно 2, если ген гетерозиготный, и равно 3, если ген патологическая гомозигота; аналогично x_P и x_M – принимают значения 1, 2 и 3. Каждой беременной приписываем вектор факторов:

$x = (x_D, x_L, x_P, x_M, x_G)$ – результаты ее лабораторного обследования.

В модели зависимости вероятности развития осложнений при ПЭ от перечисленных ранее факторов будем исходить из того, что вероятность развития осложнений является функцией:

$$P(y) = P(x_D, x_L, x_P, x_M, x_G) = 1 / (1 + \exp\{-y\}) \quad (1)$$

от линейной комбинации:

$$y = a + b_D x_D + b_P x_P + b_L x_L + b_M x_M + b_G x_G \quad (2)$$

факторов x_D, x_L, x_P, x_M, x_G . Функцию (2) будем называть функцией риска, ее значение вычисленное по значениям x_D, x_L, x_P, x_M, x_G определяет частоту развития акушерских и/или перинатальных осложнений у беременных с ПЭ. Коэффициенты $a, b_D, b_P, b_L, b_M, b_G$ были оценены по выборке так, чтобы зависимость вероятности $P(y) = P(x_D, x_L, x_P, x_M, x_G)$ развития гипертензивных нару-

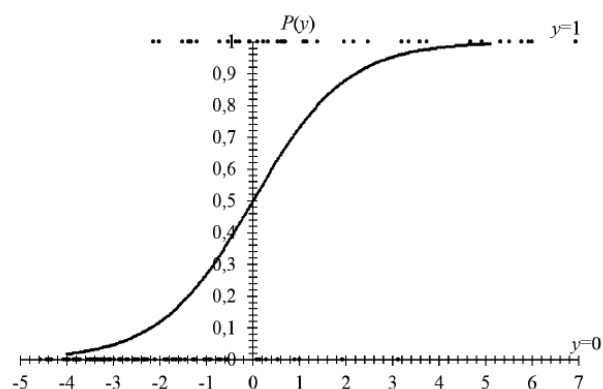


Рис. 1. График зависимости вероятности $P(y)$ развития акушерских и/или перинатальных осложнений от значения y функции риска (• - значения функции риска: на оси $y=0$ для беременных из группы 0, на оси $y=1$ для беременных из группы 1).

шений от линейной комбинации факторов (2) была наилучшей. Соответствующие оценки получены по методу максимального правдоподобия:

$$a=14,0, b_0=0,75, b_1=1,28, b_2=0,56, b_3=0,30, b_4=-0,57.$$

При этом функция риска принимает следующий вид:

$$y=14,0+0,75x_0+0,56x_1+1,28x_2+0,30x_3+0,57x_4 \quad (3)$$

Вероятность развития гипертензивных нарушений у беременной с вектором факторов $x=(x_0, x_1, x_2, x_3, x_4)$ равна:

$$P(y)=P(x_0, x_1, x_2, x_3, x_4)=1/(1+\exp\{-y\})=1/(1+\exp\{-(14,0+0,75x_0+0,56x_1+1,28x_2+0,30x_3+0,57x_4)\}). \quad (4)$$

График функции $P(y)=1/(1+\exp\{-y\})$ изображен на рис. 1. По оси абсцисс отложены значения y функции риска, по оси ординат — значения вероятностей $P(y)$ развития осложнений.

По зависимости (4) вероятности $P(y)$ развития гипертензивных нарушений от значения y функции риска можно оценить различные частотные характеристики, связанные с риском развития осложнений у беременных с ПЭ. В частности, можно определить значение y функции риска, превышение которого у беременной с вероятностью большей P относит ее в группу высокого риска развития гипертензивных нарушений. Например, для P равных 0,75; 0,80; 0,90 имеем соответственно $P(1,099)=0,75$; $P(1,386)=0,80$; $P(2,197)=0,90$. Если у беременной значение функции риска оказалось равным 1,099 (или больше), то с вероятностью не меньшей 0,75 она окажется в группе высо-

кого риска развития осложнений (в среднем на 100 беременных со значением функции риска 1,099 (или больше) не менее чем у 75 будут осложнения). Для беременной со значением функции риска 2,197 (или больше) вероятность оказаться в группе с прогнозируемым осложнением равна 0,90 (в среднем на 100 беременных со значением функции риска, превышающим 2,197, около 90 будут иметь осложнения при ПЭ).

О согласии прогнозируемого и фактического числа случаев развития гипертензивных нарушений при беременности. Выясним, насколько хорошо согласуется предложенная модель (4) зависимости вероятности развития гестационных осложнений у беременных с ПЭ от факторов x_0, x_1, x_2, x_3, x_4 . Для этого упорядочим значения функции риска всех беременных (группа 0 и группа 1) от меньших к большим и разобьем полученные значения на восемь, равных по численности частей — восьми-квантилей (см табл.). В первую восьми-квантиль вошла 1/8 часть беременных, значения функции риска у которых минимальны, во вторую восьми-квантиль следующая 1/8 часть беременных, с большим значением функций риска. В последнюю восьмую восьми-квантиль вошла оставшаяся 1/8 часть беременных (с максимальными значениями функции риска). Для каждой восьми-квантили подсчитаем фактическое и прогнозируемое число беременных с гестационными осложнениями при ПЭ, а также фактическое и прогнозируемое число беременных с течением ПЭ без развития осложнений (табл.).

Значение статистики Hosmer-Lemeshow [7] характеризующее уклонение между прогнозируемым и наблюдаемым числом беременных с ПЭ и акушерскими и/или перинатальными осложнениями и уклонение между прогнозируемым и наблюдаемым числом беременных с течением ПЭ без развития осложнений равно 5,37. Критическое значение статистики равно 12,59 ($p<0,05$), последнее свидетельствует о хорошем согласии модели с фактическими данными.

Примеры определения вероятности развития осложнения при преэклампсии.

Беременная Т, результаты обследования: значение Д-димера равно 1,14 мкг/мл, результаты генетического тестирования гена протромбина — 20210 GG — нормальная гомозигота, гена фактора V — 1691 GG — нормальная гомозигота, MTHFR 677CT — гетерозигота; появление симптомов ПЭ отмечено с 26 недель. Вектор факторов $(x_0, x_1, x_2, x_3, x_4)=(1,14; 1,1, 2,26)$; значение функции риска:

$$y=14,0+0,75 \cdot 1,14+0,56 \cdot 1+1,28 \cdot 1+0,30 \cdot 2,26=2,48$$

(см. равенство (3)). Согласно формуле (4) вероятность $P(y)$ развития акушерских и перинатальных осложнений при ПЭ у беременной Т равна:

Таблица 1. Фактическое и прогнозируемое количество осложнений у беременных с преэклампсией

Порядко- вый номер 8-квантиля	Диапазон изме- нения значений функции риска y	Диапазон изменения вероятности P(y)	Число беременных				Всего
			с осложнениями		без осложнений		
			фактиче- ское	прогнозиру- емое	фактиче- ское	прогнозиру- емое	
1	-5,588; -3,780	0,004; 0,022	0	0	17	17	17
2	-3,780; -3,098	0,022; 0,043	0	1	17	16	17
3	-3,098; -2,468	0,043; 0,078	0	1	17	16	17
4	-2,468; -1,643	0,078; 0,162	2	2	15	15	17
5	-1,643; -0,703	0,162; 0,331	7	4	10	13	17
6	-0,703; 0,540	0,331; 0,632	9	8	7	8	16
7	0,540; 3,135	0,632; 0,958	12	12	4	4	16
8	3,135; 10,840	0,958; 1,000	16	16	0	0	16

Оригинальные научные публикации

$$P(y)=1/(1+\exp\{-y\})=1/(1+\exp\{-2,48\})=0,92.$$

Фактический исход у беременной Т: преждевременные роды путем кесарева сечения в сроке 28 недель, ПЭ средней степени тяжести (без эффекта от лечения, прогрессирующее ухудшение состояния плода). ЗРП II степени, дистресс плода.

Беременная М, результаты обследования. Значение Д-димера равно 0,8 мкг/мл, результаты генетического тестирования гена протромбина – 20210 GG – нормальная гомозигота, гена фактора V – 1691 GG – нормальная гомозигота, MTHFR 677CC – нормальная гомозигота; появление симптомов ПЭ отмечено с 34 недель. Вектор факторов (x_D, x_L, x_P, x_M, x_G)=(1,14; 1,1,2,26); значение функции риска:

$$y=14,0+0,75\cdot 0,8+0,56\cdot 1+1,28\cdot 1+0,30\cdot 10,57\cdot 34=-3,78$$

(см. равенство (3)). Согласно формуле (4) вероятность P(y) развития акушерских и перинатальных осложнений при ПЭ у беременной М равна:

$$P(y)=1/(1+\exp\{-y\})=1/(1+\exp\{3,78\})=0,02.$$

Фактический исход у беременной М: естественные роды в сроке 38 недель, ПЭ легкой степени тяжести.

Выводы

1. Предложена модель зависимости частоты развития акушерских и перинатальных осложнений у беременных с гипертензивными расстройствами от значения Д-димера, наличия полиморфизмов гена протромбина 20210 G→A, фактора V Leiden 1691 G→A, метилентетрагидрофолатредуктазы 677 C→T, анамнеза заболевания. В модели учитывается совокупный вклад факторов на развитие осложнений гестации при ПЭ.

2. Предложенная модель дает возможность оценить частоту развития осложнений гестации при ПЭ у беременных.

3. Модель обладает хорошими прогностическими свойствами.

4. Полученные результаты позволяют выявить беременных с гипертензивными расстройствами, которые формируют группу риска развития акушерских и/или перинатальных осложнений (по результатам тестирования генов, уровню Д-димера, данных анамнеза заболевания) с целью пересмотра тактики ведения и наблюдения при ПЭ, «прицельной» диагностики состояния плода, срока пролонгирования беременности, коррекции медикаментозного лечения.

Литература

1. Айламазян, Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 272 с.
2. Зайнулина, М.С. Пути снижения материнской и перинатальной смертности при нарушениях системы гемостаза / Зайнулина М.С. // Мед. Академический журнал. – 2013. – Т.13, №1. – С. 73-82.
3. Макацария, А.Д. Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. – М.: Триада Х. – 2003. – 904 с.
4. Определение наследственной предрасположенности к некоторым частым заболеваниям при беременности. Генетическая карта репродуктивного здоровья: методические рекомендации / Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Глотов А.С. [и др.]; под ред. Баранова В.С. и Айламазяна Э.К. – СПб.: «Из-во Н-Л», 2009. – 68 с.
5. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги : Наказ від 31.12.2004 р. / Міністерство охорони здоров'я України. – К., 2004. – № 676.
6. Турчин, В.Н. Теория вероятности и математическая статистика. – Дн-ск: Изд-во ДНУ. – 2008. – 656 с.
7. Hosmer, D.W. Lemeshow S. Applied logistic regression. - New York: John Wiley & Jons, Inc. – 2000. – 376 p.
8. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study / Wu O., Robertson L., Twaddle S. [et al.] // Health. Technol. Assess. – 2006. – Vol. 10 (11). – P. 1-110.
9. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study / Mello G., Parretti E., Marozio L. // Hypertension. – 2005. – Vol. 46. – P. 1270-1274.

Поступила 13.05.2013 г.