

ВЫБОР СКРИНИНГОВОГО МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ GESTАЦИОННОЙ ЭНДОТЕЛИОПАТИИ

Коньков Дмитрий Геннадьевич

канд. мед.наук, доцент Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова,
г. Винница, Украина

E-mail: dkonkov69@mail.ru

Гестационная эндотелиопатия (ГЭ) — впервые возникший, во время беременности, дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов, с другой стороны [3]. Следствием данного патологического состояния являются нарушения тонуса сосудов, трансформации сосудов, изменения структуры и числа эндотелиоцитов, приобретение внутренней поверхности сосудистой стенки адгезивных свойств, увеличение её проницаемости для провоспалительных агентов, модуляции циркулирующих в крови тромбоцитов и гемостатических факторов по пути тромбообразования, что в итоге приводит к нарушению адекватности гемодинамического обеспечения беременности [2]. Клиническая манифестация данной патологии проявляется в виде плацентарной дисфункции, преэклампсии, преждевременных родах, задержке внутриутробного роста и развития плода и т. п. [2].

В настоящее время практически отсутствуют данные о совокупности изменений в различных системах гомеостаза, которые обладали бы достаточно высокой прогностической ценностью. В связи с этим перспективным направлением научных исследований, проводимых с целью поиска прогностических критериев развития ГЭ, а следовательно, и перинатальной патологии с ранних сроков гестации, является определение оптимального диагностического комплекса, составляющие компоненты которого отражали бы состояние основных систем, участвующих в гемодинамическом обеспечении беременности. Наиболее востребованными являются маркеры и их соотношения, определение которых возможно с использованием неинвазивных, в отношении беременности, методов [4].

Известные способы диагностики эндотелиопатии во время и вне беременности: ультразвуковой, биохимический, биомикро-скопии. Методики реализации этих способов достаточно громоздки, требуют значительных средств и дополнительной подготовки, не исключают субъективного элемента (при исследовании статичных эхо-характеристик сосудистой стенки), недостаточно точные и чувствительные (малый диапазон измерений при биомикроскопии конъюнктивы, ногтевого ложа), результаты зависят от условий измерений, которые трудно учесть (фактор Виллебранда, нитраты, нитриты, гомоцистеин,), требуют достаточно сложного технического обеспечения проведения измерений и обработки результатов (медицинское тепловидение), могут вызвать целый ряд различных реакций женщины на проведение самой процедуры диагностики [3]. Все это ограничивает возможности широкого использования этих способов, особенно среди беременных женщин.

Цель исследования — оценить диагностические возможности маркеров гестационной эндотелиопатии на этапе доклинической манифестации акушерской патологии.

Материалы и методы. Для решения поставленной цели были сформирована группа исследования, которая состояла из 254 беременных женщин. I подгруппу составили беременные без клинически манифестированной ГЭ (n= 146). В II подгруппу были включены пациентки с угрозой прерывания беременности (ретрохориальная или ретроплацентарная гематома) и патологией плацентации (n= 64). Срок беременности среди обследуемых составлял от 3 до 11 недель. Контрольную группу (III подгруппа) состояла из 44 здоровых небеременных женщин. Средний возраст обследуемых составлял $26,3 \pm 2,2$ года с индивидуальными колебаниями от 18 до 32 лет. Исследование проводилось на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии № 1 Винницкого национального медицинского университета (ВНМУ) в 2009—2011 гг.

Исследование соответствует принципам, изложенным в Хельсинской декларации (1989), пересмотренная версия Сеул (2008). Этическое разрешение на исследования было получено этическим комитетом ВНМУ, все обследуемые субъекты дали обоснованное письменное согласие на участие.

В качестве маркеров ГЭ использовали — определение микроальбуминурии (МАУ) (диагностические тест-полоски «Микроальбуфан», $<3,4$ мг/ммоль — отрицательный результат) [1], эндотелиальные антитела (ЭА) (антитела к кардиолипину Ig M, < 12 Ед/мл — отрицательный результат «Анти-кардиолипин (IgM) — ИФА», Германия), подсчёт десквамированных эндотелиоцитов (ДЕЦ) ($< 4,0 \cdot 10^5$ /л — отрицательный результат, методика Niadovec J. (1978)), содержание эндотелина 1 (ЭТ) (< 3 пг/мл — отрицательный результат «BIOMEDICA» Германия) и тромбомодулина (ТМ) (< 3 нг/мл — отрицательный результат «BIOMEDICA» Германия) в сыворотке, измерение эндотелийзависимой вазодилатации сосудов (ЭЗВД) ($> 15\%$ — отрицательный результат, методика Celermajer D.S. (1992)) [5].

Эффективность диагностической процедуры (степень информативности) определялась ее чувствительностью и специфичностью. Под чувствительностью, мы подразумевали вероятность истинно-положительного результата при достоверной ГЭ, а под специфичностью — вероятность истинно-отрицательного результата, при отсутствии ГЭ.

Для создания базы данных и статистической обработки полученных результатов использовалась компьютерная программа STATISTICA® for Windows, Release 6.0 компании StatSoft® Inc., США (2010). Достоверность различий параметрических данных оценивали по критерию Стьюдента. За достоверную принимали разность средних при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения. Согласно результатам проведенного исследования, установлено, что предложенные методики ранней диагностики ГЭ, в первом триместре беременности, имеют различные показатели относительно чувствительности, специфичности (табл. 1).

Таблица 1.

Значимость методов диагностики гестационной эндотелиопатии

Методы диагностики	Чувствительность, %	Специфичность, %
МАУ (n=254)	98,5	91,7
ЭА (n=48)	43,8	81,3
ДЭЦ (n=112)	86,9	75,0
ЭТ (n=132)	87,2	91,3
ТМ (n=84)	59,4	85,0
ЭЗВД (n=226)	97,0	91,4

Так, маркер локальной ГЭ (гломерулярно-капиллярный эндотелиоз) — МАУ отличался высокой чувствительностью (98,5 %) и специфичностью (91,7 %), при этом прогностическая ценность отрицательного результата теста составила — 100 %, хотя прогностическая ценность положительного результата теста находилась на уровне 59,8 %.

Достаточно показательным явились результаты ЭЗВД (чувствительность 97,0 %, специфичность 91,4 %). Показатели прогностической ценности отрицательного и положительного результатов теста были 100 % и 67,4 % соответственно.

При определении ДЭЦ в периферической крови чувствительность метода составила 86,9 %, специфичность 75, %. Прогностическая ценность полученных результатов составила для отрицательного — 85,7 % и для положительного — 61,9 %. Существенным недостатком данного метода является отсутствие дифференциальной диагностики патогенетической значимости циркулирующих эндотелиоцитов, что не дает полноценной картины состояния сосудистой стенки и не позволяет оценить риск возникновения осложнений. Определённая тенденция наблюдалась относительно определения ЭТ (чувствительность 87,2 %, специфичность 91,3 %) и ТМ (чувствительность 59,4 %, специфичность 85,0 %) в сыворотке крови. В основном, позитивные результаты встречались у беременных с манифестированной акушерской патологией. Особенно, приведенная динамика отмечалась нами среди пациенток с ретроплацентарными и ретрохориальными гематомами при использовании тестов по определению ТМ.

При определении антител к кардиолипину, чувствительность и специфичность соответственно составляли 43,8 % и 81,3 %. Возможно, такая низкая чувствительность, связана с отсутствием в группе исследования антифосфолипидного синдрома (критерий исключения).

Проведенное исследование позволило систематизировать результаты динамической оценки ведущих патогенетических механизмов развития ГЭ. Объективизация количественных параметров, характеризующих степень активации сосудистого эндотелия, регулирующих процессы ангио- и васкулогенеза, позволила обосновать предикторную значимость ряда тестов. Полученные в ходе исследования данные показали, что использование неинвазивного метода определения МАУ у беременных, в качестве скринингового, позволит достоверно диагностировать ГЭ и прогнозировать формирование акушерской патологии в дальнейшем. В качестве уточняющего теста, целесообразно проводить определение ЭЗВД, который позволяет адекватно верифицировать уже начальные нарушения сосудистого тонуса, когда ещё отсутствуют значимые нарушения гемодинамики и структуры сосудов. Тесты по определению ЭТ и ТМ возможно проводить для оценки прогрессии клинической манифестированной ГЭ и эффективности проводимой терапии.

Расчитанные с помощью неинвазивных тестов чувствительность, специфичность, ценность положительного и отрицательного результатов показали более высокую прогностическую и диагностическую значимость разработанных методов, что, несомненно, позволяет рекомендовать их для включения в диагностический комплекс обследования беременных групп высокого риска по перинатальной патологии.

Выводы

1. Использование комбинированных тестов по определению МАУ и ЭЗВД повышает диагностическую и прогностическую значимость определения ГЭ на доклиническом этапе манифестирования акушерской и перинатальной патологии.
2. Применение тестов по определению ЭТ и ТМ позволяют дифференцировать клинически-манифестированную ГЭ и оценить эффективность проводимой терапии.

Список литературы:

1. Деклараційний патент на корисну модель № 71862 АУкраїна, МПК G01N33/48. / Спосіб доклінічної діагностики гестаційної ендотеліопатії / Запорожан В.М., Галич С.Р. Коньков Д.Г. № U 201201377; Заявл. 09.02.2012; Опубл. 25.07.2012.
2. Коньков Д.Г. Эндотелиальная дисфункция в генезе невынашивания беременности / Д.Г. Коньков, О.О. Процепко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. — Симферополь. — 2009. — Т. 145. — Ч. II. — С. 157—160.
3. Эндотелий. Функция и дисфункция / [Лупинская З.А., Зарифьян А.Г., Гурович Т.Ц., Шлейфер С.Г]. — Бишкек: КРСУ, 2008. — 373 с.

4. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch et al. // *Lancet*.— 1992.— Vol. 285.— P. 1111—1115.
5. The pathophysiology of endothelial function in pregnancy and the usefulness of endothelial markers / L. Slavik, J. Prochazkova, M. Prochazka [et al.]// *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* — 2011. — Vol. 155. — P. 1—5.