

Ранняя преэклампсия и возможность пролонгирования беременности с точки зрения патогенетического подхода

Л. Д. Белоцерковцева^{1,2}, Л. В. Коваленко^{1*}, В. В. Панкратов², В. Н. Зинин²

¹ Сургутский государственный Университет ХМАО-Югры,
Россия, 628400, Ханты-Мансийский Автономный округ — Югра, г. Сургут, пр. Ленина, д. 1

² Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства,
Россия, 628415, Ханты-Мансийский Автономный округ — Югра, г. Сургут, ул. Губкина д. 1/2

Для цитирования: Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, В. В. Панкратов, В. Н. Зинин. Ранняя преэклампсия и возможность пролонгирования беременности с точки зрения патогенетического подхода. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (2): 37–44. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-2-37-44> [На русск. и англ.]

Резюме

Цель исследования. Оценка эффективности каскадной плазмофильтрации (КПФ) при коррекции показателей липидограммы и биохимических маркеров (sFlt-1, PIGF, sFlt-1/PIGF) у беременных с ранней преэклампсией.

Материалы и методы. Провели проспективное контролируемое исследование по применению 23 операций КПФ у 11 беременных с ранней преэклампсией в сроках гестации от 22 до 31 недели. Оценили динамику клинических проявлений преэклампсии (АД, суточный диурез, уровень протеинурии), а также лабораторных биохимических показателей (отношение P/C-ratio, липидограмма), гемостаза и тромбоэластометрического контроля (ROTEM). Кроме того, провели анализ влияния КПФ на уровень маркеров преэклампсии (sFlt-1, PIGF, sFlt-1/PIGF) как предикторов эндотелиальной агрессии. Оценку эффективности экстракорпоральной терапии проводили на основании сроков пролонгирования беременности.

Результаты. Включение КПФ в комплексную терапию ранней преэклампсии показало положительное влияние на показатели липидограммы в виде снижения холестерина и ЛПНП, что позволило уменьшить атерогенную агрессию на сосудистый эндотелий. Кроме того, на фоне проводимой экстракорпоральной терапии удалось снизить антиангиогенное влияние sFlt-1, что подтвердилось статистически значимым снижением соотношения sFlt-1/PIGF с 515 [347; 750] до 378 [285; 557], ($p=0,013$). Период пролонгирования беременности в основной группе (с КПФ) был более продолжительным и составил — 19 [5; 26] суток, а в группе сравнения (без КПФ) — 3 [1; 4] суток ($p<0,001$). Всех новорожденных выписали из стационара в удовлетворительном состоянии. В качестве дополнения в статье представили описание клинического наблюдения эффективного применения КПФ при ранней преэклампсии.

Заключение. Включение каскадной плазмофильтрации в комплексную терапию ранней преэклампсии с целью пролонгирования беременности заслуживает внимания.

Ключевые слова: ранняя преэклампсия; каскадная плазмофильтрация; растворимая fms-подобная тирозинкиназа; sFlt-1; эндотелиальный фактор роста; VEGF; липидограмма

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Проекта № 15.BRK.21.008 «Многоцентровая исследовательская биоресурсная коллекция «Репродуктивное здоровье человека» (соглашение № 075-15-2021-1058 от 28.09.2021), финансируемого Министерством науки и высшего образования РФ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathogenetic Approach to Early Preeclampsia and the Feasibility of Pregnancy Prolongation

Larisa D. Belotserkovtseva^{1,2}, Ludmila V. Kovalenko^{1*}, Valery V. Pankratov², Vadim N. Zinin²

¹ Surgut State University,
Lenin Str., Surgut 628400, Khanty-Mansiysk Autonomous District-Yugra, Russia

² Surgut District Clinical Center for Maternity and Childhood Protection,
1/2 Gubkin Str., Surgut 628415, Russia

Summary

Aim. To evaluate the efficacy of cascade plasma filtration (CPF) for the correction of lipid profile and biochemical markers (sFlt-1, PIGF, sFlt-1/PIGF) in pregnant women with early preeclampsia.

Materials and Methods. A prospective controlled study of 23 CPF procedures was conducted in 11 pregnant women with early preeclampsia at gestational ages 22 to 31 weeks. The evolution of clinical manifestations of preeclampsia (BP, urine output, and proteinuria), laboratory biochemical parameters (protein/creatinine ratio, lipid profile), blood coagulation tests, and thromboelastometry (ROTEM) were assessed. In addition, the effect of CPF on the level of preeclampsia markers (sFlt-1, PIGF, sFlt-1/PIGF-ratio) as predictors of endothelial ag-

Адрес для корреспонденции:

Людмила Васильевна Коваленко
E-mail: lvkhome@yandex.ru

Correspondence to:

Lyudmila V. Kovalenko
E-mail: lvkhome@yandex.ru

gression was analyzed. The efficacy of extracorporeal therapy was evaluated based on the duration of pregnancy prolongation.

Results. The use of CPF as an adjunct for the treatment of early preeclampsia had a positive effect on the lipid profile by reducing cholesterol and LDL, which helped to decrease atherogenic aggression on the vascular endothelium. In addition, the extracorporeal therapy promoted reduction of the anti-angiogenic effect of sFlt-1, which was confirmed by a significant decrease in the sFlt-1/PlGF ratio from 515 [347; 750] to 378 [285; 557] ($P=0.013$). The period of prolongation of pregnancy was longer in the main group (with CPF) and was 19 [5; 26] days, whereas in the comparison group (without CPF) it was 3 [1; 4] days ($P<0.001$). All newborns were discharged from the hospital in a stable condition. The paper is supplemented with a clinical observation of the effective use of CPF in early preeclampsia.

Conclusion. The use of cascade plasma filtration in the treatment of early preeclampsia to prolong pregnancy could be a promising approach.

Keywords: *early preeclampsia; cascade plasma filtration; soluble fms-like tyrosine kinase; sFlt-1; vascular endothelial growth factor; VEGF; lipid profile*

Funding. The study was supported by the «Multicenter Research Bioresource Collection «Human Reproductive Health» project 15 BRK.21.008 (Agreement 075-15-2021-1058 dated September 28, 2021), funded by the Ministry of Science and Higher Education of Russia.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Full text of the article in Eng. on www.reanimatology.com

Введение

Разработка эффективных способов терапии при ранней преэклампсии по-прежнему актуальна в акушерской практике. Несмотря на то, что наблюдение, эффективная диагностика и ранняя госпитализация позволили снизить материнскую заболеваемость и уровень смертности, преждевременные роды с экстремально низкой массой плодов приводят к постнатальным осложнениям и высоким экономическим затратам. Таким образом, на сегодняшний день данная проблема требует патогенетического подхода и современных инновационных решений.

В настоящее время механизм развития ранней преэклампсии связывают с нарушением процессов ремоделирования спиральных артерий и поверхностной инвазией цитотрофобласта в спиральные артерии, что приводит к развитию плацентарной ишемии и оксидативному стрессу. В дальнейшем измененная плацента продуцирует один или несколько агрессивных факторов (sFlt-1, плацентарный эндоглин и др.), разрушающих клетки эндотелия сосудов, что приводит к развитию синдрома эндотелиальной дисфункции. На этом фоне ухудшение почечного кровотока и снижение скорости клубочковой фильтрации ведет к увеличению продукции альдостерона и повышению чувствительности клубочков к ангиотензину. Все это ведет к развитию водно-секторальных нарушений, задержке натрия, а также к увеличению проницаемости клубочков для макромолекул, вследствие чего развиваются клинические симптомы преэклампсии (артериальная гипертензия, отеки и протеинурия) и органные нарушения [1, 2]. Еще в 2003 г. Maynard et al. продемонстрировали, что риск развития преэклампсии коррелирует с повышенным содержанием растворимой fms-подобной тирозинкиназы (sFlt-1) и сниженным — растворимого фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). В своих исследованиях авторы создали гибкую модель преэклампсии

путем вирусной трансфекции sFlt-1 беременным крысам, что впоследствии приводило к развитию артериальной гипертензии, протеинурии, антенатальной гибели плода и гломерулярному эндотелиозу [3]. Позже, в другом популяционном исследовании было продемонстрировано, что уровень sFlt-1 повышается за несколько недель до клинической манифестации заболевания (в среднем за 3–4 недели), что позволяет прогнозировать развитие преэклампсии [4].

Таким образом, в настоящее время теория эндотелиальной дисфункции в патогенезе преэклампсии не вызывает сомнений, а проведенные ранее научные исследования подтверждают актуальность предикционного подхода в решении данной проблемы [5–12]. В повседневную практику внедряются эффективные диагностические модели прогнозирования преэклампсии, а это дает возможность, как минимум, рассматривать превентивные методы профилактики и терапии данного осложнения беременности [13–17].

На основании убедительных доказательств того, что увеличение в крови содержания sFlt-1 является потенциально важным в патогенезе развития преэклампсии, была выдвинута гипотеза о том, что путем снижения концентрации в сыворотке sFlt-1 и других антиангиогенных факторов можно приостановить дальнейшее прогрессирование преэклампсии и пролонгировать беременность. В этой связи особого внимания заслуживает пилотное интернациональное исследование, проведенное в 2016 г. Авторы предложили снизить содержание sFlt-1 методом каскадной плазмофильтрации (DFPP — Double Filtration Plasmapheresis) с использованием отрицательно заряженных декстран-сульфат-целлюлозных колонок (PSDS, «Kaneka», Япония). Было выдвинуто предположение, что отрицательно заряженные колонки будут осаждать на себе положительно заряженные молекулы sFlt-1, что впоследствии снизит их агрессивное

антиангиогенное воздействие на эндотелий сосудов. Каскадная плазмофильтрация была проведена 11 пациенткам с ранней преэклампсией, диагностированной в период между 23 и 32 неделями беременности. Анализ материнских и неонатальных исходов проводился с группой сравнения, в которую вошли 22 беременные с ранней преэклампсией, не получавшие экстракорпоральную терапию. В процессе исследования авторы получили оптимистичные результаты, добившись снижения средней концентрации sFlt-1 на 18% (7–28%). Кроме того, на фоне каскадной плазмофильтрации было отмечено снижение показателя P/C-ratio (соотношение протеина и креатинина мочи) в среднем на 44%, что говорило об улучшении клубочковой фильтрации, а лабораторно — проявилось снижением уровня протеинурии. В конечном итоге у беременных в основной группе роды были отсрочены на 7–21 день, а в группе сравнения пролонгация составила в среднем 3 дня. Оптимистичными были и неонатальные исходы у новорожденных. Продолжительность ИВЛ была снижена с 11 дней в группе без экстракорпоральной терапии до 2 дней у беременных получавших аферезную терапию [18].

Продолжая рассматривать раннюю преэклампсию с патогенетической точки зрения, нельзя не остановиться на еще одном открытом пилотном исследовании, проведенном в Германии в 2018 г. Winkler K. et al. поставил под сомнение результаты ранее представленной научной работы [19]. Авторы исследования выдвинули предположение, что при ранней преэклампсии происходят клинически значимые изменения липидного профиля. Как известно, даже при физиологически протекающей беременности липидный профиль меняется на атерогенный фенотип с увеличением триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП). При этом преэклампсия вызывает более выраженные изменения липидного профиля [20–26]. Недавний метаанализ 24 исследований «случай-контроль» у 2720 женщин выявил, что высокий уровень триглицеридов коррелирует с тяжестью преэклампсии [27]. Этот вывод был расширен и подтвержден еще в пяти когортных исследованиях, в которых приняли участие 3147 женщин во втором триместре до начала преэклампсии. Было доказано, что гипертриглицеридемия предшествует началу преэклампсии и есть вероятность, что ее можно рассматривать с точки зрения прогнозирования данного осложнения беременности [28]. Кроме того, в одном из недавних исследований была предложена прогностическая модель, основанная на определении содержания сывороточного липопротеина

теина (а). Авторы доказали, что увеличение концентрации данного маркера $> 40,5$ мг/дл у беременных с умеренной преэклампсией является предиктором развития тяжелой преэклампсии, а концентрация сывороточного липопротеина (а) $> 52,5$ мг/дл является маркером тяжелой преэклампсии с высокой чувствительностью и специфичностью [29]. Обобщая результаты предыдущих работ, Winkler K. et al. (2018) предположил, что нарушенный метаболизм липопротеинов низкой плотности может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции и фетоплацентарных нарушений при ранней преэклампсии. Коррекция липидного профиля проводилась с использованием каскадной плазмофильтрации в режиме H.E.L.P. — афереза. Терапия проводилась у 6 беременных основной группы с ранней преэклампсией в сроке гестации 24–27 недель. В группе сравнения (срок гестации менее 28 недель) экстракорпоральная терапия не проводилась. Анализировались материнские и неонатальные исходы, динамика показателей липидограммы, а также уровень sFlt-1 и PlGF. Срок пролонгирования беременности в основной группе составил 15 дней, а в группе сравнения — 6,3 дня ($p=0,027$). Содержание триглицеридов, холестерина, ЛПНП и ЛПОНП в основной группе удалось снизить более чем на 40%. При этом авторы не выявили статистически значимого снижения sFlt-1 [19].

Таким образом, можно констатировать, что в настоящее время существует две основные концепции применения различных вариантов каскадной плазмофильтрации при ранней преэклампсии. Одна из них направлена на снижение антиангиогенного влияния sFlt-1 на сосудистый эндотелий, другая на коррекцию атерогенного профиля. Обе концепции имеют право на существование и доказывают эффективность экстракорпоральной терапии [18–20]. Однако, для более детального обсуждения представленной проблемы и обоснования практических рекомендаций необходимо проведение расширенных рандомизированных исследований.

Материал и методы

Провели сплошное проспективное сравнительное контролируемое исследование, в которое включили всех пациенток, поступивших за период с 01.12.2019 по 31.10.2020 в реанимационное отделение БУ ХМАО-Югры «Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства» с направленным диагнозом ранней преэклампсии ($n=28$). Критериями постановки диагноза ранней преэклампсии были: срок гестации от 22 до 31 недели, протеинурия $\geq 0,3$ г/л, артериальная гипертензия > 140 мм рт. ст. Диагноз уточняли определением биохимического маркера преэклампсии, а именно — соотно-

шения Sflt-1/PIGF > 85 пг/мл. Последнее позволило исключить диагноз ранней преэклампсии 6-ти пациенткам при Sflt-1/PIGF ≤ 85 пг/мл (1-я группа сравнения). Остальных 22 пациенток с Sflt-1/PIGF > 85 пг/мл рандомизировали на 2 группы методом «слепых конвертов»: 2-я группа сравнения ($n=11$) — получавшие только консервативную терапию без включения экстракорпоральных методов лечения; 3-я основная группа ($n=11$) — консервативную терапию которым дополняли применением каскадной плазмафильтрации (КПФ). Все операции КПФ проводили с письменного согласия пациенток, а также по решению консилиума и одобрения этического комитета. Экстракорпоральную терапию предлагали, как альтернативный метод в комплексной терапии преэклампсии, включая клинические наблюдения с отказом от досрочного оперативного родоразрешения.

КПФ проводили на аппарате «Plasauto Sigma» (Asahi, Япония). Весь цикл экстракорпоральной терапии состоял из 2 этапов. 1-й этап: разделение аутокрови на форменные элементы и аутоплазму с применением ТРЕ-колонки «Plasmaflo» (Asahi, Япония). 2-й этап: обработка выделенной аутоплазмы фильтрационной колонкой «Cascadeflo» EC-30W (Asahi, Япония). Объем обработанной аутоплазмы за курс лечения составил от 1000 до 8000 мл. Проводили от 1 до 4 операций КПФ за курс экстракорпоральной терапии: КПФ №1 — 5 беременных, КПФ №2 — 1 беременная, КПФ №3 — 4 беременные и КПФ №4 — 1 беременная. Интервал между операциями КПФ составил от 7 до 12 дней. Всего 11-ти пациенткам 3-й группы провели 23 сеанса КПФ. Пациенткам 2-й группы сравнения (без КПФ) в условиях ОАР проводили стандартную терапию согласно протоколу ведения беременных с преэклампсией. Акушерскую тактику и сроки родоразрешения определяли по динамике клинико-лабораторных проявлений преэклампсии и антенатального состояния плода. Беременным 3-й группы (основной) проводили клиническую оценку гемодинамических показателей, темпа диуреза, доплерографию и лабораторный контроль до и через 1,0–1,5 суток после проведения КПФ. Клинико-лабораторный контроль включал в себя определение уровня протеинурии, соотношения P/C-ratio (протеин/креатинин мочи), общего белка, альбумина, холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП (биохимический анализатор AU480 «Beckman Coulter», США). При оценке показателей гемостаза определяли содержание фибриногена, фактора Виллебранда (FW) и антитромбина — III (автоматический анализатор коагуляции крови CS-2000i «Sysmex», Япония). При этом FW рассматривали как относительный маркер синдрома эндотелиальной дисфункции. Параллельно системе гемостаза проводили контроль тромбоэластометрических показателей (ROTEM delta, «TEM Innovations», Германия): CT (clotting time — CT) EXTEM (оценка тромбоцитарного звена гемостаза) и максимальной плотности сгустка MCF (maximum clot firm-

ness — MCF) FIBTEM (оценка плазменного звена гемостаза). Содержание Fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) и плацентарного фактора роста (PIGF) до и после КПФ определяли методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа (Roche, Elecsys sFlt-1/PIGF «Cobas®»). Оценку эффективности проводимой терапии проводили на основании периода пролонгации беременности и сроков родоразрешения.

При статистической обработке использовали стандартный пакет программ прикладного статистического анализа Statistica v.10.0. Проверка числовых совокупностей методом Колмогорова–Смирнова показала отсутствие их соответствия принципу нормальности распределения во всех случаях, поэтому использовали непараметрические методы. Числовые множества представляли, как Me [Q1; Q3]. Удельный вес признака в общей структуре совокупности выражали в %. Сравнение средних величин в несвязанных выборках проводили методом Mann–Whitney, в связанных — методом Wilcoxon. Межгрупповое сравнение выраженного в % удельного веса признака осуществляли с использованием метода χ^2 . Связи между количественными показателями исследовали методом ранговой корреляции. Критерием статистической значимости установленных закономерностей считали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все беременные основной группы 3 и группы сравнения 2 имели клинико-лабораторные проявления преэклампсии (код МКБ: O13.0 и O14.0). Двум пациенткам 2-й группы выставили диагноз тяжелой преэклампсии в виде парциальной формы ELLP-синдрома, по поводу чего их родоразрешили в течение 8–12 часов от момента поступления в стационар. Все беременные с преэклампсией, которым на момент поступления в стационар провели доплерометрическое исследование плода ($n=20$), имели те или иные проявления хронической фетоплацентарной недостаточности (ХрФПН) и 75% из них ($n=15$) — синдром задержки роста плода (СЗРП). Кроме того, диагноз преэклампсии подтвердили высоким уровнем антиангиогенных маркеров (Sflt-1 и Sflt-1/PIGF). Сравнительный анализ лабораторных проявлений преэклампсии и результатов доплерометрии в группах сравнения представили в табл. 1, данные которой свидетельствуют о сопоставимости исходных данных в группах 2 и 3.

У 8 из 11 беременных с преэклампсией после проведенной КПФ № 1 отметили временную стабилизацию гемодинамических показателей, увеличение темпа диуреза, а также снижение протеинурии и соотношения P/C-ratio, что подтверждало улучшение клубочковой фильтрации. Особого внимания заслуживает анализ липидограммы у беременных с ранней преэклампсией. Практически все пациентки до

Таблица 1. Сравнительная оценка исходных показателей групп сравнения.

Показатели	Значения показателей в группах			<i>p</i> (п. п. 1 и 2 — метод Mann–Whitney; п. 3 — метод χ^2)		
	1-я, <i>n</i> =6	2-я, <i>n</i> =11	3-я, <i>n</i> =11	1–2	1–3	2–3
1. Возраст и срок гестации <i>Me</i> [Q1; Q3]						
Возраст (лет)	24,5 [23; 29]	30 [23; 35]	34 [24; 35]	0,25	0,31	0,34
Срок гестации (недель)	31 [28; 31]	30 [28; 31]	29 [23; 30]	0,09	0,22	0,23
2. Лабораторные показатели <i>Me</i> [Q1; Q3]						
Протеинурия, г/л	0,29 [0,25; 0,72]	2,1 [0,48; 4,77]	1,3 [0,58; 1,72]	0,02	0,06	0,11
P/C-ration	3,0 [2,5; 4,1]	43,5 [12,9; 105,0]	23,9 [14,9; 51,8]	0,03	0,04	0,21
Sflt-1, pg/ml	2169 [1892; 5496]	13264 [6887; 15747]	16069 [10316; 16462]	0,0001	0,0002	0,18
PIGF pg/ml	224 [109; 371]	19 [16; 34]	17 [16; 24]	0,02	0,02	0,15
Sflt-1/PIGF	13 [7; 43]	397 [332; 776]	693 [401; 971]	0,0002	0,0001	0,07
3. Результаты доплерометрии						
ГДН 1 ст, <i>n</i> (%)	—	5 (45,4)	6 (54,5)	—	—	0,71
ГДН 2 ст, <i>n</i> (%)	—	3 (27,3)	3 (27,3)	—	—	0,23
ГДН 3 ст, <i>n</i> (%)	—	1 (9,0)	2 (18,2)	—	—	0,33
СЗРП 1 ст, <i>n</i> (%)	—	4 (36,4)	5 (45,4)	—	—	0,54
СЗРП 2 ст, <i>n</i> (%)	—	2 (18,2)	3 (27,3)	—	—	0,45
СЗРП 3 ст, <i>n</i> (%)	—	1 (9,0)	—	—	—	—

начала терапии имели атерогенный вариант липидного профиля в виде повышенного содержания холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП. После проведенной КПФ отметили уменьшение всех анализируемых показателей липидограммы. При этом статистически значимое снижение получено по холестерину и ЛПНП, что подтверждает высокую эффективность липопротеинового афереза при коррекции атерогенного профиля. Также внимания заслуживает анализ показателей гемостаза и ROTEM — контроля. На момент начала терапии все беременные с ранней преэклампсией имели высокое содержание фактора Виллебранда (FW), который расценивали как относительный маркер тяжести синдрома эндотелиальной дисфункции. Кроме того, в настоящее время многие авторы рассматривают сниженное содержание — III (AT-III) как значимый и независимый критерий тяжести преэклампсии, а снижение активности AT-III у женщин с гипертензивными нарушениями при беременности до уровня нижней границы нормы может служить предиктором развития ранней преэклампсии [30, 31]. Исходно низких значений AT-III (менее 70%) не выявили. При этом на фоне проводимой КПФ отметили статистически значимое снижение AT-III, что можно объяснить экстракорпоральными потерями. По этой причине в 2-х клинических случаях из 23-х при снижении AT-III менее 70% вводили концентрат AT-III в дозе 500–1000 МЕ. Оценивая влияние КПФ на свертывающую систему крови можно сделать вывод, что на фоне проводимой экстракорпоральной терапии гемостатический потенциал, по динамике показателей гемостаза и тромбоэластеметрии, снижается. Статистически значимое снижение получено по содержанию фибриногена, FW, AT-III, а также — показателя максимальной плотности сгустка MCF FIBTEM

(ROTEM). Кроме того, более ранние наши наблюдения показали, что при проведении КПФ в объеме 40–80% ОЦП имеет место потеря белковых фракций, и в первую очередь альбумина. В связи с этим после каждой проведенной операции КПФ вводили альбумин 20% — 100–200 мл. Представленные результаты можно расценивать двояко. С одной стороны, имеет место влияние экстракорпорального контура (потеря белковых фракций, дилуционный эффект, остаточный эффект гепарина). С другой стороны, нельзя исключить так называемый «аферезный компонент», поскольку технология проведения операции КПФ на аппарате «Plasauto Sigma» подразумевает сброс («дренаж») аутоплазмы с целью пролонгирования работы фильтрационной колонки «Cascadeflo». В среднем за одну процедуру КПФ проводили сброс («дренаж») аутоплазмы в объеме 150–300 мл, а это можно расценивать как малообъемный плазмаферез. Анализ динамики Sflt-1 и PIGF выявил хоть и незначительный, но положительный эффект проводимой КПФ. Лишь в 5 случаях из 23 операций КПФ имело место увеличение Sflt-1 после экстракорпоральной терапии. Данный факт расценивали как дополнительный критерий к досрочному оперативному родоразрешению. Тем не менее, получили статистически значимое снижение соотношения Sflt-1/PIGF с 515 [347; 750] пг/мл до 378 [285; 557] пг/мл ($p=0,013$). Динамику лабораторных показателей на фоне проводимой КПФ представили в табл. 2.

Оценку эффективности проводимой экстракорпоральной терапии проводили также на основании сравнительного анализа периода пролонгирования беременности. Всех беременных родоразрешили путем кесарева сечения ввиду клинко-лабораторного ухудшения течения преэклампсии. В двух случаях показания дополнили проявлениями субкомпенсирован-

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей на фоне КПФ, Ме [Q1; Q3].

Показатели	До КПФ (n=11)	После КПФ (n=11)	p-Wilcoxon
Холестерин, ммоль/л	6,18 [5,4; 6,7]	3,87 [3,2; 5,1]	0,001
Триглицериды, ммоль/л	2,77 [2,3; 3,25]	2,48 [2,1; 3,1]	0,36
ЛПНП, ммоль/л	3,98 [2,6; 4,4]	2,65 [2,0; 3,2]	0,002
ЛПОНП, ммоль/л	1,34 [1,0; 1,6]	1,13 [0,9; 1,4]	0,24
Протеинурия, г/л	1,3 [0,5; 1,7]	0,54 [0,4; 1,3]	0,66
P/C-ratio	23,9 [14,9; 51,8]	18,7 [12,6; 46,7]	0,75
Общий белок, г/л	55 [50; 57]	50 [47; 54]	0,04
Альбумин, г/л	31 [28; 35]	31 [29; 33]	0,75
Фибриноген, г/л	3,4 [2,8; 4,1]	2,78 [2,6; 3,2]	0,001
FW, %	251 [202; 283]	195 [171; 213]	0,001
Антитромбин-III (%)	84 [73; 95]	77 [70; 90]	0,007
СТ EXTEM, сек	60 [55; 67]	62 [58; 72]	0,13
MCF FIBTEM, мм	20 [18; 21]	14 [11; 16]	0,001
Sflt-1, pg/ml	10798 [7984; 16069]	8947 [6652; 12817]	0,21
PIGF, pg/ml	19 [15–27]	21 [16; 27]	0,23
Sflt-1/PIGF	515 [347–750]	378 [285; 557]	0,013

Таблица 3. Исходы беременностей после каскадной плазмофильтрации.

Пациент	Срок гестации на момент начала терапии (недель, дней)	Sflt-1/PIGF*		Объем КПФ, мл (кол-во КПФ)	Срок гестации на момент родов (недель, дней)	Срок пролонгации (суток)
		До КПФ	После КПФ			
A	30 недель и 4 дня	293	208	1000 (№ 1)	34 недели и 2 дня	26
B		971	405	3000 (№ 3)	26 недель и 1 день	21
C	31 неделя и 1 день	693	871	1200 (№ 1)	31 неделя и 6 дней	5
D	23 недели и 6 дней	347	251	3000 (№ 3)	27 недель и 6 дней	28
E	28 недель и 2 дня	1482	1409	1500 (№ 1)	28 недель и 5 дней	3
F	27 недель	750	268	2500 (№ 2)	29 недель и 5 дней	19
G	22 недели и 4 дня	401	291	4500 (№ 3)	28 недель	38
H	28 недель и 2 дня	569	913	1800 (№ 1)	28 недель и 6 дней	4
I	27 недель и 2 дня	998	352	8000 (№ 4)	30 недель	19
K	27 недель и 4 дня	154	285	1500 (№ 1)	28 недель и 1 день	4
L	25 недель и 3 дня	443	236	6000 (№ 3)	28 недель и 1 день	19

Примечание. * — динамика Sflt-1/PIGF от исходного значения на момент начала терапии до минимального значения за весь курс КПФ.

ной фетоплацентарной недостаточности. Период пролонгирования беременности в основной группе был больше и составил — 19 [5; 26] суток, а в группе сравнения — 3 [1; 4] суток ($p < 0,001$). Всех новорожденных выписали из стационара в удовлетворительном состоянии. Исходы беременностей, динамика биохимических маркеров преэклампсии (Sflt-1/PIGF) и основные параметры экстракорпоральной терапии представили в таблице 3. Достижение более низкого соотношения Sflt-1/PIGF после операций КПФ сопровождалось увеличением периода пролонгации беременности ($r = -0,61$; $p = 0,02$). Установили также прямую и статистически значимую связь между числом операций КПФ и длительностью периода пролонгации беременности ($r = 0,61$; $p = 0,01$). Все это свидетельствует об эффективности проведения КПФ для пролонгирования беременности при ранней преэклампсии.

Клиническое наблюдение применения КПФ при ранней преэклампсии

В заключение представленного материала приводим описание клинического наблюдения пролонгирования ранней преэклампсии, где

пациентке было проведено 4 операции КПФ. Беременная В., 33 лет поступила в ОАР БУ ХМАО-Югры «Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства» 04.08.2020г. с диагнозом: 2-я беременность в сроке гестации 27 недель. Преэклампсия средней степени тяжести. Ягодичное предлежание плода. ХрФПН (ГДН 1А ст, СЗРП 1 ст). Артериальная гипертензия 2 ст, риск 2. До госпитализации в течение недели проходила стационарное лечение преэклампсии в условиях ОПБ г. Нефтеюганск (допегид, нифедипин, магнизиальная терапия), без эффекта. Сохранялась артериальная гипертензия до 150–160 мм рт. ст., отеки с нарастанием. В анамнезе роды в 2018г в доношенном сроке (вес плода — 2700 г). При поступлении жалобы на головную боль, выраженные отеки (+++) и артериальную гипертензию до 140/80–150/90 мм рт. ст. При лабораторном обследовании протеинурия в разовой порции — 0,35 г/л (суточная потеря белка — 1,5 г/л), АЛТ — 68 ед, АСТ — 66 ед, общий белок — 57 г/л. Остальные биохимические показатели без изменений, гемостаз соответствует сроку гестации. По результатам липидограммы выраженные атерогенные изменения в виде увеличения холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП. Коэффициент ате-

Таблица 4. Динамика показателей липидограммы и маркеров преэклампсии на фоне КПФ.

Показатели	Значения показателей в различные сроки гестации (недель, дней)							
	27 неделя, 2 дня		27 неделя, 6 дней		28 неделя, 3 дня		29 неделя, 1 день	
	КПФ №1	КПФ №2	КПФ №1	КПФ №2	КПФ №3	КПФ №4	КПФ №3	КПФ №4
	до	после	до	после	до	после	до	после
Холестерин, ммоль/л	6,6	3,7	—	3,31	—	3,04	—	2,78
Триглицериды, ммоль/л	2,47	2,36	—	1,91	—	1,88	—	2,1
ЛПНП, ммоль/л	4,47	2,62	—	2,09	—	2,01	—	2,29
ЛПОНП, ммоль/л	1,12	1,07	—	0,87	—	0,84	—	0,95
sFlt-1, пг/мл	16462	14529	11546	9625	11016	10809	12683	12817
PlGF, пг/мл	16,49	28,5	21,23	27,3	19,7	21,6	25,4	29,86
sFlt-1/PlGF	998	509	543	352	559	500	495	429

рогенности — 3,68 (норма 2,0–3,0). Провели контроль маркеров преэклампсии: sFlt-1 — 16462 пг/мл, PlGF — 16,49 пг/мл и sFlt-1/PlGF — 998. На фоне проводимой терапии (гипотензивная терапия, магнелиевая терапия) в условиях ОАР в течение 2 суток — без положительной динамики. Сохранялась артериальная гипертензия, протеинурия с нарастанием выраженности. Учитывая акушерскую ситуацию, ХрФПН, а также отсутствие эффекта от проводимой терапии, после завершения курса профилактики синдрома дыхательных расстройств плода (дексаметазон — 24 мг) пациентке предложили досрочное оперативное родоразрешение в сроке гестации 27 недель + 2 дня, от которого она отказалась. С целью пролонгирования беременности и как дополнение к комплексной терапии преэклампсии провели 4 операции КПФ. Всего за весь курс экстракорпоральной терапии обработали 8000 мл аутоплазмы (по 2000 мл за одну КПФ). Динамику показателей липидограммы и маркеров преэклампсии представили в табл. 4.

Досрочное оперативное родоразрешение провели 25.08.20г в сроке гестации 30 недель ввиду отсутствия эффекта от проводимой терапии (стойкая артериальная гипертензия на фоне

3-х гипотензивных препаратов, СПБ (суточная потеря белка) — 0,41–1,5 г/л) и ухудшения доплерометрических показателей (ХрФПН: ГДН 3 ст., СЗРП 2 ст.). Родился плод женского пола массой 800 г, по шкале Апгар 6–7 баллов. Пребывание новорожденной в ОРИТН (отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных) составило 39 суток, в ОПННД (отделение патологии новорожденных и недоношенных детей) — 43 суток (всего в стационаре — 82 суток), выписана в удовлетворительном состоянии. Таким образом, период пролонгирования беременности составил 19 суток от момента начала экстракорпоральной терапии.

Закключение

Включение каскадной плазмофильтрации в комплексную терапию ранней преэклампсии с целью пролонгирования беременности заслуживает внимания.

КПФ эффективно корректировала липидный профиль (холестерин, триглицериды, ЛПНП и ЛПОНП).

Включение КПФ в комплексную терапию ранней преэклампсии снижало sFlt-1 и sFlt-1/PlGF и позволило пролонгировать беременность в основной группе наблюдения на 19 [5; 26] суток.

Литература

1. Tkachenko O., Shchekochikhin D., Schrier R.W. Hormones and hemodynamics in pregnancy. *Int J Endocrinol Metab.* 2014; 12 (2): e14098. DOI: 10.5812/ijem.14098.
2. Turpin C.A., Sakyi S.A., Owiredu W.K.B.A., Ephraim R.K.D., Anto E.O. Association between adverse pregnancy outcome and imbalance in angiogenic regulators and oxidative stress biomarkers in gestational hypertension and preeclampsia. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2015; 15: 189. DOI: 10.1186/s12884-015-0624-y.
3. Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J., Lim K.H., Li J., Mondal S., Libermann T.A., Morgan J.P., Selke F.W., Stillman R.E., Epstein F.H., Sukhatme V.P., Karumanchi S.A. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003; 111 (5): 649–658. DOI: 10.1172/JCI17189.
4. Levine R.J., Maynard S.E., Qian C., Lim K.H., England L.J., Yu K.F., Schisterman E.F., Thadhani R., Sachs B.P., Epstein F.H., Sibai B.M., Sukhatme V.P., Karumanchi S.A. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004; 350: 672–683. DOI: 10.1056/NEJMoa031884.
5. Heydarian M., McCaggrey T., Florea L., Yang Z., Ross M.M., Zhou W., Maynard S.E. Novel splice variants of sFlt-1 are upregulated in preeclampsia. *Placenta.* 2009; 30 (3): 250–255. DOI: 10.1016/j.placenta.2008.12.010.
6. Sela S., Itin A., Natanson-Yaron S., Greenfield C., Goldman-Wohl D., Yagel S., Keshet E. A novel human-specific soluble vascular endothelial growth factor receptor-1: cell type-specific splicing and implications to vascular endothelial growth factor homeostasis and preeclampsia. *Circ Res.* 2008; 102 (12): 1566–1574. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.171504.
7. Souders C.A., Maynard S.E., Yan J., Wang Y., Boatright N.K., Sedan J., Balyozian D., Cheslock P.S., Molrine D.C., Simas T.A.M. Circulating levels of sFlt-1 splice variants as predictive markers for the development of preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2015; 16 (6): 12436–12453. DOI: 10.3390/ijms160612436.
8. Thomas C.P., Andrews J.L., Raikwar N.S., Kelley E.A., Herse F., Dechend R., Golos T.G., Liu K.Z. A recently evolved novel trophoblast-enriched secreted form of fms-like tyrosine kinase-1 variant is up-regulated in hypoxia and preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (7): 2524–2530. DOI: 10.1210/jc.2009-0017.
9. Whitehead C.L., Palmer K.R., Nilsson U., Gao Y., Saglam B., Lappas M., Tong S. Placental expression of a novel primate-specific splice variant of sFlt-1 is upregulated in pregnancies complicated by severe early onset preeclampsia. *BJOG.* 2011; 118 (10): 1268–1271. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.02962.x.
10. Jebbink J., Keijser R., Veenboer G., van der Post J., Ris-Stalpers C., Afink G. Expression of placental FLT-1 transcript variants relates to both gestational hypertensive disease and fetal growth. *Hypertension.* 2011; 58 (1): 70–76. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164079.
11. Palmer K.R., Kaitu'u-Lino T., Cannon P., Tuohy L., De Silva M.S., Varas-Godoy M., Acuna S., Galaz J., Tong S., Illanes S.E. Maternal plasma concentrations of the placental specific sFlt-1 variant, sFlt-1 e15a, in fetal growth restriction and preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 30 (6): 635–639. DOI: 10.1080/14767058.2016.1182975.
12. Palmer K.R., Kaitu'u-Lino T., Hastie R., Hannan N.J., Ye L., Binder N., Cannon P., Tuohy L., Johns T.G., Shub A., Tong S. Placental-specific sFlt-1 e15a protein is increased in preeclampsia, antagonizes vascular endothelial growth factor signaling, and has antiangiogenic activity. *Hypertension.* 2015; 66 (6): 1251–1259. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05883.

13. Verlohren S., Herratz I., Lapaire O., Schlembach D., Moertl M., Zeisler H., Calda P., Holzgreve W., Galindo A., Engels T., Denk B., Stepan H. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206 (1): 58.e1-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.07.037.
14. Stepan H., Herratz I., Schlembach D., Verlohren S., Brennecke S., Chantaine E., Klein E., Lapaire O., Llubra E., Ramoni A., Vatish M., Wertaschnigg D., Galindo A. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 45 (3): 241–246. DOI: 10.1002/uog.14799.
15. Серов В.Н., Кан Н.Е., Тотонник В.Л. Прогностическое значение отношения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 к плацентарному фактору роста у беременных с преэклампсией. *Акушерство и гинекология.* 2016; 6: 5–10. DOI: 10.18565/aig.2016.6.5-10 [Sеров В.Н., Кан Н.Е., Тотонник В.Л. Prognostic value of the ratio of soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor in pregnant women with preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology / Akusherstvo i Ginekologiya.* 2016; 6: 5–10. DOI: 10.18565/aig.2016.6.5-10].
16. Холин А.М., Муминова К.Т., Балашов И.С., Ходжаева З.С., Боровиков П.И., Иванец Т.Ю., Гус А.И. Прогнозирование преэклампсии в 1-м триместре беременности: валидация алгоритмов скрининга на российской популяции. *Акушерство и гинекология.* 2017; 8: 74–84. DOI: 10.18565/aig.2017.8.74-84.
17. Ходжаева З.С., Холин А.М., Шувалова М.П., Иванец Т.Ю., Демуря С.А., Таличкина И.В. Российская модель оценки эффективности теста на преэклампсию sFlt-1/PlGF. *Акушерство и гинекология.* 2019; 2: 52–58. DOI: 10.18565/aig.2019.2.52-58.
18. Thadhani R., Hagmann H., Schaarschmidt W., Roth B., Cingoz T., Ananth Karumanchi S., Wenger J., Lucchesi K.J., Tamez H., Lindner T., Fridman A., Thome U., Kribs A., Danner M., Hamacher S., Mallmann P., Stepan H., Benzing T. Removal of soluble Fms-like tyrosine kinase-1 by dextran sulfate apheresis in preeclampsia. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27 (3): 903–913. DOI: 10.1681/ASN.2015020157.
19. Winkler K., Contini C., König B., Krumrey B., Pütz G., Zschiedrich S., Pecks U., Stavropoulou D., Prömpeler H., Kunze M., Markfeld-Erol F. Treatment of very preterm preeclampsia via heparin-mediated extracorporeal LDL-precipitation (H.E.L.P.) apheresis: The Freiburg preeclampsia H.E.L.P.-Apheresis study. *Pregnancy Hypertens.* 2018; 12: 136–143. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.04.007.
20. Wang Y., Walli A.K., Schulze A., Blessing F., Fraunberger P., Thaler C., Seidel D., Hasbargen U. Heparin-mediated extracorporeal low density lipoprotein precipitation as a possible therapeutic approach in preeclampsia. *Transfus Apher Sci.* 2006; 35 (2): 103–110. DOI: 10.1016/j.transci.2006.05.010.
21. Sattar N., Bendoric A., Berry C., Shepherd J., Greer I.A., Packard C.J. Lipoprotein subfraction concentrations in preeclampsia: pathogenic parallels to atherosclerosis. *Obstet. Gynecol.* 1997; 89 (3): 403–408. DOI: 10.1016/S0029-7844 (96)00514-5.
22. Hubel C.A., Lyall E., Weissfeld L., Gandle R.E., Roberts J.M. Small low-density lipoproteins and vascular cell adhesion molecule-1 are increased in association with hyperlipidemia in preeclampsia. *Metabolism.* 1998; 47 (10): 1281–1288. DOI: 10.1016/s0026-0495 (98)90337-7.
23. Winkler K., Wetzka B., Hoffmann M.M., Friedrich I., Kinner W., Baumstark M.W., Zahradnik H.-P., Wieland H., März W. Triglyceride-rich lipoproteins are associated with hypertension in preeclampsia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88 (3): 1162–1166. DOI: 10.1210/jc.2002-021160.
24. Enquobahrie D.A., Williams M.A., Butler C.L., Frederick I.O., Miller R.S., Luthy D.A. Maternal Plasma Lipid Concentrations in Early Pregnancy and Risk of Preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2004; 17 (7): 574–581. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2004.03.666.
25. Sanches S.E., Williams M.A., Muy-Rivera M., Qiu C., Vadachkoria S., Bazul V.A. Case-Control Study of Oxidized Low Density Lipoproteins and Preeclampsia Risk. *Gynecol Endocrinol.* 2005; 21 (4): 193–199. DOI: 10.1080/09513590500154019.
26. Dallinga-Thie G.M., Kroon J., Boren J., Chapman M.J. Triglyceride-rich lipoproteins and remnants: targets for therapy? *Curr. Cardiol. Rep.* 2016; 18 (7): 67. DOI: 10.1007/s11886-016-0745-6.
27. Ray J.G., Diamond P., Singh G., Bell C.M. Brief overview of maternal triglycerides as a risk factor for pre-eclampsia. *BJOG.* 2006; 113 (4): 379–386. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.00889.x.
28. Gallos I.D., Sivakumar K., Kilby M.D., Coomarasamy A., Thangaratinam S., Vatish M. Pre-eclampsia is associated with, and preceded by, hypertriglyceridaemia: a meta-analysis. *BJOG.* 2013; 120 (11): 1321–1332. DOI: 10.1111/1471-0528.12375.
29. Konrad E., Güralp O., Shaalan W., Elzarkaa A.A., Moftah R., Aleman D., Malik E., Soliman A.A. Correlation of elevated Levels of lipoprotein (a), high-density lipoprotein and low-density lipoprotein with severity of preeclampsia: a prospective longitudinal study. *J Obstet Gynaecol.* 2020; 40 (1): 53–58. DOI: 10.1080/01443615.2019.1603214.
30. Матковский А.А., Александров И.В., Беломестнов С.Р., Быков А.С., Жилин А.В., Куликов А.В. Уровень антитромбина III у женщин с гипертензивными расстройствами во время беременности. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2017; 1 (69): УДК 616-089.1: 618.3: 616.16.
31. Пылаева Н.Ю., Шифман Е.М., Пономарева Е.Г., Османова Э.С. Антитромбин III — эволюция от антикоагулянта к маркеру тяжелых форм преэклампсии. *Анестезиология и реаниматология.* 2020; (6): 57–62. DOI: 10.17116/anaesthesiology202006157.

Поступила 14.06.2021

Принята 25.10.2021