ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. В.И.РАЗУМОВСКОГО
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ

На правах рукописи

ГРИГОРЬЕВА НАТАЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ В АКТИВНОМ И ПОЗДНЕМ РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент Т.Н.Глухова

Саратов
2020

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ. Преэклампсия (ПЭ) - одно из распространенных и тяжелых осложнений беременности. По данным ВОЗ, материнская смертность, связанная с гипертензивными расстройствами, в 2014 году занимала 2 место в структуре материнской смертности, составляя 14% [148]. При ПЭ значительно возрастает риск и перинатальной заболеваемости и смертности в связи с тяжестью патологии, необходимостью досрочного родоразрешения и соответственно рождением недоношенного ребенка [1, 54, 91, 145, 146].

Актуальность изучения проблем прогнозирования, ранней диагностики, совершенствования принципов лечения ПЭ обусловлена также влиянием перенесенной ПЭ на здоровье женщины после завершения беременности в виде формирования хронической артериальной гипертензии, хронической патологии почек [5,173].

До настоящего момента единственным эффективным методом лечения беременных при преэклампсии является своевременное родоразрешение, поэтому актуальной задачей является установление предикторов развития преэклампсии с целью прогнозирования ее развития, а также правильной маршрутизации пациентки для уменьшения риска развития акушерских и перинатальных осложнений.

Одним из факторов риска развития преэклампсии является возраст беременной 40 лет и более [43,44,48,127]. Следует отметить, что существующие в настоящее время критерии оценки данных акушерского и соматического статуса беременных не адаптированы к возрасту пациенток, который может колебаться от 16-17 до 46-48 лет. В «Национальном руководстве по акушерству» (2018) и справочной литературе приводятся усредненные значения показателей периферической крови, коагуляционного гемостаза и фибринолиза, метаболического статуса, регионарного кровотока в маточно-плацентарном комплексе для беременных различных возрастных групп.

Как известно, на большинстве территорий страны в настоящее время отмечено возрастание доли беременных позднего репродуктивного возраста (35-45 лет) [37, 38,42,43]. Указанный факт делает очевидной необходимость установления закономерностей формирования функциональных и метаболических изменений в системе «мать-плацента-плод» в указанный возрастной период.

В связи с вышеизложенным актуальной проблемой акушерства в современных условиях является установление особенностей течения беременности у женщин активного (18-34 года) и позднего (35-45 лет) репродуктивного возраста. Необходимо проведение дифференцированной оценки состояния системы гемостаза, картины периферической крови, эндокринного и метаболического статусов у женщин активного и позднего репродуктивного возраста для своевременного выявления отклонений от физиологического течения беременности.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: повысить эффективность прогнозирования преэклампсии у пациенток активного и позднего репродуктивного возраста на основе мониторинга показателей функционального состояния эндотелия сосудов и тромбоцитарного звена системы гемостаза.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1.Изучить функциональное состояние эндотелия сосудов у беременных активного и позднего репродуктивного возраста при физиологическом течении беременности и при развитии преэклампсии, выявить предикторы развития преэклампсии на доклинической стадии патологии.

2. Установить особенности тромбоцитарного звена гемостаза у беременных активного и позднего репродуктивного возраста при физиологическом течении беременности и при развитии преэклампсии, выявить предикторы развития преэклампсии на доклинической стадии патологии.

3.Выявить особенности коагуляционного звена гемостаза у беременных активного и позднего репродуктивного возраста при физиологическом течении беременности и при развитии преэклампсии, установить на доклинической стадии патологии изменения, позволяющие прогнозировать развитие преэклампсии .

4. Исследовать уровень гормонов плаценты (плацентарного лактогена, прогестерона, эстриола) в крови у беременных активного и позднего репродуктивного возраста при физиологическом течении беременности и при развитии преэклампсии.

5. Выявить особенности белкового, липидного спектров крови, состояния процессов липопероксидации у беременных активного и позднего репродуктивного возраста в динамике физиологического течения гестации и при развитии преэклампсии.

6. Разработать и внедрить в практику клинические рекомендации по определению уровня маркеров эндотелиальной дисфункции в крови и показателей состояния тромбоцитарного звена гемостаза для прогнозирования развития преэклампсии у беременных активного и позднего репродуктивного возраста.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Предиктором развития преэклампсии после 34 недель беременности является наличие дисфункции эндотелия сосудов (снижение уровня метаболитов оксида азота, увеличения уровня эндотелина-1, тромбоспондина и молекул межклеточной адгезии-1 в крови) в 20-22 недели беременности, выраженные в большей степени у беременных позднего репродуктивного возраста.

2. Предикторами развития преэклампсии после 34 недель беременности являются уменьшение числа тромбоцитов, увеличение среднего объема тромбоцитов, показателя анизоцитоза тромбоцитов и доли

мегалотромбоцитов в 20-22 недели беременности, выраженные в большей степени у беременных позднего репродуктивного возраста.

3. Для доклинической стадии преэклампсии характерны гиперкоагуляционные сдвиги в системе гемостаза, выраженные в большей степени у беременных позднего репродуктивного возраста, а также нарушения регионарного кровотока в системе мать – плацента-плод.

4. В 20-22 недели беременности при ее физиологическом течении и при развитии преэклампсии не выявлено различий уровня плацентарного лактогена, прогестерона, эстриола, показателей белкового и липидного спектров крови, указанные показатели не информативны для прогнозирования развития преэклампсии после 34 недель беременности.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые проведена оценка функционального состояния эндотелия сосудов у беременных активного и позднего репродуктивного возраста при физиологическом течении беременности и при развитии преэклампсии; в 20-22 недели беременности выявлены предикторы развития преэклампсии после 34 недель беременности.

Впервые изучено состояние тромбоцитарного звена системы гемостаза у беременных активного и позднего репродуктивного возраста при физиологическом течении беременности и при развитии преэклампсии, что позволило в 20-22 недели беременности прогнозировать развитие преэклампсии после 34 недель беременности.

Впервые проведена оценка липидного спектра крови, состояния процессов липопероксидации и активности антиоксидантной системы крови, содержания гормонов плаценты (плацентарного лактогена, прогестерона, эстриола) на протяжении 1, 2 и 3 триместра беременности у пациенток активного и позднего репродуктивного возраста при физиологическом течении беременности и при развитии преэклампсии.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Установлено, что резервом повышения эффективности прогнозирования развития преэклампсии после 34 недель беременности является определение в 20-22 недели беременности уровня метаболитов оксида азота, эндотелина -1, тромбоспондина, молекул межклеточной адгезии-1 в крови, а также показателей состояния тромбоцитарного звена системы гемостаза (числа тромбоцитов, их среднего объема, показателя анизоцитоза тромбоцитов, доли мегалотромбоцитов).

Выявление повышенного уровня эндотелина-1, тромбоспондина, молекул межклеточной адгезии-1, уменьшенного содержания метаболитов оксида азота в крови, изменений числа и функционального состояния тромбоцитов в 20-22 недели беременности позволит на доклинической стадии прогнозировать развитие преэклампсии после 34 недель беременности и рекомендовать беременной более частое консультирование в указанные сроки гестации - посещение врача акушера-гинеколога 1 раз в 4-5 дней, проведение углубленного обследования системы гемостаза, повторной фетометрии с допплерометрией кровотока, выявление микроальбуминурии. Врачу акушеру-гинекологу необходимо обеспечить правильную маршрутизацию таких пациенток для уменьшения риска развития акушерских и перинатальных осложнений - госпитализацию беременной в акушерский стационар 3-го уровня и своевременное родоразрешение.

ЛИЧНОЕ УЧАСТИЕ АВТОРА

Автор принимал непосредственное участие в планировании исследования, разработке его методических основ, анализе литературы. Автором проделаны исследования, статистическая обработка полученных данных и интерпретация результатов.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ И ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ ЕЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Материалы работы представлены на международной конференции «Современные наукоемкие технологии» (Израиль, 2014); XV Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2014); III Международной научно-практической конференции «Современная наука: теоретический и практический взгляд» (Уфа, 2014); Российской научно-практической конференции с международным участием «Качество жизни (здоровье)» в акушерстве, гинекологии и перинатологии» (Саратов, 2015); VIII Региональном научном форуме «Мать и дитя» (Сочи, 2015); Международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы медицины и биологии» (Дубай, 2015); Международной научной конференции «Практикующий врач» (Рим-Флоренция, 2015); Международной научной конференции «Современные проблемы науки и образования» (Москва, 2017); Международной научной конференции «Инновационные медицинские технологии» (Москва, 2017).

Результаты исследований используются в процессе обучения ординаторов на кафедре акушерства и гинекологии, студентов и ординаторов на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» МЗ РФ.

Получено удостоверение на рацпредложение «Способ оценки состояния процессов липопероксидации у первородящих позднего репродуктивного возраста по содержанию в крови диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и суммарного количества перекисей».

Результаты диссертационного исследования апробированы и используются при диспансерном наблюдении беременных в женской консультации ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области» и ГАУЗ «Энгельсский перинатальный центр» (г. Энгельс).

ПУБЛИКАЦИИ. По материалам диссертации опубликована 21 работа, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, а также глава в монографии «Цитокины, биологическая роль в развитии реакций адаптации и повреждения в условиях нормы и заболеваний различного генеза» (Саратов, 2016).

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ

Работа изложена на 127 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследований, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, состоящего из 66 отечественных и 108 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 32 таблицами.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ГЛАВА 1. МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ПРОЦЕССОВ ИНВАЗИИ ТРОФОБЛАСТА И ФОРМИРОВАНИЯ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА. ПАТОГЕНЕЗ ПРЕЭКЛАМПСИИ

1.1.Роль иммунологических механизмов в обеспечении процессов инвазии трофобласта, развитии преэклампсии и эклампсии

Имплантация эмбриона — сложный процесс, требующий взаимодействия между организмами матери и плода. Эмбрион для организма беременной является аналогом аллотрансплантанта, поскольку является носителем чужеродных (отцовских) антигенов. Имплантация и дальнейшее развитие беременности возможно потому, что материнская иммунная система остается толерантной к отцовским антигенам, клетки трофобласта не экспрессируют молекулы 1 и 2 классов главного комплекса гистосовместимости [50, 51, 61, 64,65,128].

Важную роль в иммунной защите плода играет наличие трофобластического, а затем плацентарного барьеров. Трофобласт окружен слоем аморфного фибриноидного вещества, состоящего из мукополисахаридов, препятствующих воздействию клеток иммунной системы матери на эмбрион [50, 167].

Ко времени имплантации бластоцисты, на 6-8 день после оплодотворения, эндометрий находится в стадии секреции, что обусловлено повышением уровня продуцируемых желтым телом прогестерона и пептидных гормонов. Отмечается выраженная васкуляризация эндометрия, усиливается секреторная активность желез эндометрия, возникает так называемое «окно имплантации», когда становится возможной инвазия эмбриона в стенку матки. Этот процесс обеспечивается экспрессией молекул адгезии: хемокинов, цитокинов, факторов роста и инвазивных протеаз [51,64,65, 80, 92, 167].

Регуляция репродуктивных процессов обеспечивается во многом локальными механизмами на уровне тканей фетоплацентарного комплекса, децидуальная оболочка инфильтрирована многочисленными популяциями клеток - продуцентов иммунологического ответа, контактирующих с клетками иммунной системы женщины [50, 100,102, 82,86,87].

Наиболее многочисленная популяция материнской иммунной системы – это естественные киллерные (NK) клетки, способные к проявлению цитотоксической и также регуляторной активности. NK-клетки продуцируют цитокины, хемокины, ферменты, факторы роста сосудов, плацентации и регуляции инвазии трофобласта [61, 129, 174, 164].

Процессы дифференцировки NK-клеток находятся под влиянием гормонов, наибольшее значение среди них имеют эстриол (E_3) и хориальный гонадотропин (ХГ), которые способны усиливать регуляторный и снижать цитотоксический потенциал NK-клеток [64, 65, 81,82,117].

Децидуальные NK-клетки - это лимфоциты, способствующие формированию иммунологической толерантности к аллоантигенам плода, новообразованию сосудов, плацентации и нормальному протеканию беременности [81,82,86, 87,164].

Исследованиями Н.Ю. Сотниковой [51] показано, что с самых ранних сроков гестации происходит резкое увеличение пула естественный киллеров. Неосложненное течение беременности характеризуется «физиологической иммуносупрессией» с резким снижением концентрации клеток CD^{16+} и CD^{25+} . Т-лимфоциты в децидуальной оболочке матки в основном представлены CD^{8+} (цитотоксическими Т-лимфоцитами), они составляют около 20% иммунокомпетентных клеток фетоплацентарного комплекса [81,82, 163].

Наиболее многочисленной популяцией иммунокомпетентных клеток плаценты являются мононуклеарные фагоциты, продуцирующие огромное количество цитокинов и ростовых факторов: TNFa, IFNγ, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TGFp и др. [15,48, 61, 64,65, 82, 89,95].

Большинство макрофагов в децидуальной ткани находится в неактивированном состоянии. Регуляция популяции макрофагов в маточно-плацентарном окружении обеспечивается колониестимулирующим фактором [167]. Макрофаги секретируют трансформирующий фактор роста (TGFβ), подавляющий синтез IL-1, IL-6, IL-8 и TNFa и обеспечивающий процессы неоангиогенеза, развитие эмбриона [47, 51, 82,95, 129,164,]

Установлено, что при беременности функциональное состояние децидуальных макрофагов существенно изменяется по сравнению с состоянием эндометриальных макрофагов вне беременности - значительно возрастает количество макрофагов, продуцирующих IFNγ и IL‑1β, одновременно снижается количество макрофагов, секретирующих IL‑6. Эти данные подтверждают гипотезу о необходимости усиленной продукции провоспалительный цитокинов для успеха имплантации [61, 147,167].

Популяция макрофагов подразделяется на M1- или M2-типы [167]. Макрофаги M1-типа секретируют ряд провоспалительных цитокинов. M2-макрофаги участвуют в процессах регенерации тканей и обеспечивают подавление воспалительных процессов [81,82 ,129].

По данным ряда авторов, при неосложненном течении гестации после имплантации эмбриона в децидуальной оболочке отмечено снижение количества макрофагов, продуцирующих IL-12, по отношению к их уровню в эндометрии до наступления беременности [47, 51,85, 89].

Цитокины, продуцируемые децидуальной оболочкой при наступлении беременности (IL-3. IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13), способствуют сдвигу иммунного ответа от Th 1 к Th2, т е в сторону доминирования факторов, обладающих иммуносупрессивной активностью[48,64,65, 75,111].

Одновременно происходит подавление синтеза провоспалительных цитокинов (IL -2, интерферона-γ, TNFα, IL -1) в зоне взаимодействия между вневорсинчатым трофобластом и клетками врожденного иммунитета беременной, локализованными в децидуальной оболочке [61, 86,87,111,163].

На различных стадиях развития беременности имеет место продукция цитокинов с различным механизмом действия. Так, для успешной имплантации бластоцисты необходима кратковременная воспалительная реакция в слизистой оболочке матки, что обеспечивается, в частности, действием IL–1β [75, 100, 111,82]. Дефицит продукции IL–1β в ранние сроки гестации может приводить к нарушению неоангиогенеза в плаценте и, как следствие, к прерыванию беременности. Интерлейкин 1β обеспечивает также пролиферацию клеток хориона, необходимых для плацентации [15, 47,48, 61].

В то же время пролонгация гестации возможна при сохранении низкого уровня интерлейкина–1, являющегося центральным медиатором воспалительных реакций, в крови матери, в децидуальной оболочке и плаценте [61,64].

TNF–α регулирует процессы мезенхимального ангиогенеза, что обеспечивает успешную инвазию клеток синцитиотрофобласта [167,168].

Для плацентации и созревания трофобласта необходимо также действие IL–2, продуцируемого лимфоцитами и макрофагами. В то же время высокий уровень IL–2 индуцирует усиление продукции других провоспалительных цитокинов и самопроизвольное прерывание беременности [64,65,163]

Важную роль в цитокиновом балансе матери играет IL-6, который стимулирует секрецию ХГ и пролактина, IL-6 необходим для процессов имплантации и ангиогенеза [147].

Одним из биологических эффектов высоких концентрация IL-6 является лютеолиз и прерывание беременности. В то же время при неосложненной гестации экспрессия гена мРНК IL-6 ингибируется высоким уровнем прогестерона, продуцируемого при беременности [163].

При прогрессировании физиологически протекающей беременности на фоне действия прогестерона в децидуальной ткани увеличивается продукция противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-10, IL-5, IL-9. IL-13, которые обеспечивают иммунологическую толерантность к антигенам плода [61,75, 86,87, 128,167].

В обеспечении успешной инвазии и плацентации велика роль 34kDa протеина - так называемого прогестерон-индуцированного блокирующего фактора. Под влиянием высоких концентраций прогестерона лимфоциты беременных вырабатывают данный протеин, обладающий иммуномодулирующим эффектом [167]. L. Szeraday с соавторами [160] обнаружили снижение экспрессии прогестерон-индуцированного блокирующего фактора лимфоцитами периферической крови у женщин с угрожающим абортом, в то время как при неосложненном течении гестации отмечался высокий уровень прогестерон-индуцированного блокирующего фактора.

В исследованиях ряда отечественных и зарубежных авторов показано, что при осложненном течении беременности выявляется повышение индуцибельного синтеза провоспалительных цитокинов и простагландинов в децидуальной оболочке и плаценте в результате активации плацентарных макрофагов, что приводит к индукции сократительной активности миометрия и преждевременному прерыванию беременности [47,50,51, 167].

Возможна активация макрофагов и под влиянием ряда эндогенных причин, таких, как воздействие цитокинов, гормонов или гипоксии, в частности, при развитии преэклампсии [129].

Индуцибельный синтез провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-8, TNFα) под воздействием инфекционных агентов или других стимулов приводит к торможению пролиферации и апоптозу клеток эндотелия, повышению гемостатического потенциала крови в децидуальной оболочке, тромбозам, плацентарной недостаточности [153].

J. A. Hill с соавторами было обнаружено, что IL-1 и TNFα задерживают развитие эмбриона на стадии морулы [102].

TRFβ подавляет образование простагландинов PgE_2 и $PgF_{2\alpha}$, являющихся мощными индукторами сокращения матки и прерывания беременности; IL -10 способен уменьшать экспрессию рецепторов простагландинов в эндо-и миометрии, оказывая тем самым влияние на биологическую активность простаноидов [80,125,159,167].

Секреторная активность клеток ворсинчатого хориона при физиологическом течении беременности характеризуется практически отсутствием интерферонов α и γ, высоким уровнем IL-6 и низким уровнем IL-1β и TNFα [111].

За счет цитокиновой регуляции при беременности осуществляется новообразование сосудов, происходит успешная инвазия трофобласта и формируется иммунологическая толерантность организма матери к аллоантигенам плода [47,51,61,167].

При изучении иммунологических сдвигов в периферической крови на ранних сроках нормальной беременности выявлено сокращение размера популяции CD3+CD4, продуцирующих Th1 цитокины - IFNγ, TNFα, IL2 с одновременным повышением абсолютного количества Т-лимфоцитов, в том числе за счет увеличения популяции CD3+CD8+ и Т-клеток с маркерами активации CD3+HLA-DR+. В то же время в периферической крови происходит сокращение абсолютного и относительного количества цитотоксических CD16+56+ клеток [48].

В процессе имплантации чрезвычайно важна роль так называемых белков, ассоциированных с беременностью, вырабатываемых трофобластом и плацентой. Это трофобластический β1-гликопротеин, альфа-фетопротеин и α2-гликопротеин.

Трофобластический β1-гликопротеин (ТБГ) выявляется в крови беременной на 6-7 день после имплантации эмбриона, уровень его прогрессивно нарастает до 36 недель гестации. ТБГ является иммуномодулятором, способствует через дифференцировку Т-лимфоцитов в функционально активные Т-регуляторные лимфоциты формированию иммунологической толерантности матери к антигенам плода [21, 61].

α-фетопротеин (АФП) – основной эмбриоспецифический белок, который секретируется печенью плода и является гликопротеином с мМ 70-75 кДа [22,135]. Доказаны иммуносупрессивные свойства АФП, кроме того, АФП активирует VEGF – фактор роста эндотелиальных клеток сосудов и соответственно ангиогенез в эндотелии, что является необходимым условием развития эмбриона [126].

α_2-гликопротеин синтезируется клетками печени, лимфоцитами и моноцитами, обладает иммуносупрессивными свойствами, способен блокировать рецепторы главного комплекса гистосовместимости [50,164, 67].

Таким образом, физиологическое течение беременности обеспечивается многокомпонентными сдвигами нервных, гормональных и гуморальных влияний в организме матери и плода, направленными на сохранение и развитие гестации в оптимальных условиях.

Одним из наиболее тяжелых осложнений беременности является преэклампсия.

В настоящее время доказано наличие генетически обусловленных факторов риска развития ПЭ, У пациенток с гипертензивными расстройствами, индуцированными беременностью, выявлены полиморфизмы генов провоспалительных цитокинов и факторов роста, генов главного комплекса гистосовместимости [58,112,114,150]. Отмечена также высокая частота генетических тромбофилических мутаций у беременных с преэклампсией [3, 57, 69, 150].

Пусковым моментом в развитии ПЭ является нарушение процессов плацентации, обусловленное генетической предрасположенностью, а также нарушениями иммунного статуса при беременности [16].

При воздействии материнских (генетических, метаболических) факторов трофобластом блокируется выработка проангиогенных факторов - сосудистого эндотелиального фактора роста и плацентарного фактора роста, определяющих неоангиогенез в плаценте и субплацентарной области матки, что ведет к неполноценной плацентации [3,58].

На начальном этапе имеет место поверхностная инвазия трофобласта в материнские спиральные артерии, которые вследствие этого сохраняют клетки мышечного слоя и реагируют спазмом в ответ на воздействие норадреналина и глюкокортикоидных гормонов, что сопровождается развитием плацентарной ишемии. Гипоперфузия и гипоксия ткани плаценты сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов и повреждением эндотелиальной выстилки сосудов с нарушением функции сосудистого эндотелия, развитием эндотелиальной дисфункции.

Вероятность развития преэклампсии повышается при таком генетически обусловленном состоянии, как гипергомоцистеинемия. Повышение уровня гомоцистеина в крови приводит к активации эндотелиальных клеток и соответственно является предпосылкой для развития тромбозов [69,150].

Гипергомоцистеинемия играет важную роль в повреждении и активации клеток сосудистого эндотелия, синтезе ими антиангиогенных факторов, способствует повышению адгезивно-агрегационной способности тромбоцитов и активации процессов тромбообразования, повышению коагуляционного потенциала крови, что в свою очередь ведет к ухудшению процессов микроциркуляции в тканях, в том числе в системе мать-плацента-плод [57,142].

Одним из механизмов нарушения инвазии клеток трофобласта в подлежащие сосуды матки является стимуляция под влиянием TNFα процесса апоптоза клеток трофобласта клетками моноцитарно-макрофагальной системы [69, 142, 156].

Патогенез преэклампсии связывают также с формированием системных иммуноаллергических реакций в ответ на проникновение антигенов плода в материнский кровоток. В многочисленных исследованиях при развитии тяжелой преэклампсии в крови пациенток был обнаружен высокий уровень антител к фосфолипидам [162]. При биопсии почек у погибших от тяжелой ПЭ пациенток практически всегда выявлялись иммунные комплексы [36].

При развитии иммунологического конфликта между организмом беременной и организмом плода происходит образование антител различных классов и образование комплексов антиген-антитело в крови с последующей их фиксацией на эндотелиальных клетках и базальной мембране сосудов, в частности, почек. В крови пациенток с тяжелой ПЭ выявлена высокая концентрация циркулирующих иммунных комплексов, которые обладают повреждающим действием на эндотелий и тромбоциты [74].

Способствовать аутосенсибилизации матери антигенами плода могут генетические факторы, обуславливающие неполноценную продукцию плацентой иммуносупрессирующих факторов [62,112, 114]. B. M. Sibai и соавторы в своем исследовании показали, что выявление полиморфизма гена провоспалительного цитокина TNFα указывает на генетическую предрасположенность к преэклампсии [153].

В значительном количестве в трофобласте синтезируется интерлейкин-2, препятствующий дифференцировке естественных киллеров; при этом создаются условия для реализации иммунного ответа организма женщины в ответ на антигены плода [104].

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (granulocyte-colonystimulating factor -GSF), также продуцируемый плацентой, обладает иммуномодулирующими свойствами; доказано, что при низком уровне GSF в крови беременной в 1 триместре беременность осложняется развитием преэклампсии, плацентарной недостаточности, задержки роста плода [121].

Установлено, что значимым фактором патогенеза преэклампсии является инфицирование в ранние сроки беременности. Острые и хронические воспалительные процессы гениталий сопровождаются выработкой медиаторов воспаления и повышением проницаемости маточно-плацентарного барьера, что облегчает проникновение антигенов плода в материнский кровоток и реализацию иммунного ответа.

В работе А.Э. Каспаровой с соавторами [26] убедительно показано, что на фоне урогенитальной инфекции, внутриутробного инфицирования плода развивается системный воспалительный ответ, а в дальнейшем прогрессируют плацентарные нарушения и развивается преэклампсия.

Воспалительный процесс в плаценте ведет к нарушению синтеза в ней гормонов (глюкокортикоидов, АКТГ) и цитокинов, являющихся регуляторами иммунного ответа (фактора некроза опухоли α, интерлейкинов 1,6, трансформирующего фактора роста β и других) [112, 156].

В многоцентровых рандомизированных исследованиях у беременных с ПЭ выявлен значительно более высокий уровень провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1, IL-6), чем при физиологической беременности, что свидетельствует об активации моноцитарно-макрофагальной системы плаценты на фоне антигенной стимуляции и повышении синтеза в ней указанных цитокинов, от которых во многом зависит развитие синдрома системного воспалительного ответа.

Прогрессирование спазма сосудов в организме беременной сопровождается редукцией почечного кровотока, развитием вторичного гиперальдостеронизма, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, развитием клинических проявлений преэклампсии.

1.2. Значение динамических изменений функционального состояния стенки сосудов, системы гемостаза и фибринолиза в физиологическом течении беременности и развитии преэклампсии

При физиологическом течении беременности активируются сосудисто-тромбоцитарное и коагуляционное звенья системы гемостаза, отмечается гиперфибриногенемия. Значительно увеличивается на протяжении беременности уровень в крови фибриногена [31,35,79]. Максимальная концентрация фибриногена в крови отмечается во время родов, к 10-14 дню после родов данный показатель возвращается к исходному уровню, имевшему место до беременности.

При наступлении беременности регистрируется снижение уровня антитромбина III, а также естественных антикоагулянтов -протеинов С и S, что также приводит к повышению коагуляционного потенциала крови. Одновременно отмечается активация II, V, VII, VIII, X факторов свертывания крови [30,53,101,166].

Физиологическое течение беременности сопровождается торможением процессов фибринолиза с восстановлением до исходного уровня в послеродовом периоде. С самых ранних сроков гестации отмечается повышение в крови содержания продуктов паракоагуляции - РКМФ и ПДФ [33,34,115].

Большинство исследователей считают, что уровень плазминогена во время беременности повышается [35,79]. С начала 1 периода родов повышается уровень фибриногена и продуктов паракоагуляции в крови, возрастает время фибринолиза, уменьшается протромбиновое время и АЧТВ, то есть значительно возрастает гемостатический потенциал крови [30,31,32,79].

При изучении состояния тромбоцитарного звена гемостаза при беременности выявлено снижение количества тромбоцитов, одновременно отмечается повышение адгезивности и агрегационных свойств тромбоцитов [31,32 ,122].

Важнейшая роль в регуляции состояния сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза принадлежит эндотелиальной выстилке сосудов [34,35,28,115]. Как известно, эндотелий обладает антиагрегантными и антикоагулянтными свойствами за счет простациклина, оксида азота, тромбомодулина и других субстанций [28,41].

Эндотелий обеспечивает вазоконстрикцию за счет образования эндотелина-1 и молекул межклеточной адгезии, вазодилатацию благодаря действию простациклина и оксида азота [41]. Уровень простациклина и оксида азота в крови на протяжении беременности прогрессивно нарастает [44].

Тромбоксан обладает свойствами вазоконстриктора и индуктора агрегации тромбоцитов. Установлено, что при физиологическом течении гестации уровень тромбоксана возрастает в значительно меньшей степени по сравнению с увеличением образования простациклина [28,30,166].

Эндотелин-1 синтезируется эндотелиоцитами и тромбоцитами, его уровень увеличивается с ранних сроков беременности, что может быть связано с процессом неоангиогенеза в субплацентарной области [35,115].

Для беременности даже при ее физиологическом течении характерно повреждение эндотелия, о чем свидетельствует повышение уровня фибронектина и тромбомодулина в крови [20].

Изменение продукции эндотелиальных факторов, начинающееся с момента имплантации плодного яйца, обеспечивает процессы неоангиогенеза в системе мать—хорион—эмбрион.

В I триместре беременности увеличивается концентрация оксида азота и простациклина; со II триместра беременности, - продукция факторов фактора Виллебранда, тромбоксана и эндотелин-1. С 16-18 недель беременности в крови беременных возрастает уровень тромбомодулина, фибронектина, что свидетельствует об изменении функционального состояния эндотелия в сосудах фетоплацентарного комплекса даже при физиологическом течении беременности [28,115,122].

Системное повреждение эндотелия сосудов, характерное для ПЭ, инициирует нарушения в сосудисто-тромбоцитарном и коагуляционном звеньях гемостаза [57, 70, 99, 150, 130, 171, 172].

В ряде работ показано наличие гиперпродукции тромбоксана A_2 и нарушение синтеза простациклина у беременных с преэклампсией [99, 150, 154].

Определенная роль в развитии преэклампсии отводится повышению уровня липопротеина А, обладающего тромбогенными свойствами и провоцирующего патологические изменения в эндотелии сосудов

[150].

Несомненное значение в нарушении регуляции процессов коагуляционного гемостаза и фибринолиза при преэклампсии принадлежит наследственным факторам. M.Nakabayashi , S.Yamamoto у пациенток с ранним началом ПЭ выявили полиморфизм гена тромбомодулина [130].

Вероятность развития ПЭ повышается и при гипергомоцистеинемии, для которой характерно повреждение и активация клеток эндотелия, нарушение синтеза в эндотелии и тромбоцитах веществ со свойствами дезагрегантов и вазодилататоров [57, 69, 172, 99, 70].

Гиперкоагуляционные сдвиги в системе гемостаза у беременной являются одной из причин нарушения процессов инвазии трофобласта и формирования маточно-плацентарного комплекса; приводят к активации процессов тромбообразования, ухудшению реологических свойств крови, процессов микроциркуляции в различных органах и тканях с последующим развитием полиорганной недостаточности.

1.3. Динамика гормональных изменений в организме матери в процессе физиологического течения беременности и их роль в формировании маточно-плацентарного комплекса

Одним из ведущих факторов физиологического течения беременности и родов являются адекватные сдвиги гормонального баланса, обеспечиваемые взаимосвязанным пермиссивным действием не только гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем, надпочечников, плаценты, но и практически всех гормонов, продуцируемых щитовидной, паращитовидной железами, поджелудочной железой, эндокринными клетками желудочно-кишечного тракта и т. д. В связи с этим очевидно, что динамическое взаимодействие столь многочисленных гормональных факторов в процессе развития беременности может чрезвычайно быстро изменяться при наличии локальной патологии в различных звеньях регуляции течения гестации - в нервной, эндокринной системах, внутренних органах, когда нарушаются процессы синтеза, секреции гормонов железами внутренней секреции, транспорт их с кровью, а также рецепция и тканевая конверсия.

Вышеизложенное делает очевидным и трудности в прогнозировании физиологического течения беременности и родов и риска развития преэклампсии.

При различных формах патологии беременности, будь то патология сердечно-сосудистой или дыхательной систем, воспалительные процессы различной локализации, эндокринопатии различного генеза, достаточно быстро развиваются нарушения гормональной регуляции системы «мать-плацента-плод».

Особенно важными являются возрастные сдвиги гормонального баланса у беременных позднего репродуктивного возраста, определяющие особенности метаболических и функциональных изменений у пациенток и, безусловно, влияющие на течение гестации и родов.

До настоящего момента отсутствуют систематизированные сведения о закономерностях изменений гормонального баланса у беременных различных возрастных групп в динамике гестации, их взаимосвязи с особенностями системных функциональных и метаболических изменений у беременных позднего репродуктивного возраста. Последнее позволило бы значительно расширить традиционные принципы оценки течения беременности и прогнозирования развития отклонений от ее физиологического течения.

Вышеизложенное определило целесообразность систематизации данных литературы о характере изменений динамических сдвигов гормонального баланса организма в различных триместрах гестации, их роли в физиологическом течении беременности и родов или возможности развития патологии.

1.3.1. Роль центрогенных влияний гипоталамо-гипофизарной системы в регуляции функций периферических эндокринных желез и обеспечении физиологического течения беременности

В соответствии с данными литературы гипоталамо-гипофизарная система играет исключительно важную роль в регуляции структуры и функции всех органов и систем в условиях нормы и патологии, физиологического или патологического течения беременности. Центрогенное влияние гипоталамо-гипофизарной системы на периферические эндокринные железы обеспечивается за счет продукции либеринов и статинов, тропных гормонов аденогипофизом, вазопрессина и окситоцина супраоптическим и паравентрикулярными ядрами гипоталамуса.

На протяжении беременности происходит увеличение массы аденогипофиза в 2-3 раза, в передней доле гипофиза появляются крупные ацидофильные клетки - так называемые «клетки беременности», что связывают со стимулирующим влиянием половых стероидных гормонов плаценты [6, 11, 123].

При наступлении беременности резко снижается образование ФСГ и ЛГ, повышается секреция пролактина, достигая максимума в конце гестации [40]. Одновременно повышается уровень АКТГ в крови как за счет активации клеток аденогипофиза, так и за счет его плацентарного аналога [10]. Выработка гипофизарного СТГ и ТТГ сохраняется на том же уровне, что и до беременности.

В задней доле гипофиза при неосложненном течении беременности усиливается синтез окситоцина, в последующем играющего важную роль в индукции родовой деятельности [40].

Следует отметить, что в изученной нами литературе отсутствуют работы, посвященные сравнительной оценке уровня гормонов гипоталамо-гипофизарной системы у беременных различных возрастных групп, что позволило бы дополнить существующие объективные критерии физиологического течения беременности у данного контингента беременных.

Большую роль в регуляции гомеостаза при беременности играет изменение секреции половых гормонов яичниками, а в дальнейшем плацентой. В ряде экспериментальных и клинических исследований показано, что при беременности наблюдается увеличение размеров яичников, усиление их кровоснабжения и соответственно функциональной активности. Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы играют важную роль в регуляции функции щитовидной железы. Благодаря наличию сходной структуры ХГ и ТТГ хорионический гонадотропин обладает ТТГ-подобным действием, в связи с этим уровень тиреоидных гормонов остается повышенным на протяжении всей беременности по сравнению с таковыми показателями до наступления гестации [40,93,97,123,138].

1.3.2. Гормоны фетоплацентарного комплекса и их роль в формировании физиологического течения беременности и родов

Гормональная активность плаценты играет важнейшее значение в обеспечении благоприятных условий для имплантации, формирования фетоплацентарного комплекса и индукции сократительной деятельности матки [6 ,63,120]. Децидуальная и фетальные оболочки синтезируют ряд гормонов, таких как хорионический гонадотропин, плацентарный лактоген, хорионический кортикотропин, АКТГ, прогестерон и эстрогены [11,93,110,123]. Известно, что гормональная активность плаценты не регулируется гипоталамусом и гипофизом.

Для успешного развития гестации наиболее велика роль хорионического гонадотропина (ХГ) и эстриола (E_3) [13, 50,75].

Хорионический гонадотропин - гликопротеид с мМ 40 кД, состоящий из двух субъединиц [13, 50]. Секретируемый бластоцистой перед имплантацией хорионический гонадотропин связывается с рецепторами ХГ, локализованными на мембранах клеток эндометрия, что способствует имплантации эмбриона. Помимо этого, доказано, что благодаря действию ХГ начинается процесс новообразования сосудов в эндометрии и формирования первичных ворсин плаценты. После инвазии продукция хорионического гонадотропина осуществляется трофобластом, концентрация ХГ достигает максимума к 10-11 неделе беременности, сохраняясь на определенном уровне до родов. Достаточный уровень ХГ, обеспечивающего переключение с Th-1 ответа на Th-2, способствует иммунологической толерантности организма матери по отношению к плоду [22, 67,64,120,123].

Биологическое действие хорионического гонадотропина заключается торможении циклической продукции гипофизарных гормонов - ФСГ и ЛГ, стимуляции желтого тела для обеспечения нарастающей на протяжении гестации продукции прогестерона, необходимого для развития децидуальной оболочки. Хорионический гонадотропин участвует в ароматизации андрогенов плодового происхождения, стимулирует образование эстрогенов в фетоплацентарном комплексе [61,67,88,75,64].

Хорионический гонадотропин принимает участие в продукции стероидов у плода, рецепторы к ХГ обнаружены в миометрии и спиральных артериях матки, ХГ имеет отношение к неоангиогенезу и регуляции сокращений матки. Рецепторы к хорионическому гонадотропину найдены и в щитовидной железе, под влиянием ХГ усиливается функциональная активность щитовидной железы [40,97,138].

В исследованиях С.В. Ширшева и соавторов (2017) показано, что на NK-клетках децидуальной ткани имеются рецепторы как для эстриола, так и для хорионического гонадотропина. Установлено, что хорионический гонадотропин и эстриол в концентрациях, соответствующих их уровню в крови на протяжении I триместра беременности, понижают уровень интерферона-γ [65].

Выраженными иммунодепрессивными свойствами обладают также плацентарный лактоген, глюкокортикоиды, прогестерон и эстрогены, которые в возрастающем количестве вырабатываются плацентой при беременности [50,40,61, 93,110].

Плацентарный лактоген- белок с молекулярной массой 21 кД, он имеет биологическое и иммунологическое сходство с гормоном роста передней доли гипофиза, синтезируется синцитиотрофобластом Плацентарный лактоген присутствует в крови беременной и в околоплодных водах, оказывая влияние на метаболизм матери и плода. Уровень плацентарного лактогена возрастает на протяжении гестации, гормон способствует поддержанию функции желтого тела, участвует в перестройке углеводного и липидного обменов при беременности [63, 61, 93,110].

В связи с разнообразием метаболических эффектов плацентарного лактогена в период гестации представляет значительный интерес сравнительная оценка уровня плацентарного лактогена в крови беременных различных возрастных групп.

Такие плацентарные гормоны, как хорионический тиротропин и хорионический адренокортикотропин, действуют паракринно, их биологические эффекты аналогичны их гипофизарным аналогам [9, 40,93, 63].

Плацентарный кортикотропин-рилизинг-гормон стимулирует образование АКТГ в организме плода, играет роль в индукции родовой деятельности [6, 9,120].

Пролактин преимущественно синтезируется в децидуальной оболочке и в передней доле гипофиза беременной, а также в гипофизе плода. Важнейшая роль пролактина состоит в становлении и регуляции процесса лактации, а также в синтезе сурфактанта в легких плода [40,63,110,120].

Релаксин, синтезируемый цитотрофобластом, снижает сократительную активность матки, увеличивает растяжимость тканей нижнего сегмента и шейки матки посредством активации коллагеназ, способствует значительному увеличению объема матки на протяжении беременности.

Чрезвычайно важная роль в обеспечении физиологического течения беременности и родов принадлежит эстрогенам. Как известно, эстрогены обеспечивают процессы пролиферации, неоангиогенеза, гиперплазию и гипертрофию мышечных клеток, увеличение синтеза РНК и белков актомиозинового комплекса, накопление АТФ и гликогена. Эстрогены контролируют уровень свободного кортизола в крови и влияние прогестерона на матку [6, 13, 14,110].

В 1 триместре беременности образование эстрогенов происходит в желтом теле яичников, в дальнейшем - в фетоплацентарной системе. Преобладающей фракцией эстрогенов при беременности является эстриол [40].

И.В Должикова и соавторы (2012) при изучении гормонального баланса при неосложненном течении гестации установили, что концентрация эстриола и эстрадиола в гомогенате ворсинчатого хориона прогрессивно возрастала в течение 1-го триместра беременности. Источником образования эстриола являются как надпочечники плода (90)%), так и надпочечники матери (10%) [13,93].

Рецепторы к эстрогенам имеются во всех органах репродуктивной системы женщин, а также в трофобласте и плаценте [6,93,110]. Эстрогены усиливают маточно-плацентарный кровоток посредством воздействия на эндотелиальные клетки и увеличению продукции оксида азота, эндотелиального фактора гиперполяризации и простациклина. Эстрогены стимулируют активность циклооксигеназы I и PGI_2-синтазы и соответственно повышают продукцию простациклина.

Эстрогены обеспечивают процесс ангиогенеза в маточно-плацентарном комплексе благодаря усилению образования ростовых факторов, а также различных интегринов [40,120].

Активация эстриолом образования сосудистого эпидермального фактора роста (VEGF) способствует новообразованию эмбриональной сосудистой системы [95].

Синергисты VEGF в отношении действия на ангиогенез - ангиопоэтин-1 и ангиопоэтин-2, выделенные из цитотрофобласта. Ангиопоэтин-1 и ангиопоэтин-2 также способствуют новообразованию сосудов в области ворсистого хориона кровеносных сосудов [123,170].

Под воздействием эстриола происходит усиление синтеза основного фактора роста фибробластов, способствующего пролиферации эндотелиоцитов [131], а также синтеза эпидермальных факторов роста, представителем которых является ТФР-β.

Трансформирующий фактор роста ТФР-β регулирует процессы деления клеток и процессы апоптоза [80].

Экспрессия инсулиноподобного фактора роста – ИПФР-I и ингибирование синтеза протеина, связывающего инсулиноподобный фактор роста, также определяется действием эстрогенов; ИПФР обеспечивает пролиферацию и дифференцировку клеток. Установлено, что эстрогены повышают активность процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях, одновременно снижая интенсивность процессов липопероксидации [123,124].

Эстрогены регулируют экспрессию рецепторов липопротеидов низкой плотности, что способствует утилизации ЛПНП (активируют цитохром Р450, обеспечивая процесс биосинтеза прогестерона в плаценте [93,120].

Фолликулогенез в яичниках плода также зависит от влияния эстрогенов, при снижении уровня эстриола в крови беременной происходит резкое уменьшение количества фолликулов, сокращение числа ворсинок на мембране фолликула, обеспечивающих поглощение питательного субстрата из окружающих клеток [63].

Благодаря воздействию эстрогенов на ренин-ангиотензиновую систему увеличивается реабсорбция ионов натрия и воды, в организме матери происходит увеличение объема циркулирующей плазмы и массы эритроцитов; эстрогены изменяют мембранный потенциал покоя и повышают сократимость матки [110,123].

Следует отметить, что до настоящего момента исследования по определению уровня эстрогенов и прогестерона в крови беременных не были систематизированы в соответствии с возрастом пациенток.

Важнейшим регулятором репродуктивной функции является прогестерон, рецепторы к которому имеются как на плазматической мембране клеток тканей-мишеней, так и внутри клетки [12,77,120].

Прогестерон имеет отношение к регуляции репродуктивного поведения человека; под его влиянием активируются ферменты, обеспечивающие лизис оболочки яйцеклетки (zona pellucida) [12,40,123].

Установлено, что при физиологическом течении гестации количество рецепторов прогестерона резко увеличивается. Во время беременности прогестерон обеспечивает иммуносупрессию, а также децидуальную трансформацию эндометрия, снижает возбудимость миометрия, регулирует обмен жировой ткани для обеспечения энергетических потребностей плода.

Важнейшим аспектом действия прогестерона является усиление продукции факторов роста. Прогестерон вместе с эстрадиолом стимулирует экспрессию мРНК сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), обеспечивающего пролиферацию эндотелиальных клеток и повышающего проницаемость сосудистой стенки; VEGF совместно с плацентарным фактором роста регулирует процессы дифференцировки, миграции и инвазии трофобласта [11, 14,63].

Под влиянием прогестерона в тканях репродуктивной системы возрастает продукция основного фактора роста фибробластов (оФРФ) - регулятора ангиогенеза и клеточной дифференцировки в плаценте [93].

Важное значение в формировании фетоплацентарного комплекса и процессах ангиогенеза имеют также эпидермальный фактор роста и гемопоэтический фактор роста [98,164,131,92,95].

Прогестерон способен подавлять сократимость миометрия посредством снижения концентрации внутриклеточного кальция за счет индукции секреции кальцитонина, а также ингибируя синтез простагландинов и окситоцина. Одновременно прогестерон стимулирует образование простагландин-15-дегидрогеназы. Graham J.D., Clarke C.L. показали, что при снижении уровня прогестерона в конце беременности активируется синтез простагландина F_2 и соответственно происходит индукция родовой деятельности [98].

Прогестерон обладает нейропротекторным действием [165]. Рецепторы к прогестерону выявлены в сосудах различного калибра; увеличение сердечного выброса при беременности обусловлено, в частности, возрастанием уровня прогестерона [93].

Прогестерон совместно с эстрогенами и пролактином участвует в подготовке молочных желез к лактации. При снижении уровня прогестерона значительно возрастает риск спонтанного аборта, развития плацентарной недостаточности и задержки роста плода [12,110,123].

В ранние сроки гестации прогестерон образуется желтым телом под воздействием хорионического гонадотропина и пролактина; начиная с конца 1 триместра основным местом синтеза прогестерона становится плацента [6,9,14,23].

Глюкокортикоиды, самым активным из которых является кортизол, участвуют в регуляции многих метаболических процессов – активируют глюкогенолиз и глюконеогенез, липолиз, обмен белков и увеличение пула свободных аминокислот. Под воздействием глюкокортикоидов активируется продукция хорионического гонадотропина, обеспечивается иммуносупрессия [9,10,120,123].

В образовании кортизола при беременности принимает участие как плацента, так и плод [10, 83]. Вне беременности регуляция синтеза осуществляется АКТГ; при беременности в регуляции биосинтеза кортизола принимают участие плацентарный адренокортикотропный гормон, эстрогены, а также оксид азота [6, 83,93,120].

Увеличение уровня кортизола в крови при беременности, необходимое для удовлетворения возросших метаболических потребностей организма, обусловлено повышением содержания транскортина. Кортизол контролирует транспорт глюкозы через плаценту, способствует развитию альвеолярного эпителия и секреции сурфактанта [6,120].

При значительном повышении содержания глюкокортикоидов в крови беременной замедляется рост плода, а также возможно развитие функциональных нарушений во взрослом возрасте – происходит так называемое эмбриональное программирование системных заболеваний. B.T.Alexander доказал, что внутриутробный хронический стресс сопровождается повышением уровня кортизола у детей во взрослом состоянии. Высокая секреция глюкокортикоидов в материнском организме в ответ на стресс приводит к угнетению пролиферации нейронов гиппокампа плода, к нарушению функционирования гиппокамп-гипоталамус-гипофиз–надпочечниковой системы. Снижается активность глюкокиназы, при участии системы инсулиноподобных факторов роста происходит модификация клеток поджелудочной железы плода, что повышает вероятность развития в дальнейшем диабета 2-го типа, ожирения и гипертензии [68].

В конце беременности концентрация кортизола в крови плода значительно возрастает. Индукция родовой деятельности как при срочных родах, так и при преждевременном прерывании беременности связана с высоким уровнем кортизола в крови плода и околоплодных водах [6,10,63,120].

Таким образом, влияние гормонов фетоплацентарного комплекса при наступлении беременности обеспечивает возникновение соответствующих изменений в репродуктивных органах для нормального развития плода.

ГЛАВА 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Для достижения поставленной цели было проведено исследование на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Минздрава России (и.о.ректора – А.В.Еремин; зав. кафедрой - профессор, д.м.н. И.Е.Рогожина) ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области» (главный врач - к.м.н. Е.И.Ермолаева) в период с 2012 по 2020 гг.

Работа проводилась с использованием когортного проспективного метода.

Были обследованы 410 женщин в возрасте 18 - 45 лет. У всех пациенток было получено добровольное информированное согласие на использование данных обследования в научных целях.

Оценка состояния здоровья женщин и течения беременности проводилась в ходе динамического наблюдения в 1, 2 и 3 триместрах гестации в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 01.10.2012 г №572н и включало тщательный сбор общего и акушерско-гинекологического анамнеза, общее и акушерское обследование для исключения соматической и гинекологической патологии, физикальное обследование органов дыхания, кровообращения, мочевыделительной системы, а также антропометрию, пельвиметрию, бимануальное влагалищное исследование и осмотр шейки матки в зеркалах.

При беременности проводились консультации акушера-гинеколога (не менее 7 раз), врача-терапевта (не менее 2-х раз), офтальмолога, стоматолога.

Трехкратно в течение беременности проводилось пренатальное скрининговое обследование (в сроки 11недель 6 дней-13 недель 6 дней, 18-22 недели и 30-34 недели гестации). После 33 недель выполняли КТГ плода в динамике. Регионарный кровоток в системе «мать-плацента-плод» у пациенток групп наблюдения изучали путем допплерометрического обследования с использованием аппарата Voluson e8 Expert (General Electric, Австрия).

В соответствии с целью и задачами работы пациенткам групп наблюдения в сроки в 10-12, 20-22 и 34-36 недель беременности проводилось дополнительное обследование, включающее в себя оценку сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев системы гемостаза, гормонального баланса, белкового и липидного спектра крови, интенсивности процессов липопероксидации.

1-ю группу сравнения составили 190 практически здоровых женщин в активном репродуктивном возрасте (18-34 года) с физиологическим течением беременности.

Во 2-ю группу сравнения вошли 176 практически здоровых женщин в позднем репродуктивном возрасте (35-45 лет) с физиологическим течением беременности.

В 2001 г. Рабочей Группой по изучению этапов старения репродуктивной системы женщин (Stages of Reproductive Aging Workshop – STRAW), США, репродуктивный период был разделен ранний период (18-24 года), период расцвета репродуктивной функции (25-34 года) и поздний репродуктивный период (35-45 лет); в 2011 г. эти критерии были уточнены с учетом новых научных достижений [38].

В нашей работе мы объединили ранний период и период расцвета в один - активный репродуктивный период (18-34 года), для которого характерна более высокая фертильность по сравнению с поздним репродуктивным периодом (35-45 лет).

Течение беременности считали физиологическим при отсутствии жалоб, патологических изменений при физикальном и лабораторном обследовании, соответствии размеров плода сроку гестации и его удовлетворительном состоянии по данным УЗИ, допплерометрии регионарного кровотока и кардиотокографии.

У 44 беременных в процессе динамического наблюдения на протяжении беременности и мониторинга лабораторных показателей была диагностирована умеренная преэклампсия, развившаяся после 34 недель беременности.

Критериями установления диагноза умеренной преэклампсии было наличие протеинурии более 0,3г/л, гипертензии выше 140 и 90 мм рт. ст. При гипотензии в первой половине беременности гипертензией считали повышение систолического АД более чем на 30 мм рт. ст. от исходного, а диастолического – на 15 мм рт. ст.

Отечественными исследователями используется понятие ранней (возникшей до 34 недель беременности) и поздней преэклампсии (после 34 недель беременности, во время и после родов) [50]. В зарубежной литературе используется другая классификация: под преждевременной преэклампсией (preterm-preeclampsia) понимают преэклампсию, развившуюся до 37 недель гестации; если симптомы преэклампсии возникают после 37 недель, ее определяют как term-preeclampsia [133].

У 4-х наблюдавшихся нами пациенток отмечено развитие ранней преэклампсии, эти пациентки были исключены из исследования в связи с малым количеством наблюдений.

В то же время у 44 беременных имело место развитие поздней преэклампсии, эти пациентки составили 1 и 2 основные группы.

1-ю основную группу составили 20 беременных активного репродуктивного возраста, у которых была диагностирована умеренная преэклампсия, развившаяся после 34 недель беременности.

Во **2-ю основную группу** вошли 24 беременных позднего репродуктивного возраста, у которых была диагностирована умеренная преэклампсия, развившаяся после 34 недель беременности.

Состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев системы гемостаза, гормонального баланса, белкового и липидного спектра крови, интенсивности процессов липопероксидации, регионарного кровотока в системе мать-плацента-плод у пациенток 1 и 2 основной группы были подвергнуты анализу с целью выявления предикторов развития преэклампсии в период, предшествующий появлению клинических проявлений данной патологии.

Критерии включения в 1 основную группу - одноплодная беременность, активный репродуктивный возраст (18-34 года), наличие умеренной преэклампсии, развившейся после 34 недель беременности.

Критерии включения во 2 основную группу - одноплодная беременность, поздний репродуктивный возраст (35-45 лет), наличие умеренной преэклампсии, развившейся после 34 недель беременности.

Критерии включения в 1 группу сравнения - активный репродуктивный возраст, физиологическое течение беременности.

Критерии включения во 2 группу сравнения - поздний репродуктивный возраст, физиологическое течение беременности.

Критерии исключения из основных групп и групп сравнения – многоплодная беременность, наличие аутоиммунной патологии, артериальной гипертензии, пороков сердца, варикозной болезни, хронического гломерулонефрита, сахарного диабета, наследственной тромбофилии; беременность, наступившая при использовании вспомогательных репродуктивных технологий.

2.2. Лабораторные методы обследования

В лабораторное обследование входило определение группы крови и резус-фактора у беременной, коагулограмма, клинический анализ крови и мочи, анализы крови. Проводилось определение антител к Treponema pallidum в крови, антител к вирусу ВИЧ, к антигену вирусных гепатитов В и С. В комплексное обследование входила микроскопия цервико-вагинального отделяемого на гонококк и грибы рода кандида, посев средней порции мочи для исключения бессимптомной бактериурии.

2.2.1. Методы изучения функции эндотелия и коагуляционного гемостаза

Для определения уровня маркеров дисфункции эндотелия (эндотелина-1, тромбоспондина, молекул межклеточной адгезии, метаболитов оксида азота) применен метод ИФА и тест-системы фирм Siemens Healthare Diagnostics (Германия) и «Bender MedSystems» (Австрия).

Протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время, международное нормализованное отношение (МНО), содержание в крови фибриногена определяли с помощью клоттингового метода на автоматическом коагулометре открытого типа CoaLAB 1000 (LABiTec, Германия).

2.2.2. Методы изучения тромбоцитарного звена системы гемостаза

Оценка клеточного состава крови проводилась с помощью гематологического анализатора BC-3000Plus фирмы «Mindray» (Китай, 2011).

Для изучения состояния тромбоцитарного звена системы гемостаза определяли следующие показатели:

- число тромбоцитов
- средний объем тромбоцитов (MPV)
- среднеквадратичная величина разброса размеров тромбоцитов (PDV) - данный показатель отражает анизоцитоз тромбоцитов
- доля мегалотромбоцитов (диаметр более 10 мкм, объем более 18 фл) в общем количестве (P-LCR)

2.2.3. Методы изучения гормонального баланса и метаболического статуса

Содержание в крови беременных пролактина, кортизола, плацентарного лактогена, прогестерона, эстриола определяли методом ИФА с помощью тест-систем фирмы DRG Instruments GmbH, Germany.

Для оценки содержания общего холестерина, липопротеинов высокой плотности и триглицеридов в крови использован метод ИФА (реактивы фирмы «ЛВП-Холестерин-Ново» (Вектор-Бест, Россия). Уровень липопротеинов низкой плотности определяли расчетным путем. Содержание общего белка и альбуминов определяли общепринятым методом.

Показатель OxyStat (общее содержание перекисей в крови) определен методом ИФА (реактивы фирмы «Bender Medsystems», Австрия); общий антиоксидантный статус (TAS), активность СОД в эритроцитах, содержание церулоплазмина в сыворотке крови - методом ИФА (реактивы фирмы «Bender Medsystems», Австрия и «Sentinel», Италия).

Для оценки уровня малонового диальдегида в крови использован колориметрический метод [55], содержания диеновых конъюгатов в крови - спектрофотометрический метод [4].

2.3. Методы статистической обработки

Для оценки статистической значимости различий использован стандартный пакет программ XLStatistics, Version 4. Для представления количественных показателей использовали медиану (Ме) и значения квартилей, соответствующие 25 и 75 перцентилям. Для расчета референсного интервала значений использовали Гауссово определение нормы, то есть центральные 95% всех измерений. При сравнении количественного показателя в двух изучаемых группах использовали непараметрический критерий Манна-Уинни.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК С ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ И БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ В АКТИВНОМ И ПОЗДНЕМ РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ

Возрастная характеристика обследованных беременных основных групп и групп сравнения представлена в таблице 1.

Таблица 1

Распределение обследованных пациенток по возрасту

Возраст	1 группа сравнения n=190		1 основная группа n=20		2 группа сравнения n=176		2 основная группа n=24	
	n	%	n	%	n	%	n	%
18-22 года	58	30,5±2,2	6	30±2,7	-	-	-	-
23-28 лет	86	45,3±3,7	9	45±3,8	-	-	-	-
29-34 года	46	24,2±1,9	5	25±2,3	-	-	-	
35-39 лет	-	-	-	-	82	46,6±3,3	7	29,2±2,4
40-45 лет	-	-	-	-	94	53,4±4,6 *	17	70,8±6,1

Примечание. * p <0,05 между 2 группой сравнения и 2 основной группой

Из представленных в таблице данных видно, что в 1 основной группе и в 1 группе сравнения достоверных различий возраста беременных не выявлено.

Во 2 основной группе существенно больше было беременных в возрасте 40-45 лет, чем во 2 группе сравнения (табл.1).

При анализе клинических проявлений преэкламсии установлено, что систолическое АД у беременных 1 основной группы составляло 149±5,1мм.рт.ст, у беременных 2 основной группы - 152,0±5,5 мм.рт.ст. ($p>0,05$). Диастолическое АД у пациенток 1 основной группы было равно 93±5,5мм. рт.ст, 2 основной группы - 95±4,0 мм.рт.ст. ($p>0,05$).

Суточная протеинурия у пациенток 1 основной группы составляла 1,1±0,12г, у беременных 2 основной группы -1,3±0,14 г ($p>0,05$).

Суточный диурез беременных 1 основной группы колебался от 800 мл до 1300 мл, 2 основной группы - от 950 мл до 1250 мл. У пациенток 1 и 2 основных групп снижалась относительная плотность мочи при проведении пробы Зимницкого (1006 – 1017), отмечалась никтурия, что указывало на ухудшение концентрационной функции почек. При проведении пробы по Нечипоренко у беременных 1 и 2 основных групп патологических изменений не было, сопутствующей патологии почек у наблюдаемых нами пациенток с умеренной преэклампсией не выявлено.

Выраженные отеки имели место у 13 (65%) пациенток 1 основной группы и 19 (79,2%) пациенток 2 основной группы.

При изучении биохимических анализов крови у беременных 1 и 2 основных групп (уровня в крови мочевины и креатинина, билирубина, активности аланин-аминотрансферазы и аспартат-аминотрансферазы) при установлении диагноза преэклампсия отклонений от референсных значений не выявлено.

О развитии гиповолемии и гемоконцентрации у беременных 1 и 2 основных групп свидетельствовало повышение гематокрита до 41,5+1,9% у пациенток 1 основной группы, до 42,8+2,2% у беременных 2 основной группы ($p>0,05$).

Особенности сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза и регионарного кровотока в системе мать-плацента-плод у беременных основных групп и групп сравнения представлены в последующих разделах диссертации.

В процессе анализа анамнестических данных было проведено изучение факторов риска развития преэклампсии у всех обследованных пациенток, полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Факторы риска развития преэклампсии у обследованных пациенток

	1 группа сравнения n=70		1 основная группа n=20		2 группа сравнения n=60		2 основная группа n=24	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1-я беременность	92	48,4±3,8	16	80±6,6	84	47,7±6,6	18	75±4,6
Возраст более 40 лет	-		-	-	94	53,4±4,6	17	70,8±6,1
Интергене-тический интервал более 10 лет	25	13,2±1,2	4	20±1,6	24	13,6±1,1	6	25±2,3
Преэклампсия у сестры или матери	17	8,9±0,9	8	42±3,6*	17	9,7±7,5	13	54,1±4,6
Инсульт/ инфаркт в возрасте до 45 лет у членов семьи	36	18,9±1,3	9	45±3,4*	34	19,3±1,6	14	58,3±4,8

Примечание. * р <0,05 между 1 и 2 основной группами

При анализе факторов риска подтверждена значимость первых предстоящих родов в развитии преэклампсии: первородящие составили 80±6,6% в 1 основной группе и 75±6,6% во 2 основной группе.

У подавляющего числа беременных 2 основной группы (70,8±6,1%) предстояли роды в возрасте 40 лет и больше; развитие у них преэклампсии может быть во многом обусловлено накопительным эффектом воздействия неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды у женщин позднего репродуктивного возраста.

Несомненна роль в развитии преэклампсии отягощенного семейного анамнеза - тяжелая преэклампсия или эклампсия у матери или сестры беременной установлены как в первой, так и во 2-ой основной группе, причем частота указанной патологии гестации была достоверно выше у пациенток позднего репродуктивного возраста, во 2 основной группе.

Наличие в анамнезе инсульта или инфаркта в возрасте до 45 лет у членов семьи беременной также повышает у нее риск развития преэклампсии (табл.2).

Таким образом, поздний репродуктивный возраст беременной, предстоящие первые роды или значительный интергенетический интервал перед предстоящими повторными родами, отягощенный семейный анамнез (сердечно-сосудистые заболевания у членов семьи, преэклампсия/эклампсия у ближайших родственников) повышают риск развития преэклампсии при данной беременности.

ГЛАВА 4. ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО И КОАГУЛЯЦИОННОГО ЗВЕНЬЕВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ АКТИВНОГО И ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРИ РАЗВИТИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

4.1. Состояние сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза у пациенток активного и позднего репродуктивного возраста при физиологическом течении беременности и при развитии преэклампсии

Во 2-м триместре беременности у пациенток 1 группы сравнения отмечено некоторое увеличение содержания эндотелина-1 и молекул межклеточной адгезии -1 sICAM-1 в крови (табл.3). У беременных 2 группы сравнения во 2-м триместре возрастание содержания ЭТ-1 и sICAM-1 в крови было выражено в большей степени по сравнению с показателями 1 группы (табл.4).

У беременных 1 основной группы во 2-м триместре было выявлено значительное повышение уровня sICAM-1, TSP и эндотелина-1, снижение содержания метаболитов NO относительно аналогичных показателей у пациенток 1 группы сравнения (табл 5). Аналогичные изменения установлены при сопоставлении показателей беременных 2 основной группы и 2 группы сравнения (табл.6).

Установлено, что различия между показателями содержания оксида азота, ЭТ-1, тромбоспондина и молекул межклеточной адгезии в крови беременных 1 и 2 основных групп достоверны с вероятностью 0,95.

В 3-м триместре беременности у пациенток 1 группы сравнения отмечено повышенное содержание ЭТ-1, sICAM-1 и TSP , снижение содержания метаболитов NO в крови относительно аналогичных показателей в 1 триместре (табл. 3). В тот же период наблюдения во 2 группе сравнения выявлена аналогичная динамика изменения маркеров дисфункции эндотелия, при этом повышение уровня ЭТ-1, sICAM-1 , снижение содержания метаболитов NO в крови были более выраженными по сравнению с показателями 1 группы сравнения в 3 триместре (табл 4).

Таблица 3

Уровень маркеров эндотелиальной дисфункции в крови беременных 1 группы сравнения

Группы пациенток / Изучаемые показатели	1 группа сравнения (n = 70)		
	1 триместр	2 триместр	3 триместр
	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)
Метаболиты NO (мкМ/л)	56,0 (54,0; 59,0)	54,0 (53,0; 56,0) $p < 0{,}01$	54,2 (53,25; 56,20) $p < 0{,}01$ $p_1 > 0{,}05$
ЭТ-1 (ммоль/мл)	0,40 (0,39; 0,42)	0,43 (0,41; 0,45) $p > 0{,}05$	0,50 (0,48; 0,54) $p < 0{,}01$ $p_1 < 0{,}01$
sICAM-1 (пг/мл)	190,0 (187,0; 194,2)	193,0 (188,0; 195,2) $p > 0{,}05$	199,5 (195,7; 207,0) $p < 0{,}01$ $p_1 < 0{,}01$
TSP (нг/мл)	1,41 (1,35; 1,43)	1,43 (1,40; 1,50) $p < 0{,}01$	1,70 (1,64; 1,72) $p < 0{,}01$ $p_1 < 0{,}01$

Примечание. В каждом случае приведены средняя величина (медиана Me), нижний и верхний квартили (25%, 75%); p рассчитано по отношению к показателям пациенток 1 группы сравнения в 1-м триместре; p_1 – по отношению к показателям пациенток 1 группы сравнения во 2-м триместре.

Таблица 4

Уровень маркеров эндотелиальной дисфункции в крови беременных 2 группы сравнения

Группы / Изучаемые показатели	2 группа сравнения (n = 60)		
	1 триместр	2 триместр	3 триместр
	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)
Метаболиты NO (мкМ/л)	55,00 (53,88; 56,75) $p_3 > 0,05$	46,7 (45,75; 47,63) $p_4 < 0,05$	44,7 (42,75; 46,50) $p_5 < 0,01$
ЭТ-1 (ммоль/мл)	0,41 (0,40; 0,42) $p_3 > 0,05$	0,50 (0,43; 0,54) $p_4 < 0,01$	0,70 (0,60; 0,80) $p_5 < 0,01$
sICAM-1 (пг/мл)	194,0 (189,0; 196,0) $p_3 > 0,05$	204,0 (201,0; 206,0) $p_4 < 0,01$	255,0 (252,0; 262,0) $p_5 < 0,01$
TSP (нг/мл)	1,42 (1,37; 1,47) $p_3 > 0,05$	1,43 (1,40; 1,47) $p_4 > 0,05$	1,75 (1,70; 1,80) $p_5 > 0,05$

Примечание. В каждом случае приведены средняя величина (медиана Me), нижний и верхний квартили (25%, 75%); значение p_3 рассчитано по отношению к показателям пациенток 1 группы сравнения в 1-м триместре; p_4 – по отношению к показателям пациенток 1 группы сравнения во 2-м триместре; p_5 – по отношению к показателям пациенток 1 группы сравнения в 3-м триместре.

Таблица 5

Уровень маркеров эндотелиальной дисфункции в крови беременных 1 основной группы

Группы пациенток / Изучаемые показатели	2 триместр		3 триместр	
	1 группа сравнения n=70	1 основная группа n=20	1 группа сравнения n=70	1 основная группа n=20
	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)
Метаболиты NO (мкМ/л)	54,0 (54,0; 56,0)	47,0 (44,0; 48,0) $p < 0{,}01$	54,0 (54,0; 56,0)	44,0 (44,0; 47,0) $p_2 < 0{,}01$
ЭТ-1 (мкмоль/л)	0,41 (0,40; 0,42)	0,50 (0,48; 0,54) $p < 0{,}01$	0,50 (0,480; 0,54)	0,70 (0,600; 0,80) $p_2 < 0{,}01$
sICAM-1 (пг/мл)	190,0 (187,0; 194,2)	233,0 (231,0; 235,2) $p < 0{,}01$	193,0 (188,0; 195,3)	254,5 (250,7; 262,0) $P_2 < 0{,}01$
TSP (нг/мл)	1,43 (1,40; 1,50)	1,90 (1,60; 2,10) $p < 0{,}01$	1,70 (1,64; 1,72)	2,30 (2,10; 2,60) $P_2 < 0{,}01$

Примечание. В каждом случае приведены средняя величина (медиана Me), нижний и верхний квартили (25%, 75%); значение p рассчитано по отношению к показателю беременных 1 группы сравнения во 2-м триместре; p_2 – по отношению к показателям беременных 1 группы сравнения в 3-м триместре.

Таблица 6

Уровень маркеров эндотелиальной дисфункции в крови беременных 2 основной группы

Группы пациенток / Изучаемые показатели	2 триместр		3 триместр	
	2 группа сравнения n=60	2 основная группа n=24	2 группа сравнения n=60	2 основная группа n=24
	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)
Метаболиты NO (мкМ/л)	47,0 (44,0; 48,0)	41,0 (40,0; 42,0) $p < 0,01$	44,0 (44,0; 45,0)	32,0 (30,0; 34,0) $p_2 < 0,01$
ЭТ-1 (мкмоль/л)	0,50 (0,48; 0,54)	0,60 (0,50; 0,70) $p < 0,01$	0,70 (0,60; 0,80)	0,88 (0,87; 0,91) $p_2 < 0,01$
sICAM-1 (пг/мл)	194,0 (189,0; 196,0)	281,0 (260,0; 264,0) $p < 0,01$	255,0 (252,0; 262,0)	299,0 (297,0; 300,0) $p_2 < 0,01$
TSP (нг/мл)	1,60 (1,60; 1,70)	2,20 (2,00; 2,40) $p < 0,01$	1,60 (1,60; 1,70)	2,60 (2,60; 2,70) $p_2 < 0,01$

Примечание. В каждом случае приведены средняя величина (медиана Me), нижний и верхний квартили (25%, 75%); значение p рассчитано по отношению к показателю беременных 2 группы сравнения во 2-м триместре; p_2 – по отношению к показателям беременных 2 группы сравнения в 3-м триместре.

В 1 основной группе в 3-м триместре обнаружено значительное снижение уровня метаболитов NO, возрастание уровня эндотелина-1, sICAM-1 и тромбоспондина в крови по сравнению с показателями 1 группы сравнения (табл.5). У пациенток 2 основной группы также имело место снижение уровня метаболитов NO и возрастание уровня эндотелина-1, sICAM-1 и TSP в крови относительно показателей 2 группы сравнения (табл 6).

Нами проведен расчет чувствительности и специфичности использованных нами диагностических тестов для оценки их эффективности в прогнозировании развития преэклампсии.

Чувствительность теста определения метаболитов NO в крови составила 90,9%; теста определения sICAM-1 – 93,1%; теста определения ЭТ-1-86,4%; теста определения тромбоспондина - 81,8%.

Специфичность теста определения метаболитов NO в крови составила 84,6%; теста определения sICAM-1 -83,3%; теста определения ЭТ-1 - 80,7%; теста определения тромбоспондина - 79,0%.

Таким образом, у беременных 1 и 2 основной группы во 2 триместре (в 20-22 недели беременности) имели место выраженные проявления дисфункции эндотелия в виде повышения уровня sICAM-1, TSP и ЭТ-1, снижения содержания метаболитов NO в крови. Определение этих маркеров дисфункции эндотелия может быть использовано для прогнозирования развития преэклампсии после 34 недель беременности.

При изучении состояния тромбоцитарного звена системы гемостаза установлено, что во 2 триместре у пациенток 1 группы сравнения число тромбоцитов, их средний объем, показатель анизоцитоза тромбоцитов, доля мегалотромбоцитов не отличались от аналогичных показателей в 1 триместре (табл. 7). В 1 и 2 триместре различий числа тромбоцитов и характеристик их функционального состояния у беременных 1 и 2 группы сравнения не отмечено (табл 8).

Таблица 7

Показатели состояния тромбоцитарного звена гемостаза

у беременных 1 группы сравнения

Группы пациенток / Изучаемые показатели	1 группа сравнения (n = 70)		
	1 триместр	2 триместр	3 триместр
	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)
Тромбоциты (10^9/л)	260,0 (256,0; 265,2)	258,0 (252,7; 264,2) $p > 0,05$	251,0 (242,0; 263,0) $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
MPV (фл)	8,0 (7,90; 8,23)	8,10 (8,00; 8,40) $p > 0,05$	10,20 (9,90; 10,60) $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$
PDV (фл)	11,80 (11,58; 12,00)	11,90 (11,60; 12,10) $p > 0,05$	11,90 (11,60; 12,10) $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
P-LCR (%)	15,5 (15,1; 16,0)	15,8 (15,1; 16,0) $p > 0,05$	19,9 (16,5; 20,6) $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$

Примечание. В каждом случае приведены средняя величина (медиана Me), нижний и верхний квартили (25%, 75%); p рассчитано по отношению к показателям пациенток 1 группы сравнения в 1-м триместре; p_1 – по отношению к показателям пациенток 1 группы сравнения во 2-м триместре.

Таблица 8

Показатели состояния тромбоцитарного звена системы гемостаза

у беременных 2 группы сравнения

Группы пациенток / Изучаемые показатели	1 группа сравнения (n = 60)		
	1 триместр	2 триместр	3 триместр
	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)
Тромбоциты (10^9/л)	264,0 (259,0; 265,2) $p_3 > 0,05$	248,0 (242,7; 260,0) $p_4 > 0,05$	249,0 (241,0; 258,0) $p_5 > 0,05$
MPV (фл)	10,2 (9,90; 10,60) $p_3 > 0,05$	8,0 (7,90; 8,23) $p_4 > 0,05$	8,3 (8,08; 8,70) $p_5 < 0,05$
PDV (фл)	12,0 (11,60; 12,10) $p_3 > 0,05$	11,9 (11,00; 12,53) $p_4 > 0,05$	13,8 (13,58; 14,10) $p_5 > 0,05$
P-LCR (%)	15,5 (15,10; 16,00) $p_3 > 0,05$	16,1 (15,80; 20,20) $p_4 > 0,05$	20,1 (16,50; 20,63) $p_5 > 0,05$

Примечание. В каждом случае приведены средняя величина (медиана Me), нижний и верхний квартили (25%, 75%); значение p_3 рассчитано по отношению к показателям пациенток 1 группы сравнения в 1-м триместре; p_4 – по отношению к показателям пациенток 1 группы сравнения во 2-м триместре; p_5 – по отношению к показателям пациенток 1 группы сравнения в 3-м триместре.

Таблица 9

Показатели состояния тромбоцитарного звена системы гемостаза

у беременных 1 основной группы

Группы пациенток / Изучаемые показатели	2 триместр		3 триместр	
	1 группа сравнения n=70	1 основная группа n=20	1 группа сравнения n=70	1 основная группа n=20
	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)
Тромбоциты (10^9/л)	258,0 (252,7;264,2)	174,0 (168,3; 181,2) $p < 0,001$	251,0 (242,0; 263,0)	144,0 (138,5;150,4) $p_2 < 0,001$
MPV (фл)	8,10 (8,00; 8,40)	10,50 (10,30; 10,65) $p < 0,01$	10,20 (9,90; 10,80)	13,50 (13,10; 13,80) $p_2 < 0,01$
PDV (фл)	11,9 (11,60; 12,10)	13,0 (12,80; 13,18) $p < 0,01$	11,9 (11,60; 12,10)	15,2 (14,40; 15,50) $p_2 < 0,01$
P-LCR (%)	15,8 (15,1; 16,0)	22,0 (20,7; 23,0) $p < 0,001$	19,9 (16,5; 20,6)	24,0 (23,1; 24,0) $p_2 < 0,01$

Примечание. В каждом случае приведены средняя величина (медиана Me), нижний и верхний квартили (25%, 75%); значение p рассчитано по отношению к показателю беременных 1 группы сравнения во 2-м триместре; p_2 – по отношению к показателям беременных 1 группы сравнения в 3-м триместре.

Таблица 10

Показатели состояния тромбоцитарного звена системы гемостаза

у беременных 2 основной группы

Группы пациенток / Изучаемые показатели	2 триместр		3 триместр	
	2 группа сравнения n=60	2 основная группа n=24	2 группа сравнения n=60	2 основная группа n=24
	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)
Тромбоциты (10^9/л)	248,0 (242,7; 260,0)	166,0 (158,3; 173,4) $p < 0{,}001$	249,0 (241,0; 258,0)	140,5 (132,0; 148,2) $p < 0{,}001$
MPV (фл)	8,3 (8,08; 8,70)	11,5 (11,30; 11,60) $p < 0{,}01$	10,2 (8,40; 10,50)	13,7 (13,40; 13,90) $p < 0{,}01$
PDV (фл)	11,7 (11,50; 11,93)	13,9 (13,50; 14,10) $p < 0{,}01$	11,8 (11,58; 12,10)	15,3 (14,40; 15,90) $p < 0{,}01$
P-LCR (%)	16,10 (15,80; 20,20)	27,2 (25,0; 29,2) $p < 0{,}001$	20,1 (16,50; 20,63)	32,0 (30,0; 34,0) $p_2 < 0{,}001$

Примечание. В каждом случае приведены средняя величина (медиана Me), нижний и верхний квартили (25%, 75%); значение p рассчитано по отношению к показателю беременных 2 группы сравнения во 2-м триместре; p_2 – по отношению к показателям беременных 2 группы сравнения в 3-м триместре.

У беременных 1 основной группы во 2 триместре обнаружены значительные изменения тромбоцитарного звена гемостаза: снижение числа тромбоцитов, увеличение показателя анизоцитоза тромбоцитов, среднего объема тромбоцита и числа мегалотромбоцитов относительно аналогичных показателей пациенток 1 группы сравнения (табл.7). Аналогичная динамика изменений показателей числа и функционального состояния тромбоцитов обнаружена во 2 триместре у беременных 2 основной группы в сравнении с показателями 2 группы сравнения (табл. 8).

Установлено, что различия между показателями количества тромбоцитов в крови, анизоцитоза тромбоцитов, среднего объема тромбоцита и числа мегалотромбоцитов у беременных 1 и 2 основных групп достоверны с вероятностью 0,95.

В 3 триместре у беременных 1 и 2 группы сравнения отмечено некоторое увеличение среднего объема тромбоцитов и нарастание уровня мегалотромбоцитов (табл.7,8).

В 1 основной группе развитие клинических проявлений преэклампсии сопровождалось развитием тромбоцитопении, дальнейшим увеличением среднего объема тромбоцита и числа мегалотромбоцитов, повышением показателя анизоцитоза тромбоцитов относительно показателей 1 группы сравнения (табл. 9).

У беременных 2 основной группы отмечалась тромбоцитопения, увеличение среднего объема тромбоцита и числа мегалотромбоцитов, усиливался анизоцитоз тромбоцитов относительно аналогичных показателей беременных 2 группы сравнения (табл 10).

При установлении чувствительности предлагаемых нами диагностических тестов оценки состояния тромбоцитарного звена гемостаза (числа тромбоцитов, их среднего объема, числа мегалотромбоцитов, показателя анизоцитоза тромбоцитов) в прогнозировании развития преэклампсии установлено, что чувствительность теста определения числа тромбоцитов в крови составила 84%; теста определения среднего объема тромбоцита - 86,4%; теста определения показателя анизоцитоза тромбоцитов - 79,5%; теста определения числа мегалотромбоцитов - 88,6%.

При расчете специфичности предлагаемых нами диагностических тестов оценки состояния тромбоцитарного звена гемостаза установлено, что специфичность определения числа тромбоцитов в крови составила 80,7%; теста определения среднего объема тромбоцита-78,6%%; теста определения показателя анизоцитоза тромбоцитов 77,8%; теста определения числа мегалотромбоцитов - 79,2%.

Таким образом, на доклиническом этапе развития преэклампсии (в 20-22 недели беременности) у беременных 1 и 2 основной группы обнаружено уменьшение количества тромбоцитов и повышение функциональной активности тромбоцитов в виде увеличения показателя анизоцитоза тромбоцитов, среднего объема тромбоцита и числа мегалотромбоцитов. Указанные показатели состояния тромбоцитарного звена гемостаза могут быть использованы в качестве предикторов развития преэклампсии после 34 недель беременности.

3.2. Состояние коагуляционного звена системы гемостаза у пациенток активного и позднего репродуктивного возраста при физиологическом течении беременности и при развитии преэклампсии

У пациенток 1 группы сравнения во 2-м триместре содержание фибриногена в крови и время фибринолиза возрастали, повышался протромбиновый индекс, уменьшалось АЧТВ относительно соответствующих показателей в 1 триместре (табл. 11).

В тот же период наблюдения у пациенток 2 группы сравнения повышение уровня фибриногена в крови было более выраженным относительно показателя пациенток 1 группы сравнения, остальные изученные нами параметры состояния системы гемостаза у беременных сравниваемых групп существенно не различались (табл.12).

Таблица 11

Показатели состояния коагуляционного гемостаза

у пациенток 1 группы сравнения

Группы пациенток / Изучаемые показатели	1 группа сравнения (n = 70)		
	1 триместр	2 триместр	3 триместр
	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)
Протромбиновый индекс (%)	86,00 (84,75; 88,00)	95,00 (95,00; 96,00) $p < 0,01$	104,00 (102,0; 105,0) $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$
МНО	1,20 (1,10; 1,20) $p > 0,05$	1,10 (0,90; 1,18) $p > 0,05$	0,96 (0,86; 1,08) $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$
АПТВ (сек)	32,00 (31,00; 32,25)	27,00 (26,00; 28,00) $p < 0,01$	26,00 (26,00; 27,00) $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$
Фибриноген (г/л)	2,60 (2,50; 2,70)	3,10 (2,70; 3,10) $p < 0,01$	3,60 (3,20; 3,63) $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$
Фибринолитическая активность (мин.)	4,90 (4,70; 5,10)	5,90 (5,88; 5,90) $p < 0,01$	6,00 (5,75; 6,25) $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$

Примечание. В каждом случае приведены средняя величина (медиана Ме), нижний и верхний квартили (25%, 75%); p рассчитано по отношению к показателям пациенток 1 группы сравнения в 1-м триместре; p_1 – по отношению к показателям пациенток 1 группы сравнения во 2-м триместре.

Таблица 12

Показатели состояния коагуляционного гемостаза

у пациенток 2 группы сравнения

Группы пациенток / Изучаемые показатели	2 группа сравнения (n = 60)		
	1 триместр	2 триместр	3 триместр
	Ме (1 и 3 квартили)	Ме (1 и 3 квартили)	Ме (1 и 3 квартили)
Протромбиновый индекс (%)	88,00 (86,00; 89,00) $p_3 > 0{,}05$	95,50 (94,75; 96,25) $p_4 > 0{,}05$	104,50 (102,00; 105,00) $p_5 > 0{,}05$
МНО	1,20 (1,10; 1,30) $p_3 > 0{,}05$	1,10 (0,95; 1,25) $p_4 > 0{,}05$	0,90 (0,87; 0,90) $p_5 > 0{,}05$
АПТВ (сек)	32,00 (31,00; 33,00) $p_3 > 0{,}05$	27,00 (26,00; 28,00) $p_4 > 0{,}05$	24,00 (22,00; 26,00) $p_5 < 0{,}05$
Фибриноген (г/л)	2,60 (2,50; 2,70) $p_3 > 0{,}05$	3,80 (3,18; 3,85) $p_4 < 0{,}01$	4,00 (3,80; 4,10) $p_5 < 0{,}01$
Фибринолитическая активность (мин.)	4,80 (4,68; 4,90) $p_3 > 0{,}05$	5,10 (4,80; 5,30) $p_4 > 0{,}05$	5,90 (5,90; 6,40) $p_5 < 0{,}05$

Примечание. В каждом случае приведены средняя величина (медиана Ме), нижний и верхний квартили (25%, 75%); значение p_3 рассчитано по отношению к показателям пациенток 1 группы сравнения в 1-м триместре; p_4 – по отношению к показателям пациенток 1 группы сравнения во 2-м триместре; p_5 – по отношению к показателям пациенток 1 группы сравнения в 3-м триместре.

Таблица 13

Показатели состояния коагуляционного гемостаза
у пациенток 1 основной группы

Группы пациенток / Изучаемые показатели	2 триместр		3 триместр	
	1 группа сравнения n=70	1 основная группа n=20	1 группа сравнения n=70	1 основная группа n=20
	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)
Протромбиновый индекс (%)	95,0 (94,0; 96,0)	98,0 (95,0; 99,0) $p > 0,05$	104,00 (102,0; 105,0)	107 (103,0; 114,0) $p_2 > 0,05$
МНО	1,10 (0,90; 1,18)	1,05 (0,98; 1,15) $p > 0,05$	0,96 (0,86; 1,08)	1,02 (0,95; 1,12) $p_2 > 0,05$
АПТВ (сек)	27,0 (26,0; 28,0)	22,4 (21,0; 24,1) $p < 0,05$	26,0 (26,0; 27,0)	21,0 (18,0; 25,0) $p_2< 0,01$
Фибриноген (г/л)	3,10 (2,70; 3,10)	4,20 (3,90; 4,40) $p < 0,01$	3,60 (3,20; 3,63)	4,8 (4,60; 5,10) $p_2< 0,01$
Фибринолитическая активность (мин.)	5,90 (5,88; 5,90)	6,0 (5,90; 6,20) $p > 0,05$	6,00 (5,75; 6,25)	6,2 (5,80; 6,50) $p_2 > 0,05$

Примечание. В каждом случае приведены средняя величина (медиана-Ме), нижний и верхний квартили (25%, 75%), p рассчитано по отношению к показателю беременных 1 группы сравнения во 2-м триместре; P2 рассчитан по отношению к показателям беременных 1 группы сравнения в 3-м триместре

Таблица 14

Показатели состояния коагуляционного гемостаза
у пациенток 2 основной группы

Группы пациенток / Изучаемые показатели	2 триместр		3 триместр	
	2 группа сравнения n=60	2 основная группа n=24	2 группа сравнения n=60	2 основная группа n=24
	Ме (1 и 3 квартили)	Ме (1 и 3 квартили)	Ме (1 и 3 квартили)	Ме (1 и 3 квартили)
Протромбиновый индекс (%)	95,50 (94,75; 96,25)	99,0 (96,0; 103,0) $p > 0,05$	104,50 (102,00; 105,00)	106 (103,0; 110,0) $P_2 > 0,05$
МНО	1,10 (0,95; 1,25)	1,15 (1,08; 1,25) $p > 0,05$	0,90 (0,87; 0,90)	1,04 (0,95; 1,12) $P_2 > 0,05$
АПТВ (сек)	27,00 (26,00; 28,00)	20,5 (19,0; 23,0) $p < 0,05$	24,00 (22,00; 26,00)	20,0 (18,0; 22,0) $p_2 < 0,01$
Фибриноген (г/л)	3,80 (3,18; 3,85)	4,60 (4,30; 4,90) $p < 0,01$	4,00 (3,80; 4,10)	5,2 (4,95; 5,35) $p_2 < 0,01$
Фибринолитическая активность (мин.)	5,10 (4,80; 5,30)	5,4 (5,20;5,60) $p > 0,05$	5,90 (5,90; 6,40)	6,1 (5,90; 6,30) $P_2 > 0,05$

Примечание. В каждом случае приведены средняя величина (медиана-Ме), нижний и верхний квартили (25%, 75%), p рассчитано по отношению к показателю беременных 2 группы сравнения во 2-м триместре; P_2 рассчитан по отношению к показателям беременных 2 группы сравнения в 3-м триместре

Во 2-м триместре у пациенток 1 основной группы отмечено значительное повышение коагуляционного потенциала крови, о чем свидетельствовало укорочение АЧТВ, увеличение в крови уровня фибриногена относительно аналогичных показателей беременных 1 группы сравнения (табл. 13).

У пациенток 2 основной группы во 2-м триместре имелись аналогичные сдвиги коагуляционного потенциала крови (укорочение АЧТВ, увеличение содержания в крови фибриногена по сравнению с показателями пациенток 2 группы сравнения (табл. 14).

В 3-м триместре беременности у пациенток 1 группы сравнения сохранялись повышенными уровень фибриногена в крови, протромбиновый индекс, сниженным было АЧТВ относительно показателей 1 триместра (табл. 11). Следует отметить, что у пациенток 2 группы сравнения повышение содержания фибриногена в крови и уменьшение АЧТВ были более выраженными по сравнению с показателями пациенток 1 группы сравнения (табл.12).

У пациенток 1 основной группы в 3-м триместре имели место гиперкоагуляционные сдвиги в системе гемостаза в виде укорочения АЧТВ и увеличения уровня фибриногена в крови по сравнению с аналогичными показателями пациенток 1 группы сравнения (табл.13). Во 2 основной группе также отмечены уменьшение АЧТВ и повышение уровня фибриногена в крови по сравнению с показателями пациенток 2 группы сравнения (табл.14).

Таким образом, гиперкоагуляционные сдвиги в системе гемостаза выявляются уже на доклинической стадии развития преэклампсии, в 20-22 недели беременности, причем различия между величиной АЧТВ и уровнем фибриногена в крови у беременных 1 и 2 основных групп достоверны с вероятностью 0,95.

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОГО И ПЛОДОВО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВОТОКА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРИ РАЗВИТИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ У ЖЕНЩИН АКТИВНОГО И ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Результаты проведенных нами исследований позволили выявить особенности функционального состояния сосудистой стенки и коагуляционного гемостаза у пациенток различных возрастных групп, что влияет на состоянии васкуляризации матки и фетоплацентарного комплекса, в связи с этим проведено изучение состояния регионарного кровотока в системе мать-плацента-плод у беременных различных возрастных групп.

При изучении состояния гемодинамики в системе мать-плацента-плод установлено, что значения индексов резистентности в 20-22 недели и 30-32 недели в маточных артериях и артериях пуповины пациенток 1 и 2 группы сравнения существенно не отличались друг от друга ($p>0,05$, $p_1>0,05$).

У беременных 1 основной группы значения ИР в маточных артериях и в артериях пуповины были повышенными уже в срок 20-22 недели относительно показателей 1 группы сравнения, данные изменения сохранялись и в сроке гестации 30-32 недели (табл.15). Аналогичные результаты были получены при сравнении состояния маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока в сроки гестации 20-22 и 30-32 недели у пациенток 2 основной группы относительно показателей пациенток 2 группы сравнения (табл.16) .

Таким образом, у беременных 1 и 2 основных групп значения ИР в маточных артериях и в артериях пуповины было повышенными уже на доклинической стадии развития преэклампсии, в 20-22 недели беременности, что на доклинической стадии ПЭ может быть использовано для прогнозирования развития ПЭ после 34 недель беременности.

Таблица 15

Индекс резистентности в маточных артериях и в артериях пуповины у беременных 1 группы сравнения и 1 основной группы

Группы пациенток / Изучаемые показатели	20-22 недели		30-32 недели	
	1 группа сравнения (n=70)	1 основная группа (n=20)	1 группа сравнения (n=70)	1 основная группа (n=20)
	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)
Индекс резистентности в маточных артериях	0,51 (0,49; 0,53)	0,68 (0,65; 0,71) $p < 0{,}05$	0,46 (0,43; 0,49)	0,61 (0,58; 0,64) $p < 0{,}05$
Индекс резистентности в артериях пуповины	0,73 (0,70; 0,76)	0,84 (0,81; 0,86) $p < 0{,}05$	0,63 (0,61; 0,65)	0,77 (0,74; 0,80) $p < 0{,}05$

Примечание. В каждом случае приведены средняя величина (медиана-Ме), нижний и верхний квартили (25%, 75%).

р рассчитано по отношению к показателю беременных 1 группы сравнения во 20-22 недели беременности; P_2 - по отношению к показателям беременных 1 группы сравнения в 30-32 недели беременности.

Таблица 16

Индекс резистентности в маточных артериях и в артериях пуповины у беременных 2 группы сравнения и 2 основной группы

Группы пациенток / Изучаемые Показатели	20-22 недели		30-32 недели	
	2 группа сравнения n=60	4 основная группа n=24	2 группа сравнения n=60	4 основная группа n=24
	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)
Индекс резистентности в маточных артериях	0,53 (0,51; 0,55)	0,68 (0,65; 0,71) p <0,01	0,47 (0,43; 0,51)	0,61 (0,58; 0,64) p <0,01
Индекс резистентности в артериях пуповины	0,74 (0,70; 0,78)	0,86 (0,82; 0,89) p <0,01	0,65 (0,61; 0,69)	0,79 (0,75; 0,83) p <0,01

Примечание. В каждом случае приведены средняя величина (медиана-Ме), нижний и верхний квартили (25%, 75%).
p рассчитано по отношению к показателю беременных 2 группы сравнения во 20-22 недели беременности; P_2 - по отношению к показателям беременных 2 группы сравнения в 30-32 недели беременности

ГЛАВА 6. ОСОБЕННОСТИ ЭНДОКРИННОГО СТАТУСА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРИ РАЗВИТИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ У ПАЦИЕНТОК АКТИВНОГО И ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Целью исследования явилось изучение закономерностей динамических сдвигов гормонального баланса у беременных активного и позднего репродуктивного возраста при физиологическом течении беременности и при развитии преэклампсии

Важнейшим гормоном, обеспечивающим благоприятное течение беременности, является прогестерон. На протяжении беременности по мере увеличения ее срока уровень прогестерона в крови постоянно возрастал. При сопоставлении уровня прогестерона в каждом из триместров беременности установлено, что содержание прогестерона в крови пациенток 1 и 2 группы сравнения не различалось (табл. 17,18).

У пациенток 1 основной группы во 2 триместре уровень прогестерона в крови не отличался от показателей женщин 1 группы сравнения; в 3 триместре гестации, т.е. при развитии клинических проявлений ПЭ, выявлен сниженный уровень прогестерона относительно данного показателя у пациенток 1 группы сравнения (табл.19).

Аналогичные изменения установлены при сопоставлении уровня прогестерона во 2 и 3 триместре у беременных 2 основной группы и 2 группы сравнения (табл.20).

Продукция плацентарного лактогена в крови пациенток 1 и 2 группы сравнения нарастала по мере увеличения срока гестации, существенных различий данного показателя у беременных 1 и 2 группы сравнения не выявлено (табл.17,18).

У беременных 1 основной группы во 2 триместре содержание данного гормона соответствовало таковому показателю у беременных 1 группы сравнения; в 3 триместре отмечалось снижение уровня плацентарного лактогена относительно показателя беременных 1 группы сравнения (табл. 17).

Таблица 17

Показатели гормонального баланса пациенток 1 группы сравнения

Группы пациенток / Изучаемые показатели	1 группа сравнения (n = 70)		
	1 триместр	2 триместр	3 триместр
	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)
Пролактин (нмоль/л)	57,00 (54,88; 58,75)	122,70 (114,75; 127,63) $p_1 < 0,01$	207,05 (194,35; 217,83) $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$
Эстриол (нмоль/л)	3,60 (3,50; 3,80)	22,50 (21,57; 23,50) $p_1 < 0,01$	52,65 (50,57; 54,30) $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$
Прогестерон (нмоль/л)	191,50 (188,18; 193,83)	322,80 (311,38; 333,53) $p_1 < 0,01$	416,05 (402,25; 432,93) $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$
Плацентарный лактоген (мг/л)	6,40 (6,28; 6,62)	18,50 (17,68; 19,05) $p_1 < 0,01$	24,35 (23,50; 25,55) $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$
Кортизол (нмоль/л)	322,00 (311,98; 331,98)	533,90 (527,45; 537,13) $p_1 < 0,01$	652,70 (643,15; 674,43) $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$

Примечание. В каждом случае приведены средняя величина (медиана Me), нижний и верхний квартили (25%, 75%); значение p_1 рассчитано по отношению к показателям пациенток 1 группы сравнения в 1-м триместре; p_2 – по отношению к показателям пациенток 1 группы сравнения во 2-м триместре.

Таблица 18

Показатели гормонального баланса пациенток 2 группы сравнения

Группы пациенток / Изучаемые Показатели	2 группа сравнения (n = 60)		
	1 триместр	2 триместр	3 триместр
	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)
Пролактин (нмоль/л)	56,35 (54,63; 59,03) $p_3 > 0,05$	123,25 (117,28; 130,58) $p_4 > 0,05$	210,35 (197,98; 223,28) $p_5 > 0,05$
Эстриол (нмоль/л)	3,5 (3,32; 3,70) $p_3 > 0,05$	22,6 (22,38; 22,82) $p_4 > 0,05$	52,2 (50,90; 52,52) $p_5 > 0,05$
Прогестерон (нмоль/л)	190,0 (186,75; 194,30) $p_3 > 0,05$	320,25 (305,93; 328,35) $p_4 > 0,05$	415,50 (397,13; 425,60) $p_5 > 0,05$
Плацентарный лактоген (мг/л)	6,47 (6,25; 6,73) $p_3 > 0,05$	18,60 (17,80; 19,80) $p_4 > 0,05$	24,07 (23,56; 24,45) $p_5 > 0,05$
Кортизол (нмоль/л)	327,15 (313,98; 338,83) $p_3 > 0,05$	535,25 (526,28; 642,40) $p_4 > 0,05$	650,90 (631,88; 667,43) $p_5 > 0,05$

Примечание. В каждом случае приведены средняя величина (медиана Me), нижний и верхний квартили (25%, 75%); значение p_3 рассчитано по отношению к показателям пациенток 1 группы сравнения в 1-м триместре; p_4 – по отношению к показателям пациенток 1 группы сравнения во 2-м триместре; p_5 – по отношению к показателям пациенток 1 группы сравнения в 3-м триместре.

Таблица 19

Показатели гормонального баланса беременных 1 основной группы

Группы пациенток / Изучаемые показатели	2 триместр		3 триместр	
	1 группа сравнения n=70	1 основная группа n=20	1 группа сравнения n=70	1 основная группа n=20
	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)
Эстриол (нмоль/л)	22,50 (21,57; 23,50)	22,55 (19,80; 23,65) $p > 0{,}05$	52,65 (50,57; 54,30)	41,45 (40,45; 43,32) $p_2 < 0{,}01$
Прогестерон (нмоль/л)	322,8 (311,38; 333,53)	319,60 (314,58; 323,00) $p > 0{,}05$	416,05 (402,25; 432,93)	327,25 (322,03; 335,48) $p_2 < 0{,}01$
Плацентарный лактоген (мг/л)	18,50 (17,68; 19,05)	17,70 (17,05; 18,80) $p > 0{,}05$	24,35 (23,50; 25,55)	15,25 (14,50; 15,73) $p_2 < 0{,}01$
Пролактин (нмоль/л)	122,70 (114,7; 127,6)	120,65 (113,3; 126,7) $p > 0{,}05$	207,05 (194,3; 217,8)	205,50 (198,2; 212,2) $p_2 > 0{,}05$
Кортизол (нмоль/л)	533,9 (527,4; 537,1)	529,0 (506,5; 534,7) $p > 0{,}05$	652,7 (643,1; 674,4)	650,0 (634,3; 661,9) $p_2 > 0{,}05$

Примечание. В каждом случае приведены средняя величина (медиана Me), нижний и верхний квартили (25%, 75%); значение p рассчитано по отношению к показателю беременных 1 группы сравнения во 2-м триместре; p_2 – по отношению к показателям беременных 1 группы сравнения в 3-м триместре.

Таблица 20

Показатели гормонального баланса беременных 2 основной группы

Группы пациенток / Изучаемые показатели	2 триместр		3 триместр	
	2 группа сравнения n=60	2 основная группа n=24	2 группа сравнения n=60	2 основная группа n=24
	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)
Пролактин (нмоль/л)	123,25 (117,28; 130,58)	120,80 (116,03; 125,48) $p > 0,05$	210,35 (197,98; 223,28)	208,70 (202,4; 215,4) $p_2 > 0,05$
Эстриол (нмоль/л)	22,6 (22,38; 22,82)	22,65 (21,92; 23,57) $p > 0,05$	52,2 (50,90; 52,52)	40,6 (38,77; 42,5) $p_2 < 0,01$
Прогестерон (нмоль/л)	320,25 (205,93; 328,35)	321,25 (315,2; 326,3) $p > 0,05$	415,50 (397,13; 425,60)	325,0 (315,1; 334,9) $p_2 < 0,01$
Плацентарный лактоген (мг/л)	18,60 (17,80; 19,80)	17,75 (17,38; 18,03) $p > 0,05$	24,07 (23,56; 24,45)	14,95 (14,10; 15,83) $p_2 < 0,01$
Кортизол (нмоль/л)	535,25 (526,28; 642,40)	533,20 (520,4; 552,1) $p > 0,05$	650,90 (631,88; 667,43)	659,0 (645,5; 685,0) $p > 0,05$

Примечание. В каждом случае приведены средняя величина (медиана Me), нижний и верхний квартили (25%, 75%); значение p рассчитано по отношению к показателю беременных 2 группы сравнения во 2-м триместре; p_2 – по отношению к показателям беременных 2 группы сравнения в 3-м триместре.

Уровень плацентарного лактогена в крови пациенток 2 основной группы оставался на уровне данного показателя беременных 2 группы сравнения, снижение данного показателя у беременных 2 основной группы относительно пациенток 2 группы сравнения было отмечено в 3 триместре (табл. 18).

Содержание пролактина и кортизола в крови беременных всех групп наблюдения прогрессивно возрастало по мере увеличения срока гестации, различий уровня указанных гормонов в сопоставимые сроки беременности у пациенток всех групп не обнаружено (табл.15-18).

При сопоставлении уровня эстриола в каждом из триместров беременности установлено, что его содержание в крови пациенток 1 и 2 группы сравнения не различалось (табл. 15,16). У пациенток 1 основной группы во 2 триместре уровень эстриола в крови не отличался от показателей женщин 1 группы сравнения; в 3 триместре гестации, т.е. при развитии клинических проявлений ПЭ, выявлен сниженный уровень эстриола относительно данного показателя у пациенток 1 группы сравнения (табл.17).

Аналогичные изменения установлены при сопоставлении уровня эстриола соответственно во 2 и 3 триместре у беременных 2 основной группы и 2 группы сравнения (табл.18).

Проведенные исследования показали, что на доклинической стадии преэклампсии, в 20-22 недели беременности, содержание плацентарного лактогена, прогестерона, эстриола в крови беременных активного и позднего репродуктивного возраста не отличалось от таковых показателей при физиологическом течении гестации, что не позволяет использовать определение указанных гормонов в крови для прогнозирования развития преэклампсии после 34 недель беременности.

ГЛАВА 7. ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРИ РАЗВИТИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ У ПАЦИЕНТОК АКТИВНОГО И ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

7.1. Особенности белкового и липидного спектра крови при физиологическом течении беременности и при развитии преэклампсии

Сравнительная оценка **белкового спектра крови** в 1, 2 и 3 триместрах беременности при ее физиологическом течении и при развитии ПЭ позволила выявить следующие изменения. В 1 триместре различий изучаемых показателей белкового спектра крови у пациенток 1 и 2 групп сравнения не было (табл.21,22).

Таблица 21

Белковый спектр крови беременных 1 группы сравнения

Группы пациенток / Изучаемые показатели	1 группа сравнения (n = 70)		
	1 триместр	2 триместр	3 триместр
	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)
Общий белок (г/л)	68,50 (67,88; 69,00)	61,50 (60,90; 62,00) $p < 0,01$	61,50 (60,98; 62,10) $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$
Альбумины (%)	56,0 (56,0; 57,0)	56,0 (55,0; 56,0) $p < 0,01$	50,0 (49,00; 50,25) $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$

Примечание. В каждом случае приведены средняя величина (медиана Me), нижний и верхний квартили (25%, 75%); p рассчитано по отношению к показателям пациенток 1 группы сравнения в 1-м триместре; p_1 – по отношению к показателям пациенток 1 группы сравнения во 2-м триместре.

Во 2-м триместре беременности у пациенток 1 и 2 группы сравнения содержание общего белка сыворотки крови и альбуминов уменьшалось (табл.21,22), что может быть связано с развивающейся в этот период физиологической гиперволемией.

Таблица 22

Белковый спектр крови пациенток 2 группы сравнения

Группы пациенток / Изучаемые Показатели	2 группа сравнения (n =60)		
	1 триместр	2 триместр	3 триместр
	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)
Общий белок (г/л)	68,00 (67,50; 68,92) $p_3 > 0,05$	61,80 (61,07; 62,30) $p_4 > 0,05$	61,50 (60,80; 61,85) $p_5 > 0,05$
Альбумины (%)	56,0 (56,00; 57,00) $p_3 > 0,05$	54,0 (52,00; 56,00) $p_4 > 0,05$	49,0 (48,00; 51,25) $p_5 > 0,05$

Примечание. В каждом случае приведены средняя величина (медиана Me), нижний и верхний квартили (25%, 75%); значение p_3 рассчитано по отношению к показателям пациенток 1 группы сравнения в 1-м триместре; p_4 – по отношению к показателям пациенток 1 группы сравнения во 2-м триместре; p_5 – по отношению к показателям пациенток 1 группы сравнения в 3-м триместре.

В 3-м триместре беременности у пациенток 1 и 2 группы сравнения отмечено дальнейшее снижение уровня альбуминов по сравнению с аналогичными показателями беременных 1 и 2 группы сравнения в 1 триместре (табл.21,22).

У беременных 1 основной группы во 2 триместре изменений белкового спектра крови относительно беременных 1 группы сравнения не выявлено; в 3 триместре отмечено развитие гипопротеинемии и гипоальбуминемии относительно показателей 1 группы сравнения (табл.23). Показатели белкового спектра крови у беременных 2 основной группы во 2 и 3 триместрах не отличались от аналогичных показателей во 2 группе сравнения (табл.24).

Таблица 23

Белковый спектр крови беременных 1 основной группы

Группы пациенток / Изучаемые Показатели	2 триместр		3 триместр	
	1 группа сравнения n=70	1 основная группа n=20	1 группа сравнения n=70	1 основная группа n=20
	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)
Общий белок (г/л)	61,50 (60,90; 62,00)	60,40 (57,70; 62,10) P>0,05	61,50 (60,98; 62,10)	54,20 (52,10; 56,10) P<0,01
Альбумины (%)	56,00 (55,00; 56,00)	54,10 (52,00; 56,20) P>0,05	50,00 (49,00; 50,25)	46,0 (43,00; 49,2) P<0,01

Примечание. В каждом случае приведены средняя величина (медиана-Me), нижний и верхний квартили (25%, 75%), p рассчитано по отношению к показателю беременных 1 группы сравнения во 2-м триместре; P2 рассчитан по отношению к показателям беременных 1 группы сравнения в 3-м триместре

Таблица 24

Белковый спектр крови беременных 2 основной группы

Группы пациенток / Изучаемые показатели	2 триместр		3 триместр	
	2 группа сравнения n=60	2 основная группа n=24	2 группа сравнения n=60	2 основная группа n=24
	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)
Общий белок (г/л)	61,800 (61,075; 62,300)	60,20 (57,00; 61,20) P>0,05	61,50 (60,80; 61,85)	53,50 (52,40; 54,70) P_2<0,01
Альбумины (%)	54,00 (52,00; 56,00)	53,80 (52,80; 55,20) P>0,05	49,0 (48,00; 51,25)	47,0 (45,3; 49,0) P_2<0,01

Примечание. В каждом случае приведены средняя величина (медиана-Ме), нижний и верхний квартили (25%, 75%), р рассчитано по отношению к показателю беременных 2 группы сравнения во 2-м триместре; Р2 рассчитан по отношению к показателям беременных 2 группы сравнения в 3-м триместре

Изучение особенностей **липидного обмена** у женщин активного и позднего репродуктивного возраста при физиологическом течении беременности и при развитии ПЭ позволило установить, что во 2 триместре у пациенток всех групп имело место повышение уровня холестерина, липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов в крови по сравнению с показателями пациенток указанных групп в 1 триместре, достоверных различий показателей состояния липидного обмена у пациенток основных групп и групп сравнения не обнаружено (табл.25-28).

Таблица 25

Липидный спектр крови пациенток 1 группы сравнения

Группы пациенток / Изучаемые Показатели	1 группа сравнения (n = 70)		
	1 триместр	2 триместр	3 триместр
	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)
Холестерин общий, ммоль/л	4,86 (4,72; 4,97)	5,70 (5,40; 5,83) $p < 0,01$	6,00 (5,80; 6,20) $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,605 (1,490; 1,673)	1,99 (1,82; 2,18) $p < 0,01$	2,33 (2,23; 2,43) $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	2,40 (2,30; 2,40)	2,71 (2,58; 2,78) $p < 0,01$	2,93 (2,87; 2,98) $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$
Триглицериды, ммоль/л	1,45 (1,39; 1,54)	1,62 (1,52; 1,71) $p < 0,01$	2,01 (1,95; 2,10) $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$

Примечание. В каждом случае приведены средняя величина (медиана Me), нижний и верхний квартили (25%, 75%); p рассчитано по отношению к показателям пациенток 1 группы сравнения в 1-м триместре; p_1 – по отношению к показателям пациенток 1 группы сравнения во 2-м триместре.

Таблица 26

Липидный спектр крови пациенток 2 группы сравнения

Группы пациенток / Изучаемые показатели	2 группа сравнения (n = 60)		
	1 триместр	2 триместр	3 триместр
	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)
Холестерин общий, ммоль/л	4,83 (4,76; 5,10) p_3 >0,05	5,74 (5,68; 5,99) p_4 >0,05	6,08 (6,00; 6,19) p_5 >0,05
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,6 (1,52; 1,73) p_3 >0,05	1,90 (1,87; 1,99) p_4 > 0,05	2,40 (2,28; 2,47) p_5 >0,05
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	2,46 (2,32; 2,68) p_3 >0,05	2,75 (2,50; 2,93) p_4 >0,05	3,00 (2,90; 3,10) p_5 >0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,50 (1,35; 1,72) p_3 >0,05	1,64 (1,52; 1,76) p_4 >0,05	2,10 (2,00; 2,32) p_5 >0,05

Примечание. В каждом случае приведены средняя величина (медиана Me), нижний и верхний квартили (25%, 75%); значение p_3 рассчитано по отношению к показателям 1 группы сравнения в 1-м триместре; p_4 – по отношению к показателям 1 группы сравнения во 2-м триместре; p_5 – по отношению к показателям 1 группы сравнения в 3-м триместре.

Таблица 27

Липидный спектр крови беременных 1 основной группы

Группы пациенток / Изучаемые показатели	2 триместр		3 триместр	
	1 группа сравнения n=70	1 основная группа n=20	1 группа сравнения n=70	1 основная группа n=20
	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)
Холестерин общий, ммоль/л	5,70 (5,40; 5,83)	5,80 (5,60; 5,93) $p > 0,05$	6,00 (5,80; 6,20)	7,30 (7,14; 7,41) $p_2 < 0,01$
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,99 (1,82; 2,18)	1,90 (1,84; 1,98) $p > 0,05$	2,33 (2,23; 2,43)	1,82 (1,79; 1,90) $p_2 < 0,01$
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	2,71 (2,58; 2,78)	2,66 (2,59; 2,71) $p > 0,05$	2,93 (2,87; 2,98)	3,61 (3,56; 3,76) $p_2 < 0,01$
Триглицериды ммоль/л	1,62 (1,52; 1,71)	1,68 (1,60; 1,73) $p > 0,05$	2,01 (1,85; 2,10)	2,95 (2,74; 3,02) $p < 0,01$

Примечание. В каждом случае приведены средняя величина (медиана Me), нижний и верхний квартили (25%, 75%); значение p рассчитано по отношению к показателю 1 группы сравнения во 2-м триместре; p_2 – по отношению к показателям 1 группы сравнения в 3-м триместре.

Таблица 28

Липидный спектр крови беременных 2 основной группы

Группы пациенток / Изучаемые показатели	2 триместр		3 триместр	
	2 группа сравнения n=60	2 основная группа n=24	2 группа сравнения n=60	2 основная группа n=24
	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)
Холестерин общий, ммоль/л	5,74 (5,68; 5,99)	5,81 (5,70; 5,90) $p > 0,05$	6,08 (6,00; 6,19) $p_5 > 0,05$	7,20 (7,00; 7,38) $p < 0,01$
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,90 (1,87; 1,99)	1,89 (1,83; 2,01) $p > 0,05$	2,40 (2,28; 2,47) $p_5 > 0,05$	1,80 (1,80; 1,90) $p < 0,01$
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	2,75 (2,50; 2,93)	2,80 (2,70; 2,86) $p > 0,05$	3,00 (2,90; 3,10) $p_5 > 0,05$	3,70 (3,60; 3,80) $p < 0,01$
Триглицериды ммоль/л	1,64 (1,52; 1,76)	1,72 (1,60; 1,80) $p > 0,05$	2,10 (2,00; 2,32) $p_5 > 0,05$	2,98 (2,88; 3,07) $p < 0,01$

Примечание. В каждом случае приведены средняя величина (медиана Me), нижний и верхний квартили (25%, 75%); значение p рассчитано по отношению к показателю беременных 2 группы сравнения во 2-м триместре; p_2 – по отношению к показателям беременных 2 группы сравнения в 3-м триместре.

В 3-м триместре беременности содержание холестерина, липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов у пациенток 1 и 2 групп сравнения оставалось стабильно высоким (табл.25,26).

У беременных 1 основной группы во 2 триместре уровень всех изученных липидных фракций не отличался от аналогичных показателей 1 группы сравнения, так же, как при сопоставлении указанных показателей у пациенток 2 основной группы и 2 группы сравнения (табл.27, 28).

У беременных 1 основной группы в 3 триместре зафиксировано нарастание уровня холестерина в крови и повышение уровня липопротеинов низкой плотности по сравнению с таковыми показателями у пациенток 1 группы сравнения (табл.27). Аналогичная динамика изменений показателей липидных фракций крови обнаружена у беременных 2 основной группы в сравнении с показателями пациенток 2 группы сравнения (табл.28).

Таким образом, повышение уровня холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности, а также триглицеридов в крови характерно для физиологического течения гестации, при развитии ПЭ имеет место более выраженное повышение уровня в крови холестерина и содержания ЛПНП - атерогенных фракций липидов.

Проведенные исследования показали, что на доклинической стадии преэклампсии, в 20-22 недели беременности, содержание общего белка, альбуминов, липидных фракций в крови беременных активного и позднего репродуктивного возраста не отличалось от таковых показателей при физиологическом течении гестации, что не позволяет использовать указанные показатели для прогнозирования развития преэклампсии.

.

7.2. Состояние процессов липопероксидации и антиоксидантной системы крови у беременных активного репродуктивного и позднего репродуктивного возраста при физиологическом течении беременности и при развитии преэклампсии

Таблица 29

Показатели состояния перекисного окисления липидов крови у беременных 1 группы сравнения

Группы пациенток / Изучаемые показатели	1 группа сравнения (n = 70)		
	1 триместр	2 триместр	3 триместр
	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)
Диеновые конъюгаты, мкм/л	13,13 (12,57; 13,68)	16,51 (15,95; 17,31) $p < 0{,}01$	13,58 (13,30; 13,94) $p < 0{,}01$ $p_1 < 0{,}01$
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	3,65 (3,47; 3,80)	3,845 (3,770; 3,903) $p < 0{,}01$	3,38 (3,30; 3,46) $p < 0{,}01$ $p_1 < 0{,}01$
OxyStat, мкмоль/л	232,11 (221,14; 241,34)	297,63 (290,64; 304,35) $p < 0{,}01$	258,73 (240,22; 294,74) $p < 0{,}01$;$p_1 < 0{,}01$
Общий антиоксидантный статус, моль/л	1,82 (1,78; 1,87)	2,06 (1,96; 2,14) $p < 0{,}01$	2,21 (2,14; 2,23) $p < 0{,}01$;$p_1 < 0{,}01$
Супероксид-дисмутаза, ед/л	183,5 (175,45; 187,98)	227,0 (217,99; 232,38) $p < 0{,}01$	243,9 (235,28; 248,52) $p < 0{,}01$;$p_1 < 0{,}01$
Содержание церулоплазмина, мг/мл	367,8 (357,1; 376,1)	441,4 (431,4; 448,9) $p < 0{,}01$	477,0 (468,7; 484,7) $p < 0{,}01$;$p_1 < 0{,}01$

Примечание. В каждом случае приведены средняя величина (медиана Me), нижний и верхний квартили (25%, 75%); p рассчитано по отношению к показателям пациенток 1 группы сравнения в 1-м триместре; p_1 – по отношению к показателям пациенток 1 группы сравнения во 2-м триместре.

Таблица 30

Показатели состояния перекисного окисления липидов крови

у беременных 2 группы сравнения

Группы пациенток / Изучаемые показатели	2 группа сравнения (n =60)		
	1 триместр	2 триместр	3 триместр
	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)
Диеновые конъюгаты, мкм/л	13,20 (12,70; 13,83) $p_3 > 0,05$	18,00 (16,8; 19,33) $p_4 < 0,01$	16,05 (15,40; 17,13) $p_5 < 0,01$
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	3,90 (3,800; 4,025) $p_3 < 0,01$	4,40 (4,300; 4,500) $p_4 < 0,01$	4,10 (4,000; 4,225) $p_5 < 0,01$
OxyStat, мкмоль/л	244,0 (235,75; 255,00) $p_3 < 0,01$	302,4 (296,25; 307,00) $p_4 < 0,01$	235,9 (226,95; 246,78) $p_5 < 0,01$
Общий антиоксидантный статус, моль/л	1,48 (1,43; 1,53) $p_3 < 0,01$	1,50 (1,45; 1,55) $p_4 < 0,01$	1,87 (1,82; 1,96) $p_5 < 0,01$
Супероксид-дисмутаза, ед/л	162,6 (155,0; 168,3) $p_3 < 0,01$	167,3 (162,3; 175,2) $p_4 < 0,01$	206,0 (199,0; 213,2) $p_5 < 0,01$
Содержание церулоплазмина, мг/мл	287,6 (276,6; 295,2) $p_3 < 0,01$	329,4 (314,7; 338,3) $p_4 < 0,01$	439,3 (433,6; 448,3) $p_5 < 0,01$

Примечание. В каждом случае приведены средняя величина (медиана Me), нижний и верхний квартили (25%, 75%); значение p_3 рассчитано по отношению к показателям 1 группы сравнения в 1-м триместре; p_4 – по отношению к показателям 1 группы сравнения во 2-м триместре; p_5 – по отношению к показателям 1 группы сравнения в 3-м триместре.

Таблица 31

Показатели состояния перекисного окисления липидов крови

у беременных 1 основной группы

Группы пациенток / Изучаемые показатели	2 триместр		3 триместр	
	1 группа сравнения n=70	1 основная группа n=20	1 группа сравнения n=70	1 основная группа n=20
	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)
Диеновые конъюгаты, мкм/л	16,51 (15,95; 17,31)	18,40 (17,85; 18,83) $p < 0,01$	13,58 (13,30; 13,94)	16,85 (16,28; 17,73) $p_2 < 0,01$
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	3,84 (3,77; 3,90)	4,50 (4,37; 4,60) $p < 0,01$	3,385 (3,30; 3,46)	5,20 (5,07; 5,40) $p_2 < 0,01$
OxyStat, мкмоль/л	297,6 (290,6; 304,3)	339,5 (333,5; 344,5) $p < 0,01$	258,7 (240,2; 294,7)	319,7 (313,9; 325,4) $p_2 < 0,01$
Общий антиоксидантный статус, моль/л	2,06 (1,96; 2,14)	1,90 (1,85; 2,20) $p < 0,05$	2,21 (2,14; 2,23)	1,62 (1,56; 1,68) $p_2 < 0,01$
Супероксид-дисмутаза, ед/л	227,0 (217,9; 232,3)	188,1 (182,8; 191,9) $p < 0,01$	243,9 (235,2; 248,5)	163,9 (156,8; 169,8) $p_2 < 0,01$

Примечание. В каждом случае приведены средняя величина (медиана Me), нижний и верхний квартили (25%, 75%); значение p рассчитано по отношению к показателю 1 группы сравнения во 2-м триместре; p_2 – по отношению к показателям беременных 1 группы сравнения в 3-м триместре.

Таблица 32

Показатели состояния перекисного окисления липидов крови

у беременных 2 основной группы

Группы пациенток / Изучаемые показатели	2 триместр		3 триместр	
	2 группа сравнения n=60	2 основная группа n=24	2 группа сравнения n=60	2 основная группа n=24
	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)	Me (1 и 3 квартили)
Диеновые конъюгаты, мкм/л	18,00 (16,88; 19,33)	22,65 (21,85; 22,93) $p < 0{,}01$	16,05 (15,40; 17,13)	23,60 (22,30; 24,55) $p_2 < 0{,}01$
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	4,40 (4,30; 4,50)	5,31 (5,21; 5,36) $p < 0{,}01$	4,10 (4,00; 4,22)	5,60 (5,27; 5,70) $p_2 < 0{,}01$
OxyStat, мкмоль/л	302,4 (296,2; 307,0)	386,8 (384,3; 396,7) $p < 0{,}01$	235,9 (226,9; 246,7)	379,8 (369,9; 384,4) $p_2 < 0{,}01$
Общий антиоксидантный статус, моль/л	1,50 (1,45; 1,55)	1,69 (1,63; 1,82) $p < 0{,}01$	1,87 (1,82; 1,96)	1,69 (1,62; 1,77) $p_2 < 0{,}01$
Супероксиддисмутаза, ед/л	167,3 (162,3; 175,2)	187,9 (181,2; 197,2) $p < 0{,}01$	206,0 (199,0; 213,2)	172,5 (168,7; 177,2) $p_2 < 0{,}01$

Примечание. В каждом случае приведены средняя величина (медиана Me), нижний и верхний квартили (25%, 75%); значение p рассчитано по отношению к показателям 2 группы сравнения во 2-м триместре; p_2 – по отношению к показателям 2 группы сравнения в 3-м триместре.

Во 2-м триместре беременности у пациенток 1 группы сравнения отмечено некоторое повышение уровня промежуточных продуктов ПОЛ (малонового диальдегида и диеновых конъюгатов) и показателя Oxystat в крови относительно аналогичных показателей в 1 триместре (табл.29). У пациенток 2 группы сравнения указанные изменения были более выраженными (табл 30).

Одновременно у пациенток 1 и 2 группы сравнения отмечено повышение активности СОД, содержания церулоплазмина в крови и показателя общего антиоксидантного статуса по сравнению с таковыми показателями в 1 триместре (табл. 29,30).

Следует отметить, что у беременных 1 основной группы во 2-м триместре выявлена более выраженная активация процессов ПОЛ – уровень промежуточных продуктов ПОЛ в крови и показатель Oxystat превышали таковые показатели у пациенток 1 группы сравнения (табл.29). При этом у пациенток 1 основной группы активность СОД и общий антиоксидантный статус были сниженными (табл.31).

Аналогичная динамика показателей состояния процессов ПОЛ и состояния антиоксидантной системы крови обнаружена во 2 триместре у беременных 2 основной группы в сравнении с показателями пациенток 2 группы сравнения (табл.32).

В 3-м триместре у пациенток групп сравнения интенсивность процессов ПОЛ уменьшилась, общее содержание перекисей и уровень диеновых конъюгатов в крови снизились относительно показателей во 2 триместре (табл.29,30). Указанный факт может быть обусловлен значительным повышением активности антиоксидантной системы крови (уровня церулоплазмина и показателя общего антиоксидантного статуса).

У беременных 1 основной группы в 3-м триместре беременности выявлена значительная интенсификация процессов перекисного окисления липидов в крови – уровень МДА, ДК и показатель Oxystat были значительно выше, чем у беременных 1 группы сравнения в тот же период наблюдения; сохранялась недостаточность антиоксидантной системы крови (табл.31). Аналогичные изменения показателей состояния процессов ПОЛ имели место в 3 триместре у беременных 2 основной группы в сравнении с показателями пациенток 2 группы сравнения (табл.32).

Таким образом, у пациенток 1 и 2 основной группы на доклинической стадии преэклампсии, во 2 триместре гестации, отмечена выраженная активация процессов перекисного окисления липидов на фоне недостаточности антирадикальной защиты клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преэклампсия - одно из распространенных и тяжелых осложнений беременности. По данным ВОЗ, материнская смертность, связанная с гипертензивными расстройствами, в 2014 году занимала 2 –е место в структуре материнской смертности, составляя 14% [148]. При преэклампсии значительно возрастает риск перинатальной заболеваемости и смертности в связи с тяжестью патологии, необходимостью досрочного родоразрешения и соответственно рождением недоношенного ребенка [1, 54, 91, 145, 146].

Актуальность изучения проблем прогнозирования, ранней диагностики, совершенствования принципов лечения ПЭ обусловлена также влиянием перенесенной ПЭ на здоровье женщины после завершения беременности в виде формирования хронической артериальной гипертензии, хронической патологии почек [5,173].

До настоящего момента единственным эффективным методом лечения беременных при преэклампсии является своевременное родоразрешение, поэтому актуальной задачей является установление предикторов развития преэклампсии с целью прогнозирования ее развития, а также правильной маршрутизации пациентки для уменьшения риска развития акушерских и перинатальных осложнений.

Особенностью современной демографической ситуации является увеличение среднего возраста женщин при первых и последующих родах. Рождение первого ребенка в возрасте 30 лет и старше уже рассматривается не как исключение, а скорее как правило. В значительной мере это обусловлено бурным развитием вспомогательных репродуктивных технологий, способствующих решению проблемы женского бесплодия. Одной из причин смещения срока первых родов к более позднему возрасту является вступление в брак после установления карьеры и достижения материальной независимости.

Согласно данным Госкомстата, женщины позднего репродуктивного возраста (свыше 35 лет) составляют 42,2% (16,4 млн.) всех женщин репродуктивного возраста [38,48,49,50]. Прогнозируется увеличение частоты родов у пациенток позднего репродуктивного возраста, что обусловлено планированием деторождения в более позднем возрасте, успехами лечения бесплодия, невынашивания беременности, а также вспомогательных репродуктивных технологий.

По данным различных авторов, риск развития акушерской и перинатальной патологии у женщин старше 35 лет относительно такового у первородящих в возрасте 20-29 лет выше в несколько раз. Многими авторами возраст роженицы старше 30–35 лет рассматривается как фактор риска высокой частоты осложнений как для матери, так и для ребенка [49,50].

Следует отметить, что существующие в настоящее время критерии оценки данных акушерского и соматического статуса беременных не адаптированы к возрасту пациенток, который может колебаться от 16-17 до 46-48 лет. В «Национальном руководстве по акушерству» (2018) и справочной литературе приводятся усредненные значения показателей периферической крови, коагуляционного гемостаза и фибринолиза, метаболического статуса, регионарного кровотока в маточно-плацентарном комплексе для беременных различных возрастных групп.

Актуальной проблемой акушерства в современных условиях является установление особенностей течения беременности у женщин активного репродуктивного возраста (18-34 года) и позднего (35-45 лет) репродуктивного возраста. Необходимо проведение дифференцированной оценки состояния системы гемостаза, картины периферической крови, эндокринного и метаболического статусов у женщин активного и позднего репродуктивного возраста для прогнозирования возможности развития преэклампсии.

В связи с вышеизложенным целью работы явилось повышение эффективности прогнозирования преэклампсии у пациенток активного и позднего репродуктивного возраста на основе мониторинга показателей функционального состояния эндотелия сосудов и тромбоцитарного звена системы гемостаза.

Задачами исследования явилось изучение функционального состояния эндотелия сосудов и тромбоцитарного звена системы гемостаза у пациенток активного и позднего репродуктивного возраста при физиологическом течении беременности и при развитии преэклампсии после 34 недель беременности, выявление предикторов развития преэклампсии на доклинической стадии патологии.

Одним из направлений диссертационного исследования явилось выявление особенностей изменений уровня гормонов плаценты в крови у беременных активного и позднего репродуктивного возраста при физиологическом течении беременности и при развитии преэклампсии после 34 недель беременности.

Одновременно проведено изучение особенностей изменений белкового, липидного спектров крови, состояния процессов липопероксидации у пациенток активного и позднего репродуктивного возраста в динамике физиологического течения гестации и при развитии преэклампсии после 34 недель беременности.

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 410 беременных, находившихся на диспансерном учёте в женской консультации ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области» в период с 2012 по 2020 гг. Пациентки были разделены на 4 группы.

1-ю основную группу составили 20 беременных активного репродуктивного возраста, у которых была диагностирована умеренная преэклампсия после 34 недель беременности.

Во 2-ю основную группу вошли 24 беременных позднего репродуктивного возраста, у которых была диагностирована умеренная преэклампсия после 34 недель беременности.

В 1-ю группу сравнения включено 190 практически здоровых женщин в активном репродуктивном возрасте (18-34 года).

2-ю группу сравнения составили 176 практически здоровых женщин в позднем репродуктивном возрасте (35-45 лет).

Критерии включения в 1 основную группу - одноплодная беременность, активный репродуктивный возраст (18-34 года), наличие умеренной преэклампсии, развившейся после 34 недель беременности.

Критерии включения во 2 основную группу - одноплодная беременность, поздний репродуктивный возраст (35-45 лет), наличие умеренной преэклампсии, развившейся после 34 недель беременности.

Критерии включения в 1 группу сравнения - одноплодная беременность, активный репродуктивный возраст, физиологическое течение беременности.

Критерии включения во 2 группу сравнения - одноплодная беременность, поздний репродуктивный возраст, физиологическое течение беременности.

Критерии исключения из основных групп и групп сравнения – многоплодная беременность, наличие аутоиммунной патологии, артериальной гипертензии, пороков сердца, варикозной болезни, хронического гломерулонефрита, сахарного диабета, наследственной тромбофилии; беременность, наступившая при использовании вспомогательных репродуктивных технологий.

Оценка состояния здоровья женщин и течения беременности проводилась в ходе динамического наблюдения в 1, 2 и 3 триместрах гестации в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 01.10.2012 г №572н.

В соответствии с целью и задачами работы пациенткам групп наблюдения в сроки в 10-12, 20-22 и 34-36 недель беременности проводилось дополнительное обследование, включающее в себя оценку сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев системы гемостаза, гормонального баланса, белкового и липидного спектра крови, интенсивности процессов липопероксидации.

В процессе анализа анамнестических данных обследованных пациенток было проведено изучение у них факторов риска развития преэклампсии.

Подтверждена значимость первых предстоящих родов в развитии преэклампсии: первородящие составили 80±6,6% в 1 основной группе и 75±4,6% во 2 основной группе.

У подавляющего числа беременных 2 основной группы (70,8±6,1%) предстояли роды в возрасте 40 лет и больше; развитие у них преэклампсии может быть во многом обусловлено накопительным эффектом воздействия неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды у женщин позднего репродуктивного возраста.

Несомненна роль в развитии преэклампсии отягощенного семейного анамнеза - тяжелая преэклампсия или эклампсия у матери или сестры беременной установлены как в первой, так и во 2-ой основной группе, причем частота указанной патологии гестации была достоверно выше у пациенток позднего репродуктивного возраста, во 2 основной группе.

Наличие в анамнезе инсульта или инфаркта в возрасте до 45 лет у членов семьи беременной также повышало у нее риск развития преэклампсии.

Таким образом, поздний репродуктивный возраст беременной, предстоящие первые роды или значительный интергенетический интервал перед предстоящими повторными родами, отягощенный семейный анамнез (сердечно-сосудистые заболевания у членов семьи, преэклампсия/эклампсия у ближайших родственников) повышали риск развития преэклампсии при данной беременности.

Изучение функционального состояния эндотелия сосудов явилось одним из главных направлений диссертационного исследования в связи с тем, что развитие ПЭ обусловлено нарушением процессов инвазии хориона, неоангиогенеза в плаценте и субплацентарной области. В процессе новообразования сосудов принимают активное участие эндотелиоциты, то есть в развитие ПЭ вовлекается сосудисто-тромбоцитарное, а затем и коагуляционное звенья системы гемостаза.

При изучении функционального состояния эндотелия сосудов при беременности у пациенток активного и позднего репродуктивного возраста установлено, что 2 и 3 триместрах у пациенток 1 и 2 группы сравнения отмечено незначительное увеличение содержания ЭТ-1 и молекул межклеточной адгезии sICAM-1, снижение уровня метаболитов оксида в крови; указанные изменения у пациенток 2 группы были выражены больше, чем у женщин 1 группы. Установлено, что различия между показателями содержания оксида азота, ЭТ-1, тромбоспондина и молекул межклеточной адгезии в крови беременных 1 и 2 основных групп достоверны.

Полученные нами данные согласуются с исследованиями ряда отечественных и зарубежных авторов, свидетельствующими об изменении функционального состояния эндотелия сосудов при физиологически протекающей беременности. Доказано, что изменения функционального состояния эндотелия сосудов начинаются с ранних сроков беременности. Для успешной имплантации бластоцисты необходима кратковременная воспалительная реакция в слизистой оболочке матки, что обеспечивается содружественным действием провоспалительных цитокинов: IL–1β IL–2, TNF–α [81,82,100,163,168].

Под влиянием цитокинов при непосредственном участии эндотелиальных клеток происходит новообразование сосудов и инвазия трофобласта [47,51,61]. Благодаря процессам неоангиогенеза обеспечивается адекватное кровоснабжение ветвистого хориона, а в дальнейшем плаценты и субплацентарной области матки [95,167]. Полученные нами данные относительно возрастания уровня в крови эндотелина-1 во 2-м триместре гестации по сравнению с аналогичным показателем у небеременных женщин согласуются с результатами исследований В.А.Климова [28]. Автор связывает повышение уровня в крови эндотелина-1 с активными процессами ангиогенеза в плацентарном ложе.

Значительно более выраженные проявления дисфункции эндотелия установлены нами при обследовании беременных 1 основной группы. В срок 20-22 недели беременности у них было выявлено значительное снижение уровня метаболитов NO, возрастание уровня эндотелина-1, sICAM-1 и тромбоспондина в крови по сравнению с показателями беременных 1 группы сравнения. У пациенток 2 основной группы также имело место снижение уровня метаболитов NO и возрастание уровня эндотелина-1, sICAM-1 и TSP в крови относительно показателей пациенток 2 группы сравнения.

Выявление признаков дисфункции эндотелия на доклинической стадии преэклампсии объяснимо с позиций современных представлений о преэклампсии как генерализованном повреждении эндотелия, связанном с нарушением процессов плацентации благодаря генетической предрасположенности и нарушениям иммунного статуса при беременности.

При воздействии материнских (генетических, метаболических) факторов трофобластом блокируется выработка проангиогенных факторов - сосудистого эндотелиального фактора роста и плацентарного фактора роста, определяющих неоангиогенез в плаценте и субплацентарной области матки, что ведет к неполноценной плацентации [3,59].

Неполноценный ангиогенез сопровождается поверхностной инвазией трофобласта в материнские спиральные артерии, которые вследствие этого сохраняют клетки мышечного слоя и реагируют спазмом в ответ на воздействие вазоконстрикторов, что приводит к плацентарной ишемии. Гипоксия ткани плаценты сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов и повреждением эндотелиальной выстилки сосудов с развитием эндотелиальной дисфункции [23].

Таким образом, у беременных 1 и 2 основной группы на доклиническом этапе развития патологии (в срок 20-22 недели беременности) имели место выраженные проявления дисфункции эндотелия в виде повышения уровня sICAM-1, TSP и ЭТ-1, снижения содержания метаболитов NO в крови. Определение этих маркеров дисфункции эндотелия может быть использовано для прогнозирования развития преэклампсии после 34 недель беременности.

У беременных 1 основной группы в 3 триместре нами обнаружено значительное снижение уровня метаболитов NO, возрастание уровня эндотелина-1, молекул межклеточной адгезии sICAM-1 и тромбоспондина в крови

Анализ данных литературы подтверждает наличие генерализованного повреждения эндотелия при указанной патологии беременности. В системном кровотоке женщин с ПЭ выявлена высокая концентрация эндотелиоцитов, изучение морфологии циркулирующих в кровотоке клеток эндотелия позволило установить грубые нарушения их структуры [154]. Начиная со срока гестации 16-18 недель в крови беременных с преэклампсией отмечен рост уровня фибронектина, образующего матрикс эндотелиальной выстилки сосудов, что является признаком повреждения эндотелия [28,41].

О.Н.Сергеева (2018) в своих исследованиях показала резкое повышение уровня ЭТ-1, тромбоспондина и молекул межклеточной адгезии в крови уже при умеренной ПЭ и нарастание проявлений дисфункции эндотелия при тяжелой ПЭ [49].

Установленные нами изменения уровня маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелина-1, молекул межклеточной адгезии sICAM-1, тромбоспондина, метаболитов оксида азота в крови) в срок 20-22 недели беременности позволяют рекомендовать определение указанных показателей для прогнозирования риска развития преэклампсии.

Нами проведен расчет чувствительности и специфичности использованных нами диагностических тестов для оценки их эффективности в прогнозировании развития преэклампсии.

Чувствительность теста определения метаболитов NO в крови составила 90,9%; теста определения sICAM-1 – 93,1%; теста определения ЭТ-1-86,4%; теста определения тромбоспондина - 81,8%.

Специфичность теста определения метаболитов NO в крови составила 84,6%; теста определения sICAM-1 -83,3%; теста определения ЭТ-1 - 80,7%; теста определения тромбоспондина - 79,0%.

Функциональная активность эндотелия сосудов тесно связана с состоянием тромбоцитарного звена гемостаза.

При изучении состояния тромбоцитарного звена системы гемостаза установлено, что во 2 триместре у пациенток 1 группы сравнения число тромбоцитов, их средний объем, показатель анизоцитоза тромбоцитов, доля мегалотромбоцитов не отличались от аналогичных показателей в 1 триместре. В 1 и 2 триместре различий числа тромбоцитов и характеристик их функционального состояния у беременных 1 и 2 группы сравнения не отмечено.

У беременных 1 основной группы во 2 триместре обнаружены значительные изменения тромбоцитарного звена гемостаза: снижение числа тромбоцитов, увеличение показателя анизоцитоза тромбоцитов, среднего объема тромбоцита и числа мегалотромбоцитов относительно аналогичных показателей пациенток 1 группы сравнения. Аналогичная динамика изменений показателей числа и функционального состояния тромбоцитов обнаружена во 2 триместре при сравнении показателей беременных 2 основной группы и 2 группы сравнения. Установлено, что различия между показателями количества тромбоцитов в крови, анизоцитоза тромбоцитов, среднего объема тромбоцита и числа мегалотромбоцитов у беременных 1 и 2 основных групп достоверны

В 3 триместре у беременных 1 и 2 группы сравнения отмечено некоторое увеличение среднего объема тромбоцитов и нарастание уровня мегалотромбоцитов, что обусловлено активацией сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза перед предстоящим родоразрешением для ограничения кровопотери в родах. Полученные нами данные относительно особенностей тромбоцитарного звена системы гемостаза в третьем триместре при физиологически протекающей беременности согласуются с результатами исследований А.Д.Макацария, В.О. Бицадзе, Л.М. Смирновой [31]; B. Brenner [79]. В то же время А.П.Момот и соавторы (2014) не отметили изменения количества тромбоцитов во время беременности, а уменьшение числа тромбоцитов, выявленное авторами в послеродовом периоде, связывают с развитием «тромбоцитопенией потребления» в процессе тромбоза сосудов плацентарного ложа в раннем послеродовом периоде [32].

В 3 триместре в 1 основной группе развитие клинических проявлений ПЭ сопровождалось развитием тромбоцитопении, дальнейшим увеличением среднего объема тромбоцита и числа мегалотромбоцитов, повышением показателя анизоцитоза тромбоцитов относительно показателей 1 группы сравнения, что указывало на повышение функциональной активности тромбоцитов. У беременных 2 основной группы также отмечалась тромбоцитопения, увеличение среднего объема тромбоцита и числа мегалотромбоцитов, усиливался анизоцитоз тромбоцитов относительно показателей беременных 2 группы.

Как известно, системное повреждение эндотелия сосудов, характерное для ПЭ, инициирует нарушения в сосудисто-тромбоцитарном и коагуляционном звеньях гемостаза [57,70, 130,150].

Установлено, что функциональная активность тромбоцитов зависит от размеров клеток, что определяется содержанием в гранулах тромбоцитов биологически активных веществ. Доля мегалотромбоцитов (клеток диаметром более 10 мкм, объемом более 18 фл) возрастает при ускорении тромбоцитообразования.

Выявленные нами изменения показателей функциональной активности тромбоцитов в срок 20-22 недели беременности позволяют рекомендовать определение указанных показателей для прогнозирования риска развития преэклампсии.

При расчете чувствительности предлагаемых нами диагностических тестов оценки состояния тромбоцитарного звена гемостаза в прогнозировании развития преэклампсии установлено, что чувствительность теста определения числа тромбоцитов в крови составила 84%; теста определения среднего объема тромбоцита - 86,4%; теста определения показателя анизоцитоза тромбоцитов - 79,5%; теста определения числа мегалотромбоцитов - 88,6%.

При расчете специфичности предлагаемых нами диагностических тестов оценки состояния тромбоцитарного звена гемостаза установлено, что специфичность определения числа тромбоцитов в крови составила 80,7%; теста определения среднего объема тромбоцита-78,6%%; теста определения показателя анизоцитоза тромбоцитов 77,8%; теста определения числа мегалотромбоцитов - 79,2%.

Анализируя результаты изучения состояния сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза 20-22 недели беременности у обследованных нами пациенток, следует заключить, что в качестве предикторов развития преэклампсии после 34 недель беременности могут быть использованы определение содержания молекул межклеточной адгезии-1, эндотелина-1, метаболитов оксида азота, тромбоспондина в крови, а также определение числа тромбоцитов, среднего объема тромбоцитов, показателя анизоцитоза тромбоцитов, доли мегалотромбоцитов в общем количестве.

Указанные диагностические тесты обладают достаточно высокой чувствительностью и специфичностью.

При изучении состояния коагуляционного гемостаза установлено, что у пациенток 1 и 2 группы сравнения во 2-м триместре содержание фибриногена в крови и время фибринолиза возрастали, повышался протромбиновый индекс, уменьшалось АЧТВ относительно соответствующих показателей в 1 триместре, причем у пациенток 2 группы сравнения повышение уровня фибриногена в крови было более выраженным.

Во 2-м триместре у пациенток 1 основной группы отмечено значительное повышение коагуляционного потенциала крови, о чем свидетельствовало укорочение АЧТВ, увеличение в крови уровня фибриногена относительно аналогичных показателей беременных 1 группы сравнения; во 2 основной группе во 2-м триместре имелись аналогичные сдвиги коагуляционного потенциала крови относительно показателей пациенток 2 группы сравнения .

На основании проведенных исследований можно сделать вывод о том, что значительные гиперкоагуляционные сдвиги в системе гемостаза выявляются уже на доклинической стадии развития ПЭ, во 2 триместре беременности, причем различия между величиной АЧТВ и уровнем фибриногена в крови у беременных 1 и 2 основных групп достоверны.

В 3-м триместре у пациенток 1 и 2 группы сравнения сохранялись повышенными уровень фибриногена в крови и протромбиновый индекс, сниженным было АЧТВ относительно показателей в 1 триместре; у пациенток 2 группы сравнения повышение содержания фибриногена в крови и уменьшение АЧТВ были более выраженными относительно показателей пациенток 1 группы сравнения.

У пациенток 1 основной группы в 3-м триместре имели место выраженные сдвиги показателей состояния коагуляционного гемостаза в виде укорочения АЧТВ и увеличения уровня фибриногена в крови по сравнению с аналогичными показателями пациенток 1 группы сравнения. Во 2 основной группе также отмечены уменьшение АЧТВ и повышение уровня фибриногена в крови по сравнению с показателями пациенток 2 группы сравнения.

Полученные нами данные относительно состояния системы гемостаза при физиологическом течении беременности и при развитии ПЭ подтверждаются результатами работ отечественных и зарубежных авторов, в соответствии с которыми имеется умеренное повышение активности коагуляционного звена системы гемостаза в 3 триместре неосложненной беременности [30,32,34, 79, 130,151,172].

Состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев системы гемостаза тесно связано с процессами микроциркуляции в тканях и состоянием регионарного кровотока.

При изучении состояния гемодинамики в системе мать-плацента-плод установлено, что значения индексов резистентности в 20-22 недели и 30-32 недели в маточных артериях и артериях пуповины пациенток 1 и 2 группы сравнения существенно не отличались друг от друга ($p>0{,}05$, $p_1>0{,}05$).

У беременных 1 основной группы значения ИР в маточных артериях и в артериях пуповины были повышенными уже в срок 20-22 недели относительно показателей 1 группы сравнения, данные изменения сохранялись и в сроке гестации 30-32 недели. Аналогичные результаты были получены при сравнении состояния маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока в сроки гестации 20-22 и 30-32 недели у пациенток 2 основной группы относительно показателей пациенток 2 группы сравнения

Таким образом, у беременных 1 и 2 основных групп значения ИР в маточных артериях и в артериях пуповины было повышенными уже на доклинической стадии развития преэклампсии, в 20-22 недели беременности, что может быть использовано для прогнозирования развития ПЭ после 34 недель беременности.

Содержание прогестерона в крови пациенток 1 и 2 группы сравнения в каждом из триместров беременности не различалось. У пациенток 1 основной группы во 2 триместре уровень прогестерона в крови не отличался от показателей женщин 1 группы сравнения; в 3 триместре гестации, при развитии клинических проявлений ПЭ, выявлен сниженный уровень прогестерона относительно данного показателя у пациенток 1 группы сравнения.

Аналогичные изменения установлены при сопоставлении уровня прогестерона во 2 и 3 триместре соответственно у беременных 2 основной группы и 2 группы сравнения.

Как известно, содержание прогестерона в крови отражает функциональное состояние плаценты. Концентрация уровня прогестерона при беременности зависит от характера осложнения гестации и степени его тяжести. Так, отмечается существенное снижение гормона при угрозе прерывания беременности и преэклампсии; выраженной плацентарной недостаточности концентрация прогестерона уменьшается на 30-80% [40,93,110].

Продукция плацентарного лактогена в крови пациенток 1 и 2 группы сравнения нарастала по мере увеличения срока гестации, существенных различий данного показателя у беременных указанных групп не выявлено.
У беременных 1 основной группы во 2 триместре содержание данного гормона соответствовало таковому показателю у беременных 1 группы сравнения; в 3 триместре отмечалось снижение уровня плацентарного лактогена относительно показателя беременных 1 группы сравнения.

Уровень плацентарного лактогена в крови во 2 триместре у пациенток 2 основной группы оставался на уровне данного показателя беременных 2 группы сравнения, снижение данного показателя у беременных 2 основной группы относительно пациенток 2 группы сравнения было отмечено в 3 триместре.
Мониторинг уровня плацентарного лактогена в крови, обладающего биологическими эффектами, направленными на улучшение метаболических

процессов в организме плода, используется в клинической практике для оценки функционального состояния плаценты [6, 9, 120].

Содержание пролактина и кортизола в крови беременных всех групп наблюдения прогрессивно возрастало по мере увеличения срока гестации, различий уровня указанных гормонов в аналогичные сроки беременности у пациенток всех групп не обнаружено.

При сопоставлении уровня эстриола в каждом из триместров беременности установлено, что его содержание в крови пациенток 1 и 2 группы сравнения не различалось. У пациенток 1 основной группы во 2 триместре уровень эстриола в крови не отличался от показателей женщин 1 группы сравнения; в 3 триместре гестации выявлен сниженный уровень эстриола относительно данного показателя у пациенток 1 группы сравнения.

Аналогичные изменения установлены при сопоставлении уровня эстриола во 2 и 3 триместре у беременных 2 основной группы и 2 группы сравнения.

Как известно, предшественники эстрогенов синтезируются из прогестерона и прегненолона в надпочечниках и печени плода, завершается процесс образования эстрогенов в плаценте [40,63,123].

Таким образом, сниженный уровень эстриола, прогестерона, плацентарного лактогена в крови пациенток 1 и 2 основной группы в 3 триместре указывает на наличие у них плацентарной недостаточности, являющейся одним из важнейших проявлений ПЭ.

Проведенные исследования показали, что на доклинической стадии преэклампсии, в 20-22 недели беременности, содержание плацентарного лактогена, прогестерона, эстриола в крови беременных активного и позднего репродуктивного возраста не отличалось от таковых показателей при физиологическом течении гестации, что не позволяет использовать определение указанных гормонов в крови для прогнозирования развития преэклампсии после 34 недель беременности.

Сравнительная оценка белкового спектра крови в 1, 2 и 3 триместрах беременности при ее физиологическом течении и при развитии ПЭ позволила выявить следующие изменения. В 1 триместре различий содержания общего белка и альбуминов в крови у пациенток 1 и 2 групп сравнения не было.

Во 2-м триместре у пациенток 1 и 2 группы сравнения содержание общего белка сыворотки крови и альбуминов уменьшалось, что может быть связано с развивающейся в этот период физиологической гиперволемией; в 3-м триместре у пациенток 1 и 2 группы сравнения отмечено дальнейшее снижение уровня альбуминов по сравнению с аналогичными показателями беременных 1 и 2 группы сравнения в 1 триместре.

Полученные нами данные относительно изменений белкового спектра крови при физиологически протекающей гестации согласуются с результатами исследований Хижняковой О.Н., Понукалиной Е.В. [60].

У беременных 1 основной группы во 2 триместре изменений белкового спектра крови относительно беременных 1 группы сравнения не выявлено; в 3 триместре отмечено развитие гипопротеинемии и гипоальбуминемии относительно показателей 1 группы сравнения. Аналогичная динамика изменений показателей белкового спектра крови обнаружена у беременных 2 основной группы в сравнении с показателями пациенток 2 группы сравнения.

Важнейшая роль в метаболических процессах организма беременной отводится липидам, которые являются компонентами мембран клеток, регулируют структуру и функцию различных органов и тканей, являются источниками энергии, субстратом для синтеза гормонов [16,72,119].

Изучение особенностей липидного обмена у женщин активного и позднего репродуктивного возраста при физиологическом течении беременности и при развитии ПЭ позволило установить, что во 2 и 3 триместре у пациенток всех групп имело место повышение уровня холестерина, липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов в крови по сравнению с показателями пациенток указанных групп в 1 триместре, достоверных различий показателей состояния липидного обмена у пациенток основных групп и групп сравнения не обнаружено.

Н.П.Жукова, Н.С.Осочук (2012) в своей работе также обнаружили прогрессирующее нарастание уровня общих липидов, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов во 2-м и 3-м триместрах неосложненной беременности, однако авторами работы приводятся усредненные показатели содержания отдельных фракций липидов в крови беременных [16].

У беременных 1 основной группы во 2 триместре уровень всех изученных липидных фракций не отличался от аналогичных показателей 1 группы сравнения, так же, как при сопоставлении указанных показателей у пациенток 2 основной группы и 2 группы сравнения. В 3 триместре зафиксировано нарастание уровня холестерина в крови и повышение уровня липопротеинов низкой плотности по сравнению с таковыми показателями у пациенток 1 группы сравнения. Аналогичная динамика изменений показателей липидных фракций крови обнаружена у беременных 2 основной группы в сравнении с показателями пациенток 2 группы сравнения.

Таким образом, изменение липидного спектра крови в виде повышения уровня в крови холестерина, ЛПВП, ЛПНП, а также триглицеридов характерно для физиологического течения гестации как для пациенток активного репродуктивного возраста, так и для беременных позднего репродуктивного возраста. При развитии ПЭ имеет место более выраженное повышение уровня в крови холестерина и содержания ЛПНП - атерогенных фракций липидов.

Изучение состояния процессов липопероксидации и антирадикальной защиты клеток позволило установить, что у пациенток 1 группы сравнения во 2-м триместре беременности отмечено некоторое повышение уровня промежуточных продуктов ПОЛ (малонового диальдегида и диеновых конъюгатов) и показателя Oxystat в крови относительно аналогичных показателей в 1 триместре. У пациенток 2 группы сравнения указанные изменения были более выраженными. Одновременно у пациенток 1 и 2 группы сравнения отмечено повышение содержания церулоплазмина в крови и показателя общего антиоксидантного статуса по сравнению с таковыми показателями в 1 триместре.

Следует отметить, что в исследовании Л.И. Колесниковой с соавторами не было обнаружено существенного изменения уровня продуктов перекисного окисления липидов в крови в динамике неосложненной беременности [24].

У беременных 1 основной группы во 2 триместре выявлена более выраженная активация процессов ПОЛ – уровень промежуточных продуктов ПОЛ в крови и показатель Oxystat превышали таковые показатели у пациенток 1 группы сравнения, при этом у пациенток 1 основной группы активность СОД и общий антиоксидантный статус были сниженными. Аналогичная динамика показателей состояния процессов ПОЛ и состояния антиоксидантной системы крови обнаружена во 2 триместре у беременных 2 основной группы в сравнении с показателями пациенток 2 группы сравнения.

В 3-м триместре у пациенток 1 и 2 группы сравнения интенсивность процессов ПОЛ уменьшилась, общее содержание перекисей и уровень диеновых конъюгатов в крови снизились относительно показателей во 2 триместре. Указанный факт может быть обусловлен значительным повышением активности антиоксидантной системы крови (уровня церулоплазмина и показателя общего антиоксидантного статуса).

У беременных 1 основной группы в 3-м триместре беременности выявлена значительная интенсификация процессов перекисного окисления липидов в крови – уровень МДА, ДК и показатель Oxystat были значительно выше, чем у беременных 1 группы сравнения в тот же период наблюдения; сохранялась недостаточность антиоксидантной системы крови. Аналогичные изменения показателей состояния процессов ПОЛ имели место в 3 триместре у беременных 2 основной группы в сравнении с показателями пациенток 2 группы сравнения.

Таким образом, активация процессов перекисного окисления липидов на фоне недостаточности антирадикальной защиты клеток у пациенток 1 и 2 основной группы отмечена уже на доклинической стадии преэклампсии, в 20-22 недели гестации.

Установленные в нашей работе нарушения сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев системы гемостаза, ограничение регионарного кровотока в системе мать-плацента-плод на доклинической стадии преэклампсии закономерно приводят к развитию плацентарной ишемии. Тканевая гипоксия сопровождается появлением в значительного количества свободных радикалов, промежуточных продуктов восстановления кислорода и активацией свободнорадикального окисления липидов .

Активация процессов ПОЛ во 2 триместре гестации у пациенток 3 группы связана с повышением коагуляционного потенциала крови у указанного контингента женщин, нарушениями у них регионарного кровотока, развитием ишении плаценты и других органов и тканей. Однако использовать показатели содержания продуктов ПОЛ в крови, показатели состояния антиоксидантной системы для прогнозирования развития ПЭ нецелесообразно в связи с тем, что липопероксидация – это типовой патологических процесс, развивающийся не только при гипоксии, но и при воспалении, неопластических процессах и т д .

На основании проведенных исследований можно заключить, что содержание общего белка, альбуминов, липидных фракций в крови на доклинической стадии преэклампсии, в 20-22 недели беременности, не отличалось от аналогичных показателей при физиологическом течении гестации, что не позволяет использовать показатели состояния белкового и липидного спектра крови для прогнозирования развития преэклампсии.

Анализируя результаты собственных исследований, следует заключить, что прогнозировать развитие преэклампсии на доклиническом этапе развития патологии, в срок 20-22 недели беременности, можно на основании выявления признаков дисфункции эндотелия (повышения в крови уровня молекул межклеточной адгезии sICAM-1, ЭТ-1, TSP, снижения содержания метаболитов NO), а также установления изменений со стороны тромбоцитарного звена системы гемостаза (уменьшения числа тромбоцитов, увеличения показателя анизоцитоза тромбоцитов, их среднего объема, числа мегалотромбоцитов).

На доклинической стадии развития преэклампсии отмечены гиперкоагуляционные сдвиги в системе гемостаза и повышенные значения индексов резистентности в маточных артериях и в артериях пуповины, что также может быть использовано для прогнозирования риска развития преэклампсии после 34 недель беременности.

ВЫВОДЫ

1.Предикторами развития преэклампсии после 34 недель беременности у пациенток активного репродуктивного возраста являются повышение уровня в крови эндотелина-1 до 0,5 мМ/мл (p<0,01), молекул межклеточной адгезии sICAM-1 до 233 пг/мл (p<0,01), тромбоспондина до 1,9 нг/мл (p<0,02), уменьшение содержания метаболитов оксида азота до 47,0 мкМ/л (p<0,01) в 20-22 недели беременности.

Предикторами развития преэклампсии после 34 недель беременности у беременных позднего репродуктивного возраста являются повышение уровня в крови эндотелина-1 до 0,6 мМ/мл (p<0,01), молекул межклеточной адгезии sICAM-1 до 281,0 пг/мл (p<0,01), тромбоспондина до 2,2 нг/мл (p<0,01), уменьшение содержания метаболитов оксида азота до 41,0 мкМ/л (p<0,01) в 20-22 недели беременности.

2. Доклиническая стадия преэклампсии у беременных активного репродуктивного возраста сопровождается изменениями тромбоцитарного звена гемостаза в 20-22 недели беременности: снижением числа тромбоцитов до 174 ° 109/л (p<0,001), увеличением показателя анизоцитоза тромбоцитов до 13,0 фл (p<0,01), среднего объема тромбоцита до 10,5 фл (p<0,01), доли мегалотромбоцитов до 22,0% (p<0,001).

В позднем репродуктивном возрасте о развитии доклинической стадии преэклампсии свидетельствуют снижение числа тромбоцитов до 166 ° 109/л (p<0,001), увеличение показателя анизоцитоза тромбоцитов до 13,9 фл (p<0,01), среднего объема тромбоцита до 11,5 фл (p<0,01), доли мегалотромбоцитов до 27,2% (p<0,001) в 20-22 недели беременности.

3. На доклинической стадии преэклампсии, в 20-22 недели беременности, возникают изменения коагуляционного гемостаза: уменьшение АПТВ до 22,4 сек (p<0,05) и повышение уровня фибриногена в крови до 4,2 г/л (p<0,01) в активном репродуктивном возрасте; уменьшение АПТВ до 20,5 сек (p<0,05) и повышение уровня фибриногена в крови до 4,6 г/л (p<0,01) в позднем репродуктивном возрасте.

4. Содержание плацентарного лактогена, прогестерона, эстриола в крови беременных активного и позднего репродуктивного возраста в 20-22 недели беременности, не может быть использовано для прогнозирования развития преэклампсии после 34 недель беременности, поскольку достоверных различий уровня указанных гормонов в крови беременных с физиологическим течением гестации и пациенток с доклинической стадией преэклампсии не выявлено.

5. Содержание общего белка, альбуминов, липидных фракций в крови беременных активного и позднего репродуктивного возраста в 20-22 недели беременности, не может быть использовано для прогнозирования развития преэклампсии после 34 недель беременности, поскольку достоверных различий показателей состояния белкового и липидного спектров крови у беременных с физиологическим течением гестации и беременных с доклинической стадией преэклампсии не выявлено.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В 20-22 недели беременности рекомендуется оценка уровня маркеров эндотелиальной дисфункции в крови и состояния тромбоцитарного звена гемостаза.

АКТИВНЫЙ РЕПРОДУКТИВНЫЙ ВОЗРАСТ (18-34 ГОДА)

МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ	**ТРОМБОЦИТАРНОЕ ЗВЕНО ГЕМОСТАЗА**
ЭТ-1≥0,5 мМ/мл	число тромбоцитов ≤174◦109/л
sICAM-1 ≥233 пг/мл	анизоцитоз тромбоцитов ≥ 13,0 фл
TSP ≥1,9 нг/мл	средний объем тромбоцита ≥10,5 фл
Метаболиты NO ≤ 47,0 мкМ/л	доля мегалотромбоцитов ≥ 22,0%

После 34 недель беременности при высоком риске развития преэклампсии по данным анамнеза и при наличии маркеров развития преэклампсии - более частое консультирование (посещение врача акушера-гинеколога 1 раз в 4-5 дней) с проведением углубленного обследования: оценка системы гемостаза в динамике, повторная фетометрия с допплерометрией кровотока, выявление микроальбуминурии, по показаниям- госпитализация беременной в акушерский стационар 3-го уровня и своевременное родоразрешение.

ПОЗДНИЙ РЕПРОДУКТИВНЫЙ ВОЗРАСТ (35-45 ЛЕТ)

МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ	**ТРОМБОЦИТАРНОЕ ЗВЕНО ГЕМОСТАЗА**
ЭТ-1≥0,6 мМ/мл	число тромбоцитов ≤166◦109/л
sICAM-1 ≥281 пг/мл	анизоцитоз тромбоцитов ≥ 13,9 фл
TSP ≥ 2,2 нг/мл	средний объем тромбоцита ≥11,5 фл
Метаболиты NO ≤41,0мкМ/л	доля мегалотромбоцитов ≥ 27,2%

После 34 недель беременности при высоком риске развития преэклампсии по данным анамнеза и при наличии маркеров развития преэклампсии - более частое консультирование (посещение врача акушера-гинеколога 1 раз в 4-5 дней) с проведением углубленного обследования: оценка системы гемостаза в динамике, повторная фетометрия с допплерометрией кровотока, выявление микроальбуминурии, по показаниям- госпитализация беременной в акушерский стационар 3-го уровня и своевременное родоразрешение.

Список принятых сокращений

АПТВ - активированное парциальное тромбопластиновое время

ДК – диеновые коньюгаты

ИР - индекс резистентности

ИФА - иммуноферментный анализ

ЛПВП-липопротеины высокой плотности

ЛПНП - липопротеины низкой плотности

МДА – малоновый диальдегид

МНО – международное нормализованное отношение

ПТИ - протромбиновый индекс

ПЭ – преэклампсия

ЭТ-1 – эндотелин-1

IL – интерлейкин

NK - клетки – натуральные киллеры

NO – оксид азота

OxyStat –суммарное количество перекисей

sICAM-1 – молекулы межклеточной адгезии-1

TNF-α – фактор некроза опухоли альфа

TSP – тромбоспондин

VEGF –сосудистый эндотелиальный фактор роста

ТФР-β -трансформирующий фактор роста

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1.Барановская Е.И. Преэклампсия в современных условиях/ Акушерство и гинекология.-2018.-№11.-С.5-9.

2. Влияние хорионического гонадотропина и эстриола на фенотип и функциональную активность NK-клеток/ Ширшев С.В., Некрасова И.В., Горбунова О.Л., Орлова Е.Г.//Физиология человека.- 2016. -Т. 42.- № 5. -С. 102-107.

3. Ворожищева А.Ю. Генетические факторы развития преэклампсии в популяциях различного этнического происхождения : автореф. дис. ... канд. мед. наук : Томск, 2014. 24 с.

4.Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело.–1983.-№3.-С.33-35.

5.Галимова И.Р., Евстратов А.А., Черемисин А. Е. Острое повреждение почек на фоне преэклампсии и (H)ELLP-синдрома//Практическая медицина.-2018.-№7(2).-С.30-34.

6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. – М.: Медицина, 2000. 632с.

7. Джобава Э.М., Некрасова К.Р., Артизанова Д.П. Дисфункция эндотелия и система гемостаза в группах риска по развитию акушерской патологии. Системный подход к диагностике и терапии// Акушерство, гинекология и репродукция.-2013.-№1.-С.45-53.

8. Джобоева Э. М., Доброхотова Ю. Э. Дисфункция эндотелия и система гемостаза у беременных из групп высокого риска. Системный подход к диагностике и терапии : клинич. рекомендации. М. : Телер, 2013. 128 с.

9. Динамика содержания лактогенных и стрессорных гормонов в крови у женщин в период беременности /Дюсембин Х.Д., Смирнова А.Г., Куанышбекова Г.А. и др.// Физиология человека.- 2006. -Т. 32,№ 6.- С. 114-118.

10. Довжикова И.В. Кортизол при беременности (обзор литературы)//Acta Biomedica Scientifica.-2010.-№ 6-1 (76).-С.226-229.

11. Довжикова И.В. Ферменты стероидогенеза (обзор литературы) // Бюлл. физиол. и патол. дыхания.-2010. -Вып.37.- С.60–64.

12. Довжикова И.В., Луценко М.Т. Современные представления о роли прогестерона (обзор литературы)//Бюлл. физиологии и патологии дыхания.-2016.-№60.- С.91-104.

13. Довжикова И.В., Луценко М.Т. Современные представления о роли эстрогенов во время беременности (обзор литературы)//Бюлл. физиологии и патологии дыхания.-2016.-№61.- С.120-127.

14. Довжикова И.В.Синтез стероидных половых гормонов в плаценте//Бюлл. физиологии и патологии дыхания. -2011.-№41.-С.85-88.

15. Долгушин И.И., Курносенко И.В., Спиридонова К.С. Показатели врожденного иммунитета у беременных с хроническим эндометритом в анамнезе//Иммунопатология, аллергология, инфектология.-2016.-№1.-С27-31.

16. Дубровина С.О., Муцалханова Ю.С., Васильева В.В. Раннее прогнозирование преэклампсии (обзор литературы)/ Проблемы репродукции. -2018. -№3(24). -С.67-73.

17. Жуковец И.В., Зарицкая Э.Н.Синтез стероидных гормонов во время беременности//Якутский медицинский журнал. -2012.- № 2- С. 96-98.

18. Заболевания надпочечников и беременность [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http:// www.eurolab.ua/pregnancy/3285/3286/31429/ (дата обращения 01.06.17)

19. Зайнулина М.С., Корнюшина Е.А., Степанян М.Л. Тромбофилии в акушерской практике. СПб.: Издательство Н-Л. ,2005. 46 с.

20. Зайнулина М.С. Маркеры дисфункции эндотелия в диагностике преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты// Регионарное кровообращение и микроциркуляция. -2004. -№ 3. -С. 33-38.

21. Заморина С. А., Раев М. Б. Трофобластический β1-гликопротеин человека как фактор дифференцировки минорных регуляторных субпопуляций Т лимфоцитов (Treg, Th17). Роль молекул CD9// Биологические мембраны: журнал мембранной и клеточной биологии.- 2016.- Т.33 (4).-Р. 278–286.

22. Заморина С.А., Ширшев С.В. Хорионический гонадотропин - фактор индукции иммунной толерантности при беременности //Иммунология. -2013. -Т. 34, № 2. -С. 105-107.

23. Иванец Т. Ю., Алексеева М. Л., Логинова Н. С. и др. Плацентарный фактор роста и FMS-подобная тирозин- киназа-1 как маркеры преэклампсии в динамике беременности // Клинич. лаборатор. диагностика. -2013. -№ 8. -С. 14-17.

24. Изучение состояния процесса липопероксидации у женщин различных этнических групп с угрозой прерывания беременности / Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А. и др.//Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. -2010. -№ 6(2).- С. 31-33.

25. Камилова М.Я., Рахматуллоева Д.М.,Мулкамонова Л.Н. Клинико-лабораторные параллели у женщин с ранней и поздней преэклампсией// Sciences of Europe .-2017.- 14-1 (14).-С. 48-52.

26. Каспарова А. Э., Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В. Кардиоплацентарная недостаточность: современные методы функциональной диагностики в прогнозе течения беременности // Вестн. СурГУ. Медицина.- 2012. -№ 2 (12). -С. 92-102.

27. Каюмова Л.Х Гемостаз при физиологической и осложненной гестозом беременности//Медицинский альманах.-2009.-№4 (9).-С.63-66.

28.Климов В.А. Эндотелий фетоплацентарного комплекса при физиологическом и патологическом течении беременности //Акуш. и гинекол.-2008.-№2.-С. 7-10.

29. Коваленко М.С. Медико-социальная характеристика беременных женщин «критических возрастных групп»//Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. -2009. -№ 3. -С. 47-54.

30. Курманбаев Т.Е., Яковлев Н.В., Хасанов А.А. Состояние коагуляционного звена системы гемостаза у беременных и родильниц с преэклампсией, родоразрешенных путем кесарева сечения//Казанский медицинский журнал.- 2016.-Т.97 (6).-С.873-881.

31.Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Смирнова Л.М. Тромбогеморрагичнеские осложнения в акушерско-гинекологической практике. Руководство для врачей. М. ,2011. 1056 с.

32. Момот А.П., Тараненко И.А., Трухина Д.А. Особенности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на разных сроках физиологической беременности//Медицинский алфавит.-2014.-Т.1 (2).-С.27-31.

33.Момот А.П., Кирющенков П.А., Трухина Д.А.Референтные значения уровня и активности фактора Виллебранда, металлопротеиназы ADAMTS-13, активности тромбоцитов при физиологически протекающей беременности // Акушерство и гинекология.- 2014.- №2.-С. 46–52.

34. Момот А.П., Тараненко И.А., Белозеров Д.Е. Инициация свертывания крови в различные сроки физиологически протекающей беременности//Бюлл. Сибирского отделения РАМН.-2014.-№34 (5).-С.58-66.

35. Момот А.П., Цывкина Л.П., Тараненко И.А. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности / Под ред. А.П. Момот. Барнаул: Изд-во АГУ, 2011. 138 с.

36.Морфология почек после перенесенной эклампсии /Л.Е.Мурашко, И.М.Ильинский, Я.Г.Мойсюк и др. // Пробл. беременности.- 2001.- №4.-С.39-42

37.Николаева Л. Б., Тришкин А. Г. Частота и структура акушерских осложнений у первородящих женщин // IV съезд акушеров-гинекологов России. - М., 2008. -С. 181–182.

38. Новикова В.А., Сороченко А.А., Аутлева Ф.Р. Возрастные характеристики женщин с хроническим сальпингоофоритом // Современные проблемы науки и образования. 2018. №4.; URL:http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27687 (дата обращения: 15.11.2020).

39. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и службы родовспоможения в РФ за 2018 год.

40. Панкрушина А.Н., Толстых К.Ю. Биохимические показатели гормонального статуса женского организма в разные сроки гестации//Вестн. Тверского государственного университета. Серия: Биология и экология. - 2009.- № 13.-С. 72-79.

41. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. В кн.: Петрищев Н.Н., ред. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб.:Изд.-во СПбГМУ, 2003. 134 с.

42. Печёнкина Н. С., Хлыбова С. В. Сравнительные аспекты течения родов у первородящих женщин юного и старшего репродуктивного возраста // IV съезд акушеров-гинекологов России. М., 2008. - С. 200–201.

43. Подзолкова Н.М. Беременность и роды у женщин старше 40 лет - объективная реальность современного акушерства// Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. -2011.-Т.10, №1.-С 44-50.

44. Пономарева Н. А., Газазян М. Г., Иванова О. Ю. Использование маркеров иммунологической и эндотелиальной дисфункции в раннем прогнозе преэклампсии // Мать и дитя: Материалы XIV Всероссийского научного форума.-М., 2013.-С.162-163.

45. Радзинский В. Е., Палиева Н. В., Боташева Т. Л. Влияние эндотелий-опосредованных факторов на формирование акушерской патологии при метаболических нарушениях // Совр. проблемы науки и образования. -2016. - № 5.- С. 30.

46. Радьков О.В., Коричкина Л.Н., Сизова О.В. Полиморфизмы генов цитокинов и восприимчивость к ранней и поздней преэклампсии //Совр. проблемы науки и образования. -2017.- № 6. -С. 78-86.

47. Роль клеток врожденного иммунитета в обеспечении успеха беременности на ранних сроках гестации/ Н.Ю.Сотникова, Ю.С.Анциферова, Н.В.Крошкина, Д.Н.Воронин// Журнал акушерства и женских болезней.-2013.-Т.62, №2.-С.151-159.

48. Рыбина И.В., Лагерева Ю.Г. Состояние адаптивного и врожденного иммунитета на ранних сроках физиологической и неразвивающейся беременности//Российский иммунологический журнал.-2014.-Т.8 (17).-С.460-463.

49.Сергеева О.Н. Значение дисфункции эндотелии в патогенезе преэклампсии и возможности ее медикаментозной коррекции-Автореф……к.м.н. Волгоград, 2018. 24 с.

50. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Преэклампсия в центре внимания акушера-практика// Акушерство и гинекология. -2014.- №6.-С.4-9.

51. Сотникова Н. Ю. Иммунные механизмы регуляции инвазии трофобласта // Российский иммунологический журнал. -2012. -Т. 6 (14), № 2(1). - С. 9-13.

52. Стрижаков А.Н., Макацария А.Д., Игнатко И.В. Система гемостаза у беременных с гестозом и плацентарной недостаточностью //Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.- 2007.- Т. 6., № 3.- С. 5–12.

53. Чайка В.К., Мертил Б.Ф.Состояние системы гемостаза, спектр гормонов тромбофилии и морфология последов у рожениц Юго-Восточного региона Украины с преэклампсией средней и тяжелой степени//Медико-социальные проблемы семьи.-2014.-319(1).-С.6-13.

54. Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Печкуров Д.В. Связь плацентарной недостаточности с манифестацией различных клинических вариантов преэклампсии/Акушерство, гинекология и репродукция.-2018 -№3.-С.17-28.

55. Суплонов С. Н., Баркова Э.Н.Суточные и сезонные ритмы перекисей липидов и активности супероксиддисмутазы в эритроцитах у жителей средних широт и Крайнего Севера // Лаб.дело.-1986.-№8.-С.459-463

56. Сюндюкова Е. Г., Медведев Б. И., Сашенков С. Л..Значение

гомоцистеина и полиморфизма гена MTHFR C677T в развитии преэклампсии // Вестн. Урал. мед. академ. науки. 2014. № 1. С. 23-24.

57. Тюмина О.В., Мельников В.А. Здоровье женщин позднего репродуктивного возраста с бесплодием. Москва, 2016. 210 с.

58. Фетисова И. Н., Панова И. А., Рокотянская Е. А. Генетические факторы развития преэклампсии // Вестн. Иванов. медицины. Иваново.- 2015. -Т. 20, № 3. -С. 13.

59. Фетисова Н.И., Панова И.А., Зинченко Р.А. Наследственные факторы риска развития преэклампсии/Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга.-2018.-№2.-С.18-18а.

60. Хижнякова О.Н., Понукалина Е.В. О роли изменений белкового спектра крови и морфофункциональных показателей эритроцитов в гемореологических сдвигах при физиологическом течении беременности // Вестник Российского университета дружбы народов. - 2008. - Серия «Медицина». - № 8. - С. 456 - 458.

61. Чурилов Л. П., Васильев А. Г. Патофизиология иммунной системы. СПб.: Фолиант, 2014. 664 с.

62. Шарафетдинова Л. М., Мазитова А. М., Кравцова О. А. Ассоциация полиморфизма генов провоспалительных цитокинов с риском развития преэклампсии // Практич. медицина.- 2015. -№ 1 (86). -С. 37-40.

63. Ширшев С.В. Гормональные механизмы регуляции иммунной системы в период беременности // Успехи современной биологии.-2005.-№6. -С.555-566.

64. Ширшев С.В. Молекулярные механизмы гормонального и гормонально-цитокинового контроля иммунной толерантности при беременности //Биологические мембраны. -2014. -Т. 31(5). -С. 303-313.

65. Ширшев С.В., Некрасова И.В., Горбунова О.Л. Значение гормонов репродукции в регуляции NK-клеток//Вестник Пермского университета.-2015.- № 3.- С. 287-292.

66. Ширшев С.В., Некрасова И.В., Горбунова О.Л. Механизмы гормонально обусловленной трансформации NK-клеток в период беременности//Вестник Пермского научного центра УРО РАН.-2017.-№1.-С.99-105.

67. Acevedo H. F. Human chorionic gonadotropin (hCG), the hormone of life and death: a review// Journal of Experimental Therapeutics and Oncology.- 2012.-№ 2(3).P.133–145.

68. Alexander B.T. Fetal programming of hypertension // Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol. – 2016. – Vol. 290, N 1. – P. R1–R10.

69. Ames P.R. Thrombophilic genotypes in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies – prevalence and significance // Tromb. Hemost.-2018.-v.79.-P.46-49.

70. Arismendi M.G. Lupus anticoagulant in preeclampsia and non-proteinuria gestational hypertension in primiparous women // Invest. Clin..- 2014.-v.41, iss.2.-P.93-103.

71. Aussel C., Fehlmann M. Effect of alpha-fetoprotein and indometacin on arachidonic acid metabolism in a human T-cell line//Immunol Lett.-2017.-v.14, №2.-P.133.

72. Ballantyne C.M. Role of lipid and lipoprotein profiles in risk assessment and therapy //Am. Heart J. - 2003 - Vol. 146. - P. 227 - 233.

73. Barrera D., Avila E., Díaz L. Immunological role of progesterone in the maintenance of pregnancy // Rev. Invest.Clin. -2007. -Vol.59, №2. -P.139–145.

74. Barte W. Alterations of immunologic pregnancies complicated by preeclampsia // Biol. Res. Pregnancy Perinatol.- 2015.-v.6, iss.2.- P.73-78.

75. Bennett WA., Lagoo-Deenadayalan S., Whitworth N.S. First-trimester human chorionic villi express both immunoreg- ulatory and inflammatory cytokines: a role for interleukin-10 in regulating the cytokine network of pregnancy // Am. J. Reprod. Immunol.- 2009.-Vol. 41.- P. 70-78.

76. Biokman R.J., Parham P. Structure, function and diversity of Class I major histocompatibility complex molecules// Annu. Rev. Biochem.-2015.-v.59.-P.253-288.

77. Boonyaratnakonkit V., McGowan E., Sherman L. The role of extranuclear signaling actions of progesterone receptor in mediating progesterone regulation of gene expression and cell cycle // Mol. Endocrinol. -2017. -Vol.21, №2. -P.359–375.

78. Bowen R. Glucocorticoids [Электронный ресурс]. – 2006. – Режим доступа : http://www.vivo. colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/adrenal/ gluco.html (дата обращения 21.09.17).

79. Brenner B. Trombophilia and Pregnancy Complications//Journal of Pathophysiology of Haemostasis and Trombosis. -2016.- P. 28–36.

80. Bry K., Lappalainen U. lnterleucin-4 and transforming growth factor modulate production of IL-1 receptor antagonist and or prostaglandin E2 by decidual cells // Amer. J. Obst. Gynec. - 2014. - Vol. 170. - P. 174-178.

81. Bulmer J. N., Williams P. J., Lash G. E. Immune cells in the placental bed // Int. J. Dev. Biol. - 2016.- Vol. 54. - P. 281–294.

82. Bulmer J.N. Immune cells in decidua //Immunology of Human Reproduction//BIOS Scientific Publishers, Oxford. 2015.- P. 313-334.

83. Burton P.J., Waddell B.J. Dual function of 11β- hydroxysteroid dehydrogenase in placenta: modulating placental glucocorticoid passage and local steroid action // Biology of Reproduction. – 2009. – Vol. 60, N 2. – P. 234–240.

84. Chan, S. Thyroid hormone and central nervous systemdevelopment/ S.Chan, M.D.Kilby // Journal of Endocrinology.- 2000. - № 165. - P. 1-8.

85. Chao T.C., Van Alten P.J., Walter R.J. Steroid sex hormones and macrophage function: modulation of reactive oxygen intermediates and nitrite release. // Am. J. Reprod.Immunol. -2014. -Vol.32, №1.-P.43–52.

86. Chaouat G. Innately moving away from the Th1/Th2 paradigm in pregnancy // Clin. Exp. Immunol.- 2013.- Vol. 131.- P. 393-395.

87. Chaouat G., Cayol V., Mairovits V. Localisation of the Th2 cytokines IL-3, IL-4, IL-10 at the fetomaternal interface during human and murine pregnancy and lack of requirement for Fas/Fas ligand interaction for a successful allogenic pregnancy // Amer. J. Reprod. Immunol. -2017.- Vol. 42. - N 1.- P. 1-13.

88.Cole L.A. HCG, the wonder of todays science // Reprod.Biol. Endocrinol. - 2012.- V. 10.- P. 10.

89. Daher S., Fonseca R., Ribeiro O.G. TNF during pregnancy and at the onset of labor and spontaneous abortion // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 2016. - Vol. 83. - N 1.- P. 77-79.

90. Dealtry G. B., Clark D. E. IL-6 mRNAs regulated by cytokins // Amer. J. Reprod. Immunol. - Vol. 40. - N 4.- P. 283-290.

91. Dharival N.K., Lynde G.C. Update in the management of patients with preeclampsia// Anesthesiol Clin.- 2017.-Vol. 35 (95).-P.106.

92. Druckmann R., Druckmann M.A. Progesterone and the immunology of pregnancy // J. Steroid Biochem. Mol.Biol. -2015. -Vol.97, №5. -P.389–396.

93. Endocrine Regulation of Human Fetal Growth:The Role of the Mother, Placenta, and Fetus / Murphy V.E.[et al.] // Endocr. Rev. -2006. -Vol. 27, №2. P.141–169.

94. Engmann L., Losel R., Wehling M. Progesterone regulation of human granulosa/luteal cell viability by an RU486-independent mechanism // J. Clin. Endocrinol. Metab. -2016. -Vol.91, №12.- P.4962–4968.

95. Ferrara N, Gerber H.P. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis // Acta Haematol.- 2011. -Vol.106, №4.- P.148–156.

96. Fest S. Trophoblast-macrophage interactions: a regulatory network for the protection of pregnancy // Am. J. Reprod.Immunol. - 2014. - Vol. 51.- P. 55–66.

97. Glinoer, D. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions// J. Clin. Endocrinol. Metab.- 2011.73. №1.- P.421-427

98. Graham J.D., Clarke C.L. Physiological action of progesterone in target tissues // Endocrine Reviews. -2007.-Vol.18, №4.- P.502–519.

99. Granger J.P., Alexander B.T. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ishemia with endothelial disfunction // Hypertension.-2012.- v.38(3 Pt 2).-P. 718-722.

100. Guleria Pollard J. W. The trophoblast is a component of the innate immune system during pregnancy // Nat. Med.- 2010.- Vol. 6.- P. 589-593.

101. Heilmann L., Rath W., Pollow K. Hemostatic Abnormalities in Patients With Severe Preeclampsia. Clinical and Applied Thrombosis. //Hemostasis. -2017. -№ 3. P. 285–291.

102. Hill J. A., Polgar K, Harlow B. L. Evidence of embrio- and trophoblast-toxic cellular immune responses in women in recurrent spontaneous abortion // Amer. J. Obstet. Gynec. - 2012. - Vol. 166. - N 4. - P. 1044-1052.

103. Husain F. Lipid profile changes in second trimester of pregnancy // Mymensingh Med. J.-2018. -Vol.17, №1. -P.17–21.

104. Janatrour M.J., McMaster, M.T., Genbacev O. IL-2 regulates critical aspects of human cytotrophoblast differentiation, invasion// Development.-2014.-v.127.-№3.-P.549-558.

105. Kelley C.M., Bernstein I.M., Brummel-Ziedins K. Tissue factor dependent thrombin generation across pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol.- 2017. -Vol .207.- P. 13–30.

106. Kim Y. J., Ahn J. J., Woo B. N. The effect cytokine mediators on prostaglandin inhibition by human decidual cells // Amer. J. Obst. Gynec. - 2009. - Vol. 179. - P. 146-149.

107. Koga K., Mor G. Toll-like receptors at the maternal-fetal interface in normal pregnancy and pregnancy disorders //Am. Journal Reprod. Immunol. - 2015. -Vol. 63, N. 6. -P. 587–600.

108. Koopman L.A., Kopcow H.D., Rybalov B. Human decidual natural killer cells are a unique NK subset with immunomodulatory potential // J. Exp. Med.-2013.-V. 198.- P. 1201.

109. Kossenjans W. Role of peroxynitrite in altered fetal-placental vascular reactivity in diabetes or preeclampsia//Am. J. of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.-2016.-v.278.-№2.-P.4-8.

110. Kota S.K., Gayatri K., Jammula S. Endocrinology of parturition // Indian J. Endocrinol. Metab. 2013.- Vol.17, №1. P.50–59.

111. Kwak-Kim J.Y., Chung-Bang H.S., Ng S.C. Increased T helper 1 cytokine responses by circulating T cells are present in women with recurrent pregnancy

losses and in infertile women with multiple implantation failures after IVF // Hum. Reprod.- 2013- Vol. 18- P. 767-773.

112. Lachmeijer A.M. Polymorphism in the tumor necrosis factor and lymphotoxin-alpha gene region and preeclampsia // Obstet. Gynecol. –2017.-v.98.-№4.-P.612-619.

113. Lai J. Maternal serum soluble endoglin at 30-33 weeks in the prediction of preeclampsia // Fetal Diagn Ther. -2013. -№ 33 (3).- P. 149-155.

114. Livingston J.C., Park P. Lack of association of severe preeclampsia with maternal and fetal mutant alleles to TNFα and lymphotoxin alpha genes and plasma tumor necrosis alpha levels// Amer. J. Obstet. Gynecol.-2015.-v.184.-№6.-P.1273-1277.

115. Lockwood C.J., Krikun G., Caze R. Decidual cell-expressed tissue factor in human pregnancy and its involvement in hemostasis and preeclampsia-related angiogenesis // Ann. N. Y. Acad. Sci. -2018. -Vol.1127.-P. 67–72.

116. Lowe D.T. Nitric oxide disfunction in the pathophysiology of preeclampsiae // Nitric Oxide.-2017.-v.4.-№4.-P.441-458.

117. Manaster I., Mandelboim O. The unique properties of uterine NK cells // Am. J. Reprod. Immunol. - 2016. - Vol. 63. -P. 434–444.

118. Mani S.K., Oyola M.G. Progesterone signaling mechanisms in brain and behavior // Front. Endocrinol.(Lausanne).- 2012. -Vol.3.- P.7.

119. Mankuta D. Lipid profile in consecutive pregnancies // Lipids Health Dis. - 2010. - №9 - P.58-61.

120. Martin C.R. Endocrine physiology. New York:Oxford University Press, 2005. 562 p.

121. Matsubara K. Concentration of granulocyte-colonystimulating factor in normal pregnancy and preeclampsia // Hypertension in Pregnancy.-2017.-v.18.-№1.-P.95-106.

122. Mehmet A., Osmanagaoglu A. Coagulation inhibitors in preeclamptic pregnant women// Arch Gynecol Obstet. -2015.-Vol. 271.- P. 227–230.

123. Mesiano S. The endocrinology of human pregnancy and fetoplacental neuroendocrine development // Yen and Jaffe's reproductive endocrinology / J.F.Strauss, R.L.Barbieru (eds). Philadelphia, 2009. 942 p.

124. Miller V.M., Duckles S.P. Vascular Actions of Estrogens:Functional Implications // Pharmacol. Rev.- 2008.-Vol.60, №2. -P.210–241.

125. Mitchell M.D., Edwin S.S., Romero R. Prostaglandin biosynthesis by human decidual cells: effects of inflammatory mediators // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.- 2009.- Vol. 41.- P. 35-38.

126. Mizejewski G. J. Biological roles of alpha-fetoprotein during pregnancy and perinatal development// Experimental Biology and Medicine.- 2014.-Vol.229.- P. 439–463.

127. Mol B. W., Roberts C. T., Thangaratinam S., Magee L. A., de Groot C. J., Hofmeyr G. J. Pre-eclampsia // Lancet. 2015- № 38 (122). -P. 999-1011.

128. Moreau P, Adrian-Cabestre F, Menier C.IL-10 selectively induces HLA-G expression in human trophoblasts and monocytes // Int. Immunol.-2018. - Vol. 11. -N 5. - P. 803-811.

129. Nagamatsu T., Schust D. J. The immunomodulatory roles of macrophages at the maternal-fetal interface // Reprod. Sci.-2017.- Vol. 17, N.3- P. 209–218.

130. Nakabayashi M., Yamamoto S. Analysis of thrombomoduline gene polymorphism in women with severe early-onset preeclampsia/M. Nakabayashi, S. //Seminars in Trombosis and Hemostasis.-2009.-v.25.-№5.-P.473-479.

131. Nakagawa Y., Fujimoto J., Tamaya T. Placental growth by the estrogen-dependent angiogenic factors, vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor, throughout gestation // Gynecol. Endocrinol. -2004.- Vol.19, №5. -P.259–266.

132. Nasu K. Upregulation of human cytotrophoblast invasion by hepatocyte growth factor // J. of Reproduction and Fertility.-2010.-Suppl.55.-P.73-80.

133. O'Gorman N., Wright D., Syngelaki A. et al. Competing risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks of

gestation/ American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2016 –v.214(1).-P.1-12. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.034

134. Okumura K.K., Sagawa N. Activity of platelet-activating-factor acetylhydrolase and the nitric-oxide metabolite level during preeclampsia //Reproduction, Fertility and Development.-2014.-11.-2.-P.75-79.

135. Otun H. A., Lash G. E., Innes B. A. Effect of tumour necrosis factor-α in combination with interferon-γ on first trimester extravillous trophoblast invasion // J. Reprod. Immunol.- 2018.- Vol. 88.- P. 1–11.P. 373–379.

136. Parham P. NK Cells and Trophoblasts: partners in pregnancy //J. Exp. Med. -2015. -Vol. 200, N. 8. - P. 951–955.

137.Pauli J. M., Repke J. T. Pre-eclampsia: short-term and long-term implications // Obstet Gynecol Clin North Am. 2015. № 42 (2). P. 299-313.

138. Pemberton H.N. Thyroid hormones and fetal brain development // Minerva Ginecol. - 2005. - Vol. 57, № 4. - P.367-378.

139. Perni U. et al. Angigenic factors in superimposed preeclampsia: A longitudinal study of women with chronic Hypertension during pregnancy // Hypertension. 2012.- № 59 (3). -P. 740-746.

140. Poppe, K. Thyroid disease female reproduction / K.Poppe,D.Velkiniers, D.Glinoer // Clinical Endocrinology.-2007. -Vol.66. - P.309-321.

141. Reynolds L.P., Redmer D.A. Angiogenesis in the Placenta // Biol. Reprod.- 2011.- Vol.64, №4. -P.1033−1040.

142. Robinson K. Homocysteine and coronary artery disease //Cleve. Clin. J.Med.-2014.-v.61, №6.-P.438-450.

143. Rothchild I. Role of progesterone in initiating and maintaining pregnancy // Progesterone and Progestins / ed.C.W.Bardin, E.Milgrom, P.Mauvais-Jarvis. New York:Raven Press, 2013. P.219–229.

144. Rubanyi G.M., Johns A., Kauser K. Effect of estrogen on endothelial function and angiogenesis // Vascul.Pharmacol. -2012. -Vol.38, №2.- P.89–98.

145. Saha M., McDaniel J.K., Zheng X.L. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis, and potential novel therapeutics// J. Thromb

Haemost. 2017,- Vol.1.-P.234-240.

146. Narayan B., Nelson-Piercy C. Medical problems in pregnancy// Clin Med.- 2016.- Vol.16 (6).-P.110-6.

147. Sanguansermsr D., Pongcharoen S. Pregnancy immunology: decidual immune cells // Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology.- 2018. -Vol. 26. -P.171–181.

148. Say L., Chou D., Gemmill A.et al. Global causes of maternal death: a WHO systematis analysis, 2014.- Vol.2 (6). –P.323-333.

149. Scarpin K.M., Graham J.D., Mote P.A.Progesterone action in human tissues: regulation by progesteronereceptor (PR) isoform expression, nuclear positioning and coregulator expression // Nucl. Recept. Signal. -2009.-Vol.7. P.1009.

150. Schaffer A.I. Hypercoagulable states: molecular genetics to clinical practice // Lancet.-2017.-v.344.-P.1739-1742.

151. Schaiff W. T., Barak Y., Sadovsky Y. The pleiotropic function of PPAR gamma in the placenta // Mol. Cell. Endocrinol. -2016.- Vol. 249. - P. 10–15.

152. Schoof E., Girstl M. Decreased gene expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in human placenta of patients with preeclampsia// J. Clin. Metab.- 2011.- v.86 (3).-P. 1313-1315.

153. Sibai B. M., Koch M. A., Freire S. et al. Serum inhibin-A and angiogenic factor levels in pregnancies with previous preeclampsia and / or chronic hypertension: Are they useful markers for prediction of subsequent preeclampsia? // Am. J .Obstet. Gynecol. -2008.- № 199. -P. 261-269.

154.Slavik E., Prochazkova J., Prochazka M. The pathophysiology of endothelial function in pregnancy and the usefulness of endothelial markers// Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub. - 2011. -Vol. 155(4). -P. 333-338.

155. Smith S.A. The cell-based model of coagulation // J. Vet. Emerg. Crit. Care.- 2018. Vol.19(1).-P. 3–10.

156. Steinborn A. Preeclampsia, a pregnancy-specific disease, is associated with fetal monocyte activation //Clin. Immunol.-2017.-v.100.-№3.-P.305-313.

157. Stjernholm Y.V. Progesterone in Human Pregnancy and Parturition // Sex Hormones / ed. R.Dubey. -2012. URL: http://www.intechopen.com/books/sex-hormones/progesterone-in-pregnancy-and-parturition.

158. Suzuki Y. Modified histamine-induced NO-mediated relaxation in resistance arteries in preeclampsia // European J. Pharmacol.-2014.-v.410.-№1.-P. 7-13.

159. Szekeres-Bartho J., Poigar B. PIBF: the double edged sword. Pregnancy and tumor // Am. J. Reprod. Immunol. -2010. Vol.64, №2. P.77–86.

160. Szeraday L., Varga P., Szekeres-Bartho J. Cytokine production by lymphocytes in pregnancy // Amer. J. Reprod. Immunol. - 2007. -Vol. 38.- N 6. - P. 418-422.

161. Tsampalas M., Gridelet V., Berndt S. Human chorionic gonadotropin: a hormone with immunological and angiogenic properties//Journal of Reproductive Immunology.- 2010.-№ 1 (85).-P. 93–98.

162. Vazquez-Escobosa C. Circulating immune complexes in hypertensive disease of pregnancy // Obstet. Gynecol.-2013.-v.62.-№1.-P.45-48.

163. Vince G.S., Johnson P.M. Leucocyte populations and cytokine regulation in human uteroplacental tissue // Biochem. Soc. Trans.- 2016.- Vol. 28.- P. 191-195.

164. Vuckovic M., Genbacev 0., Kumar S. Immunohistochemical localisation of transforming growth factor-beta in first and third trimester human placenta// Pathobiology.- 2012.- Vol. 60.- P. 149-150.

165. Wagner C.K., Nakayama A.Y., De Vries G.J. Potential role of maternal progesterone in the sexual differentiation of the brain // Endocrinology.- 2008. -Vol.139, №8. -P.3658–3661.

166. Walfish M., Neuman A., Wlody D. Maternal haemorrhage // Br. J. Anaesth. -2018. - Vol 103(1).-P. 147–156.

167. Weetman A. P. The immunologe pregnancy // Thyroid. - 2009. - Vol. 9. - N7. - P. 643-646.

168. Whitley G. S., Cartwright J. E. Cellular and molecular regulation of spiral artery remodelling: lessons from the cardiovascular field // Placenta. - 2010.- Vol.31.-P. 465–474.

169. Woollett L.A. Maternal cholesterol in fetal development:transport of cholesterol from the maternal to the fetal circulationt // Am. J. Clin. Nutr. – 2005. - Vol.82(6). – P.1155-1161.

170. Wulff C., Wilson H., Dickson S.E. Hemochorial placentation in the primate: expression of vascular endothelial growth factor, angiopoietins,and their receptors throughout pregnancy // Biol.Reprod. -2012.- Vol.66, №3.- P.802–812.

171. Yanic F.F. Serum nitric oxide and glutatione levels in preeclamptic and normotensive women// Gynec. and Obstet. Invest.-2001.-v.51.-№2.-P. 110-115.

172. Yoshimura T. Association of the missence Glu298Asp variant of the endothelial nitric synthase gene with severe preeclampsia //J. Soc. Gynecol. Investig.-2014.-v. 7.-P.238-241.

173.Young L., Hacker M., Rana S. Physician s Knowledge of future vascular disease in women with preeclampsia// Hypertens Pregnansy.-2012.-31 (1)-P.50-58

174. Zhang C., Zhang J., Tian Z. The regulatory effect of natural killer cells: do “NK-reg cells” exist? // Cell. Mol.Immunol. -2016.- V. 3.- P. 42-46.