

На правах рукописи

ГРИГОРЬЕВА НАТАЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ В АКТИВНОМ И
ПОЗДНЕМ РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук

Волгоград 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор
медицинских наук, доцент

**Глухова
Татьяна Николаевна**

Официальные оппоненты:

Долгушина Валентина Федоровн - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно - Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Дубровина Светлана Олеговна - доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2021 года в __ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.008.10 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (400131, Россия, г.Волгоград, пл. Павших борцов,1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Волгоградского государственного медицинского университета <http://www.volgmed.ru>, с авторефератом – на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: www.vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан _____ 2021 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.008.10
доктор медицинских наук, профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ. 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 % (Say L., Chou D., Gemmill A. et al., 2014).

При ПЭ значительно возрастает риск и перинатальной заболеваемости и смертности в связи с тяжестью патологии, необходимостью досрочного родоразрешения и соответственно рождением недоношенного ребенка (Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Печкуров Д.В., 2018; Барановская Е.И., 2018; Nelson-Piercy C., 2016; Saha M., McDaniel J.K., Zheng X.L., 2017).

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.

К одному из факторов риска развития преэклампсии возраст беременной 40 лет и более. Как известно, в настоящее время в отмечено возрастание доли беременных женщин позднего репродуктивного возраста (Коваленко М.С., 2009; Подзолкова Н.М., 2011; Hunter A.G, Cappelli M. A., 2015). Актуальной проблемой акушерства в современных условиях является установление особенностей течения беременности у женщин активного (18-34 года) и позднего (35-45 лет) репродуктивного возраста, проведение дифференцированной оценки состояния системы гемостаза, эндокринного и метаболического статусов у женщин активного и позднего репродуктивного возраста для своевременного выявления отклонений от физиологического течения беременности, прогнозирования риска развития ПЭ.

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, выраженной 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 характерно развитие гиперкоагуляционных сдвигов в системе гемостаза в 20-22 недели беременности, выраженных в большей степени у беременных позднего репродуктивного возраста а также нарушений 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 триместров 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 доплерометрией 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 проведены 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 практиче-

ский 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 ФБГОУ 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 22 работы, в том числе 5 статей 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.

Характеристика обследованного контингента беременных и использованных методов исследований

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.

Дизайн исследования



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 на ранний период (18-24 года), период расцвета репродуктивной функции (25-34 года) и поздний репродуктивный период (35-45 лет). 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 состо-

янии по данным УЗИ, доплерометрии регионарного кровотока и кардиотокографии.

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.

У 4-х наблюдавшихся нами пациенток отмечено развитие ранней преэклампсии, эти пациентки были исключены из исследования в связи с малым количеством наблюдений. 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 после 34 недель беременности была диагностирована умеренная преэклампсия.

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

Состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев системы гемостаза, гормонального баланса, белкового и липидного спектров 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 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 - 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.

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 спектров крови, интенсивности процессов липопероксидации.

Уровень в крови маркеров дисфункции эндотелия (ЭТ-1, тромбоспондина, sICAM-1, метаболитов NO) определен методом ИФА (тест-системы «Siemens Healthare Diagnostics (Германия), «Bender MedSystems» (Австрия).

Для изучения состояния тромбоцитарного звена системы гемостаза с помощью гематологического анализатора BC-3000+ определяли следующие показатели:

- число тромбоцитов;
- средний объем тромбоцитов (MPV) ;
- среднеквадратичную величину разброса размеров тромбоцитов (PDV) - показатель анизоцитоза тромбоцитов;
- долю мегалотромбоцитов в общем количестве (P-LCR)

Содержание в крови пролактина, кортизола, плацентарного лактогена, прогестерона, эстриола определяли методом ИФА (тест-системы фирмы DRG Instruments GmbH, Germany).

Для оценки содержания общего холестерина, ЛПВП и триглицеридов в крови использован метод ИФА (реактивы фирмы «ЛВП-Холестерин-Ново» (Вектор-Бест, Россия).

Показатель ОхуStat, общий антиоксидантный статус, активность СОД в эритроцитах, содержание церулоплазмينا в крови определены методом ИФА (реактивы фирмы «Bender Medsystems», Австрия и «Sentinel», Италия).

Для оценки уровня в крови МДА использован колориметрический метод (Суплонов С. Н., Баркова Э.Н., 1986), содержания ДК - спектрофотометрический метод (Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И., 1983).

Для оценки статистической значимости различий использован стандартный пакет программ XLStatistics, Version 4. Для представления количественных показателей использовали медиану (Me) и значения квартилей, соответствующие 25 и 75 перцентиллям. 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.

Результаты исследований и их обсуждение

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

Подтверждена значимость первых предстоящих родов в развитии преэклампсии: первородящие составили $80 \pm 6,6\%$ в 1 основной группе и $75 \pm 4,6\%$ во 2 основной группе (табл.1).

У подавляющего числа беременных 2 основной группы предстояли роды в возрасте 40 лет и больше (табл.1); 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 бере-

менной установлены как в первой, так и во второй основной группе, причем частота указанной патологии гестации была достоверно выше у пациенток позднего репродуктивного возраста, во 2 основной группе (табл.1).

Наличие в анамнезе инсульта или инфаркта в возрасте до 45 лет у членов семьи беременной также повышало у нее риск развития преэклампсии (табл.1).

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.

Таблица 1

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
Интергенетический 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

* p <0,05 между 1 и 2 основной группами

Изучение уровня маркеров дисфункции эндотелия позволило выявить у пациенток 1 группы сравнения во 2 триместре беременности некоторое увеличение содержания эндотелина ЭТ-1 и sICAM-1 в крови (табл.2). У беременных 2 группы сравнения во 2 триместре возрастание содержания ЭТ-1 и sICAM-1

в крови было выражено в большей степени по сравнению с показателями 1 группы сравнения (табл.3).

У беременных 1 основной группы в 20-22 недели беременности было выявлено значительное повышение уровня sICAM-1, TSP и ЭТ-1, снижение содержания метаболитов NO относительно аналогичных показателей у пациенток 1 группы сравнения (табл.4). Аналогичные изменения установлены при сопоставлении показателей беременных 2 основной группы и 2 группы сравнения в те же сроки гестации (табл.5).

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.

Таблица 2

Уровень маркеров эндотелиальной дисфункции в крови беременных 1 группы сравнения

Группы пациенток	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; p₁ – по отношению к показателям пациенток 1 группы сравнения во 2-м триместре.

В 3-м триместре в 1 основной группе обнаружено значительное снижение уровня метаболитов NO, возрастание уровня ЭТ-1, sICAM-1 и TSP в крови по сравнению с показателями 1 группы сравнения (табл.4); у пациенток 2 основной группы также имело место снижение уровня метаболитов NO и возрастание уровня ЭТ-1, sICAM-1 и TSP в крови относительно показателей 2 группы сравнения в те же сроки гестации (табл. 5).

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

Таблица 3

Уровень маркеров эндотелиальной дисфункции в крови беременных 2 группы сравнения

Группы пациенток	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.

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%.

Таблица 4

Уровень маркеров эндотелиальной дисфункции в крови беременных 1 основной группы

Группы пациенток	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)
Исследуемые показатели				
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; p₂ – по отношению к показателям беременных 1 группы сравнения в 3-м триместре.

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 групп в 20-22 недели гестации 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 гестации.

Уровень маркеров эндотелиальной дисфункции в крови беременных 2 основной группы

Группы пациенток	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)
Исучаемые показатели				
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; p₂ – по отношению к показателям беременных 2 группы сравнения в 3-м триместре.

При изучении состояния **тромбоцитарного звена** системы гемостаза установлено, что у пациенток 1 группы сравнения во 2 триместре беременности число тромбоцитов, их средний объем, показатель анизоцитоза тромбоцитов, доля мегалотромбоцитов не отличались от аналогичных показателей в 1 триместре (табл. 6).

В 1 и 2 триместрах беременности различий числа тромбоцитов и характеристик их функционального состояния у беременных 1 и 2 групп сравнения не отмечено (табл. 7).

Показатели состояния тромбоцитарного звена гемостаза у беременных 1 группы сравнения

Группы пациенток	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)
Изучаемые показатели			
Тромбоциты ($10^9/\text{л}$)	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.

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 показателей пациенток 1 группы сравнения (табл.8). 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. 9).

Установлено, что различия между показателями количества тромбоцитов в крови, анизоцитоза тромбоцитов, среднего объема тромбоцита и числа мега-

лотромбоцитов у беременных 1 и 2 основных групп достоверны с вероятностью 0,95.

В 3 триместре у беременных 1 и 2 групп сравнения отмечено некоторое увеличение среднего объема тромбоцитов и нарастание уровня мегалотромбоцитов (табл.8,9).

Развитие клинических проявлений преэклампсии в 3 триместре у беременных 1 основной группы сопровождалось развитием тромбоцитопении, дальнейшим увеличением среднего объема тромбоцита и числа мегалотромбоцитов, повышением показателя анизоцитоза тромбоцитов относительно показателей 1 группы сравнения (табл. 8).

Таблица 7

Показатели состояния тромбоцитарного звена гемостаза
у беременных 2 группы сравнения

Группы пациенток	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)
Исучаемые показатели			
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 p₃ рассчитано по отношению к показателям пациенток 1 группы сравнения в 1-м триместре; p₄ – по отношению к показателям пациенток 1 группы сравнения во 2-м триместре; p₅ – по отношению к показателям пациенток 1 группы сравнения в 3-м триместре.

Показатели состояния тромбоцитарного звена гемостаза у беременных 1 основной группы

Группы пациенток	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; p₂ – по отношению к показателям беременных 1 группы сравнения в 3-м триместре.

У беременных 2 основной группы в 3 триместре беременности отмечались тромбоцитопения, увеличение среднего объема тромбоцита и числа мегалотромбоцитов, усиливался анизоцитоз тромбоцитов относительно аналогичных показателей беременных 2 группы сравнения (табл. 9).

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%.

Показатели состояния тромбоцитарного звена гемостаза
у беременных 2 основной группы

Группы пациенток	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)
Изучаемые показатели				
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; p₂ – по отношению к показателям беременных 2 группы сравнения в 3-м триместре.

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, в 20-22 недели беременности у беременных 1 и 2 основных групп обнаружено уменьшение количества тромбоцитов и повышение их функциональной активности 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.

При изучении состояния **коагуляционного гемостаза** установлено, что в 20-22 недели беременности у пациенток 1 и 2 групп сравнения содержание фибриногена в крови и время фибринолиза возрастали, повышался протромбиновый индекс, уменьшалось АЧТВ относительно соответствующих показателей в 1 триместре, при этом повышение уровня фибриногена в крови беременных 2 группы сравнения было более выраженным относительно показателя пациенток 1 группы сравнения ($p < 0,01$).

В 20-22 недели беременности у пациенток 1 основной группы отмечено укорочение АЧТВ, увеличение в крови уровня фибриногена относительно аналогичных показателей беременных 1 группы сравнения ($p < 0,01$); аналогичные сдвиги коагуляционного потенциала крови выявлены и у пациенток 2 основной группы в тот же период беременности относительно показателей пациенток 2 группы сравнения.

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.

В 3-м триместре беременности у пациенток 1 и 2 групп сравнения сохранялись описанные выше изменения в системе гемостаза, причем у пациенток 2 группы сравнения повышение содержания фибриногена в крови и уменьшение АЧТВ были более значительными по сравнению с показателями пациенток 1 группы сравнения ($p < 0,05$; $p_1 < 0,01$).

В 3-м триместре беременности у пациенток 1 основной группы 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 ($p < 0,01$; $p_1 < 0,01$). Во 2 основной группе в тот же период гестации отмечены аналогичные изменения показателей состояния системы гемостаза по сравнению с показателями пациенток 2 группы сравнения ($p < 0,01$; $p_1 < 0,01$).

При изучении состояния **гемодинамики в системе мать-плацента-плод** установлено, что значения индексов резистентности в маточных артериях и артериях пуповины в сроки гестации 20-22 и 30-32 недели у пациенток 1 и 2 групп сравнения существенно не различались.

У беременных 1 основной группы значения ИР в маточных артериях и в артериях пуповины были повышенными уже в срок 20-22 недели беременности относительно показателей 1 группы сравнения, данные изменения сохранялись и в сроке гестации 30-32 недели ($p < 0,05$; $p_1 < 0,05$).

Аналогичные результаты 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 во 2 группе сравнения. Повышение значений ИР в маточных артериях и в артериях пуповины уже в 20-22 недели беременности может быть использовано для прогнозирования развития ПЭ после 34 недель беременности.

Исследование **эндокринного статуса** беременных активного и позднего репродуктивного возраста выявило возрастание уровня прогестерона, эстриола и плацентарного лактогена в крови по мере увеличения срока гестации. У пациенток 1 и 2 групп сравнения содержание указанных гормонов в каждом из триместров беременности не различалось.

У беременных 1 основной группы в 20-22 недели беременности содержание прогестерона, эстриола и плацентарного лактогена в крови не отличалось от показателей 1 группы сравнения, так же, как при сопоставлении указанных показателей у пациенток 2 основной группы и 2 группы сравнения. При развитии ПЭ в 3 триместре гестации содержание указанных гормонов снижалось относительно показателей пациенток 1 группы сравнения, что указывало на развитие плацентарной недостаточности ($p < 0,01$; $p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,01$).

Пониженный уровень прогестерона, эстриола и плацентарного лактогена в крови в 3 триместре обнаружен также у беременных 2 основной группы относительно показателей пациенток 2 группы сравнения ($p < 0,01$; $p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,01$).

В 1, 2, 3 триместрах беременности различий показателей **белкового спектра** крови у пациенток 1 и 2 групп сравнения не было. В 20-22 недели беременности в 1 основной группе изменений белкового спектра крови относительно 1 группы сравнения не выявлено; в 3 триместре отмечено развитие гипопроотеинемии и гипоальбуминемии относительно 1 группы сравнения ($p < 0,01$, $p_1 < 0,01$). Аналогичная динамика изменений показателей белкового спектра крови обнаружена у беременных 2 основной группы в сравнении с показателями пациенток 2 группы сравнения в те же сроки гестации.

Изучение особенностей **липидного обмена** у женщин активного и позднего репродуктивного возраста при физиологическом течении беременности и при развитии ПЭ позволило установить, что в 20-22 недели беременности у пациенток всех групп наблюдения имело место повышение уровня холестерина, липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов в крови по сравнению с показателями в 1 триместре, достоверных различий показателей состояния липидного обмена у пациенток основных групп и групп сравнения не обнаружено.

У беременных 1 основной группы в 20-22 недели беременности 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-м триместре беременности содержание холестерина, липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов у пациенток 1 и 2 групп сравнения оставалось стабильно высоким.

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 ($p < 0,01$, $p_1 < 0,01$). Аналогичная динамика изменений показателей

липидных фракций крови обнаружена у беременных 2 основной группы в сравнении с показателями пациенток 2 группы сравнения.

Проведенные исследования показали, что в 20-22 недели беременности содержание прогестерона, эстриола, плацентарного лактогена, общего белка, альбуминов, липидных фракций в крови беременных основных групп не отличалось от таковых показателей у пациенток групп сравнения, что не позволяет использовать указанные показатели для прогнозирования развития преэклампсии после 34 недель беременности у беременных активного и позднего репродуктивного возраста.

Изучение состояния процессов **липопероксидации** позволило установить, что в 20-22 недели беременности у пациенток 1 и 2 групп сравнения отмечено некоторое повышение уровня МДА, ДК и Охystat в крови относительно аналогичных показателей в 1 триместре ($p < 0,01$, $p_1 < 0,01$). Одновременно у пациенток указанных групп увеличивались активность СОД, содержание церулоплазмينا в крови и показатель общего антиоксидантного статуса относительно показателей в 1 триместре.

В 1 основной группе во 2 триместре выявлена более выраженная активация процессов ПОЛ – уровень МДА и ДК в крови, Охystat превышали таковые показатели у пациенток 1 группы сравнения ($p < 0,01$, $p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,01$); активность СОД и общий антиоксидантный статус были сниженными ($p < 0,01$, $p_1 < 0,05$).

Аналогичная динамика показателей состояния процессов ПОЛ и антиоксидантной системы крови обнаружена в 20-22 недели беременности у беременных 2 основной группы относительно показателей 2 группы сравнения.

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. Указанный факт может быть обусловлен значительным повышением активности антиоксидантной системы крови (уровня церулоплазмينا и показателя общего антиоксидантного статуса) в указанный период беременности при ее физиологическом течении.

В 3-м триместре у беременных 1 основной группы выявлена значительная интенсификация процессов ПОЛ в крови – уровень МДА, ДК и показатель Охystat 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, у пациенток 1 и 2 основных групп в 20-22 недели гестации отмечена выраженная активация процессов перекисного окисления липидов на фоне недостаточности антирадикальной защиты клеток.

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 $174 \cdot 10^9$ /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 $166 \cdot 10^9$ /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 ПЭ 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 ПЭ 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

ЭТ-1 $\geq 0,5$ мМ/мл
sICAM-1 ≥ 233 пг/мл
TSP $\geq 1,9$ нг/мл
Метаболиты NO $\leq 47,0$ мкМ/л

ТРОМБОЦИТАРНОЕ ЗВЕНО ГЕМОСТАЗА

число тромбоцитов $\leq 174 \cdot 10^9$ /л
анизоцитоз тромбоцитов $\geq 13,0$ фл
средний объем тромбоцита $\geq 10,5$ фл
доля мегалотромбоцитов $\geq 22,0\%$

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 доплерометрией 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

ЭТ-1 $\geq 0,6$ мМ/мл
sICAM-1 ≥ 281 пг/мл
TSP $\geq 2,2$ нг/мл
Метаболиты NO $\leq 41,0$ мкМ/л

ТРОМБОЦИТАРНОЕ ЗВЕНО ГЕМОСТАЗА

число тромбоцитов $\leq 166 \cdot 10^9$ /л
анизоцитоз тромбоцитов $\geq 13,9$ фл
средний объем тромбоцита $\geq 11,5$ фл
доля мегалотромбоцитов $\geq 27,2\%$

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 доплерометрией кровотока, выявление микроальбуминурии. По показаниям - госпитализация беременной в акушерский стационар 3-го уровня и своевременное родоразрешение.

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Григорьева Н.А., Понукалина Е.В., Глухова Т.Н. Особенности белкового спектра крови при неосложненном течении беременности// Международный журнал экспериментального образования.-2014.-№5 (часть 2) С.42-43.
2. Григорьева Н.А., Понукалина Е.В., Глухова Т.Н. Оценка клеточного состава периферической крови при неосложненном течении беременности// Международный журнал экспериментального образования.-2014.-№5 (часть 2).-С 42.
3. Григорьева Н.А., Рогожина И.Е., Понукалина Е.В., Глухова Т.Н. Динамические изменения белкового спектра крови при физиологическом течении беременности //Мать и дитя: Материалы XV Всерос. форума.-М., 2014.- С.51.
4. Григорьева Н.А., Глухова Т.Н., Понукалина Е.В. Возможности использования показателей периферической крови для оценки течения беременности //Мать и дитя: Материалы XV Всерос. форума.-М., 2014.- С.51-52.
5. Понукалина Е.В., Григорьева Н.А., Рогожина И.Е., Глухова Т.Н. Состояние процессов липопероксидации при физиологическом течении беременности //Мать и дитя: Материалы XV Всерос. форума.-М., 2014.- С. 156-157.
- 6.Григорьева Н.А., Глухова Т.Н., Понукалина Е.В. Динамические изменения липидного спектра крови при физиологическом течении беременности у женщин активного репродуктивного возраста// Современная наука: теоретический и практический взгляд: Материалы III Международной научно-практической конференции.-Уфа, 2014.-С.244-247.
7. Глухова Т.Н., Понукалина Е.В., Григорьева Н.А. Интенсификация перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной системы крови при физиологическом течении беременности// Сборник материалов Российской научно-практической конференции с международным участием [Электронный ресурс]. Саратов, 2015. 1 эл. опт. диск (CD-ROM).
- 8. Григорьева Н.А., Понукалина Е.В., Чеснокова Н.П., Рогожина И.Е., Глухова Т.Н. Особенности липидного спектра крови у первородящих различных возрастных групп, их значение в диагностике физиологического течения беременности//Современные проблемы науки и образования.-2015.-№1 URL: www.science-education.ru/121-18326 (дата обращения: 22.04.2015).**
- 9. Григорьева Н.А., Понукалина Е.В., Чеснокова Н.П., Рогожина И.Е., Глухова Т.Н. О роли активации процессов липопероксидации в динамике физиологического течения беременности у первородящих различных возрастных групп//Современные проблемы науки и образования.-2015.-№2 URL: www.science-education.ru/122-18507 (дата обращения: 21.04.2015).**
10. Григорьева Н.А., Глухова Т.Н., Понукалина Е.В. Особенности течения беременности и родов у первородящих женщин позднего репродуктивного возраста//Мать и дитя: Материалы VIII Регионального научного форума.-Сочи, 2015.- С. 12-13.
- 11.Григорьева Н.А., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Глухова Т.Н. Особенности динамических изменений гормонального баланса у первородящих различных возрастных групп в процессе развития гестации//Лечащий врач.-2015.-№8. С.68-71.**
12. Григорьева Н.А., Глухова Т.Н., Понукалина Е.В. Динамические сдвиги липидного спектра крови при неосложненном течении беременности у пациенток активного репродуктивного возраста // Международный журнал экспериментального образования".-2015.- №9.-.С.137-138.
13. Григорьева Н.А., Глухова Т.Н., Понукалина Е.В. Особенности липидного спектра крови при физиологическом течении беременности у пациенток позднего репродуктивного возраста // Международный журнал экспериментального образования".- 2015. -№9.-.-С.124-125.

14. Григорьева Н.А., Чеснокова Н.П., Рогожина И.Е., Глухова Т.Н., Бизенкова М.Н. Особенности гормонального статуса у первородящих различных возрастных групп, их значение в диагностике физиологического течения беременности//Современные проблемы науки и образования. 2015. –№5. URL: www.science-education.ru/128-21618
15. Григорьева Н.А., Ермолаева Е.И., Глухова Т.Н. Динамические изменения липидного спектра крови при физиологическом течении беременности у первородящих различных возрастных групп// Инновационная наука. -2015.- №11. -С.214-217.
16. Григорьева Н.А., Ермолаева Е.И., Глухова Т.Н. Состояние процессов липопероксидации при физиологическом течении беременности у первородящих различных возрастных групп// Инновационная наука. -2015.- №11.- С.210-213.
17. Григорьева Н.А., Чеснокова Н.П., Глухова Т.Н., Понукалина Е.В Особенности состояния системы гемостаза при физиологическом течении беременности у первородящих различных возрастных групп// Международный журнал экспериментального образования.- 2017.- №2.- С. 21-22.
18. Григорьева Н.А., Чеснокова Н.П., Глухова Т.Н., Понукалина Е.В Особенности сдвигов функционального состояния сосудистой стенки в динамике физиологического течения беременности// Международный журнал экспериментального образования.- 2017.- №2.- С. 11-13.
19. Значение динамических изменений гормонального баланса и цитокинового профиля крови в физиологическом течении беременности/Т.Н.Глухова, Н.А.Григорьева // Цитокины, биологическая роль в развитии реакций адаптации и повреждения в условиях нормы и заболеваний различного генеза/под ред. В.М.Попкова, Н.П.Чесноковой. Саратов: Изд-во СГМУ. 2016. Гл.1.5. С.78-124.
20. Григорьева Н.А., Глухова Т.Н. Оценка маркеров дисфункции эндотелия на доклинической стадии развития преэклампсии // Интернаука.-2020.-№25 (154). URL: <http://internauka.org/journal/science/internauka/154> (дата обращения: 06.07.2020).
21. Григорьева Н.А., Глухова Т.Н. Особенности тромбоцитарного звена гемостаза на доклинической стадии преэклампсии // Интернаука. -2020.- № 25 (154). № 25(154). URL: <http://internauka.org/journal/science/internauka/154> (дата обращения: 06.07.2020).
22. Григорьева Н.А., Глухова Т.Н. Особенности функционального состояния тромбоцитов на доклинической стадии преэклампсии//Медико-фармацевтический журнал "Пульс".- 2020.-Т.22.-N 12.-С.39-43.

Список принятых сокращений

- АПТВ - активированное парциальное тромбопластиновое время
 ДК – диеновые конъюгаты
 ИР - индекс резистентности
 МДА – малоновый диальдегид
 ПОЛ-перекисное окисление липидов
 ПЭ – преэклампсия
 СОД-супероксиддисмутаза
 ЭТ-1 – эндотелин-1
 NO – оксид азота
 ОxyStat – суммарное количество перекисей
 sICAM-1 – молекулы межклеточной адгезии-1
 TSP – тромбоспондин