

**Н.А.ФРОЛОВА**

Самарский государственный медицинский университет  
Кафедра акушерства и гинекологии №1

**ОБОСНОВАНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ СВЯЗИ  
ЭМБРИО(ФЕТО)ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ  
С РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ**

Научный руководитель – доктор медицинских наук Ю.В. Тезиков

Целью исследования явилось выявление общих патогенетических механизмов формирования ПН и ПЭ для обоснования выбора единого метода профилактики данных осложнений гестации. На основе динамического обследования 70 беременных группы высокого риска по развитию тяжелых форм ПН проведён анализ общего реактивного потенциала организма, маркеров эндотелиальной дисфункции, апоптоза, воспалительного ответа, децидуализации, клеточной трансформации: общие предикторы изменялись за 3-6 недель до реализации ПН и ПЭ, что обосновывает единые профилактические подходы.

*Ключевые слова: преэклампсия, плацентарная недостаточность, единый патогенез, апоптоз, эндотелиальная дисфункция, общие предикторы, дифференцированная профилактика.*

**N.A. FROLOVA**

**THE EVIDENCE OF PATHOGENETIC LINK BETWEEN  
EMBRIO(FETO)-PLACENTAL INSUFFICIENCY WITH  
EARLY AND LATE PREECLAMPSIA**

The aim of the study was the identification of common pathogenic mechanisms for the formation of PN and PE to justify the selection of a single method of prevention of these complications of gestation. Based on a dynamic survey of 70 pregnant women at high risk of the development of severe forms of MON, we analyzed the common reactive potential of the organism, the markers of endothelial dysfunction, apoptosis, inflammatory response, decidualization, and cell transformation: common predictors changed 3-6 weeks before the implementation of PN and PE, which justifies the use of unified preventive approaches.

*Keywords: preeclampsia, placental insufficiency, common pathogenesis, apoptosis, endothelial dysfunction, common predictors, differentiated prevention.*

Плацентарная недостаточность (ПН) и преэклампсия (ПЭ) занимают лидирующие позиции среди проблем перинатальной медицины и современного акушерства, при этом высокая частота реализации ПЭ в группе повышенного риска по тяжелым формам ПН требует научного объяснения с позиции патогенетических механизмов в системе мать-плацента-плод (эмбрион)<sup>1,2,3</sup>.

Современные авторы выделяют ряд патогенетических механизмов, характерных для развития ПН: плацентарная ишемия с нарушением микроциркуляции, иммунопатологические реакции в плаценте, нарушение структуры синцитиотрофобласта, нарушение плацентарного ангиогенеза и отсутствие формирования нормального ворсинчатого древа, оксидантный стресс в тканях плаценты, дисбаланс запрограммированной клеточной гибели и клеточной пролиферации, цитокинового и гормонального профиля в ФПК, неэффе-

тивный плацентарный энергообмен<sup>4,5,6</sup>. Доказано, что только адекватный МПК может обеспечить обмен веществ, достаточный для нормального развития плода, а в случае неполноценной плацентации, связанной с различными патологическими состояниями беременной в ранние сроки гестации, закладываются основы ПН, которая может являться начальным этапом формирования другой акушерской патологии<sup>7,8,9</sup>. Изучению ПЭ посвящено много исследований, в которых ведущим механизмом в патогенезе является нарушение МПК<sup>10,11</sup>. При недостаточной инвазии трофобласта часть спиральных артерий миометрия не трансформируются на протяжении всей своей длины, у другой части преобразования происходят лишь в их децидуальных сегментах, что

<sup>4</sup> Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Есартия М.А., Салов В.В. Становление лактации у женщин с плацентарной недостаточностью и новые подходы к лечению гипогалактии // Уральский медицинский журнал. – 2010. №3 (68). С. 42-48.

<sup>5</sup> Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Шарыпова М.А. Стандартизация диагностики и клиническая классификация хронической плацентарной недостаточности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. Т. 13, № 3. С. 5-12.

<sup>6</sup> Тезиков Ю.В. Патогенетическое обоснование прогнозирования, ранней диагностики и профилактики тяжелых форм плацентарной недостаточности: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Самара, 2013. – 51 с.

<sup>7</sup> Липатов И.С. Патогенез, диагностика и профилактика сосудистых нарушений на раннем этапе формирования патологической беременности: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1996. – 46 с.

<sup>8</sup> Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Санталова Г.В., Валеева Г.Р. Прикладные аспекты иммунологической толерантности в системе «мать-плод» // Уральский медицинский журнал. Перинатология. – 2009. №10 (64). С. 121-128.

<sup>9</sup> Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Мельников В.А. Прогностическая значимость методов диагностики плацентарной недостаточности и состояния плода // Уральский медицинский журнал. Акушерство. Гинекология. – 2009. №3 (57). С. 33-41.

<sup>10</sup> Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Прогнозирование плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. Т. 7. №1. С. 52-59.

<sup>11</sup> Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Завалко А.Ф. Особенности современного клинического течения гестоза у беременных // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. – 2001. – №1. С. 35.

<sup>1</sup> Кравченко Ю.Л., Липатов И.С., Данилова Н.Н., Тезиков Ю.В. Аспекты профилактики социальных и экологических факторов риска перинатальной смертности в условиях городской клинической больницы крупного промышленного города // Человек и Вселенная. – 2006. Т.56, №3. С. 119-132.

<sup>2</sup> Липатов И.С. Клиническая оценка иммунных проявлений повреждения сосудистой стенки при физиологической и осложненной гестозом беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 1993. – 24 с.

<sup>3</sup> Липатов И.С., Купаев И.А., Бабкин С.М., Якимова Н.А. Способ диагностики сосудистых нарушений у беременных на раннем этапе развития патологического течения гестации (патент РФ на изобретение №2061960, приоритет от 01.03.1994) // Бюл. Изобретения. №16. С. 259.

сохраняет способность сосудов к вазоконстрикции и приводит к снижению объемного кровотока в межворсинчатом пространстве. В результате возникает ишемия с развитием системного оксидативного стресса, нарушением микроциркуляции, генерализованная эндотелиально-гемостазиологическая дисфункция, иммунопатологические реакции системного характера, полисистемный дисбаланс запрограммированной клеточной гибели и клеточной пролиферации. При этом первоначальное снижение плацентарной перфузии является, при наличии предрасполагающих условий, ранним этапом системных изменений, характерных для ПЭ, что и подтверждает детерминированность ПЭ морфофункциональными нарушениями в эбрио(фето)плацентарной системе<sup>12,13,14</sup>. Причем, развитие ПЭ может идти по разным патогенетическим механизмам, в результате чего формируются ранний или поздний клинический вариант данного осложнения гестации: для ранней ПЭ характерна неполноценная инвазия трофобласта, нарушение плацентации, ремоделирования спиральных артерий, васкуло- и ангиогенеза, гипоксия тканей ФПК, отсутствие компенсаторных механизмов, раннее развитие эндотелиальной дисфункции и изменение энергообмена в плаценте, клиническая манифестация ее отмечается во II, начале III триместров, имеет выраженную симптомати-

ку; поздняя ПЭ прогностически более благоприятна, клинически протекает менее тяжело, патология ФПК менее выражена, терапия более эффективна, отмечается более тесная связь с ЭГП, в основном сосудистого и метаболического генеза<sup>15,16,17,18</sup>. Обзор литературы, посвященный патогенезу развития ПН и ПЭ, показывает сходство развития данных осложнений. Кроме того, в пользу единства генеза ПН и ПЭ свидетельствуют эпидемиологические исследования, указывающие на частое сочетание реализации ПН с последующим развитием ПЭ. Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости дальнейшего углубленного изучения данного вопроса, что позволит обосновать выбор единого метода профилактики данных осложнений гестации.

Цель исследования: выявить общие патогенетические механизмы формирования ПН и ПЭ для обоснования возможности единых подходов к профилактике.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 70 беременных женщин группы высокого риска по развитию тяжелых

<sup>12</sup> Мельников В.А., Кулаев И.А., Липатов И.С. Противосудостные антитела у женщин с физиологической и осложненной гестозом беременностью // Акушерство и гинекология. – 1992. №3-7. – С. 19.

<sup>13</sup> Potapova I.A., Purygin P.P., Belousova Z.P., Selezneva E.S., Lipatov I.S., Tezиков Y.V. Synthesis and biological activity of aliphatic and aromatic sulfonilic acid azolides // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2001. Vol. 35, №11. P. 588-590.

<sup>14</sup> Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Результаты применения карбогенотерапии для профилактики плацентарной недостаточности // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. Т. 11. №5. С. 71.

<sup>15</sup> Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Шарыпова М.А. Патогенетическое обоснование диагностики и догестационной профилактики эмбрио-плацентарной дисфункции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. Т. 11. № 1. С. 5-11.

<sup>16</sup> Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А. Клиническое значение индуцированного трофобластом апоптоза иммунокомпетентных клеток при осложненном течении беременности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. Т. 10. №6. С. 26-31.

<sup>17</sup> Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Санталова Г.В., Овчинникова М.А. Профилактика рецидивов герпетической инфекции у беременных и внутриутробного инфицирования плода вирусом простого герпеса // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. Т. 14. №4. С. 63-68.

<sup>18</sup> Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Быкова А.В., Насихуллина Р.Н., Ергунова Г.А. Апоптоз и его роль в формировании фето-плацентарной недостаточности // Вестник Самарского государственного университета. – 2006. №4 (44). С. 220-226.

форм ПН<sup>19,20</sup>. Ретроспективно, с учетом исхода беременности, были сформированы две группы сравнения: I группу составили 34 женщины с ПН; II группу – 36 женщин с сочетанием ПН и ПЭ. Результаты обследования беременных II группы дополнительно анализировались с учетом срока реализации ПЭ (манифестация ранней ПЭ до 34 нед., поздней ПЭ – после 34 нед.). Контрольную (III группу) составили 30 здоровых женщин с физиологической гестацией.

Основной критерий включения: наличие 7 баллов и более по прогностической шкале оценки риска декомпенсации ПН<sup>21</sup>. Критерии исключения: многоплодная беременность, выраженная экстрагенитальная патология, инфекционные заболевания, врожденные аномалии и наследственные заболевания плода.

Диагностика ПН и степени её тяжести в период гестации проводилась по оценочной шкале с расчетом итогового показателя<sup>22,23</sup>. При этом учитывались результаты УЗИ, УЗДГ кровотоков в МППК, КТГ, клинического наблюдения. При значении итогового показателя от 1 до 3-х баллов диагно-

стировали I степень тяжести ХПН (дисфункция плаценты); от 4-х до 9 баллов – II степень тяжести (декомпенсированная ПН); от 10 до 13 баллов – III степень тяжести (прогрессирующая ДПН), от 14 баллов и более – IV степень тяжести (критическая ПН), при 0 баллов констатировали отсутствие ПН. Ультразвуковое сканирование проводилось на аппарате Acuson Siemens (Германия). Степень нарушения кровотоков оценивали согласно классификации А.Н. Стрижакова с соавт. (2005). При диагностике ПЭ учитывались критерии, представленные в клиническом протоколе ФГБУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова.

В крови женщин в сроки 8-12, 18-24, 28-34 недель беременности методами иммуноферментного, иммунофлюоресцентного, биохимического анализов определяли содержание маркеров эндотелиально-гемостазиологической дисфункции – общий IgE, циркулирующие эндотелиальные клетки (ЦЭК), количество тромбоцитов и их максимальная амплитуда агрегации (МААТ), фибронектин (ФН); апоптоза и воспалительного ответа – лимфоциты с фенотипом CD95+ и фактор некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ); децидуализации стромальных клеток – плацентарный  $\alpha$ -1 микроглобулина (ПАМГ); клеточной пролиферации (ангиогенеза) и плацентарного энергообеспечения – фактор роста плаценты (ФРП) и плацентарная щелочная фосфатаза (ПЩФ); модуляции иммунного ответа – плацентарный белок RAPP-A. Производился общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарных индексов для оценки общего реактивного потенциала организма (ИСЛК – индекс сдвига лейкоцитов крови, ИА

<sup>19</sup> Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А. Факторы риска декомпенсации плацентарной недостаточности // Казанский медицинский журнал. – 2011. Т. ХСII. №3. С.372-376.

<sup>20</sup> Потапова И.А., Пурьгин П.П., Липатов И.С., Белоусова З.П., Якимова Н.А., Тезиков Ю.В. Синтез и биологическая активность алифатических и ароматических сульфокислот // Химико-фармацевтический журнал. – 2001. Т.35, №11. С. 5.

<sup>21</sup> Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Есартия М.А. Прогнозирование и коррекция нарушений лактационной функции с использованием видимого инфракрасного поляризованного света на этапе лактогенеза // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. Т. 7. №2. С. 30-37.

<sup>22</sup> Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Комплексная оценка степени тяжести хронической плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. – 2012. №3. С. 20-25.

<sup>23</sup> Стрижаков А.М., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Плацентарная недостаточность: Патогенез. Прогнозирование. Диагностика. Профилактика. Акушерская тактика. – Самара: ООО «ОФОРТ», 2014. – 239 с.

– индекс аллергизации)<sup>24,25,26,27</sup>. Концентрация магния в сыворотке крови определялась колориметрическим способом (реактивы Magnesium ХВ, «Biosom», Германия), внутриэритроцитарного магния – по методу Holtmeiera Н.Ж. (1988). Концентрацию углекислого газа в крови определяли с помощью газового анализатора «ABL-700» (Radiometer, Дания)<sup>28,29,30</sup>. Морфологическое исследование плацент проводилось с учетом критериев А.П. Милованова (2005).

При обработке результатов применялась статистическая программа Statistica 6.0. Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05. Оценка значимости различий средних арифметических значений проводилась с помощью критерия Стьюдента<sup>31</sup>. Объем исследований определялся методом мате-

матического планирования<sup>32</sup>.

Полученные результаты и их обсуждение. Были получены следующие результаты анализа течения и исходов беременности у женщин групп сравнения: частота раннего токсикоза составила 80% (56 наблюдений), при этом среднетяжелая степень раннего токсикоза составила 12,9% (9); ПН реализовалась в группе высокого риска по тяжелым формам ПН в 100% (70), в том числе тяжелые формы (с развитием задержки роста плода (ЗРП) и хронической гипоксии плода (ХГП)) составили 88,6% (62), следовательно, дисфункция плаценты (I ст. тяжести ПН - без нарушения состояния плода) составила 11,4% (8), ЗРП - 70% (49), при этом II и III ст. тяжести ЗРП составила 35,7% (25), ХГП – 82,9% (58); ПЭ различной степени тяжести – 51,4% (36); ПОНРП – 5,7% (4); преждевременные роды – 14,3% (10); плодово-плацентарный показатель –  $4,7 \pm 0,3$ ; масса-ростовой показатель –  $54,8 \pm 5,3$ ; частота гипоксически-ишемического поражения ЦНС – 17,1% (12), при этом средней и тяжелой степени – 7,1% (5); нарушение адаптации новорожденных, в раннем неонатальном периоде имело место в 100% (70), перевод детей на второй этап лечения потребовался в 27,1% (19). Следовательно, в группе высокого риска по тяжелым формам ПН, изолированно от ПЭ, ПН реализовалось в 48,6% (34), в сочетании с ПЭ – в 51,4% (36), что позволило сформировать группы сравнения. Во II группе ранняя ПЭ диагностирована в 72,2% (26), из них умеренная ПЭ – в 57,7% (15), тяжелая ПЭ – 42,3% (11); поздняя ПЭ диагностирована в 27,8% (10), среди которых умеренная ПЭ составила 80% (8), а тя-

<sup>24</sup> Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. – 2012. №1. С. 35-43.

<sup>25</sup> Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Препредикторные индексы тяжелых форм хронической плацентарной недостаточности // Медицинский альманах. – 2011. №6. С. 60-63.

<sup>26</sup> Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Санталова Г.В. Прогнозирование внутриутробного инфицирования плода у беременных женщин с хроническим течением герпетической инфекции // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина. – 2009. №4. С. 38 – 42.

<sup>27</sup> Липатов И.С., Мельников В.А., Тезиков Ю.В. Оценка степени тяжести плацентарной недостаточности у беременных // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. Т. 8. №5. С. 38-44.

<sup>28</sup> Тезиков Ю.В., Мельников В.А., Липатов И.С. Новые подходы к ведению беременных женщин с плацентарной недостаточностью // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2010. №2. – С. 64-67.

<sup>29</sup> Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Данилова Н.Н., Агаркова И.А., Ковязина И.О. Способ диагностики степени тяжести хронической плацентарной недостаточности (патент РФ на изобретение №2458631, приоритет от 21.04.2011) // Бюл. Изобретения. Полезные модели. – №23.

<sup>30</sup> Тезиков Ю.В. Клинико-иммунологические аспекты ранней диагностики повреждения эндотелия у беременных с гестозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2001. – 26 с.

<sup>31</sup> Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2012. – 242с.

<sup>32</sup> Липатов И.С., Захарова Л.И., Тезиков Ю.В. Способ диагностики хронической гипоксии плода (патент РФ на изобретение №2266704, приоритет от 30. 03. 2004) // Бюл. Изобретения. – №36 (Iч ). С. 24-25.

желая ПЭ – 20% (2). В целом, в группе беременных высокого риска по декомпенсации ПН тяжелая ПЭ составила 18,6% (13), умеренная ПЭ – 32,9% (23).

Данные гистологического исследования плацент показали, что частота нарушений дифференцировки плацентарной ткани составила 48,6% (34 наблюдения); подавления компенсаторно-приспособительных сосудистых реакций ворсин – 44,3% (31); воспалительной альтерации и дегенеративных изменений морфофункциональных структур (ворсин, сосудистого коллектора, соединительной ткани) – 32,9% (23).

Результаты лабораторного тестирования выявили достоверные отличия между женщинами с физиологической гестацией и беременными групп сравнения по содержанию в крови маркеров гестационной дезадаптации (таблица 1, таблица 2).

Проанализировав полученные результаты, отметим, что маркеры эндотелиальной дисфункции, такие как общий IgE, МААТ, ЦЭК, показали единый тренд в течении гестации как у женщин с ПН, так и у женщин с сочетанием ПЭ и ПН.

Относительно группы контроля, у женщин с ПН содержание общего IgE, ЦЭК и МААТ к концу второй волны инвазии цитотрофобласта выросло в 1,2, 1,6 и 1,2 раза; у женщин с сочетанием ПЭ и ПН данные изменения более выражены и составили 1,4, 2 и 1,3 раза. В III триместре значения общего IgE, ЦЭК и МААТ у женщин I группы, относительно группы контроля, повысились в 1,3, 1,6 и 1,2 раза; у женщин II группы – в 1,5, 2,6 и 1,3 раза. Для оценки гемостаза выбран универсальный маркер – ФН, содержание которого при физиологической беременности равномерно

увеличивалось. У женщин с ПН уровень ФН с ранних сроков гестации был выше ( $p > 0,05$ ), а у женщин с сочетанием ПЭ и ПН данное повышение было уже достоверным, при этом в динамике увеличение составляло от 1,2 до 1,4 раз. Эти данные подтверждают значимость эндотелиально-гемостазиологической дисфункции и сосудисто-тромбоцитарного звена в формировании как ПН, так и ПЭ. Причем, у женщин с ПЭ изменения более выражены уже с I–II триместров.

Изучение индуцированного трофобластом апоптоза иммуноцитов, выражающегося в изменении содержания в крови лимфоцитов с фенотипом CD95+ и ФНО $\alpha$ , показало, что при сочетании ПЭ и ПН происходит более выраженная активация защитных свойств плаценты от иммунопатологических реакций, чем при формировании ПН: во II триместре - в 1,2 и 1,6 раз соответственно показателям; в III триместре - в 1,2 и 2,3 раза, причем значения этих показателей у женщин I и II групп достоверно отличаются от группы контроля.

Однонаправленность изменений маркеров запрограммированной клеточной гибели и системной воспалительной реакции подтверждает единство нарушений в ФПК как при ПН, так и при формировании ПЭ.

Концентрация ПАМГ, характеризующего децидуализацию стромальных клеток, во II и III триместрах меняется однопланово как при ПН, так и при сочетании ПЭ и ПН. При ПН уровень ПАМГ превышает значения контрольной группы во II триместре в 3,6 раза, в III – в 5,6 раза. В группе беременных с ПЭ и ПН увеличение значений относительно группы контроля более выражено: во II и III триместрах – в 5,2 и 7,4 раза.

Таблица 1

Результаты лабораторного тестирования беременных с ПН ( $M \pm \delta$ )

Лабор. показатели	I группа (n=34)			Контрольная группа (n=30)		
	8-12 нед	18-24 нед	28-34 нед	8-12 нед	18-24 нед	26-34 нед
IgE, нг/мл	233 ±19	296 ±23*	417 ±25*	216±14	243±19	315±23
ЦЭК, ·10 <sup>5</sup> кл/л	1,8 ±0,3	3,1 ±0,17*	3,5 ±0,25*	1,7±0,2	1,9 ±0,15	2,2±0,2
Л CD95+, %	32,7 ±2,6	39,6 ±2,7*	49,8 ±3,3*	29,5 ±3,9	18,9 ±2,0	21,5 ±2,3
ФНОα, пкг/мл	19±8	82±15*	144 ±26*	18±6	38±9	70±13
ПАМГ, нг/мл	7,5 ±1,4	52,9 ±6,3*	133 ±14*	7,2±1,8	14,5 ±3,3	23,9 ±3,9
ФРП, пкг/мл	95 ±22	296 ±14*	217 ±23*	110±24	393±23	361±19
ПЩФ, Ед/л	46 ±5	126 ±11*	113±8*	41 ± 6	76±14	123±11
ФН, мкг/мл	316 ±13	368 ±16*	410 ±15*	295±13	325±12	363±15
РАРР-А, мг/л	8,8 ±1,9*	25,3 ±3,4*	39,8 ±4,4	15,7 ±2,5	33,9 ±4,1	44,8 ±5,2
ИСЛК	2,1 ±0,4	2,4 ±0,2*	2,6 ±0,2*	1,9±0,2	1,8±0,1	1,8±0,2
ИА	1,0 ±0,09	1,2 ±0,6*	1,3 ±0,7*	0,9 ±0,06	0,8 ±0,07	0,7 ±0,05
Концентрация СО <sub>2</sub> , %	5,5 ±0,04*	5,4 ±0,03*	5,1 ±0,03*	6,7 ±0,02	6,4 ±0,05	6,1 ±0,03
Mg <sup>++</sup> , ммоль/л	0,78 ±0,06*	0,7 ±0,05*	0,65 ±0,04*	1,04 ±0,05	0,95 ±0,07	0,87 ±0,06
МААТ, %	25,9 ±2,0	39,3 ±1,9*	50,2 ±1,7*	24,2 ±1,6	33,6 ±1,4	44,1 ±1,9
кол-во тромбоцитов, ·10 <sup>9</sup> /л	212 ±14	206±9*	201 ±11*	226±12	233±13	255±14

\* - разница достоверна по сравнению с группой контроля в соответствующий срок гестации ( $p < 0,05$ )

Содержание ФРП, характеризующего плацентарный ангиогенез, в группах сравнения достоверно снижено относительно среднего показателя по группе женщин с физиологической беременностью со II триместра. Во II и III три-

местрах концентрация ФРП у женщин с ПН ниже в 1,3 и 1,7 раза, а у женщин при развитии ПЭ – в 1,5 и 2 раза соответственно.

Изменение содержания ПЩФ в сыворотке крови у беременных с ПН, а

**Таблица 2**  
**Результаты лабораторного тестирования беременных с сочетанной реализацией ПЭ и ПН (M±δ)**

Лаб-ные показатели	II группа (n=36)			Контрольная группа (n=30)		
	8-12 нед	18-24 нед	28-34 нед	8-12 нед	18-24 нед	26-34 нед
IgE, нг/мл	237±16	346 ±26*	486 ±28*	216±14	243±19	315±23
ЦЭК, ·10 <sup>5</sup> кл/л	1,8 ±0,2	3,9 ±0,18*	5,7 ±0,2*	1,7±0,2	1,9 ±0,15	2,2±0,2
Л CD95+, %	35,1 ±2,9	48,6 ±3,7*	59,7 ±4,8*	29,5 ±3,9	18,9 ±2,0	21,5 ±2,3
ФНОα, пкг/мл	21±10	128 ±19*	337 ±29*	18±6	38±9	70±13
ПАМГ, нг/мл	8,1±2,2	75,6 ±9,1*	177 ±18*	7,2±1,8	14,5 ±3,3	23,9 ±3,9
ФРП, пкг/мл	99±17	262 ±22*	178 ±20*	110±24	393±23	361±19
ПЩФ, Ед/л	49 ± 5	138 ±12*	90±7*	41 ± 6	76±14	123±11
ФН, мкг/мл	343 ±14*	392±13*	521 ±17*	295±13	325±12	363±15
РАРР-А, мг/л	6,9 ±1,8*	21,5 ±3,1*	37,6 ±4,2	15,7 ±2,5	33,9 ±4,1	44,8 ±5,2
ИСЛК	2,5 ±0,3*	2,6 ±0,2*	2,9 ±0,3*	1,9±0,2	1,8±0,1	1,8±0,2
ИА	1,2 ±0,08*	1,3 ±0,05*	1,4 ±0,09*	0,9 ±0,06	0,8 ±0,07	0,7 ±0,05
Концентрация CO <sub>2</sub> , %	5,4 ±0,04*	5,2 ±0,04*	5,0 ±0,05*	6,7 ±0,02	6,4 ±0,05	6,1 ±0,03
Mg <sup>++</sup> , ммоль/л	0,76 ±0,04*	0,66 ±0,03*	0,61 ±0,03*	1,04 ±0,05	0,95 ±0,07	0,87 ±0,06
МААТ, %	29,7 ±1,5*	42,3 ±1,8*	56,1 ±1,9*	24,2 ±1,6	33,6 ±1,4	44,1 ±1,9
кол-во тромбоцитов, ·10 <sup>9</sup> /л	201±9*	195 ±10*	182±8*	226±12	233±13	255±14

\* - разница достоверна по сравнению с группой контроля в соответствующий срок гестации (p<0,05)

также при сочетании ПЭ и ПН, заключается в увеличении концентрации во II триместре в 1,7 и 1,8 раза относительно группы контроля; в III триместре происходит её снижение в 1,2 и 1,4 раза соот-

ветственно. Данное волнообразное изменение содержания ПЩФ может быть объяснено тем, что повышение ПЩФ во II триместре является результатом адаптационной гиперферментемии, на-

блюдающейся при начальных нарушениях в ФПК, а последующее снижение уровня фермента, в более поздние сроки гестации, свидетельствует об истощении биосинтетических процессов в плаценте.

Концентрация плацентарного белка РАРР-А, рассматриваемого в настоящее время в качестве маркера модуляции иммунного ответа и маркера ПЭ (прогностическая точность – 64,4% (ВОЗ, 2012)), была достоверно снижена в динамике гестации, причем уже с ранних сроков, как у женщин с ПН, так и у женщин с ПЭ и ПН, относительно группы контроля. У беременных с ПН концентрация РАРР-А была снижена в I, II и III триместрах соответственно в 1,8, 1,3 и 1,1 раза относительно женщин с физиологической гестацией. При сочетании ПЭ и ПН снижение содержания РАРР-А, относительно группы контроля, было более существенным - в 2,3, 1,6 и 1,2 раза соответственно I, II и III триместрам.

Анализ динамики общего реактивного потенциала организма (лейкоцитарные индексы - ИСЛК, ИА), показал однонаправленность изменений в сравниваемых группах, относительно группы контроля. Следует отметить, что отклонения показателей у женщин при сочетании ПЭ и ПН, в сравнении с женщинами с физиологической гестацией, были выражены в большей мере ( $p < 0,05$ ), чем у беременных I группы ( $p > 0,05$ ).

Результаты исследования содержания эндогенного углекислого газа, нормализующего тонус гладкой мускулатуры матки и сосудов ФПК, улучшающего МПК и ППК, регулирующего кислотно-основное состояние крови, увеличивающего степень деоксигенации оксигемоглобина, и магния, рас-

сматриваемого в качестве эссенциального микроэлемента, регулирующего более 300 ферментативных реакций и участвующего в клеточном энергообмене, в крови беременных женщин показали, что уже в I триместре имеются достоверно отличные изменения между беременными групп сравнения и женщинами с физиологической гестацией. У женщин с ПН, а еще более заметно – у женщин с ПЭ и ПН, с ранних сроков отмечено снижение концентрации углекислого газа ( $p < 0,05$ ) и магния ( $p < 0,05$ ). Причем, в течении патологической беременности дефицит данных показателей нарастал. Данные сведения позволяют судить о вероятной причине возникновения как ПН, так и ПЭ у определенного контингента беременных женщин, что делает возможным проведение единых персонализированных превентивных мероприятий уже с ранних сроков гестации, как в отношении ПН, так и ПЭ.

Внутригрупповой анализ результатов лабораторного тестирования беременных II группы выявил более ранние и более выраженные изменения при ранней ПЭ. При поздней ПЭ эти изменения были менее выражены, приближаясь к значениям I клинической группы, проявлялись к III триместру. Было сделано заключение: реализация ранней ПЭ тесно патогенетически связана со структурно-функциональными нарушениями в ФПК с ранних сроков гестации, в то время как поздняя ПЭ больше связана с альтерацией на последующих этапах беременности, обострением ЭГП, синергическим действием других акушерских осложнений.

Исследование показало, что динамическая количественная объективизация ведущих механизмов развития нарушений в ФПК при ПН и при сочетании ПЭ

и ПН позволяет за 3-6 недель до клинической манифестации данных осложнений выявлять их предикторы (РАРР-А, МААТ, ИСЛК, ИА, ФН, ЦЭК, Л CD95+, ФРП, концентрация CO<sub>2</sub>, Mg<sup>++</sup>), что обосновывает назначение превентивных мероприятий и, следовательно, предиктивный и превентивный подход к ведению беременных группы высокого риска. С учетом анамнеза, ЭГП, течения предыдущих и настоящей беременности, данных лабораторного тестирования становится возможным выбор персонализированного профилактического агента. Так, у женщин с нарушением сосудисто-тромбоцитарного звена с ранних сроков беременности для профилактики ПН и ПЭ можно применять малые дозы ацетилсалициловой кислоты; у женщин с исходным магнидефицитным состоянием – препараты магния; при наличии у женщин факторов, предрасполагающих к снижению чувствительности дыхательного центра к углекислому газу, или сниженной концентрации в крови углекислого газа - регулируемые дыхательные тренировки, в частности, проведение карбогенопрофилактики путём дыхания через аппарат В.Ф.Фролова ТДИ-01; у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе и/или «компрометирующим» отцовским фактором - гестаген дидрогестерон; при наличии сосудистой патологии, хронических воспалительных заболеваний органов малого таза методом выбора может быть применение ангиопротектора диосмина.

### **Выводы.**

1. Анализ данных по состоянию общего реактивного потенциала организма, а также по содержанию

маркеров эндотелиально-геостазиологической дисфункции, апоптоза, воспалительного ответа, энергообмена в плаценте, децидуализации, клеточной пролиферации, модуляции иммунного ответа в крови у женщин группы высокого риска по развитию тяжёлых форм ПН показал однонаправленность изменений как при развитии ПН, так и при реализации ПЭ, что свидетельствует в пользу патогенетической связи нарушения формирования эмбрио(фето)плацентарного комплекса и развития ПЭ.

2. Сроки реализации и степень тяжести ПЭ обусловлены началом и степенью дезадаптации эндотелиально-гемостазиологической системы и сосудисто-тромбоцитарного звена, активацией иммунопатологических реакций в плаценте, активацией индуцированной трофобластом запрограммированной клеточной гибели лимфоцитов, изменениями регуляции клеточной трансформации, децидуализации и энергообмена в плаценте, появлением и выраженностью системного воспалительного ответа: при характерных изменениях в ранней плаценте в виде эмбриоплацентарной дисфункции в последующем реализуется ранняя ПЭ; при изменениях на более поздних этапах функционирования ФПК формируется поздняя ПЭ.

3. Лабораторные предикторы (РАРР-А, МААТ, ИСЛК, ИА, ФН, ЦЭК, Л CD95+, ФРП, концентрация CO<sub>2</sub>, Mg<sup>++</sup>) регистрируются за 3-6 недель до клинической манифестации ПЭ и ПН, что обосновывает предиктивный и дифференцированный превентивный подход к ведению беременных группы высокого риска.