

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М.В.ЛОМОНОСОВА»

На правах рукописи

Самусевич Анастасия Николаевна

**БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ РЕТРОПЛАЦЕНТАРНОЙ КРОВИ
ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

1.5.4. Биохимия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Панина Ольга Борисовна;

доктор медицинских наук,

кандидат химических наук

Проскурнина Елена Васильевна

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ПРЕЭКЛАМПСИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1 Современные биохимические маркеры преэклампсии	12
1.2 Изменения биохимических показателей в периферической крови при преэклампсии	14
1.3 Ретроплацентарная кровь	17
1.4 Нарушение баланса про- и антиоксидантов в периферической крови при преэклампсии	18
1.5 Маркеры окислительного стресса при преэклампсии	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	35
2.1 Дизайн исследования.....	35
2.2 Материалы исследования.....	38
2.3 Методы исследования	39
2.4 Статистическая обработка данных	44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	45
3.1 Клиническая характеристика пациенток.....	45
3.2 Биохимические показатели крови при физиологической беременности ..	59
3.3 Биохимические показатели крови при преэклампсии.....	65
3.4 Сравнение биохимических показателей периферической и ретроплацентарной крови у пациенток в группах.....	68
3.5 Антиоксидантная емкость плазмы периферической и ретроплацентарной крови при физиологической беременности	90

3.6 Антиоксидантная емкость плазмы периферической и ретроплацентарной крови при преэклампсии	91
3.7 Сравнение антиоксидантной емкости плазмы периферической и ретроплацентарной крови в группах	93
3.8 Корреляционный анализ биохимических показателей и АОЕ плазмы периферической и ретроплацентарной крови	97
3.9 Сравнительный и корреляционный анализ изменений индивидуальных показателей и АОЕ плазмы ретроплацентарной крови у матерей и новорожденных при тяжелой преэклампсии	102
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	114
ВЫВОДЫ	132
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	134
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	135
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	137

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Преэклампсия (ПЭ) до настоящего времени остается глобальной проблемой здравоохранения мирового масштаба, представляет серьезную угрозу материнскому здоровью и жизни [6, 18, 25]. ПЭ составляет 9-26% в материнской смертности и значительную долю преждевременного родоразрешения, обуславливает не только материнскую, но и неонатальную заболеваемость [21, 25, 118].

По данным Минздрава России, гипертензивные осложнения беременности занимают 4-е место в списке причин материнской смертности в течение последнего десятилетия, а их частота (включая отеки и протеинурию) составила в 2022 году 7,9% [6, 19].

Эффективность прогнозирования ПЭ в рамках пренатального скрининга (комбинация материнских характеристик со средним артериальным давлением, пульсационным индексом в маточной артерии, сывороточным плацентарным фактором роста (PlGF)), способствует выявлению преэклампсии до 32 и 37 недель, а также после 37 недель в 90%, 75% и 41% соответственно (уровень ложноположительных результатов – 10%) [16, 42].

В настоящее время описано много предикторов (до 20 нед. беременности) и маркеров (после 20 нед. беременности) ПЭ, но ни один из них не является достаточно достоверным для котирования его как ведущего, поэтому актуален поиск новых маркеров диагностики течения преэклампсии [11].

Таким образом, поиск новых высокоспецифических и значимых маркеров преэклампсии является актуальным и перспективным направлением для снижения материнской и перинатальной смертности, а также отдаленных исходов.

Степень разработанности темы исследования

Известно, что окислительный стресс (ОС) играет одну из ключевых ролей в патогенезе преэклампсии, способствуя развитию эндотелиальной дисфункции и другим патофизиологическим механизмам [26].

Легкодоступность и простота в использовании – одни из главных требований для биомаркеров, направленных на улучшение ранней диагностики преэклампсии и более точного объяснения механизмов ее патогенеза.

Ретроплацентарная кровь (РПК), поступающая из спиральных артерий матери и омывающая ворсины хорионы, является ценным ресурсом и может дать более точные представления о патологических процессах, происходящих на границе системы мать–плацента–плод, по сравнению с исследованиями системного кровотока.

В литературе имеются единичные публикации, посвященные лишь иммунологическим характеристикам ретроплацентарной крови. В то время как отсутствуют данные, касающиеся клинических, гемостатических и биохимических показателей ретроплацентарной крови [14].

Таким образом, результаты клинических анализов ретроплацентарной крови могут играть существенное значение при определении тактики ведения пациенток с преэклампсией и новорожденных в раннем послеродовом и неонатальном периодах соответственно.

Цель исследования

Оценить изменения биохимических показателей ретроплацентарной крови у пациенток с преэклампсией.

Задачи исследования

1. Разработать методику взятия проб ретроплацентарной крови при самопроизвольных родах (СР) и кесаревом сечении (КС).
2. Изучить биохимические показатели (АЛТ, АСТ, ЛДГ, общий белок, альбумин, мочеви́на, креатинин, общий и прямой билирубин, глюкоза, моче́вая кислота) и антиоксидантную емкость (АОЕ) плазмы ретроплацентарной крови при физиологическом течении беременности.
3. Оценить влияние метода родоразрешения на биохимические показатели и антиоксидантную емкость плазмы ретроплацентарной крови.
4. Изучить биохимические показатели (АЛТ, АСТ, ЛДГ, общий белок, альбумин, мочеви́на, креатинин, общий и прямой билирубин, глюкоза, моче́вая кислота) и антиоксидантную емкость плазмы ретроплацентарной крови при преэклампсии.
5. Исследовать значимость изученных показателей ретроплацентарной крови в прогнозировании течения преэклампсии в послеродовом периоде и течения раннего неонатального периода.

Научная новизна

Сформулировано определение ретроплацентарной крови и разработана методика взятия ее проб с материнской поверхности плаценты, которая может быть использована как при самопроизвольных родах, так и при кесаревом сечении.

Выявлены достоверные различия ($p < 0,05$) между периферической (ПК) и ретроплацентарной кровью при сравнении значений биохимических показателей и уровней антиоксидантной емкости плазмы, как при физиологической беременности (ФБ), так и при преэклампсии. С помощью программы Bellview определены референсные интервалы биохимических показателей ретроплацентарной крови при физиологической беременности.

Доказано влияние способа родоразрешения на изменение биохимических показателей и антиоксидантную емкость плазмы ретроплацентарной крови.

Выявлено, что на основании уровня антиоксидантной емкости плазмы ретроплацентарной крови возможно прогнозирование течения раннего послеродового и неонатальных периодов.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе настоящего исследования разработана простая, доступная в использовании и универсальная методика взятия проб ретроплацентарной крови (независимо от способа родоразрешения беременной), которая делает этот вид крови легкодоступным для дальнейших исследований, как врачам, так и среднему медицинскому персоналу.

На основании полученных данных определены факты уникальности ретроплацентарной крови как субстрата, расположенного на границе системы мать–плацента–плод, что позволяет получить более точную информацию о биохимическом составе крови, до того, как ее элементы попадут в периферический кровоток. Полученные нами результаты позволяют продолжить дальнейшие исследования для получения более полных представлений о патогенезе преэклампсии и других плацента-ассоциированных заболеваний, а также состоянии не только матери, но и плода.

Результаты проведенной работы дополняют патогенетическую картину развития преэклампсии: изучен вклад окислительного стресса в процесс угнетения дифференцировки и инвазии трофобласта в спиральные артерии матери. Доказано, что ретроплацентарная кровь обеспечивает баланс про- и антиоксидантов на границе системы мать–плацента–плод, поэтому антиоксидантная емкость плазмы ретроплацентарной крови может быть использована в качестве прогностического маркера регрессии основных симптомов преэклампсии (артериальная гипертензия, протеинурия), а также

необходимости дополнительной респираторной поддержки и времени начала прибавки массы тела у новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Методология и методы исследования

Работа проводилась в формате продольного ретроспективного исследования типа случай-контроль и была выполнена в три этапа. В исследование были включены 144 пациентки, которые были разделены на 2 группы: с физиологически протекающей беременностью и беременностью, осложнившейся преэклампсией. На первом этапе, осуществлялся сбор анамнеза и ретроспективный анализ историй родов, взятие проб периферической и ретроплацентарной крови. Далее выполнялось биохимическое исследование сывороток периферической и ретроплацентарной крови и определение антиоксидантной емкости их плазм. На третьем этапе были выполнены анализ и сопоставление полученных результатов, а также статистическая обработка данных с последующей формулировкой выводов и рекомендаций.

Исследование проведено в соответствии с принципами доказательной медицины, а также этическими принципами Хельсинской декларации.

Положения, выносимые на защиту

1. Легкодоступность разработанной методики получения и подготовки ретроплацентарной крови на преаналитическом этапе позволяет проводить исследования биохимических показателей и антиоксидантной емкости плазмы методом люминол-активированной хемилюминесценции, как врачам, так и среднему медицинскому персоналу.

2. Ретроплацентарная кровь является уникальным субстратом и имеет достоверные отличия от периферической крови по биохимическим показателям и уровню антиоксидантной емкости плазмы, как при физиологической беременности, так и при преэклампсии.

3. Способ родоразрешения оказывает влияние на изменение не только биохимических показателей периферической и ретроплацентарной крови, но и на уровень антиоксидантной емкости их плазмы.

4. Уровень антиоксидантной емкости плазмы ретроплацентарной крови влияет на течение раннего послеродового и неонатального периодов матерей и новорожденных при физиологической беременности и преэклампсии соответственно.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации полностью соответствуют паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекологи и паспорту научной специальности 1.5.4 Биохимия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования, а именно пунктам 2, 3, 4, 5 паспорта специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология и по пунктам 1, 3, 11, 13 паспорта специальности 1.5.4 Биохимия.

Степень достоверности и апробация результатов

Статистическая обработка результатов исследования была выполнена с использованием программного обеспечения статистического пакета Jamovi 2.3.22. Статистически достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Основные положения научно-исследовательской работы доложены и обсуждены на: III Общероссийской научно-практической конференции для акушеров-гинекологов «Оттовские чтения» 2021 (Санкт-Петербург, 2021), XXIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя – 2022» (Москва, 2022).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии Факультета фундаментальной медицины, отдела репродуктивной медицины

Медицинского научно-образовательного института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», сотрудников кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (Пироговский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, сотрудников Медицинского научно-образовательного института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» (протокол № 5 от 28 марта 2024 года).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены и реализуются в работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы» Городской клинической больницы имени С.С. Юдина и Перинатального центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы». Материалы диссертационной работы используются в цикле лекций и семинаров для студентов, ординаторов и аспирантов кафедры акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Личный вклад автора

Автором лично разработан дизайн исследования и методика взятия проб биоматериала, собраны и обработаны образцы биоматериалов, клинико-анамнестические данные, выполнены лабораторные исследования биоматериалов, сформирована электронная база данных, проведен статистический анализ и интерпретация полученных результатов. Написание и оформление основных публикаций по теме диссертации также выполнено автором.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 3 – в рецензируемых журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 147 страницах печатного текста и состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 137 источников: 25 отечественных и 112 зарубежных. Работа иллюстрирована 29 рисунками и 51 таблицей.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ПРЕЭКЛАМПСИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Современные биохимические маркеры преэклампсии

Преэклампсия (ПЭ) – это специфический для беременности клинический синдром с мультисистемным поражением органов [77, 110]. Согласно клиническим рекомендациям РОАГ данный термин можно определить как «осложнение беременности, родов и послеродового периода, характеризующееся повышением после 20-й недели беременности САД >140 мм рт. ст. и/или ДАД >90 мм рт. ст. независимо от уровня АД в анамнезе в сочетании с протеинурией или хотя бы одним другим параметром, свидетельствующим о присоединении полиорганной недостаточности» [16].

Частота ПЭ во время беременности составляет 2-8% и является основной причиной материнской и перинатальной смертности: 10–15% всех случаев связаны с ПЭ или эклампсией, что составляет в мире, по меньшей мере, 70 000 смертей в год. При этом раннее начало ПЭ (с дебютом до 34⁰ недель беременности) является основным фактором, приводящим к материнской и перинатальной смертности [16].

Патогенез ПЭ не вполне ясен, поэтому своевременная диагностика и лечение ПЭ лежат в основе путей снижения материнской и перинатальной смертности. В настоящее время описано много предикторов (до 20 нед беременности) и маркеров (после 20 нед беременности) ПЭ, но ни один из них не является достаточно достоверным для котиrowания его как ведущего. При этом большое внимание сейчас уделяется функциональной диагностике, с помощью которой с высокой степенью вероятности определяются отклонения от нормальных показателей, соответствующие современным представлениям о патогенезе ПЭ [11].

В современной практике используются следующие биохимические маркеры ПЭ [11]:

PAPP-A – ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы – гликопротеин плазмы крови, первично синтезируемый в плаценте. Наряду с использованием его как маркера анеуплоидий в комбинации с хорионическим гонадотропином человека (чХГ) и врожденного порока развития (ВПР) показана также высокая предиктивная способность PAPP-A в отношении прогнозирования ПЭ, особенно ранней, синдрома задержки роста плода (СЗРП), преждевременной отслойки плаценты и мертворождения при определении в I триместре беременности [11, 45].

PlGF – плацентарный фактор роста – белок, синтезируемый плацентой, фактор роста эндотелия сосудов; является высокочувствительным и специфичным прогностическим показателем риска развития ПЭ уже на ранних сроках беременности. D. Gallo в своем исследовании выявили, что этот маркер, определяемый на 11–13-й неделе гестации в комбинации с пульсационным индексом (ПИ) маточных артерий (МА) и средним артериальным давлением, в 89% случаев является предиктором ранней ПЭ и в 99% случаев, если определяется на 19–24-й неделе [11, 22, 45].

SFLT-1 – растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 – белок, вырабатываемый плацентой. Белок SFlt-1 способен связывать и нейтрализовывать ангиогенные факторы, необходимые для нормального формирования сосудов плаценты, такие как VEGF (рецептор фактора роста эндотелия сосудов, от англ. vascular endothelial growth factor) и плацентарный фактор роста (PlGF). При связывании VEGF и PlGF с sFlt-1 они становятся неспособными взаимодействовать со своими рецепторами на клетках эндотелия и поэтому теряют свою нормальную функцию [11].

AFP (альфа-фетопропротеин) – главный плазменный белок плода, продуцируемый его желточным мешком и печенью. AFP, по-видимому, является фетальным аналогом сывороточного альбумина – они имеют похожие физические свойства и их присутствие обратно пропорционально [11, 28].

чХГ – гормон, продуцируемый клетками трофобласта с 10–12-го дня после зачатия. Установлено, что чХГ стимулирует ангиогенез, поэтому сегодня

повышение его концентрации во II триместре >3 МоМ также входит в критерии ПЭ, по данным клинических рекомендаций РФ 2013 года [11, 134, 137].

ИМА – ишемически модифицированный альбумин – новый маркер ПЭ во II триместре. Проведенные исследования показали его высокую предиктивную способность при измерении на 20–24-й неделе беременности, причем независимо от материнских характеристик, данных доплерографии и других лабораторных методов исследования [11, 52].

Следует отметить, что, несмотря на высокую прогностическую ценность, изолированное определение биохимических маркеров не всегда может обеспечить полноценный уровень диагностики ПЭ [11].

1.2 Изменения биохимических показателей в периферической крови при преэклампсии

Каждый из биохимических показателей отображает функционирование разных органов и систем. Аланинаминотрансфераза (АЛТ) является неспецифическим печеночным ферментом, который может повышаться в различных ситуациях: холестаза, вирусные гепатиты, травмы печени, токсическое действие лекарственных средств, опухоли печени, а также при миокардитах, мышечных дистрофиях, панкреатите и некоторых паразитарных заболеваниях. Кроме того, уровень данного фермента зависит не только от состояния внутренних органов и систем организма человека, большое значение имеет: индекс массы тела человека, уровень физической нагрузки, которую выполняет человек [14, 77].

Аспартатаминотрансфераза (АСТ) является неспецифическим ферментом. Ее повышение может быть связано как с патологическими состояниями организма человека (острый или хронический гепатит, инфекционный мононуклеоз, мышечная дистрофия), так и с типом телосложения, уровнем физической подготовки, наличием или отсутствием вредных привычек [94, 105].

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – это фермент, который присутствует практически во всех тканях организма. Состояниями, которые могут вызвать повышение его уровня в крови могут быть: заболевания печени, анемия, заболевания сердца, переломы костей, мышечные травмы, онкологические заболевания и инфекции. Кроме того, ЛДГ является маркером тканевой деструкции и любое повреждение может приводить к повышению его концентрации, что затрудняет его более широкое клиническое применение в качестве биомаркера. Также на концентрацию данного фермента в сыворотке крови влияет гемолиз эритроцитов, поскольку они содержат собственный белок ЛДГ [57].

В исследовании Kasraeiان было доказано, что уровни АЛТ, мочевой кислоты и ЛДГ могут служить для идентификации и градации степени тяжести преэклампсии. Уровень ЛДГ обладает самой высокой чувствительностью и умеренной специфичностью при диагностике данного состояния [73].

Постепенное изменение гомеостаза глюкозы в материнском организме становится максимальным к концу беременности. Несмотря на то, что глюкоза не является маркером патологических состояний в организме, повышение или снижение ее концентрации может свидетельствовать о нарушении ее транспорта или об изменениях в органах, ответственных за продукцию ферментов и молекул для ее нормального распределения. Ранее сообщалось, что при нарушении транспорта глюкозы развиваются осложнения беременности, такие как: гестационный сахарный диабет, задержка внутриутробного развития и преэклампсия [68].

Концентрация белка в крови беременной женщины различается в начале и конце беременности. В первом триместре протеинограмма почти не изменяется, уровень общего белка составляет 48-78 г/л. В конце беременности уровень общего белка снижается за счет увеличения объема циркулирующей крови и затрат на построения тканей плода. Снижение уровня белка также может быть связано с токсикозом беременных, заболеваниями кишечника, печени,

поджелудочной железы. Повышение уровня общего белка возможно при обезвоживании, острых и хронических инфекционных заболеваниях [109].

Мочевина – это основной продукт распада белков, она является химической формой, посредством которой происходит выведение азота почками. При исследовании уровня мочевины у беременных женщин установили, что концентрация мочевины в начале беременности увеличивается, а концу беременности снижается до уровней аналогичных состоянию вне беременности [87].

Креатинин является азотистым метаболитом, участвующим в энергетическом обмене мышечной ткани, выведение которого возможно почками. Уровень креатинина характеризует почечную функцию [66]. Идиопатическое повышение уровня мочевины и креатинина у беременных женщин без сопутствующей патологии по данным Wang, прогнозирует развитие артериальной гипертензии после родов [130].

Повышение уровня билирубина в клинической практике принято связывать с нарушениями функции печени. В работе Liu и его коллег оценивалось влияние прямого билирубина на возникновение гестационного сахарного диабета (ГСД) и его осложнений. Ранее сообщалось, что гестационный сахарный диабет связан с окислительным стрессом. Антиоксидантные свойства билирубина также доказаны: он связывается с белками и защищает их от окисления, улавливает пероксильные радикалы и ингибирует окисление ЛПНП. Известно, что увеличение уровня билирубина в крови уменьшает риск развития ГСД. Вероятно, это связано с тем, что билирубин увеличивает скорость транспорта глюкозы. Кроме того, было доказано, что билирубин оказывает защитный эффект на сердечно-сосудистую систему и предотвращает развитие метаболического синдрома, благодаря своему антиоксидантному потенциалу [80].

1.3 Ретроплацентарная кровь

Как известно, при гемохориальном типе плацтации кровоснабжение плода обеспечивается путем контакта терминальных ворсин плаценты с материнской кровью в межворсинчатом пространстве. Ретроплацентарная кровь (РПК) – это материнская артериальная кровь, поступающая в межворсинчатое пространство из спиральных артерий и изливающаяся наружу в последовом периоде при отделении плаценты от стенки матки.

В литературе имеются лишь единичные публикации по изучению особенностей ретроплацентарной крови. Основными направлениями исследований были: определение уровня HLA-антител, ФНО-альфа, интерлейкина-1 бета, плацентарных белков (человеческий плацентарный лактоген (hPL), плацентарный белок PP5, трофобластический бета-1-гликопротеин и тд) и др. Так, например, по данным Grudsinkas JG и др. уровни человеческого плацентарного лактогена и плацентарного белка PP5 были выше в РПК по сравнению с ПК. В тоже время, согласно Павленко А.Ф. и др., трофобластический гликопротеин (TSG-fs), выделенный из РПК, обладает такой же антигенной активностью, что и трофобластический бета-1-гликопротеин. В литературе отсутствуют данные, касающиеся особенностей гемостатических и биохимических показателей РПК [14].

Вероятно, это связано с тем, что сбор ее технически сложен [46]. Кроме того, ретроплацентарная кровь сворачивается в 12 раз быстрее, чем капиллярная кровь, взятая из пальца, что приводит к фактическому изучению сгустка ретроплацентарной крови. Во время беременности подавление фибринолитической активности и усиление свертывающей – необходимая протективная мера, защищающая женщину от кровотечения [49].

Вопросом уникальных свойств ретроплацентарной крови заинтересовались еще в 1950-х гг. Был выполнен ряд исследований, показавших проницаемость плаценты для крови плода с помощью определения уровня фетального гемоглобина в ретроплацентарной крови. Даже при физиологическом отделении

плаценты в периоде изгнания плода небольшая порция фетальной крови может поступать в материнский кровоток синусов сокращающейся матки [49].

С тех пор было проведено множество исследований для выявления особенностей ретроплацентарной крови, преимущественно отечественными и немецкими учеными в 1980-х гг. За последние 20 лет данное направление существенным образом не было развито, научный поиск остановился на этапе определения различий в концентрациях биологически активных веществ между материнской периферической кровью и ретроплацентарной, а также установления факта наличия регуляции иммунного ответа в плацентарной системе.

1.4 Нарушение баланса про- и антиоксидантов в периферической крови при преэклампсии

При беременности резко увеличивается потребность организма в кислороде, который является необходимым элементом аэробной жизни, а окислительный метаболизм представляет собой основной источник энергии [38, 44, 104]. Это приводит к интенсивной продукции свободных радикалов (СР) [32, 53, 63, 121, 124]. Эти побочные продукты, как правило, представляют собой активные формы кислорода (АФК), а также активные формы азота (АФА), которые являются результатом клеточного окислительно-восстановительного процесса. АФК и АФА генерируются либо из эндогенных, либо из экзогенных источников [59, 98, 122, 123].

Самый главный источник АФК в организме беременной женщины – плацента. Это связывают с тем, что клетки плаценты богаты митохондриями [10].

В высоких концентрациях АФК вызывают окислительный стресс, который определяется как «нарушение баланса между свободными радикалами и антиоксидантами в пользу первых» [62, 95, 131, 135]. Данный термин впервые был введен в научную терминологию в 1985 году немецким профессором Хельмутом Зисом [70].

Для биологических систем, находящихся в насыщенной кислородом среде, существует несколько защитных механизмов. На физиологическом уровне это микрососудистая система с функцией поддержания уровня O_2 в тканях, а на биохимическом уровне – выработка антиоксидантов (АО), либо самим организмом (эндогенным путем), либо при поступлении с пищей и/или добавками (экзогенным путем) [58]. Роль антиоксидантов заключается в том, чтобы нейтрализовать избыток свободных радикалов, защитить клетки от их токсического воздействия и способствовать профилактике заболеваний [43, 59, 98, 123].

Основной характеристикой соединения или антиоксидантной системы является обнаружение и последующее предотвращение процесса окисления путем стабилизации генерируемого радикала, что помогает уменьшить окислительное повреждение в организме человека [60].

Не стоит забывать и о антиоксидантной активности плазмы (АОА). Есть класс веществ, который реагирует со свободными радикалами и тем самым тормозит цепное окисление липидов, такие вещества называются антиоксиданты. К таким веществам относят токоферол (витамин Е) и витамин С [3]. Доказано, что с течением беременности продукция АФК увеличивается, однако повышается и антиоксидантная емкость крови, что в итоге поддерживает равновесие окислительно-восстановительных реакций на протяжении беременности [10]. Следует обратить внимание на то, что количество мочевины и мочевой кислоты, которые являются естественными антиоксидантами, уменьшается в третьем триместре беременности, что может быть следствием повышенной продукции АФК [20].

При изучении антиоксидантных соединений и связанных с ними механизмов важно различать понятия антиоксидантной способности, активности и емкости. Данные понятия часто подменяются. Антиоксидантная способность является мерой количества определенного свободного радикала, захваченного образцом антиоксиданта. Скорость нейтрализации свободных радикалов, т.е. количество радикалов, нейтрализуемых в единицу времени, называют

антиоксидантной активностью (АОА). Антиоксидантной емкостью (АОЕ) плазмы крови называют общее количество свободных радикалов, которое может нейтрализовать антиоксидантное соединение, содержащееся в определенном объеме. Это интегральные показатели, отражающие способность плазмы крови защищать организм от свободных радикалов, поэтому в публикациях последних лет эти показатели приобретают большую значимость по сравнению с измерением отдельных АО [17, 82].

Этиология и патогенез ПЭ многообразны – выдвигают более 40 теорий развития ПЭ. Все они сходятся в том, что это заболевание связано с нарушением адаптационных механизмов женщины к беременности. Центральное место во всех теориях занимает аномальная трофобластическая инвазия в спиральные артерии, что приводит к патологическому ремоделированию сосудов и вызывает плацентарную недостаточность [35, 40, 77].

Большой интерес представляет теория, связанная с ОС. Она состоит из двух этапов, на первом – на раннем сроке беременности происходит угнетение дифференцировки и инвазии трофобласта в спиральные артерии матери. Нарушение процесса ремоделирования сосудов приводит к гипоксии тканей плаценты на 8-10 неделе беременности. Некоторая степень гипоксии имеет большое значение для нормального процесса плацентации, но при преэклампсии нарушение ремоделирования сосудов приводит к чрезмерной гипоксии в тканях плаценты. Снижение маточно-плацентарного кровообращения ведет к воспалительному процессу, и в плаценту мигрируют иммунные клетки, выделяющие цитотоксические агенты. На 10-12 неделе плацентарное парциальное давление кислорода резко возрастает, так как плацента пытается справиться с гипоксией. В плаценте при этом заболевании спиральные артерии имеют намного большее количество миоцитов, чем в норме, что приводит к скачкообразной перфузии плаценты [10]. В результате воспаления и реперфузии, на втором этапе, происходит активации материнской части плаценты, которая и так является во время беременности основным источником активных форм кислорода, что приводит к их избыточному накоплению. В условиях гипоксии в

дыхательной цепи митохондрий накапливаются непарные электроны на кислороде с образованием супероксидного анион радикала. Например, частота презклампсии, выше у женщин, живущих на больших высотах, где существует определенная степень относительной гипоксии [78].

Существует мнение, что неконтролируемое перекисное окисление липидов может приводит к дисфункции эндотелия сосудов. АФК, реагируя с NO, приводят к накоплению активных форм азота (например, пероксинитрита), которые обладают деструктивным действием в отношении эндотелия и снижают доступность NO (основного вазодилатора). Сниженное количество NO само по себе приводит к меньшей вазодилатации, чем в норме [10]. Повышение ОС в синцитиотрофобласте вызывает высвобождение провоспалительных цитокинов и антиангиогенных факторов в кровотоке матери, что приводит к эндотелиальной дисфункции [115].

Свободные радикалы не только приводят к повреждению клеток, но и влияют на путь метаболизма арахидоновой кислоты. Пероксиды ингибируют простациклинсинтазу, которая катализирует синтез простациклина (мощного вазодилатора), в то же время, стимулируя тромбоксансинтазу, катализирующую образование тромбоксанов (вазопрессоров и активаторов агрегации тромбоцитов). В экспериментах *in vitro* было показано, что клетки плаценты при ПЭ продуцируют больше тромбоксанов, чем в норме. В итоге измененное соотношение этих антагонистов приводит к сужению сосудов и повышению давления. Доказано, что у женщин с ПЭ имеется относительное увеличение сосудосуживающих метаболитов арахидоновой кислоты (тромбоксана A₂ и простагландина F_{2α}) [114].

Craig S.M. и соавт. предполагают, что главным пусковым толчком является не нарушение ангиогенеза с последующей гипоксией, а чередование гипоксии и гипероксии. Ведь гипоксия (хроническая физиологическая нормоксия) – это естественное состояние плаценты, определяющее баланс между гипоксическими повреждениями плода и избыточной продукцией свободных радикалов. Некоторые авторы заявляют о важной генетической составляющей патогенеза ПЭ

– мутации супероксиддисмутазы, которая катализирует преобразование супероксида в кислород и пероксид водорода, на ранних этапах плацентации могут приводить к спонтанному повышению концентрации свободных радикалов, что выходит за рамки физиологического действия ОС [29].

При попытках компенсации избыточного количества свободных радикалов пероральным приемом антиоксидантов (витаминов С и Е, селена, L-аргинина, коэнзима Q10) у пациенток с высоким риском ПЭ в крупном мета-анализе не было обнаружено доказательств того, что хотя бы один из них или их комбинация предотвращает развитие данного заболевания. Несмотря на это был достигнут положительный эффект у пациенток с задержкой роста плода [115]. Тем не менее в одном из литературных обзоров обсуждалась возможная эффективность применения токотриенолов (ненасыщенная форма витамина Е в отличие от токоферола) в качестве профилактики ПЭ. Структурное различие между токоферолами и токотриенолами определяет их антиоксидантный потенциал на липидной мембране. По сравнению с α -токоферолом, α -токотриенол обладает более сильной способностью дезорганизовывать липидные бислои и более равномерно распределяется внутри них [84]. Таким образом, на данный момент регулярный прием антиоксидантов во время беременности для профилактики или лечения преэклампсии не оправдан и требует дальнейшего изучения.

Измерение показателей ОС и АО потенциала могут раскрыть не только патогенез ПЭ, но и являться ее предикторами, что позволит отнести определенную категорию пациенток в группу риска. Например, в нескольких исследованиях увеличение 8-изопростана регистрировалось в крови уже на 15 неделе беременности у женщин, у которых позже развивалась ПЭ (риск в 5 раз выше по сравнению с контрольной группой) [37, 86]. Похожие данные получены относительно витаминов Е и С – у женщин с низкими уровнями этих АО чаще, чем в общей популяции развивалась ПЭ и другие плацента-ассоциированные заболевания [29].

У большинства исследователей нет ответа на вопрос о значении гетерогенности данных АО и АОЕ при ПЭ. Оно может быть связано как с

индивидуальными особенностями антиоксидантной защиты у пациенток и принадлежностью пациенток к разным этническим группам, так и с систематическими ошибками. Самый главный вопрос, на который на данный момент нет ответа, является ли снижение количества АО и АОЕ следствием ОС или его причиной.

1.5 Маркеры окислительного стресса при преэклампсии

Маркеры ОС у беременных женщин существенно отличаются от небеременных. В первом триместре уровни маркеров ОС чаще не отличаются от здоровых небеременных женщин. Во втором триместре резко увеличивается концентрация 8-изопростана, в третьем триместре она может снижаться почти до уровня как у небеременных женщин, и увеличиваться вновь перед самыми родами [9, 23]. В некоторых исследованиях отмечают постепенное повышение показателей с первого по третий триместр. 8-изопростан обладает сосудосуживающим действием, что напрямую может влиять на развитие некоторых заболеваний.

В исследовании Braekke К. показали, что концентрация 8-изопростана при неосложненной беременности в плазме в пупочной вене (780 пг/мл) выше, чем в пупочной артерии (276 пг/мл), что является доказательством производства 8-изопростана плацентой, и можно предположить, что именно она является источником свободнорадикальных реакций во время беременности [37]. Также, это подтверждается тем, что клетки плаценты богаты митохондриями [10]. Особого внимания заслуживают моменты имплантации эмбриона и родов. Во время этих процессов в эндометрии накапливается большое количество Т-лимфоцитов, NK-клеток, а также макрофагов. Они продуцируют большое количество свободных радикалов, которые способствуют внедрению эмбриона и началу родов [15].

Окислительный стресс оказывает сильное воздействие на плод. За счет прямого токсического действия свободных радикалов (особенно, пероксинитрита,

супероксидного радикала) на клетки и инициации апоптоза, а также за счет нарушения протеомного геноза ОС приводит к формированию врожденных пороков развития. Воспалительные процессы возникающие на фоне ОС, приводят к усилению метаболизма арахидоновой кислоты и появлению ее токсических метаболитов, повреждающих клеточные мембраны. Уровни конечных продуктов ПОЛ и карбонильных групп белков в крови новорожденных выше, чем у их матерей. Причем уровни маркеров ОС у матери коррелировали с маркерами ОС у новорожденного. Эти данные подтверждают мнение о том, что высокий уровень окислительного стресса у матери соответствует еще более высокому окислительному стрессу новорожденного. Помимо самой беременности важное значение имеет момент родов, так как они вызывают периоды гипоксии и относительной гипероксии, чередование которых способствует окислительному стрессу. Достоверно известно, что более высокие уровни ОС у плода во время беременности ассоциированы с более высокими рисками ожирения в детском возрасте и сердечно-сосудистыми заболеваниями в более позднем [41, 64, 79, 102].

По данным ряда авторов при взятии пуповинной крови после планового кесарева сечения, было обнаружено достоверно более высокие уровни хемилюминесценции в сыворотке пуповинной крови относительно материнской. Такая ситуация может свидетельствовать о более высоком уровне свободно-радикальных реакций у новорожденного [9].

Таким образом, многочисленные исследования демонстрируют более высокие уровни маркеров ОС у беременных женщин по сравнению с небеременными, что подчеркивает необходимость сравнения женщин с осложненной и физиологически протекающей беременностью.

Основной задачей последних десятилетий было создание надежных биомаркеров для раннего выявления и прогнозирования осложнений беременности. Идентификация циркуляторного биомаркера может иметь серьезные клинические последствия, особенно если они могут обеспечить ранние возможности для клинического вмешательства. К сожалению, на сегодняшний

день как прогностические, так и диагностические биомаркеры редко бывают успешными. Было предложено несколько молекул, связанных со стрессом ОС, поскольку существуют прямые химические взаимодействия между АФК и биологическими компонентами при преэклампсии. Тем не менее, большинство этих биомаркеров являются диагностическими, то есть они повышаются к тому времени, когда заболевание клинически присутствует, поэтому их прогностическая способность ограничена.

Существует большое количество биомаркеров ОС, встречающихся при преэклампсии [86], однако их специфичность до конца не изучена и вызывает вопросы. Тем не менее в одном мета-анализе в качестве наиболее многообещающих маркеров для исследования были выбраны: ишемически модифицированный альбумин (ИМА) – маркер ишемических изменений в организме [34, 120, 128], малоновый альдегид (МА) – маркер перекисного окисления липидов [34, 101, 108] и мочева кислота (МК) – маркер неферментативных антиоксидантов [34, 91, 129]. В большинстве исследований, включенных в данный, мета-анализ преэклампсия не была разделена на различные фенотипы (с ранним или поздним началом). Также у всех пациенток отсутствовала хроническая артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек и сахарный диабет. По результатам проведенного исследования была показана достоверная диагностическая ценность всех трех маркеров: логарифм диагностического отношения шансов был выше 10, а показатель AUC выше 0,84 [26].

Альбумин является важной частью антиоксидантной системы, а образование ИМА связано с окислительным стрессом [129]. В гипоксической среде, типичной для преэклампсии плаценты, N-концевая область альбумина имеет сниженную способность связываться с кобальтом, и этот химически измененный альбумин называется ИМА [92, 129]. В настоящее время ИМА используется в качестве маркера ишемической болезни сердца и одобрена FDA для клинического применения [31, 125, 133]. В зависимости от степени взаимодействия между ИМА и ионами металлов, используются анализы для

количественной оценки данного показателя, например, тест на связывание альбумина с кобальтом [106]. Этот тест измеряет уровень ИМА в сыворотке крови человека и способствует раннему выявлению ишемии миокарда [56, 61, 97]. Данный показатель чувствителен к изменениям концентрации альбумина (6-10 минут после ишемии), которые остаются высокими в течение 6 часов, что способствует его клинической значимости [56]. Несколько предыдущих исследований показали, что уровни ИМА были повышены на ранней стадии беременности у женщин, у которых развилась преэклампсия, что свидетельствует о наличии окислительного стресса [120, 128]. К тому же учитывая тот факт, что преэклампсия развивается на фоне ишемии плаценты, делает ИМА потенциально диагностически значимым биомаркером данного заболевания.

Потенциал малонового альдегида в качестве диагностического биомаркера ПЭ отражает процесс перекисного окисления липидов в плазматических мембранах синцитиотрофобласта [101, 108]. Известно, что экспрессия МДА коррелирует с тяжестью преэклампсии [34, 93, 108]. МДА представляет собой трехуглеродный альдегид и образует свободные радикалы, которые воздействуют на полиненасыщенные жирные кислоты в липидном бислое. Из-за потери текучести и повышенной проницаемости для ионов кальция и протонов перекисное окисление липидов снижает мембранный потенциал и разрушает клеточную мембрану [112]. Методология, используемая для измерения концентрации МДА в плазме крови человека, проста и надежна [90]. В большинстве исследований для этого использовалась высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) [47, 50, 90], где тиобарбитуровая кислота (ТБК) используется для связывания МДА и оцениваются уровни аддукта МДА-ТБК [47]. По сравнению с традиционными методами колориметрического анализа использование ВЭЖХ для разделения аддукта МДА-ТБК сводит к минимуму влияние ТБК-реактивных веществ [47] и обеспечивает хорошую чувствительность и специфичность для анализа МДА [90, 112]. Вполне логично, что в качестве установленного маркера перекисного окисления липидов можно использовать МДА для диагностики преэклампсии. Нормальные концентрации

МДА в плазме находятся в диапазоне 1,40–1,90 нмоль/дл вне периода беременности; однако уровни МДА в плазме, как правило, повышены на протяжении всей беременности, а дальнейшее повышение наблюдается при беременности, осложнившейся преэклампсией [50, 90].

Мочевая кислота обладает прооксидантной функцией [116] и является важным маркером повреждения тканей и почечной дисфункции [33, 119]. Помимо беременности, гиперурикемия связана с возникновением артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых и почечных заболеваний [33]. Повышение МК, по-видимому, происходит одновременно с высоким кровяным давлением и предшествует прогрессированию протеинурии, которая является одним из ключевых признаков преэклампсии [33, 116]. В нескольких исследованиях сообщалось об увеличении МК на ранних сроках беременности у женщин, у которых впоследствии развилась преэклампсия [34, 91, 116, 129]. Повышенный уровень МК влияет на здоровье плаценты и сосудов во время беременности за счет возникновения окислительного стресса и воспаления, ведущих к преэклампсии [33, 67, 116, 119]. Кроме того, МК способствует неадекватному ремоделированию сосудов плацентарного ложа, что препятствует инвазии трофобласта. После этого плацента может стать ишемизированной, секретируя различные ангиогенные факторы, что приводит к дальнейшему повреждению эндотелиальных клеток и, как следствие, преэклампсии [33]. Интересно, что если высокий уровень МК действительно связан с преэклампсией, новый одобренный FDA препарат, фебуксостат, используемый для лечения артрита и подагры, который снижает высокий уровень МК [39], может быть полезен при преэклампсии. В связи с этим у женщин с преэклампсией наблюдалось двукратное увеличение риска ревматоидного артрита, другой формы артрита [72]. Нормальные концентрации МК в плазме могут варьироваться в зависимости от пола: нормальные значения для женщин составляют 1,5–6,0 мг/дл, а для мужчин – 2,5–7,0 мг/дл [27, 89]. МК является важным маркером в диагностике различных состояний, в том числе и ПЭ. Однако сообщалось о повышении уровня МК (и

креатинина) при других гипертензивных состояниях, возникающих при беременности, что ставит под сомнение его специфичность [129].

Глутатион (GSH) является одним из наиболее распространенных антиоксидантов и может восстанавливать нестабильные АФК и образовывать окисленную форму. Восстановленный глутатион представляет собой наиболее распространенную форму в организме, а соотношение восстановленного GSH и окисленного GSH можно использовать для демонстрации уровней ОС. В исследовании, проведенном Kharb et al. [75] у женщин с ПЭ был обнаружен значительно более низкий уровень восстановленного GSH в крови по сравнению со здоровыми беременными контрольной группой.

В ответ на ОС образуются белковые карбонилы, и исследователи показали повышенные уровни этих молекул в плазме [136] и плаценте [96, 126] женщин с преэклампсией на клинической стадии. Однако более высокие уровни белковых карбонилов также были описаны при беременности, осложненной ГСД [81], что делает эти молекулы малоспецифическим биомаркером.

Не обходят стороной и исследования плаценты. В гомогенатах плаценты у женщин с ПЭ обнаруживают на 40% более высокую продукцию пероксида водорода, повышенную концентрацию малонового диальдегида (в 1–3 раза), перекисей липидов, 4-гидроксиноненала, 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина и 8-изопростана. В цитотрофобластах определяют избыточное количество ксантиноксидазы, которая генерирует супероксид-анион при реперфузии после периодов ишемии. Причем, достоверно известно, что в периферической части плаценты уровень свободно-радикальных реакций в 1,3 раза больше, чем в центральной части плаценты. Известно, что окислительный стресс приводит к увеличению количества неправильно свернутых белков, что может приводить к апоптозу. Предполагается, что это может способствовать дисфункции плаценты, развитию преэклампсии и задержке роста плода. Кроме того, митохондрии плаценты, выделенные у пациенток с ПЭ более восприимчивы к окислению, чем те, что были выделены у пациенток с физиологической беременностью. Количество митохондрий на одну клетку при ПЭ больше, чем при неосложненной

беременности. Уровни супероксиддисмутазы и, в большинстве исследований, глутатионпероксидазы в плаценте были значительно ниже (почти в 1,5 раза) относительно здоровой плаценты, что трактуют как снижение ферментной антиоксидантной способности и повышение свободно-радикальных реакций в тканях плаценты у пациенток с ПЭ. Однако в некоторых исследованиях отмечают повышение уровня глутатионпероксидазы. Достоверных различий уровней глутатионтрансферазы и каталазы при ПЭ и физиологической беременности не обнаружено. Также в литературе есть данные о неферментных АО – уровни витаминов С и Е в тканях плаценты при ПЭ были значительно ниже, чем при неосложненной беременности, либо не отличались (для витамина С). Несмотря на то, что плацента представляет единый орган, ее сложная структура и разная степень васкуляризации приводит к неоднородности ее частей. Поэтому гетерогенность данных может быть связана с анализом разных частей плаценты в разных исследованиях, так как отмечено, что уровни маркеров ОС варьируют в зависимости от области плаценты [37].

В некоторых исследованиях была изучена амниотическая жидкость. В ней уровень 8-изопростана при ПЭ был выше, чем у здоровых беременных, в то время как активность антиоксидантных ферментов была снижена, что согласуется с результатами выше [76].

Исследований посвященных ретроплацентарной крови при ПЭ нет, однако Браекке К. и соавторы изучали концентрацию 8-изопростана (маркера ОС) в пуповинной крови и оказалось, что, не смотря на отсутствие статистически достоверных различий, тенденция к его росту при ПЭ по сравнению с физиологической беременностью однозначна. Такие исследования показывают, что мы еще много не знаем о патогенезе ПЭ и ретроплацентарная кровь может дать много ответов на этот вопрос [37].

Методы оценки антиоксидантной активности должны быть быстрыми, воспроизводимыми и задействовать небольшое количество анализируемых химических соединений, в дополнение к тому, что на них не должны влиять физические свойства указанных соединений [85]. Результаты анализов *in vitro*

могут быть использованы в качестве прямого индикатора антиоксидантной активности *in vivo*, а неэффективные соединения *in vitro* не будут лучше выглядеть *in vivo* [30]. Кроме того, результаты данных исследований могут говорить о возможном вредном воздействии химических соединений. Поскольку на окисление могут влиять многие факторы, включая температуру, концентрацию кислорода в реакционной среде и металлические катализаторы, результаты могут различаться в зависимости от условий окисления.

Один из способов исследования уровня антиоксидантного профиля плазмы крови – метод хемилюминесценции (ХЛ). Хемилюминесценция – свечение, сопровождающее некоторые биохимические реакции в живой клетке и ткани. Сами по себе они излучают такой слабый свет, что его называют сверхслабым свечением, который практически невозможно обнаружить. Собственное свечение клеток и тканей обусловлено реакциями свободных радикалов. Для измерения этого свечения применяют активаторы, усиливающие излучение. Активаторы разделяются на две группы – химические и физические [2, 17]. Химические активаторы хемилюминесценции – это соединения, вступающие в химические реакции с радикалами или активными формами кислорода, в ходе которых образуются молекулы продуктов в возбужденном электронном состоянии. Переход этой молекулы в основное состояние сопровождается испусканием кванта света [4]. Интенсивность свечения увеличивается в 4 раза. Самыми часто используемыми активаторами являются – люминол (3-аминофталевый гидразид) и люцигенин – бис(N-метилакридиний). На Рисунке 1 показан принцип активации люцигенина и его переход в основное состояние с испусканием кванта света [2].

Физические активаторы в свою очередь не вступают в химические реакции, переносят энергию с молекулы продукта на активатор, тем самым усиливая интенсивность ХЛ. К таким веществам относят кумарина С-525 [4].

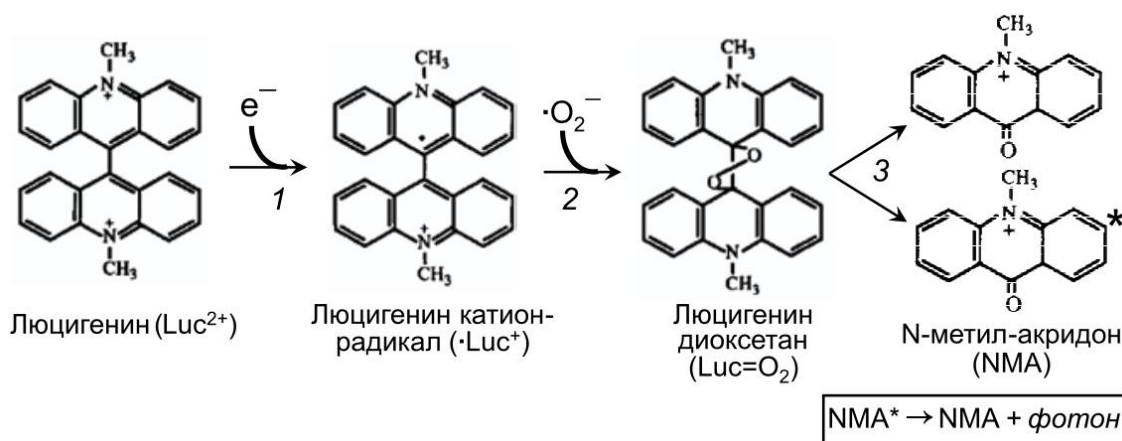


Рисунок 1 – Принцип активации люцигенина и его переход в основное состояние с испусканием кванта света [2]

Источников свободных радикалов для будущего «тушения» исследуемыми вещества в системе несколько. Им может быть:

- 1) 2'-азо-бис(2-амидинопропан) дигидрохлорид (АБАП) – водорастворимое азосоединение, генерирующее при попадании в водную среду и взаимодействии с кислородом пероксильных радикалы;
- 2) система, состоящая из метмиоглобина, H_2O_2 и 2,2'-ази-нобис(3-этилбензтиазолин-6-сульфокислоты) (АБТС), в результате взаимодействий в которой образуется катион-радикала АБТС (АБТС $\cdot^+$);
- 3) система, состоящая из гемоглобина и пероксида водорода, приводящая к образованию феррилгемоглобина и гидроксильных радикалов.

Источники свободных радикалов индуцируют окисление люминола, которое сопровождается ХЛ. Для нормирования значений ХЛ плазмы крови используют водорастворимый аналог витамина Е – «тролокс» (6-гидрокси-2,5,7,8-тет-раметилхроман-2-карбоновая кислота).

Люцигенин-активированная хемилюминесценция более избирательна, чем люминол-активированная, она происходит только при наличии супероксидных радикалов [2, 17]. Поэтому его редко используют для изучения образования супероксидных радикалов в митохондриях клеток иммунной системы. Облегчает задачу и то, что люцигенин накапливается в матриксе митохондрий. Авторы

делают вывод, что именно митохондрии служат источником супероксид-радикалов в макрофагах и моноцитах [4].

Метод активированной хемилюминесценции может быть отличным лабораторным методом для изучения радикалов, так как их нельзя выделить и очистить, как другие молекулы. Таким образом, хемилюминесценцию применяют для изучения заболеваний и состояний, связанных с ОС. Например, экссудат, выделяющийся на поверхность свежей раны, содержит перекись водорода, которая в присутствии гемсодержащих белков и ионов железа разлагается с образованием свободных радикалов кислорода. При добавлении к раневому экссудату перекиси водорода с люминолом наблюдается хемилюминесценция, при чем больше в нем радикалов, тем больше будет свечение. Также можно изучать наличие АТФ в клетке, который является показателем нормальной жизнедеятельности клеток [2, 17]. Интересным является исследование, в котором изучают влияние и детекцию с помощью ХЛ острого воспаления на эндотелиальные клетки пупочной вены человека [4].

Помимо изучения свободных радикалов также возможно изучение антиоксидантной активности плазмы, которая обсуждалась выше. Антиоксиданты, реагирующие со свободными радикалами и тем самым тормозящие цепные реакции, подавляют хемилюминесценцию [135].

На рисунке ниже представлена типичная кривая развития хемилюминесценции плазмы крови. Сначала происходит нарастание хемилюминесценции из-за термолиза диазосоединений (источников свободных радикалов) и образования радикалов в системе диазосоединение и активатор хемилюминесценции. После достижения плато к диазосоединениям добавляется плазма крови (на рисунке указано стрелкой), содержащей антиоксиданты, благодаря чему происходит нейтрализация радикалов. После расходования антиоксидантов происходит нарастание свечения и достижение нового стационарного положения [3].

В кинетической кривой хемилюминесценции присутствуют две фазы, указанные на Рисунке 2:

1. Фаза действия сильных антиоксидантов (мочевой кислоты), активность которых оценивается по длительности этой фазы, или фаза подавления (тушения) свечения (латентный период);

2. Фаза действия антиоксидантов средней силы (альбумин), активность которых оценивается по тангенсу угла наклона восходящей части кривой, или фаза прироста хемолуминесценции.

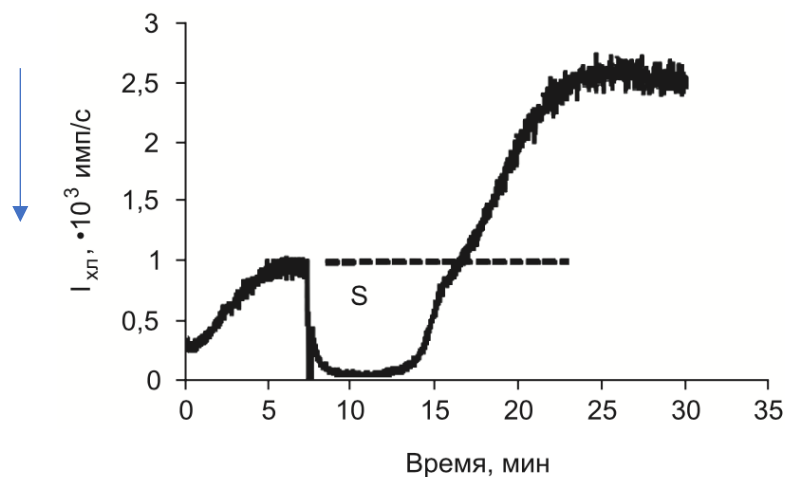


Рисунок 2 – По вертикали указана интенсивность хемилуминесценции(I), по горизонтали – время исследования [3]

Причем две фазы присутствуют вне зависимости от наличия или отсутствия заболевания, а их соотношение изменяется. Поскольку вторая фаза отражает белки плазмы крови, то по ее состоянию можно делать выводы о наличии хронического окислительного стресса. Сумму сильных и слабых АО оценивают по площади над кривой, «вырезаемой» антиоксидантами.

Также можно отметить третью фазу – достижение нового плато при нарастании хемолуминесценции. При условии, что новое плато выше, чем того, которого достигала система до добавления плазмы крови, такое плато может отражать прооксидантную активность меркаптоальбумина.

Метод активированной хемилуминесценции используется не только в качестве научного, но и в целях лабораторного клинического анализа. При инфаркте миокарда увеличивается фракция миоглобина крови, который дают

яркое свечение в присутствии перекиси водорода и люминола в сильно щелочной среде. Свечение мочи может служить одним из показателей инфаркта у пациента. Для детекции свечения используют высокочувствительные приборы – хемилюминометры [4].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

Исследование проводилось с 2020 г. по 2022 г. Клиническая часть исследования выполнялась на кафедре акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ МГУ имени М.В. Ломоносова (зав. кафедрой – д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ О.Б. Панина) на базе ГБУЗ ЦПСИР ДЗМ (главный врач – к.м.н. О.А. Латышкевич), исследовательская часть – в отделе лабораторной диагностики Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова (МНОЦ МГУ) (руководитель – к.м.н., доцент Л.М. Самоходская).

Критерии включения: в основную группу – преэклампсия (умеренная и тяжелая), в контрольную группу – физиологическое течение беременности. Критерий включения при самопроизвольных родах: продолжительность III периода ≤ 5 минутам.

Критерии исключения: многоплодная беременность, тяжелые соматические, инфекционные, сопутствующие гинекологические и онкологические заболевания, другие осложнения беременности (например, гестационный сахарный диабет, хроническая гипоксия плода, Rh-сенситизация, гемолитическая болезнь плода, врожденный порок развития и генетические аномалии плода), а также наркомания, табакокурение. На момент родов у всех пациенток РНК SARS-CoV-2 была не обнаружена.

Все пациентки ознакомились с целями и задачами исследования, ими было подписано информированное добровольное согласие на участие в нем. Проведение исследования было одобрено Этическим комитетом Медицинским научно-образовательным центром МГУ имени М.В. Ломоносова (протокол №2/20 от 17.02.2020).

Работа проводилась в формате продольного ретроспективного исследования типа случай-контроль и была выполнена в три этапа. Дизайн исследования представлен на Рисунке 3.

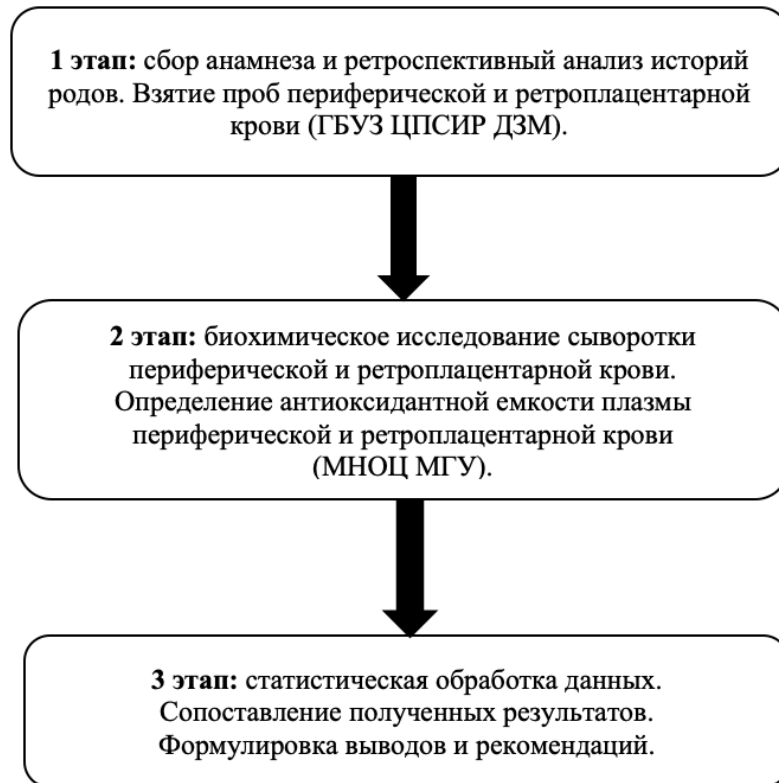


Рисунок 3 – Дизайн исследования

На первом этапе на базе ГБУЗ ЦПСИР ДЗМ всем госпитализированным пациенткам устанавливался срок гестации общеизвестными методами: по дате первого дня последней менструации (формула Негеле), первого шевеления плода и обращения в женскую консультации, а также по результатам фетометрии, выполненной при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) на ранних сроках беременности. Далее проводился подробный сбор анамнеза каждой пациентки. Особое внимание уделялось факторам риска развития ПЭ: возраст старше 35 лет, паритет, нарушение менструальной функции, бесплодие, наличие в анамнезе пациентки ПЭ или ЗРП, искусственных или самопроизвольных аборт, сердечно-сосудистых заболеваний (тромбозы, инфаркт миокарда, ОНМК, гипертоническая болезнь), почечной патологии, нарушений жирового обмена,

различных гинекологических заболеваниях и оперативных вмешательств по поводу них, также учитывался отягощенный семейный анамнез (по наличию ПЭ, задержки роста плода (ЗРП) или сердечно-сосудистых заболеваний). При наличии ПЭ в анамнезе уточнялся срок возникновения первых симптомов, способы лечения, срок и метод родоразрешения, а также наличие предгравидарной подготовки перед следующей беременностью. При анализе течения настоящей беременности пациенток подробно изучались исходные цифры артериального давления (АД) до беременности, результаты I пренатального скрининга, а также первичные симптомы (максимальные цифры АД, отеки, протеинурия), сроки их возникновения и динамика развития, степень тяжести ПЭ. При наличии в анамнезе пациенток оперативного родоразрешения уточнялись срок гестации, показания к операции, а также течение послеоперационного периода.

Также помимо всего вышеперечисленного осуществлялось взятие проб периферической крови (ПК) из кубитальной вены и ретроплацентарной крови (РПК) с материнской поверхности плаценты у пациенток в раннем послеродовом периоде с последующей транспортировкой материала в отдел лабораторной диагностики Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова (МНОЦ МГУ).

Кроме того, проводилась оценка перинатальных исходов: срок родов и способ родоразрешения (естественные роды/оперативное вмешательство, показания), состояние новорожденного сразу после рождения и через 5 минут после (рост, вес, оценка по шкале Апгар). После всех перечисленных манипуляций проводился ретроспективный анализ историй родов каждой пациентки из четырех вышеописанных групп: показания для госпитализации, маршрутизация внутри роддома, срок и метод родоразрешения, метод обезболивания в родах, течение послеродового периода.

На втором этапе в лаборатории МНОЦ МГУ в сыворотке ПК и РПК оценивали биохимические показатели: АЛТ, АСТ, ЛДГ, глюкоза, общий белок, альбумин, мочевины, мочевиная кислота, креатинин, общий и прямой билирубин.

Далее проводилось определение антиоксидантной емкости плазмы ПК и РПК с помощью метода подавления люминол-активированной хемилюминесценции.

На третьем этапе были выполнены анализ и сопоставление полученных результатов, а также определены референсные интервалы биохимических показателей в РПК для физиологической беременности. Статистическая обработка данных с последующей формулировкой выводов и рекомендаций.

2.2 Материалы исследования

В исследование были включены 144 беременных, которые были разделены на 2 группы. В первую вошли 82 пациентки с физиологически протекающей беременностью, во вторую – 62 пациентки с беременностью, осложнившейся преэклампсией. Для удобства каждая из перечисленных выше групп была дополнительно поделена на еще две подгруппы. Первую подгруппу составили 48 пациенток с физиологически протекающей беременностью, закончившейся своевременными самопроизвольными родами. Во вторую подгруппу была включена 34 пациентки с физиологически протекающей беременностью, закончившейся оперативным родоразрешением в плановом порядке по поводу несостоятельного рубца на матке или состоятельного рубца на матке в сочетании с крупным плодом/тазовым предлежанием плода. Третья подгруппа представлена 31 пациенткой, чья беременность закончилась своевременными самопроизвольными родами, но осложнилась умеренной преэклампсией, диагностированной при госпитализации в стационар и в родах. В четвертую подгруппу были включены 31 пациентка, чья беременность закончилась оперативным родоразрешением в срочном порядке по поводу тяжелой преэклампсии, диагностированной при госпитализации в стационар (Рисунок 4).

Материалами исследования были: сыворотка и плазма периферической крови (ПК) из кубитальной вены, сыворотка и плазма РПК с материнской поверхности плаценты.

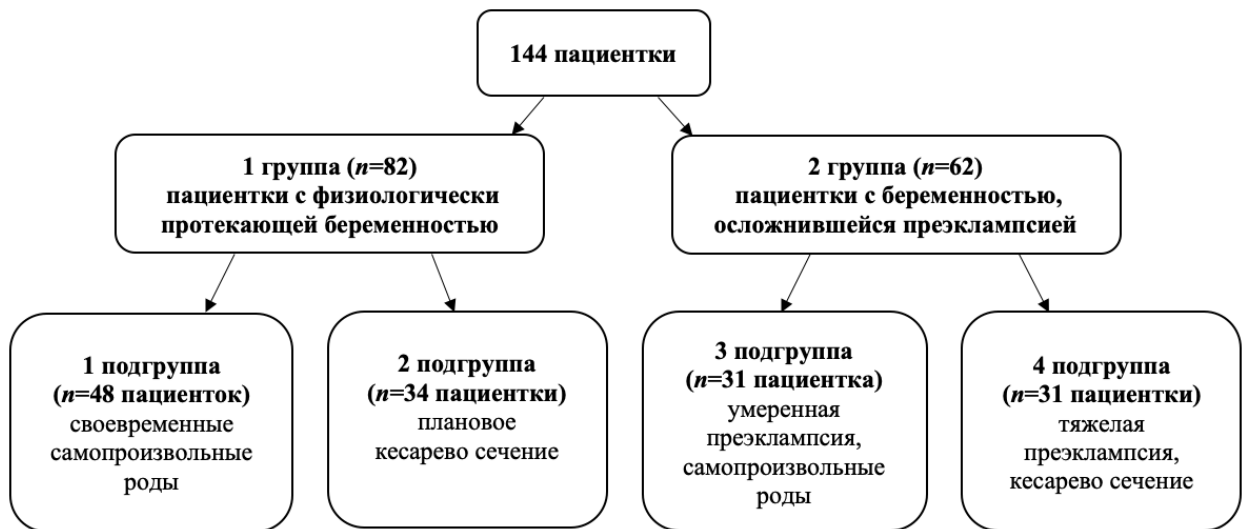


Рисунок 4 – Распределение пациенток по группам и подгруппам

2.3 Методы исследования

Взятие проб ретроплацентарной крови

Как уже говорилось в Главе 1, процесс взятия проб ретроплацентарной крови технически сложен. При анализе иностранной и русскоязычной литературы нам не удалось найти оптимального способа отбора материала, поэтому был разработан следующий вариант.

1. В асептических условиях сразу после рождения плаценту с оболочками и пуповиной помещали в специальную стерильную емкость материнской поверхностью вниз на 3-5 минут, оболочки располагались на плодовой поверхности плаценты.

2. Пуповину пережимали при помощи корнцанга и отводили в другую емкость для предотвращения смешивания ретроплацентарной крови с пуповинной кровью.

3. Скопившуюся в стерильной емкости кровь разливали по вакутайнерам без использования дополнительного инструментария (в том числе шприца) во избежание гемолиза.

Лабораторные методы исследования

От каждой пациентки было получено 18 мл крови в 4-х вакутайнерах: 2 пробирки с активатором свертывания и разделительным гелем для биохимического анализа и 2 пробирки с гепарином (5 ЕД/мл) для хемилюминесцентного анализа.

Всем пациенткам проводилось биохимическое исследование сывороток ПК и РПК, взятых в раннем послеродовом периоде (сразу после отделения плаценты и выделения последа) из кубитальной вены и с материнской поверхности плаценты соответственно. Стерильные пробирки, в которые помещалась кровь, содержали активатор свертывания и разделительный гель, отделяющий сыворотку от фибрина и клеток. Транспортировку крови осуществляли в контейнерах с постоянной температурой 4°C в отдел лабораторной диагностики МНОЦ МГУ, где после центрифугирования (3000 об/мин (600 g) в течение 5 минут), на биохимическом анализаторе Beckman Coulter AU480 в сыворотке крови оценивались биохимические показатели: АЛТ, АСТ, ЛДГ, глюкоза, общий белок, альбумин, мочевины, мочевая кислота, креатинин, общий и прямой билирубин [14].

Результаты исследований представлены в Главе 3. Также были попытки выполнения общего клинического и гематологического анализа РПК, которые не увенчались успехом ввиду повышенной свертываемости РПК.

Специальные методы исследования

ПК и РПК, взятые в пробирки с гепарином (концентрация гепарина 5 ЕД/мл) из кубитальной вены и с материнской поверхности плаценты сразу после выделения последа соответственно, транспортировались в отдел лабораторной диагностики МНОЦ МГУ в контейнерах с постоянной температурой 4°C, где после центрифугирования (3000 об/мин (600 g) в течение 5 минут) проводились дальнейшие исследования.

Определение антиоксидантной емкости (АОЕ) плазмы ПК и РПК проводили с помощью метода подавления люминол-активированной хемилюминесценции (ХЛ) азоинициаторов. В роли генератора свободных радикалов был использован

2'-азо-бис(2-амидинопропан) дигидрохлорид (АБАП), в роли активатора ХЛ – люминол (5-амино-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-фталазиндион, гидразид 3-аминофталевой кислоты). Для проведения эксперимента в пробирку объемом 1,5 мл помещали 20,0 мкл 0,1 мМ люминола, разведенного из 1 мМ люминола, и 50 мкл 50 мМ раствора АБАП. Далее смесь встряхивали в течение двух минут и выдерживали в темном помещении при комнатной температуре 20 минут. Перед помещением пробирки с 70,0 мкл смеси АБАП и люминола в хемилюминометр инициировали образование свободных радикалов путем добавления 920 мкл фосфатного буферного раствора (100 мМ KH_2PO_4 , pH 7,4), предварительно нагретого до 37°C. Далее смесь АБАП, люминола и фосфатного буферного раствора помещалась в хемилюминометр при температуре 37°C, и в течение 12-13 минут ожидалось достижение стационарного уровня (выхода сигнала на плато). После достижения плато ХЛ в пробирки добавляли 10 мкл плазмы ПК и РПК, которую предварительно разводили в 10 раз фосфатным буферным раствором. После добавления плазмы крови ХЛ резко прекращалась из-за нейтрализации свободных радикалов смеси АБАП и люминол антиоксидантами плазмы крови. Через 10-60 минут происходило расходование антиоксидантов плазмы крови и постепенное нарастание ХЛ. Через 5-10 минут после начала роста система достигала стационарного уровня [13].

Регистрация хемилюминесценции плазмы крови производилась на хемилюминометре SmartLum 100 с частотой регистрации 1 Гц. В качестве аналитического сигнала в работе использован латентный период (τ_{lat}) – временной промежуток от момента добавления плазмы, после выхода ХЛ раствора на плато, до пересечения касательной к восходящей части кривой хемилюминесценции с временной осью, как показано на Рисунке 5 [13].

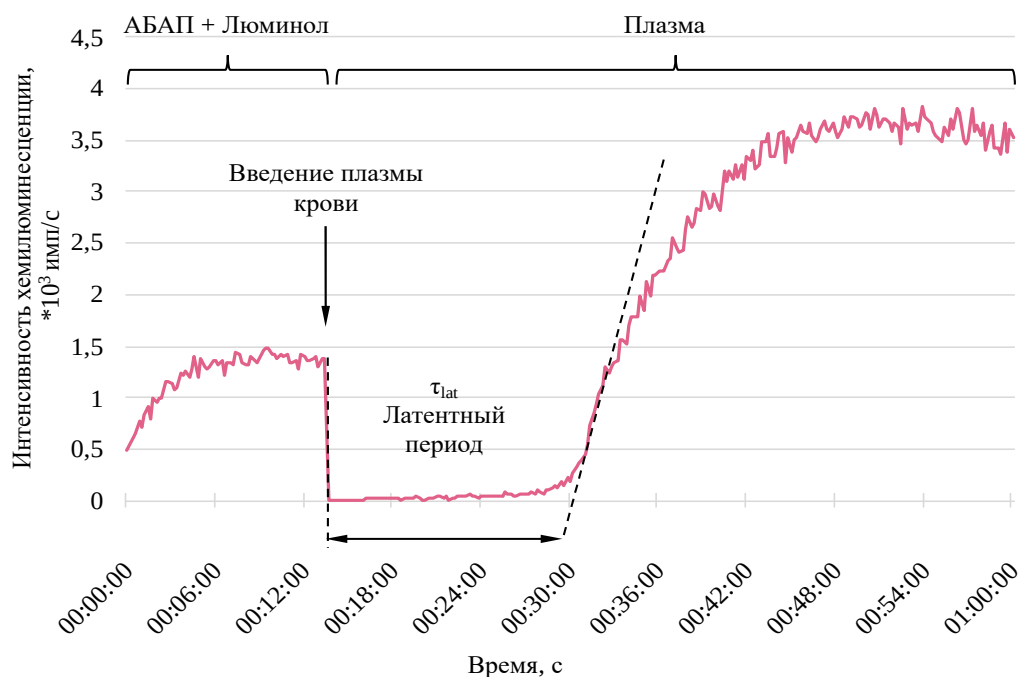


Рисунок 5 – Анализ кинетической кривой хемилюминесценции в системе АБАП – люминол с добавлением пробы плазмы крови. Для оценки антиоксидантной емкости использован τ_{lat} (латентный период) [13]

Основные принципы ведения пациенток с преэклампсией

Критерии умеренной и тяжелой ПЭ представлены на Рисунке 6.

Критерии умеренной ПЭ:

- Повышение после 20-й недели беременности САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст;
- Протеинурия $\geq 0,3$ г в сутки или $\geq 0,3$ г/л в 2-х порциях мочи, взятых с интервалом в 6 час.

Критерии тяжелой ПЭ

- Повышение после 20-й недели беременности САД ≥ 160 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт. ст;
- Протеинурия ≥ 5 г в сутки или ≥ 3 г/л в 2-х порциях мочи, взятых с интервалом в 6 час;
- Наличие хотя бы одного признака полиорганной недостаточности.

Рисунок 6 – Критерии умеренной и тяжелой ПЭ [16]

Согласно клиническим рекомендациям Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) всем пациенткам проводилась медикаментозная терапия, а также осуществлялось динамическое наблюдение не только за состоянием матери, но и плода.

В послеродовом и послеоперационном периодах всем пациенткам продолжалась медикаментозная терапия (в том числе антигипертензивная), динамическое наблюдение (контроль цифр АД, диуреза, клинико-лабораторных показателей).

Выбор способа родоразрешения

Кесарево сечение в нашем исследовании выполнялось в плановом и срочном порядке. Показаниями к оперативному родоразрешению в плановом порядке были: несостоятельный или состоятельный рубец на матке в сочетании с крупным плодом/тазовым предлежанием плода до начала родовой деятельности и разрыва плодных оболочек. Согласно клиническим рекомендациям РОАГ критериями несостоятельности рубца на матке были: неравномерное критическое истончение зоны рубца на матке с признаками деформациями и явлениями болезненности при надавливании трансвагинальным ультразвуковым датчиком. Толщина нижнего маточного сегмента до начала родовой деятельности не учитывалась.

Показаниями к срочному оперативному родоразрешению были: тяжелая преэклампсия, не поддающаяся медикаментозной терапии, в сочетании с постоянной головной болью, зрительными нарушениями, болями в эпигастральной области больше справа, тошнотой и рвотой, а также при прогрессирующей тромбоцитопении по данным клинического анализа крови, нарастанию уровня трансаминаз по данным биохимического анализа крови и протеинурии согласно общему анализу мочи. Помимо всего перечисленного ухудшение состояния плода по данным КТГ и УЗИ тоже было дополнительным показанием к срочному родоразрешению.

При умеренной ПЭ, стабильных цифрах АД, удовлетворительном состоянии плода по данным КТГ и УЗИ роды велись через естественные родовые пути с ранней амниотомией и на фоне эпидуральной анестезии.

2.4 Статистическая обработка данных

Статистическая обработка результатов исследования была выполнена с использованием программного обеспечения статистического пакета Jamovi 2.3.22.

Нормальность распределения непрерывных переменных определялась при помощи критерия Шапиро-Уилка. Для признаков с нормальным распределением указывалось среднее значение и стандартное отклонение, а для признаков с ненормальным распределением – медиана, значения 1-ого и 3-ого квартилей. Для сравнения зависимых переменных в группах и подгруппах в зависимости от вида распределения использовали t-тест и критерий Вилкоксона, для независимых переменных – t-тест и критерий Манна-Уитни. Для поиска связи между числовыми характеристиками использовали корреляционный анализ (коэффициент корреляции Пирсона при нормальном распределении и коэффициент корреляции Спирмена при ненормальном распределении).

Определения референсных интервалов биохимических показателей ретроплацентарной крови производилось косвенным апостериорным исследованием данных. Обработка результатов производилась в программе Bellview, работа которой основана на методике Бхаттачарьи – графическом методе определения гауссова распределения показателей [65, 71, 74]. Для проверки достоверности метода, были выполнены расчеты известных показателей периферической крови, которые совпали с ранее установленными референтными интервалами.

Статистически достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клиническая характеристика пациенток

Предгравидарная подготовка и регулярное посещение женской консультации (ЖК) во время беременности способствуют снижению риска развития ПЭ и других плацента-ассоциированных заболеваний у женщин, а также значительно повышают шансы рождения живых доношенных и здоровых детей. В нашем исследовании все пациентки в обеих группах состояли на учете в ЖК по месту жительства, однако в основной группе (преэклампсия, ПЭ) регулярно посещали ее только 87% ($n = 54$), в контрольной (физиологическая беременность, ФБ) – 76,8% ($n = 63$). Стоит отметить, что все беременные ($n = 31$), у которых впоследствии развилась тяжелая ПЭ регулярно посещали ЖК, что привело к своевременной госпитализации в стационар и возможно помогло предотвратить развитие эклампсии и других неблагоприятных исходов.

Отдельного внимания заслуживает проведение скрининга 1-го триместра в 11-13⁶ недель беременности, который включает комбинацию ультразвукового исследования (УЗИ) толщины воротникового пространства (ТВП), исследования уровня хорионического гонадотропина в крови (ХГ) и исследования уровня белка А, связанного с беременностью, в крови (РАРР-А) с последующим программным расчетом индивидуального риска рождения ребенка с хромосомной патологией [45], а также оценкой риска развития ПЭ и ЗРП. Среди пациенток основной группы в 91,9% ($n = 57$) случаев по результатам первого скрининга был выявлен высокий риск развития ПЭ, в контрольной группе – лишь в 8,5% ($n = 7$) случаев. Полученные результаты лишний раз демонстрируют необходимость регулярного посещения беременной ЖК и проведения всех необходимых исследований независимо от группы риска пациентки.

Возраст женщины также необходимо учитывать при планировании беременности. Средний возраст пациенток на момент родов в контрольной и основной группах составил соответственно $30,78 \pm 5,26$ (медиана – 31) и $30,06 \pm$

5,82 (медиана – 28,5) лет. Возрастные различия между двумя группами статистически значимо не различались ($p = 0,441$, t - критерий Стьюдента для независимых выборок). Распределение пациенток по возрасту представлено на Рисунке 7.

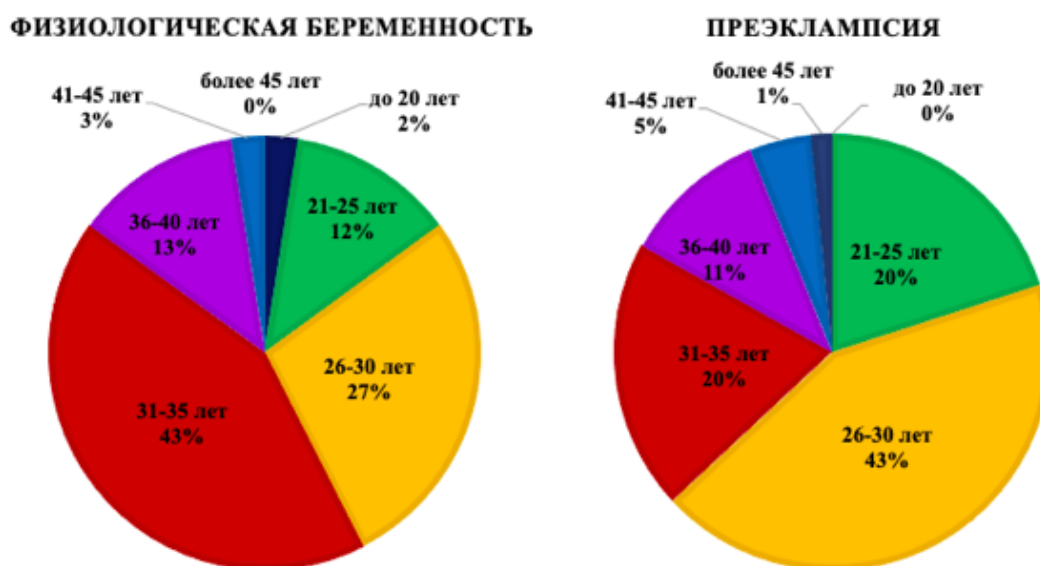


Рисунок 7 – Распределение пациенток по возрасту

Как следует из рисунка, наиболее многочисленной в основной группе была возрастная группа 26-30 лет, а в контрольной группе – возрастная группа 31-35 лет. Следует отметить, что количество пациенток позднего репродуктивного возраста (более 35 лет) было практически одинаково в обеих группах: 17% против 16% в основной и контрольной группах соответственно. Также следует отметить, что в основной группе ПЭ наблюдалась в 63% случаев у пациенток до 30 лет (возрастная группа 21-25 лет – 20%, возрастная группа 26-30 лет – 43%), что говорит о необходимости тщательного мониторинга цифр АД не только у женщин после 35 лет, но и у пациенток более молодого возраста.

Согласно международным клиническим рекомендациям, возраст старше 35 лет у беременных является фактором риска развития ПЭ [36]. В нашем исследовании при сравнении групп по данному фактору риска статистически значимых различий не было получено ($p = 0,304$; критерий Манна-Уитни).

Однако, интересен тот факт, что в основной группе 19,3% ($n = 12$) пациенток были старше 35 лет, а в контрольной группе – 24,4 % ($n = 20$). Стоит отметить, что максимальный возраст беременной составил 51 год, у которой впоследствии развилась тяжелая преэклампсия. На наш взгляд, данную закономерность можно объяснить общей тенденцией к позднему деторождению.

Известно, что помимо возраста, другим фактором риска развития ПЭ является избыточная масса тела (индекс массы тела (ИМТ) $>25 \text{ кг/м}^2$). По результатам нашего исследования в основной и контрольной группах преобладало количество пациенток с избыточной массой тела до беременности. ИМТ $>25 \text{ кг/м}^2$ был выявлен у 63,4% ($n = 52$) пациенток в группе ФБ и у 87% ($n = 54$) пациенток в группе ПЭ. При этом в 12,9% ($n = 8$) случаев у пациенток из основной группы и в 36,5% ($n = 30$) случаев у пациенток из контрольной группы ИМТ был в пределах нормальных значений ($18,5 - 24,9 \text{ кг/м}^2$). Также стоит отметить, что из общего числа пациенток выраженное нарушение жирового обмена (ИМТ $> 35 \text{ кг/м}^2$) было выявлено 4,16% ($n = 6$) случаев. Впоследствии у четырех из шести пациенток развилась тяжелая форма ПЭ. Пациенток с дефицитом массы тела (ИМТ $< 18,5 \text{ кг/м}^2$) до беременности не было выявлено. Взаимосвязь между ИМТ до беременности и последующим развитием ПЭ в нашем исследовании представлены на Рисунке 8.

При сравнении индекса массы тела до беременности в основной и контрольной группах были выявлены достоверные различия ($p < 0,001$, t-критерий Стьюдента для независимых выборок), а средние значения ИМТ были выше нормы в обеих группах: у пациенток с ПЭ – $29,21 \pm 3,97$ (медиана – 29,05) кг/м^2 , при ФБ – $26,35 \pm 3,27$ (медиана – 25,95) кг/м^2 .

Таким образом, мы убедились, что ИМТ действительно является статистически значимым фактором риска развития ПЭ и требует тщательного контроля и наблюдения со стороны как самой женщины, так и врача акушера-гинеколога на этапе предгравидарной подготовки и последующей беременности во избежание развития осложнений в родах и послеродовом периоде.

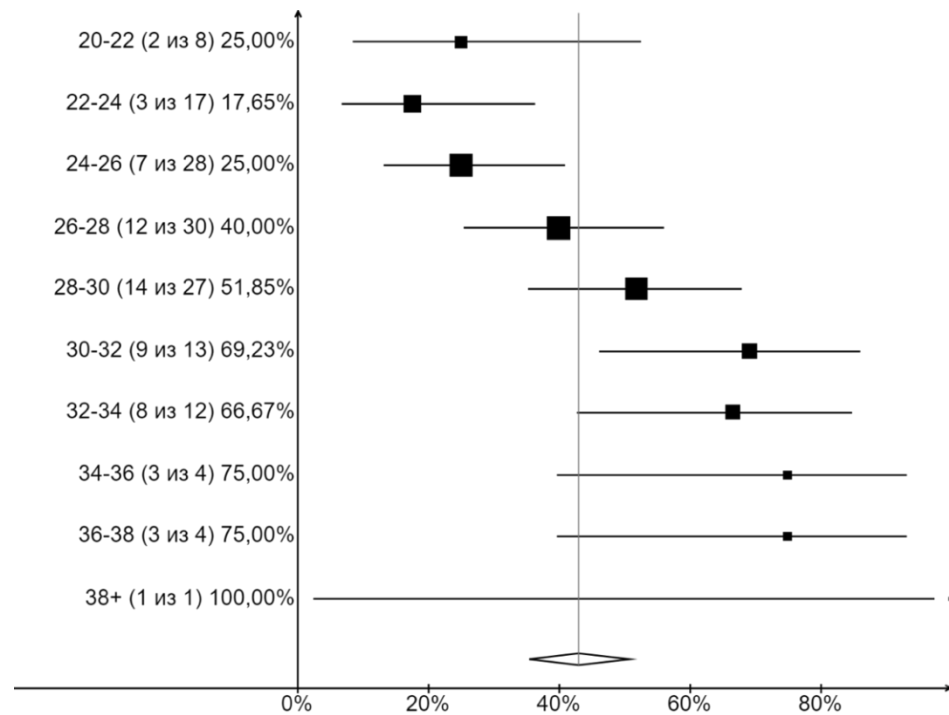


Рисунок 8 – Доля ПЭ в зависимости от ИМТ пациентки до беременности

Одним из ведущих факторов развитие ПЭ является наличие экстрагенитальной патологии [83]. В нашем исследовании сопутствующая соматическая патология в основной группе была выявлена у 71% ($n = 44$) пациенток и представлена: хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями (хроническая артериальная гипертензия – 11,3 % ($n = 7$), пролапс митрального клапана – 6,45 % ($n = 4$)), варикозной болезнью вен нижних конечностей – 11,3% ($n = 7$), железодефицитной анемией легкой степени – 24,2% ($n = 15$), а также заболеваниями желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит – 8% ($n = 5$)) и мочевыводящих путей (хронический пиелонефрит – 6,45% ($n = 4$), хронический цистит – 3,2% ($n = 2$)) и их сочетаниями, при этом у 29% ($n = 18$) отсутствовали признаки и симптомы острой и хронической соматической патологии. В контрольной группе 67% ($n = 55$) женщин не имели экстрагенитальной патологии, однако у 3,6% ($n = 3$) был выявлен пролапс митрального клапана, 4,8% ($n = 4$) имели хронический цистит, 3,6% ($n = 3$) – хронический гастрит, у 6% ($n = 5$) была выявлена варикозная болезнь вен нижних конечностей и у 14,6% ($n = 12$) – железодефицитная анемия легкой степени.

При сравнении групп в зависимости от наличия сопутствующей соматической патологии наблюдались достоверно значимые различия ($p < 0,001$; t -критерий Стьюдента для независимых выборок).

Все пациентки не имели вредных привычек (алкогольная и наркотическая зависимость, табакокурение), находились в благоприятных условиях для проживания, состояли в зарегистрированных отношениях, а также не подвергались радиационному и токсическому воздействию.

Чаще всего в структуре гинекологической патологии среди пациенток основной группы встречались: у 14,5% ($n = 9$) – бесплодие (бесплодие неясного генеза ($n = 4$), трубноперитонеальный фактор ($n = 3$) и мужской фактор ($n = 2$)), у 12,9% ($n = 8$) – миома матки с интерстициальным расположением узлов, не превышающих диаметром 3 см и не деформирующих полость матки (3-4 типа по FIGO). У 9,6% ($n = 6$) беременных в анамнезе было оперативное вмешательство по поводу внутриматочной патологии: полипов эндометрия ($n = 3$), внутриматочных синехий ($n = 2$) и субмукозного миоматозного узла 1 типа ($n = 1$). Результаты гистологических заключений после оперативных вмешательств были в норме со слов пациенток. Медицинская документация не была предоставлена. В 62,9% ($n = 39$) случаев у пациенток с ПЭ гинекологическая патология не наблюдалась. Беременность наступила посредством вспомогательных репродуктивных технологий у 9,6% ($n = 6$).

При сборе анамнеза в контрольной группе пациенток гинекологическая патология не была выявлена у 86,59% ($n = 71$). Напротив, у 8,53% ($n = 7$) было выявлено бесплодие (трубно-перитонеальный фактор ($n = 4$), бесплодие неясного генеза ($n = 3$)), а у 4,87% ($n = 4$) в анамнезе имелись оперативные вмешательства: 1 – лапароскопическая миомэктомия субсерозного миоматозного узла диаметром до 5 см (7 тип по FIGO), 1 – лапароскопическая тубэктомия с иссечением маточного угла по поводу внематочной беременности и 2 гистерорезектоскопии по поводу полипа эндометрия. Результаты гистологических заключений после оперативных вмешательств были в норме со слов пациенток. Медицинская

документация не была предоставлена. Беременность наступила посредством вспомогательных репродуктивных технологий у 8,5% (n = 7).

Согласно литературе, риск развития ПЭ значительно выше у первородящих женщин по сравнению с повторнородящими [36, 65]. В нашем исследовании при сборе акушерского анамнеза доля первородящих в основной группе составила 56,4% (n = 35), из них 62,8% (n = 22) – первобеременные. Среди 37,2% (n = 13) повторнобеременных первородящих у 5 пациенток в анамнезе был один искусственный аборт, а у 3 – более двух. У 5 пациенток в анамнезе было самопроизвольное прерывание беременности на сроке до 22 недель (самопроизвольный выкидыш (n = 3), неразвивающаяся беременность (n = 2)) с последующим выскабливанием полости матки и проведением цитогенетического исследования абортного материала, по данным которого патологии не было выявлено со слов пациенток.

Среди повторнородящих (n = 27) в 70,4 % (n = 19) случаев предстоящие роды были вторыми, в 18,5% (n = 5) случаев – третьи и у 11,1 % (n = 3) пациенток – четвертые. Кроме того, у 7,4% (n = 2) был выявлен дистресс плода, а у 25,9% (n = 7) – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), однако благодаря своевременной диагностике и слаженным действиям врачей, пациентки были вовремя прооперированы. Также у 29,6% (n = 8) пациенток вовремя предыдущих беременностей развивались умеренная и тяжелая ПЭ, у 11,1% (n = 3) была выявлена ЗРП 2-3 степени и еще в 7,4% (n = 2) случаев комбинация ЗРП 2 степени и умеренной ПЭ. Таким образом, у 48,1% (n = 13) повторнородящих пациенток из группы ПЭ в анамнезе имелись различные плацента-ассоциированные осложнения беременности.

В контрольной группе доля первородящих составила 37,8% (n = 31), из них 70,9% (n = 22) составили первобеременные и 29,1% (n = 9) повторнобеременные. Среди последних у 4 пациенток в анамнезе был один искусственный аборт и у 3 – более двух искусственных абортов. Также у 2 других пациенток имелась в анамнезе неразвивающаяся беременность, завершившаяся выскабливанием полости матки и проведением цитогенетического исследования абортного

материала, по результатам которого у одной из этих пациенток со слов была выявлена генетическая патология. Медицинская документация не была предоставлена.

Среди повторнородящих ($n = 51$) в 56,8% ($n = 29$) случаях пациентке предстояли вторые роды, в 31,3% ($n = 16$) случаев – третьи роды, в 9,8% ($n = 5$) случаев – четвертые роды и одной пациентке предстояли пятые роды. Важно отметить, что в отличие от основной группы в анамнезе пациенток с физиологической беременностью не наблюдалось таких плацента-ассоциированных осложнений, как ПОНРП, ЗРП, умеренная и тяжелая ПЭ. Кроме того, все предыдущие роды были своевременными и закончились рождением живых и доношенных детей.

Были получены статистически значимые различия при сравнении основной и контрольной групп в зависимости от количества первородящих и повторнородящих ($p = 0,020$; t - критерий Стьюдента для независимых выборок). В основной группе было 56,4% ($n = 35$) первородящих, а в контрольной – 37,8% ($n = 31$).

Исходя из полученных результатов мы решили проанализировать являлись ли первые роды фактором риска развития ПЭ у пациенток в нашем исследовании. Результаты представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Паритет как фактор риска развития ПЭ

Паритет	N	Наличие ПЭ	95% ДИ		Относительный риск
			от	до	
Первородящие	66	35 (53,03%)	41,81%	64,01%	1,53
Повторнородящие	78	27 (34,62%)	25,34%	44,92%	

Согласно таблице, риск развития ПЭ в нашем исследовании был в 1,5 раза выше у первородящих пациенток по сравнению с повторнородящими, но полученные различия были недостоверными ($p = 0,363$; критерий хи-квадрат). Следовательно, паритет не являлся фактором риска развития ПЭ в нашем

исследовании. Но несмотря на это, исходя из Рисунка 9 частота ПЭ была значительно выше у пациенток, которым предстояли первые роды независимо от способа родоразрешения.

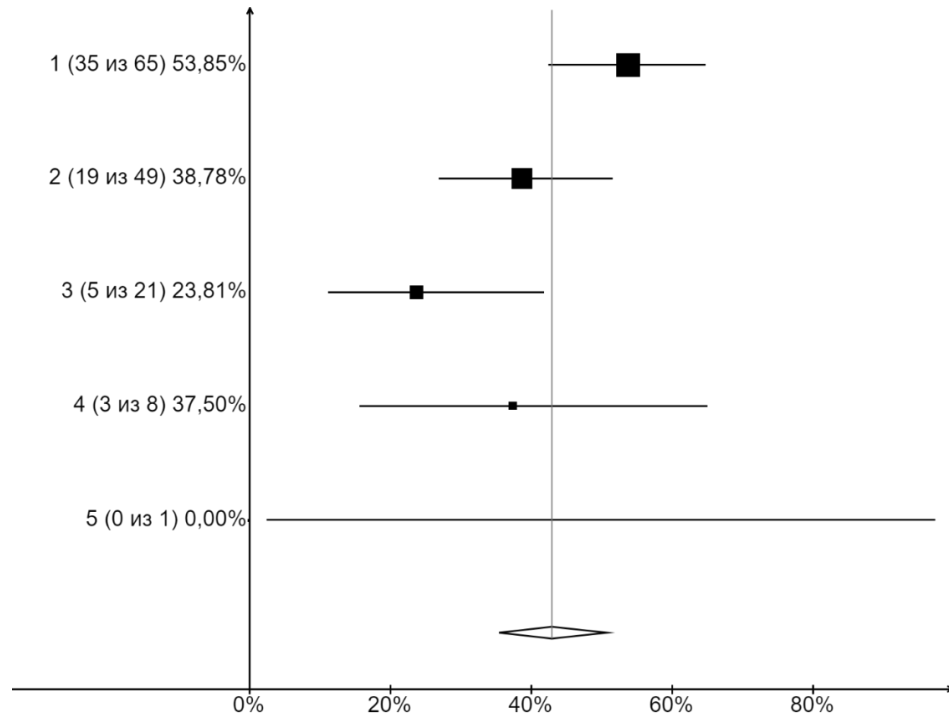


Рисунок 9 – Доля ПЭ в зависимости от количества родов

С клинической точки зрения в плане исходов беременности и влияния на качество последующей жизни женщины целесообразно выделять раннюю (с дебютом до 34⁰ недель беременности) и позднюю (с дебютом после 34⁰ недель беременности) ПЭ. Раннее возникновение ПЭ связано с более высоким риском заболеваемости матери и ребенка, и их смертности [55]. Среди пациенток основной группы ранняя ПЭ была отмечена в 25,8% (n = 16) случаев, из них у всех впоследствии развилась тяжелая ПЭ.

В нашем исследовании у всех пациенток в основной группе была выявлена артериальная гипертензия различной степени тяжести, а у пациенток контрольной группы во время беременности наблюдалась нормотензия с максимальными цифрами АД до 130/90 мм рт.ст. После анализа исходных цифр АД (до беременности) в подгруппе пациенток с умеренной ПЭ было выявлено статистически значимое повышение систолического артериального давления

(САД) у 70,9 % ($n = 22$) на 30-35 мм рт.ст. и у 29,1% ($n = 9$) на 25 мм рт.ст по сравнению с пациентками 1 подгруппы (самопроизвольные роды, группа ФБ) ($p < 0,001$; критерий Манна-Уитни). Повышение диастолического артериального давления (ДАД) у всех пациенток в данной подгруппе не превышало 20 мм рт.ст по сравнению с СР ($p < 0,001$). У всех пациенток с тяжелой ПЭ наблюдалось повышение САД не менее чем на 60 мм рт.ст. и повышение ДАД не менее чем на 30 мм рт.ст, что также было статистически значимо при сравнении с пациентками из 2 подгруппы (плановое кесарево сечение, группа ФБ) ($p < 0,001$). При сравнении пациенток из подгрупп умеренной и тяжелой ПЭ различия были достоверны ($p = 0,036$; критерий Манна-Уитни).

Как мы уже говорили в Главе 2, одним из обязательных критериев для диагностики ПЭ является наличие протеинурии. Для умеренной ПЭ характерно наличие $\geq 0,3$ г белка в сутки или $\geq 0,3$ г/л в 2-х порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов (умеренная протеинурия), для тяжелой ПЭ – наличие ≥ 5 г белка в сутки или ≥ 3 г/л в 2-х порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов (массивная протеинурия) [111]. В нашем исследовании у 62% ($n = 49$) пациенток основной группы была выявлена протеинурия различной степени выраженности. В подгруппе умеренной ПЭ у 77,4% ($n = 24$) наблюдалась умеренная протеинурия, а у 22,5% ($n = 7$) белок в моче отсутствовал. У пациенток с тяжелой ПЭ массивная протеинурия наблюдалась в 54,8% случаев ($n = 17$), умеренная – в 25,8% случаев ($n = 8$) и в 19,4% случаев ($n = 6$) белок в моче отсутствовал. При сравнении подгрупп умеренной и тяжелой ПЭ статистически значимые различия были не обнаружены ($p = 0,074$; критерий Манна-Уитни).

Таким образом, в классическую триаду симптомов ПЭ входят: артериальная гипертензия, протеинурия и отеки [83, 111]. Однако, согласно последним клиническим исследованиям, отеки не рекомендуется расценивать как обязательный диагностический критерий ПЭ, так как они встречаются среди большинства случаев физиологически протекающей беременности [16, 12]. Несмотря на это, в 27,4% случаев ($n = 17$) у пациенток с тяжелой ПЭ наблюдались

генерализованные отеки. Исходя из этого, мы считаем, что исключение данного критерия из оценки степени тяжести ПЭ не совсем правомерно.

С другой стороны, при выполнении УЗИ органов малого таза с доплерометрией пациенткам основной группы при госпитализации в стационар в 11 случаях (17,7 %) наблюдалось нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков (НМППК II степени): повышение индекса резистентности (ИР) как в маточных артериях (МА), так и в артерии пуповины (АП), у 14 пациенток (22,58 %) было выявлено НМППК IA степени (повышенный ИР в МА) и у 7 (11,2 %) – НМППК IB степени (повышенный ИР в АП). Примечателен тот факт, что все перечисленные выше нарушения кровотока были выявлены у пациенток с тяжелой ПЭ, при обследовании пациенток с умеренной ПЭ подобных нарушений выявлено не было также, как и у пациенток контрольной группы.

Помимо всего вышеперечисленного для тяжелой ПЭ характерно наличие дополнительных параметров (неврологические симптомы, диспепсические расстройства, олигурия, тромбоцитопения, повышенный уровень печеночных ферментов и т.д.), свидетельствующих о присоединении полиорганной недостаточности [111]. Кроме того, в настоящее время все чаще встречаются атипичные формы ПЭ, при которых может отсутствовать артериальная гипертензия и протеинурия [65, 71], что указывает на необходимость тщательного сбора анамнеза у беременных при постановке на учет в женской консультации и мониторингирование их состояния в дальнейшем.

Отдельного внимания при постановке диагноза заслуживает правильная интерпретация жалоб пациентки. В случае пациенток с тяжелой ПЭ в нашем исследовании обращали на себя внимание жалобы на головную боль у 61,3% (n = 19), зрительные нарушения – наличие «мушек перед глазами» у 54,8% (n = 17), тошноту и однократную рвоту у 22,5% (n = 7), а также их сочетания.

Оценка и сравнение лабораторных показателей крови, в частности биохимических показателей основной и контрольной групп, будут рассмотрены далее. Что касается клинического анализа крови, то анемия беременных легкой

степени тяжести (уровень гемоглобина – от 90 до 110 г/л) наблюдалась у 45,1% (n = 28) пациенток, а тромбоцитопения (тромбоциты $< 150 \times 10^9/\text{л}$) – у 19,35% (n = 6) в основной группе.

Таким образом, у пациенток с тяжелой ПЭ в нашем исследовании преобладала клиническая картина «центрального» (сочетание АГ различной степени тяжести с жалобами на головную боль, зрительными нарушениями, а также отеками и протеинурией) и «печеночного» (сочетание АГ различной степени тяжести с отеками, протеинурией, жалобами тошноту и однократную рвоту, а лабораторными изменениями: тромбоцитопенией, повышенным уровнем трансаминаз печени) синдромов.

Помимо АГ различной степени тяжести при течение настоящей беременности у 11,2% (n = 7) пациенток основной группы была выявлена угроза прерывания беременности на сроке до 22 недель, в пяти случаях из которых пациентки были госпитализированы в стационар.

Среди особенностей течения настоящей беременности в контрольной группе обращало на себя внимание наличие анемии беременных легкой степени тяжести в 17% (n = 14) случаев. Согласно критериям включения угрозы прерывания беременности на сроке до 22 недель, истмико-цервикальной недостаточности, угрозы преждевременных родов и др. у пациенток контрольной группы не наблюдалось.

В группе ПЭ роды произошли в срок в 74,2% (n = 46) случаев, а в 25,8% (n = 16) случаев беременность закончилась преждевременными родами (ПР). Среди них у 12,5% (n = 2) пациенток были ранние ПР на сроке $30^2 - 31^6$ недель, у 37,5% (n = 6) – ПР на сроке $32^0 - 33^6$ недель и у 50% (n = 8) – поздние ПР на сроке $34^0 - 36^6$ недель. Все случаи ПР наблюдались у пациенток с тяжелой ПЭ и, как следствие, были индуцированными из-за сочетания показаний со стороны матери (ухудшение состояние на фоне ПЭ, изменения в клиническом анализе крови и мочи пациенток) и со стороны плода (ухудшение состояния плода по данным КТГ и УЗИ).

В контрольной группе роды у всех пациенток произошли в срок.

В группе ПЭ самопроизвольные роды (СР) произошли в 50% (n = 31) случаев у пациенток с умеренной ПЭ: всем женщинам была выполнена ранняя амниотомия и проведена эпидуральная анестезии. В группе ФБ в 58,5% (n = 48) случаев роды велись через естественные родовые пути. Все остальные пациентки были родоразрешены оперативным путем в плановом и срочном порядке. Показания для оперативного родоразрешения были подробно рассмотрены в Главе 2.

Кроме того, был проведен индивидуальный анализ изменений показателей артериального давления и протеинурии у пациенток с тяжелой преэклампсией в послеродовом периоде на 1-е, 3-и и 5-е сутки.

Изменения значений систолического артериального давления пациенток с тяжелой преэклампсией представлены в Таблице 2. При сравнении систолического артериального давления до оперативного вмешательства с показателями на 1-е, 3-и и 5-е сутки выявлены достоверные различия ($p < 0,001$, t-критерий Стьюдента для парных выборок) в каждом случае. Наименьшее значение САД ($159 \pm 11,7$ мм.рт.ст, медиана – 159) у пациенток наблюдалось на 5 сутки после кесарева сечения.

Таблица 2 – Изменения величины САД у пациенток с тяжелой ПЭ

	САД до КС, мм.рт.ст	САД после КС (1 сут), мм.рт.ст	САД после КС (3 сут), мм.рт.ст	САД после КС (5 сут), мм.рт.ст
Среднее значение ± ст. отклонение (медиана; Q1, Q3)	$176 \pm 10,7$ (174; 168, 184)	$171 \pm 11,04$ (169; 162, 177)	$165 \pm 11,06$ (164; 156, 171)	$159 \pm 11,7$ (159; 149, 166)

Изменения значений диастолического артериального давления у пациенток с тяжелой преэклампсией представлены в Таблице 3. По результатам сравнительного анализа величины ДАД до оперативного вмешательства с его значениями на 1-е, 3-и и 5-е сутки после выявлены достоверные отличия по всем показателям ($p < 0,001$, t-критерий Стьюдента для парных выборок). Также как и в случае с САД, наибольшее значение ДАД ($107 \pm 4,35$ мм.рт.ст, медиана – 107)

наблюдалось до кесарево сечения, а наименьшее ($92,5 \pm 3,98$ мм.рт.ст, медиана – 92) на 5-е сутки после.

Таблица 3 – Изменения величины ДАД у пациенток с тяжелой ПЭ

	ДАД до КС, мм.рт.ст	ДАД после КС (1 сут), мм.рт.ст	ДАД после КС (3 сут), мм.рт.ст	ДАД после КС (5 сут), мм.рт.ст
Среднее значение ± ст. отклонение (медиана; Q1, Q3)	$107 \pm 4,35$ (107; 104, 110)	$101 \pm 4,61$ (101; 98, 104)	$96,4 \pm 4,38$ (96; 93, 99)	$92,5 \pm 3,98$ (92; 90, 95)

В Таблице 4 представлены изменения величины протеинурии у пациенток с тяжелой преэклампсией: максимальное значение наблюдалось до оперативного родоразрешения – $3,71 \pm 2,16$ г/л (медиана – 5), а к 5-ым суткам данный показатель постепенно снижался. При сравнении значений протеинурии у пациенток с тяжелой преэклампсией до операции и после (на 1-е, 3-и, 5-е сутки) были выявлены достоверные отличия ($p < 0,001$, критерий Вилкоксона) во всех случаях.

Таблица 4 – Изменения величины протеинурии у пациенток с тяжелой ПЭ

	Белок в моче до КС, г/л	Белок в моче после КС (1 сут), г/л	Белок в моче после КС (3 сут), г/л	Белок в моче после КС (5 сут), г/л
Среднее значение ± ст. отклонение (медиана; Q1, Q3)	$3,71 \pm 2,16$ (5; 0, 6)	$3,5 \pm 2,08$ (4,7; 0, 6)	$3,25 \pm 1,95$ (4,2; 0, 5,5)	$3 \pm 1,80$ (3,9; 0, 5,1)

Средняя масса новорожденных детей в основной группе составила $2827,6 \pm 379,2$ (медиана – 2945) г и достоверно ($p < 0,001$; критерий Манна-Уитни) отличалась от контрольной – $3481,5 \pm 568,0$ (медиана – 3460) г. При этом наибольшая масса (4700 г) новорожденного ребенка составила при самопроизвольных родах (группа ФБ), а наименьшая (1200 г) – при тяжелой ПЭ. Стоит отметить, что прибавка массы тела новорожденных от матерей с тяжелой преэклампсией начиналась на 4-е – 6-е сутки, в отличие от других.

Средний рост новорожденных детей в основной группе был равен $48,82 \pm 1,87$ (медиана – 52) см и достоверно ($p < 0,001$; критерий Манна-Уитни) отличался от контрольной группы – $52 \pm 3,73$ (медиана – 50) см. Наибольший рост (56 см) новорожденного ребенка составил самопроизвольных родах (группа ФБ), а наименьший (38 см) – при тяжелой ПЭ.

Средний балл новорожденного в основной группе по шкале Апгар на 1-ой минуте составил $7,65 \pm 0,70$ (медиана – 8), а на 5-ой минуте – $8,37 \pm 0,75$ (медиана – 9). При этом в 16,1% ($n = 10$) случаев у детей была диагностирована легкая асфиксия (6-7 баллов по шкале Апгар). Все эти дети были рождены пациентками, у которых во время беременности развилась тяжелая ПЭ. В раннем неонатальном периоде 20,9% ($n = 13$) новорожденных были переведены в отделение интенсивной терапии и реанимации с последующим вторым этапом выхаживания.

Средний балл новорожденного в контрольной группе по шкале Апгар на 1-ой минуте составил $7,96 \pm 0,19$ (медиана – 8), а на 5-ой минуте – $8,82 \pm 0,39$ (медиана – 9). В раннем неонатальном периоде осложнений не наблюдалось, дети находились на совместном пребывании с матерями.

При сравнении средних баллов новорожденных по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой минутах жизни между группами были получены достоверные различия ($p < 0,001$; критерий Манна-Уитни).

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать вывод, что ПЭ оказывает существенное влияние не только на течение беременности и общее состояние женщины в целом, но и новорожденного, что впоследствии может привести к серьезным отдаленным перинатальным осложнениям.

По результатам анализа клинических данных пациенток из групп и подгрупп, мы убедились, что все женщины полностью соответствовали критериям включения, заявленным ранее.

3.2 Биохимические показатели крови при физиологической беременности

Мы провели анализ изменения каждого из одиннадцати биохимических показателей (АЛТ, АСТ, ЛДГ, глюкоза, общий белок, альбумин, мочеви́на, мочева́я кислота, креатинин, общий и прямой билирубин) в сыворотках ПК и РПК, взятых у женщин контрольной группы (82 человека), чья беременность протекала физиологически, в раннем послеродовом периоде (сразу после отделения плаценты и выделения последа) из кубитальной вены и с материнской поверхности плаценты соответственно.

Значения биохимических показателей в периферической крови при физиологической беременности

Медианы биохимических показателей в ПК для пациенток с физиологической беременностью представлены в Таблице 5. Согласно полученным данным, все значения были в пределах общепринятых референсных интервалов, кроме общего белка и альбумина. Данную особенность можно объяснить затратами на построения тканей плода, а также с токсикозом беременных, заболеваниями кишечника, печени, поджелудочной железы [57].

Таблица 5 – Значения биохимических показателей ПК при ФБ

Биохимический показатель	Периферическая кровь: референсные интервалы (МНОЦ МГУ)	Периферическая кровь: медиана (Q1;Q3)
АЛТ, Ед/л	7 – 40	10,7 (8,9; 14,4)
АСТ, Ед/л	10 – 30	21 (18; 25)
ЛДГ, Ед/л	125 – 250	219 (195; 250)
Общий белок, г/л	65 – 85	58,9 (54,7; 64,5)
Альбумин, г/л	35 – 50	32,8 (30,4; 35,1)
Мочевина, ммоль/л	2,5 – 8,3	2,9 (2,4; 3,4)
Креатинин, мкмоль/л	44 – 97	59 (54; 64)
Общий билирубин, мкмоль/л	3,4 – 17,1	6,4 (5,2; 10,1)
Прямой билирубин, мкмоль/л	0,1 – 3,4	1,1 (0,8; 1,5)

Продолжение Таблицы 5

Глюкоза, ммоль/л	3,9 – 6,1	4,7 (3,9; 5,3)
Мочевая кислота, мкмоль/л	200 – 415	228 (192; 282)

Значения биохимических показателей в ретроплацентарной крови при физиологической беременности

Медианы биохимических показателей в РПК для пациенток с физиологической беременностью представлены в Таблице 6. При сопоставлении полученных нами результатов для РПК с ПК обращает на себя внимание тот факт, что для таких биохимических показателей, как АСТ, ЛДГ, общий белок, альбумин и глюкоза общепринятые референсные интервалы не применимы. На основании этого, можно сделать вывод о том, что ретроплацентарная кровь значительно отличается от периферической и для нее необходимо рассчитать отдельные референсные интервалы.

Таблица 6 – Значения биохимических показателей РПК при ФБ

Биохимический показатель	Периферическая кровь: референсные интервалы (МНОЦ МГУ)	Ретроплацентарная кровь: медиана (Q1;Q3)
АЛТ, Ед/л	7 – 40	17,8 (14,4; 22,8)
АСТ, Ед/л	10 – 30	176 (116; 368)
ЛДГ, Ед/л	125 – 250	2191 (1541; 2870)
Общий белок, г/л	65 – 85	56,2 (51,0; 61,6)
Альбумин, г/л	35 – 50	31,1 (28,5; 33,0)
Мочевина, ммоль/л	2,5 – 8,3	3,7 (2,9; 4,4)
Креатинин, мкмоль/л	44 – 97	75 (67; 100)
Общий билирубин, мкмоль/л	3,4 – 17,1	5,1 (2,2; 7,2)
Прямой билирубин, мкмоль/л	0,1 – 3,4	1,5 (1,3; 1,8)
Глюкоза, ммоль/л	3,9 – 6,1	3,4 (2,8; 4,4)
Мочевая кислота, мкмоль/л	200 – 415	283 (227; 297)

Определение референсных интервалов биохимических показателей в ретроплацентарной крови при физиологической беременности

Было выполнено определение референсных интервалов биохимических показателей РПК в группе ФБ при помощи косвенного апостериорного исследования данных (программа Bellview). Для проверки достоверности метода, были выполнены расчеты известных показателей в ПК, которые совпали с ранее установленными референсными интервалами. Примеры и результаты расчетов референсных интервалов биохимических показателей РПК для пациенток с физиологической беременностью представлены на Рисунках 10–11 и в таблице 7 соответственно.

Интересен тот факт, что в 2010 г. группой ученых во главе с Klajnbard A. было проведено масштабное исследование по определению референсных интервалов лабораторных показателей крови (в том числе и биохимических при самопроизвольных родах) у 391 беременной на сроках 13–20, 21–28, 29–34, 35–42 недель, а также во время родов и в послеродовом периоде на 1- и 2-е сутки [14]. А в 2017 году Jin Y. с коллегами исследовал биохимический, клинический анализы крови и коагулограммы 595 женщин с физиологической беременностью на сроках 8-12 и 28-37 недель [69]. Мы решили сопоставить данные, полученные указанными выше авторами с результатами, полученными в нашем исследовании в группе ФБ, а также с референсными значениями биохимических показателей отделе лабораторной диагностики МНОЦ МГУ, в которой проводилось наше исследование.

Согласно Таблице 7, референсные интервалы ПК, используемые для оценки состояния женщины вне и во время беременности, не применимы для определения нормальных значений в РПК. Интервалы показателей АСТ, ЛДГ и креатинина значительно отличаются в ПК и РПК. Более того, уровни АСТ и ЛДГ в РПК в несколько раз превосходят показатели в ПК. Помимо этого, диапазон значений общего и прямого билирубина, мочевины, мочевой кислоты в РПК имеет меньший размах значений по сравнению с интервалами в ПК, что,

вероятно, связано с необходимостью поддержания строгого гомеостаза для нормального развития плода [14].

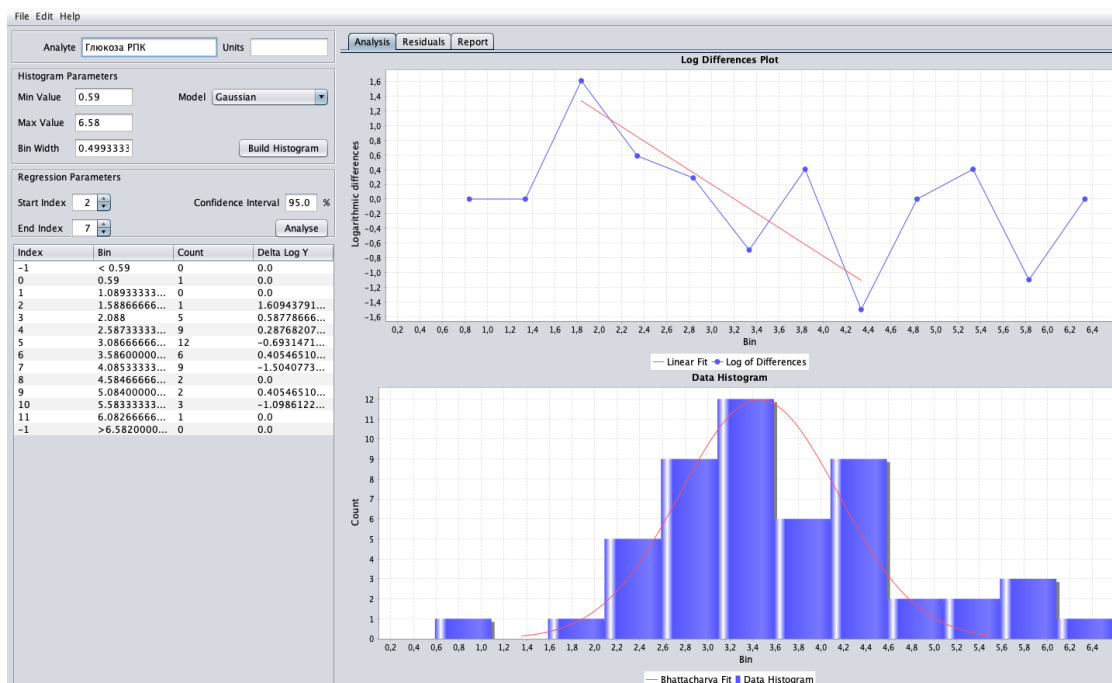


Рисунок 10 – Пример расчета референсных интервалов биохимических показателей РПК для пациенток с физиологической беременностью

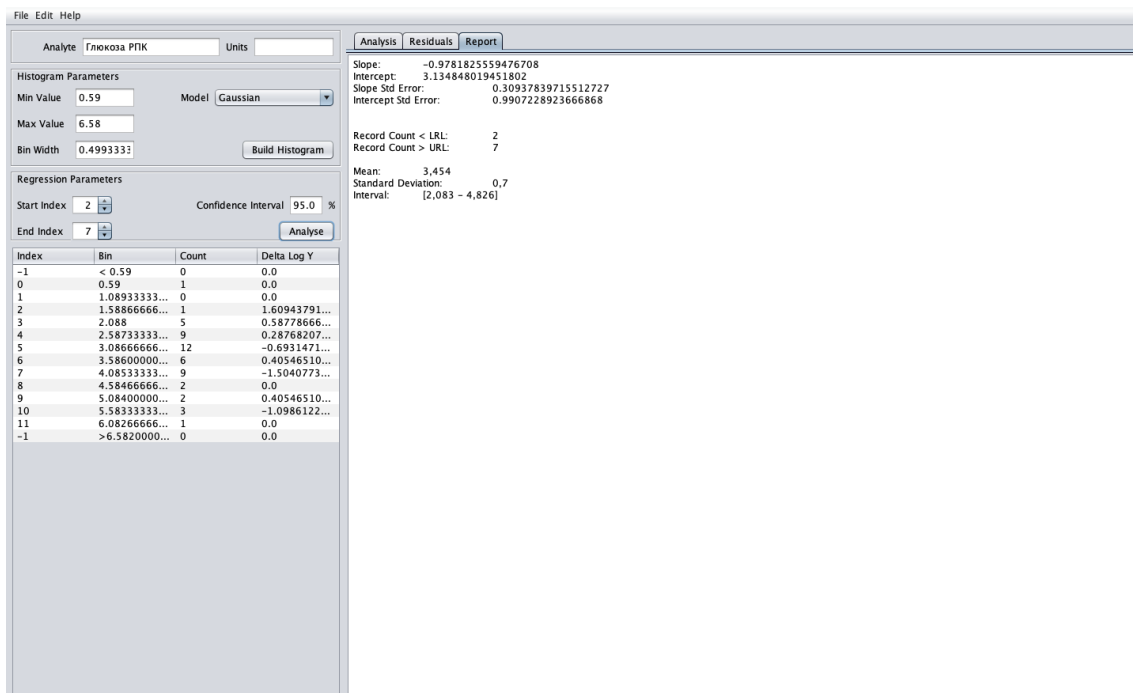


Рисунок 11 – Пример расчета референсных интервалов биохимических показателей РПК для пациенток с физиологической беременностью

Таблица 7 – Референсные интервалы биохимических показателей ПК и РПК

Показатель	Периферическая кровь			Ретроплацентарная кровь (группа ФБ)	
	Небеременные женщины (МНОЦ МГУ)	Беременные (35-42 нед.)*	Беременные (28-37 нед.)**	Медиана	Референсные интервалы
АЛТ, Ед/л	7 – 40	3 – 37,8	6 – 32	17,8	7,0 – 29,4
АСТ, Ед/л	10 – 30	16,2 – 40,8	9 – 45	176,6	213,2 – 365,6
ЛДГ, Ед/л	125 – 250	120 – 210	-	2191,0	1 212 – 3 463
Общий белок, г/л	65 – 85	-	46 – 69	56,2	43,0 – 65,7
Альбумин, г/л	35 – 50	30 – 39,8	27 – 40	31,1	24,6 – 37,8
Мочевина, ммоль/л	2,5 – 8,3	1,8 – 4,9	1,3 – 5,3	3,7	2,9 – 4,6
Креатинин, мкмоль/л	44 – 97	44 – 84	41 – 77	75	30 – 138
Общий билирубин, мкмоль/л	3,4 – 17,1	2 – 13	4,6 – 18,6	5,1	2,5 – 7,5
Прямой билирубин, мкмоль/л	0,1 – 3,4	-	0,6 – 5,3	1,5	0,5 – 2,5
Глюкоза, ммоль/л	3,9 – 6,1	-	3,3 – 7,5	3,4	2,0 – 4,8
Мочевая кислота, мкмоль/л	200 – 415	-	193 – 460	283	195 – 346

Примечание: * данные Klajnbard A. et al., ** данные Jin Y. et al.

Сравнение значений биохимических показателей периферической и ретроплацентарной крови при физиологической беременности

При сравнении медиан биохимических показателей ПК и РПК пациенток контрольной группы были выявлены достоверные различия (Таблица 8). В группе ФБ уровни АЛТ, АСТ, ЛДГ, мочевины, креатинина, прямого билирубина и мочевой кислоты были достоверно выше в РПК, а уровни общего белка, альбумина, общего билирубина и глюкозы – достоверно ниже.

Таблица 8 – Сравнение медиан биохимических показателей ПК и РПК при ФБ

Показатель	Периферическая кровь: медиана (Q1;Q3)	Ретроплацентарная кровь: медиана (Q1;Q3)	$p^{1,2}$
АЛТ, Ед/л	10,7 (8,9; 14,4)	17,8 (14,4; 22,8)	$< 0,001^1$
АСТ, Ед/л	21 (18; 25)	176 (116; 368)	$< 0,001^1$
ЛДГ, Ед/л	219 (195; 250)	2191 (1541; 2870)	$< 0,001^1$
Общий белок, г/л	58,9 (54,7; 64,5)	56,2 (51,0; 61,6)	$< 0,001^1$
Альбумин, г/л	32,8 (30,4; 35,1)	31,1 (28,5; 33,0)	$0,003^1$
Мочевина, ммоль/л	2,9 (2,4; 3,4)	3,7 (2,9; 4,4)	$< 0,001^1$
Креатинин, мкмоль/л	59 (54; 64)	75 (67; 100)	$< 0,001^1$
Общий билирубин, мкмоль/л	6,4 (5,2; 10,1)	5,1 (2,2; 7,2)	$< 0,001^1$
Прямой билирубин, мкмоль/л	1,10 (0,75; 1,45)	1,5 (1,3; 1,8)	$< 0,001^1$
Глюкоза, ммоль/л	4,7 (3,9; 5,3)	3,4 (2,8; 4,4)	$< 0,001^2$
Мочевая кислота, мкмоль/л	228 (192; 282)	283 (227; 297)	$< 0,001^2$

Примечание: ¹ критерий Вилкоксона; ² t-критерий Стьюдента для парных выборок

Таким образом, по результатам сравнения значений биохимических показателей в ПК и РПК при физиологической беременности мы еще раз убедились в достоверно значимых различиях между перечисленными выше видами крови. Кроме того, не оставляет сомнения факт уникальности ретроплацентарной крови и необходимости ее дальнейшего исследования при

различных плацента-ассоциированных осложнениях беременности таких как преэклампсия.

3.3 Биохимические показатели крови при преэклампсии

По аналогии с контрольной группой нами был проведен анализ изменения одиннадцати биохимических показателей (АЛТ, АСТ, ЛДГ, глюкоза, общий белок, альбумин, мочеви́на, мочевая кислота, креатинин, общий и прямой билирубин) в сыворотках ПК и РПК, взятых у женщин основной группы (62 человека), чья беременность осложнилась преэклампсией, в раннем послеродовом периоде (сразу после отделения плаценты и выделения последа) из кубитальной вены и с материнской поверхности плаценты соответственно.

Значения биохимических показателей в периферической крови при преэклампсии

Медианы биохимических показателей в ПК для пациенток основной группы представлены в Таблице 9. При этом значения таких показателей как АЛТ, АСТ, ЛДГ, общего белка и альбумина были за пределами референсных интервалов: у ферментов – выше, у общего белка и альбумина – ниже. Значения остальных биохимических показателей были в пределах общепринятых уровней, однако значительно выше, чем в ПК у пациенток из группы ФБ. Сравнительный анализ биохимических показателей по группам представлен в параграфе 3.4.

Таблица 9 – Значения биохимических показателей ПК при ПЭ

Биохимический показатель	Периферическая кровь: референсные интервалы (МНОЦ МГУ)	Периферическая кровь: медиана (Q1;Q3)
АЛТ, Ед/л	7 – 40	23,5 (14,2; 34,3)
АСТ, Ед/л	10 – 30	30 (23; 43)
ЛДГ, Ед/л	125 – 250	237 (195; 298)
Общий белок, г/л	65 – 85	61,6 (55,7; 64,0)
Альбумин, г/л	35 – 50	29,4 (25,1; 32,3)

Продолжение Таблицы 9

Мочевина, ммоль/л	2,5 – 8,3	3,5 (3,0; 4,58)
Креатинин, мкмоль/л	44 – 97	67 (60; 76)
Общий билирубин, мкмоль/л	3,4 – 17,1	5,5 (3,9; 8,1)
Прямой билирубин, мкмоль/л	0,1 – 3,4	0,8 (0,7; 1,2)
Глюкоза, ммоль/л	3,9 – 6,1	4,6 (4,2; 5,3)
Мочевая кислота, мкмоль/л	200 – 415	318 (286; 385)

Значения биохимических показателей в ретроплацентарной крови при преэклампсии

Медианы биохимических показателей в РПК для пациенток с преэклампсией представлены в Таблице 10. Обращает на себя внимание, что значения таких показателей как АСТ, ЛДГ, общего белка, альбумина и глюкозы были за пределами референсных интервалов: у ферментов – значительно выше, у общего белка, альбумина и глюкозы – ниже. Значения остальных биохимических показателей были в пределах общепринятых уровней, однако также, как и в ПК значительно выше, чем в РПК у пациенток из группы ФБ. Сравнительный анализ биохимических показателей по группам и подгруппам представлен в параграфе 3.4.

Таблица 10 – Значения биохимических показателей РПК при ПЭ

Биохимический показатель	Периферическая кровь: референсные интервалы (МНОЦ МГУ)	Ретроплацентарная кровь: медиана (Q1;Q3)
АЛТ, Ед/л	7 – 40	20,3 (15,9; 28,8)
АСТ, Ед/л	10 – 30	189 (120; 357)
ЛДГ, Ед/л	125 – 250	2233 (1694; 3269)
Общий белок, г/л	65 – 85	54,3 (51,7; 57,1)
Альбумин, г/л	35 – 50	30,0 (28,0; 32,6)
Мочевина, ммоль/л	2,5 – 8,3	4,2 (3,4; 4,9)
Креатинин, мкмоль/л	44 – 97	85 (74; 94)

Продолжение Таблицы 10

Общий билирубин, мкмоль/л	3,4 – 17,1	5,6 (2,4; 9,5)
Прямой билирубин, мкмоль/л	0,1 – 3,4	1,6 (1,0; 2,1)
Глюкоза, ммоль/л	3,9 – 6,1	3,2 (2,9; 3,8)
Мочевая кислота, мкмоль/л	200 – 415	372 (344; 481)

Сравнение значений биохимических показателей периферической и ретроплацентарной крови при преэклампсии

При сравнении медиан биохимических показателей ПК и РПК пациенток основной группы были выявлены достоверные различия (Таблица 11). В группе ПЭ медианы АСТ, ЛДГ, мочевины, креатинина, прямого билирубина и мочевой кислоты были достоверно выше в РПК, а значения общего белка и глюкозы – достоверно ниже. Достоверные различия между ПК и РПК не были выявлены по следующим показателям контрольной группы: АЛТ ($p = 0,092$), альбумин ($p = 0,140$) и общий билирубин ($p = 0,444$). Несмотря на это, медианы альбумина и общего билирубина были выше РПК, а значение АЛТ – ниже.

Таблица 11 – Сравнение медиан биохимических показателей ПК и РПК при ПЭ

Показатель	Периферическая кровь: медиана (Q1;Q3)	Ретроплацентарная кровь: медиана (Q1;Q3)	$p^{1,2}$
АЛТ, Ед/л	23,5 (14,2; 34,3)	20,3 (15,9; 28,8)	0,092 ¹
АСТ, Ед/л	30 (23; 43)	189 (120; 357)	< 0,001 ¹
ЛДГ, Ед/л	237 (195; 298)	2233 (1694; 3269)	< 0,001 ¹
Общий белок, г/л	61,6 (55,7; 64,0)	54,3 (51,7; 57,1)	< 0,016 ²
Альбумин, г/л	29,4 (25,1; 32,3)	30,0 (28,0; 32,6)	0,140 ²
Мочевина, ммоль/л	3,5 (3,0; 4,58)	4,2 (3,4; 4,9)	< 0,001 ¹
Креатинин, мкмоль/л	67 (60; 76)	85 (74; 94)	< 0,001 ¹
Общий билирубин, мкмоль/л	5,5 (3,9; 8,1)	5,6 (2,4; 9,5)	0,444 ¹
Прямой билирубин, мкмоль/л	0,8 (0,7; 1,2)	1,6 (1,0; 2,1)	0,038 ¹
Глюкоза, ммоль/л	4,6 (4,2; 5,3)	3,2 (2,9; 3,8)	< 0,001 ¹

Продолжение Таблицы 11

Мочевая кислота, мкмоль/л	318 (286; 385)	372 (344; 481)	$< 0,001^2$
---------------------------	----------------	----------------	-------------

Примечание: ¹ критерий Вилкоксона; ² t-критерий Стьюдента для парных выборок

Исходя из полученных результатов, мы убедились, что как при ФБ, так и при ПЭ значение биохимических показателей в ПК и РПК существенно отличаются друг от друга. Более того, наличие плацента-ассоциированных осложнений беременности таких, как умеренная и тяжелая ПЭ, влияет не только на изменение значений лабораторных показателей в ПК, но и в РПК.

3.4 Сравнение биохимических показателей периферической и ретроплацентарной крови у пациенток в группах

Сравнение биохимических показателей периферической и ретроплацентарной крови у пациенток при физиологической беременности и преэклампсии

Медиана АЛТ в ПК при ПЭ составила 23,5 Ед/л против 10,7 Ед/л при ФБ. При сравнении этих двух показателей было выявлено, что уровень АЛТ в ПК был статистически значимо выше в 2,19 раз при ПЭ ($p < 0,001$; критерий Манна-Уитни). При этом максимальный уровень АЛТ в ПК (602,6 Ед/л) наблюдался в подгруппе тяжелой ПЭ, где медиана АЛТ в ПК была равна 27,2 Ед/л. Результаты сравнения изменения активности АЛТ в ПК в группах представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Изменения активности АЛТ в ПК в группах

Группа	Медиана (Q1;Q3), Ед/л	Min, Ед/л	Max, Ед/л	p
Физиологическая беременность	10,7 (8,85; 14,4)	4,5	33,1	$< 0,001$
Преэклампсия	23,5 (14,2; 34,3)	8,1	602,6	

Примечание: использован критерий Манна-Уитни

Медиана АЛТ в РПК при ПЭ была равна 20,3 Ед/л, а при ФБ – 17,8 Ед/л. При сравнении этих двух показателей не было выявлено достоверных различий ($p < 0,175$; критерий Манна-Уитни), однако уровень АЛТ в РПК был выше при ПЭ. У пациенток с тяжелой ПЭ уровень АЛТ в РПК был значительно выше по сравнению с остальными пациентками – 20,3 Ед/л, а максимальное значение АЛТ было равно 281,8 Ед/л. Результаты сравнения активности АЛТ в РПК в группах представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Изменения активности АЛТ в РПК в группах

Группа	Медиана (Q1;Q3), Ед/л	Min, Ед/л	Max, Ед/л	p
Физиологическая беременность	17,8 (14,4; 22,8)	5,1	41	0,175
Презеклампсия	20,3 (15,9; 28,8)	10,7	281,8	

Примечание: использован критерий Манна-Уитни

На Рисунке 12 представлены изменения медиан АЛТ в ПК и РПК в основной и контрольной группах. Исходя из полученных результатов можно сделать вывод о том, что уровень АЛТ как в ПК, так и в РПК был значительно выше у пациенток с ПЭ. При этом согласно Рисунку 13, медиана АЛТ в РПК была больше, чем в ПК у пациенток с ФБ, в отличие от пациенток с ПЭ (медиана АЛТ в РПК < медиана АЛТ в ПК).

Медиана АСТ в ПК при ПЭ было равно 29,5 Ед/л против 21,4 Ед/л при ФБ. При сравнении этих показателей было выявлено, что уровень АСТ в ПК был статистически значимо выше при ПЭ ($p < 0,001$; критерий Манна-Уитни). Максимальное значение АСТ в ПК (245,5 Ед/л) наблюдалось в подгруппе тяжелой ПЭ, где медиана АСТ в ПК была равна 33,04 Ед/л. Результаты сравнения активности АСТ в ПК в группах представлены в Таблице 14.

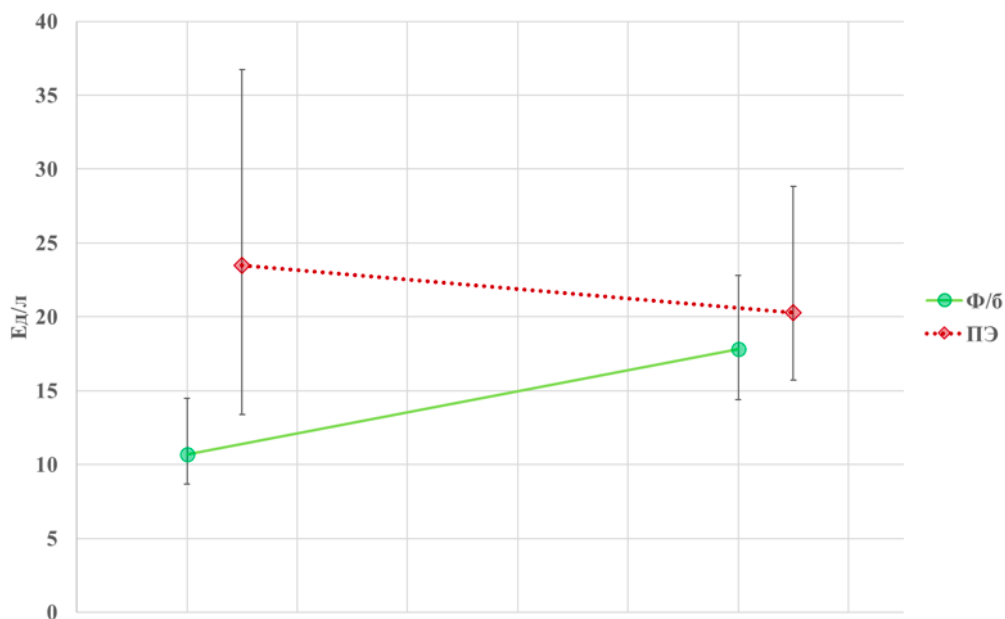


Рисунок 12 – Изменения медиан АЛТ в ПК и РПК в группах

Таблица 14 – Изменения активности АСТ в ПК в группах

Группа	Медиана (Q1;Q3), Ед/л	Min, Ед/л	Max, Ед/л	<i>p</i>
Физиологическая беременность	21,4 (17,8; 24,5)	13,5	39,8	< 0,001
Преэклампсия	29,5 (23,2; 42,7)	15,1	245,5	

Примечание: использован критерий Манна-Уитни

Медиана АСТ в РПК при ПЭ составила 189 Ед/л, а при ФБ – 176 Ед/л. При сравнении этих двух показателей не было выявлено достоверных различий ($p < 0,692$; критерий Манна-Уитни). При этом максимальный уровень АСТ в РПК (1148,2 Ед/л) наблюдался в подгруппе тяжелой ПЭ, где медиана АСТ в РПК была равна 324,34 Ед/л. Результаты сравнения активности АСТ в РПК в группах представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – Изменения активности АСТ в РПК в группах

Группа	Медиана (Q1;Q3), Ед/л	Min, Ед/л	Max, Ед/л	<i>p</i>
Физиологическая беременность	176 (116; 368)	23,4	812,8	0,692
Преэклампсия	189 (120; 357)	66,1	1148,2	

Примечание: использован критерий Манна-Уитни

На Рисунке 13 представлены изменения медиан АСТ в ПК и РПК при ПЭ и ФБ. Исходя из полученных результатов можно сделать вывод о том, медианы АСТ в РПК в обеих группах была в несколько раз выше по сравнению с ПК, при этом медианы АСТ в ПК и РПК были больше в основной группе.

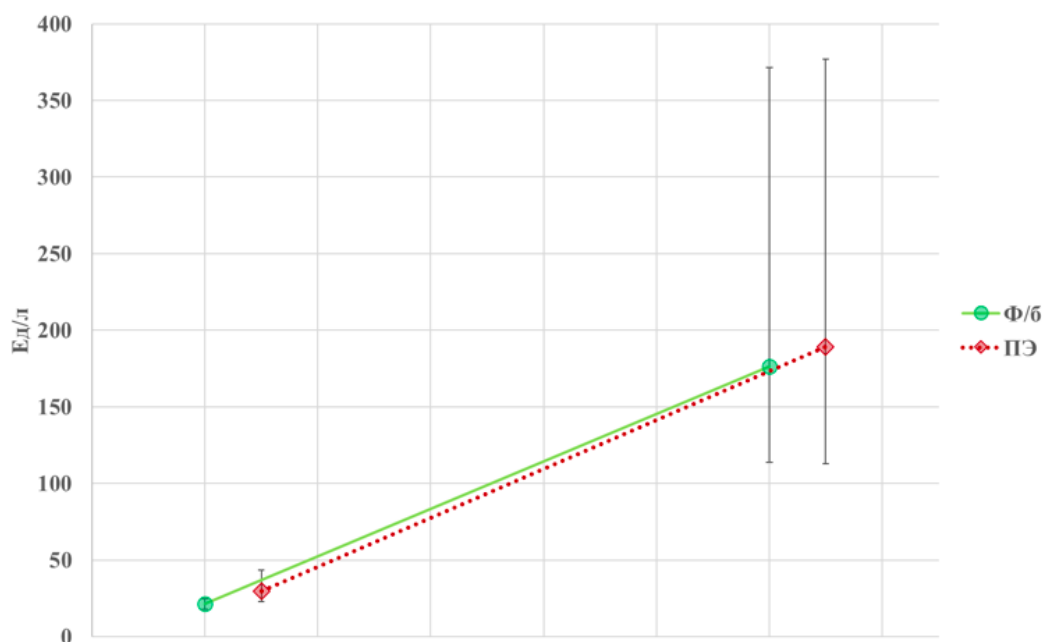


Рисунок 13 – Изменения медиан АСТ в ПК и РПК в группах

Медиана ЛДГ в ПК при ПЭ составила 237 Ед/л против 219 Ед/л при ФБ. При сравнении этих двух значений было выявлено, что уровень ЛДГ в ПК не был статистически значимо выше при ПЭ ($p = 0,137$; критерий Манна-Уитни). Максимальный уровень ЛДГ в ПК (498 Ед/л) наблюдалось у пациенток с умеренной ПЭ, где медиана ЛДГ в ПК была равна 251,5 Ед/л. Результаты сравнения активности ЛДГ ПК в группах представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Изменения активности ЛДГ в ПК в группах

Группа	Медиана (Q1;Q3), Ед/л	Min, Ед/л	Max, Ед/л	<i>p</i>
Физиологическая беременность	219 (195; 250)	145	357	0,137
Преэклампсия	237 (195; 298)	164	498	

Примечание: использован критерий Манна-Уитни

Медиана ЛДГ в РПК при ПЭ была равна 2233 Ед/л, а при ФБ – 2191 Ед/л. При сравнении этих двух показателей не было выявлено достоверных различий ($p < 0,581$; критерий Манна-Уитни), однако уровень ЛДГ в РПК был незначительно выше при ПЭ. У пациенток с самопроизвольными родами без ПЭ наблюдался максимальный уровень ЛДГ в РПК (9870 Ед/л), где медиана ЛДГ в РПК была равна 1948 Ед/л. Результаты сравнения активности ЛДГ ПК в группах представлены в Таблице 17.

Таблица 17 – Изменения активности ЛДГ в РПК в группах

Группа	Медиана (Q1;Q3), Ед/л	Min, Ед/л	Max, Ед/л	<i>p</i>
Физиологическая беременность	2191 (1541; 2870)	209	9870	0,581
Преэклампсия	2233 (1694; 3269)	1151	5335	

Примечание: использован критерий Манна-Уитни

На Рисунке 14 представлены изменения медиан ЛДГ в ПК и РПК при ПЭ и ФБ. Исходя из полученных результатов можно сделать вывод о том, медиана ЛДГ в РПК в обеих группах была в несколько раз выше по сравнению с ПК, при этом уровень ЛДГ в ПК и РПК был выше в основной группе.

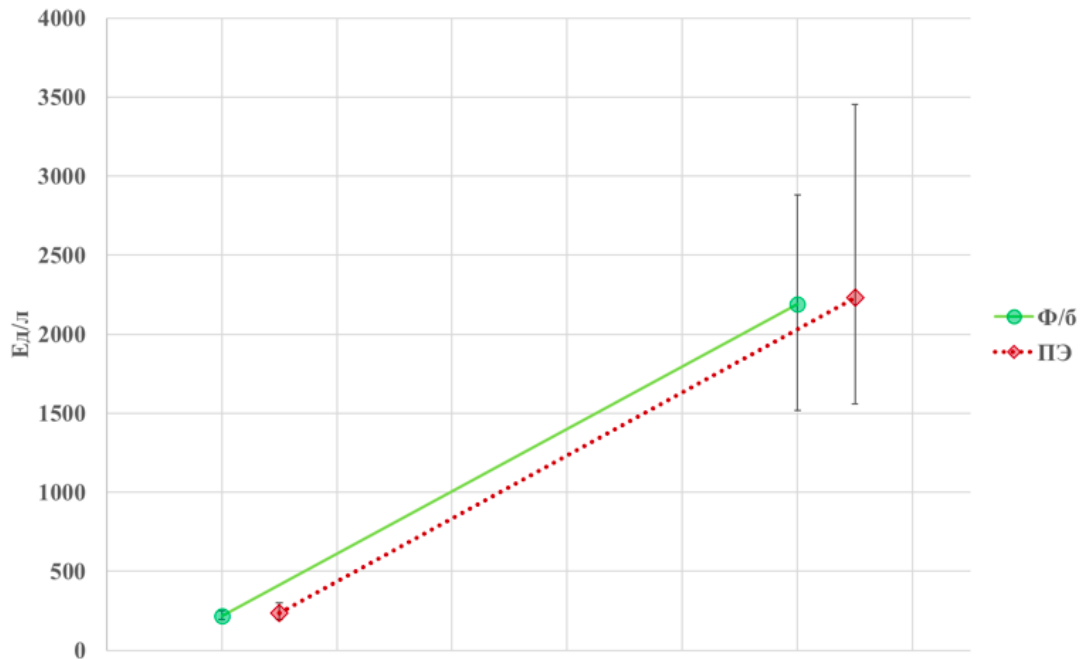


Рисунок 14 – Изменения медиан ЛДГ в ПК и РПК в группах

Медиана общего белка (ОБ) в ПК при ПЭ составила 61,6 г/л против 58,9 г/л при ФБ. При сравнении этих двух значений не было выявлено достоверных различий ($p = 0,539$; Т-критерий Стьюдента для независимых выборок). Максимальный уровень ОБ в ПК (82,3 г/л) наблюдался в подгруппе СР без ПЭ, где медиана ОБ в ПК составила 61,65 г/л. Результаты сравнения уровней ОБ ПК в группах представлены в Таблице 18.

Таблица 18 – Изменения уровней ОБ в ПК в группах

Группа	Медиана (Q1;Q3), г/л	Min, г/л	Max, г/л	p
Физиологическая беременность	58,9 (54,7; 64,5)	45,8	82,3	0,539
Презеклампсия	61,6 (55,7; 64,0)	46	72	

Примечание: Т-критерий Стьюдента для независимых выборок

Медиана ОБ в РПК при ПЭ была равна 54,3 г/л, а при ФБ – 56,2 г/л. При сравнении этих двух показателей не было выявлено достоверных различий ($p < 0,389$; критерий Манна-Уитни), однако уровень ОБ в РПК был незначительно выше при ФБ. Обращает на себя внимание тот факт, что максимальный уровень

ОБ в РПК (114,4 г/л) наблюдался в подгруппе самопроизвольных родов без ПЭ, где медиана ОБ в РПК составила 58,55 г/л. Результаты сравнения уровней ОБ РПК в группах представлены в Таблице 19.

Таблица 19 – Изменения уровней ОБ в РПК в группах

Группа	Медиана (Q1;Q3), г/л	Min, г/л	Max, г/л	<i>p</i>
Физиологическая беременность	56,2 (51,0; 61,6)	20,5	114,4	0,389
Преэклампсия	54,3 (51,7; 57,1)	46,9	62,3	

Примечание: использован критерий Манна-Уитни

На Рисунке 15 представлены изменения медиан ОБ в ПК и РПК при ПЭ и ФБ. Согласно полученным результатам, медиана ОБ в РПК в обеих группах была меньше, чем в ПК, при этом медиана ОБ в ПК при ПЭ была больше, чем при ФБ, но медиана ОБ РПК при ПЭ была меньше, чем при ФБ.

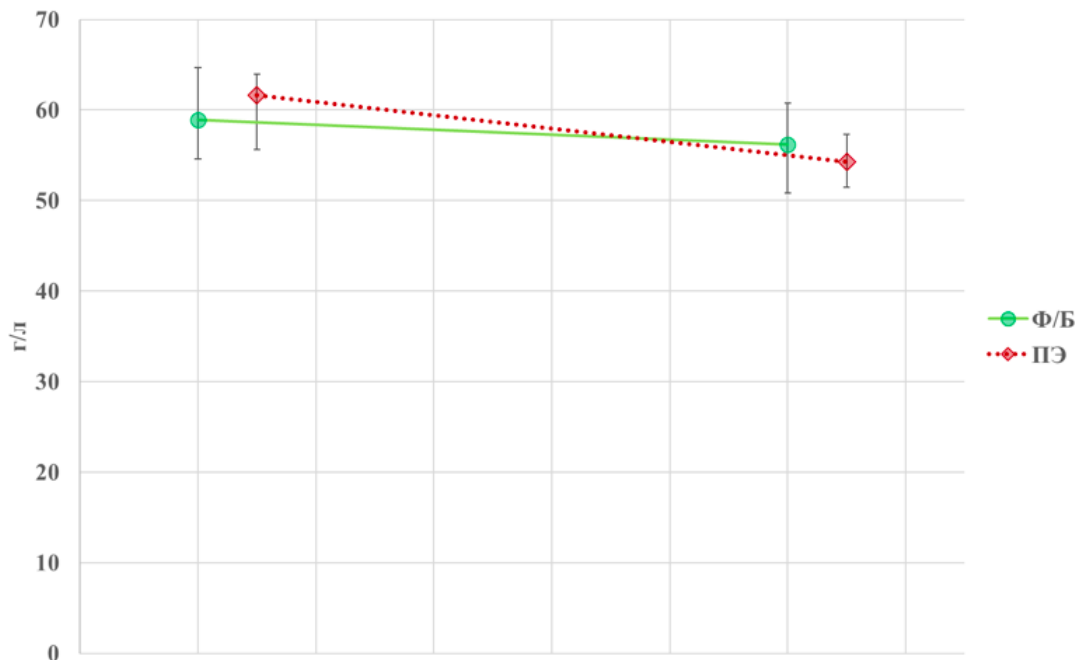


Рисунок 15 – Изменения медиан общего белка в ПК и РПК в группах

Медиана альбумина в ПК при ПЭ составила 29,4 г/л против 32,8 г/л при ФБ. При сравнении этих двух показателей были выявлены достоверные различия ($p <$

0,001; Т- критерий Стьюдента для независимых выборок). У пациенток из подгруппы КС без ПЭ наблюдался максимальный уровень альбумина в ПК (40,2 г/л), где медиана альбумина в ПК была равна 30,6 г/л. Результаты сравнения уровней альбумина в ПК в группах представлены в Таблице 20.

Таблица 20 – Изменения уровней альбумина в ПК в группах

Группа	Медиана (Q1;Q3), г/л	Min, г/л	Max, г/л	<i>p</i>
Физиологическая беременность	32,8 (30,4; 35,1)	26,1	40,2	< 0,001
Преэклампсия	29,4 (25,1; 32,3)	20	36,1	

Примечание: Т- критерий Стьюдента для независимых выборок

Медиана альбумина в РПК при ПЭ была равна 30 г/л, а при ФБ – 31,1 г/л. При сравнении этих показателей не было выявлено достоверных различий ($p < 0,488$; критерий Манна-Уитни), однако уровень альбумин в РПК также, как и в ПК, был незначительно выше при ФБ. Максимальный уровень альбумина в РПК (45,2 г/л) наблюдался в подгруппе самопроизвольных родов без ПЭ, где медиана альбумина в РПК составила 30,4 г/л. Результаты сравнения уровней альбумина в РПК в группах представлены в Таблице 21.

Таблица 21 – Изменения уровней альбумина в РПК в группах

Группа	Медиана (Q1;Q3), г/л	Min, г/л	Max, г/л	<i>p</i>
Физиологическая беременность	31,1 (28,5; 33,0)	3,2	45,2	0,488
Преэклампсия	30,0 (28,0; 32,6)	16,3	37,6	

Примечание: использован критерий Манна-Уитни

На Рисунке 16 представлены изменения медиан альбумина в ПК и РПК при ПЭ и ФБ. Согласно полученным результатам, медианы альбумина в ПК и РПК были больше при ФБ, чем при ПЭ. В контрольной группе медиана альбумина в ПК была больше, чем в РПК, в основной – медианы альбумина в ПК и РПК были практически на одном уровне.

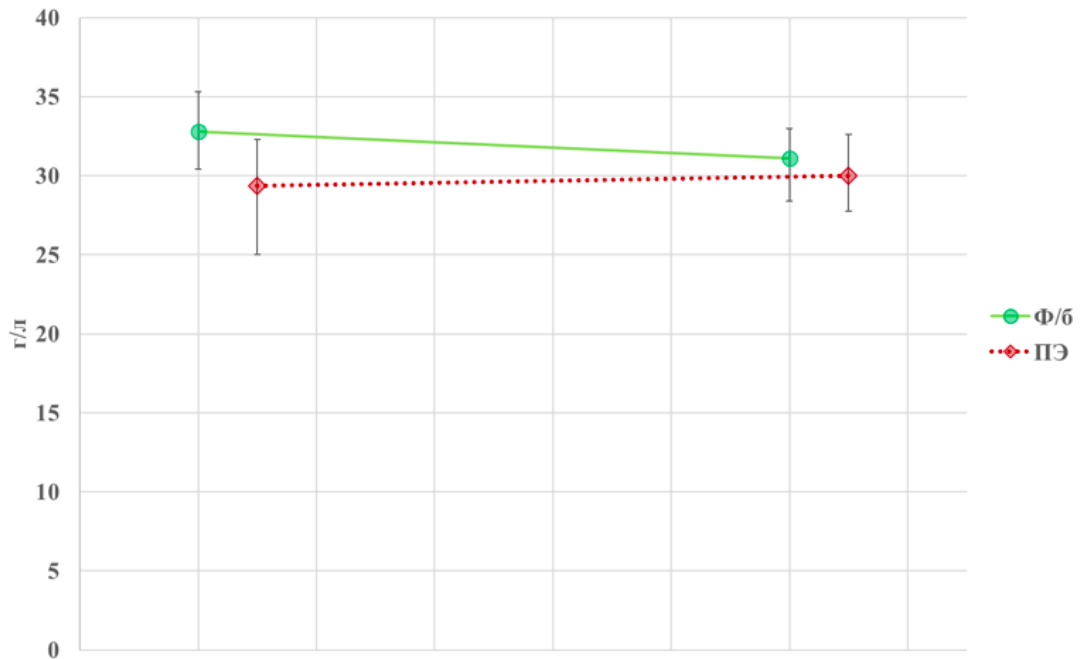


Рисунок 16 – Изменения медиан альбумина в ПК и РПК в группах

Медиана мочевины в ПК при ПЭ составила 3,5 ммоль/л против 2,9 ммоль/л при ФБ. При сравнении этих показателей были выявлены достоверные различия ($p < 0,001$; критерий Манна-Уитни). При этом максимальный уровень мочевины в ПК (6,3 ммоль/л) наблюдался в подгруппе тяжелой ПЭ, где медиана мочевины в ПК составила 4 ммоль/л. Результаты сравнения уровней мочевины в ПК в группах представлены в Таблице 22.

.

Таблица 22 – Изменения уровней мочевины в ПК в группах

Группа	Медиана (Q1;Q3), ммоль/л	Min, ммоль/л	Max, ммоль/л	p
Физиологическая беременность	2,9 (2,4; 3,4)	1,3	5,4	< 0,001
Презеклампсия	3,5 (3,0; 4,58)	1,3	6,3	

Примечание: использован критерий Манна-Уитни

Медиана мочевины в РПК при ПЭ была равна 4,2 ммоль/л, а при ФБ – 3,7 ммоль/л. При сравнении этих показателей не было выявлено достоверных различий ($p < 0,127$; критерий Манна-Уитни), однако уровень мочевины в РПК также, как и в ПК, был выше при ПЭ. У пациенток с умеренной ПЭ был выявлен

максимальный уровень мочевины в РПК (8 ммоль/л), где медиана в РПК была равна 3,6 ммоль/л. Результаты сравнения уровней мочевины в РПК в группах представлены в Таблице 23.

Таблица 23 – Изменения уровней мочевины в РПК в группах

Группа	Медиана (Q1;Q3), ммоль/л	Min, ммоль/л	Max, ммоль/л	<i>p</i>
Физиологическая беременность	3,7 (2,9; 4,4)	2	7	0,127
Презклампсия	4,2 (3,4; 4,9)	3	8	

Примечание: использован критерий Манна-Уитн

На Рисунке 17 представлены изменения медиан мочевины в ПК и РПК при ПЭ и ФБ. Согласно полученным результатам, медианы мочевины в ПК и РПК были больше при ПЭ, чем при ФБ. При этом в обеих группах значения медианы мочевины в РПК были больше по сравнению с ПК.

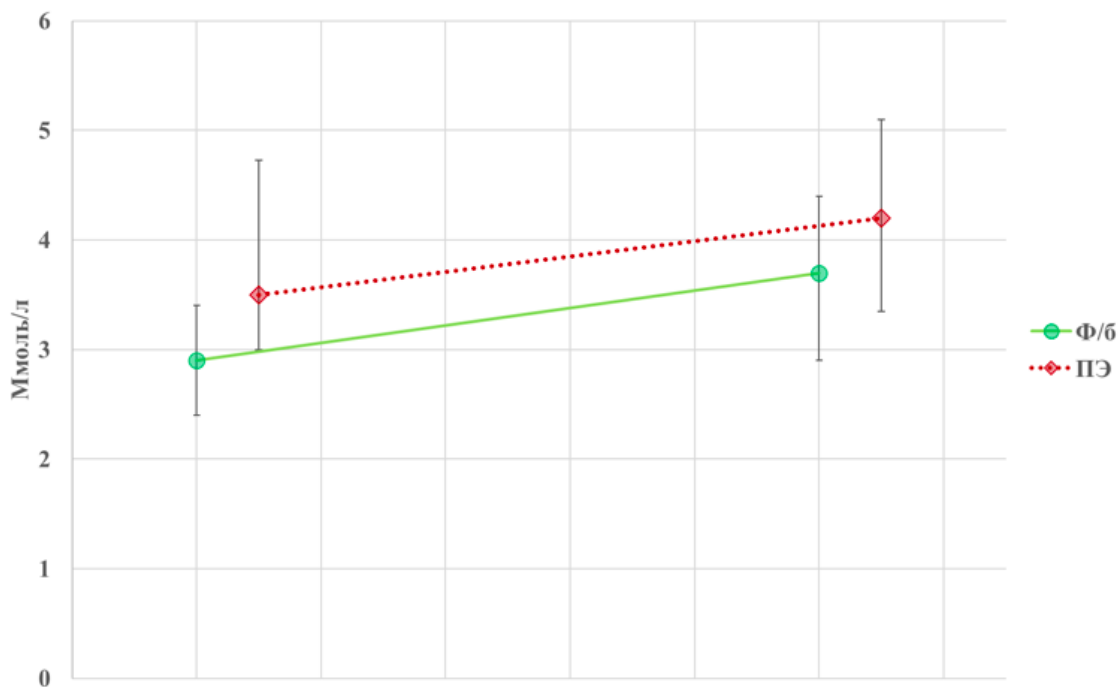


Рисунок 17 – Изменения медиан мочевины в ПК и РПК в группах

Медиана креатинина в ПК при ПЭ составила 67 ммоль/л против 59 ммоль/л при ФБ. При сравнении этих показателей были выявлены достоверные различия ($p < 0,001$; Т- критерий Стьюдента для независимых выборок). Максимальный уровень креатинина в ПК (89 ммоль/л) наблюдался в подгруппе тяжелой ПЭ, где медиана креатинина в ПК составила 65,5 ммоль/л. Результаты сравнения уровней креатинина ПК в группах представлены в Таблице 24.

Таблица 24 – Изменения величины креатинина в ПК в группах

Группа	Медиана (Q1;Q3), ммоль/л	Min, ммоль/л	Max, ммоль/л	p
Физиологическая беременность	59,0 (53,5; 64,0)	43	77	< 0,001
Преэклампсия	67,0 (59,5; 76,0)	44	89	

Примечание: Т-критерий Стьюдента для независимых выборок

Медиана креатинина в РПК при ПЭ составило 85 ммоль/л, а при ФБ – 75 ммоль/л. При сравнении этих показателей не было выявлено достоверных различий ($p = 0,247$; критерий Манна-Уитни), однако уровень креатинина в РПК также, как и в ПК, был выше при ПЭ. У пациенток из подгруппы самопроизвольных родов без ПЭ был выявлен максимальный уровень креатинина в РПК (363 ммоль/л), где медиана креатинина в РПК составила 87,5 ммоль/л. Результаты сравнения уровней креатинина РПК в группах представлены в Таблице 25.

Таблица 25 – Изменения уровней креатинина в РПК в группах

Группа	Медиана (Q1;Q3), ммоль/л	Min, ммоль/л	Max, ммоль/л	p
Физиологическая беременность	75 (67; 100)	49	363	0,247
Преэклампсия	85 (74; 94)	57	147	

Примечание: использован критерий Манна-Уитни

На Рисунке 18 представлены изменения медиан креатинина в ПК и РПК при ПЭ и ФБ. Согласно полученным результатам, медианы креатинина в ПК и РПК были больше при ПЭ, чем при ФБ. При этом в обеих группах значения медианы креатинина в РПК были выше по сравнению с ПК.

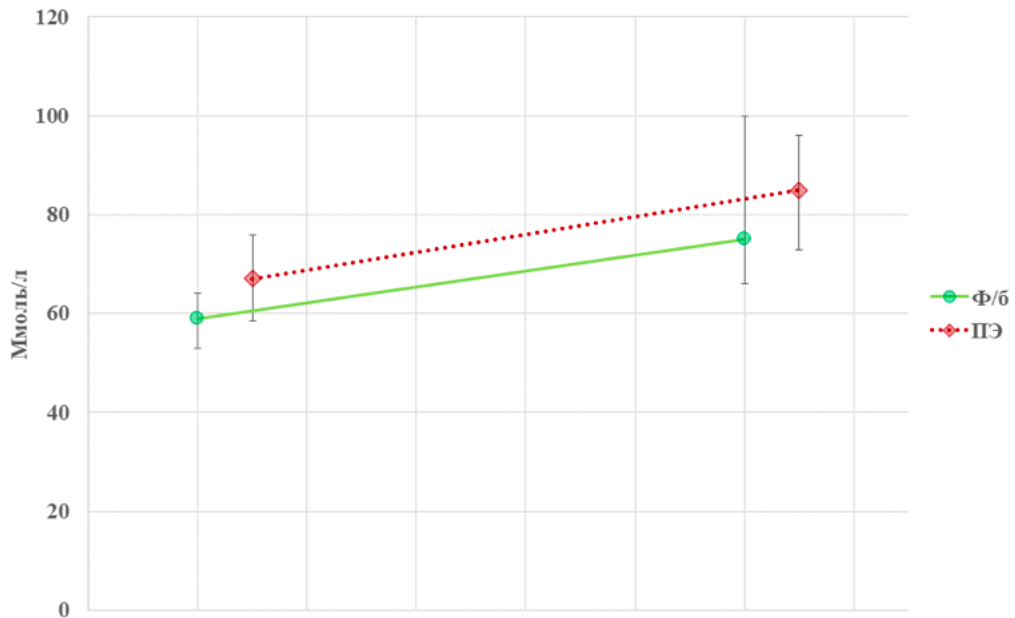


Рисунок 18 – Изменения медиан креатинина в ПК и РПК в группах

Медиана общего билирубина (ОБл) в ПК при ПЭ составила 5,6 мкмоль/л против 6,4 мкмоль/л при ФБ. При сравнении этих показателей различия были недостоверными ($p = 0,105$; критерий Манна-Уитни). Максимальный уровень ОБл в ПК (27,6 ммоль/л) наблюдался в подгруппе тяжелой ПЭ, где медиана ОБл в ПК составила 5,5 мкмоль/л. Результаты сравнения уровней ОБл ПК в группах представлены в Таблице 26.

Таблица 26 – Изменения уровней ОБл в ПК в группах

Группа	Медиана (Q1;Q3), мкмоль/л	Min, мкмоль/л	Max, мкмоль/л	p
Физиологическая беременность	6,4 (5,2; 10,1)	2,0	24,2	0,105
Презклампсия	5,55 (3,85; 8,10)	0,3	27,6	

Примечание: использован критерий Манна-Уитни

Медиана ОБл в РПК при ПЭ было равна 5,6 мкмоль/л, а при ФБ – 5,1 мкмоль/л. При сравнении этих показателей не было выявлено достоверных различий ($p = 0,586$; критерий Манна-Уитни), однако уровень ОБл в РПК также, как и в ПК, был выше при ПЭ. При этом максимальный уровень ОБл в РПК (19,3 мкмоль/л) наблюдался в подгруппе КС без ПЭ, где медиана ОБл в РПК составила 6,1 мкмоль/л. Результаты сравнения уровней ОБл РПК в группах представлены в Таблице 27.

Таблица 27 – Изменения уровней ОБл в РПК в группах

Группа	Медиана (Q1;Q3), мкмоль/л	Min, мкмоль/л	Max, мкмоль/л	p
Физиологическая беременность	5,1 (2,2; 7,2)	0,1	19,3	0,586
Преэклампсия	5,6 (2,4; 9,5)	0,3	19,2	

Примечание: использован критерий Манна-Уитни

На Рисунке 19 представлены изменения медиан ОБл в ПК и РПК при ПЭ и ФБ. Согласно полученным результатам, медианы ОБл в ПК и РПК при ПЭ практически не отличались друг от друга, а при ФБ значение медианы ОБл в ПК было больше, чем при ПЭ, а в РПК наоборот – меньше, чем при ПЭ.

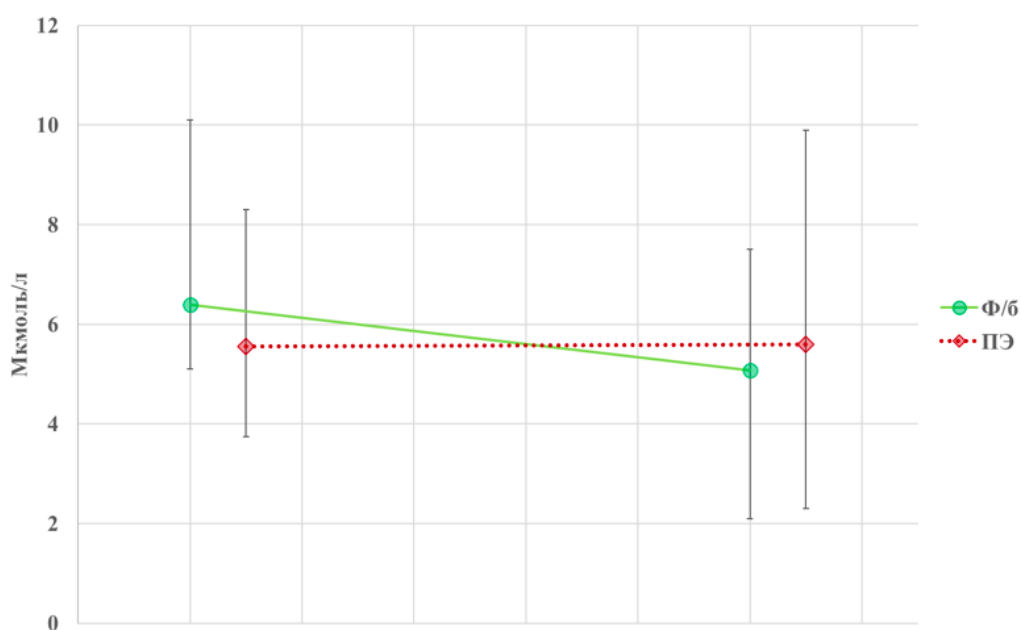


Рисунок 19 – Изменения медиан общего билирубина в ПК и РПК в группах

Медиана прямого билирубина (ПБл) в ПК при ПЭ составила 0,8 мкмоль/л против 1,1 мкмоль/л при ФБ. При сравнении этих значений различия были недостоверными ($p = 0,402$; критерий Манна-Уитни). Максимальный уровень ПБл в ПК (3,5 мкмоль/л) наблюдался в подгруппе самопроизвольных родов без ПЭ, где медиана ПБл в ПК составила 1,2 мкмоль/л. Результаты сравнения уровней ПБл ПК в группах представлены в Таблице 28.

Таблица 28 – Изменения уровней ПБл в ПК в группах

Группа	Медиана (Q1;Q3), мкмоль/л	Min, мкмоль/л	Max, мкмоль/л	p
Физиологическая беременность	1,10 (0,75; 1,45)	0,4	3,5	0,402
Преэклампсия	0,8 (0,7; 1,4)	0,4	3	

Примечание: использован критерий Манна-Уитни

Медиана ПБл в РПК при ПЭ была равна 1,6 мкмоль/л, а при ФБ – 1,5 мкмоль/л. При сравнении этих показателей также, как и в ПК, не было выявлено достоверных различий ($p = 0,886$; критерий Манна-Уитни), однако уровень ПБл в РПК был выше при ПЭ. При этом максимальный уровень ПБл в РПК (10,6 мкмоль/л) наблюдался в подгруппе СР без ПЭ, где медиана ПБл в РПК составила 1,5 мкмоль/л. Результаты сравнения уровней ПБл РПК в группах представлены в Таблице 29.

Таблица 29 – Изменения уровней ПБл в РПК в группах

Группа	Медиана (Q1;Q3), мкмоль/л	Min, мкмоль/л	Max, мкмоль/л	p
Физиологическая беременность	1,5 (1,3; 1,8)	0,5	10,6	0,468
Преэклампсия	1,6 (1,0; 2,1)	0,3	6,3	

Примечание: использован критерий Манна-Уитни

На Рисунке 20 представлены изменения медиан ПБл в ПК и РПК в основной и контрольной группах. Согласно полученным результатам, значения медиан ПБл

в РПК в обеих группах были выше, чем в ПК. Значение медианы ПБл в ПК при ФБ было выше, чем при ПЭ, но при оценке значения медианы ПБл в РПК мы видим обратную ситуацию – медиана ПБл в РПК при ФБ < медиана ПБл в РПК при ПЭ.

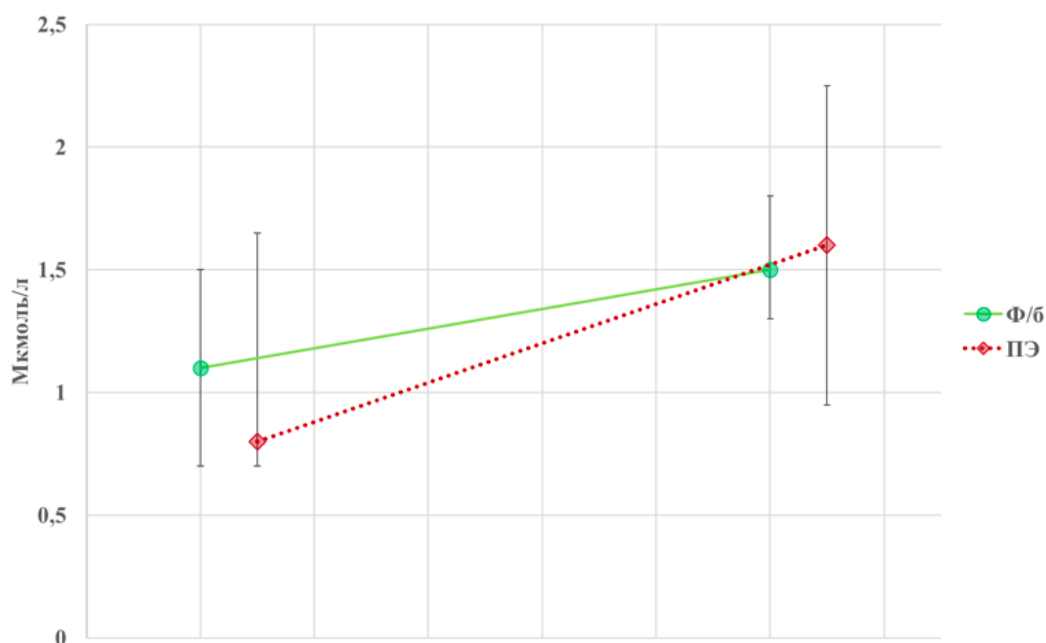


Рисунок 20 – Изменения медиан прямого билирубина в ПК и РПК в группах

Медиана глюкозы в ПК при ПЭ составила 4,6 ммоль/л против 4,7 ммоль/л при ФБ. При сравнении этих двух значений различия были недостоверными ($p = 0,686$; критерий Манна-Уитни). У пациенток с умеренной ПЭ наблюдался максимальный уровень глюкозы в ПК (6,7 ммоль/л), где медиана глюкозы в ПК составила 4,7 ммоль/л. Результаты сравнения уровней глюкозы ПК в группах представлены в Таблице 30.

Таблица 30 – Изменения уровней глюкозы в ПК в группах

Группа	Медиана (Q1;Q3), ммоль/л	Min, ммоль/л	Max, ммоль/л	p
Физиологическая беременность	4,69 (3,99; 5,33)	2,4	6,3	0,330
Преэклампсия	4,59 (4,20; 5,32)	3,0	8,5	

Примечание: использован критерий Манна-Уитни

Медиана глюкозы в РПК при ПЭ была равна 3,2 ммоль/л, а при ФБ – 3,4 ммоль/л. При сравнении этих показателей также, как и в ПК, не было выявлено достоверных различий ($p = 0,157$; Т-критерий Стьюдента для независимых выборок), однако уровень глюкозы в РПК был выше при ФБ. Максимальный уровень глюкозы в РПК (6,6 ммоль/л) наблюдался в подгруппе СР без ПЭ, где медиана глюкозы в РПК составила 4 ммоль/л. Результаты сравнения уровней глюкозы РПК в группах представлены в Таблице 31.

Таблица 31 – Изменения уровней глюкозы в РПК в группах

Группа	Медиана (Q1;Q3), ммоль/л	Min, ммоль/л	Max, ммоль/л	p
Физиологическая беременность	3,41 (2,79; 4,35)	0,6	6,6	0,157
Преэклампсия	3,17 (2,89; 3,74)	1,2	5,6	

Примечание: использован Т-критерий Стьюдента для независимых выборок

На Рисунке 21 представлены изменения медиан глюкозы в ПК и РПК в основной и контрольной группах. Согласно полученным результатам, в обеих группах показатели в РПК имели тенденцию к снижению по сравнению с ПК, однако значения медиан глюкозы в ПК и РПК при ФБ были выше, чем при ПЭ.

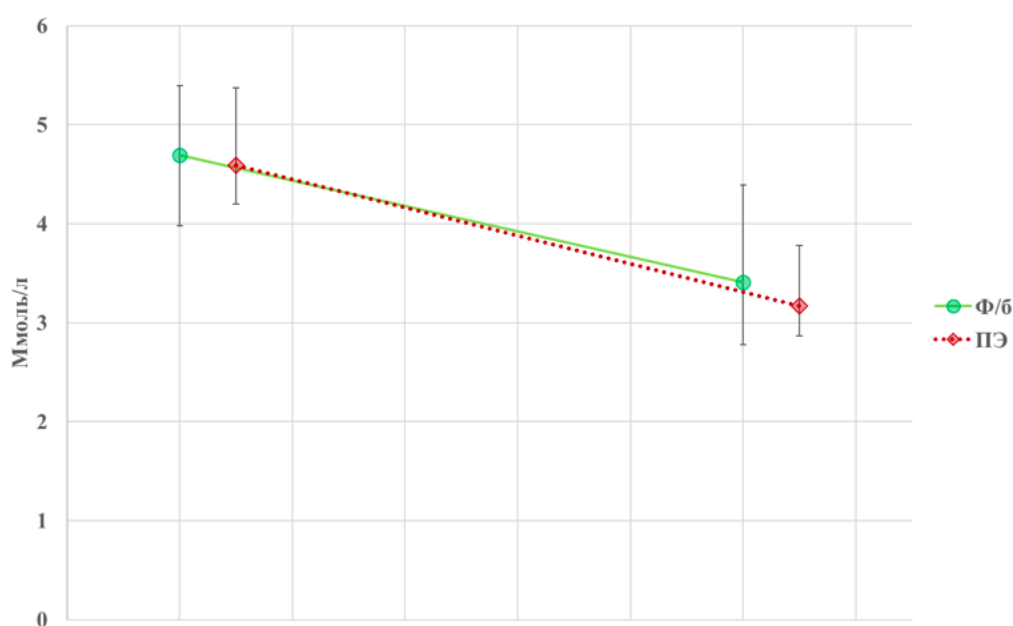


Рисунок 21 – Изменения медиан глюкозы в ПК и РПК в группах

Медиана мочевой кислоты (МК) в ПК при ПЭ составила 318 мкмоль/л против 228 мкмоль/л при ФБ. При сравнении этих значений различия были достоверными ($p < 0,001$; Т-критерий Стьюдента для независимых выборок.). Стоит отметить, что максимальный уровень МК в ПК (504 мкмоль/л) наблюдался у пациенток с тяжелой ПЭ, где медиана МК в ПК составила 341,5 мкмоль/л. Результаты сравнения уровней МК в ПК в группах представлены в Таблице 32.

Таблица 32 – Изменения уровней МК в ПК в группах

Группа	Медиана (Q1;Q3), мкмоль/л	Min, мкмоль/л	Max, мкмоль/л	p
Физиологическая беременность	228 (192; 282)	93	319	< 0,001
Преэклампсия	318 (286; 385)	115	504	

Примечание: использован Т-критерий Стьюдента для независимых выборок

Медиана МК в РПК при ПЭ была равна 372 мкмоль/л, а при ФБ – 283 мкмоль/л. При сравнении этих показателей также, как и в ПК, были выявлено достоверные различия ($p < 0,001$; Т-критерий Стьюдента для независимых выборок). Максимальный уровень МК в РПК (642 мкмоль/л) наблюдался у пациенток с умеренной ПЭ, где медиана МК в РПК составила 422 мкмоль/л. Результаты сравнения уровней МК РПК в группах представлены в Таблице 33.

Таблица 33 – Изменения уровней МК в РПК в группах

Группа	Медиана (Q1;Q3), мкмоль/л	Min, мкмоль/л	Max, мкмоль/л	p
Физиологическая беременность	283 (227; 297)	108	347	< 0,001
Преэклампсия	372 (344; 481)	179	642	

Примечание: использован Т-критерий Стьюдента для независимых выборок

На Рисунке 22 представлены изменения медиан МК в ПК и РПК в основной и контрольной группах. Согласно полученным результатам, в обеих группах показатели в ПК и РПК имели тенденцию к повышению. Значение медианы МК в

ПК при ПЭ было выше, чем при ФБ, также как и в РПК: медиана МК в РПК при ПЭ > медиана МК в РПК при ФБ.

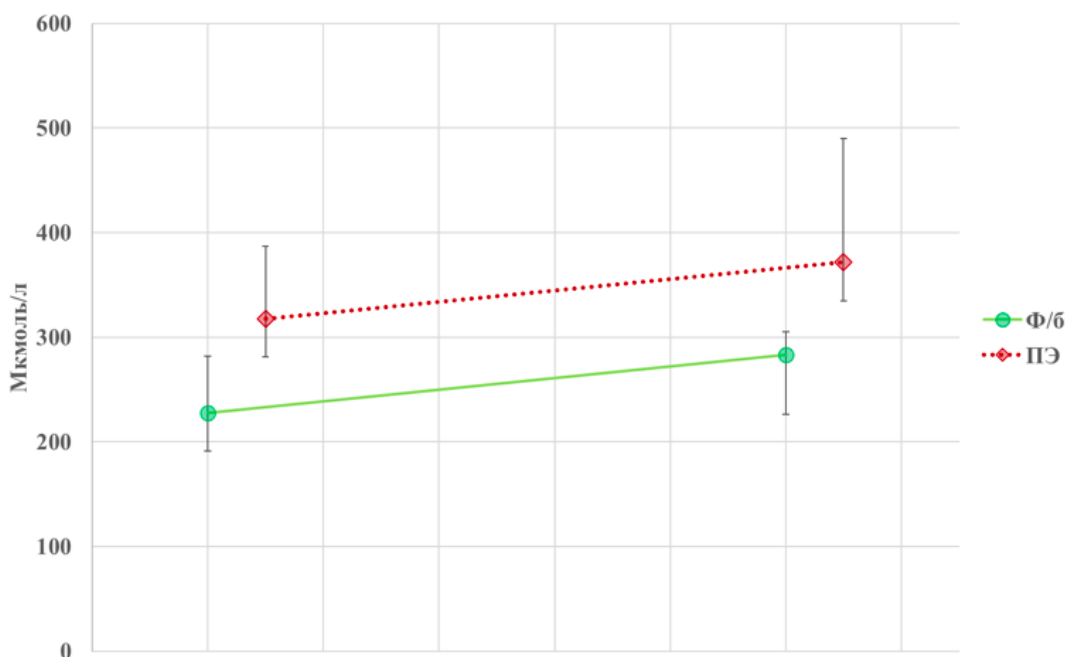


Рисунок 22 – Изменения медиан мочевой кислоты в ПК и РПК в группах

По результатам сравнительного анализа было выявлены достоверные различия следующих биохимических показателей в ПК между пациентками из групп ФБ и ПЭ: АЛТ, АСТ, альбумин, мочеви́на, креатинин и мочевая кислота. При этом значения всех перечисленных показателей в ПК были выше у пациенток, чья беременность осложнилась преэклампсией, кроме альбумина, который был значимо выше в ПК у женщин из группы ФБ.

При сопоставлении медиан биохимических показателей в РПК достоверные отличия в группах были выявлены только по мочевой кислоте: у пациенток основной группы (ПЭ) она была значительно выше, чем в контрольной группе (ФБ).

Также стоит отметить, что по таким биохимическим показателям, как ЛДГ, общий белок, общий и прямой билирубин, глюкоза, значимых отличий в ПК и РПК не было выявлено. Однако, активность ЛДГ были выше у пациенток с ПЭ в как в ПК, так и в РПК. При этом уровень общего белка был выше у пациенток из

основной группы (ПЭ) в ПК, а в РПК наоборот – ниже. Что касается общего и прямого билирубина, то их уровни в ПК были ниже у женщин с ПЭ, а в РПК наоборот – выше. Интересен тот факт, что уровни глюкозы были ниже в основной группе (ПЭ) как в ПК, так и в РПК.

Таким образом, мы еще раз убедились, что наличие плацента-ассоциированных заболеваний оказывает существенное изменение на биохимические показатели не только в периферической крови, но и в системе мать-плацента-плод.

Сравнение биохимических показателей периферической и ретроплацентарной крови у пациенток при самопроизвольных родах и кесаревом сечении

С учетом того, что все пациентки с тяжелой преэклампсией родоразрешаются путем кесарева сечения нами была проведена оценка влияния метода родоразрешения на биохимические показатели. Мы выявили, что биохимический состав периферической и ретроплацентарной крови при самопроизвольных родах значительно отличаются друг от друга по всем показателям (Таблица 34). При самопроизвольных родах уровни АЛТ, АСТ, ЛДГ, мочевины, креатинина, прямого билирубина и мочевой кислоты были достоверно выше в РПК, а уровни общего белка, альбумина, общего билирубина и глюкозы – достоверно ниже.

Таблица 34 – Сравнение медиан биохимических показателей ПК и РПК при самопроизвольных родах

Показатель	Периферическая кровь: медиана (Q1;Q3)	Ретроплацентарная кровь: медиана (Q1;Q3)	$p^{1,2}$
АЛТ, Ед/л	11,9 (9,8; 15,3)	17,1 (13,0; 22,8)	$< 0,001^1$
АСТ, Ед/л	23 (21; 26)	138 (95; 194)	$< 0,001^1$
ЛДГ, Ед/л	227 (197; 259)	1937 (1435; 2582)	$< 0,001^1$
Общий белок, г/л	61,0 (57,9; 64,6)	57,6 (52,1; 60,8)	$< 0,001^1$
Альбумин, г/л	33,2 (31,6; 35,2)	30,4 (27,6; 33,0)	$< 0,001^1$

Продолжение таблицы 34

Мочевина, ммоль/л	2,9 (2,5; 3,4)	3,8 (3,0; 4,5)	< 0,001 ¹
Креатинин, мкмоль/л	62 (56; 68)	89 (73; 105)	< 0,001 ¹
Общий билирубин, мкмоль/л	6,5 (5,4; 10,1)	4,8 (1,9; 6,3)	< 0,001 ¹
Прямой билирубин, мкмоль/л	1,2 (0,8; 1,7)	1,4 (1,1; 1,7)	0,043 ¹
Глюкоза, ммоль/л	4,8 (4,1; 5,5)	3,8 (3,1; 4,4)	< 0,001 ²
Мочевая кислота, мкмоль/л	269 (192; 300)	317 (282; 372)	< 0,001 ²
Примечание: ¹ критерий Вилкоксона; ² Т-критерий Стьюдента для парных выборок.			

Исследование биохимических показателей крови при оперативном родоразрешении также позволило выявить ряд важных отличий. Так же, как и при преэклампсии уровни АСТ и ЛДГ были десятикратно выше в РПК чем в ПК. Достоверные различия касались и других показателей (Таблица 35), а именно уровни АЛТ, мочевины, креатинина, прямого билирубина и мочевой кислоты также, как и АСТ, ЛДГ были достоверно выше РПК при оперативном родоразрешении. При этом уровень глюкозы при кесаревом сечении наоборот – был ниже в РПК, чем в ПК. Достоверных различий между ПК и РПК не было выявлено по общему белку ($p = 0,091$), альбумину ($p = 0,493$) и общему билирубину ($p = 0,367$), однако медианы указанных биохимических показателей были ниже в РПК по сравнению с ПК.

Таблица 35 – Сравнение медиан биохимических показателей ПК и РПК при кесаревом сечении

Показатель	Периферическая кровь: медиана (Q1;Q3)	Ретроплацентарная кровь: медиана (Q1;Q3)	$p^{1,2}$
АЛТ, Ед/л	11,9 (9,8; 15,3)	17,1 (13,0; 22,8)	0,001 ¹
АСТ, Ед/л	23 (21; 26)	138 (95; 194)	< 0,001 ¹
ЛДГ, Ед/л	227 (197; 259)	1937 (1435; 2582)	< 0,001 ¹
Общий белок, г/л	61,0 (57,9; 64,6)	57,6 (52,1; 60,8)	0,091 ²
Альбумин, г/л	33,2 (31,6; 35,2)	30,4 (27,6; 33,0)	0,493 ¹

Продолжение таблицы 35

Мочевина, ммоль/л	2,9 (2,5; 3,4)	3,8 (3,0; 4,5)	< 0,001 ²
Креатинин, мкмоль/л	62 (56; 68)	89 (73; 105)	< 0,001 ²
Общий билирубин, мкмоль/л	6,5 (5,4; 10,1)	4,8 (1,9; 6,3)	0,367 ¹
Прямой билирубин, мкмоль/л	1,2 (0,8; 1,7)	1,4 (1,1; 1,7)	< 0,001 ¹
Глюкоза, ммоль/л	4,8 (4,1; 5,5)	3,8 (3,1; 4,4)	< 0,001 ¹
Мочевая кислота, мкмоль/л	269 (192; 300)	317 (282; 372)	< 0,001 ²

Примечание: ¹ критерий Вилкоксона; ² Т-критерий Стьюдента для парных выборок

При сравнении медиан биохимических показателей пациенток в ПК в зависимости от вида родоразрешения (Таблица 36) были выявлены достоверные различия по АЛТ, общему белку, альбумину и мочеvine. Значения всех перечисленных показателей, кроме общего белка и альбумина были статистически значимо выше в ПК при КС. Медианы остальных показателей ПК (АСТ, ЛДГ, мочевой кислоты) недостоверно, но были выше при оперативном родоразрешении, а креатинина, общего и прямого билирубина, глюкозы – ниже.

При анализе медиан биохимических показателей в РПК при самопроизвольных родах и кесаревом сечении (Таблица 36) достоверные различия были выявлены по показателям: АЛТ, АСТ, ЛДГ, общий белок, креатинин, прямой билирубин и глюкоза. Значения АСТ и общего билирубина были статистически значимо выше в РПК при КС, а общего белка, креатинина и глюкозы – ниже. Медианы альбумина и общего билирубина в РПК недостоверно, но были выше при оперативном родоразрешении, а мочевой кислоты наоборот – ниже. При этом медиана мочеина имела одинаковое значение в РПК как самопроизвольных родах, так и при кесаревом сечении.

Таблица 36 – Сравнение медиан биохимических показателей при СР и КС

Вид крови	Показатель	Медиана (Q1;Q3) (самопроизв. роды)	Медиана (Q1;Q3) (кесарево сечение)	$p^{1,2}$
Периферическая кровь	АЛТ, Ед/л	11,9 (9,8; 15,3)	19,5 (10,2; 31,0)	0,008 ¹
	АСТ, Ед/л	23 (21; 26)	25 (18; 40)	0,465 ¹
	ЛДГ, Ед/л	227 (197; 259)	205 (192; 279)	0,716 ¹
	Общий белок, г/л	61,0 (57,9; 64,6)	56,3 (50,8; 64,0)	0,043 ²
	Альбумин, г/л	33,2 (31,6; 35,2)	28,7 (26,0; 31,3)	< 0,001 ²
	Мочевина, ммоль/л	2,9 (2,5; 3,4)	3,5 (3,0; 4,4)	0,014 ¹
	Креатинин, мкмоль/л	62 (56; 68)	61 (54;71)	0,917 ²
	Общ. билирубин, мкмоль/л	6,5 (5,4; 10,1)	5,6 (3,9; 8,2)	0,075 ¹
	Пр. билирубин, мкмоль/л	1,2 (0,8; 1,7)	0,8 (0,7; 1,2)	0,063 ¹
	Глюкоза, ммоль/л	4,8 (4,1; 5,5)	4,5 (4,2; 5,0)	0,341 ¹
	Мочевая к-та, мкмоль/л	269 (192; 300)	289 (228; 329)	0,134 ²
Ретроплацентарная кровь	АЛТ, Ед/л	17,1 (13,0; 22,8)	20,6 (17,3; 27,8)	0,024 ¹
	АСТ, Ед/л	138 (95; 194)	384 (318; 483)	< 0,001 ¹
	ЛДГ, Ед/л	1937 (1435; 2582)	2673 (1942; 3543)	0,032 ¹
	Общий белок, г/л	57,6 (52,1; 60,8)	52,7 (50,7; 55,8)	0,012 ¹
	Альбумин, г/л	30,4 (27,6; 33,0)	31,4 (29,6; 32,8)	0,511 ¹
	Мочевина, ммоль/л	3,8 (3,0; 4,5)	3,8 (3,1; 4,8)	0,828 ¹
	Креатинин, мкмоль/л	89 (73; 105)	69 (61; 82)	< 0,001 ¹
	Общ. билирубин, мкмоль/л	4,8 (1,9; 6,3)	6,9 (2,7; 9,4)	0,052 ¹
	Пр. билирубин, мкмоль/л	1,4 (1,1; 1,7)	1,8 (1,4; 2,4)	0,023 ¹
	Глюкоза, ммоль/л	3,8 (3,1; 4,4)	2,9 (2,8; 3,2)	< 0,001 ¹
	Мочевая к-та, мкмоль/л	317 (282; 372)	313 (260; 369)	0,636 ²

Примечание: ¹ критерий Манна-Уитни; ² Т-критерий Стьюдента для независимых выборок

Таким образом, способ родоразрешения оказывает существенное воздействие на изменение биохимических показателей ПК и РПК, а сами значения существенно отличаются друг от друга как при самопроизвольных родах, так и при оперативном родоразрешении.

3.5 Антиоксидантная емкость плазмы периферической и ретроплацентарной крови при физиологической беременности

Определение АОЕ плазмы ПК и РПК проводили с помощью метода подавления люминол-активированной ХЛ азоинициаторов. В роли генератора свободных радикалов был использован 2'-азо-бис(2-амидинопропан) дигидрохлорид (АБАП), в роли активатора ХЛ – люминол (5-амино-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-фталазиндион, гидразид 3-аминофталевой кислоты). Подробное описание методики представлено в Главе 2. В качестве аналитического сигнала в работе использован латентный период (τ_{lat}) – временной промежуток от момента добавления плазмы, после выхода ХЛ раствора на плато, до пересечения касательной к восходящей части кривой хемилюминесценции с временной осью. Всего было исследовано 82 образца плазмы крови женщин в раннем послеродовом периоде из контрольной группы (ФБ).

При изучении хемилюминограмм у пациенток с физиологическим течением беременности были получены референсные значения АОЕ плазмы ПК и РПК. Типичная кривая интенсивности ХЛ при ФБ представлена на Рисунке 23.

Согласно Таблице 37 медиана АОЕ плазмы при ФБ в плазме ПК была равна 774 с, а в РПК – 1362 с. При сравнении этих показателей АОЕ плазмы было выявлено, что ее уровень в РПК был статистически выше в 1,75 раз чем в ПК ($p < 0,001$; критерий Манна-Уитни).

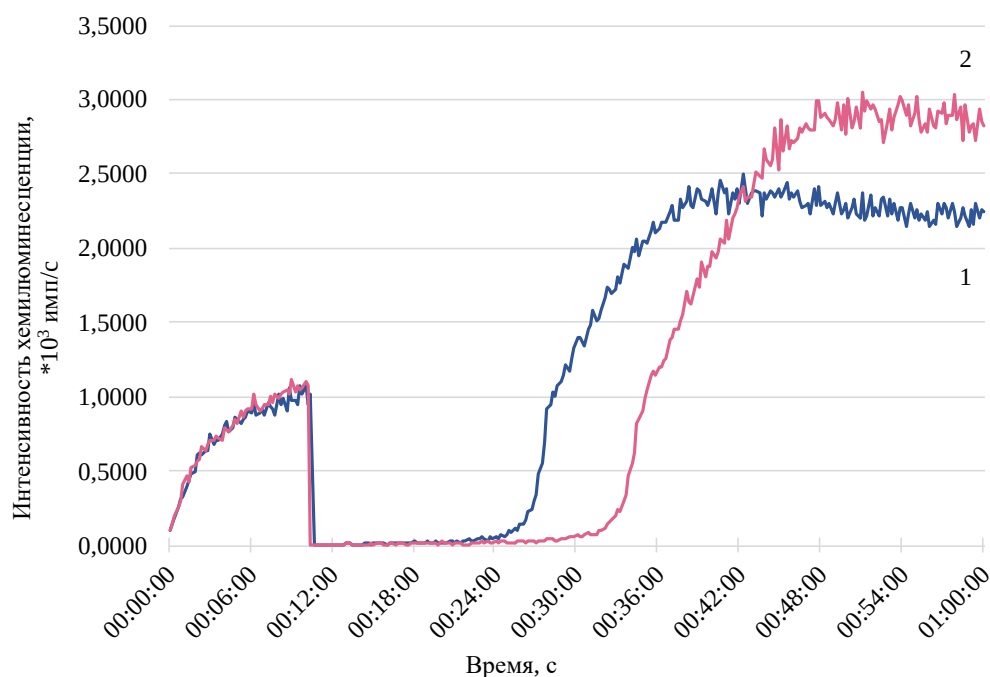


Рисунок 23 – Типичная хемилюминограмма при исследовании антиоксидантных свойств плазмы в ПК (1) и РПК (2) у пациенток с физиологическим течением беременности [13]

Таблица 37 – Сравнение уровней АОЕ плазмы ПК и РПК при ФБ

Показатель	Периферическая кровь: медиана (Q1;Q3), с	Ретроплацентарная кровь: медиана (Q1;Q3), с	<i>p</i>
АОЕ плазмы, с	774 (546; 1113)	1362 (1002; 1983)	< 0,001

Примечание: использован критерий Манна-Уитни

На основании полученных результатов, можно сделать вывод о том, что процесс родов оказывает существенное влияние не только на организм женщины, но и на баланс про- и антиоксидантов.

3.6 Антиоксидантная емкость плазмы периферической и ретроплацентарной крови при преэклампсии

С помощью описанной выше методики было исследовано 62 образца плазмы крови женщин в раннем послеродовом периоде из основной группы (ПЭ).

При изучении хемилюминограмм у пациенток, чья беременность осложнилась преэклампсией, были получены референсные значения АОЕ плазмы в ПК и РПК. Типичная кривая интенсивности ХЛ при ПЭ представлена на Рисунке 24.

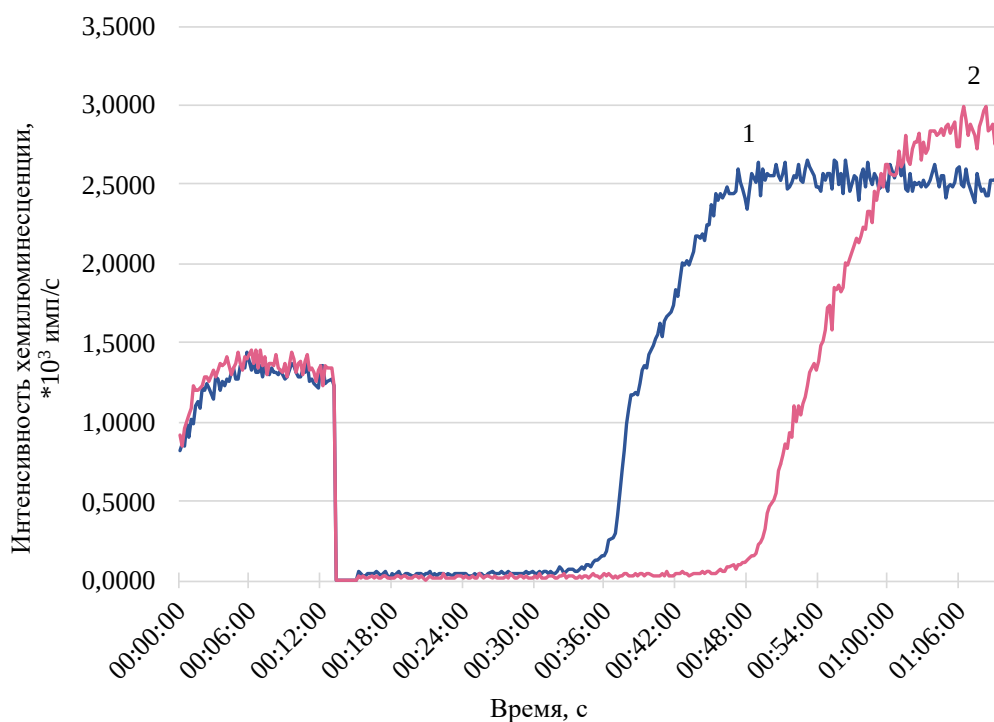


Рисунок 24 – Типичная хемилюминограмма при исследовании антиоксидантных свойств плазмы в ПК (1) и РПК (2) у пациенток с ПЭ [13]

Согласно Таблице 38 медиана АОЕ плазмы при ПЭ в ПК была равна 1073 с, а в РПК – 1454 с. При сравнении этих показателей АОЕ плазмы было выявлено, что ее уровень в РПК был статистически выше в 1,35 раз чем в ПК ($p < 0,001$; Т-критерий Стьюдента для парных выборок).

Таблица 38 – Сравнение уровней АОЕ плазмы ПК и РПК при ПЭ

Показатель	Периферическая кровь: медиана (Q1;Q3), с	Ретроплацентарная кровь: медиана (Q1;Q3), с	p
АОЕ плазмы, с	1073 (492; 1440)	1454 (970; 2124)	$< 0,001$

Примечание: использован Т-критерий Стьюдента для парных выборок

Таким образом, наличие плацента-ассоциированных заболеваний, в частности преэклампсии, значительно повышает уровень АОЕ плазмы в организме женщины и, как следствие, в организме новорожденного, что может привести к неблагоприятным последствиям как в раннем послеродовом, так и неонатальном периодах. Кроме того, при сравнении величин АОЕ плазмы ПК и РПК обращает на себя внимание тот факт, что независимо от группы (ФБ или ПЭ) значение АОЕ плазмы РПК было значительно выше по сравнению с ПК.

3.7 Сравнение антиоксидантной емкости плазмы периферической и ретроплацентарной крови в группах

Значимые различия при сравнении уровней АОЕ плазмы ПК у пациенток с ФБ и ПЭ не были выявлены ($p = 0,199$; критерий Манна-Уитни) также, как и при сравнении уровней АОЕ плазмы в РПК пациенток из тех же групп ($p = 0,702$; Т-критерий Стьюдента для независимых выборок). Однако медиана АОЕ плазмы ПК при ПЭ был выше в 1,38 раз, чем при физиологической беременности: 1073 с против 774 с также, как и медиана АОЕ плазмы РПК при ПЭ по сравнению с ФБ: 1454 с против 1362 с. Результаты сравнения представлены в Таблице 39.

Таблица 39 – Сравнение медиан АОЕ плазмы в ПК и РПК у пациенток с физиологической беременностью и беременностью, осложненной ПЭ

Показатель		Физиологическая беременность: медиана (Q1;Q3), с	Преэклампсия: медиана (Q1;Q3), с	$p^{1,2}$
АОЕ, с	ПК	774 (546; 1113)	1073 (492; 1440)	0,199 ¹
	РПК	1362 (1002; 1983)	1454 (970; 2124)	0,702 ²

Примечание: ¹ критерий Манна-Уитни; ² Т-критерий Стьюдента для независимых выборок

На Рисунке 25 изображена динамика изменения медианы АОЕ плазмы ПК и РПК в группах ФБ и ПЭ. Исходя из полученных результатов, можно сделать

вывод о том, что уровень АОЕ плазмы был выше у пациенток с ПЭ, чем у женщин с физиологически протекающей беременностью.

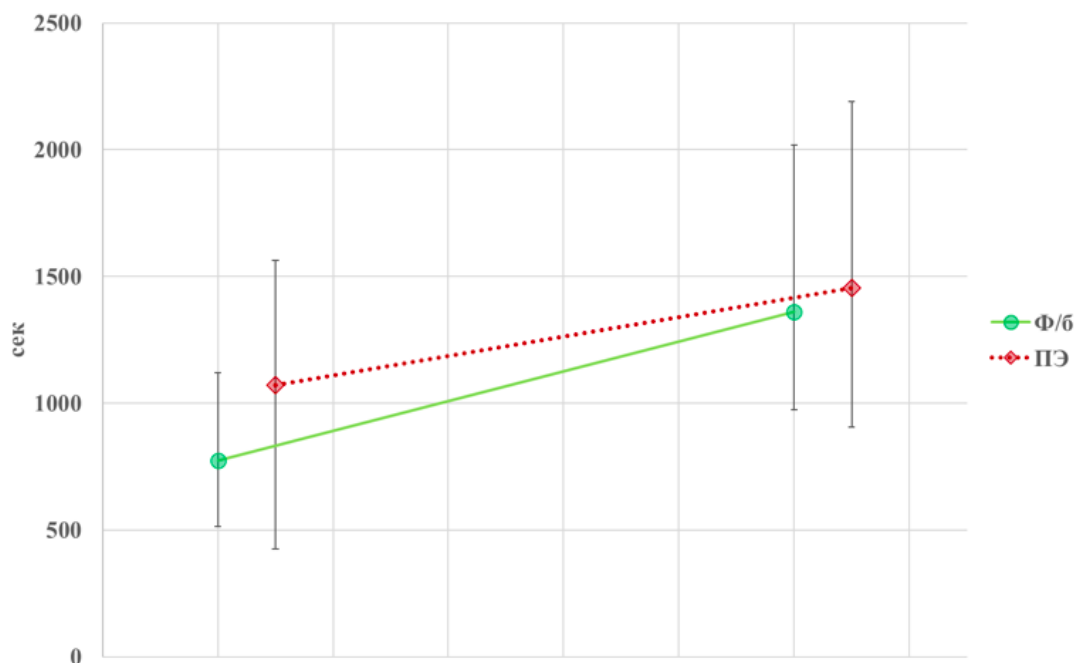


Рисунок 25 – Изменения медиан АОЕ плазмы ПК и РПК в группах ФБ и ПЭ

Стоит отметить, что при сравнении медиан АОЕ плазмы в периферической крови у пациенток с умеренной и тяжелой ПЭ были выявлены достоверные отличия ($p = 0,032$; Т-критерий Стьюдента для независимых выборок). При этом у пациенток с тяжелой ПЭ уровень АОЕ плазмы в ПК был ниже, чем у пациенток с умеренной ПЭ: 599 с против 1372 с соответственно.

По результатам сравнительного анализа АОЕ плазмы в ретроплацентарной крови при умеренной и тяжелой ПЭ прослеживалась та же закономерность. У пациенток с тяжелой ПЭ уровень АОЕ плазмы в РПК был достоверно ниже ($p = 0,018$; Т-критерий Стьюдента для независимых выборок), чем у пациенток с умеренной ПЭ: 905 с против 1492 с соответственно. Результаты сравнения представлены в Таблице 40.

Таблица 40 – Сравнение медиан АОЕ плазмы в ПК и РПК у пациенток с умеренной и тяжелой ПЭ

Показатель		Физиолог. беременность: медиана (Q1;Q3), с	Умеренная преэклампсия: медиана (Q1;Q3), с	Тяжелая преэклампсия: медиана (Q1;Q3), с	<i>p</i>
АОЕ плазмы, с	ПК	774 (546; 1113)	1372 (893; 1687)	599 (360; 1152)	0,032
	РПК	1362 (1002; 1983)	1492 (1267; 2124)	905 (783; 1187)	0,018

Примечание: использован Т-критерий Стьюдента для независимых выборок (сравнение медиан умеренной и тяжелой преэклампсии)

При изучении кривых ХЛ у пациенток, чья беременность завершилась самопроизвольными родами и оперативным родоразрешением также были получены референсные значения АОЕ плазмы ПК и РПК. Медиана АОЕ плазмы при СР в ПК была равна 894 с, в РПК – 1524 с. При сравнении этих показателей было выявлено, что уровень АОЕ плазмы РПК был статистически значимо выше в 1,7 раз, чем в ПК ($p < 0,001$; критерий Манна-Уитни). Медиана АОЕ плазмы при КС в ПК составила 396 с, в РПК – 941 с. При сравнении этих величин АОЕ плазмы было выявлено, что ее уровень в РПК был статистически выше в 2,37 раз, чем в ПК ($p = 0,026$; критерий Манна-Уитни).

Также значимые различия были выявлены при сравнении медиан АОЕ плазмы в ПК у пациенток с СР и КС ($p = 0,014$; критерий Манна-Уитни), как и при сравнении уровней АОЕ плазмы в РПК пациенток из тех же групп ($p = 0,011$; критерий Манна-Уитни). Однако медиана АОЕ плазмы в ПК при СР была выше в 2,25 раз, чем при оперативном родоразрешении: 894 с против 396 с также, как и медиана АОЕ плазмы в РПК при СР по сравнению с КС: 1524 с против 941 с. Результаты сравнения представлены в Таблице 41.

Таблица 41 – Сравнение медиан АОЕ плазмы в ПК и РПК у пациенток присамопроизвольных родах и оперативном родоразрешении

Показатель		Самопроизвольные роды: медиана (Q1;Q3), с	Кесарево сечение: медиана (Q1;Q3), с	<i>p</i>
АОЕ плазмы, с	ПК	894 (739;1250)	396 (209; 1242)	0,014
	РПК	1524 (1200; 2094)	941 (666; 1955)	0,011

Примечание: использован критерий Манна-Уитни

На Рисунке 26 изображена динамика изменения медианы АОЕ плазмы в ПК и РПК пациенток из групп СР и КС. Согласно полученным результатам, уровень ОС был выше у пациенток из группы СР, чем у женщин из группы КС. Также в обеих группах уровень ОС был выше в РПК по сравнению с ПК.

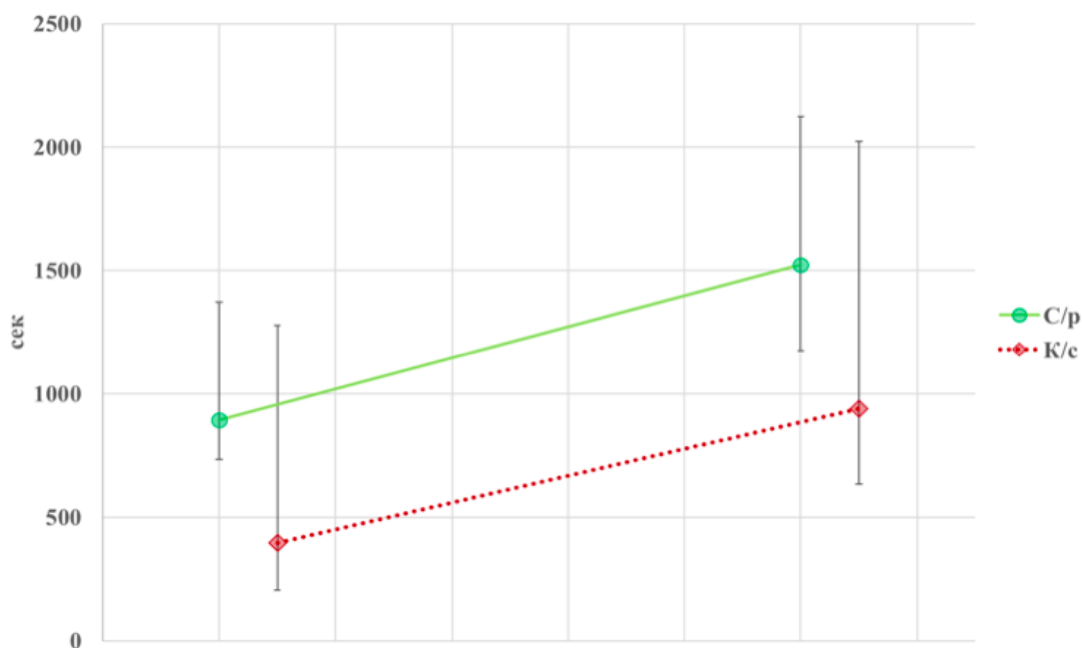


Рисунок 26 – Изменения медиан АОЕ плазмы в ПК и РПК при самопроизвольных родах и оперативном родоразрешении

По результатам сравнительного анализа мы убедились, что независимо от наличия плацента-ассоциированных заболеваний и способа родоразрешения дисбаланс между про- и антиоксидантами наиболее выражен на границе системы

мать–плацента–плод. Таким образом, дальнейшие исследования РПК могут дать более полные представления о патогенетических механизмах данного процесса.

3.8 Корреляционный анализ биохимических показателей и АОЕ плазмы периферической и ретроплацентарной крови

Сравнение силы и достоверности корреляционных связей между периферической и ретроплацентарной кровью у биохимических показателей и АОЕ плазмы в группах

В Таблице 42 представлены результаты сравнений силы корреляционных связей между биохимическими показателями и АОЕ плазмы в ПК и РПК в группах ФБ и ПЭ, а также сравнение достоверности различий корреляционных связей между этими двумя группами.

Таблица 42 – Сравнение силы и достоверности корреляционных связей между ПК и РПК у биохимических показателей и АОЕ плазмы в группах ФБ и ПЭ

Показатель	Физиологическая беременность (ПК и РПК)		Преэклампсия (ПК и РПК)		Сравнение (r_1 и r_2)
	r_1	p_1	r_2	p_2	
АЛТ	0,259	0,066	0,886	< 0,001	0,000
АСТ	-0,099	0,489	0,14	0,545	0,385
ЛДГ	0,089	0,533	-0,2	0,384	0,291
Общий белок	0,629	< 0,001	0,136	0,558	0,029
Альбумин	0,301	0,032	0,592	0,005	0,181
Мочевина	0,841	< 0,001	0,605	0,004	0,058
Креатинин	0,329	0,019	0,394	0,078	0,787
Общий билирубин	0,573	< 0,001	0,587	0,005	0,939
Прямой билирубин	0,261	0,064	0,086	0,711	0,513
Глюкоза	0,467	0,001	0,585	0,005	0,553
Мочевая кислота	0,775	< 0,001	0,799	< 0,001	0,843

Продолжение Таблицы 42

АОЕ плазмы	0,734	< 0,001	0,904	< 0,001	0,079
------------	-------	---------	-------	---------	-------

Примечание: r_1 – коэффициент корреляции Пирсона между биохимическими показателями и АОЕ плазмы ПК и РПК в группе ФБ; r_2 – коэффициент корреляции Пирсона между биохимическими показателями и АОЕ плазмы ПК и РПК в группе ПЭ; p_1 – достоверность корреляционных связей в группе ФБ, p_2 – достоверность корреляционных связей в группе ПЭ, p_3 – достоверность различий r_1 и r_2

В группе ФБ между ПК и РПК были обнаружены значимые сильные положительные связи (от +0,7 до +0,99) у мочевины ($r = 0,841$; $p < 0,001$), мочевой кислоты ($r = 0,775$; $p < 0,001$) и АОЕ плазмы ($r = 0,734$; $p < 0,001$), то есть чем выше был уровень этих показателей в ПК, тем выше он был в РПК. Также были выявлены значимые умеренные положительные связи (от +0,3 до +0,69) у общего белка ($r = 0,629$; $p < 0,001$), общего билирубина ($r = 0,573$; $p < 0,001$), глюкозы ($r = 0,467$; $p < 0,001$), креатинина ($r = 0,329$; $p = 0,019$) и альбумина ($r = 0,301$; $p = 0,032$). У остальных показателей связи были слабыми и недостоверными.

В группе ПЭ между ПК и РПК были тоже обнаружены значимые сильные положительные связи (от +0,7 до +0,99) у АОЕ плазмы ($r = 0,904$; $p < 0,001$), АЛТ ($r = 0,886$; $p < 0,001$) и мочевой кислоты ($r = 0,799$; $p < 0,001$), то есть чем выше был уровень этих показателей в ПК, тем выше он был в РПК. Значимые умеренные положительные связи (от +0,3 до +0,69) у мочевины ($r = 0,605$; $p = 0,004$), альбумина ($r = 0,592$; $p = 0,005$), общего билирубина ($r = 0,587$; $p = 0,005$) и глюкозы ($r = 0,585$; $p = 0,005$). У креатинина также наблюдалась умеренная корреляционная связь, однако она была недостоверна ($r = 0,394$; $p = 0,078$). У остальных показателей связи были слабыми и недостоверными.

При сравнении достоверности корреляционных связей между группами ФБ и ПЭ различия были значимы только по АЛТ и общему белку.

Таким образом, у пациенток в контрольной групп уровни АЛТ в ПК и РПК друг с другом не коррелировали, а у пациенток в основной группе наоборот – наблюдалась сильная положительная корреляционная связь, то есть чем выше

АЛТ в ПК, тем выше АЛТ в РПК ($p = 0,000$). Кроме того, в группе ФБ уровни ОБ в ПК и РПК имели умеренную положительную корреляционную связь по сравнению с группой ПЭ ($p = 0,029$). При сравнении остальных связей достоверных различий между группами значимых различий не было выявлено.

Сравнение силы и достоверности корреляционных связей между биохимическими показателями, АОЕ плазмы и массой новорожденных в периферической и ретроплацентарной крови в группах

Согласно Таблице 43 при сравнении силы корреляционных связей между массой новорожденных и биохимическими показателями, АОЕ плазмы в ПК в группе ФБ все связи были недостоверными и преимущественно слабоположительными.

Однако в группе ПЭ наблюдалась противоположная ситуация: были выявлены достоверные умеренные отрицательные связи между массой новорожденных и АЛТ ($r = -0,414$; $p = 0,008$), АСТ ($r = -0,343$; $p < 0,03$) и мочевиной ($r = -0,367$; $p = 0,02$), то есть чем выше были значения перечисленных биохимических показателей в ПК в группе ПЭ, тем меньше была масса новорожденного и наоборот. Кроме того, была выявлена достоверная умеренная положительная связь массы новорожденных и альбумина, то есть чем выше был уровень альбумина в ПК при ПЭ, тем выше была масса новорожденного.

Таблица 43 – Сравнения силы и достоверности корреляционных связей между массой новорожденных и биохимическими показателями, АОЕ плазмы в ПК в группах ФБ и ПЭ

Показатель в периферической крови	Физиологическая беременность (масса новорожденных)		Преэклампсия (масса новорожденных)		Сравнен ие p_3
	r_1	p_1	r_2	p_2	
АЛТ	0,199	0,161	-0,414	0,008	0,003
АСТ	0,273	0,052	-0,343	0,03	0,004
ЛДГ	0,247	0,08	0,12	0,605	0,634
Общий белок	0,145	0,311	-0,022	0,894	0,442

Продолжение таблицы 43

Альбумин	0,254	0,073	0,34	0,032	0,666
Мочевина	-0,12	0,401	-0,367	0,02	0,227
Креатинин	-0,188	0,186	-0,099	0,543	0,678
Общий билирубин	0,145	0,311	-0,015	0,929	0,462
Прямой билирубин	0,293	0,037	-0,027	0,908	0,234
Глюкоза	-0,178	0,211	-0,027	0,869	0,485
Мочевая кислота	-0,281	0,173	-0,228	0,308	0,856
АОЕ плазмы	0,176	0,291	0,446	0,073	0,340

Примечание: r_1 – коэффициент корреляции Пирсона между биохимическими показателями и АОЕ плазмы в ПК и массой новорожденных в группе ФБ; r_2 – коэффициент корреляции Пирсона между биохимическими показателями и АОЕ плазмы в ПК и массой новорожденных в группе ПЭ; p_1 – достоверность корреляционных связей в ПК в группе ФБ, p_2 – достоверность корреляционных связей в ПК в группе ПЭ, p_3 – достоверность различий r_1 и r_2

При сравнении корреляционных связей между массой новорожденных и биохимическими показателями, АОЕ плазмы в ПК в группах ФБ и ПЭ достоверными были различия только у АЛТ и АСТ ($p = 0,003$ и $p = 0,004$ соответственно).

При сравнении силы корреляционных связей между массой новорожденных и биохимическими показателями, АОЕ плазмы в РПК (Таблица 44) в группе ФБ все связи были недостоверными и преимущественно слабоотрицательными.

В группе ПЭ была выявлена лишь одна достоверная умеренная отрицательная связь между массой новорожденных и АЛТ ($r = -0,622$; $p = 0,003$), то есть чем выше было значение АЛТ в РПК в основной группе, тем меньше была масса новорожденного и наоборот. Кроме того, при сравнении корреляционных связей между массой новорожденных и АЛТ в РПК в группе ПЭ различия были достоверными ($p = 0,043$). Все остальные связи были недостоверными и преимущественно слабоотрицательными.

По результатам корреляционного анализа можно сделать вывод о значимом влиянии повышенного уровня печеночных ферментов (АЛТ и АСТ) на снижение

массы тела новорожденных при преэклампсии и, как следствие, других плацента-ассоциированных осложнений беременности, что лишний раз указывает на необходимость дальнейших исследований РПК как уникального субстрата, несущего ценную информацию не только о состоянии матери, но и плода.

Таблица 44 – Сравнения силы и достоверности корреляционных связей между массой новорожденных и биохимическими показателями, АОЕ плазмы в РПК в группах ФБ и ПЭ

Показатель в ретроплацентарной крови	Физиологическая беременность (масса новорожденных)		Преэклампсия (масса новорожденных)		Сравнение
	r_1	p_1	r_2	p_2	p_3
АЛТ	-0,168	0,239	-0,622	0,003	0,043
АСТ	-0,208	0,143	-0,39	0,08	0,468
ЛДГ	-0,14	0,327	-0,428	0,053	0,252
Общий белок	-0,128	0,371	0,159	0,49	0,296
Альбумин	-0,012	0,934	-0,052	0,824	0,885
Мочевина	-0,204	0,15	-0,183	0,426	0,937
Креатинин	-0,16	0,262	0,265	0,247	0,117
Общий билирубин	0,27	0,055	-0,337	0,135	0,023
Прямой билирубин	0,229	0,105	-0,273	0,231	0,063
Глюкоза	-0,194	0,173	0,02	0,933	0,433
Мочевая кислота	-0,297	0,15	-0,099	0,669	0,515
АОЕ плазмы	0,207	0,211	0,303	0,238	0,745

Примечание: r_1 – коэффициент корреляции Пирсона между биохимическими показателями и АОЕ плазмы в РПК и массой новорожденных в группе ФБ; r_2 – коэффициент корреляции Пирсона между биохимическими показателями и АОЕ плазмы в РПК и массой новорожденных в группе ПЭ; p_1 – достоверность корреляционных связей в РПК в группе ФБ, p_2 – достоверность корреляционных связей в РПК в группе ПЭ, p_3 – достоверность различий r_1 и r_2

3.9 Сравнительный и корреляционный анализ изменений индивидуальных показателей и АОЕ плазмы ретроплацентарной крови у матерей и новорожденных при тяжелой преэклампсии

Сравнительный и корреляционный анализ изменений индивидуальных показателей и АОЕ плазмы ретроплацентарной крови у пациенток с тяжелой преэклампсией.

Согласно результатам, полученным в Параграфе 3.7, при ПЭ уровень окислительного стресса был ниже, так как уровень АОЕ плазмы ПК и РПК у пациенток данной группы был выше, чем у пациенток с физиологической беременностью (1073 с против 774 с в ПК и 1454 с против 1362 с в РПК соответственно). При этом у пациенток с умеренной ПЭ уровень ОС был ниже, чем при тяжелой ПЭ (1372 с против 599 с в ПК и 1492 с против 905 с в РПК соответственно). Взаимосвязь индивидуальных изменений значений артериального давления и АОЕ плазмы РПК у пациенток с тяжелой ПЭ представлены в Таблице 45.

Таблица 45 – Индивидуальные изменения значений АД у пациенток с тяжелой ПЭ и АОЕ плазмы РПК

Срок беременности при КС	АД до КС, мм рт. ст.	АД после КС (1 сут), мм рт. ст.	АД после КС (3 сут), мм рт. ст.	АД после КС (5 сут), мм рт. ст.	Снижение АД до N (сутки)	АОЕ плазмы РПК, с
32 недели	190/107	187/98	170/91	166/92	16	896
33 недели 6 дней	185/104	178/101	169/98	162/100	16	935
34 недели 2 дня	182/110	175/104	171/96	165/94	15	1070
32 недели 5 дней	192/112	188/107	182/99	177/96	17	918
34 недель 6 дней	179/105	176/100	171/97	165/91	15	1011
30 недель 2 дня	198/117	195/112	190/108	183/101	18	607
32 недели 3 дня	196/108	192/102	187/100	181/97	17	867
34 недель 6 дней	181/109	176/103	172/98	167/93	14	1150

Продолжение Таблицы 45

35 недель 2 дня	178/107	173/99	165/96	161/92	14	1217
33 недели 1 день	188/109	185/106	181/102	176/97	17	993
31 неделя 6 дней	193/115	189/109	184/103	179/100	18	782
35 недель 3 дня	175/110	170/101	164/96	159/91	14	1239
33 недели 4 дня	187/111	182/105	179/101	173/98	15	927
36 недель 6 дней	173/106	169/102	164/97	159/92	14	1679
36 недель 4 дня	176/103	171/98	167/95	163/92	13	1524
36 недель 5 дней	178/100	174/97	170/92	164/90	13	1446
37 недель 5 дней	171/109	168/106	162/96	156/91	10	1805
37 недель	172/105	168/103	161/98	157/92	12	1712
37 недель 3 дня	174/101	169/96	163/90	155/89	11	1756
38 недель	165/104	159/98	153/96	148/90	8	1903
37 недель 6 дней	162/108	156/95	151/90	146/88	9	1852
37 недель 4 дня	166/101	161/97	156/94	149/90	11	1709
38 недель 1 день	162/100	157/94	150/91	144/87	8	2136
38 недель 2 дня	164/105	159/95	151/90	146/89	8	1998
37 недель	167/110	163/106	158/102	151/97	12	1654
37 недель 6 дней	163/102	158/96	152/93	147/88	9	1887
37 недель 2 дня	170/112	162/104	157/98	150/93	12	1691
38 недель 1 день	161/104	156/98	149/92	143/86	7	2193
37 недель 5 дней	170/107	164/102	156/100	149/91	10	1983
37 недель 1 день	173/106	167/103	160/97	153/90	11	1774
37 недель 3 дня	169/100	161/94	155/91	148/89	11	1863

При анализе данных Таблицы 45 обращает на себя внимание взаимосвязь между цифрами артериального давления и уровнем ОС: чем выше были цифры АД у пациентки, тем ниже были значения АОЕ плазмы РПК и выше уровень ОС.

Также стоит отметить, что наименьшее значение АОЕ плазмы РПК и, как следствие, наибольший уровень окислительного стресса наблюдался у пациентки с самыми высокими цифрами АД (198/117 мм рт.ст.), при этом снижение цифр артериального давления наблюдалось только на 18 сутки. Кроме того, была выбрана отсечная точка АОЕ плазмы РПК – 1500 с, которая позволяет разделить течение преэклампсии в послеродовом периоде на более и менее благоприятное.

Изменения медиан систолического артериального давления пациенток с тяжелой ПЭ в зависимости от отсечной точки АОЕ плазмы РПК (1500 с) представлены на Рисунке 27. При сравнении САД до оперативного вмешательства с показателями на 1-е, 3-и и 5-е сутки выявлены достоверные различия ($p < 0,001$) в каждом случае. Наименьшее значение САД у пациенток наблюдалось на 5-е сутки после кесарево сечения.

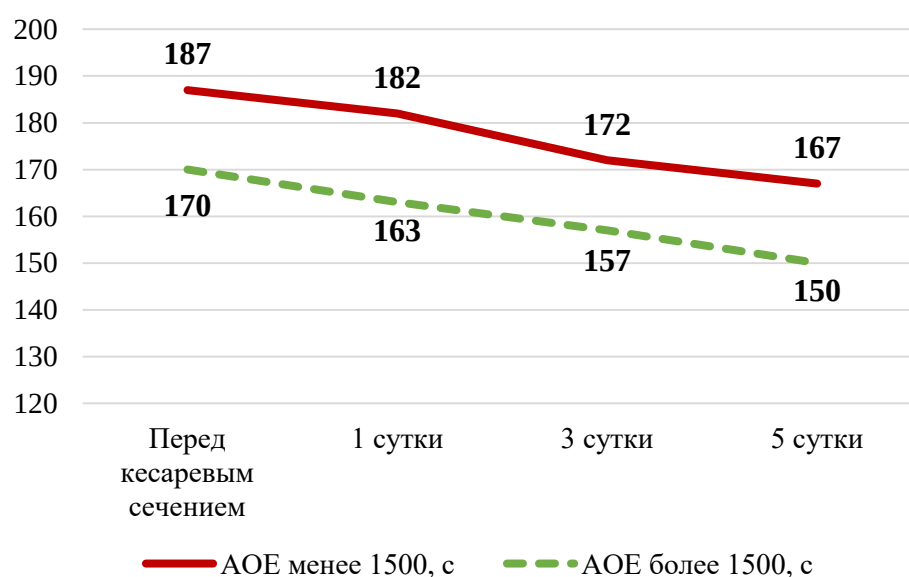


Рисунок 27 – Сравнение изменений медиан САД (мм рт. ст.) у пациенток с тяжелой ПЭ в зависимости от уровня АОЕ плазмы РПК (с)

Согласно Таблице 46 по результатам корреляционного анализа выявлены значимые сильные отрицательные связи (от -0,99 до -0,7) между АОЕ плазмы РПК и САД до оперативного вмешательства, а также на 1-е, 3-и и 5-е сутки после: чем

выше были значение САД, тем ниже было значение АОЕ плазмы РПК и выше уровень окислительного стресса.

Таблица 46 – Сравнение силы и достоверности корреляционных связей между АОЕ плазмы РПК и величины САД у пациенток с тяжелой ПЭ

	САД до КС, мм.рт.ст		САД после КС (1 сут), мм.рт.ст		САД после КС (3 сут), мм.рт.ст		САД после КС (5 сут), мм.рт.ст	
	r	p	r^1	p^1	r^2	p^2	r^3	p^3
АОЕ плазмы РПК	-0,945	< 0,001	-0,938	< 0,001	-0,924	< 0,001	-0,930	< 0,001

Примечание: r – коэффициент корреляции Пирсона, p – достоверность корреляционных связей

Изменения медиан диастолического артериального давления пациенток с тяжелой ПЭ в зависимости от отсечной точки АОЕ плазмы РПК (1500 с) представлены на Рисунке 28.

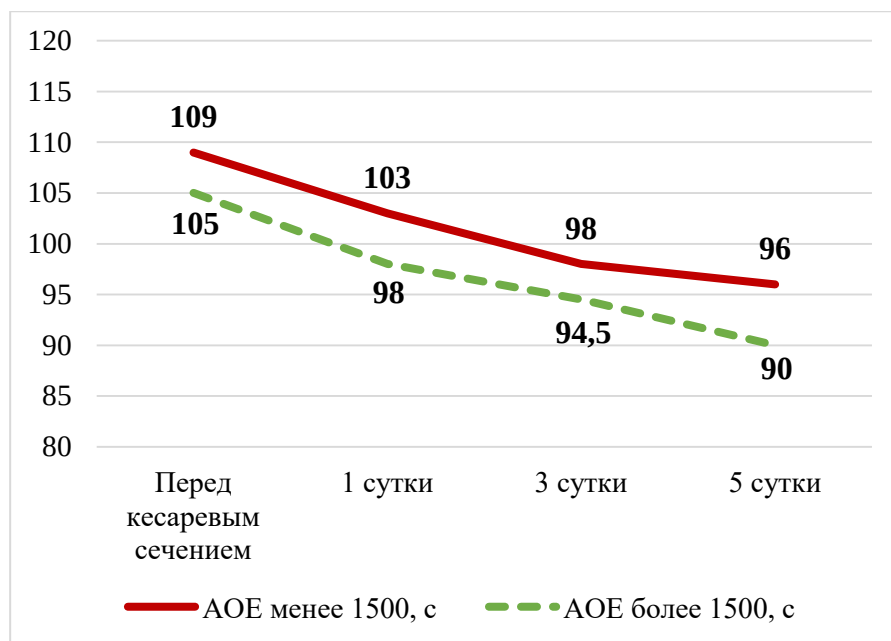


Рисунок 28 – Сравнение изменений медиан ДАД (мм рт. ст.) у пациенток с тяжелой ПЭ в зависимости от уровня АОЕ плазмы РПК (с)

По результатам сравнительного анализа величины ДАД до оперативного вмешательства с его значениями на 1-е, 3-и и 5-е сутки после выявлены

достоверные отличия по всем показателям ($p < 0,001$). Также, как и в случае с САД, наибольшее среднее значение ДАД наблюдалось до кесарево сечения, а наименьшее на 5 сутки после.

При корреляционном анализе (Таблица 47) выявлены значимые умеренные отрицательные связи (от -0,69 до -0,3) между АОЕ плазмы РПК и ДАД до оперативного вмешательства, а также на 1-е, 3-и и 5-е сутки после.

Таблица 47 – Сравнение силы и достоверности корреляционных связей между АОЕ плазмы РПК и величины ДАД у пациенток с тяжелой ПЭ

	ДАД до КС, мм.рт.ст		ДАД после КС (1 сут), мм.рт.ст		ДАД после КС (3 сут), мм.рт.ст		ДАД после КС (5 сут), мм.рт.ст	
	r	p	r^1	p^1	r^2	p^2	r^3	p^3
АОЕ плазмы РПК	-0,605	< 0,001	-0,606	< 0,001	-0,605	< 0,001	-0,817	< 0,001

Примечание: r – коэффициент корреляции Пирсона, p – достоверность корреляционных связей

Поскольку протеинурия является одним из диагностических критериев ПЭ, мы решили проанализировать взаимосвязь индивидуальных изменений данного показателя и АОЕ плазмы РПК у пациенток с тяжелой ПЭ. При анализе Таблицы 48 было выявлено влияние степени протеинурии на уровень ОС: при массивной протеинурии (≥ 5 г белка в сутки или ≥ 3 г/л в 2-х порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов) он был выше, чем при умеренной. Также обращает на себя внимание, что у пациенток с тяжелой ПЭ при условии отсутствия белка в моче уровень АОЕ плазмы РПК был выше и, следовательно, уровень ОС ниже.

Таблица 48 – Индивидуальные изменения значений протеинурии у пациенток с тяжелой ПЭ и АОЕ плазмы РПК

Срок беременности при КС	Белок в моче до КС, г/л	Белок в моче после КС (1 сут), г/л	Белок в моче после КС (3 сут), г/л	Белок в моче после КС (5 сут), г/л	Снижение белка в моче до abs (сут)	АОЕ плазмы РПК, с
32 недели	5,7	5,5	5,2	4,6	14	896

Продолжение Таблицы 48

33 недели 6 дней	5,6	5,3	4,7	4,4	13	935
34 недели 2 дня	5,3	5,1	4,6	4,2	13	1070
32 недели 5 дней	5,7	5,5	5,4	4,8	14	918
34 недель 6 дней	5,3	5,2	4,8	4,5	12	1011
30 недель 2 дня	5,8	5,8	5,5	5,1	15	607
32 недели 3 дня	5,6	5,4	5,0	4,7	13	867
34 недель 6 дней	5,5	5,2	4,7	4,5	12	1150
35 недель 2 дня	5,2	4,7	4,4	4,3	12	1217
33 недели 1 день	5,6	5,3	5,0	4,8	13	993
31 неделя 6 дней	5,8	5,6	5,5	5,0	14	782
35 недель 3 дня	5,1	4,7	4,5	4,1	13	1239
33 недели 4 дня	5,5	5,3	5,0	4,5	13	927
36 недель 6 дней	5,0	4,7	4,5	4,0	12	1679
36 недель 4 дня	5,2	4,9	4,6	4,1	12	1524
36 недель 5 дней	5	4,6	4,1	3,8	12	1446
37 недель 5 дней	2,7	2,5	2,3	2,3	10	1805
37 недель	5,1	4,7	4,2	3,9	12	1712
37 недель 3 дня	3,1	2,8	2,6	2,2	10	1756
38 недель	нет	нет	нет	нет	нет	1903
37 недель 6 дней	нет	нет	нет	нет	нет	1852
37 недель 4 дня	2,9	2,6	2,4	2,3	9	1709
38 недель 1 день	нет	нет	нет	нет	нет	2136
38 недель 2 дня	нет	нет	нет	нет	нет	1998
37 недель	3,6	3,4	3,0	2,9	10	1654
37 недель 6 дней	нет	нет	нет	нет	нет	1887

Продолжение Таблицы 48

37 недель 2 дня	2,8	2,7	2,5	2,1	9	1691
38 недель 1 день	нет	нет	нет	нет	нет	2193
37 недель 5 дней	2,3	2,0	1,8	1,7	9	1983
37 недель 1 день	3,3	3,1	2,6	2,5	10	1774
37 недель 3 дня	2,4	2,0	1,9	1,6	8	1863

На Рисунке 29 представлены изменения величины протеинурии у пациенток с тяжелой ПЭ в зависимости от отсечной точки АОЕ плазмы РПК (1500 с): максимальный уровень белка в моче наблюдался до оперативного родоразрешения, а к 5-ым суткам данный показатель постепенно снижался.

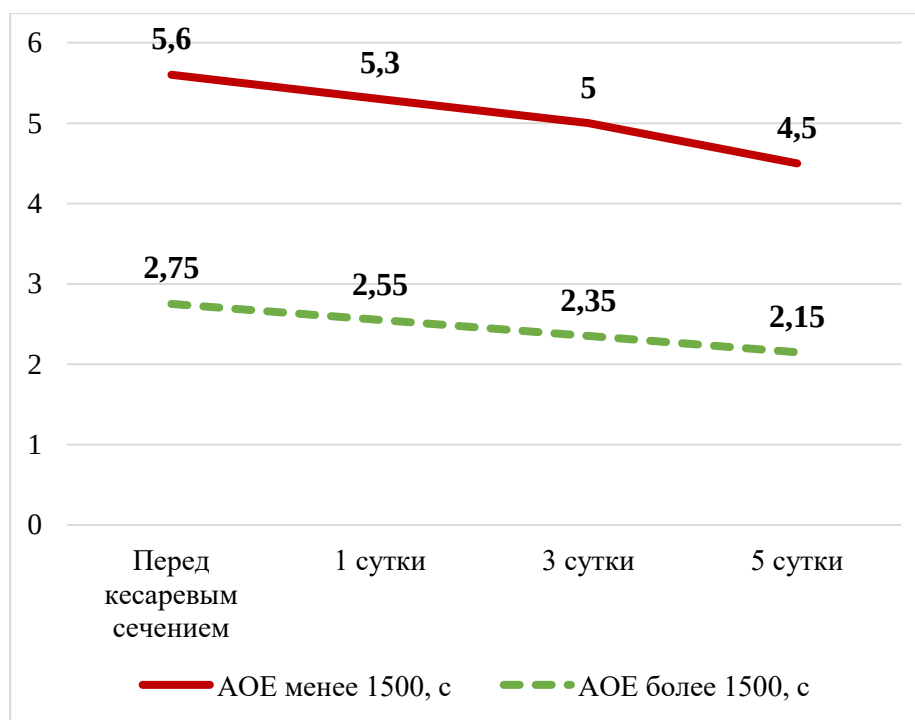


Рисунок 29 – Сравнение изменений уровней протеинурии (медиан, г/л) у пациенток с тяжелой ПЭ в зависимости от уровня АОЕ плазмы РПК (с)

При сравнении значений протеинурии у пациенток с тяжелой ПЭ до операции и после (на 1-е, 3-и, 5-е сутки) были выявлены достоверные отличия ($p < 0,001$) во всех случаях.

Кроме того, по результатам корреляционного анализа (Таблица 49) обнаружены значимые сильные отрицательные связи (от -0,99 до -0,7) между значениями АОЕ плазмы РПК и уровнем белка в моче. То есть чем выше была степень протеинурии, тем ниже было значение АОЕ плазмы РПК и выше уровень ОС.

Таблица 49 – Сравнение силы и достоверности корреляционных связей между АОЕ плазмы РПК и величины уровней протеинурии у пациенток с тяжелой ПЭ

	Белок в моче до КС, г		Белок в моче после КС (1 сут), г		Белок в моче после КС (3 сут), г		Белок в моче после КС (5 сут), г	
АОЕ плазмы РПК	r	p	r^1	p^1	r^2	p^2	r^3	p^3
	-0,857	< 0,001	-0,876	< 0,001	-0,885	< 0,001	-0,886	< 0,001

Примечание: r – коэффициент корреляции Пирсона, p – достоверность корреляционных связей

Таким образом, учитывая обратную зависимость высоких цифр АД, массивную протеинурию со снижением уровней АОЕ плазмы РПК (менее 1500 с) у пациенток с ПЭ, высокий уровень окислительного стресса можно считать предиктором тяжелого течения преэклампсии.

Сравнительный и корреляционный анализ изменений индивидуальных показателей и АОЕ плазмы ретроплацентарной крови у новорожденных от матерей с тяжелой преэклампсией

Выявленные умеренные положительные связи между массой новорожденных и АОЕ плазмы ПК и РПК при ПЭ ($r = 0,446$ в ПК и $r = 0,303$ в РПК) были недостоверными ($p = 0,073$ в ПК и $p = 0,238$ в РПК). Чем выше был уровень АОЕ плазмы как ПК, так и в РПК, тем выше была масса новорожденного и, как следствие, ниже был уровень ОС при преэклампсии и наоборот, чем ниже была масса новорожденного, тем выше был уровень ОС, так как значения АОЕ плазмы ПК и РПК были ниже. Несмотря на это, мы решили проанализировать взаимосвязь индивидуальных показателей массы тела новорожденных (от пациенток с тяжелой ПЭ), наличия/отсутствия ИВЛ и уровней АОЕ плазмы РПК.

При анализе Таблицы 50 мы еще раз убедились в наличии прямой зависимости массы тела новорожденных при рождении и уровня окислительного стресса: чем выше была масса новорожденного при рождении, тем выше были значения АОЕ плазмы РПК и ниже уровень ОС. Данная тенденция сохраняется при оценке таких индивидуальных показателей, как начало прибавки массы тела (сутки) и использование ИВЛ.

Таблица 50 – Индивидуальные показатели новорожденных (от пациенток с тяжелой ПЭ) и АОЕ плазмы РПК

Срок беременности при рождении	Масса тела при рождении, г	Начало прибавки массы тела (сутки)	Масса тела при выписке, г	ИВЛ	Снят с ИВЛ (сутки)	АОЕ плазмы РПК, с
32 недели	1480	7	1660	да	2	896
33 недели 6 дней	1560	6	1740	да	2	935
34 недели 2 дня	1790	6	1975	да	2	1070
32 недели 5 дней	1640	6	1800	да	2	918
34 недель 6 дней	1720	6	1920	да	1	1011
30 недель 2 дня	1200	7	1360	да	3	607
32 недели 3 дня	1557	7	1725	да	2	867
34 недель 6 дней	1955	6	2180	да	2	1150
35 недель 2 дня	1860	5	2270	да	1	1217
33 недели 1 день	1660	6	1850	да	2	993
31 неделя 6 дней	1310	7	1480	да	3	782
35 недель 3 дня	1800	5	1990	да	2	1239
33 недели 4 дня	1650	6	1845	да	2	927
36 недель 6 дней	2050	5	2305	нет	нет	1679

Продолжение Таблицы 50

36 недель 4 дня	2000	5	2279	нет	нет	1524
36 недель 5 дней	2110	5	2388	нет	нет	1446
37 недель 5 дней	2385	4	2700	нет	нет	1805
37 недель	2105	5	2690	нет	нет	1712
37 недель 3 дня	2007	4	2320	нет	нет	1756
38 недель	2150	4	2460	нет	нет	1903
37 недель 6 дней	2415	4	2707	нет	нет	1852
37 недель 4 дня	2308	4	2610	нет	нет	1709
38 недель 1 день	2340	4	2670	нет	нет	2136
38 недель 2 дня	2408	3	2750	нет	нет	1998
37 недель	2102	5	2400	нет	нет	1654
37 недель 6 дней	2285	4	2590	нет	нет	1887
37 недель 2 дня	2333	4	2640	нет	нет	1691
38 недель 1 день	2190	4	2515	нет	нет	2193
37 недель 5 дней	2205	4	2518	нет	нет	1983
37 недель 1 день	2018	5	2320	нет	нет	1774
37 недель 3 дня	2225	4	2588	нет	нет	1863

Согласно Таблице 51, в подгруппе тяжелой ПЭ медиана АОЕ плазмы РПК было достоверно ($p < 0,001$) в 1,91 раз меньше у новорожденных на ИВЛ в отличие от тех детей, которым не потребовалась дополнительная респираторная поддержка (935 с против 1790 с соответственно), что говорит в пользу более высокого уровня ОС у первых. Также были получены достоверные различия ($p = 0,002$) при сравнении медиан времени начала прибавки массы тела новорожденных в указанной подгруппе (с 6 суток у новорожденных с ИВЛ и с 4 суток у новорожденных без ИВЛ).

По результатам корреляционного анализа (Таблица 51) были выявлены значимые сильные отрицательные связи (от -0,7 до -0,99) между уровнем АОЕ плазмы РПК и наличием/отсутствием ИВЛ у новорожденного ($r = -0,918$, $p < 0,001$), а также началом прибавки массы тела у новорожденного ($r = -0,930$, $p < 0,001$). То есть при наличии ИВЛ у новорожденного уровень АОЕ плазмы РПК был ниже, а уровень ОС выше и наоборот. Что касается времени начала прибавки массы тела новорожденного то, чем позже ребенок начинал прибавлять массу, тем выше было значение ОС и ниже значение АОЕ плазмы РПК.

Таким образом, можно сделать вывод, что окислительный стресс оказывает влияние не только на состояние матери, но и индивидуальные показатели новорожденных. Исходя из полученных результатов о влиянии величины АОЕ плазмы РПК на использование дополнительной респираторной поддержки у недоношенных детей и время начала прибавки массы тела, данный показатель можно использовать в качестве прогностического маркера использования ИВЛ и прибавки массы тела у новорожденных.

Таблица 51 – Взаимосвязь наличия/отсутствия ИВЛ у новорожденных от матерей с тяжелой ПЭ и величины АОЕ плазмы РПК с началом прибавки массы тела новорожденного

Показатель	Новорожденные с ИВЛ	Новорожденные без ИВЛ	$p^{1,2}$	r^1	p^3
АОЕ плазмы РПК при тяжелой ПЭ: медиана (Q1, Q3), с	935 (896, 1070)	1790 (1696, 1899)	$< 0,001^1$	-0,918	$< 0,001$
Начало прибавки массы тела новорожденного от матери с тяжелой ПЭ медиана (Q1, Q3), сутки	6 (6, 7)	4 (4, 5)	$0,002^2$	-0,930	$< 0,001$

Примечание: p^1 – критерий Манна-Уитни, p^2 – однофакторный дисперсионный анализ, r^1 – коэффициент корреляции Пирсона, p^3 – достоверность корреляционных связей

Полученные результаты были успешно применены в 4 случаях: нам удалось купировать симптомы тяжелой преэклампсии у женщин в послеродовом периоде

за счет корригирования антигипертензивной терапии на ранних этапах, а также дети этих пациенток были переведены на самостоятельное дыхание в течение суток.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Преэклампсия является одним из самых распространенных плацента-ассоциированных осложнений беременности и представляет собой одну из главных проблем современного акушерства. Кроме того, по последним отчетам ВОЗ основными причинами материнской смертности являются преэклампсия и эклампсия. Согласно статистике, гипертензивные расстройства при беременности наблюдаются примерно в 10% случаев во всем мире, а ПЭ является основной причиной материнской смертности в 14% наблюдений, а в 20–25% – перинатальной смертности. Поскольку одним из основных методов лечения уже развившейся ПЭ является оперативное родоразрешение (как правило преждевременное), то поиск ранних прогностических и диагностических маркеров, направленных на профилактику и предупреждение данного состояния, представляет особую ценность и значимость [36, 51, 83].

На самых ранних этапах беременности важное значение имеют процессы апоптоза, которые обеспечивают миграцию и инвазию трофобласта в спиральные артерии, что в дальнейшем будет способствовать формированию полноценного маточно-плацентарного-плодового кровотока. Апоптотические процессы тесно связаны с балансом между про- и антиоксидантами. Повышенные концентрации прооксидантов сопровождают развитие ОС, который вызывает повреждение белков, липидов, ДНК клетки, и запускает процессы апоптоза. В качестве патологического процесса рассматривается и противоположная ситуация: когда увеличенная выработка антиоксидантов препятствует развитию апоптоза, который имеет одно из решающих значений в полноценном формировании плацентарного кровообращения. Физиологическая беременность – это планомерная перестройка всех систем организма, в результате которой показатели продукции свободных радикалов и антиоксидантной защиты выходят на новый уровень, сохраняя про- и антиоксидантный гомеостаз. Нарушения баланса между про- и антиоксидантами могут приводить к развитию различных осложнений течения беременности: имеются данные о значительном повышении

уровней маркеров ОС у женщин с невынашиванием беременности, при преждевременных родах, при беременности, осложненной преэклампсией и задержкой роста плода [13].

Прямым доказательством повышенного уровня ОС при ПЭ служит накопление маркеров ОС в плаценте. Несмотря на это литературные данные о роли свободно-радикального дисбаланса в развитии ПЭ крайне противоречивы. В некоторых работах авторы указывают на увеличение маркеров ОС, в других исследованиях заявляется о повышении показателей антиоксидантной защиты; в некоторых – об их снижении; часть работ вообще заключают об отсутствии различий. Противоречивость литературных данных может быть обусловлена и тем, что большинство работ направлено на изучение системных изменений в крови беременных, которые не всегда отражают процессы, происходящие в спиральных артериях. Контакт материнской крови с сосудами терминальных ворсин плаценты происходит в межворсинчатом пространстве, куда кровь доставляется спиральными артериями. Очевидно, что ретроплацентарная кровь и является кровью межворсинчатого пространства, которая изливается в процессе отделения плаценты. Ретроплацентарная кровь является уникальным субстратом, легко доступным для исследования, который может нести важную информацию о состоянии маточно-плацентарного кровообращения и локальных процессах, происходящих на границе мать-плод [13].

Однако, несмотря на это в литературе имеются лишь единичные публикации по изучению особенностей ретроплацентарной крови, датированные 70-90-ми годами прошлого века. Основными направлениями исследований были: определение уровня HLA-антител, ФНО-альфа, интерлейкина-1 бета, плацентарных белков (человеческий плацентарный лактоген (hPL), плацентарный белок PP5, трофобластический бета-1-гликопротеин и тд) и др. Так, например, по данным Grudsinkas JG и др. уровни человеческого плацентарного лактогена и плацентарного белка PP5 были выше в РПК по сравнению с ПК. В тоже время, согласно Павленко А.Ф. и др., трофобластический гликопротеин (TSG-fs), выделенный из РПК, обладает такой же антигенной активностью, что и

трофобластический бета-1-гликопротеин. При этом в литературе отсутствуют данные, касающиеся особенностей гемостатических и биохимических показателей РПК [14].

В связи с этим, в нашем исследовании были изучены современные клинико-анамнестические особенности течения беременности у пациенток как с физиологической беременностью, так и с умеренной и тяжелой ПЭ. Кроме того, была разработана универсальная методика забора ретроплацентарной крови, которая позволила выполнить биохимический анализ крови в РПК в основной и контрольной группах с последующим сравнительным и корреляционным анализом двух видов крови (ПК и РПК), а с помощью программного обеспечения Bellview впервые были рассчитаны референсные интервалы биохимических показателей в РПК для физиологической беременности. Также методом подавления люминол-активированной хемилюминесценции была определена антиоксидантная емкость плазмы в ПК и РПК при ФБ и ПЭ.

Настоящее исследование было проведено в 3 этапа: клинический, лабораторный и статистический анализ.

На первом этапе (клинический), были сформированы основная группа, включающая пациенток, чья беременность осложнилась преэклампсией (62 человека) и контрольная группа, состоящая из женщин с физиологически протекающей беременностью (82 человека). Каждая из этих групп была дополнительно поделена на подгруппы. Группа ПЭ включала пациенток, чья беременность завершилась самопроизвольными родами на фоне умеренной ПЭ (подгруппа СР, умеренная ПЭ – 31 человек) и женщин, чья беременность завершилась оперативным родоразрешением в срочном порядке по поводу тяжелой ПЭ (подгруппа КС, тяжелая ПЭ – 31 человек). В контрольной группе в зависимости от вида родоразрешения были выделены две подгруппы: самопроизвольные роды (подгруппа СР – 48 человек) и плановое кесарево сечение (подгруппа КС – 34 человека). Далее были изучены и проанализированы клинико-анамнестические особенности каждой группы и выявлены традиционные факторы риска развития ПЭ, а также проведена оценка перинатальных исходов:

срок родов и способ родоразрешения (естественные роды/оперативное вмешательство, показания), состояние новорожденного сразу после рождения и через 5 минут после (рост, вес, оценка по шкале Апгар). Помимо всего вышеперечисленного первый этап включал в себя взятие проб ПК и РПК в раннем послеродовом периоде (сразу после отделения плаценты и выделения последа) из кубитальной вены и с материнской поверхности плаценты соответственно.

Второй этап (лабораторный) состоял из определения значений биохимических показателей (АЛТ, АСТ, ЛДГ, глюкоза, общий белок, альбумин, мочевины, мочевого кислоты, креатинина, общий и прямой билирубин) в сыворотке ПК и РПК в группах. Далее проводилось измерение антиоксидантной емкости в плазме ПК и РПК всех пациенток с помощью метода подавления люминол-активированной хемилюминесценции азоинициаторов.

На третьем этапе (статистический анализ), было выполнено сравнение полученных результатов, выявлены значимые корреляционные связи между биохимическими показателями и АОЕ плазмы в ПК и РПК, а также определены референсные интервалы биохимических показателей в РПК для физиологической беременности.

Наконец, по результатам всех трех этапов были сформулированы выводы и практические рекомендации.

Существует множество факторов риска, связанных с преэклампсией, но по отдельности ни один из них не имеет большой силы для прогнозирования риска ПЭ, и даже в комбинации их прогностическая сила слаба [55]. Тем не менее в рамках клинического (первого) этапа каждая группа была подробно охарактеризована, а также была дана оценка традиционным факторам риска ПЭ.

Средний возраст пациенток на момент родов в контрольной группе составил $30,78 \pm 5,26$ (медиана – 31) лет и $30,06 \pm 5,82$ (медиана – 28,5) лет – в основной. При этом количество пациенток старше 35 лет было практически одинаково в обеих группах: 17% против 16% в основной и контрольной группах соответственно. Однако, в основной группе ПЭ наблюдалась в 63% случаев у

пациенток до 30 лет (возрастная группа 21-25 лет – 20%, возрастная группа 26-30 лет – 43%).

Несмотря на то, что в нашем исследовании возраст старше 35 лет не являлся фактором риска развития ПЭ, что не соответствует современным представлениям [36, 51, 83], можно сделать вывод о том, что особого внимания заслуживают не только пациентки позднего репродуктивного возраста, но и более молодые женщины.

При сравнении групп по ИМТ до беременности были получены достоверные различия. Данный показатель был выше у пациенток из группы ПЭ, чем в группе ФБ ($29,21 \pm 3,97$ кг/м² против $26,35 \pm 3,27$ кг/м²), что согласуется с представлениями о факторах риска развития ПЭ [36, 83]. Поскольку все средние значения ИМТ пациенток до беременности как в группах были выше нормы, полученные результаты лишний раз демонстрируют значимость борьбы с одной из главных эпидемий 21 века – избыточный вес и ожирение.

Известно, что наличие экстрагенитальной патологии также является одним из факторов риска развития ПЭ [8, 36, 45, 55, 83]. Многие из этих факторов риска могут быть выявлены еще на этапе предгравидарной подготовки, что позволяет скорректировать риск последующего развития преэклампсии [55]. Наличие тяжелой соматической патологии было критерием исключения в нашем исследовании, однако были выявлены различия по частоте различной соматической патологии в основной и контрольных группах.

В группе ПЭ наблюдалась более высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с группой ФБ (хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) – 11,3% против 0%, пролапс митрального клапана – 6,45% против 3,6%), что вполне соответствует общеизвестным фактам о том, что ХАГ (или гипертензия, диагностированная на сроке менее 20 недель беременности) связана с пятикратным увеличением риска развития ПЭ по сравнению с нормотензией. При этом, лечение даже легкой степени ХАГ антигипертензивными препаратами до или на ранних сроках беременности снижает риск развития преэклампсии на 18% [45, 51, 117].

Известно, что женщины с ПЭ в три раза чаще страдают хроническим заболеванием почек, чем население в целом, при этом есть некоторые доказательства того, что у женщин с данной патологией вероятность развития поздней ПЭ выше, чем ранней. Тяжесть заболевания почек и степень протеинурии являются важными предикторами риска развития преэклампсии даже при отсутствии сопутствующей патологии, включая ХАГ [51, 103]. В нашем исследовании данная тенденция также прослеживалась: в основной группе чаще чем в контрольной встречались заболевания органов мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит – 6,45% против 0%).

Помимо всего вышеперечисленного в основной группе по сравнению с контрольной преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит – 8% против 3,6%), варикозная болезнь вен нижних конечностей (11,3% против 6%) и железодефицитная анемия легкой степени (24,2% против 14,6%).

Установлено, что преэклампсия на фоне железодефицитной анемии сопровождается достоверным повышением уровня провоспалительных цитокинов и белка острой фазы воспаления – лактоферрина на системном и, в большей степени, локальном уровнях в децидуальной оболочке плаценты при развитии преэклампсии на фоне анемии средней степени тяжести. Полученные данные помимо всего прочего подтверждают участие иммунной системы в патогенезе преэклампсии, одним из пусковых механизмов которой является иммунный дисбаланс, вызванный железодефицитной анемией [7], именно поэтому любой сопутствующей соматической патологии при беременности следует уделять особое внимание.

Известно, что любое повреждение эндометрия может в будущем негативно повлиять на взаимоотношения «эмбрион – эндометрий» и повлечь за собой такие проблемы, как маточное бесплодие либо потерю беременности [24].

В нашем исследовании у подавляющего числа пациенток с ПЭ в анамнезе имелись различные гинекологические заболевания, требующие оперативного вмешательства, в отличие от группы ФБ (37% против 13,4% соответственно).

Стоит отметить, что частота бесплодия также была выше в основной группе (14,5%) по сравнению с контрольной (8,53%), а частота выскабливаний матки и, как следствие, травматизация эндометрия встречались чаще у пациенток с преэклампсией. До наступления настоящей беременности кюретаж был выполнен в 30,6% случаев в группе ПЭ и в 13,4% случаев у пациенток с физиологической беременностью. При этом основной причиной внутриматочных вмешательств при ПЭ были патология эндометрия и самопроизвольное прерывание беременности на сроке до 22 недель, а в контрольной – искусственные аборты.

Поскольку паритет является одним из факторов риска развития преэклампсии [8, 45, 51, 55, 83], данный показатель также учитывался нами при сборе анамнеза и дальнейшем анализе. Количество первородящих пациенток в основной группе было достоверно выше по сравнению с ФБ (56,4% против 37,8%), а риск развития ПЭ в нашем исследовании был в 1,5 раза выше у первородящих пациенток по сравнению с повторнородящими, но полученные различия были недостоверными. Однако стоит отметить, что в отличие от основной группы в анамнезе пациенток с физиологической беременностью не наблюдались плацента-ассоциированные осложнения (ПОНРП, ЗРП, умеренная и тяжелая ПЭ), а все предыдущие роды были своевременными и закончились рождением живых и доношенных детей.

Все женщины с преэклампсией подвержены риску быстрого прогрессирования и тяжелого течения заболевания независимо от времени начала [51]. Именно поэтому правильно собранный анамнез и своевременная диагностика – 90% успеха. Как уже неоднократно упоминалось ранее, для классической формы преэклампсии характерна триада симптомов: АГ, протеинурия и отеки, явные или скрытые. Для тяжелой ПЭ характерно также наличие дополнительных параметров, свидетельствующих о присоединении полиорганной недостаточности [16].

После анализа исходных цифр артериального давления (до беременности) в нашем исследовании при сравнении пациенток из подгрупп с умеренной и тяжелой ПЭ были выявлены достоверные отличия. У 70,9 % пациенток с

умеренной ПЭ было выявлено статистически значимое повышение САД на 30-35 мм рт.ст., а у 29,1% – на 25 мм рт.ст по сравнению с пациентками из подгруппы СР (группа ФБ). Повышение ДАД у всех пациенток в данной подгруппе достоверно не превышало 20 мм рт.ст по сравнению с СР (группа ФБ). При тяжелой ПЭ наблюдалось достоверно значимое повышение САД не менее чем на 60 мм рт.ст. и повышение ДАД не менее чем на 30 мм рт.ст по сравнению с пациентками из подгруппы КС (группа ФБ).

Выделение двух степеней преэклампсии, умеренной и тяжелой, при беременности имеет принципиальное значение для оценки прогноза, выбора тактики ведения, лечения и родовспоможения. Уровень САД ≥ 160 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт. ст. при тяжелой ПЭ ассоциируется с высоким риском развития инсульта [16].

При анализе второго критерия преэклампсии – протеинурии, она была выявлена у подавляющего числа пациенток основной группы (62%). В подгруппе умеренной ПЭ у в 77,4% случаев наблюдалась только умеренная протеинурия, а у пациенток с тяжелой ПЭ помимо умеренной протеинурии (25,8%), в 54,8% случаев была массивная протеинурия.

Несмотря на тот факт, что отеки по-прежнему не являются обязательным диагностическим критерием ПЭ [16], в 27,4% наблюдений у основной групп пациенток были выявлены генерализованные отеки и впоследствии у них развилась тяжелая преэклампсия. Поэтому мы считаем, что данный критерий необходимо учитывать при постановке данного диагноза.

Также учитывая большое количество атипичных форм течения ПЭ (отсутствие артериальной гипертензии и протеинурии) [100, 111] и частое наличие дополнительных симптомов: неврологических (головная боль, наличие «мушек» перед глазами), диспепсических (тошнота, рвота), лабораторных (тромбоцитопения, повышенный уровень печеночных ферментов) и др., мы еще раз хотели бы подчеркнуть необходимость тщательного сбора анамнеза у беременных при постановке на учет в женской консультации и мониторингования их состояния в дальнейшем.

Помимо вышеперечисленного, при сравнительном анализе течения настоящей беременности у пациенток основной группы в отличие от контрольной была выявлена угроза прерывания беременности на сроке до 22 недель, в пяти случаях из которых пациентки были госпитализированы в стационар.

Согласно литературным данным, ПЭ является одним из факторов риска преждевременных родов [8, 45, 51, 55, 83]. Примечательно, что среди пациенток основной группы в нашем исследовании в 25,8% случаев беременность закончилась преждевременными оперативными родами на сроках $30^2 - 36^6$ недель. Все случаи ПР наблюдались у пациенток с тяжелой ПЭ. В контрольной группе роды у всех пациенток произошли в срок. Исходя из того, что все преждевременные роды в нашем исследовании были индуцированными (по показаниям со стороны матери и плода), в раннем неонатальном периоде 20,9% новорожденных были переведены в отделение интенсивной терапии и реанимации с последующим вторым этапом выхаживания.

Несмотря на то, что основные исследования посвящены изучению преэклампсии во время беременности и родов, в литературе имеются данные об акушерско-гинекологических послеродовых рисках преэклампсии как для женщины, так и для ребенка [1, 5, 6, 25]. Результаты индивидуального анализа изменений артериального давления и уровней протеинурии на 1-е, 3-и, 5-е сутки у женщин с тяжелой преэклампсией, а также их детей лишний раз наглядно продемонстрировали, что такие пациенты заслуживают тщательного мониторингирования состояния не только во время течения беременности и родов, но и в послеродовом и неонатальных периодах. Максимальное снижение показателей САД, ДАД и протеинурии наблюдалось на 5 сутки после кесарева сечения ($159 \pm 11,7$ мм.рт.ст., $92,5 \pm 3,98$ мм.рт.ст., $3 \pm 1,80$ г/л соответственно). Что касается новорожденных, то время начала прибавки массы тела детей от матерей с тяжелой преэклампсией наблюдалось на 4-е – 6-е сутки, в то время как у остальных детей – на 2-е сутки.

Таким образом, по результатам клинической характеристики групп пациенток было выявлено полное соответствие критериям включения и

исключения в нашем исследовании. Кроме того, была продемонстрирована значимость большинства общеизвестных факторов риска развития ПЭ, а также ее симптомов.

В качестве материала для проведения биохимического анализа крови и определения уровня окислительного стресса в нашем исследовании использовались периферическая и ретроплацентарная кровь, взятая у женщин в раннем послеродовом периоде, после отделения плаценты и выделения последа. Как уже неоднократно упоминалось выше, методики взятия проб ретроплацентарной крови на данный момент не существует. Именно поэтому нами была разработана специальная методика, являющаяся универсальной, что позволяет получать материал для исследований независимо от способа родоразрешения женщины: самопроизвольные роды или кесарево сечение.

На втором этапе нашей работы по завершении биохимического исследования сывороток ПК и РПК, а также определения АОЕ их плазмы были получены интересные и значимые результаты.

При анализе каждого биохимического показателя в ПК и РПК по отдельности в группах были выявлены следующие различия. Значения величин таких показателей, как АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина и мочевого вещества у пациенток с ПЭ в ПК были достоверно выше, а альбумина – ниже по сравнению с группой ФБ. Уровни ЛДГ, общего белка, а также общего и прямого билирубина с глюкозой в ПК значимо не различались, однако значения показателей ЛДГ и общего белка в отличие от общего и прямого билирубина, глюкозы были больше при беременности, осложненной ПЭ.

Похожая картина наблюдалась при разделении пациенток на группы в зависимости от вида родоразрешения в ПК. В группе КС медианы АЛТ и мочевины были достоверно выше по сравнению с группой СР, а медианы общего белка и альбумина наоборот – ниже. Медианы АСТ, ЛДГ, креатинина, общего и прямого билирубина, глюкозы и мочевого вещества не имели значимых различий при сравнении групп КС и СР.

Почти все изученные в нашем исследовании биохимические показатели в ПК (кроме общего белка), отражающего прежде всего функцию печени и почек, значительно различались в основной и контрольной группах. Данные закономерности можно объяснить особенностями клинической картины и патогенеза ПЭ (повышение АД, протеинурия, отеки, печеночная и почечная недостаточность и др.), а также интенсивностью механической работой матки (в процессе самопроизвольных родов) и с хирургическим рассечением матки (кесарево сечение) [14].

При анализе медиан биохимических показателей в РПК, достоверные различия при ПЭ были только по уровню мочевой кислоты (372 (344; 481) мкмоль/л против 283 (227; 297) мкмоль/л). По всем остальным значениям медиан биохимических показателя в РПК в группах ФБ и ПЭ достоверно не различались. Однако уровни АЛТ, АСТ, ЛДГ, мочевины, креатинина, общего и прямого билирубина были выше, а общего белка, альбумина и глюкозы – ниже в группе ПЭ.

При сравнении медиан биохимических показателей в РПК в зависимости от вида родоразрешения, обращали на себя внимания достоверно высокие значения АЛТ, АСТ, ЛДГ и прямого билирубина и низкие значения креатинина и глюкозы при КС. Остальные показатели достоверно не различались в этих двух группах, однако значения медиан альбумина и общего билирубина были выше, а мочевой кислоты соответственно – ниже. При этом медиана мочевины была одинакова как при СР, так и при КС.

Данные, полученные по результатам биохимического анализа в РПК, также вполне объяснимы особенностями патогенеза ПЭ и влиянием способа родоразрешения. Однако, отдельного внимания заслуживает мочевая кислота, которая является естественным антиоксидантом. Как известно, уровень ОС при ПЭ значительно выше по сравнению с ФБ, поэтому полученные достоверные различия при сравнении данного показателя в основной и контрольных группах в ПК и РПК по отдельности вполне закономерны.

Проблема соотношения системного и локального метаболизма является актуальной, но практически не изученной. Гипотеза о том, что биохимический состав питающей орган крови «подстраивается» под метаболические потребности этого органа, является очевидной. Можно условно назвать эти зоны «метаболическими циркуляционными компартментами» (в отличие от классического понимания компартментов крови: плазмы, эритроцитов, лейкоцитов и т.д.). Наличие «барьера» или «фильтра» (например, в виде печени) определяет отличие его биохимического профиля от биохимического профиля венозной крови, являющейся предметом анализа в клинической лабораторной диагностике. В качестве примера можно привести исследования циркулирующего микробиома в крови воротной вены, крови на выходе из печени, центральной и периферической венозной крови, в котором авторы продемонстрировали различный микробиом в различных циркулирующих компартментах [14]. Другими словами, ретроплацентарная кровь, непосредственно омывающая ворсины хориона, может содержать не только больше информации о состоянии плода, но также иметь специфические белки, продуцируемые плацентой, которые не попадают в системный кровоток и, как следствие, не дают полной картины.

Ферменты АЛТ и АСТ являются неспецифичными. АЛТ может повышаться при миокардитах, мышечных дистрофиях, панкреатите и некоторых паразитарных заболеваниях. Ее уровень зависит не только от состояния внутренних органов и систем организма человека; большое значение имеют: индекс массы тела человека, уровень физической нагрузки, которую выполняет человек. Повышение АСТ может быть связано как с патологическими состояниями организма человека (острый или хронический гепатит, инфекционный мононуклеоз, мышечная дистрофия), так и с типом телосложения, уровнем физической подготовки, наличием или отсутствием вредных привычек. Обращает на себя внимание тот факт, что уровень АСТ в РПК в несколько раз превосходит таковой в ПК в группах ФБ и ПЭ, что может отражать особенности непосредственно ретроплацентарного метаболизма вследствие меньшей специфичности АСТ для поражения печени [14].

ЛДГ является ферментом тканевой деградации, поэтому его повышенный уровень в РПК (значительно выходящий за референсные интервалы) может быть связан с отделением плаценты во время родов. Обычно уровень ЛДГ повышается через 24-72 ч после инфаркта миокарда, достигая своего пика на 3-4-е сутки. Активность ЛДГ остается повышенной на протяжении 8-14 дней, являясь тем самым поздним маркером инфаркта миокарда. Согласно А. Farhana и др., на концентрацию ЛДГ в сыворотке крови также влияет гемолиз эритроцитов, поскольку эритроциты содержат собственный белок ЛДГ. Кроме того, в исследовании М. Kasraeian было доказано, что уровни АЛТ, мочевой кислоты и ЛДГ могут служить для идентификации и градации степени тяжести преэклампсии. Уровень ЛДГ обладает самой высокой чувствительностью и умеренной специфичностью при ПЭ [14].

Повышение уровней АЛТ, АСТ и ЛДГ в РПК, как уже говорилось выше, возможно связано с интенсивной механической работой матки из-за различных способов отделения плаценты: естественное постепенное – при самопроизвольных родах и насильственное одномоментное – при кесаревом сечении [14].

Более низкий уровень общего белка и альбумина в РПК может быть связан с увеличением объема циркулирующей крови и затрат на построения тканей плода, а также с токсикозом беременных, заболеваниями кишечника, печени, поджелудочной железы. Кроме того, более высокий уровень белка может свидетельствовать об острой или хронической инфекции, которая оказывает пагубное влияние как на мать, так и на ребенка [14].

Как известно, билирубин обладает способностью связываться с белками и защищать их от окисления, обладая антиоксидантными свойствами. Следовательно, можно предположить, что выявленные различные уровни билирубина в РПК и ПК, связаны с его расходом на антиоксидантную активность для предотвращения патологических процессов в плаценте в большей степени в РПК [14].

Повышение уровней мочевины и креатинина в РПК может быть связано с активным метаболизмом белков в плаценте и является общепринятым критерием

нарушения функции почек. А в исследовании F. Wang et al. идиопатическое повышение уровня данных показателей у беременных женщин без сопутствующей патологии прогнозировало развитие артериальной гипертензии после родов [14].

Более высокий уровень глюкозы в ПК по сравнению с РПК можно объяснить повышенной способностью плаценты поглощать глюкозу, а также значительным потреблением глюкозы плодом и интенсивностью данных процессов [14].

Согласно представленным выше результатам нашего исследования, можно сделать вывод, что РПК действительно отличается от ПК и, как следствие, референсные интервалы, которые используются для оценки биохимических показателей в ПК в норме не подходят для оценки этих же показателей в РПК. Именно поэтому мы выполнили расчет референсных значений биохимических показателей в РПК для физиологической беременности. При сопоставлении полученных данных с уже известными интервалами в ПК были выявлены существенные отличия, лишний раз доказывающие уникальность ретроплацентарной крови.

Таким образом, по результатам проведенных биохимических исследований можно сделать вывод о том, что РПК значимо отличается от ПК и требует дальнейшего изучения, так как может дать информацию о патогенезе нарушений состояния плода и методах их профилактики при последующих беременностях.

Как уже говорилось ранее, в организме беременной женщины плацента, клетки которой богаты митохондриями, является одним из основных источников АФК, приводящих в больших концентрациях к развитию окислительного стресса [10, 88]. Поэтому митохондриальная дисфункция рассматривается как один из ранних aberrантных процессов во время беременности, который приводит к аномальной плацентации и последующему развитию окислительного стресса и преэклампсии. С течением беременности продукция АФК увеличивается, однако повышается и антиоксидантная емкость плазмы крови, что в итоге поддерживает

равновесие окислительно-восстановительных реакций на протяжении беременности [26, 88].

В нашем исследовании при анализе медиан АОЕ плазмы между ПК и РПК в группе ФБ, как и в группе ПЭ были выявлены достоверные различия: у пациенток основной группы уровень АОЕ был выше в РПК в 1,35 раз, а у женщин в контрольной группе – выше в РПК в 1,76 раз, чем в ПК. Однако при сравнении медиан АОЕ плазмы только в ПК при ФБ и ПЭ и только в РПК различия были недостоверными, но при этом уровень АОЕ был выше в ПК и РПК у пациенток, чья беременность осложнилась преэклампсией, что соответствует общеизвестным фактам [13, 26].

При этом по результатам сравнения медиан АОЕ плазмы в периферической крови у пациенток с умеренной и тяжелой ПЭ были выявлены достоверные отличия: при умеренной ПЭ уровень АОЕ плазмы в ПК был выше в 2,29 раз, чем при тяжелой ПЭ. В ретроплацентарной крови прослеживалась та же закономерность: уровень АОЕ плазмы при умеренной ПЭ был выше в 1,64 раза по сравнению с тяжелой ПЭ. Повышение АОЕ плазмы в РПК при умеренной ПЭ свидетельствует о компенсаторной реакции организма, а ее снижение – свидетельство декомпенсации и развития окислительного стресса.

При сопоставлении медиан АОЕ плазмы между ПК и РПК в зависимости от вида родоразрешения было выявлено, что в группе СР ее уровень в РПК был статистически выше в 1,7 раз, а в группе КС – выше в 2,38 раз, чем в ПК. Кроме того, при сравнении значений медиан АОЕ плазмы только в ПК при СР и КС и только в РПК различия были достоверными, а уровень АОЕ плазмы был выше в ПК и РПК у пациенток, чья беременность завершилась самопроизвольными родами. Возможно, это связано с механизмами компенсации окислительного стресса при самопроизвольном родоразрешении.

С течением беременности соотношение про- и антиоксидантов меняется в пользу увеличения свободных радикалов, которые вырабатываются и, вследствие физиологического «старения» плаценты, могут рассматриваться как некий паракринный сигнал активации родовой деятельности. Мы не исключаем, что

повышенный уровень АОЕ плазмы в РПК может быть следствием инициации родов, а не только беременности, так как кровь у рожениц забиралась после родоразрешения [13].

По результатам сравнительного анализа мы убедились, что независимо от наличия плацента-ассоциированных заболеваний и способа родоразрешения дисбаланс между про- и антиоксидантами наиболее выражен на границе системы мать–плацента–плод. Таким образом, дальнейшие исследования РПК могут дать более полные представления о патогенетических механизмах данного процесса, так как именно РПК обеспечивает баланс про- и антиоксидантов на границе системы мать–плацента–плод [13].

В ходе третьего этапа, при оценке силы корреляционных связей между ПК и РПК у биохимических показателей и АОЕ плазмы в группах ФБ и ПЭ у большинства пациенток были выявлены значимые связи достаточной силы. Однако, при сравнении достоверности корреляционных связей между группами ФБ и ПЭ различия были достоверны только по АЛТ и общему белку.

Таким образом, ввиду наличия значимых корреляционных связей достаточной силы как в ПК, так и в РПК можно сделать вывод о наличии схожих механизмов регуляции уровня биохимических показателей и АОЕ плазмы в обоих жидкостях.

В ряде работ исследовалось взаимосвязь повышенного уровня желчных кислот (ЖК), печеночных ферментов (АЛТ, АСТ и ЩФ) в материнской сыворотке крови и низкой массы новорожденных. Повышение уровня трансаминаз является одним из лабораторных признаков повреждения гепатоцитов и гепатоцеллюлярной недостаточности. Более того, у беременных с внутрипеченочным холестазом повышение АЛТ и АСТ может предшествовать подъему уровня желчных кислот, которые в свою очередь при высоких концентрациях в крови матери легко попадают в кровь плода. В подобных ситуациях нередки случаи развития респираторного дистресс-синдрома новорожденных [48, 113].

Согласно полученным нами результатам, уровни АЛТ и АСТ в ПК имели существенное и достоверное влияние на массу новорожденных при преэклампсии и оперативном родоразрешении: чем выше были их значения в ПК при указанных состояниях, тем ниже была масса новорожденного и наоборот. Подобная тенденция (по принципу отрицательной обратной связи) прослеживалась в РПК для АЛТ при ПЭ. Кроме того, стоит отметить, что по результатам сравнений не было выявлено влияния уровня окислительного стресса на массу новорожденных в ПК и РПК при ФБ и ПЭ.

Печеночная недостаточность, нередко развивающаяся на фоне тяжелой ПЭ, приводит к нарушению метаболизма ЖК, которые в свою очередь при повышенном количестве могут нарушать целостность клеточных мембран, разрушая липидные компоненты, и способствовать клеточному апоптозу [113]. Более того, в ряде исследований было показано, что накопление гидрофобных желчных кислот вызывает окислительное повреждение клеток и митохондриальную дисфункцию у грызунов с внутрипеченочным холестазом [99, 132]. Также токсичные желчные кислоты могут влиять на ремоделирование сосудов, приводящее к нарушению инвазии трофобласта в спиральные артерии, способствуя тем самым развитию таких плацента-ассоциированных осложнений беременности, как ПЭ и ЗРП.

Таким образом, результаты приведенных выше исследований вполне объясняют, почему при физиологической беременности корреляционные связи между массой новорожденных и всеми биохимическими показателями были слабыми и в большинстве случаев недостоверными, а при преэклампсии для ряда показателей наоборот – умеренными и значимыми. Кроме того, обращает на себя внимание преимущественный характер связей – отрицательный, а также близкие по цифровому значению связи в ПК и РПК.

В последних исследованиях послеродовую преэклампсию рассматривают как самостоятельное и не до конца изученное патологическое состояние. По некоторым данным женщины с преэклампсией, возникшей при беременности и в послеродовом периоде, значительно различаются по профилю, симптомам,

лабораторным маркерам и исходам беременности [1, 5, 6, 25, 127]. Согласно полученным результатам в нашем исследовании при преэклампсии уровень окислительного стресса был ниже, чем при физиологической беременности, то есть уровень окислительного стресса в РПК, а именно антиоксидантную емкость ее плазмы вполне можно использовать в качестве лабораторного маркера, который поможет прогнозировать течение послеродового и неонатального периодов.

Таким образом, отсечная точка АОЕ плазмы ретроплацентарной крови (1500 с), выбранная нами по результатам индивидуального анализа изменений показателей артериального давления и протеинурии, позволяет разделить течение преэклампсии в послеродовом периоде на более и менее благоприятное, а также прогнозировать течение неонатального периода у детей от матерей с тяжелой преэклампсией (срок перевода новорожденных на самостоятельное дыхание, а также время начала прибавки массы тела).

ВЫВОДЫ

1. Разработана методика взятия проб ретроплацентарной крови при самопроизвольных родах и кесаревом сечении с материнской поверхности плаценты, исключающая смешивание с кровью матери (травма мягких родовых путей при самопроизвольных родах, рассечение тканей при кесаревом сечении) и кровью из сосудов пуповины.

2. Ретроплацентарная кровь имеет значимые отличия от периферической крови ($p < 0,05$) при физиологической беременности по всем биохимическим показателям: АЛТ, АСТ, ЛДГ, общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, общий и прямой билирубин, глюкоза, мочевая кислота. Определены референсные интервалы биохимических показателей ретроплацентарной крови при физиологической беременности, которые имеют значимые отличия от периферической крови по уровням АСТ, ЛДГ и креатинина. При преэклампсии уровни АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина в ретроплацентарной крови в 2,19; 1,37; 1,2; 1,14 раз соответственно были выше, а для альбумина в 1,12 раз достоверно ниже, чем в норме; уровень мочевой кислоты был выше в 1,39 раз в периферической крови и в 1,31 раз в ретроплацентарной крови, чем в норме ($p < 0,05$).

3. Уровень антиоксидантной емкости плазмы достоверно выше ($p < 0,05$) в ретроплацентарной крови, чем в периферической крови как при физиологической беременности – 774 (546; 1113) с и 1362 (1002; 1983) с, так и при преэклампсии – 1073 (492; 1440) с и 1454 (970; 2124) с. При тяжелой преэклампсии уровень антиоксидантной емкости плазмы был достоверно ниже ($p < 0,05$) как в периферической, так и в ретроплацентарной крови по сравнению с умеренной преэклампсией (599 (360; 1152) с против 1372 (893; 1687) с в периферической крови и 905 (783; 1187) с против 1492 (1267; 2124) с в ретроплацентарной крови).

4. Способ родоразрешения оказывает влияние на биохимические показатели и антиоксидантную емкость плазмы ретроплацентарной крови. При

кесаревом сечении уровни АЛТ, АСТ, ЛДГ и прямого билирубина в ретроплацентарной крови были достоверно выше ($p < 0,05$), чем при самопроизвольных родах в 1,2; 2,8; 1,4 и 1,3 раза соответственно, а уровни общего белка, креатинина и глюкозы в ретроплацентарной крови при самопроизвольных родах были выше, чем при кесаревом сечении в 1,1; 1,3 и 1,3 раз соответственно. Уровень антиоксидантной емкости плазмы в ретроплацентарной крови при самопроизвольных родах был достоверно выше ($p < 0,05$) в 1,6 раз по сравнению с кесаревым сечением.

5. При антиоксидантной емкости плазмы ретроплацентарной крови более 1500 с купирование симптомов тяжелой преэклампсии (уровень артериального давления, степень выраженности протеинурии) в послеродовом периоде происходило быстрее, чем при более низких значениях данного показателя. При высоких уровнях АОЕ плазмы РПК (более 1500 с) течение неонатального периода также было более благоприятным и характеризовалось более ранним переводом с искусственной вентиляции легких на самостоятельное дыхание и более ранним началом прибавки массы тела, чем при АОЕ плазмы РПК менее 1500 с.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанная методика получения и подготовки ретроплацентарной крови на преаналитическом этапе позволяет проводить исследования биохимических показателей и антиоксидантной емкости плазмы методом люминол-активированной хемилюминесценции.

2. Референсные интервалы биохимических показателей ретроплацентарной крови при физиологической беременности обладают рядом значимых особенностей по сравнению с периферической кровью, что обуславливает целесообразность использования этих показателей в том числе при плацента-ассоциированных осложнениях беременности.

3. Уровень антиоксидантной емкости плазмы РПК позволяет прогнозировать клиническое течение преэклампсии после родоразрешения: при значении АОЕ плазмы РПК выше 1500 с происходит более быстрое и значимое купирование симптомов тяжелой преэклампсии (систолического и диастолического артериального давления, протеинурии), чем при АОЕ плазмы РПК ниже 1500 с.

4. Уровни АЛТ, АСТ, мочевины в периферической крови, АЛТ в ретроплацентарной крови, АОЕ плазмы РПК коррелируют с массой новорожденного. При АОЕ плазмы РПК > 1500 с прибавка массы тела наблюдается с 4 суток, при более низких значениях АОЕ плазмы РПК – не ранее 6 суток жизни.

5. На основании уровня АОЕ плазмы РПК возможно прогнозирование течения раннего неонатального периода: сроки перевода с искусственной вентиляции легких на самостоятельное дыхание и начала прибавки массы тела.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АО – антиоксиданты
АОА – антиоксидантная активность
АОЕ – антиоксидантная емкость
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ВПР – врожденный порок развития
ГСД – гестационный сахарный диабет
ДАД – диастолическое артериальное давление
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
КС – кесарево сечение
КТГ – кардиотокография
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МА – маточная артерия
МК – мочева кислота
ОБ – общий белок
ОБл – общий билирубин
ОС – окислительный стресс
ПБл – прямой билирубин
ПИ – пульсационный индекс
ПК – периферическая кровь
ПЭ – преэклампсия
РОАГ – Российское общество акушеров-гинекологов
РПК – ретроплацентарная кровь
САД – систолическое артериальное давление
СЗРП – синдром задержки роста плода
СР – самопроизвольные роды

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФБ – физиологическая беременность

ХЛ – хемилюминесценция

чХГ – хорионический гонадотропин человека

Abs – absence (отсутствие)

AFP – alpha fetoprotein (альфетопротеин)

IMA – ischemia-modified albumin (ишемически модифицированный альбумин)

PAPP-A – pregnancy-associated plasma protein A (ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы)

PlGF – placental growth factor (плацентарный фактор роста)

SFLT-1 – soluble fms-like tyrosine kinase-1 (растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артериальная гипертензия у беременных. Клинические рекомендации / Минздрава России. – Москва, 2018.
2. Владимиров, Ю.А. Активированная хемилюминесценция и биолюминесценция как инструмент в медико-биологических исследованиях / Ю.А. Владимиров // Соросовский образовательный журнал. – 2001. – Т. 7, № 1. – С. 16-23.
3. Владимиров, Ю.А. Свечение, сопровождающее биохимические реакции / Ю.А. Владимиров // Соросовский образовательный журнал. – 1999. – № 6. – С. 25-32.
4. Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция / Ю.А. Владимиров, Е.В. Проскурнина // Успехи биологической химии. – 2009. – № 49. – С. 341-388.
5. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения) / Кол. авт.; Министерство здравоохранения РФ. – Москва, 2016. – 73 с.
6. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения) / Кол. авт.; Министерство здравоохранения РФ. – Москва, 2024.
7. Джаббарова, Ю.К. Значение цитокинов в патогенезе преэклампсии у беременных с железодефицитной анемией / Ю.К. Джаббарова, Ш.Т. Исмоилова, Д.А. Мусаходжаева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68, № 5. – С. 37-44.
8. Доброхотова, Ю.Э. Преэклампсия: от истории до сегодняшнего дня / Ю.Э. Доброхотова, Л.С. Джохадзе, П.А. Кузнецов [и др.] // Проблемы репродукции. – 2015. – Т. 21, № 5. – С. 120-126.
9. Золотухин, П.В. Интенсивность свободно-радикальных процессов в сыворотке крови беременных / П.В. Золотухин, А.А. Александрова, В.Н. Прокофьев // Физиология адаптации: материалы 2-й всероссийской научно-практической конференции. – Волгоград: Волгоградское научное издательство, 2010. – С. 204-207.
10. Золотухин, П.В. Окислительный стресс и беременность / П.В. Золотухин // Валеология. – 2010. – № 2. – С. 16-21.

11. Мирошина, Е.Д. Диагностика преэклампсии на современном этапе / Е.Д. Мирошина, Н.В. Тютюнник, Н.В. Храмченко [и др.] // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23, № 1. – С. 96-102.
12. Нормальная беременность. Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения РФ. – Москва, 2022.
13. Панина, О.Б. Антиоксидантный профиль ретроплацентарной крови при физиологической беременности и преэклампсии / О.Б. Панина, А.Н. Самусевич, Л.Н. Щербакова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 19-27.
14. Панина, О.Б. Изучение биохимических показателей ретроплацентарной крови и их значение в клинической медицине / О.Б. Панина, А.Н. Самусевич, Е.В. Проскурнина [и др.] // Технологии живых систем. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 60-69.
15. Покаленьева, М.Ш. Оксидативный статус плазмы крови при привычном невынашивании беременности / М.Ш. Покаленьева, А.М. Нестерова, Е.А. Соснова [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2017. – Т. 4, № 4. – С. 214-219.
16. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения РФ. – Москва, 2021. – 79 с.
17. Проскурнина, Е.В. Методы оценки свободнорадикального гомеостаза крови : автореферат дис. ... доктора медицинских наук : 14.03.10, 03.01.04 / Проскурнина Елена Васильевна; [Место защиты: Нац. мед. исслед. центр кардиологии]. – Москва, 2018. – 48 с.
18. Радзинский, В.Е. Акушерство. Учебник / В.Е. Радзинский, А.М. Фукс. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2016. – 1040 с.
19. Российский статистический ежегодник. 2023: Стат.сб. / Росстат. – Москва, 2023 – 701 с.
20. Сяндюкова, Е.Г. Динамика клинико-лабораторных показателей крови при беременности, не осложненной преэклампсией / Е.Г. Сяндюкова, Б.И. Медведев, С.Л. Сашенков [и др.] // Вестник ЮУрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2013. – Т. 13, № 1. – С. 84-89.
21. Ульянина, Е.В. Маркеры ангиогенеза и ультразвукового исследования в оценке степени тяжести синдрома задержки развития плода / Е.В. Ульянина, И.Ф. Фаткуллин, Г.Р. Хайруллина // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, № 5. – С. 79-82.
22. Холин, А.М. Скрининг ранней преэклампсии в I триместре беременности на основе комбинированной оценки материнского сывороточного

плацентарного фактора роста и доплерометрии маточных артерий / А.М. Холин, Т.Ю. Иванец, З.С. Ходжаева, А.И. Гус // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 5. – С. 42-48.

23. Худяков, А.Н. Роль нейтрофилов при физиологическом течении беременности, родов и ряде акушерских осложнений / А.Н. Худяков, О.Н. Соломина, С.В. Хлыбова [и др.] // *Вестник уральской медицинской академической науки*. – 2015. – № 4. – Р. 75-86.

24. Шестакова, И.Г. Деликатному эндометрию деликатный подход – Status praesens / И.Г. / Шестакова / *Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. – 2014. – № 4 (21). – С. 26-31.

25. Юсупова, З.С. Современные представления о преэклампсии – патогенез, диагностика, прогнозирование / З.С. Юсупова, В.А. Новикова, А.С. Оленев // *Практическая медицина*. – 2018. – Т. 16, № 6. – С. 45-51.

26. Afrose, D. The diagnostic potential of oxidative stress biomarkers for preeclampsia: systematic review and meta-analysis / D. Afrose, H. Chen, A. Ranashinghe [et al.] // *Biol Sex Differ*. – 2022. – Vol. 13(1). – P. 26.

27. Amber Erickson Gabbey and Rachel Nall. Uric Acid Test (Blood Analysis) // *Healthline*. – 2020. URL: <https://www.healthline.com/health/uric-acid-blood>. – Текст : электронный.

28. Andermann, A. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years / A. Andermann, I. Blancquaert, S. Beauchamp, V. Dery // *Bull. World Health Organ*. – 2008. – Vol. 86(4). – P. 317-319.

29. Aouache, R. Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases / R. Aouache, L. Biquard, D. Vaiman, F. Miralles // *Int. J. Mol. Sci*. – 2018. – Vol. 19(5). – P. 1496.

30. Aruoma, O.I. Assessment of potential prooxidant and antioxidant actions / O.I. Aruoma // *Journal of the American Oil Chemists' Society*. – 1996. – Vol. 73(12). – P. 172-204.

31. Bahinipati, J. Role of maternal serum ischemia modified albumin as a biochemical marker in preeclampsia / J. Bahinipati, P.C. Mohapatra, T. Pradhan // *Biomed Res*. – 2014. – Vol. 25(2). – P. 153-156.

32. Baborun, T. Free radicals and antioxidants in cardiovascular health and disease / T. Baborun, M.A. Soobrattee, V. Luximon-Ramma, O.I. Aruoma // *Internet J. Med. Update*. – 2006. – Vol. 1. – P. 1-17.

33. Bainbridge, S.A. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia / S.A. Bainbridge, J.M. Roberts // *Placenta*. – 2008. – Vol. 29. – P. 67-72.

34. Bambrana, V. Relationship between xanthine oxidase, ischemia modified albumin, nitric oxide with antioxidants in non pregnant, pre and post-delivery of

normal pregnant and preeclampsia / V. Bambrana, C.D. Dayanand, P. Kotur // *Indian J Clin Biochem.* – 2017. – Vol. 32(2). – P. 171-178.

35. Baumwell, S. Pre-eclampsia: clinical manifestations and molecular mechanisms / S. Baumwell, S.A. Karumanchi // *Nephron Clinical Practice.* – 2007. – Vol. 106(2). – P. 72-81.

36. Bokuda, K. Preeclampsia up to date-What's going on? / K. Bokuda, A. Ichihara // *Hypertens Res.* – 2023. – Vol. 46(8). – P. 1900-1907.

37. Braekke, K. Oxidative Stress and Antioxidant Status in Fetal Circulation in Preeclampsia / K. Braekke, N.K. Harsem, A.C. Staff // *Pediatric Research.* – 2006. – Vol. 60(5). – P. 560-564.

38. Burton, G.J. Oxidative stress / G.J. Burton, E. Jauniaux // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* – 2011. – Vol. 25. – P. 287-299.

39. Caitlyn Fitzpatrick. FDA Approval: New Gout Medication for High Uric Acid Levels // *HCPLive.* – 2015. – URL: <https://www.hcplive.com/view/fda-approval-new-gout-medication-for-high-uric-acid-levels>. – Текст : электронный.

40. Carreiras, M.M. Preeclampsia and calcium-ATPase activity of red cell ghosts from neonatal and maternal blood / M.M. Carreiras, T. Proverbio, F. Proverbio, R. Marín // *Hypertens Pregnancy.* – 2002. – Vol. 21(2). – P. 97-107.

41. Cerda, S. Influence of oxygen radical injury on DNA methylation / S. Cerda, S.A. Weitzman // *Mutation Research.* – 1997. – Vol. 386(2). – P. 141-152.

42. Chaemsaitong, P. First trimester preeclampsia screening and prediction / P. Chaemsaitong, D.S. Sahota, L.C. Poon // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2022. – Vol. 226(2). – P. 1071-1097.

43. Chatterjee, M. Biochemical and molecular evaluation of neutrophil NOS in spontaneously hypertensive rats / M. Chatterjee, R. Saluja, S. Kanneganti [et al.] // *Cell Mol. Biol.* – 2007. – Vol. 53. – P. 84-93.

44. Cindrova-Davies, T. Oxidative stress, gene expression, and protein changes induced in the human placenta during labor / T. Cindrova-Davies, H.W. Yung, J. Johns [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2007. – Vol. 171. – P. 1168-1179.

45. Conde-Agudelo, A. First- and second-trimester tests to predict stillbirth in unselected pregnant women: a systematic review and meta-analysis / A. Conde-Agudelo, S. Bird, S.H. Kennedy [et al.] // *BJOG.* – 2015. – Vol. 122(1). – P. 41-55.

46. Csorba, R. Correlation of rheological parameters in maternal and fetal blood at term / R. Csorba, A.A. Soliman, C. Wieg [et al.] // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* – 2015. – Vol. 28(8). – P. 969-976.

47. Cui, X. Relationship between free and total malondialdehyde, a well-established marker of oxidative stress, in various types of human biospecimens / X. Cui, J. Gong, H. Han [et al.] // *J Thorac Dis.* – 2018. – Vol. 10(5). – P. 3088-3197.

48. Cuma, T.A. The relationship of bile acid with biochemical tests in the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy / T.A. Cuma, S. Revan // *J Exp Clin Med.* – 2021. – Vol. 38(4). – P. 485-489.
49. Dai, Y. Gestational age-specific reference intervals for 15 biochemical measurands during normal pregnancy in China / Y. Dai, J. Liu, E. Yuan [et al.] // *Ann. Clin. Biochem.* – 2018. – Vol. 55(4). – P. 446-452.
50. Del Rio, D. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress / D. Del Rio, A.J. Stewart, N. Pellegrini // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* – 2005. – Vol. 15(4). – P. 316-328.
51. Dimitriadis, E. Pre-eclampsia / E. Dimitriadis, D.L. Rolnik, W. Zhou [et al.] // *Nat Rev Dis Primers.* – 2023. – Vol. 9. – P. 8.
52. Doğan, K. Ischemia-Modified Albumin (IMA): A Novel Marker for Preeclampsia Independent of Uterine Artery Notching Identified by Doppler Ultrasound / K. Doğan, H. Guraslan, A. Çankaya [et al.] // *Hypertens. Pregnancy.* – 2015. – Vol. 34(4). – P. 516-524.
53. Droge, W. Free radicals in the physiological control of cell function. Review / W. Droge // *Physiol. Rev.* – 2002. – Vol. 82. – P. 47-95.
54. Dufour, D.R. Alanine aminotransferase: Is it healthy to be “normal”? / D.R. Dufour // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 50(6). – P. 1699-1701.
55. Elawad, T. Risk factors for pre-eclampsia in clinical practice guidelines: Comparison with the evidence / T. Elawad, G. Scott, J.N. Bone [et al.] // *BJOG.* – 2024. – Vol. 131(1). – P. 46-62.
56. Erenler, A.K. Role of ischemia-modified albumin in clinical practice / A.K. Erenler, T. Yardan, C. Kati [et al.] // *LaboratoriumsMedizin.* – 2015. – Vol. 39(4). – P. 241-247.
57. Farhana, A. Biochemistry, Lactate Dehydrogenase (LDH) / A. Farhana, S.L. Lappin. – StatPearls, 2020.
58. Francenia Santos-Sánchez, N. Antioxidant Compounds and Their Antioxidant Mechanism / N. Francenia Santos-Sánchez, R. Salas-Coronado, C. Villanueva-Cañongo, B. Hernández-Carlos // *Antioxidants* / Shalaby E, editor. – 2019. – 418 p. – DOI: 10.5772/intechopen.85270.
59. Frei, B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins / B. Frei. – Linus Pauling Institute. Oregon State University, 1997.
60. Gordon, M.H. The mechanism of antioxidant action in vivo / M.H. Gordon // *Food Antioxidants* / B.J.F. Hudson (eds.). – London: Elsevier, 1990. – P. 1-18.
61. Govender, R. Biological variation of ischaemia-modified albumin in healthy subjects / R. Govender, J. De Greef, R. Delport [et al.] // *Cardiovasc J Afr.* – 2008. – Vol. 19(3). – P. 141-144.

62. Halliwell, B. Biochemistry of oxidative stress / B. Halliwell // *Biochem. Soc. Trans.* – 2007. – Vol. 35. – P. 1147-1150.
63. Halliwell, B. Free radicals in biology and medicine / B. Halliwell, J.M.C. Gutteridge. – 4th. – Oxford, UK: Clarendon Press, 2007.
64. Hitchler, M.J. An epigenetic perspective on the free radical theory of development / M.J. Hitchler, F.E. Domann // *Free Radical Biology and Medicine.* – 2007. – Vol. 43(7). – P. 1023-1036.
65. Hoffmann, R.G. Statistics in the Practice of Medicine / R.G. Hoffmann // *JAMA J. Am. Med. Assoc.* – 1963. – Vol. 185, № 11. – P. 864-873.
66. Hosten, A.O. Chapter 193: BUN and Creatinine / A.O. Hosten // Walker H.K., Hall W.D., Hurst J.W. (eds.) *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations.* – 3rd ed. – Boston: Butterworths, 1990.
67. Hu, J. Uric acid participating in female reproductive disorders: a review / J. Hu, W. Xu, H. Yang, L. Mu // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2021. – Vol. 19(1). – P. 65.
68. Illsley, N.P. Human placental glucose transport in fetoplacental growth and metabolism / N.P. Illsley, M.U. Baumann // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* – 2020. – Vol. 1866(2). – P. 165359.
69. Jin, Y. Reference intervals for biochemical, haemostatic and haematological parameters / Y. Jin, J. Lua, H. Jin [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2018. – Vol. 56, № 6. – P. 973-979.
70. Jones, D.P. Redox Pioneer: Professor Helmut Sies / D.P. Jones, R. Radi // *Antioxidants & Redox Signaling.* – 2014. – Vol. 21(18). – P. 2459-2468.
71. Jones, G.R.D. Indirect methods for reference interval determination – Review and recommendations / G.R.D. Jones // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2019. – Vol. 57, № 1. – P. 20-29.
72. Jorgensen, K.T. Increased risk of rheumatoid arthritis in women with pregnancy complications and poor self-rated health: a study within the Danish National Birth Cohort / K.T. Jorgensen, M.C. Harpsoe, S. Jacobsen [et al.] // *Rheumatology.* – 2014. – Vol. 53(8). – P. 1513-1519.
73. Kasraeian, M. Evaluation of serum biomarkers for detection of preeclampsia severity in pregnant women / M. Kasraeian // *Pakistan J. Med. Sci.* – 2018. – Vol. 34(4). – P. 869-873.
74. Katayev, A. Establishing reference intervals for clinical laboratory test results: Is there a better way? / A. Katayev, C. Balciza, D.W. Seccombe // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2010. – Vol. 133, № 2. – P. 180-186.
75. Kharb, S. Low whole blood glutathione levels in pregnancies complicated by preeclampsia and diabetes / S. Kharb // *Clin. Chim. Acta.* – 2000. – Vol. 294. – P. 179-183.

76. Kim, S.-R. Efficacy of midtrimester amniotic fluid 8-isoprostane measurement in the prediction of severe preeclampsia / S.-R. Kim, P.-R. Lee, B.-S. Koo [et al.] // *Korean Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2002. – Vol. 45(10). – P. 1785-1793.
77. Lambert, G. Preeclampsia: an update / G. Lambert [et al.] // *Acta Anaesthesiol Belg*. – 2014. – Vol. 65(4). – P. 137-149.
78. Li, Y. Molecular and cellular underpinnings of normal and abnormal human placental blood flows / Y. Li, R.A. Lorca, E.J. Su // *Journal of Molecular Endocrinology*. – 2018. – Vol. 60(1). – P. R9-R22.
79. Lillycrop, K.A. Feeding pregnant rats a protein-restricted diet persistently alters the methylation of specific cytosines in the hepatic PPAR α promoter of the offspring / K.A. Lillycrop, E.S. Phillips, C. Torrens [et al.] // *British Journal of Nutrition*. – 2008. – Vol. 100(2). – P. 278-282.
80. Liu, C. Higher direct bilirubin levels during mid-pregnancy are associated with lower risk of gestational diabetes mellitus / C. Liu, C. Zhong, X. Zhou [et al.] // *Endocrine*. – 2017. – Vol. 55(1). – P. 165-172.
81. Llorba, E. A comprehensive study of oxidative stress and antioxidant status in preeclampsia and normal pregnancy / E. Llorba, E. Gratacós, P. Martín-Gallán [et al.] // *Free Radic. Biol. Med*. – 2004. – Vol. 37. – P. 557-570.
82. MacDonald-Wicks, L.K. Methodology for the determination of biological antioxidant capacity in vitro: A review / L.K. MacDonald-Wicks, L.G. Wood, M.L. Garg // *Journal of the Science of Food and Agriculture*. – 2006. – Vol. 86. – P. 2046-2056.
83. Magee, L.A. The FIGO textbook of pregnancy hypertension / L.A. Magee, P. von Dadelszen, W. Stones. – UK: The Global Library of Women's Medicine, 2016.
84. Mahdy, Z.A. Tocotrienol in Pre-Eclampsia Prevention: A Mechanistic Analysis in Relation to the Pathophysiological Framework / Z.A. Mahdy, K.Y. Chin, N.L. Nik-Ahmad-Zuky [et al.] // *Cells*. – 2022. – Vol. 11(4). – P. 614.
85. Marco, G.J. A rapid method for evaluation of antioxidants / G.J. Marco // *Journal of the American Oil Chemists' Society*. – 1968. – Vol. 45. – P. 594-598.
86. Markers of Oxidative Stress in Obstetrics and Gynaecology-A Systematic Literature Review / M.A. Drejza, K. Rylewicz, E. Majcherek [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. – 2022. – Vol. 11(8). – P. 1477.
87. McClelland, I.S.M. Urea kinetics in healthy women during normal pregnancy / I.S.M. McClelland, C. Persaud, A.A. Jackson // *Br. J. Nutr*. – 1997. – Vol. 77(2). – P. 165-181.
88. McMaster, K. Mitochondrial dysfunction in preeclampsia demonstrated by increased reactive oxygen species production. Poster Session II (Poster 337) / K.

McMaster, V. Vaka, B. LaMarca // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2018. – No. 218(1). – P. S209-S210.

89. Millar, H. Uric acid test: Types, preparation, results, outlook, and more / H. Millar // *Medical News Today*. – 2021. – URL: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/uric-acid-test>. – Текст : электронный.

90. Moselhy, H.F. A specific, accurate, and sensitive measure of total plasma malondialdehyde by HPLC / H.F. Moselhy, R.G. Reid, S. Yousef, S.P. Boyle // *J Lipid Res*. – 2013. – Vol. 54(3). – P. 852-858.

91. Nikolic, A. Ceruloplasmin and antioxidative enzymes in pre-eclampsia / A. Nikolic, V. Cabarkapa, A. Novakov Mikic [et al.] // *J. Matern Neonatal Med*. – 2016. – Vol. 29(18). – P. 2987-2993.

92. Onat, T. The relationship between oxidative stress and preeclampsia. The serum ischemia-modified albumin levels and thiol/disulfide homeostasis / T. Onat, D. Aydoğan Kırmızı, E. Başer [et al.] // *J Turkish Soc Obstet Gynecol*. – 2020. – Vol. 17(2). – P. 102-107.

93. Onovughakpo-Sakpa, E. Antioxidant and malondialdehyde status in preeclampsia / E. Onovughakpo-Sakpa, C. Onyeneke, E. Ayinbuomwan, K. Atoe // *Niger J Exp Clin Biosci*. – 2021. – Vol. 9(2). – P. 110.

94. Otto-Ślusarczyk, D. Aminotransferaza asparaginianowa – kluczowy enzym w metabolizmie ogólnoustrojowym człowieka / D. Otto-Ślusarczyk, W. Graboń, M. Mielczarek-Puta // *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online)*. – 2016. – Vol. 70. – P. 219-230.

95. Pacher, P. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease / P. Pacher, J.S. Beckman, L. Liaudet // *Physiol. Rev*. – 2007. – Vol. 87. – P. 315-424.

96. Padmini, E. Preeclamptic placental stress and over expression of mitochondrial HSP70 / E. Padmini, S. Lavanya, V. Uthra // *Clin. Chem. Lab. Med*. – 2009. – Vol. 47. – P. 1073-1080.

97. Pan, S.M. Ischemia-modified albumin measured with ultra-filtration assay in early diagnosis of acute coronary syndrome / S.M. Pan, C.Y. Tong, Q. Lin [et al.] // *World J Emerg Med*. – 2010. – Vol. 1(1). – P. 37-40.

98. Parthasarathy, S. Oxidants and antioxidants in atherogenesis: an appraisal / S. Parthasarathy, N. Santanam, S. Ramachandran, O. Meilhac // *J. Lipid Res*. – 1999. – Vol. 40. – P. 2143-2157.

99. Perez, M.J. Maternal ethanol consumption during pregnancy enhances bile acid-induced oxidative stress and apoptosis in fetal rat liver / M.J. Perez, E. Velasco, M.J. Monte [et al.] // *Toxicology*. – 2006. – Vol. 225(2-3). – P. 183-194.

100. Preeclampsia: Clinical features and diagnosis // *UpToDate*. – URL: <https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-clinical-features-and-diagnosis>. – Текст : электронный.

101. Rani, N. Role of oxidative stress markers and antioxidants in the placenta of preeclamptic patients / N. Rani, R. Dhingra, D.S. Arya [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2010. – Vol. 36(6). – P. 1189-1194.
102. Rees, W.D. Maternal protein deficiency causes hypermethylation of DNA in the livers of rat fetuses / W.D. Rees, H.H. Susan, D.S. Brown [et al.] // *Journal of Nutrition.* – 2000. – Vol. 130(7). – P. 1821-1826.
103. Robillard, P.-Y. The blurring boundaries between placental and maternal preeclampsia: a critical appraisal of 1800 consecutive preeclamptic cases / P.Y. Robillard, G. Dekker, M. Scioscia [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2022. – Vol. 35(13). – P. 2450-2456.
104. Ruder, E.H. Impact of oxidative stress on female fertility / E.H. Ruder, T.J. Hartman, M.B. Goldman // *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology.* – 2009. – Vol. 21. – P. 219-222.
105. Şaşmaz, M.İ. Aspartate-aminotransferase to platelet ratio index score for predicting HELLP syndrome / M.İ. Şaşmaz // *Am. J. Emerg. Med.* – 2020. – Vol. 38(3). – P. 459-462.
106. Say, L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis / L. Say, D. Chou, A. Gemmill [et al.] // *Lancet Glob Health.* – 2014. – Vol. 2(6). – P. e323-e333.
107. Senior, J.R. Alanine aminotransferase: A clinical and regulatory tool for detecting liver injury – past, present, and future / J.R. Senior // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 92(3). – P. 332-339.
108. Shaker, O. Pathogenesis of preeclampsia / O. Shaker, N. Sadik // *Hum Exp Toxicol.* – 2013. – Vol. 32(11). – P. 1170-1178.
109. Shcherbina, N. Peculiarities of protein metabolism in pregnancy complicated by intrauterine infection / N. Shcherbina, L. Vygivska // *Sci. Med. Sci.* – 2018. – Vol. 21(1). – P. 4-9.
110. Sibai, B. Pre-eclampsia / B. Sibai, G. Dekker, M. Kupferminc // *The Lancet.* – 2005. – Vol. 365(9461). – P. 785-799.
111. Sibai, B.M. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia / B.M. Sibai, C.L. Stella // *Am J Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol. 200(5). – P. 481.e1-481.e7.
112. Sim, A.S. Improved method for plasma malondialdehyde measurement by high-performance liquid chromatography using methyl malondialdehyde as an internal standard / A.S. Sim, C. Salonikas, D. Naidoo, D.E.L. Wilcken // *J Chromatogr B.* – 2003. – Vol. 785(2). – P. 337-344.
113. Song, F. Association of Elevated Maternal Serum Total Bile Acids with Low Birth Weight and Intrauterine Fetal Growth Restriction / F. Song, Y. Chen, L. Chen [et al.] // *JAMA Netw Open.* – 2021. – Vol. 4(7). – P. e2117409.

114. Szczuko, M. The Role of Arachidonic and Linoleic Acid Derivatives in Pathological Pregnancies and the Human Reproduction Process / M. Szczuko, J. Kikut, N. Komorniak [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21(24). – P. 9628.
115. Tenório, M.B. Oral antioxidant therapy for prevention and treatment of preeclampsia: Meta-analysis of randomized controlled trials / M.B. Tenório, R.C. Ferreira, F.A. Moura [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2018. – Vol. 28. – P. 865-876.
116. Thanna, R.C. Level of serum uric acid in preeclampsia / R.C. Thanna, R. Choudhary, S. Pathak, [et al.] // *Int J Clin Biochem Res.* – 2015. – Vol. 2(2). – P. 120-122.
117. Tita, A.T. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy / A.T. Tita, J.M. Szychowski, K. Boggess [et al.] // *N Engl J Med.* – 2022. – Vol. 386(19). – P. 1781-1792.
118. Townsend, R. Current best practice in the management of hypertensive disorders in pregnancy / R. Townsend, P. O'Brien, A. Khalil // *Integr Blood Press Control.* – 2016. – Vol. 9. – P. 79-94.
119. Ugwuanyi, R.U. Association between serum uric acid levels and perinatal outcome in women with preeclampsia / R.U. Ugwuanyi, I.M. Chiege, F.E. Agwu [et al.] // *Obstet Gynecol Int.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 1-8.
120. Üstün, Y. Ischemia-modified albumin as an oxidative stress marker in preeclampsia / Y. Üstün, Y. Engin-Üstün, Ö. Öztürk [et al.] // *J. Matern Neonatal Med.* – 2011. – Vol. 24(3). – P. 418-421.
121. Valko, M. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Review / M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncola [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2007. – Vol. 39. – P. 44-84.
122. Valko, M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Mini-review / M. Valko, C.J. Rhodes, J. Moncol [et al.] // *Chem. Biol. Interact.* – 2006. – Vol. 160. – P. 1-40.
123. Valko, M. Metals, toxicity and oxidative stress / M. Valko, H. Morris, M.T.D. Cronin // *Curr. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 12. – P. 1161-1208.
124. Valko, M. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence / M. Valko, M. Izakovic, M. Mazur [et al.] // *Mol. Cell Biochem.* – 2004. – Vol. 266. – P. 37-56.
125. Van Rijn, B.B. Ischemia modified albumin in normal pregnancy and preeclampsia / B.B. van Rijn, A. Franx, J.M. Sikkema [et al.] // *Hypertens Pregnancy.* – 2008. – Vol. 27(2). – P. 159-167.
126. Vanderlelie, J. Increased biological oxidation and reduced anti-oxidant enzyme activity in pre-eclamptic placentae / J. Vanderlelie, K. Venardos, V.L. Clifton [et al.] // *Placenta.* – 2005. – Vol. 26. – P. 53-58.

127. Vilchez, G. Differences in clinical presentation and pregnancy outcomes in antepartum preeclampsia and new-onset postpartum preeclampsia: Are these the same disorder? / G. Vilchez, L.R. Hoyos, J. Leon-Peters [et al.] // *Obstet. Gynecol. Sci.* – 2016. – No. 59(6). – P. 434-443.

128. Vyakaranam, S. Maternal serum ischemia modified albumin as a marker for hypertensive disorders of pregnancy: a pilot study / S. Vyakaranam, A. Bhongir, D. Patlolla [et al.] // *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 4. – P. 611-616.

129. Vyakaranam, S. Study of serum uric acid and creatinine in hypertensive disorders of pregnancy / S. Vyakaranam, A. Bhongir, D. Patlolla [et al.] // *Int J Med Sci Public Health.* – 2015. – Vol. 4(10). – P. 1424.

130. Wang, F. A clinical study of pregnancy-associated renal insufficiency / F. Wang, T. Xing, N. Wang, Y. Huang // *Kidney Blood Press Res.* – 2011. – Vol. 34(1). – P. 3440.

131. Willcox, J.K. Antioxidants and prevention of chronic disease. Review / J.K. Willcox, S.L. Ash, G.L. Catignani // *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* – 2004. – Vol. 44. – P. 275-295.

132. Wu, W.B. Agonist of farnesoid X receptor protects against bile acid induced damage and oxidative stress in mouse placenta – a study on maternal cholestasis model / W.B. Wu, Y.Y. Xu, W.W. Cheng [et al.] // *Placenta.* – 2015. – Vol. 36(5). – P. 545-551.

133. Yang, G. Ischemia-modified albumin, a novel predictive marker of in-hospital mortality in acute aortic dissection patients / G. Yang, Y. Zhou, H. He [et al.] // *Front Physiol.* – 2019. – Vol. 7. – P. 10.

134. Yliniemi, A. Combination of PAPP-A, fhCG β , AFP, PlGF, sTNF-R1, and Maternal Characteristics in Prediction of Early-onset Preeclampsia / A. Yliniemi, K. Makikallio, T. Korpimäki [et al.] // *Clin. Med. Insights Reprod. Health.* – 2015. – Vol. 9. – P. 13-20.

135. Young, I. Antioxidants in health and disease / I. Young, J. Woodside // *J. Clin. Pathol.* – 2001. – Vol. 54. – P. 176-186.

136. Zusterzeel, P.L.M. Plasma protein carbonyls in nonpregnant, healthy pregnant and preeclamptic women / P.L.M. Zusterzeel, T.P.J. Mulder, W.H.M. Peters [et al.] // *Free Radic. Res.* – 2000. – Vol. 33. – P. 471-476.

137. Zygmunt, M. Characterization of human chorionic gonadotropin as a novel angiogenic factor / M. Zygmunt, F. Herr, S. Keller-Schoenwetter [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87(11). – P. 5290-5296.