

УДК 618.2-07:616-021.2-0 03.96

СТРАТИФИКАЦИЯ БЕРЕМЕННЫХ НА РАННИХ СРОКАХ ГЕСТАЦИИ ПУТЕМ ОБЪЕКТИВИЗАЦИИ ФАКТОРОВ «ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АЛЬТЕРАЦИИ», МЕХАНИЗМОВ ГЕСТАЦИОННОЙ АДАПТАЦИИ И ЭМБРИОПЛАЦЕНТАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ

STRATIFICATION OF PREGNANT WOMEN AT EARLY GESTATIONAL AGES BY MEANS OF OBJECTIVATION OF "PHYSIOLOGICAL ALTERATION" FACTORS, MECHANISMS OF GESTATIONAL ADAPTATION AND FETOPLACENTAL DYSFUNCTION

Тезиков Ю.В.
Липатов И.С.
Калинкина О.Б.
Гогель Л.Ю.
Белоконева Т.С.
Мартынова Н.В.
Жернакова Е.В.
Юсупова Р.Р.
Мингалиева Л.К.

Tezikov YuV
Lipatov IS
Kalinkina OB
Gogel LYu
Belokoneva TS
Martynova NV
Zhernakova EV
Yusupova RR
Mingalieva LK

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Samara State
Medical University

Цель — выделение клинико-патогенетических вариантов раннего токсикоза беременных с учетом клинических проявлений и маркеров ведущих патогенетических синдромов гестационной дезадаптации.

Материалы и методы. В I триместре гестации обследованы 45 здоровых беременных женщин и 160 беременных с ранним токсикозом различной степени тяжести. Группу сравнения составили 33 здоровые небеременные женщины. Обследование включало оценку клинической симптоматики, определение маркеров воспалительной реакции, энергетического баланса репродуктивной системы, функциональной активности эндометрия, сосудисто-эндотелиальных и гемостазиологических нарушений, биохимических показателей крови.

Результаты. Исследование позволило количественно объективизировать факторы «физиологического повреждения» и «механизмы гестационной адаптации» при физиологической гестации, выделить эмбриоплацентарную дисфункцию в качестве основного звена дезадаптации в ранние сроки беременности. Преобладание патогенетических механизмов формирования раннего токсикоза предопределило выделение 4 клинико-патогенетических вариантов течения данного осложнения гестации.

Заключение. Дифференцированный подход к клинико-лабораторным проявлениям раннего токсикоза у беременных с учетом варианта течения данного осложнения и оценки

Aim — allocation of clinical and pathogenetic variants of early gestosis in pregnant women based on clinical manifestations and markers of leading pathogenetic syndromes of gestational maladjustment.

Materials and methods. 45 healthy pregnant women and 160 pregnant women with early morning sickness of varying severity were examined in the 1st trimester of gestation. The comparison group consisted of 33 healthy non-pregnant women. The survey included assessment of clinical symptoms, identification of the markers of inflammatory response, energy balance of reproductive system, functional activity of the endometrium, vascular endothelial and hemostatic disorders, and blood biochemical indices.

Results. The study enabled quantitative objectivation of the factors of “physiological damage” and “the mechanisms of gestational adaptation” during physiological gestation, defining fetoplacental dysfunction as the key link of maladjustment in early pregnancy. The prevalence of pathogenetic mechanisms of the formation of early pregnancy toxicosis determined the allocation of 4 clinical-pathogenetic variants of the course of this complication of gestation.

Conclusion. Differentiated approach to clinical and laboratory manifestations of early gestosis in pregnant women, taking into account the variants of the clinical

степени тяжести дает возможность целенаправленного проведения терапии и прогнозирования риска развития тяжелых форм и поздних акушерских осложнений, снижает риск неблагоприятных перинатальных исходов.

Ключевые слова: физиологическая беременность, ранний токсикоз, эмбриоплацентарная дисфункция, вегетативный дисбаланс, лептин, цитокины, факторы роста, апоптоз.

course of this complication and severity assessment, enables targeted therapy and predicting the risk of development of severe forms and late obstetric complications, reduces the risk of adverse perinatal outcomes.

Keywords: physiological pregnancy, early toxicosis, fetoplacental dysfunction, autonomic imbalance, leptin, cytokines, growth factors, apoptosis.

■ ВВЕДЕНИЕ

Для понимания механизмов осложненного течения беременности необходимо четкое представление о формировании физиологической гестации, «норме беременности» на новом этапе развития акушерской науки [1]. Оценка гомеорезиса при беременности актуализирована в связи с необходимостью уточнения границ физиологической гестации, являющейся непрерывным компенсаторно-приспособительным процессом, и патологических состояний, угрожающих неблагоприятными гестационными и перинатальными исходами. Формирование нового сосудистого русла во время беременности тесно связано с гемохориальным типом плацентации, что и обуславливает альтерацию в области плодного яйца и соответствующую реакцию организма беременной [2]. Существует точка зрения, что альтерация в рамках физиологического процесса (факторы повреждения — нидация, умеренное воспаление децидуальной оболочки, повреждение и перестройка маточно-плацентарных сосудов, плацентация, недостаток кислорода в тканях эмбриоплацентарного комплекса и оксидативный стресс, медленный маточно-эмбриональный ток крови с активацией коагуляционного потенциала, повышение регуляторных уровней аутоантител и реакинов, гестационный сдвиг метаболизма и др.) компенсируется механизмами гестационной адаптации [3]. Однако соотношение этих процессов, их значение для формирования и течения беременности до настоящего времени не ясны.

Анализ литературы последних лет показал, что причина манифестации раннего токсикоза до настоящего времени не определена. Ранний токсикоз по данным статистики осложняет беременность на ранних сроках у 40-60% женщин [4]. В большинстве наблюдений нарушения в организме беременной мало выражены и не требуют лечения. У подавляющего числа беременных рвота или другие проявления раннего токсикоза диагностируются между 4-й и 6-й неделями гестации. Известно, что к факторам, предрасполагающим к развитию токсикоза, относятся хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, хронические заболевания печени, астенический синдром, нарушение функции щитовидной железы, нервно-психические заболевания, юный возраст беременной (до 18 лет), трофобластические заболевания в анамнезе, сахарный диабет, бронхиальная астма и др. [5]. Основной этап становления эмбрио(фето)плацентарной системы приходится на время реализации раннего токсикоза у беременных.

До настоящего времени имеют место несколько теорий развития раннего токсикоза: токсическая — рвоту беременных связывают с отравлением токсичными продуктами обмена веществ; иммуногенетическая теория — сенсбилизация материнского организма антигенами плода при гистосовместимости; нервно-психическая теория — отрицательные эмоции, страх перед беременностью и родами; нервно-рефлекторная — нарушение взаимоотношений деятельности центральной нервной системы и внутренних органов [6].

Согласно доминирующим взглядам акушеров-гинекологов, ранний токсикоз беременных рассматривается как проявление нарушений нейроэндокринной регуляции всех видов обмена вследствие частичного или полного голодания и обезвоживания [7]. Современные представления о формировании ранних сроков беременности определяют, что ранний токсикоз клинически проявляется не только диспепсическими расстройствами и рвотой беременных. Ранний токсикоз — это гетерогенное осложнение первой половины беременности, методологию диагностики и лечения которого определяет риск развития поздних осложнений беременности [8]. Осложнения первой половины беременности являются зеркалом более глубоких и специфических для гестации нарушений на этапе инвазии цитотрофобласта первой волны и предиктором тяжелых гестационных осложнений второй половины беременности (плацентарной недостаточности, преждевременных родов, преэклампсии и др.) [9].

Согласно научным работам ряда авторов, в развитии эмбриоплацентарной дисфункции важная роль отводится синдромам системного воспалительного ответа, эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, функциональной недостаточности эндометрия, метаболических нарушений, вегетативного дисбаланса [10]. Механизмы дезадаптации организма беременной к развитию гестации отражаются как на плодном яйце, в том числе и на ранней плаценте, так и реализуются через полисистемную и полиорганную дисфункцию и недостаточность (системный воспалительный ответ, активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, иммунопатологические реакции, аллергизация, метаболические и нейровегетативные нарушения) [11, 12]. В качестве компенсаторно-приспособительной реакции на ранних этапах развития тяжелых осложнений гестации активируется индуцированный трофобластом апоптоз иммуннокомпетентных клеток, для повышения активности защитных механизмов синтезируются белки острой фазы воспаления, по-

вышаются регуляторные уровни реагинов и др. [13, 14]. Отсутствие единых взглядов на патогенез раннего токсикоза ведет к применению традиционного симптоматического лечения клинических проявлений данного осложнения. Недооценка степени повреждающих факторов срыва физиологической адаптации беременной ведет к отсутствию прогнозирования и профилактики поздних осложнений, непосредственно развивающихся на фоне раннего токсикоза. Выделение клинко-патогенетических вариантов дезадаптации на ранних сроках позволит дифференцированно проводить диагностику и лечение, причем с учетом характера патогенетических нарушений лечение преобразуется из симптоматического в патогенетическое. Выделение клинко-патогенетических вариантов патологического течения ранних сроков гестации позволит формировать группу высокого риска развития поздних осложнений беременности и снизить число репродуктивных потерь, улучшить качество перинатальных исходов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выделение клинко-патогенетических вариантов раннего токсикоза беременных с учетом клинических проявлений и маркеров ведущих патогенетических синдромов гестационной дезадаптации.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для выявления направленности изменений гомеостаза в ранние сроки физиологической беременности обследованы 45 здоровых беременных женщин в период от 7 до 12 нед. гестации (1 группа) и 33 здоровые небеременные женщины (2 группа сравнения). Средний возраст в 1 группе составил $26 \pm 1,5$ лет, во 2 — $25 \pm 1,8$ лет ($p > 0,05$). Все женщины 1 группы были первобеременными.

Для изучения патогенеза раннего токсикоза и выделения клинко-патогенетических вариантов гестационной дезадаптации беременных на ранних сроках проведено исследование 160 беременных женщин с ранним токсикозом различной степени тяжести. Критерии включения: срок беременности — 1 триместр. Критерии исключения: наследственные заболевания, тяжелая экстрагенитальная патология, острые инфекционно-воспалительные заболевания половых органов, аномалии развития плода. Для оценки течения беременности женщины были разделены на три группы: 1а группу составили 42 беременные с ранним токсикозом легкой степени; 1б группу — 80 беременных с ранним токсикозом средней степени тяжести; 1с группу — 38 беременных с тяжелым течением раннего токсикоза. Средний возраст в группах сравнения составил $24,5 \pm 2,1$, $26 \pm 1,9$, 27 ± 2 , 2 лет ($p > 0,05$) соответственно 1а, 1б, 1с группам. Во всех группах соотношение перво- и повторнобеременных было одинаковым. У всех беременных проводился углубленный анализ клинической симптоматики в сопоставлении с результатами лабораторно-инструментального обследования. Оценка степени тяжести раннего токсикоза

осуществлялась по шкале И.П. Иванова (1977) с рекомендациями В.И. Кулакова с соавт. (2005). Лабораторное тестирование женщин групп сравнения проведено в сроке 6-12 недель.

Обследование женщин групп сравнения включало определение в крови содержания маркеров воспалительной реакции — ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α («лиганд смерти» системы Fas/APO-1/CD95), ИФН γ , белка острой фазы воспаления — С-реактивный белок (СРБ), противовоспалительных цитокинов — ИЛ4 и ИЛ10; маркера энергетического баланса репродуктивной системы — лептина; маркера функциональной активности эндометрия — альфа-2-микроглобулина фертильности (АМГФ); маркеров сосудисто-эндотелиальных и гемостазиологических нарушений — сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР), фактора роста плаценты (ФРП), лимфоцитов с фенотипом CD95+ (Л CD95+ или FasR, рецептор системы Fas/APO-1/CD95), общего иммуноглобулина E (IgE), фибронектина (ФН), Д-димера, РФМК, количество, адгезивные (количество и процент адгезированных тромбоцитов, индекс адгезии) и агрегационные свойства тромбоцитов (максимальная амплитуда агрегации тромбоцитов — МААТ); биохимических показателей крови (общий белок, белковые фракции, глюкоза, АлАТ, АсАТ, протромбиновый индекс, билирубин, кетоновые тела, липидный спектр, остаточный азот, ТЩФ).

Уровни ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α , ИФН γ , ИЛ4, ИЛ10, лептина, СРБ, общего IgE, СЭФР, ФРП, АМГФ в сыворотке крови, плазменную концентрацию ФН определяли методом иммуноферментного анализа с применением наборов реагентов (ООО «Протеиновый контур»; DSL (USA); «Вектор-Бест»; «Дитатех-Э»; «R&D systems»; «Pharmacia diagnostika»; «АМГФ-Фертитест»; ИФА-ФН (ЗАО «НВО-Иммунотех»). Идентификация Л CD95+ осуществлялась стандартным методом иммунофлуоресцентного анализа с использованием моноклональных АТ к АГ лимфоцитов человека, меченных FITS Fab-фрагментами антимышиных иммуноглобулинов производства «МедБиоСпектор» (Россия). Для иммунофенотипирования лимфоцитов использовался метод лазерной проточной цитометрии. Уровень Д-димера определялся методом ELISA (ЗАО «Биохиммак»), РФМК с применением РФМК-теста (ООО «Технология-Стандарт»). Подсчет количества тромбоцитов проводился на гематологическом анализаторе «МЕК 5103» (CELLTAC, Япония). Тромбоцитарное звено гемостаза изучали путем определения адгезивных свойств тромбоцитов по ЛИПК (Одесская Т.А. с соавт., 1971) и их агрегационных свойств на лазерном агрегометре (BIOLA Ltd., модель 230 LA). Биохимические исследования проводились на биохимическом анализаторе Stat Fax 4500+. Для оценки эмбриоплацентарной системы применялась ультразвуковая система GE Voluson S6 (GE Healthcare, США).

Для определения исходного вегетативного тонуса, отражающего направленность функционирования вегетативной нервной системы в период относительного покоя, использовали анализ субъективных и объективных симптомов по таблицам А.М. Вейна (2003).

Нормой считали количество ваготонических признаков не более 6, а симпатикотонических — не более 2, при увеличении количества пороговых значений делали заключение об исходном вегетативном тоне по ваготоническому или симпатикотоническому типу. Кроме того, определяли интегративные показатели — индекс Кердо, коэффициент Хильдебранта, проводили клиноортостатическую пробу.

Обработка числовых результатов исследования осуществлялась на персональном компьютере AMD Athlon II в среде Windows XP с использованием лицензионных программ «Microsoft Office Word — 2010», «Microsoft Office Excel - 2010», SPSS Statistics версия 21 (лицензия №20130626-3). В работе использованы методы дескриптивной статистики, корреляционного анализа в параметрическом и непараметрическом вариантах. Критическое значение уровня статистической значимости независимо от способа анализа данных принимали менее 0,05. Оценка значимости различий средних арифметических значений ($M \pm \delta$, где δ — среднее квадратическое отклонение от среднего) проводилась с помощью критерия Стьюдента, возможность использования которого определялась критерием Фишера-Снедекора. Для расчета необходимого количества измерений (случаев) и получения достоверных результатов применялся метод математического планирования [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты лабораторного тестирования выявили различия между женщинами с физиологической гестацией и здоровыми небеременными женщинами по содержанию в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (увеличение ИЛ1 β в 3 раза, ИЛ6 — в 2,2 раза, ИФН γ — в 1,7 раза, ФНО α — в 1,4 раза), СРБ — повышение концентрации в десятки раз ($57 \pm 2,6$ мкг/мл и $0,94 \pm 0,08$ мкг/мл соответственно) — **таблица 1**.

Это свидетельствует в пользу активации первичного иммунного ответа в ранние сроки физиологической беременности в виде неспецифической воспалительной реакции на альтерацию децидуальной оболочки в процессе имплантации плодного яйца, инвазию цитотрофобласта, повреждение спиральных артерий с формированием гемохориального типа плацентации [3].

Данные отклонения гомеостаза сдерживаются от реализации системного воспалительного ответа повышением уровня провоспалительных цитокинов и

Маркеры	Здоровые беременные (n=45)	Небеременные женщины (n=33)
Количество тромбоцитов, тыс/мм ³	231 \pm 12	238 \pm 16
Количество адгезир. тромбоцитов, тыс.	39,9 \pm 3,1*	32,1 \pm 2,9
Процент адгезированных тромбоцитов	24,8 \pm 1,6*	19,8 \pm 1,1
Индекс адгезии	1,22 \pm 0,009*	1,13 \pm 0,008
МААТ, %	33,6 \pm 1,3*	28,2 \pm 1,4
АМГФ, нг/мл	917 \pm 85*	18 \pm 7
СЭФР, пкг/мл	86 \pm 16*	44 \pm 8
ФРП, пкг/мл	144 \pm 11	—
Л CD95+, %	30,2 \pm 4,3*	18,1 \pm 1,7
Общий IgE, пкг/мл	226 \pm 15*	65 \pm 14
СРБ, мкг/мл	57 \pm 2,6*	0,94 \pm 0,08
ИЛ1 β , пкг/мл	334 \pm 25,7*	109 \pm 34,7
ИЛ6, пкг/мл	9,9 \pm 3,2*	4,5 \pm 3,8
ФНО α , пкг/мл	44,1 \pm 5,3*	30,3 \pm 4,2
ИФН γ , пкг/мл	12,6 \pm 3,2*	5,6 \pm 2,3
ИЛ4, пкг/мл	59,7 \pm 6,1*	47,1 \pm 4,9
ИЛ10, пкг/мл	22,3 \pm 2,1*	15,2 \pm 1,7
Д-димера, мкг/мл	0,31 \pm 0,1*	0,05 \pm 0,008
РФМК, мг/%	1,1 \pm 0,12*	0,7 \pm 0,1
ФН, мкг/мл	329 \pm 13*	302 \pm 11
Лептин, нг/мл	28,6 \pm 3,1*	9,7 \pm 0,9

* — разница достоверна по сравнению с группой здоровых небеременных женщин ($p < 0,05$).

Таблица 1. Результаты лабораторного обследования небеременных женщин и беременных в ранние сроки физиологической гестации ($M \pm \delta$)

перестройкой иммунного ответа матери в сторону Th2-доминирования [12]. Проведенный анализ содержания провоспалительных цитокинов показал их достоверное ($p < 0,05$) повышение: ИЛ4 в 1,3 раза, ИЛ10 в 1,4 раза по сравнению с группой небеременных.

Кроме того, в поддержании физиологического развития гестации важная роль принадлежит сбалансированному влиянию факторов роста и запрограммированной клеточной гибели [6, 14]. Благодаря процессу апоптоза происходит элиминация активированных клонов лимфоцитов, поддержание механизма материнской иммунотолерантности и фетопротекции в период гестации [5, 13]. Выявленные в группе здоровых беременных изменения содержания Л CD95+ ($30,2 \pm 4,3\%$) свидетельствуют об усилении готовности к апоптозу активированных Т-клеток для поддержания иммунологического баланса по сравнению с небеременными ($18,1 \pm 1,7\%$ — $p < 0,05$). В результате циркуляции активированных клеток в сосудистом русле в процессе имплантации плодного яйца происходит активация эндотелия сосудов. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов приводит к гиперактивации эндотелия и активации коагуляционного потенциала крови. Согласно полученным данным, содержание общего IgE у здоровых беременных составило 226 ± 15 пкг/мл, что достоверно отличается от показателей небеременных 65 ± 14 пкг/мл. Активированные эндотелиоциты вы-

Маркеры	Здоровые беременные (n=45)	Беременные с ранним токсикозом легкой ст. (n=42)	Беременные с ранним токсикозом средней ст. (n=80)	Беременные с ранним токсикозом тяжелой ст. (n=38)
К-во тр, тыс/мм ³	231±12	215±13	201±9*	185±10*
МААТ, %	33,6±1,3	34,2±1,2	39,4±1,1*	59,3±1,6*
СЭФР, пкг/мл	86±19	94±22	186±33*	275±38*
ФРП, пкг/мл	144±11	129±9,7	115±9,6*	69±5,5*
ЛСД95+ (%)	30,2±4,3	33,6±3,1	40,7±3,3*	62,7±5,1*
Общий IgE, пкг/мл	226±15	237±12	286±14*	419±23*
АМГФ, нг/мл	917±85	879±76	524±49*	215±31*
СРБ, мкг/мл	57±2,6	61±2,9	92±4,1*	163±9,2*
ФНО α , пкг/мл	44,1±5,3	53,2±6,4	165,7±21,3*	369,8±27,6*
Д-димера, мкг/мл	0,31±0,1	0,43±0,12	0,96±0,21*	1,4±0,25*
ФН, мкг/мл	329±13	334±17	369±13*	394±12*
Лептин, нг/мл	28,6±3,1	32,4±3,5	35,2±4,1	68,7±5,9*

* — разница достоверна по сравнению с группой здоровых небеременных женщин ($p < 0,05$).

Таблица 2. Результаты лабораторного обследования женщин с ранним токсикозом различной степени тяжести и физиологической гестацией в 1 триместре ($M \pm \delta$)

свобождают в больших количествах тканевый фактор — ФН, что увеличивает коагуляционный потенциал крови. Содержание ФН в группе здоровых беременных составило 329 ± 13 мкг/мл, что отличается от небеременных 302 ± 11 мкг/мл. Однако с ранних сроков гестации в формирующейся плаценте включается комплекс противосвертывающих факторов (аннексин V, простагландин и др.), что при физиологическом процессе сдерживает гиперкоагуляционный потенциал [2, 11]. В выявленную закономерность укладываются и результаты по функциональной активности тромбоцитов: в ранние сроки беременности в ответ на «физиологическую альтерацию» сосудов в маточно-эмбриональной области происходит активация тромбоцитарного звена (достоверное увеличение адгезированных тромбоцитов, процента адгезированных тромбоцитов, индекса адгезии, МААТ, $p < 0,05$).

Согласно известным механизмам формирования и течения беременности, результатам данного этапа исследования, при физиологической гестации имеют место факторы «физиологического повреждения» (альтерация эндометрия и вскрытие спиральных артерий с образованием гемохориального типа плацентации, умеренное воспаление, активация иммунного ответа, оксидативный стресс и др.) и «механизмы гестационной адаптации» (повышение уровня трофоадаптивных гормонов, противосвертывающих и антиоксидантных факторов, локальная и системная супрессия, иммунный ответ по Th2 пути, апоптоз активированных лимфоцитов, стабильный просвет спиральных артерий и др.), равновесие которых выработалось и закрепилось в процессе филогенеза вынашивания беременности. Нарушение равновесия между «механизмами адаптации» и «физиологическим повреждением» ведет к морфофункциональным изменениям в системе «мать — плодное яйцо» с развитием «эмбриоплацентарной дисфункции / недостаточности» [1, 10].

Результаты лабораторного обследования выявили различия между женщинами с физиологической гестацией (1 группа) и беременными с ранним токсикозом различной степени тяжести (1а, 1б, 1с) по содержанию в крови маркеров гестационной дезадаптации (таблица 2).

Проанализировав полученные результаты, можно отметить, что клинические проявления раннего токсикоза различной степени тяжести являются отражением срыва механизмов гестационной адаптации, что соотносится

с повышением уровня маркеров неспецифической воспалительной реакции (увеличение провоспалительных цитокинов, белков острой фазы воспаления, активация сосудистого эндотелия, коагуляционного потенциала крови). Также характерной особенностью является значимая корреляционная взаимосвязь между повышением маркеров системного воспалительного ответа, содержания сосудисто-эндотелиального фактора роста, снижением уровня фактора роста плаценты, уменьшением общего количества тромбоцитов, повышением максимальной агрегации тромбоцитов, увеличением уровня Д-димера (раннего маркера фибринообразования и фибринолиза), увеличением содержания фибронектина (маркера сосудистого эндотелия и состояния гемостаза), повышением уровня лептина (маркера метаболических нарушений) и клиническими проявлениями раннего токсикоза (k от 0,71 до 0,93). Следует отметить, что, чем выраженнее отклонения маркеров гестационной дезадаптации от физиологической «нормы беременности», тем ярче клиническая картина и выше степень тяжести раннего токсикоза. Кроме того, было выявлено, что при идентичных изменениях маркеров гестационной дезадаптации клинические проявления у беременных на ранних сроках имеют как общие, так и отличающиеся друг от друга симптомы. Это позволило предложить дифференцированный подход к диагностике, а соответственно, и к лечению раннего токсикоза, по сути — выделение различных вариантов течения раннего токсикоза, что может быть перспективным в отношении новой клинико-патогенетической классификации данного осложнения беременности.

Так, отмечена достоверная корреляционная связь между маркерами эмбрио(фето)плацентарной дисфункции, повышением уровня лептина, понижением уровня глюкозы и клиническими проявлениями в виде потери массы тела, снижения или отсутствия аппетита, нарушения вкусовых пристрастий, а также повыше-

ния печеночных проб (АлАТ, АсАТ), гипопропротеинемии, снижения гемоглобина в периферической крови, появления симптомов анемии. Все перечисленные маркеры были объединены в клинко-патогенетический вариант раннего токсикоза с преимущественным нарушением метаболических процессов. Данный вариант течения раннего токсикоза составил 46,9% (75 наблюдений).

У 23,8% (38 наблюдений) беременных наряду с наличием маркеров гестационной дезадаптации (умеренное повышение маркеров воспалительного ответа, умеренное снижение факторов роста, контролирующего ангиогенез в эмбриоплацентарном комплексе) отмечали такие симптомы, как усталость, сонливость, психоэмоциональная неустойчивость, снижение артериального давления, лабильность частоты сердечных сокращений, парестезии и судороги в конечностях, извращение вкуса, гиперосмия, отсутствие аппетита, коллаптоидные реакции, достоверное снижение индекса Кердо, значительное преобладание парасимпатической системы при балльной оценке состояния вегетативной системы. Этот комплекс проявлений составил основу клинко-патогенетического варианта с преобладанием нейровегетативных нарушений.

Третья группа симптомов суммировалась из следующих параметров: воспалительные заболевания органов репродуктивной системы, наличие хронической урогенитальной инфекции, указание на акушерские и гинекологические манипуляции, дисбиоз влагалища, клинические проявления угрозы прерывания беременности, нарастание маркеров системного воспалительного ответа, эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, тромбоцитопении, агрегационной активности тромбоцитов, наследственные тромбофилии. Перечисленные маркеры стали основой клинко-патогенетического варианта с развитием гестационного эндотелиоза, то есть с проявлениями эндотелиально-гемостазиологической дисфункции. Данный вариант течения раннего токсикоза выделен у 29,3% (47 наблюдений).

Четвертая группа беременных объединила особо тяжелые формы раннего токсикоза — бронхиальная астма беременных, герпетическое импетиго, острая жировая атрофия печени, дерматозы беременных, тетания беременных, остеопороз беременных (менее 1-2% [1, 4, 7]).

На наш взгляд, выделение данных клинко-патогенетических вариантов позволит осуществлять индивидуальное наблюдение и выбирать методы коррекции осложнений ранних сроков с учетом не только клинических проявлений, но и маркеров патогенетических нарушений, дополняя традиционные методы диагностики и лечения персонализированными подходами.

■ ВЫВОДЫ

1. Знание механизмов формирования физиологической беременности и отклонений гомеостаза на ранних сроках по сравнению с догестационным состоянием

(«норма беременности») обосновывает новые пути поиска прогнозирования и диагностики осложненного течения гестации.

2. При физиологической беременности факторы «физиологического повреждения» в виде неспецифической воспалительной реакции вследствие формирования гемохориального типа плацентации (увеличение содержания провоспалительных цитокинов, СРБ, активация сосудистого эндотелия, коагуляционного потенциала крови) балансируются «механизмами гестационной адаптации» (увеличение концентрации противовоспалительных цитокинов, АМГФ, ФРП, активационно-индуцированного цитотрофобластом апоптоза лимфоцитов), что и определяет перманентный характер компенсаторно-приспособительных процессов в эмбриоплацентарном комплексе с патологической перестройкой при действии повреждающего фактора.

3. Проявление дезадаптации в ранние сроки не ограничивается клиническими проявлениями диспепсических расстройств, ведущим из которых является рвота различной степени выраженности. Ранний токсикоз — гетерогенное клиническое отражение патогенетических нарушений этапа инвазии цитотрофобласта первой волны (формирования гемохориального типа плацентации).

4. Эмбриоплацентарная дисфункция лежит в основе клинических проявлений раннего токсикоза. Среди общих патогенетических механизмов нарушения становления и развития эмбрио(фето)плацентарного комплекса и раннего токсикоза важное место занимают дезадаптация эндотелиальной системы и тромбоцитарного звена гемостаза, активация иммунопатологических реакций в плаценте, проявляющаяся индуцированной трофобластом запрограммированной клеточной гибелью лимфоцитов, изменения регуляции ангиогенеза и энергообмена в плаценте, системный воспалительный ответ.

5. В развитии раннего токсикоза можно выделить клинко-патогенетические варианты течения, что оптимизирует диагностику и методы коррекции данного осложнения беременности. В зависимости от преобладания клинко-лабораторных маркеров можно выделить 4 клинко-патогенетических варианта: 1) ранний токсикоз с преимущественным нарушением метаболических процессов; 2) ранний токсикоз с преобладанием нейровегетативных нарушений; 3) ранний токсикоз с проявлениями эндотелиально-гемостазиологической дисфункции; 4) особо тяжелые формы раннего токсикоза. Дифференцированный подход к клинко-лабораторным проявлениям раннего токсикоза с учетом варианта течения данного осложнения и оценки степени тяжести дает возможность стратификации беременных для целенаправленного проведения терапии и прогнозирования риска развития тяжелых форм и поздних акушерских осложнений, снижает риск неблагоприятных перинатальных исходов. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Плацентарная недостаточность: Патогенез. Прогнозирование. Диагностика. Профилактика. Акушерская тактика. Самара: ОФОРТ, 2014.

Strizhakov AN, Lipatov IS, Tezikov YuV. Placentarnaya nedostatochnost': Patogenez. Prognozirovaniye. Diagnostika. Profilaktika. Akusherskaya taktika. Samara: OFORT 2014 (In Russ).

2. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенина Е.В. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложненной беременности. *Практическая медицина*. 2012; 5(60): 22-29.

Bicadze VO, Makacariya AD, Hizroeva DH, Makacariya NA, Jashenina EV. Thrombophilia as a key link in the pathogenesis of pregnancy complications. *Prakticheskaja medicina*. 2012; 5(60): 22-29. (In Russ).

3. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности. *Акушерство и гинекология*. 2012(1):128-136.

Suhih GT, Van'ko LV. Immune factors in the etiology and pathogenesis of pregnancy complications. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012(1): 128-136. (In Russ).

4. Говорухина Е.М., Иванов И.П. Принципы патогенетического лечения рвоты беременных. *Вопросы охраны материнства*. 2005 (5): 47-51.

Govoruhina EM, Ivanov IP. Principles of pathogenetic treatment of vomiting in pregnant women. *Voprosy ohrany materinstva*. 2005; 5: 47-51. (In Russ).

5. Banoo E., Sharifi F., Badamchizaden Z., Hossein-Nezhad A. et al. Association of metabolic syndrome with inflammatory mediators in women with previous gestational diabetes mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2013(12): 8. DOI: 10.1186/2251-6581-12-8.

6. Walsh JM, McGowan CA, Byrne JA, Rath A. et al. The association between TNF-a and insulin resistance in englycemic women. *Citokine*. 2013; 64(1): 208-212. DOI: 10.1016/j.cyto.2013.07.001.

7. Игнатко И.В., Гониянц Г.Г. Профилактика репродуктивных потерь и плацентарной недостаточности у беременных с ранним токсикозом. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2008; 7 (6): 25-32.

Ignatko IV, Gonijanc GG. Prophylaxis of reproductive loss and placental insufficiency in pregnant women with early gestational toxicosis. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2008; 7 (6): 25-32. (In Russ).

8. Грицак Е.Е., Рогожина И.Е. Характер системных метаболических расстройств при токсикозе 1 половины беременности. *Фундаментальные исследования*. 2010 (9): 101-114.

Gricak EE, Rogozhina IE. Character of systemic metabolic disorders in early pregnancy toxicosis. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2010; 9: 101-114. (In Russ).

9. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Комплексная оценка степени тяжести хронической плацентарной недостаточности. *Акушерство и гинекология*. 2012 (3): 20-25.

Strizhakov AN, Lipatov IS, Tezikov JuV. Complex assessment of severity of chronic placental insufficiency. *Akusherstvo i ginekologija*. 2012; 3: 20-25. (In Russ).

10. Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А., Шарыпова М.А. Патогенетическое обоснование диагностики и догестационной профилактики эмбриоплацентарной дисфункции. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012; 1 (11): 5-11.

Strizhakov AN, Tezikov JuV., Lipatov IS, Agarkova IA, Sharypova MA. Pathogenetic objectivation of diagnosis and pre-gestational prophylaxis of fetoplacental dysfunction. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2012; 1 (11): 5-11. (In Russ).

11. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: Руководство для врачей. Под ред. А.Д. Макацарии. М. 2011; 1056.

Trombogemorragicheskie oslozheniya v akushersko-ginekologicheskoy praktike: Rukovodstvo dlja vrachej. Pod red. A.D. Makacarii. M. 2011; 1056. (In Russ).

12. Mor G, Gardenas I, Abrahams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011; 1221(1): 80-87. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x

13. Kwak-Kim J, Park JC, Ahn HK, Kim JW, Gilman-Sachs A. Immunological modes of pregnancy loss. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2010; 63(6): 611-623. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00847.x

14. Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А. Клиническое значение индуцированного трофобластом апоптоза иммунокомпетентных клеток при осложненном течении беременности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2011; 6 (10): 26-31.

Strizhakov AN, Tezikov JuV, Lipatov IS, Agarkova IA. Clinical relevance of trophoblast-induced apoptosis of immune competent cells in feto-maternal disease. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2011; 6 (10): 26-31. (In Russ).

15. Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Научно- обоснованная медицинская практика. М: ГЭОТАР-Медиа 2012; 210-222.

Kotel'nikov GP, Shpigel' AS. Dokazatel'naya medicina. Nauchno-obosnovannaya medicinskaya praktika. M: GEOTAR-Media. 2012; 210-222. (in Russ.)

Участие авторов:

Концепция и дизайн: Тезиков Ю.В., Липатов И.С.

Сбор и обработка материала: Калинкина О.Б.

Статистическая обработка: Гогель Л.Ю., Белоконева Т.С.

Написание текста: Тезиков Ю.В.

Редактирование: Мартынова Н.В., Жернакова Е.В., Юсупова Р.Р., Мингалиева Л.К.

Конфликт интересов отсутствует.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тезиков Ю.В. — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО СамГМУ.
E-mail: yra.75@inbox.ru

Липатов И.С. — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО СамГМУ.
E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru

Калинкина О.Б. — д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО СамГМУ.
E-mail: maiorof@mail.ru

Гогель Л.Ю. — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО СамГМУ.
E-mail: golliudmila@yandex.ru

Белоконева Т.С. — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО СамГМУ.
E-mail: belokonevats@mail.ru

Мартынова Н.В. — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО СамГМУ.
E-mail: nadya-martynova@yandex.ru

Жернакова Е.В. — старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО СамГМУ.
E-mail: I9276500625@yandex.ru

Юсупова Р.Р. — студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО СамГМУ.

Мингалиева Л.К. — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО СамГМУ.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Tezиков YuV — PhD, Associate Professor, head of the Department of obstetrics and gynecology №1, Samara State Medical University.
E-mail: yra.75@inbox.ru

Lipatov IS — PhD, Professor, professor of the Department of obstetrics and gynecology №1, Samara State Medical University.
E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru

Kalinkina OB — PhD, Associate Professor, professor of the Department of obstetrics and gynecology №1, Samara State Medical University.
E-mail: maiorof@mail.ru

Gogel LYu — PhD, teaching assistant of the Department of obstetrics and gynecology №1, Samara State Medical University.
E-mail: golliudmila@yandex.ru

Belokoneva TS — PhD, teaching assistant of the Department of obstetrics and gynecology №1, Samara State Medical University.
E-mail: belokonevats@mail.ru

Martynova NV — clinical resident of the Department of obstetrics and gynecology №1, Samara State Medical University.
E-mail: nadya-martynova@yandex.ru

Zhernakova EV — senior research technician of the Department of obstetrics and gynecology №1, Samara State Medical University.
E-mail: I9276500625@yandex.ru

Yusupova RR — 6-year student of the Department of general medicine, Samara State Medical University.

Mingalieva LK — clinical intern of the Department of obstetrics and gynecology №1, Samara State Medical University.

■ Контактная информация

Тезиков Юрий Владимирович
Адрес: 155, ул. Ташкентская,
г. Самара, Россия, 443095.
E-mail: yra.75@inbox.ru
Тел.: + 7 (927) 685 44 85

■ Contact information

Tezиков Yurii Vladimirovich
Address: 155 Tachkentskay st.,
Samara, Russia, 443095.
E-mail: yra.75@inbox.ru
Phone: +7 (927) 685 44 85