

ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ МХИТАРА ГЕРАЦИ

НАГАПЕТЯН НЕЛЛИ АРАМОВНА

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЕЙ КОРТИЗОЛА, ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 И
ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА ПРИ ГЕСТОЗАХ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ
ИЗЛИТИИ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.00.01 “Акушерство и гинекология”

Научный руководитель:
заслуженный деятель науки РА,
доктор медицинских наук,
профессор Г.А. Бегларян

Ереван – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 Обзор литературы. Эндокринно-иммунные аспекты гестационных осложнений	12
ГЛАВА 2 Методы и материал исследования	42
2.1 Методы исследования	43
2.2 Материал исследования	46
ГЛАВА 3 Результаты собственных исследований	61
ГЛАВА 4 Обсуждение полученных результатов	81
ВЫВОДЫ	92
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	93
УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ	94

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ	-	адренокортикотропный гормон
ЗВУР	-	задержка внутриутробного развития плода
ИАЖ	-	индекс амниотической жидкости
ИФР-1	-	инсулиноподобный фактор роста I типа
ИЛ-2	-	интерлейкин-2
ИЛ-2R	-	рецептор ИЛ-2
ИФН	-	интерферон
ИР	-	индекс резистентности
МВК	-	максимальный вертикальный карман
ПИ	-	пульсационный индекс
ПИОВ	-	преждевременное излитие околоплодных вод
ПАМГ-1	-	плацентарный α -микроглобулин-1
ПЭ	-	преэклампсия
СВР	-	системная воспалительная реакция
ФНО	-	фактор некроза опухоли
<i>ХГЧ</i>	-	<i>хорионический гонадотропин человека</i>
BCL-2	-	B-cell lymphoma gene-2
HELLP	-	hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count
IFN- γ	-	<i>interferon- γ</i>
EGF	-	<i>epidermal growth factor</i>
Fas-L	-	<i>Fas ligand</i>
<i>GM-CSF</i>	-	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
MMP-8	-	matrix metalloproteinase-8
NK	-	natural killer
TCGF	-	T cell growth factor
TNF- α	-	tumor necrosis factor- α
TNFSF (TRAIL)	-	tumor necrosis factor ligand superfamily member
VEGF	-	vascular endothelial growth factor

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Преэклампсия (ПЭ) до настоящего времени остается главенствующей причиной перинатальной заболеваемости и смертности (Abdel Razik M. et al., 2016). Несмотря на то, что ПЭ находится под пристальным вниманием специалистов в течение последних столетий, основным методом лечения тяжелых форм заболевания остается прерывание беременности. Методы прогнозирования ПЭ недостоверны, точные предикторы не определены (Сидорова И.С. и соавт., 2015).

ПЭ ведет к возрастанию частоты оперативных вмешательств, к нарушению роста и развития плода, рождению недоношенных детей, формированию перинатальных поражений гипоксического характера центральной нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунной, дыхательной и других систем, что негативно влияет на состояние здоровья детей в последующие годы жизни. У женщин с пре- или эклампсией в анамнезе в последующем имеется повышенный риск развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний, патологии почек и органов зрения, сахарного диабета, нарушения памяти (Перфилова В.Н. и соавт., 2014; Phoa K.Y. et al., 2016). Частота заболевания в среднем по всему миру составляет 3-5% (Chen Q. et al., 2016).

У беременных с ПЭ достоверно чаще по сравнению с физиологически протекающим гестационным процессом наблюдались хроническая плацентарная недостаточность (в 5,4 раз чаще), гипоксия плода (в 4,6 раз чаще), преждевременные роды на сроке до 34 недели гестации (в 2 раза чаще), и родоразрешение путем операции кесарева сечения (в 2,5 раза чаще) (Макулова М.В., 2015).

По данным российских авторов ПЭ занимает третье место в структуре летальности беременных, на ее долю приходится 15-25% случаев материнской смертности. Преждевременные роды при преэклампсии встречаются в 20-30% случаев, перинатальная заболеваемость составляет 56%, а перинатальная смертность в 3-4 раза превышает популяционную, достигая 12%. По данным Всемирной

организации здравоохранения (ВОЗ), у каждого пятого ребенка, родившегося у матери с преэклампсией, нарушено физическое и психоэмоциональное развитие, значительно выше уровень заболеваемости в младенческом и раннем детском возрасте (Крамарский В.А. и соавт., 2016).

Несмотря на успехи последних лет, единственным действительно эффективным методом лечения тяжелой преэклампсии считается родоразрешение (Багомедов Р.Г., Омарова Х.М., 2015).

До настоящего времени нет единого мнения о том, что является пусковым механизмом развития данной патологии. К наиболее вероятным причинам развития ПЭ относят: нарушение процессов перекисного окисления липидов на фоне антиоксидантной недостаточности (Ахтамьянов Р.Р. и соавт., 2015); **полиморфизма генов рецепторов ангиотензина II**, участвующих в системных процессах регуляции артериального давления (Дзансолова А.В. и соавт., 2015); недостаточность процессов инвазии трофобласта и ремоделирования спиральных артерий (Щеголев А.И. и соавт., 2016); дисфункцию эндотелия (Vinayagam V. et al., 2016); нарушения баланса иммунной системы (Sokolov D.I. et al., 2016).

На сегодняшний день пристальное внимание уделяется роли изменений цитокинового профиля в этиопатогенезе гестозов (Chau A. et al., 2016; Harmon A.C. et al., 2016). Роль провоспалительных (ИЛ-2) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13) заключается в обеспечении взаимодействия между иммунной системой матери и эмбриона, а в дальнейшем – плода. Цитокиновый каскад задействован в процессах цитотрофобластической инвазии, которая является ключевым моментом формирования системы мать-плацента-плод. Нарушение механизмов имплантации и плацентации сопровождается неадекватной гестационной перестройкой и в дальнейшем приводит к широкому спектру патологий, в том числе ПЭ (Александрова Н.В., Баев О.Р., 2011).

Однако аномальная цитотрофобластическая инвазия, по-видимому, не является неизбежной причиной преэклампсии. Вероятно, что это отдельное

предрасполагающее состояние. Не все случаи развития преэклампсии ассоциированы с аномальным образованием плаценты (Сидорова И.С. и соавт., 2014).

Факторы роста являются достаточно информативными диагностическими критериями состояния фето-плацентарного комплекса. Причем, изменения уровней некоторых показателей факторов роста указывает на развитие недостаточности фето-плацентарного комплекса и может использоваться в качестве прогностического критерия развития гестоза с ранних сроков беременности (Давидян Л.Ю. и соавт., 2009).

В процессах развития ПЭ принимает участие и кортизол. Установлено, что ПЭ тяжелой степени тяжести протекает на фоне нарушенной реактивности организма: по гипер- и гипозэргическому типу. Для ПЭ на фоне гиперэргической реактивности организма характерны выраженный рост уровня кортизола и чрезмерная активация перекисного окисления липидов. При гипозэргической реактивности у беременных с ПЭ отмечается менее выраженный рост уровня кортизола и недостаточная активация перекисного окисления липидов (Литвинова Е.В., Чурилов А.В., 2008). Отмечено, что ПЭ характеризуется снижением в плазме уровня кортизола (639,0 нмоль/л). Наблюдаемая тенденция может отражать более интенсивный обмен глюкокортикоидов при гипертензивных расстройствах в течение гестационного процесса (Kosicka K. et al., 2015). Так же, при ПЭ определены повышенные уровни AnxA1 (аннексин - глюкокортикоид-регулируемый белок, ассоциированный с системным воспалительным фенотипом), что позволяет предполагать участие процессов дерегулирования белка в патогенезе ПЭ (Perucci L.O. et al., 2015). Экспериментально установлено, что изменения плацентарного синтеза глюкокортикоидов может способствовать развитию ПЭ (Wang F. et al., 2014).

Таким образом, для уточнения степени риска развития ПЭ и адекватной профилактики, помимо анамнестических данных, необходимо иметь возможность выявления предикторов заболевания, в случае гестоза – маркеров эндотелиальной дисфункции (Мозговая Е.В. и соавт., 2015). К настоящему времени изучены и

используются многие маркеры и медиаторы эндотелиальной дисфункции, а также изучается возможность применения проангиогенного белка PlGF и антиангиогенного протеина sFlt-1, циркулирующих в материнском кровотоке (Аверкиева В.С., Лисянская М.В., 2016).

Тем не менее, большинство этих показателей не являются специфическими маркерами ПЭ, и их изменение свидетельствует о возможном неблагополучии различного плана, в том числе и о наличии воспаления, тромбофилического риска, риска плацентарной недостаточности. Поэтому диагностика, лечение и профилактика ПЭ и характеристика биомаркеров, позволяющих определить риск развития ПЭ, по-прежнему остаются важной задачей современного акушерства (Абдуллаева Н.К., 2014; Крамарский В.А. и соавт., 2016).

Распространенность такого осложнения беременности, как преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ), не имеет тенденции к снижению и составляет при доношенном сроке от 8,2 до 19,6%, а при недоношенном - от 5 до 35%. Актуальность ПИОВ представляет собой одну из наиболее важных проблем в акушерской практике, так как роды на фоне ПИОВ часто сопровождаются аномалиями родовой деятельности, гипо- и атоническими кровотечениями, высокими показателями травматизма мягких тканей родовых путей, нарушением маточно-плацентарного кровообращения, развитием гипоксии и септических поражений плода, увеличением частоты оперативного родоразрешения (Аржаева И.А., 2104; Sirak B., Mesfin E., 2014).

Недавние исследования указывают на связь ПИОВ с нарушенной активацией провоспалительных цитокинов и факторов роста (Kucukgul S. et al., 2016).

Инсулиноподобные факторы роста (ИФР) представляют собой актуальную проблему современной медицины. Значительная часть публикаций по данному вопросу посвящена эндокринным аспектам. Имеются противоречивые сведения о влиянии данной молекулы на задержку внутриутробного развития. Изучение данных гормонов у матери позволит прогнозировать неблагоприятное течение беременности,

сформировать группы риска, и тем самым улучшить исходы перинатального периода (Кочерова В.В., Щербак В.А., 2016).

Для прогнозирования хориоамнионита, ассоциированного с ПИОВ, предложено определение уровней сывороточного прокальцитонина, маркера активности моноцитов, в регуляции которой принимают активное участие цитокины (Thornburg L.L. et al., 2016). Роль хориоамнионита в инициации ПИОВ неоспорима (Ronzi-Dubost V. et al., 2016).

Как видно из отмеченного, несмотря на внедрение в акушерство и перинатологию высокотехнологичных методов исследования, средств профилактики и лечения осложнений, проблемы ПЭ по-прежнему, далеки от разрешения. Необходим поиск методов ранней диагностики, коррекции нарушений состояния матери и плода, способствующих благоприятному исходу беременности и родов и улучшающих качество жизни матери и ребенка (Перфилова В.Н. и соавт., 2014). Не менее актуальным остается поиск маркеров ПИОВ (Kumar D. et al., 2016; Nergiz Avcioglu S. et al., 2016).

Таким образом, для поддержания гомеостаза гестационного процесса необходим строгий баланс цитокинового каскада, иммунного статуса и аутокринной и паракринной регуляции процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма. Любое патологическое отклонение от нормы оказывает отрицательные эффекты на характер течения гестационного процесса, среди которых ПЭ и ПИОВ. Однако характер изменений перечисленных факторов воздействия и их прогностические возможности остаются дискуссионными, что и предопределило цель нашего исследования.

Цель и задачи исследования

Целью настоящего исследования явилось в определении клинического значения изменений уровней кортизола, инсулиноподобного фактора роста и интерлейкина-2 в развитии гестозов и преждевременного излития околоплодных вод.

Исходя из обозначенной цели, были поставлены следующие задачи:

1. Изучить динамику изменений уровней кортизола, инсулиноподобного фактора роста и интерлейкина-2 при физиологическом течении беременности.
2. Определить клиническую значимость изменений уровней кортизола в развитии гестоза, преждевременного излития околоплодных вод и их ассоциации.
3. Определить клиническую значимость изменений уровней инсулиноподобного фактора роста в развитии гестоза, преждевременного излития околоплодных вод и их ассоциации.
4. Определить клиническую значимость изменений уровней интерлейкина-2 в развитии гестоза, преждевременного излития околоплодных вод и их ассоциации.
5. Провести сравнительный анализ характера изменений уровней кортизола, инсулиноподобного фактора роста и интерлейкина-2 при гестозах, преждевременном излитии околоплодных вод и их ассоциации в сыворотке крови и амниотической жидкости.

Научная новизна

Изучена динамика изменений уровней кортизола, инсулиноподобного фактора роста-1 и интерлейкина-2 в сыворотке крови беременных и околоплодных водах при физиологическом течении беременности и таких осложнениях гестационного процесса, как преэклампсия и преждевременное излитие околоплодных вод, а так же при ассоциации отмеченных патологических состояний. Установлено, что концентрация кортизола и интерлейкина-2 в сыворотке крови при рассматриваемых осложнениях беременности достоверным изменениям не подвергается. В то же время определено, что уровни отмеченных факторов значимо возрастают в околоплодных водах при гипертензивных состояниях беременной. Достоверное снижение концентарции инсулиноподобного фактора роста-1 отмечено только в сыворотке крови при гестационном процессе осложненном ассоциацией преждевременного излития околоплодных вод и преэклампсии.

Значимых изменений данного показателя в околоплодных водах при отмеченном патологическом состоянии не установлено. Определено, что изменения

концентраций кортизола и интерлейкина-2 в околоплодных водах могут служить маркерами прогнозирования преэклампсии.

Установлены нормативные значения концентраций кортизола, инсулиноподобного фактора роста-1 и интерлейкина-2 при физиологической беременности в сыворотке крови и околоплодных водах.

Практическая значимость

Определение изменений в продукции и функционировании кортизола, инсулиноподобного фактора роста-1 и интерлейкина-2 на доклинической стадии позволит прогнозировать возникновение осложнений беременности, в том числе преэклампсии, преждевременного излития околоплодных вод.

Обоснована целесообразность определения уровней отмеченных факторов в сыворотке крови и околоплодных водах у беременных группы высокого риска развития преэклампсии и преждевременного излития околоплодных вод.

Полученные данные служат основой для разработки ранних методов диагностики, а, следовательно, и мероприятий, направленных на профилактику нарушений гестационного процесса.

При развитии клинической картины стало возможно проводить оценку степени тяжести заболевания на основании патогенетических факторов, осуществлять контроль за эффективностью терапии и выбор рациональной акушерской тактики.

Внедрение в клиническую практику комплекса перечисленных прогностических и диагностических мер позволяет добиться снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Внедрение в практику

Результаты проведенных исследований и практические рекомендации внедрены в повседневную клиническую практику работы медицинского Центра «Бегларян», кафедры акушерства и гинекологии N1 ЕГМУ им. М. Гераци.

Материалы работы используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии N1 ЕГМУ им. М. Гераци и включены в курс лекций.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ.

Апробация работы

Материалы и основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на отчетной научной сессии ЕГМУ им. М.Гераци (Ереван, 2014), на расширенном заседании кафедры акушерства и гинекологии N 1 ЕГМУ им. М.Гераци (Ереван, 2014).

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования и общей характеристики обследованного контингента беременных, главы, отражающей результаты собственных наблюдений, главы, в которой приведено обсуждение полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, содержащего 199 источников, из них 98 – англоязычных. Работа иллюстрирована 7 рисунками, 15 таблицами.

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

(Эндокринно-иммунные аспекты гестационных осложнений)

ПЭ на протяжении столетий служит одним из серьезных осложнений гестационного процесса, частота которого не имеет тенденции к снижению. ПЭ часто называют «болезнью теорий» и загадкой медицины. Еще Гиппократ в IV веке до н.э. описывал заболевание беременных, симптомы которого сравнивал с эпилепсией. Только в 1827 г. R. Bright высказал предположение, что эклампсия (в переводе с греческого «молния», «вспышка») - это заболевание почек на основе определения альбуминурии. В 1843 г. J. Lever описывает при эклампсии отеки, альбуминурию, пигментные пятна и головную боль. А. Deloge в 1884 г. выдвинул инфекционную теорию и даже выделил так называемую *Bacillus eclampsiae*. В 1886 г. E. Leyden ввел термин «нефропатия», а в 1908 г. С.Д. Михнов - «преэклампсия». В 1905 г. J. De Lee предположил, что эклампсия - результат действия токсинов, а W. Freund ввел термин «токсикоз беременных». Наконец, в 1913 г. W. Zangemeister описал классическую триаду: артериальная гипертензия, отеки, протеинурия, являющуюся основой для диагностики и оценки степени тяжести ПЭ (Доброхотова Ю.Э. и соавт., 2015).

До сегодняшнего дня одним из наиболее социально значимых заболеваний беременных женщин служит ПЭ. В мире частота ПЭ варьирует в широких пределах - от 3 до 14-21%. На долю ПЭ приходится до 70% мертворождений и выкидышей, а величина перинатальных потерь возрастает почти в 5 раз. В России ПЭ встречается примерно у 11-16% беременных и занимает третье место среди причин материнской смертности (Акуленко А.В. и соавт., 2015). В развитых странах показатели материнской и перинатальной смертности, связанной с ПЭ, на порядок ниже, чем в развивающихся, что свидетельствует об управляемости осложненных форм ПЭ и о

возможности эффективного влияния на исход при системном подходе к данной проблеме (Куликов А.В. и соавт., 2013).

По данным других авторов, согласно статистическим данным, в России в структуре материнской смертности гестоз занимает третье место после экстрагенитальных заболеваний и кровотечений. Так, по данным факультета государственного управления Центрального научно-исследовательского института организации и информации здравоохранения Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации в 2010 г. по сравнению с аналогичным периодом 2009 г. несколько увеличилась частота гестозов - с 17,8 до 18,1% (Торчинов А.М. и соавт., 2013).

В то же время, аудит материнской смертности в России в 2013 г. показал, что до настоящего времени не уменьшается доля тяжелых форм гестоза, преобладают предотвратимые и условно предотвратимые случаи материнской смертности, свидетельствующие о необходимости улучшения диагностики и медицинской помощи при ПЭ (Сидорова И.С., 2015).

В развивающихся странах, по данным местных исследователей, частота ПЭ, являющейся мультисистемным заболеванием, составляет 7-10% среди беременных женщин (Hafeez N.A. et al., 2014).

В рассматриваемом аспекте целесообразно отметить, что материнская смертность - статистический показатель, характеризующий частоту случаев смерти женщин, наступившей в период беременности, родов или в течение последующих 42 дней от любого патологического состояния, связанного с беременностью и родами (не учитываются несчастные случаи или группа случайных причин). Эксперты Всемирной Организации Здравоохранения (2009) при оценке службы родовспоможения применяют анализ случаев "near miss" - "почти потерянные" или "едва не умершие". Одной из основных причин "near miss" служит тяжелая ПЭ и эклампсия, осложненная HELLP-синдромом, - 22,7%. Название последнего пошло от первых букв трёх основных характеристик синдрома: гемолиза (Hemolysis),

повышения активности ферментов печени (Elevated Liver enzymes) и тромбоцитопении (Low Platelet count) (Белокриницкая Т.Е. и соавт., 2015).

Раннее возникновение, длительное и нередко непредсказуемое течение ПЭ, как мультисистемного нарушения гомеостаза организма, крайне неблагоприятно отражается на состоянии маточно-плацентарного кровообращения, приводит к значительному нарушению микроциркуляции в матке, что и служит одной из причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности (Павлова Т.В. и соавт., 2014).

До настоящего времени понятие "преэклампсия" не получило общепринятой трактовки, что значительно затрудняет сопоставимость диагнозов и эффективности лечения. В некоторых странах по-прежнему продолжают использоваться термины «гестоз легкой, средней и тяжелой степени», критерии которых чрезвычайно размыты и эта ситуация порождает большое количество ошибок (Куликов А.В. и соавт., 2013).

По классификации Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов (2003, 2007), комитета экспертов Европейского кардиологического общества по ведению беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (2003), седьмого доклада экспертов Объединенного национального комитета США по профилактике, диагностике, оценке и лечению повышенного артериального давления (JNC7, 2003), все гипертензии беременных можно подразделить на: гестационную гипертензию, преэклампсию-эклампсию, хроническую гипертензию и сочетанную ПЭ. Диагностическими критериями гестационной гипертензии является увеличение артериального давления выше 140/90 мм рт.ст., измеренного дважды с 4-6 часовым промежутком при сроке более 20 недель у женщин с нормальным давлением до беременности. Наиболее частое заболевание из данной группы - ПЭ. Она характеризуется повышением артериального давления, протеинурией и дисфункцией внутренних органов (Коньшко Н.А., Морозова Т.Е., 2015).

И хотя патогенез ПЭ до настоящего времени окончательно не установлен, по мнению большинства исследователей, ПЭ - это не самостоятельное заболевание. С позиций положений доказательной медицины и рекомендаций ВОЗ в настоящее время рассматриваются такие теории патогенеза ПЭ, как роль недостаточности гестационных преобразований сосудов матки в маточно-плацентарной области (ишемии плаценты), иммунологической нетолерантности матери к полуаллогенному плоду, повреждения сосудистой эндотелиальной выстилки, генетических факторов плода (Сидорова И.С., 2015).

Клинические проявления ПЭ регистрируются в основном после 20-й недели гестации, но формирование основных звеньев патогенеза происходит задолго до этого срока. Развитие ПЭ связывают с нарушением формирования фетоплацентарной сети в результате задержки трансформации цитотрофобласта в эндотелийподобные клетки, обладающие инвазивными свойствами, и задержки преобразования спиральных маточных артерий в расширенные лакуны, в просвет которых должны врастать ворсинки хориона. Прогрессирование беременности в таких условиях ведет к нарушению плацентарной перфузии и обширному повреждению эндотелия (Радзинский В.Е., Галина Т.В., 2007; Акуленко А.В. и соавт., 2015).

Установлено, что беременные с различными по тяжести клиническими проявлениями гестоза имеют различия в выраженности воспалительных реакций, оцениваемых согласно лейкоцитарному индексу интоксикации. У пациенток с не тяжелыми гестозами выявлено существенное повышение индекса в ранние сроки беременности, у больных с тяжелыми гестозами - во втором триместре. Различиям в динамике индекса соответствовали некоторые различия в показателях доплерометрии - для больных с не тяжелыми гестозами оказалась характерной тенденция к повышению, а с тяжелыми - к снижению систоло-диастолического отношения в маточных артериях и артериях пуповины. Сделан вывод о некоторых различиях в патогенезе гестозов разной степени тяжести (Скрябина В.В. и соавт., 2013).

Своевременная диагностика и родоразрешение являются единственными эффективными методами терапии ПЭ, но зачастую эти мероприятия проводятся при глубоко недоношенной беременности, что усугубляет прогноз дня новорожденного. Доказано, что такие заболевания, как артериальная гипертензия, заболевания почек, тромбофилические состояния, ожирение и сахарный диабет, являются независимыми факторами риска развития ПЭ. Проведение профилактических мероприятий эффективно только в группах высокого риска и не может быть экстраполировано на все население. Хотя развитие ПЭ в настоящее время не может быть предотвращено, ранняя диагностика с последующим соответствующим ведением пациенток позволяет избежать развития наиболее опасных осложнений, таких как эклампсические припадки и полиорганная недостаточность (Леваков С.А. и соавт., 2015).

Отсутствие достоверных данных о патогенезе предопределяет трудности разработки маркеров прогнозирования ПЭ. Ведется работа по выявлению значимых предикторов ПЭ. Несмотря на ряд предложенных критериев прогнозирования патологии их чувствительность не внушает оптимизма. Определенные надежды в рассматриваемом аспекте возлагаются на иммунологические тесты, среди которых важная роль отводится определению цитокинового профиля организма беременной. Однако, как показала практика, изолированное определение уровня цитокинов, как предикторов ПЭ имеет невысокую чувствительность и специфичность, а полученные данные порой имеют разнонаправленный характер.

Значительный интерес представляет также функциональный полиморфизм генов цитокинов и их рецепторов, т.к. именно эти медиаторы вносят наибольший вклад в регуляцию иммунитета. С этих позиций исследование генов, контролирующей активность цитокинов, являющихся медиаторами воспаления, - одна из важных задач в раскрытии патогенетических звеньев инициации и течения заболеваний, выявления на ранних сроках предрасположенности к заболеваниям. Знание их роли в патогенезе многих заболеваний позволяет прогнозировать риск

развития патологии или тяжесть ее течения (Симбирцев А.С., Громова А.Ю., 2005; Ризванова Ф.Ф. и соавт., 2010).

Цитокины являются группой низкомолекулярных (5–50 кДа) полипептидных медиаторов. Основными источниками цитокинов могут выступать не только основные популяции иммунокомпетентных клеток (Т- и В-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки), но и другие клеточные составляющие очага воспаления (эндотелиоциты, фибробласты, подоциты и т. д.). Многокомпонентные комбинации цитокинов, взаимодействуя между собой, способны приводить к количественному и/или качественному изменению эффектов друг друга. Цитокины являются индуцибельными молекулами, на содержание которых может оказывать существенное влияние активность заболевания, его стадия и многие другие экзо- и эндогенные факторы (Маслянский А.Л. и соавт., 2014).

Начало изучения цитокинов датируется 1966 г., когда Б. Блум, Б. Беннет и Дж. Давид независимо друг от друга описали фактор, продуцируемый активированными лимфоцитами и ингибирующий миграцию макрофагов. Цитокины образуются транзиторно и оказывают в основном короткодистанционное действие (аутокринный и паракринный механизмы). Оно опосредуется через специфическое высокоаффинное связывание со специализированными клеточными рецепторами. Под влиянием большинства цитокинов изменяется экспрессия генов в клетках-мишенях. Фенотипически это выражается в увеличении (уменьшении) пролиферации клеток, нарушении их дифференцировочного статуса и изменении некоторых их функций. Экспрессия цитокиновых рецепторов осуществляется на клетках-мишенях постоянно. Активирующие стимулы приводят к увеличению числа рецепторов и усилению ответа. Некоторые цитокины повышают экспрессию тех или иных рецепторов, иногда выступают как антагонисты к другим цитокинам (Пальцев М.А., 1996).

Известно более 200 индивидуальных веществ, принадлежащих к семейству цитокинов: интерфероны, интерлейкины с исторически сложившимися порядковыми номерами, ростовые и колониестимулирующие факторы, хемокины, медиаторы из

группы фактора некроза опухолей, трансформирующие ростовые факторы и некоторые другие молекулы (Симбирцев А.С., Тотолян А.А., 2014).

Синтез цитокинов всегда начинается с транскрипции генов. Клетки вырабатывают цитокины в низкой концентрации (пикограммы). Цитокины действуют кратковременно. Их воздействие распространяется на клетки-мишени, находящиеся в непосредственной близости от продуцента. Основное место их активности - межклеточный синапс. Избыточность системы цитокинов проявляется в том, что каждый тип клеток способен продуцировать несколько цитокинов, и каждый цитокин может секретироваться различными клетками. Для всех цитокинов свойственна плеiotропность, или полифункциональность действия. Дублирование функций обеспечивает надежность работы системы цитокинов. Действие цитокинов на клетки-мишени опосредуется высокоспецифичными мембранными рецепторами, представляющими собой трансмембранные гликопротеины, которые состоят более чем из одной субъединицы. Внеклеточная часть рецепторов отвечает за связывание цитокина. Существуют рецепторы-ловушки, устраняющие избыток цитокинов в патологическом очаге (Супрун Е.Н., 2015).

При беременности, одной из основных популяций клеток в плаценте являются макрофаги. Среди макрофагов плаценты выделяют децидуальные макрофаги материнского происхождения, локализованные в децидуальной оболочке, и плацентарные макрофаги (клетки Кашенко-Гофбауэра) плодового происхождения, локализованные в строме ворсин хориона. Секретируемые макрофагами цитокины обеспечивают дифференцировку и инвазию трофобласта, подавление цитотоксической активности лимфоцитов матери, регуляцию процессов ангиогенеза и апоптоза, инициацию родовой деятельности, определяют защиту против инфекций. Макрофаги при физиологическом течении беременности обладают преимущественно иммунорегуляторными свойствами: секретируют противовоспалительные цитокины, экспрессируют фермент индоламин-2,3-диоксигеназу, снижают активность NO-синтазы за счет повышения активности конкурирующего за субстрат фермента

аргиназы, что способствует установлению толерантности иммунной системы матери в отношении полуаллогенного плода (Львова Т.Ю. и соавт., 2016).

Влияние цитокинов, локализованных в децидуальной оболочке и в плаценте, на пролиферацию и миграцию клеток трофобласта служит ключевыми процессами, связанными с формированием маточно-плацентарного контакта и самой плаценты (Соколов Д.И. и соавт., 2015).

При преждевременных родах выявляется увеличение выработки провоспалительных цитокинов в маточно-плацентарном комплексе. Провоспалительные цитокины в шейке матки активируют выработку матриксных металлопротеиназ, что ведет к укорочению и размягчению шейки матки. Кроме того, провоспалительные цитокины активируют цикл арахидоновой кислоты, что приводит к повышению выработки простагландинов E2 и F2a, которые, в свою очередь, способствуют созреванию шейки матки и вызывают сокращение миометрия (Стрижаков А.Н. и соавт., 2016).

Иммунные механизмы вовлечены в развитие такого феномена, как плацентарная дисфункция (недостаточность) у женщин с привычной потерей беременности и ЗВУР (Girardi G. et al., 2006). В то же время, цитокиновая регуляция процессов воспаления и иммунного ответа является необходимой для развития адекватных защитных реакций организма, а нарушение регуляции становится условием заболеваний. Недостаточная или чрезмерная продукция цитокинов ведет к развитию достаточно тяжелых патологических состояний в организме (Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., 2008).

Баланс противовоспалительных цитокинов имеет важное значение для успешного течения нормальной беременности. Не установлены нормативные значения концентрации цитокинов в околоплодных водах во время беременности. Концентрация некоторых из них в сыворотке крови беременной положительно коррелирует с уровнем в амниотической жидкости, возрастом беременной и может зависеть от пола плода (Chow S.S. et al., 2008).

В норме цитокины, образуемые при первичном иммунном ответе, практически не поступают в кровь, не проявляют системных эффектов, т.е. наблюдается локальный характер их действия. Определение в плазме крови высоких уровней цитокинов всегда свидетельствует о нарушении принципа локальности функционирования цитокиновой сети, что может наблюдаться при интенсивных, длительно протекающих воспалительных, аутоиммунных и других процессах, сопровождающихся генерализованной активацией клеток иммунной системы (Веропотвелян П.Н. и соавт., 2013).

Одним из наиболее важных и хорошо изученных лимфокинов, участвующих в процессе развития и усиления иммунного ответа, является интерлейкин-2 (ИЛ-2). Он представляет собой цитокин, взаимодействующий в первую очередь с Т-клетками, В-клетками и естественными киллерами. Рецептор ИЛ-2 это тримерный белок состоящий из трёх субъединиц: IL-2R α , IL-2R β , и IL-2R γ . Наибольшим сродством к ИЛ-2 обладает комплекс всех трех субъединиц, хотя связывать этот лиганд может как α субъединица, так и комплекс β и γ единиц. ИЛ-2R экспрессируется главным образом на поверхности активированных Т-лимфоцитов, и в меньшей степени на поверхности активированных В-клеток, естественных киллеров, моноцитов и эозинофилов (Гуррам Н. и соавт., 2013).

Спектр биологических функций ИЛ-2 широк: инициация пролиферации В-лимфоцитов, активация цитотоксических Т-лимфоцитов, стимуляция естественных киллеров, генерация лимфокин-активированных киллеров (Blanchard D.K. et al., 1988; Hamblin A.S., 1988).

ИЛ-2 – 15 кДа – был открыт и клонирован в 1980 г. как фактор роста Т-клеток. Он продуцируется активированными Т-клетками и способствует дальнейшему росту активированных Т-лимфоцитов. В основе действия ИЛ-2 на лимфоциты лежит: стимуляция иммунного ответа за счет активации Т-клеточных популяций. ИЛ-2 стимулирует синтез других, продуцируемых Т-клетками цитокинов, в частности ИФ γ , ФНО; стимуляция роста естественных киллеров и усиление их цитолитических

функций с образованием так называемых лимфокинактивированных киллеров; действие на В-лимфоциты человека как фактор их роста и стимулятор синтеза антител; повышение образования эозинофилов и тромбоцитов, но подавляет миелоидный и эритроидный ростки кроветворения, способствуя развитию экстрамедулярных очагов гемопоэза. Рецептор ИЛ-2 состоит из 3 цепей: α , β и γ . На покоящихся Т-клетках экспрессируются β - и γ -цепи и с умеренной афинностью связываются с ИЛ-2. Активация Т-клеток активирует α -цепь, которая формирует высокоафинный рецептор вместе с β - и γ -цепями, а ИЛ-2 может усиливать экспрессию α -цепи своего рецептора (Кадагидзе З.Г., 2003; Телетаева Г.М., 2007).

ИЛ-2 является важным цитокином, который стимулирует пролиферацию и дифференцировку активированных Т-лимфоцитов в эффекторные Th-лимфоциты или цитотоксические Т-клетки (Маркелова Е.В. и соавт., 2006).

ИЛ-2 человека кодируется одним геном, включающим 6684 пар нуклеотидов, и состоит из 4-х экзонов и 3-х интронов. Основными продуцентами ИЛ-2 являются Т-хелперы. Субпопуляция данного клеточного типа неоднородна по такому показателю как синтез различных цитокинов. Приблизительно 75% клеток синтезируют ИЛ-2. Около 20% цитотоксических Т-клеток также способны к продукции данного цитокина. Способностью усиливать экспрессию рецепторов для ИЛ-2 обладает ИФ γ , а ИЛ-4 подавляет её. ИЛ-2 является важным медиатором клеточного иммунитета. Мишенями регуляторного действия ИЛ-2 являются различные субпопуляции Т-клеток, В-клетки, натуральные киллерные клетки, макрофаги (Володин Н.Н. и соавт., 2012). Основным результатом действия ИЛ-2 на покоящиеся или стимулированные антигеном или митогеном клетки является обеспечение их пролиферации, что и определяет его в качестве типичного ростового фактора клеток лимфо-миелоидного комплекса (Boder E.T., 2012; Levin A.M. et al., 2012).

Необходимо подчеркнуть, что ИЛ-2 является одним из основных цитокинов, участвующих в регуляции иммунного ответа при беременности. Его присутствие необходимо для процессов плацентации, созревания и функционирования

трофобласта. ИЛ-2 оказывает трофическое действие на клетки плаценты (Raghupathy R. et al., 2000).

Повышение продукции ИЛ-2 может привести к усилению выработки других провоспалительных цитокинов и осложнить течение гестации. Концентрация ИЛ-2 при физиологическом течении беременности достоверно ниже, чем при угрозе ее прерывания. Данные результаты подтверждают дисбаланс типов Th1, Th2 у беременных с невынашиванием с преобладанием иммунного ответа типа Th1 (Chan C.C. et al., 2004).

При беременности происходит переключение иммунного ответа Т-хелперами 1-го типа (провоспалительные цитокины – ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-10) на иммунный ответ Т-хелперами 2-го типа (противовоспалительные цитокины – ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-2, TGF- β). Преобладание провоспалительных цитокинов приводит к потере зародыша. Локальная доминанта противовоспалительных цитокинов предупреждает агрессию материнских клеток на бластоцисту и зародыш, несущие антигены отца (Сахаутдинова И.В., Ложкина Л.Р., 2014).

У беременных с привычным невынашиванием в анамнезе, начиная с I триместра беременности, отмечается увеличение продукции цитокинов, вырабатываемых Т-хелперами 1-го типа (ИЛ-2, ИЛ-6), и снижение цитокинов, продуцируемых Т-хелперами 2-го типа (ИЛ-3). Установлено достоверно низкое содержание GM-CSF и PIGF в плазме крови беременных основной группы ($p < 0,001$), начиная с I триместра беременности. Выявлена корреляционная зависимость между уровнем прогестерона и ИЛ-3, GM-CSF, PICF (Бапаева Г.Б., Мамедалиева Н.М., 2005).

Наиболее выраженные изменения при угрозе прерывания беременности выявлены в содержании интерферонов. Так, концентрация IFN γ при физиологическом течении беременности превышала таковую при угрозе прерывания в 10,7 раза ($127,6 \pm 17,45$ против $11,9 \pm 1,58$ пг/мл), а содержание IFN α – в 32 раза ($553,9 \pm 76,3$ против $17,23 \pm 1,42$ пг/мл). Известно, что избыточная продукция интерферонов

угнетает секрецию ростовых факторов, необходимых для роста и дифференцировки трофобласта. Уровень ИЛ-6 повышался при осложненной беременности в 2,9 раза ($31,31 \pm 2,38$ против $10,95 \pm 1,52$ пг/мл), ИЛ-8 – в 2,5 раза ($44,97 \pm 3,19$ против $17,8 \pm 0,85$ пг/мл). В то же время содержание ИЛ-2 снижалось при угрозе прерывания в 1,3 раза по сравнению с уровнем при неосложненной беременности ($278,26 \pm 45,3$ против $348,92 \pm 37,06$ пг/мл). Повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8, выступающих в качестве стимуляторов процесса ангиогенеза, было зафиксировано на фоне дефицита продукции ИЛ-2 (Газиева И.А., Чистякова Г.Н., 2007).

Имеются сообщения о том, что высокие концентрации ИЛ-8 в околоплодных водах во II триместре беременности могут служить прогностическими критериями преждевременных родов. При этом уровни ИЛ-2 значимых изменений не претерпевали (Lee S.M. et al., 2015).

Угроза прерывания беременности связана с высокой антигенной нагрузкой преимущественно неинфекционного генеза, исходящей от плода, участие инфекционного генеза невелико. Уровень ИЛ-1 незначительно превышает таковой при физиологической беременности и достоверно меньше, чем при гестозах. Иммунологическая ситуация аутоиммунного типа: уменьшение уровня ИЛ-4, изменяющего клеточное моделирование по Th2 типу с высвобождением ИЛ-2 и интерферонов, особенно гамма, которые помимо активации клеток хелперной направленности, активизируют систему естественной цитотоксичности. Гестозам присуща иммуносупрессорная направленность с выраженной антигенной нагрузкой инфекционного генеза с изменением концентраций ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8. Максимальные различия по сравнению с физиологической беременностью получены по цитокинам ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α , ИФН γ , ИФН α . Отмеченное демонстрирует направленность в системе иммуногенеза при угрозе прерывания беременности – аутоиммунную, при гестозе – иммуносупрессорную (Левкова Е.А. и соавт., 2007).

Угроза прерывания беременности ассоциировалась с аутоиммунными изменениями в системе иммунитета с достоверным увеличением общей популяции CD3⁺-лимфоцитов, CD4⁺-клеток, с резким увеличением клеток CD16⁺ и CD25⁺, уровней цитокинов ИЛ-2, ИФН γ и резким уменьшением РТМЛ с ФГА и плацентарными антигенами. Гестозы протекали с иммуносупрессорными изменениями в системе иммуногенеза: снижение общей популяции CD3⁺-лимфоцитов, равномерное снижение CD4⁺-клеток и CD8⁺-клеток (ИРИ 1,1 + 0,106), увеличение Т-активированных лимфоцитов (CD25⁺) и натуральных киллеров (CD16⁺) ($p > 0,05$), выраженное увеличение концентрации ИЛ-8, ФНО α по сравнению с группой с физиологическим течением беременности ($p < 0,05$). Неосложненное течение беременности характеризовалось состоянием «физиологической иммуносупрессии» с резким снижением концентрации клеток CD16⁺ и CD25⁺ (Фролова М.А. и соавт., 2007).

При определении уровней цитокинов в периферической крови и слизи цервикального канала у женщин с невынашиванием беременности инфекционного генеза в I триместре изменения иммунологических показателей на локальном уровне имеют большее диагностическое значение. Отмечено достоверное повышение уровней интерферона- γ и интерлейкина-8 в слизи цервикального канала при урогенитальном инфицировании и невынашивании инфекционного генеза в I триместре (Макаров О.В. и соавт., 2008).

Установлена роль интерлейкинов и при других осложнениях беременности. Так, в плодных оболочках при плацентарной недостаточности повышена продукция провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12) и снижена продукция противовоспалительного – ИЛ-10. Между уровнем цитокинов в амниотической жидкости и оболочках плода обнаружена прямая корреляционная связь, позволяющая рассматривать последние как важный источник цитокинов околоплодных вод. Интерлейкины плодных оболочек влияют на процессы синтеза простагландинов, изменяя уровень арахидоновой кислоты и активность фосфолипазы A₂, что и

инициирует родовую деятельность. При слабости родовых сил на фоне значительного снижения в плодных оболочках содержания ИЛ-1 β и ИЛ-6 отмечено уменьшение уровня арахидоновой кислоты и активности фосфолипазы A₂ (Крукиер И.И., 2008).

Важную роль играют цитокины в развитии и диагностике воспалительных процессов маточно-плацентарного комплекса. Цитокиновый профиль околоплодных вод, представленный АФ ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, TNF- α (tumor necrosis factor- α), IFN- γ (*interferon- γ*) и MMP-8 (matrix metalloproteinase-8), при наличии хориамнионита значительно отличался от такового при физиологически протекающей беременности. Сравнение между беременными с хориамнионитом и хориоамнионитом, осложненным фунизитом, позволило установить возрастание уровней ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-8 при ассоциированном патологическом процессе (Revello R. et al., 2016).

Проведено сравнение уровней ИЛ-2, ИЛ-10 и ИЛ-12 в сыворотке крови женщин с физиологически протекающей беременностью (контрольная группа), с ПЭ, с ЗВУР и сочетанием отмеченных патологий. Уровни ИЛ-10 были значительно выше в группе пациенток с ПЭ чем в контрольной группе ($p < 0,001$). При этом не установлено значимых различий ИЛ-2 и ИЛ-10 между указанными группами ($p > 0,05$). В то же время, уровни ИЛ-2 и ИЛ-10 при беременности, осложненной сочетанием ПЭ и ЗВУР, были повышены по сравнению с группой, где имела место только ПЭ ($p < 0,05$). Исследователями высказано предположение, что патологические уровни ИЛ-10 могут быть вовлечены в патогенез ПЭ, а изменение концентраций ИЛ-10 и ИЛ-2 участвуют в развитии ЗВУР (Celik H. et al., 2012).

В эксперименте при плацентарной недостаточности установлено нарушение гормонального и иммунного баланса. С увеличением срока физиологической беременности уровни эстрадиола и прогестерона возрастали медленно. При плацентарной недостаточности во втором триместре уровень TNF- α был на 80% выше, а уровень ИЛ-10 на 30% ниже. В третьем триместре возрастали концентрации ИЛ-2 (50%) и TNF- α (30%), а уровень ИЛ-10 не изменялся. Сделан вывод о том, что

нарушения синтеза прогестерона в плаценте являются одной из причин нарушений иммунного баланса (Sharashenidze A.D. et al., 2014).

В последние годы многочисленные исследования ученых все чаще указывают на значимость системного воспалительного ответа в развитии тяжелых осложнений беременности, среди которых не последним является ПЭ (Gomez-Lopez N. et al., 2009, 2010; Moore R.M. et al., 2009; Vega-Sanchez R. et al., 2010). К факторам, вызывающим системную воспалительную реакцию (СВР) относят провоспалительные цитокины. В основе нарушения баланса про- и противовоспалительных цитокинов, запускаемом целым рядом триггерных факторов в организме беременной, может лежать генетическая детерминированность. СВР является острой, неспецифической, неконтролируемой реакцией организма в ответ на воздействие повреждающего стимула. Основные механизмы развития СВР включают: повреждение эндотелия; активацию лейкоцитов, внешнего и внутреннего путей коагуляции; нарушение фибринолиза и адекватного иммунного ответа; гиперагрегацию тромбоцитов; воздействие на систему комплемента, калликреин-кининовую систему, обмен катехоламинов и глюкокортикоидов (Ломова Н.А. и соавт., 2012). Повышенные уровни провоспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии в материнском кровотоке могут играть центральную роль в патологически высокой СВР и в развитии эндотелиальной дисфункции, что, вероятно, лежит в основе развития ПЭ (Molvarec A. et al., 2013; Rigó J.Jr. et al., 2013).

Установлено, что изменения гомеостаза при ПЭ во многом идентичны таковым при СВР. Это свидетельствует об универсальности механизмов их формирования и позволяет рассматривать ПЭ как акушерскую модель системной эндотоксинемии, которая связана с гемодинамикой липополисахаридов и реализацией их биологических эффектов как за счет непосредственного деструктивного воздействия на клеточные мембраны, так и опосредованно - через стимуляцию цитокинового каскада. Под воздействием липополисахаридов через стимуляцию продукции цитокинов и запуск сигнального каскада в ранние сроки гестационного процесса

нарушается процесс инвазии трофобласта, что является патогенетическим субстратом для развития ПЭ (Торчинов А.М. и соавт., 2013).

ПЭ является следствием плацентарной ишемии с нарушением функционирования эндотелия и мультисистемным ответом материнского организма. Гемореологические расстройства являются важным звеном патогенеза акушерской патологии. Во многом это связано с активацией системы гемостаза при беременности, что создает преморбидный фон для тромбогеморрагических осложнений. Традиционные критерии диагностики и оценки степени тяжести отражают полиорганность поражения и появляются уже на далеко зашедших стадиях, при явной клинической картине (Баринов С.В. и соавт., 2013).

Развитие ПЭ сопровождается нарушением пролиферации, миграции и инвазии клеток трофобласта. Сыворотка беременных с ПЭ подавляет пролиферативную и инвазивную активность трофобласта. ПЭ также сопровождается накоплением кислородных радикалов и развитием окислительного стресса. Значительное внимание в патогенезе ПЭ уделяют эндотелиальной дисфункции. В настоящее время преобладает мнение об инициации заболевания именно в области фетоплацентарного контакта (Баженов Д.О. и соавт., 2015).

Установлено, что секреция VEGF (vascular endothelial growth factor) клетками линии ТНР-1 была выше, а секреция ИЛ-6, ИЛ-8 и МСР-1 была ниже в присутствии растворимых факторов ткани плацент третьего триместра гестационного процесса по сравнению с первым триместром беременности. Секреция ИЛ-6 и МСР-1 клетками линии ТНР-1 была выше, а секреция растворимой формы рецептора TNF II (tumor necrosis factor II) была ниже в присутствии растворимых факторов ткани плацент женщин с гестозом по сравнению с физиологически протекающим гестационным процессом. Указанные эффекты факторов, секретируемых тканью плаценты при гестозе, в отношении моноцитов в зоне маточно-плацентарного кровообращения и макрофагов децидуальной ткани могут способствовать усилению воспалительной реакции в ткани плаценты (Онохина Я.С. и соавт., 2013).

Секреторные продукты ткани плацент третьего триместра физиологической беременности приводили к снижению интенсивности экспрессии клетками линии ТНР-1 адгезионных молекул CD 11 а и CD 18, а также молекул TNFSF (Tumor necrosis factor ligand superfamily member), CD54, CD 14 и VEGF-R1 по сравнению с первым триместром. Под влиянием факторов, секретируемых тканью плаценты с гестозом, происходило увеличение интенсивности экспрессии молекул CD18 и CD54 и снижение интенсивности экспрессии VEGF-R1 клетками линии ТНР-1 по сравнению с физиологической беременностью (Львова Т.Ю. и соавт., 2013).

В других исследованиях этих же авторов изучено влияние секреторных продуктов плацент женщин с физиологической беременностью и женщин с ПЭ на экспрессию поверхностных маркеров клетками линии ТНР-1 при их культивировании на трехмерном матриксе "Матригель". Секреторные продукты плацент III триместра физиологической беременности приводили к уменьшению относительного количества клеток линии ТНР-1, экспрессирующих молекулы CD54 и CD14, и к снижению экспрессии молекул CD14 и CD95 клетками линии ТНР-1 по сравнению с действием секреторных продуктов плацент I триместра. Параллельно наблюдалось увеличение интенсивности экспрессии молекулы CD49d клеткам линии ТНР-1 в присутствии секреторных продуктов плацент III триместра по сравнению с I триместром. Различий в экспрессии клетками линии ТНР-1 исследуемых молекул между группами женщин с физиологической беременностью и женщин с ПЭ обнаружено не было (Львова Т.Ю. и соавт., 2016).

Подчеркнуто, что циркулирующие антиангиогенные факторы и провоспалительные цитокины вовлечены в патогенез ПЭ, а воспаление вряд ли служит основным вкладчиком в патогенез тяжелой ПЭ (Nayeri U.A. et al., 2014).

По всей видимости, отмеченные аспекты обуславливают тот факт, что только 30% женщин, беременность у которых осложняется ПЭ, имеют факторы риска ее развития. У остальных ПЭ развивается при отсутствии фоновой патологии. Пусковым моментом ПЭ является прогрессирующий эндотоксикоз. При этом патологические

изменения в системе мать-плацента-плод (генерализованный вазоспазм) носят вторичный характер (Башмакова Н.В. и соавт., 2006).

Физиологическая беременность сопровождается подавлением цитотоксической активности НК (natural killer)-клеток. При гестозе происходит увеличение количества НК-клеток децидуальной ткани и периферической крови. Данные о функциональной активности НК-клеток при гестозе носят противоречивый характер. Установлено, что при гестозе становится иной функциональная активность НК-клеток, что проявляется в изменении стратегии индукции гибели у клеток-мишеней. Преобладает TRAIL-опосредованная индукция апоптоза, а механизм индукции гибели клеток, основанный на высвобождении фанзимов и перфорина, отступает на второй план (Михайлова В.А. и соавт., 2014).

В то же время, степень угрозы прерывания беременности прямо коррелировала с уровнем прогестерона и содержанием провоспалительных цитокинов в крови, значения которых в несколько раз превышали показатели при физиологически протекающей беременности (Мальцева Л.И., Никогосян Д.М., 2015).

Влияние цитокинового каскада на эндокринный статус позволило предположить возможность использования изменений уровней неоптерина и ряда провоспалительных цитокинов в комплексной оценке риска возникновения гестоза. Увеличение концентрации неоптерина и провоспалительных цитокинов в сыворотке крови в сроке 16–18 недель беременности можно рассматривать как прогностический маркер по возникновению гестоза. Повышение уровней неоптерина, TNF, ИЛ-6 служит подтверждением роли системного воспалительного ответа в патогенезе гестоза (Лапина В.Г. и соавт., 2010).

Не менее важной и распространенной акушерской патологией служит ПИОВ, частота которого при своевременных родах достигает 10%. Из общего количества наблюдений ПИОВ не менее 60% приходится на доношенный срок (Blanchon L. et al., 2013; Ismail A.Q., Lahiri S., 2013). При спонтанных преждевременных родах частота ПИОВ может составлять 30-40% (Chaemsaihong P. et al., 2016).

Согласно данным других исследователей частота ПИОВ при доношенном сроке беременности составляет 13,9% и может достигать 19 % и не имеет тенденции к снижению (Джумалиева А.Д., 2006; Афанасьева М.Х. и соавт., 2016).

Компромиссными выглядят сообщения о том, что у женщин с доношенной беременностью спонтанный разрыв плодных оболочек до начала сократительной активности матки происходит с частотой 8–10%. ПИОВ сопровождает от 25 до 38% преждевременных родов. Это наиболее частая причина преждевременных родов и осложнений у новорождённых. Ведение беременностей, осложнённых ПИОВ, является весьма дорогостоящим (Алеев И.А., 2011; Van der Ham D.P. et al., 2014).

ПИОВ не зависимо от сроков гестации представляет собой сложную акушерскую проблему. Дальнейшее изучение вопросов этиологии и патогенеза, прогнозирование и своевременная диагностика интраамниальной инфекции, выбор тактики ведения беременности, осложненной ПИОВ, безопасной для матери и плода, требуют дальнейшего изучения (Максимович О.Н. и соавт., 2006). Ряд авторов считает основными факторами, влияющими на перинатальные исходы не тактику ведения родов, а интраамниальную инфекцию (Kasdorf E., Perlman J.M., 2013), длительность безводного промежутка и, как следствие, развитие хориоамнионита (van Baaren G.J. et al., 2013; Packard R.E., Mackeen A.D., 2015). Кроме инфекционных заболеваний, хориоамнионит является возможной причиной церебральных поражений доношенных новорожденных (Bastek J.A. et al., 2014).

Часть исследователей четко прослеживают роль инфекции в этиопатогенезе дородового разрыва плодных оболочек (Romanik M., Martirosian G., 2004). Однако следует признать, что некоторые авторы утверждают, что инфекционный фактор не влияет на частоту ПИОВ (Kilpatrick S.J. et al., 2006).

Для идентификации интраамниального инфицирования предложено определение цитокинового профиля околоплодных вод, получаемых путем амниоцентеза. Рекомендовано активность цитокинов околоплодных вод определять

на основе измерения уровня ИЛ-6. Тест обладает 97% чувствительностью и 96% специфичностью (Chaemsaihong P. et al., 2016).

Так же для диагностики интраамниального инфицирования, в частности хориоамнионита, использовалось определение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β) у женщин с ПИОВ. Получены убедительные данные о достаточной информативности предложенного метода (Stock O. et al., 2015).

В современной литературе активно рассматривается вопрос о участии глюкокортикоидов, в частности кортизола, в механизмах развития ПЭ и ПИОВ.

Кортизол – представитель группы глюкокортикоидов, которые играют важную роль в функционировании иммунной системы (Taves M.D. et al., 2016). Иммунодепрессивное действие глюкокортикоидных гормонов осуществляется через угнетение пролиферации лимфоидной ткани и клеточный иммунитет. Глюкокортикоиды тормозят образование и нарушают кинетику Т-лимфоцитов (В-лимфоциты более устойчивы к действию глюкокортикоидов), снижают их цитотоксическую активность. Выявлена способность глюкокортикоидов влиять на систему цитокинов, подавляя выработку провоспалительных цитокинов (Игнатенко О.В., Водоевич В.П., 2006).

До настоящего времени не выработаны общепринятые рекомендации по контролю содержания кортизола при беременности. Мнения о роли возрастания концентрации гормона в процессе гестации диаметрально противоположны. Существует мнение, что контроль над содержанием кортизола необходим, а повышение его концентрации способно оказывать многостороннее отрицательное воздействие на течение беременности и способствовать развитию обстановки, неблагоприятной для плода (Довжикова И.В., 2010).

В то же время утверждается, что как возрастание, так и снижение концентрации кортизола отрицательно воздействует на организм беременной и плода (Amugongo S.K. et al., 2014).

Действия кортизол включают транскрепессию и активацию генов, участвующих в адаптивных механизмах при стрессе, стимулирование синтеза глюкозы и поддержку сердечно-сосудистой системы. Длительное или чрезмерное воздействие гормона негативно для клеток и тканей. Во время гестации его концентрация нарастает (физиологическая гиперкортизолемиа), что облегчает транспорт питательных веществ для развивающегося плода (Antolic A. et al., 2015). К родам содержание кортизола превышает таковой у небеременных в 2-3 раза. Возможно такое повышение обусловлено участием глюкокортикоидов в процессах остеогенеза плода (Пискунова Е.Р., Васильев В.П., 1998).

В плацентарной ткани (в митохондриях) протекает стартовый раунд синтеза кортизола из холестерина с участием фермента цитохром P450_{sc}. 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа катализирует взаимотрансформирование активных и инертных форм кортизола. В организме плода происходят стадии с участием энзимов цитохром P450_{c17} и цитохром P450_{c21}. Активность последних в плаценте отсутствует (Payne A.H., Hales D.B., 2004; Miller W.L., 2013).

Вне беременности регуляция синтеза кортизола обусловлена воздействием гипофизарным адренокортикотропным гормоном. Синтезу гормонов в плаценте присущ изолированный характер, который заключается в том, что в регуляционных схемах образования инкретов не задействованы биологические субстраты, активированные в стероидогенезе других органов (Kumar P., Magon N., 2012). Считается, что в регуляции образования кортизола участвуют эстрогены и оксид азота (Sun K. et al., 1997; Pepe G.J., Albrecht E.D., 1998).

В ответ на стресс гипоталамус вырабатывает кортикотропин-рилизинг-гормон, который стимулирует синтез адренокортикотропного гормона (АКТГ) в передней доле гипофиза. Во время беременности плацента синтезирует кортикотропин-рилизинг-гормон, уровни которого возрастают от 1000 до 10 000 раз по сравнению с состоянием вне беременности. С потенциально патологическим воздействием повышенного уровня кортикотропин-рилизинг-фактора связывают развитие

различных осложнений беременности. Как известно, при беременности в крови повышается содержание прогестерона, эстрогенов, кортикотропин-рилизинг-фактора, АКТГ и кортизола. Кортизол инициирует синтез рилизинг-фактора через активацию ядерного фактора каппа В (NF-kB) (Thomson M., 2013).

Диапазон эффектов кортизола на плод довольно широк. Гормон участвует в процессах формирования ферментных систем печени, эпителия тонкого кишечника, клеток легких и сердца плода, обеспечивает созревания альвеолярного эпителия, стимулирует секрецию сурфактанта, обеспечивающего расправление легких при первом вдохе (Rog-Zielinska E.A. et al., 2014).

Несмотря на многочисленные исследования в области влияния повышенного уровня глюкокортикоидов в II и III триместрах беременности, относительно мало известно о их значении на ранних сроках беременности. Предполагается, что в начале гестации действия глюкокортикоидов сбалансированы между положительными и неблагоприятными эффектами. К положительным эффектам относят те, которые способствуют физиологическому течению беременности: подавление активности естественных клеток-киллеров, стимулирование роста трофобласта. К неблагоприятным эффектам относят осложнения беременности, обусловленные, например, ингибированием сигнализации цитокин-простагландина, ограничением инвазии трофобласта вторжения в силу возрастания активации плазминогена ингибитора-1, индукции апоптоза и ингибирования эмбрионального и плацентарного роста (Michael A.E., Papageorghiou A.T., 2008).

Процессы апоптоза возрастают в плаценте при гестации, осложненной ЗВУР. Вероятно, что апоптоз служит ключевым фактором роста фетоплацентарного комплекса. Глюкокортикоиды мощные ингибиторы фетоплацентарного роста и могут стимулировать апоптоз в других тканях (Waddell B.J. et al., 2000).

У детей с низким весом при рождении маркер неблагоприятного внутриутробного развития ассоциируется с повышенным уровнем кортизола (Carpenter T. et al., 2015).

Показано, что высокие концентрации глюкокортикоидов в течение гестационного процесса могут отрицательно влиять на ось гиппокамп–гипоталамус–гипофиз–надпочечники и приводить к ЗВУР, повышению артериального давления у матери и новорожденного (Moritz K.M. et al., 2011; Khulan B., Drake A.J., 2012;), перенастраивать состояние функциональных систем (Norberg H. et al., 2013). Данная ситуация способствует развитию состояния инсулинорезистентности (Reynolds R.M., 2013; van Dijk A.E. et al., 2014).

Активация у беременной системы гиппокамп–гипоталамус–гипофиз–надпочечники сопровождается возрастанием синтеза кортизола. Высокие уровни гормона при физиологической беременности инактивируются ферментами плаценты (Reynolds R.M., 2013). При плацентарной недостаточности возросший уровень кортикостероидов у матери приводит к повышению их концентрации в крови плода, что в свою очередь, обуславливает изменение количества стероидных рецепторов в гиппокамп–гипоталамус–гипофиз–надпочечниковой системе плода. Отмеченная ситуация способствует неадекватно высокой выработке глюкокортикоидов при стрессорном воздействии и, как следствие, вызывает патологические сдвиги в активности других функциональных систем, в частности, соотношение гормон роста/инсулинзависимый фактор роста, ренин-ангиотензиновая система (Sasaki A. et al., 2013; Moisiadis V.G., Matthews S.G., 2014).

Одним из факторов, способствующих усиленной трансфузии кортизола через плаценту, служат нарушения синтеза и регуляторных механизмов фермента 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы II типа (Maeyama H. et al., 2015). Энзим участвует в обеспечении баланса между гормонами матери и плода и, по видимому, играет две роли в плаценте: одна заключается в поддержании плацентарного барьера между глюкокортикоидами матери и плода, а другая состоит в модулировании локального воздействия глюкокортикоидов и, возможно, синтеза прогестерона в плаценте (Burton P.J., Waddell B.J., 1999; Shu Q. et al., 2014).

Исследование ворсинчатого хориона при инфекционном поражении в первом триместре беременности показало значительное повышение уровня кортизола в 2,8 раза. Его концентрация возрастала на сроке 8-9 нед. беременности до $439,6 \pm 2,98$ нмоль/л (при физиологической беременности - $154,8 \pm 1,67$ нмоль/л) и до $468,7 \pm 3,75$ нмоль/л на 9-10 нед. беременности (при физиологической беременности - $161,7 \pm 1,85$ нмоль/л). Соотношение дегидроэпиандростерон/кортизол, характеризующее устойчивость организма к различным нарушениям (стресс, инфекция), при наличии герпетической инфекции значительно уменьшалось, что создает большую опасность для беременности. Снижение устойчивости в соотношении гормонов влечет за собой развитие высокой степени риска (например, повышение чувствительности к другим инфекционным процессам) (Довжикова И.В., 2009).

Глюкокортикоиды оказывают множество действий, которые можно оценить как положительно, так и отрицательно в зависимости от их влияния на характер течения беременности. Эти стероиды могут быть также вовлечены в процессы развития акушерских осложнений: задержке внутриутробного роста плода, инициации преждевременных родов, ПЭ, хориоамнионита (Michael A.E., Parageorghiou A.T., 2008). Таким образом, для поддержания гомеостаза гестационного процесса необходимо адекватное количество кортизола. Возрастание или снижение его уровней может способствовать развитию ряда осложнений беременности и развития плода, среди которых можно выделить ПЭ и ПИОВ.

Не менее важное значение при беременности играют и факторы роста. Изменения в оси «гормон роста - инсулиноподобный фактор роста-1» рассматриваются как один из важных патогенетических механизмов ЗВУР. ИФР-1 стимулирует пролиферацию клеток всех тканей, в первую очередь - хрящевой, костной, мышечной, обладает выраженным антиапоптотическим эффектом. Показано, что уровни ИФР-1 в пуповинной крови у детей с ЗВУР снижены в сравнении с контрольной группой. Достоверных различий между группами в уровне соматотропного гормона в пуповинной крови не выявлено, что может служить

подтверждением преимущественной роли ИФР-1 в стимуляции внутриутробного роста. Изменения в системе инсулиноподобных факторов роста рассматриваются как один из патогенетических механизмов ЗВУР (Исламова К.Ф. и соавт., 2013, 2014).

ИФР-1 представляет собой полипептид, состоящий из 70 аминокислотных остатков. ИФР-1 синтезируется как прогормон, состоящий из А, С, В, D и Е полипептидных цепей. Полностью сформированный ИФР-1 структурно гомологичен инсулиноподобному фактору роста II типа и инсулину. В организме ИФР-1 секретируется печенью и другими тканями, оказывая митогенное и метаболическое воздействие на ближайшее окружение мест синтеза по паракринному механизму. Синтез ИФР-1 стимулируется гормоном роста и зависит от многих факторов, включая полноценное питание (Судаков Д.С. и соавт., 2012).

Эффекты ИФР на клетки опосредуются двумя типами специфических ИФР-рецепторов: рецепторами инсулина и гибридным рецептором, связывающим как инсулин, так и ИФР-1. ИФР-рецептор 1-го типа (ИФР-Р1) является медиатором первичного ответа всех ИФР, экспрессируется во всех типах клеток, кроме гепатоцитов и Т-лимфоцитов. ИФР-Р1 представляет собой гликолизированный гетеротетрамер, состоящий из двух экстрацеллюлярных α -субъединиц и двух трансмембранных β -субъединиц, обладающих внутренней тирозинкиназной активностью. Связывание лигандов с ИФР-Р1 приводит к его олигомеризации, аутофосфорилированию и активации внутренней тирозинкиназы. Далее тирозинкиназа ИФР-Р1 прямо фосфорилирует различные клеточные субстраты и сигнальные молекулы, участвующие в регуляции апоптоза, построении цитоскелета и процессах клеточной адгезии, а также во множестве других физиологических процессов в клетках. Рецептор ИФР 2-го типа представляет собой катионнезависимый маннозо-6-фосфатный рецептор. Его роль в реализации эффектов ИФР пока неясна (Костылева О.И. и соавт., 2011).

Система реализации эффектов ИФР помимо самих ИФР-лигандов включает рецепторы и связывающие белки, которые образуют сложно регулируемую сеть

взаимодействий как между собой, так и с другими биологическими регуляторами роста и выживаемости клеток. ИФР-сигнальный путь участвует в активации каскада митоген-активируемых протеинкиназ и сигнального каскада, ключевыми компонентами которого являются фосфатидилинозитол-3 киназа и серин-треониновая протеинкиназа Akt, что приводит в итоге к ингибированию апоптоза и стимуляции пролиферации клеток (Костылева О.И. и соавт., 2012).

Проведен анализ содержания ИФР-1, соматотропина, грелина, лептина и инсулина в крови женщин во втором триместре беременности при физиологическом течении и при истинной угрозе прерывания беременности, а также группы небеременных женщин. Показано, что при физиологическом течении беременности на сроке 15-17 недель возрастает концентрация лептина, в то время как концентрация инсулина снижается по сравнению с небеременными. Содержание ИФР-1 увеличивается на сроке 18-22 недели по сравнению с небеременными. При истинной угрозе прерывания беременности концентрация грелина и СТГ была снижена, а уровень инсулина повышен по сравнению с показателями, характерными для физиологически протекающей беременности (Бутенко Е.В., 2011).

ИФР индуцирует сигнальную сеть, жизненно необходимую для модуляции фундаментальных клеточных процессов, таких как рост, выживание, пролиферация и дифференцировка. Отклонения в работе этой системы играют важную роль в различных патологических состояниях (Кушлинский Н.Е., Тимофеев Ю.С., 2011).

Установлено влияние ИФР-1 на процессы ремоделирования костной ткани длинных трубчатых костей при беременности. Вероятно, под влиянием ИФР-1 происходит усиление синтеза костного матрикса, что при недостаточном потреблении кальция может сопровождаться снижением минеральной плотности кортикальной кости в этих отделах (Судаков Д.С. и соавт., 2012).

Концентрация ИФР-1 в первом триместре беременности снижается по сравнению с базальным (Persechini M.L. et al., 2015). В дальнейшем, отмечено значительное повышение концентрации ИФР-1 к III триместру беременности по

сравнению с I триместром (Møller U.K. et al., 2013). Его концентрация в III триместре более чем в 2 раза превышала её значения в I триместре. Достоверное его повышение отмечено с 22–24 недели беременности (Судаков Д.С. и соавт., 2012).

Изменения в функционировании факторов роста являются одними из основных патогенетических механизмов осложнений беременности. Для прогнозирования ЗВУР у беременных группы риска следует определять показатели ИФР-1: при его значениях равных или ниже 150 нг/мл наблюдается высокий риск развития ЗВУР тяжелой степени, поэтому следует проводить профилактическую терапию с последующим контролем фето- и доплерометрии, уровня этого фактора роста через 2-3 недели (Тимохина Е.В., 2012).

Считается, что ведущим фактором патогенеза ПЭ является развитие плацентарной гипоксии вследствие недостаточной инвазии трофобласта в ткань матки. В свою очередь, нормальное протекание процессов инвазии трофобласта и развития ворсинчатого дерева контролируется сложной системой взаимодействия множества факторов роста, их рецепторов и специфических белков-переносчиков. Наибольшее значение придают факторам роста эндотелия сосудов и его рецепторам, регулирующим ангиогенез и проницаемость сосудов, инвазию, дифференцировку и метаболическую активность трофобласта (Дубова Е.А. и соавт., 2014).

На протяжении гестационного процесса плацента является источником внепочечного кальцитриола, что и обуславливает возрастание уровня данного гормона в сыворотке крови беременной. В свою очередь ИФР-1 стимулирует синтез кальцитриола в плаценте. Отмечено снижение уровней обоих веществ в сыворотке крови беременных при ПЭ (Halhali A. et al., 2014). В то же время установлено снижение уровня ИФР-1 и возрастание концентраций ИФР-2 и ИФР-3 при ПЭ. Причем выраженность отмеченных изменений зависела от степени ПЭ и наличия ЗВУР (Dubova E.A. et al., 2014).

Имеются сообщения о том, что концентрации андрогенов (тестостерона и андростендиона) и анти-ангиогенных факторов в сыворотке крови повышались у

беременных с диагнозом ПЭ. Одновременно было отмечено относительное (недостовверное) снижение уровня ИФР-1. Причем степень выраженности отмеченных изменений зависела от национальности беременной (Faupel-Badger J.M. et al., 2012).

Определение уровня ИФР-1 в сыворотке крови беременных не может служить чувствительным маркером прогнозирования ЗВУР или макросомии плода (Åsvold B.O. et al., 2011). В противовес отмеченной точке зрения высказано мнение, что концентрация ИФР-1 в сыворотке крови на сроках гестации является одним из значимых факторов прогнозирования ЗВУР (Sifakis S. et al., 2012).

Выявлены повышенные уровни провоспалительных цитокинов у беременных, у которых впоследствии развился гестоз по сравнению с показателями женщин с физиологическим течением беременности. Для развития отеков беременных характерен значительно опережающий рост уровней факторов роста по сравнению с физиологически протекающей беременностью, увеличение уровней ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-2, MCP-1, увеличение концентрации компонентов комплемента C3, C5, снижение уровней $IFN\alpha$; для развития нефропатии I ст. характерен рост провоспалительных цитокинов $TNF\alpha$, ИЛ-1 β , $IFN\gamma$, снижение концентрации компонентов комплемента C3, C5 и сохранение высоких уровней ИЛ-8, MCP-1, а также факторов роста, по-прежнему превышающих уровни показатели контрольной группы. Для прогноза развития гестоза, в первую очередь, при обследовании в I триместре необходимо определять уровни ИЛ-8, MCP-1, $IFN\alpha$ (Буйнова А.Н., 2006).

В ходе изучения содержания гормонов роста и трофики в крови матери на 20–22 неделе развития плода при истинной угрозе прерывания беременности наблюдалось снижение уровня ИФР-1 на 28% ($p=0,065$). У женщин второго триместра с физиологическим течением беременности наблюдалась умеренная положительная корреляция концентрации инсулина и ИФР-1 (0,33 при $p=0,04$). При истинной угрозе прерывания беременности возникает умеренная отрицательная корреляция концентрации ИФР-1 с весом беременной женщины (-0,58 при $p=0,04$), чего не наблюдалось ни в первом, ни во втором триместре при физиологическом течении

беременности. Полученные концентрации ИФР-1 во втором триместре при физиологическом течении беременности отрицательно коррелировали с содержанием СТГ и положительно - с концентрацией инсулина и лептина. Данные изменения можно расценивать как компенсаторную реакцию организма, направленную на преобладание противовоспалительных реакций и на дополнительную стимуляцию роста ворсин плаценты (Бутенко Е.В. и соавт., 2011).

Снижение уровня ИФР-1 на сроке 16-22 недель наблюдается при развитии осложнений беременности, в частности формировании ЗВУР: I степени — на 26,57%, II степени - на 27,54%), III степени - на 40,58%. При развитии СЗРП III степени уровень этого фактора роста с третьего триместра беременности прогрессивно снижается на 55,05% ниже физиологического. Снижение уровня инсулиноподобного фактора роста I типа является прогностическим показателем СЗРП тяжелой степени (Тарабрина Т.В., 2010).

При нормальном развитии эмбриона и плода в крови матери концентрация ИФР-1 повышается в период развития эмбриона (4-10 недель), затем снижается и вновь повышается в период активного роста плода (18-22 недели), к 36-38 неделе его содержание превышает показатели небеременных женщин на 130%. Снижение уровня ИФР-1 на 28% при повышении сывороточной концентрации инсулина на 164% достоверно прогнозирует состояния, угрожающие жизни плода (Бутенко Е.В., 2011).

Во время беременности уровень ИФР-1 увеличивается и в III триместре значительно превышает значения I триместра. Достоверное его повышение отмечено с 22-24 недели беременности. Корреляционный анализ выявил наличие умеренной отрицательной связи между уровнем ИФР-1 во II триместре и развитием осложнений гестации, в частности остеосинтеза (Судаков Д.С. и соавт., 2012).

Высказано предположение, что к формированию феномена крупного плода могут быть причастны увеличение в материнской крови уровней инсулина, гормона

роста, ИФР -1, лептина, а также нарастание концентрации лептина в пуповинной крови (Шульга А.С. и соавт., 2013).

Таким образом, одной из основополагающих причин, приводящих к осложненному течению беременности и родов, является нарушение процессов клеточной регуляции, обусловленное изменением продукции и функционированием факторов роста, обеспечивающих рост, развитие плаценты и формирование ее сосудистой системы. Факторы роста, являясь биологически активными соединениями, играют важную роль в репродуктивных процессах, межклеточном взаимодействии, стимулируя или ингибируя деление и дифференцировку различных клеток, а также процессы ангиогенеза. Важное значение для гестационных процессов имеют цитокины, принимающие активное участие в подготовке эндометрия к имплантации, а на поздних сроках гестации стимулирующие активность лейкоцитов в ходе воспаления и иммунного ответа, а также участвующие в регуляции родового акта. Изучение влияния цитокинового каскада на течение и исход беременности остается предметом исследования ученых-экспериментаторов и клиницистов во всем мире (Боташева Т.Л. и соавт., 2014; Saji F. et al., 2000).

Таким образом, изучение влияния отмеченных факторов на течение и исход беременности на сегодняшний день является предметом исследования ученых-экспериментаторов и клиницистов во всем мире. Особенности системы факторов роста и цитокинов фрагментарно освещены в современной литературе. Их характер при различной акушерской патологии, в частности ПЭ и ПИОВ остается предметом дискуссий.

ГЛАВА II

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПЭ до настоящего времени служит ведущим фактором материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Среди факторов, служащих причинами материнской смертности ПЭ занимает основные позиции. Несмотря на значительное количество научных изысканий, затрагивающих в том числе гормональные и иммунные аспекты проблемы, вопросы прогнозирования, профилактики и лечения рассматриваемого осложнения гестации далеки от своего решения. Не выработана общепринятая концепция этиологии и патогенеза ПЭ, четкие критерии оценки тяжести заболевания (Bounds K.R. et al., 2015). В то же время результаты клинико-лабораторного обследования должны позволить адекватно оценить риск развития данного осложнения гестации и реальную его тяжесть (Панфилова Л.С., 2014; Erkenekli K. et al., 2015).

Так же одной из актуальных проблем акушерства является ПИОВ. Отмеченное осложнение осложняет течение родов и, соответственно, обуславливает ухудшение состояния новорожденных. И хотя основной причиной ПИОВ признано инфицирование, вопросы прогнозирования, профилактики, этиологии и патогенеза окончательно не установлены (Baldwin E.A. et al., 2015; Zhang H. et al., 2015).

Учитывая отмеченные аспекты целью нашего исследования служило определение клинического значения изменений уровней кортизола, инсулиноподобного фактора роста и интерлейкина-2 в развитии гестозов и преждевременного излития околоплодных вод.

Для достижения поставленной цели нами было обследовано 140 рожениц на сроке гестации 38-40 недель. Из них 90 с такими осложнениями беременности как ПЭ, ПИОВ и их ассоциацией. В зависимости от диагностированной патологии были сформированы следующие клинические группы: I группа – роженицы с ПЭ (30

наблюдений); II группа – роженицы с ПИОВ (35 наблюдений); III группа – роженицы с сочетанием ПЭ и ПИОВ (25 наблюдений).

Контрольную группу составили 50 рожениц с физиологическим течением беременности и срочными родами.

Наблюдение за характером течения беременности и родоразрешение обследованных женщин были осуществлены на базе МЦ “Бегларян” г. Ереван за период 2012-2014 гг.

2.1. Методы исследования

Диагностика ПЭ

Выделяли ПЭ (умеренную и тяжелую) и эклампсию в соответствии с рекомендациями ВОЗ (World Health Organization, 2011) и Американского общества акушеров и гинекологов (ACOG - American College of Obstetricians and Gynecologists) (Schroeder В.М., 2002).

В соответствии с отмеченными рекомендациями ПЭ диагностируется при впервые выявленной артериальной гипертензии (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.) и протеинурии (свыше 0,3 г/сут) после 20 недели гестации. Тяжелая ПЭ диагностируется при наличии двух или более следующих симптомов:

- АД 160/100 мм рт.ст. и более, измеренное не менее двух раз с интервалом в 6 часов при положении беременной лежа;
- протеинурия 5 г/сут белка и более или 3+ в отдельных порциях мочи, исследованных дважды на протяжении не менее 4 часов;
- олигурия 500 мл мочи в сутки и менее;
- отек легких или легочная недостаточность;
- боли в эпигастрии или правом подреберье, ухудшение функции печени;
- зрительные нарушения, неврологическая симптоматика;
- тромбоцитопения;
- выраженная задержка роста плода.

Отечный синдром не включен в диагностические критерии ПЭ, однако должен учитываться при оценке степени тяжести.

Диагностика ПИОВ

1. Использование теста определения плацентарного α -микроглобулина-1 (ПАМГ-1). Порядок проведения процедуры заключался в следующем: вводили во влагалище тампон на глубину 5-7 см не менее, чем на одну минуту, после чего погружали тампон в пробирку с растворителем на одну минуту, а затем на 5-10 минут помещали тест-полоску в пробирку. При наличии одной полоски судили об отсутствии повреждения плодного пузыря, а присутствие двух полосок позволяло диагностировать ПИОВ (Баев О.Р. и соавт., 2014).
2. Использование микроскопии мазка - при высыхании околоплодные воды кристаллизуются с образованием характерного рисунка в виде листьев папоротника на предметном стекле.

Забор околоплодных вод

Забор околоплодных вод проводили на сроке гестации 38-40 недель. Использовали методику трансцервикального амниоцентеза с применением стандартных игл для спинномозговой пункции диаметром 20-22 G. По окончании процедуры шприц маркировали и отправляли в лабораторию.

Определение уровней кортизола, ИФР-1 и ИЛ-2 в сыворотке крови и околоплодных водах проводили с использованием метода «ELISA». Сыворотка крови и амниотическая жидкость больных подвергалась иммуноферментному анализу (ELISA) на предмет определения ИЛ-2 и кортизола с использованием коммерческих кит-наборов фирмы DRG-International Inc. (США).

Уровень исследуемых показателей определяли при помощи автоматического анализатора Stat-Fax 2600 (США) при длине волны 450нм.

Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование проводили на аппарате ACUVIX A-30, MEDISON SAMSUNG с использованием линейного датчика с частотой волны 3,5

мГц. Предполагаемый объем околоплодных вод определяли при горизонтальном положении роженицы двумя методами.

Первый метод заключался в вычислении индекса амниотической жидкости (ИАЖ), который определяли согласно методике, предложенной J.P. Phelan и соавт. (1987). Живот беременной условно разделяли на четыре квадранта путем деления по вертикальной и горизонтальной срединной линиям на уровне ее пупка. В каждом квадранте определяли вертикальный промежуток жидкости между стенкой матки и мелкими частями плода. ИАЖ составлял сумму всех четырех отрезков, измеренных в миллиметрах.

Второй метод основан на определении максимального вертикального кармана в миллиметрах. Для измерения максимального вертикального кармана по методу F.A Manning и соавт. (1981) выбирали наиболее глубокое пространство между стенкой матки и частями плода, свободное от петель пуповины. Если беременная не родоразрешалась в течение одной недели после обследования, исследование производилось повторно. Объем амниотической жидкости считался достаточным при ИАЖ более 63 мл и менее 240 мл, а также при максимальном вертикальном кармане более 30 мл и менее 50 мл.

Допплерометрическое исследование

Определение доплерометрических показателей маточно-плацентарно-плодового кровотока проводили на диагностическом аппарате ACUVIX A-30, MEDISON SAMSUNG, работающих в режиме реального времени (частотный фильтр 100 Гц, конвексный датчик 3,5 МГц).

Определяли максимальную систолическую скорость кровотока (С) и конечную диастолическую скорость (Д). С использованием последних на основании ниже представленных формул вычисляли доплерометрические показатели сосудистого сопротивления. По систолической скорости возможно судить о эластичности стенок исследуемого сосуда, артериальном давлении и вязкости крови. Диастолическая скорость зависит от состояния периферического сосудистого русла.

Вычисляли пульсационный индекс (ПИ) - отношение разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростью кровотока к средней скорости кровотока и индекс резистентности (ИР) – отражение разницы между систолическим и диастолическим кровотоком к систолическому. Исследование кровотока проводили в маточных артериях с обеих сторон, артерии пуповины, в ее средней части, на достаточном удалении от места вхождения в плаценту и брюшную полость плода, аорте плода и средней мозговой артерии плода (Медведев М.В. и соавт., 1999; Расулова Г.Т. и соавт., 2011).

Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка проводилась с использованием программы Microsoft Excel 2007. Использовались методы статистического анализа: расчет основных показателей описательной статистики по сформированным группам. Вычисляли t-критерий Стьюдента (TTEST). Различия считались значимыми при вероятности ошибки 5% ($p \leq 0,05$).

Полученные результаты представлены в процентах и $M \pm m$, где M - среднее арифметическое аргументов (AVERAGEA), m - стандартное отклонение по генеральной совокупности (STDEVP).

2.2. Материал исследования

Возрастные характеристики обследованного контингента рожениц представлены в таблице 2.1.

Как видно из приведенных данных, преимущественными возрастными диапазонами во всех клинических группах служили интервалы 20-25 лет и 26-30 лет, что соответствует активному репродуктивному возрасту.

Среди женщин с ПЭ активный репродуктивный возраст встречался наиболее редко - в 66,7% наблюдений (36,7% + 30%), а при ПИОВ наиболее часто – в 77,1% (31,4%+45,7%).

Что касается возраста до 19 лет, то данные наблюдения были немногочисленны и носили единичный характер – 2 случая (4%) в контрольной группе и 1 (4%) – среди

рожениц с ассоциацией патологий. В группах с ПЭ и ПИОВ рожениц рассматриваемого возраста отмечено не было.

Таблица 2.1

Возрастные характеристики рожениц с преэклампсией, преждевременным излитием околоплодных вод и их ассоциацией

Возраст	Содержание кортизола							
	Контрольная группа n=50		I группа (преэклампсия) n=30		II группа (преждевременное излитие околоплодных вод) n=35		III группа (ассоциация патологий) n=25	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
До 19 лет	2	4	-	-	-	-	1	4
20-25 лет	26	52	11	36,7	11	31,4	11	44
26-30 лет	11	22	9	30	16	45,7	7	28
31-35 лет	10	20	8	26,7	6	17,1	5	20
Старше 35 лет	1	2	2	6,7	2	5,7	1	4
Максимальный	40		40		39		36	
Минимальный	17		21		21		19	
Средний возраст	26,24±4,77		28,17±4,58		27,71±4,25		26,52±4,36	
p	-		0,077601		0,138358		0,800457	

Примечание. Значения p приведены по отношению к показателям контрольной группы

Роды у роженицы в возрасте 17 лет (юная первородящая) имели место в одном наблюдении в контрольной группе.

Женщины старше 35 лет в наших наблюдениях рожали в контрольной группе в 2% случаев, а при наличии ПЭ уже в 6,7% наблюдений, то есть в более чем в 3 раз чаще. Отмеченный возраст по сравнению с показателями контрольной группы

встречался чаще и в остальных клинических группах, однако разница не имела столь существенного характера.

Средний возраст в клинических группах значимых изменений не претерпевал: наименьшие показатели отмечены в контрольной группе - $26,24 \pm 4,77$ лет, а наибольшие у рожениц с ПЭ - $28,17 \pm 4,58$ лет ($p > 0,05$).

Таким образом, возраст подавляющего большинства женщин соответствовал активному репродуктивному диапазону в 20-30 лет, а роженицы старшего возрастного диапазона встречались в группе с ПЭ.

Определенный интерес представляет и социальный статус рожениц обследованного контингента (табл. 2.2).

Таблица 2.2

Социальный статус рожениц с преэклампсией, преждевременным излитием околоплодных вод и их ассоциацией

Социальные группы	Клинические группы							
	Контрольная группа n=50		I группа (преэклампсия) n=30		II группа (преждевременное излитие околоплодных вод) n=35		III группа (ассоциация патологий) n=25	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Студентки	6	12	3	10	4	11,4	2	8
Рабочие	5	10	3	10	6	17,14	6	24
Служащие	10	20	4	13,3	6	17,14	5	20
Домохозяйки	29	58	20	66,7	19	54,3	12	48

Как видно из представленных данных, доминирующие позиции занимали неработающие женщины – домохозяйки. Частота последних колебалась от 48% в группе с ПИОВ и ПЭ до 66,7% в группе с ПЭ.

Что касается студенток, рабочих и служащих, то их удельный вес распределился примерно поровну и составлял суммарно около половины наблюдений.

Тот факт, что в преобладающем проценте наблюдений встречались домохозяйки, с нашей точки зрения, обусловлен скорее не медицинскими аспектами, а социально-экономической ситуацией в стране и присущим ей менталитетом.

Следующим показателем, рассмотренным нами, служил возраст менархе, который во всех клинических группах в большинстве наблюдений соответствовал нормативным значениям (табл. 2.3).

Таблица 2.3

Возраст менархе и нарушения менструального цикла у рожениц с преэклампсией, преждевременным излитием околоплодных вод и их ассоциацией

Возраст менархе и нарушения менструального цикла		Клинические группы							
		Контрольная группа n=50		I группа (преэклампсия) n=30		II группа (преждевременное излитие околоплодных вод) n=35		III группа (ассоциация патологий) n=25	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Возраст менархе	Раннее	2	4	2	6,7	1	2,9	2	8
	Своевременное	46	92	24	80	30	85,7	21	84
	Позднее	2	4	4	13,3	4	11,4	2	8
Средний возраст		12,4±1,20		12,7±1,49		12,9±1,46		12,4±1,56	
p		-		0,386006		0,14862		0,955284	
Нарушения менструального цикла		5	10	4	13,3	4	11,4	3	12

Примечание. Значения p приведены по отношению к показателям контрольной

группы

В контрольной группе рассматриваемый показатель достигал 92%. В группах с акушерской патологией отмечена тенденция к возрастанию количества наблюдений с нарушениями становления менструальной функции. Так, в группе с ПЭ доля женщин с своевременным менархе снижалась до 80%.

Средний возраст становления менструальной функции в клинических группах изменялся в незначительном интервале от $12,4 \pm 1,2$ лет у женщин с физиологичким течением беременности и родов до $12,9 \pm 1,46$ лет при наличии ПИОВ ($p > 0,05$).

Нарушения менструальной функции встречались у 16 (12,9%) женщин среди всего обследованного контингента. В основном рассматриваемая патология была представлена альгодисменореей (болезненные менструации, сопровождающиеся ухудшением общего состояния, ноющими или схваткообразными болями внизу живота, тошнотой, слабостью, головными болями) – 11 наблюдений. Отмеченный вид нарушения менструального цикла был ассоциирован с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза.

Дисфункциональные маточные кровотечения в анамнезе отмечали 3 пациентки, олигоменорею (короткие от 1 до 2 дней циклически возникающие менструации) – 1 женщина, пройоменорею (укорочение длительности менструального цикла менее 21 дня) - 1 пациентка.

Частота нарушений менструации в клинических группах значимых изменений не претерпевала и колебалась в интервале от 10% в контрольной группе до 13,3% у рожениц с ПЭ.

Отдельного рассмотрения заслуживают данные о заболеваниях внутренних половых органов и операциях на них у рожениц с ПЭ, ПИОВ и их ассоциацией (табл. 2.4).

Воспалительные заболевания органов малого таза в контрольной группе отмечены в 4% наблюдений. Среди рожениц с ПЭ рассматриваемый показатель возрастал незначительно и составил 6,7%.

Иная картина отмечена в группах, где имело место ПИОВ. Так во II клинической группе воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе отмечали уже 17,1% женщин, а при наличии ассоциации ПЭ и ПИОВ - 16%. То есть, имело место возрастание частоты показателя практически в 4 раза. Данное обстоятельство, с нашей точки зрения, служит подтверждением мнения о роли воспалительных процессов моче-половой сферы в поражении плодных оболочек и инициации дородового излития околоплодных вод.

Таблица 2.4

Заболевания внутренних половых органов и операции на них у рожениц с преэклампсией, преждевременным излитием околоплодных вод и их ассоциацией

Заболевания	Клинические группы							
	Контрольная группа n=50		I группа (преэклампсия) n=30		II группа (преждевременное излитие околоплодных вод) n=35		III группа (ассоциация патологий) n=25	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Воспалительные заболевания органов малого таза	2	4	2	6,7	6	17,1	4	16
Эктопическая (внематочная) беременность	-	-	-	-	1	2,9	1	4
Кистэктомия	1	2	-	-	-	-	-	-
Тубэктомия	-	-	-	-	1	2,9	1	4
Клиновидная								

резекция/ каутеризация яичников	1	2	-	-	1	2,9	-	-
---------------------------------------	---	---	---	---	---	-----	---	---

Так же, вероятно, наличием воспалительных поражений органов малого таза в отмеченных группах, обусловлен и тот факт, что эктопические беременности в анамнезе отмечали пациентки с ПИОВ и сочетанием ПЭ и ПИОВ - по 1 наблюдению.

В обоих отмеченных случаях в качестве лечения внематочной беременности была проведена лапароскопическая тубэктомия.

Кистэктомия имела место только в 1 наблюдении у пациентки в контрольной группе. Пациентке было произведено оперативное лечение лапароскопическим доступом по поводу эндометриоидной кисты. Оперативное лечение по поводу синдрома поликистозных яичников среди обследованного контингента женщин проведено в 2 наблюдениях. По одному случаю клиновидной резекции и kauterизации яичников. У обеих пациенток был использован лапароскопический доступ.

Таким образом, при рассмотрении частоты заболеваний внутренних половых органов и операций на них, установлено, что у рожениц с ПИОВ отмечен высокий уровень воспалительных процессов органов малого таза в анамнезе, что, вероятно, может служить фактором риска развития данного осложнения.

Пристального внимания заслуживает рассмотрение характеристик паритета среди женщин обследованного контингента (табл. 2.5).

Доля первобеременных и первородящих была наибольшей среди рожениц III клинической группы. Рассматриваемые показатели составили 68% и 80% соответственно. В контрольной группе отмечена обратная картина. Превалировали повторнородящие и повторнородящие – 64% и 56% соответственно.

Всего 13 (9,3%) женщин из всего обследованного контингента рожали второго или третьего ребенка. В контрольной группе таких наблюдений отмечено 6 (12%), а среди рожениц с ассоциацией патологий – только 1 (4%).

Преждевременные роды в анамнезе отмечали всего 2 женщины из всего обследованного контингента – 1,4%. Причем одна из них была из состава контрольной группы – 2% и одна - в группе с ПИОВ – 2,9%.

Самопроизвольное прерывание беременности на ранних сроках гестации установлено в 18 наблюдениях среди всего обследованного контингента. Частота отмеченной патологии в клинических группах колебалась в небольшом интервале - от 11,4% у рожениц с ПИОВ до 16% в группе с ассоциацией патологий.

Таблица 2.5

Количество предшествовавших беременностей и их исход у рожениц с преэклампсией, преждевременным излитием околоплодных вод и их ассоциацией

Исход предшествовавших беременностей			Клинические группы							
			Контрольная группа n=50		I группа (преэклампсия) n=30		II группа (преждевременное излитие околоплодных вод) n=35		III группа (ассоциация патологий) n=25	
			абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Первобеременные			18	36	16	53,3	15	42,9	17	68
Повторнобеременные			32	64	14	46,7	20	57,1	8	32
Первородящие			22	44	21	70	22	62,9	20	80
Повторнородящие			28	56	9	30	13	37,1	5	20
Роды в анамнезе	срочные	1	22	44	6	20	10	28,6	4	16
		2 и более	6	12	3	10	3	8,6	1	4
	преждевременные	1	2	-	-	1	2,9	-	-	
Аборты	самопроизвольные	6	12	4	13,3	4	11,4	4	16	
	искусственные	9	18	3	10	4	11,4	3	12	
Неразвивающаяся			-	-	-	-	-	-	1	4

беременность								
--------------	--	--	--	--	--	--	--	--

Количество искусственных абортов на первый взгляд кажется невысоким – 19 случаев или 13,6%. Однако, если учесть, что к данной процедуре прибегали только повторнобеременные, общее количество которых составило 74, то процент инструментального прерывания беременности возрастает до 25,7%.

Следует с сожалением признать, что одним из основных методов планирования семьи используется искусственный аборт, к которому прибегала в наших наблюдениях практически каждая четвертая женщина.

Такая патология, как неразвивающаяся беременность в анамнезе отмечена всего в одном наблюдении у женщины из группы с ассоциацией патологий – 4%.

Таким образом, при рассмотрении паритета обследованных клинических групп существенных различий нами установлено не было.

Рассмотрим частоту кесаревых сечений в выделенных клинических группах и структуру показаний к оперативному родоразрешению (табл. 2.6). Кесарево сечение в контрольной группе произведено в 10 наблюдениях, что составило 25%. Как и следовало ожидать, наиболее часто к оперативному родоразрешению прибегали при наличии ПЭ – 14 наблюдений (46,7%) и ассоциации ПЭ и ПИОВ – 11 случаев (44%). В то же время, у рожениц с ПИОВ рассматриваемый показатель практически не отличался от такового в контрольной группе и составил 22,8% - 8 операций кесарева сечения.

Что касается показаний к проведению операции кесарева сечения, то в контрольной группе наиболее часто таковым служила острая внутриутробная гипоксия плода, обусловленная обвитием пуповины – 4 наблюдения (8%). У рожениц с ПЭ абдоминальное родоразрешение наиболее часто проводили при наличии ПЭ тяжелой степени и возрастных первородящих – 23,3% и 16,7% соответственно. В группе с ПИОВ основными показаниями служили слабость

родовой деятельности и возраст женщин – по 3 наблюдения (8,6%). Только в этой группе отмечены 2 случая (5,7%), где имел место клинически узкий таз.

В группе с ассоциацией патологий, а именно ПИОВ и ПЭ, соответственно основными показаниями к оперативному родоразрешению служили слабость родовой деятельности (4 наблюдения – 16%) и ПЭ тяжелой степени (3 наблюдения – 12%).

Таблица 2.6

Структура показаний к кесареву сечению у рожениц с преэклампсией, преждевременным излитием околоплодных вод и их ассоциацией

Показания к кесареву сечению	Клинические группы							
	Контрольная группа n=50		I группа (преэклампсия) n=30		II группа (преждевременное излитие околоплодных вод) n=35		III группа (ассоциация патологий) n=25	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Острая внутриутробная гипоксия плода	4	8	-	-	-	-	1	4
Возраст	1	2	5	16,7	3	8,6	2	8
ПЭ тяжелой степени	-	-	7	23,3	-	-	3	12
Слабость родовой деятельности	-	-	-	-	3	8,6	4	16
Миома матки	-	-	2	6,7	-	-	1	4
Перенашивание беременности	-	-	-	-	-	-	1	4
Пороки развития матки (седловидная, двурогая)	1	2	-	-	-	-	1	4
Рубец на матке после кесарева сечения	2	4	1	3,3	-	-	-	-
Клинически узкий таз	-	-	-	-	2	5,7	-	-

Тазовое предлежание плода	1	2	1	3,3	2	5,7	-	-
Миопия высокой степени	1	2	-	-	1	2,9	-	-
Крупный плод	-	-	1	3,3	-	-	-	-
Поперечное положение плода	1	2	-	-	-	-	-	-

Таким образом, если в контрольной группе отмечен наиболее широкий спектр показаний к проведению операции кесарева сечения, то в остальных трех группах с осложненным течением беременности и родового акта основными показаниями к оперативному родоразрешению служили патологии, которые были выбраны нами в качестве определяющих критериев для выделения клинических групп.

Отдельного внимания заслуживает рассмотрение состояния новорожденных от рожениц обследованного контингента (табл. 2.7).

Масса новорожденных в клинических группах значительных изменений не претерпевала и колебалась в интервале от $3143,33 \pm 460,65$ гр у рожениц с ПЭ до $3192,9 \pm 414,47$ гр в группе с ПИОВ. При этом достоверных различий как между клиническими группами, так и по сравнению с контрольной нами не установлено ($p > 0,05$).

Аналогичная картина установлена и при рассмотрении роста новорожденных. Наименьшие значения рассматриваемого показателя отмечены у новорожденных от рожениц с ассоциацией ПИОВ и ПЭ ($49,6 \pm 2,34$ см), а наиболее высокие установлены в группе с ПИОВ ($50,1 \pm 1,76$ см). По-прежнему достоверных различий в росте новорожденных между клиническими группами не установлено ($p > 0,05$).

Характер изменений оценки состояния новорожденных по шкале Апгар в зависимости от диагностированной у матери патологии заслуживает пристального внимания. Так, наиболее низкие значения показателя на первой минуте жизни отмечены у новорожденных от рожениц с ПЭ и ассоциацией патологий - $6,83 \pm 1,26$ и $6,44 \pm 1,26$ соответственно.

Причем отмеченные значения показателей достоверно снижались по сравнению с таковыми в контрольной группе: $p < 0,05$ для новорожденных от матерей с ПЭ и $p < 0,001$ при наличии сочетания ПЭ и ПИОВ.

Аналогичная картина установлена и при рассмотрении состояния новорожденных на 5 минуте жизни. По-прежнему, наиболее неблагоприятный исход отмечен у женщин с ПЭ, когда оценка состояния по шкале Апгар составила

Таблица 2.7

Состояние новорожденных от рожениц с преэклампсией, преждевременным излитием околоплодных вод и их ассоциацией

Состояние новорожденных	Клинические группы				
	Контрольная группа n=50	I группа (преэклампсия) n=30	II группа (преждевременное излитие околоплодных вод) n=35	III группа (ассоциация патологий) n=25	
Масса (гр)	3168±392,11	3143,33±460,65	3192,9±414,47	3164±479,48	
p	-	0,807499	0,781668	0,971372	
Рост (см)	50,06±1,86	49,93±1,86	50,1±1,76	49,6±2,34	
p	-	0,768583	0,891596	0,438912	
Оценка состояния по шкале Апгар (баллы)	на 1 мин	7,42±0,57	6,83±1,26	7,34±0,54	6,44±1,26
	p	-	0,029106	0,529451	0,000898
	1	-	1 (3,3%)	-	1 (4%)
	5	-	1 (3,3%)	-	-
	6	2 (4%)	2 (6,7%)	1 (2,9%)	9 (36%)
	7	25 (50%)	21 (70%)	21 (60%)	14 (56%)
	8 и более	23 (46%)	5 (16,7%)	13 (37,1%)	1 (4%)
	через 5 мин	7,8±0,49	7,3±0,99	7,63±0,60	7,0±1,46
	p	-	0,013731	0,168168	0,009301
	1	-	-	-	1 (4%)
	3	-	1 (3,3%)	-	-
	6	1 (2%)	1 (3,3%)	1 (2,9%)	5 (20%)
	7	9 (18%)	14 (46,7%)	12 (34,3%)	9 (36%)
	8 и более	40 (80%)	14 (46,7%)	22 (62,9%)	10 (40%)

Примечание. Значения p приведены по отношению к показателям контрольной группы

7,3±0,99 ($p < 0,05$ по отношению к контрольным показателям) и среди рожениц с ассоциацией ПЭ и ПИОВ, для новорожденных которых рассматриваемый параметр соответствовал 7,0±1,46 ($p < 0,01$ по отношению к новорожденным контрольной группы).

Обратим внимание на следующий факт. У новорожденных от матерей с ПИОВ оценки состояния по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни были ниже таковых в контрольной группе. Однако данная особенность имела лишь характер тенденции достоверных различий при этом не установлено ($p > 0,05$). В то же время, при сочетании ПИОВ с ПЭ и наличии только ПЭ снижение балльной оценки приобретало выраженный характер с достоверными изменениями, как было отмечено выше.

Этот факт, с нашей точки зрения, позволяет заключить, что основной вклад в возрастание частоты неблагоприятного исхода родов для плода вносит ПЭ с присущей ей вазоконстрикцией и реологическими нарушениями.

Состояние новорожденных в 7-10 баллов считали хорошим или оптимальным, требующим обычного ухода. При оценке, соответствующей интервалу от 4 до 6 баллов, состояние расценивалось как удовлетворительное и существовала необходимость в проведении лишь некоторых реанимационных мероприятий. Немедленная реанимация требовалась в случаях, где оценка по шкале Апгар была ниже 4 баллов.

Логическим подтверждением сделанному выводу служит структурная характеристика балльных оценок новорожденных.

Хорошее или оптимальное состояние новорожденного на первой минуте жизни, соответствующее оценке состояния по шкале Апгар 7 и более баллов в контрольной группе отмечено в 48 случаях (96%). Только 2 (4%) новорожденных были оценены в 6 баллов, однако на 5 минуте жизни состояние одного из них было расценено уже как оптимальное.

В I и II группах новорожденные дети в оптимальном состоянии отмечены несколько реже: в 86,7% и 97,1% соответственно. В то время, как при наличии

сочетания ПЭ и ПИОВ оценка состояния в 7 баллов и выше была выставлена только 15 (60%) новорожденным.

ЗВУР в контрольной группе диагностирована в 2 наблюдениях (4%). В таком же количестве наблюдений отмечено и наличие крупного плода. Среди рожениц с ПЭ рассматриваемые показатели составили 2 (6,7%) и 1 (3,3%) соответственно. При ПИОВ ЗВУР и крупный плод присутствовали по 1 наблюдению (2,9%). В группе с ассоциацией патологий ЗВУР отмечена в наибольшем количестве наблюдений – 4 (16%), а случаев крупного плода не отмечено. Таким образом, частота ЗВУР была наиболее высокой у рожениц с ПЭ и ассоциацией ПЭ и ПИОВ. Данный факт, с нашей точки зрения, служит подтверждением неблагоприятного влияния гипертензивных состояний беременных на внутриутробное развитие плода.

Длительность безводного промежутка была наибольшей во II ($10,61 \pm 2,07$ ч) и III ($9,5 \pm 1,93$ ч) группах. В то же время рассматриваемый показатель в контрольной и I группах составил всего $1,52 \pm 1,33$ и $1,56 \pm 0,70$ ч соответственно. Отмеченная особенность обусловлена принципом выделения клинических групп.

Логичным продолжением отмеченных ранее клинических особенностей групп с ПЭ и сочетанием ПЭ с ПИОВ выглядят сведения о количестве койко/дней среди обследованного контингента женщин (таб. 2.8).

Наименьшим рассматриваемый показатель был в контрольной группе, в которой он составил $3,74 \pm 1,31$ дней. В группе рожениц с ПИОВ количество койко/дней возрастало до $4,03 \pm 1,79$ дней, однако достоверных изменений при этом не выявлено ($p=0,418997$). В то же время, в группах с наличием ПЭ (I и III группы) отмеченная особенность приобретала достоверный характер. Так, среди рожениц с ПЭ количество койко/дней соответствовало $5,37 \pm 2,08$ дней ($p=0,000378$), а для женщин с ассоциацией ПЭ и ПИОВ $5,08 \pm 2,0$ дней ($p=0,004448$).

Приведенные данные свидетельствуют о неблагоприятном влиянии ПЭ не только на течение гестационного процесса, состояние новорожденного, но и на характер послеродового периода, требующего пребывания женщины в стационаре.

Количество койко/дней в группах с преэклампсией, преждевременным излитием околоплодных вод и их ассоциацией

Количество койко/дней	Клинические группы			
	Контрольная группа n=50	I группа (преэклампсия) n=30	II группа (преждевременное излитие околоплодных вод) n=35	III группа (ассоциация патологий) n=25
койко/дни	3,74±1,31	5,37±2,08	4,03±1,79	5,08±2,0
p	-	0,000378	0,418997	0,004448

Примечание. Значения p приведены по отношению к показателям контрольной группы

Заключая рассмотрение анамнестической и клинической характеристики обследованных рожениц, сделаем вывод о том, что существенных различий нами не установлено. Отмеченные сдвиги, в частности, касающиеся частоты оперативного родоразрешения, состояния новорожденных, длительности безводного промежутка и пребывания в стационаре, обусловлены наличием рассматриваемых нами патологий, а именно, ПЭ, ПИОВ и их сочетанием. Именно поэтому считаем правомочным считать, что данные, полученные при анализе характера изменений уровней кортизола, инсулиноподобного фактора роста и интерлейкина-2, обусловлены именно наличием рассматриваемых нами патологических процессов.

ГЛАВА III

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Нами были обследованы 140 рожениц с доношенной беременностью. В сыворотке крови рожениц и околоплодных водах определяли уровни кортизола, интерлейкина-2 и инсулиноподобного фактора роста-1. Полученные данные в клинических группах сравнивали с результатами в контрольной группе.

Полученные данные о характере изменений концентрации кортизола у рожениц обследованного контингента приведены в таблице 3.1.

Таблица 3.1

Динамика изменения содержания кортизола в сыворотке крови и амниотической жидкости рожениц с преэклампсией, преждевременным излитием околоплодных вод и их ассоциацией

Объект исследования	Содержание кортизола			
	Контрольная группа n=50	I группа (преэклампсия) n=30	II группа (преждевременное излитие околоплодных вод) n=35	III группа (ассоциация патологий) n=25
Сыворотка крови (нмоль/л)	1166,2±128,9	1147,3±150,3 p>0,4	1037,7±165,7 p>0,4	1023,9±279,8 p>0,4
Амниотическая жидкость (нмоль/л)	147,9±21,5	424,4±65,3 p<0,0005	355,6±143,3 0,1>p>0,05	227,0±29,2 0,05>p>0,025

Примечание: p – по отношению показателей I, II и III групп к показателям контрольной группы

Как видно из представленных данных концентрация кортизола в сыворотке крови рожениц рассматриваемых групп изменялась в незначительном интервале от $1023,9 \pm 279,8$ нмоль/л в III группе до $1166,2 \pm 128,9$ нмоль/л в контрольной. Достоверных изменений при этом не установлено ($p > 0,05$).

Иная картина отмечена при рассмотрении характера колебаний уровня кортизола в околоплодных водах. Так, концентрация гормона в контрольной группе составила $147,9 \pm 21,5$ нмоль/л, а при наличии ПЭ – уже $424,4 \pm 65,3$ нмоль/л. То есть, возрастала почти в 3 раза ($p < 0,05$).

Не столь выраженное, но так же достоверное, возрастание уровня кортизола по сравнению с контрольной группой установлено у рожениц с ПИОВ на фоне ПЭ – до $227,0 \pm 29,2$ нмоль/л ($p < 0,05$).

В III группе, несмотря на то, что средние показатели содержания кортизола достигали $355,6 \pm 143,3$ нмоль/л, достоверных различий нам установить не удалось ($p > 0,05$).

Таким образом, при рассмотрении динамики изменений концентрации кортизола в сыворотке крови и околоплодных водах нами определено достоверное возрастание уровня гормона только в амниотической жидкости. Причем отмеченные изменения имели место только при наличии ПЭ, то есть в I и III группах.

Следующим показателем, который был рассмотрен нами, служил ИЛ-2. Динамика изменения содержания ИЛ-2 в сыворотке крови и амниотической жидкости рожениц с ПЭ, ПИОВ и их ассоциацией отображена в таблице 3.2.

В сыворотке крови рожениц уровень ИЛ-2 подвергался невыраженным изменениям. Максимальная его концентрация выявлена в контрольной группе - $20,3 \pm 1,6$ пг/мл. Минимальный уровень отмечен у женщин с ассоциацией ПЭ и ПИОВ - $17,9 \pm 2,4$ пг/мл. Однако достоверных различий отмеченных показателей в наших исследованиях не установлено ($p > 0,05$).

В амниотической жидкости интервал изменений концентраций ИЛ-2 был значимым. Максимальный уровень ИЛ-2 диагностирован у рожениц с ПЭ - $33,1 \pm 2,9$

пг/мл, что достоверно превышало аналогичный показатель в контрольной группе - $23,5 \pm 3,3$ пг/мл ($p < 0,05$). Минимальная концентрация рассматриваемого параметра отмечена в группе с ассоциацией ПЭ и ПИОВ - $15,4 \pm 1,6$ пг/мл, что достоверно ниже таковых в контрольной группе ($p < 0,05$).

Таблица 3.2

Динамика изменения содержания интерлейкина-2 в сыворотке крови и амниотической жидкости рожениц с преэклампсией, преждевременным излитием околоплодных вод и их ассоциацией

Объект исследования	Содержание ИЛ-2			
	Контрольная группа n=50	I группа (преэклампсия) n=30	II группа (преждевременное излитие околоплодных вод) n=35	III группа (ассоциация патологий) n=25
Сыворотка крови пг/мл	$20,3 \pm 1,6$	$18,7 \pm 1,9$ $0,4 > p > 0,25$	$18,1 \pm 1,8$ $0,25 > p > 0,1$	$17,9 \pm 2,4$ $0,25 > p > 0,1$
Амниотическая жидкость пг/мл	$23,5 \pm 3,3$	$33,1 \pm 2,9$ $0,05 > p > 0,025$	$25,75 \pm 4,1$ $0,4 > p > 0,25$	$15,4 \pm 1,6$ $0,05 > p > 0,025$

Примечание: p – по отношению показателей I, II и III групп к показателям контрольной группы

Таким образом, при рассмотрении характера изменений концентрации ИЛ-2 нами установлено, что его уровень в сыворотке крови не зависел от сопутствующей патологии у рожениц. В то же время, в околоплодных водах динамика изменений его уровней имела разнонаправленный характер: при наличии ПЭ концентрация ИЛ-2 достоверно возрастала, а при сочетании ПЭ и ПИОВ - достоверно снижалась. Подчеркнем, что как и уровни кортизола, так и концентрация ИЛ-2 подвергались значимым изменениям только при наличии ПЭ.

Характер изменений содержания ИФР-1 в сыворотке крови и амниотической жидкости рожениц с ПЭ, ПИОВ и их ассоциацией отображен в таблице 3.3.

Таблица 3.3

Динамика изменения содержания инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке крови и амниотической жидкости рожениц с преэклампсией, преждевременным излитием околоплодных вод и их ассоциацией

Объект исследования	Содержание фактора роста-1			
	Контрольная группа n=50	I группа (преэклампсия) n=30	II группа (преждевременное излитие околоплодных вод) n=35	III группа (ассоциация патологий) n=25
Сыворотка крови Нг/мл	277,4±61,9	313,6±72,7 0,4>p>0,25	153,3±26,4 0,1>p>0,05	135,2±23,0 0,05>p>0,025
Амниотическая жидкость Нг/мл	118,2±31,4	160,45±74,1 0,05>p>0,025	151,47±41,1 0,4>p>0,25	74,2±24,6 0,25>p>0,1

Примечание: р – по отношению показателей I, II и III групп к показателям контрольной группы

Максимальные уровни ИФР-1 отмечены у рожениц с ПЭ - 313,6±72,7 Нг/мл.

Минимальная концентрация составила 135,2±23,0 Нг/мл и определена в группе с ассоциацией ПЭ и ПИОВ.

Обратим внимание на следующий факт. В I группе отмечена лишь тенденция к возрастанию рассматриваемого показателя, а в II – к снижению. Однако достоверных изменений при этом не установлено ($p>0,05$). То есть, развитие ПЭ или ПИОВ не сопровождалось значимыми изменениями концентраций ИФР-1. В то же время, сочетание отмеченных патологий приводило к достоверному снижению уровня ИФР-1 ($p<0,05$). В околоплодных водах определен довольно широкий

диапазон изменений концентрации ИФР-1: от $74,2 \pm 24,6$ Нг/мл в III группе до $160,45 \pm 74,1$ Нг/мл в I. Однако достоверных различий не установлено ($p > 0,05$).

Таким образом, при рассмотрении динамики изменения содержания ИФР-1 в сыворотке крови и амниотической жидкости рожениц нами установлено, что достоверные изменения показателя, проявляющиеся в его значимом снижении, определены только в сыворотке крови и только при наличии ПЭ и ПИОВ.

Нами также производилось определение количества околоплодных вод у рожениц при поступлении в стационар на основании вычисления ИАЖ (табл. 3.4).

Таблица 3.4

Динамика изменения индекса амниотической жидкости у рожениц с преэклампсией, преждевременным излитием околоплодных вод и их ассоциацией

Индекс амниотической жидкости	Группы							
	Контрольная n=50		I (преэклампсия) n=30		II (преждевременное излитие околоплодных вод) n=35		III (ассоциация патологий) n=25	
	127,48±55,61		156,6±68,75 p>0,05		171,09±75,74 p>0,05		164,94±70,08 p>0,05	
Максимальный	250		290		330		320	
Минимальный	65		70		80		80	
Количество рожениц с многоводием	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
	4	8	5	16,7	6	17,1	5	20

Примечание: p – по отношению показателей I, II и III групп к показателям контрольной группы

Максимальные значения ИАЖ, которые соответствовали $171,09 \pm 75,74$ мм, установлены в группе с ПИОВ. Минимальные значения отмечены в контрольной группе - $127,48 \pm 55,61$ мм. Отметим, что отмеченные количественные показатели

соответствовали референсным значениям, а при сравнении ИАЖ в клинических группах с контрольными показателями достоверных различий не установлено ($p>0,05$).

Однако заслуживает внимания следующий факт. Количество рожениц с многоводием в контрольной группе составило 4, что соответствует 8%. В клинических группах рассматриваемый показатель резко возрастал: при наличии ПЭ - до 16,7% (5), среди рожениц, у которых впоследствии отмечено ПИОВ – до 17,1% (6), а в группе с ассоциацией патологий отмечен максимальный уровень в 20% (5).

Таким образом, количество околоплодных вод, определяемое нами на основании вычисления ИАЖ, в группах с патологическим течением беременности достоверно не отличалось от такового у женщин с физиологическим течением гестационного. Однако, несмотря на отмеченную особенность, удельный вес рожениц с многоводием резко возрастал в группах с ПЭ, ПИОВ и их сочетанием. Так, при наличии ассоциации ПЭ и ПИОВ многоводие диагностировалось более чем в 2 раза чаще по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности. Наиболее часто многоводие отмечено при наличии ассоциации патологий – 20%.

Нами были рассмотрены и ультразвуковые характеристики плацент у рожениц с ПЭ, ПИОВ и их ассоциацией (табл. 3.5).

Как в контрольной группе, так и во всех остальных, преимущественным местом локализации плаценты служила задняя стенка: от 46,7% в группе с ПЭ до 54,3% при ПИОВ. То есть, практически в каждом втором наблюдении. Следующей по частоте локализацией плаценты было ее расположение на передней стенке: от 34,3% при ПИОВ до 40% при ПЭ. Что касается низкой плацентации или ее локализации в дне матки, то отмеченные наблюдения имели эпизодический характер. Существенных различий в характере расположения плаценты в зависимости от сопутствующей патологии (ПЭ, ПИОВ и их сочетание) нами не установлено.

При УЗИ плаценты определяли и степень зрелости плаценты. В контрольной группе III степень зрелости плаценты определена в подавляющем проценте наблюдений – 76%.

Таблица 3.5

Ультразвуковая характеристика плацент у рожениц с преэклампсией, преждевременным излитием околоплодных вод и их ассоциацией

Параметры		Группы							
		Контрольная n=50		I (преэклампсия) n=30		II (преждевременное излитие околоплодных вод) n=35		III (ассоциация патологий) n=25	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Локализация	передняя стенка	18	36	12	40	12	34,3	9	36
	задняя стенка	25	50	14	46,7	19	54,3	12	48
	в дне матки	5	10	1	3,3	3	8,6	1	4
	низкая	2	4	3	10	1	2,8	3	12
Степень	0	-	-	1	3,3	-	-	1	4
	I	2	4	2	6,7	-	-	1	4
	II	10	20	10	33,3	10	28,6	11	44
	III	38	76	17	56,7	25	71,4	12	48

При ПИОВ рассматриваемый показатель несколько снижался и составлял 71,4%. В группах, где имела место ПЭ частота III степени зрелости плаценты диагностировалась в наименьшем проценте наблюдений – 56,7% у женщин с ПЭ и 48% у пациенток с сочетанием ПЭ и ПИОВ. В то же время, частота присутствия II степени зрелости плаценты была наименьшей в контрольной группе – 20%, а наивысшей – в группах с ПЭ (33,3%) и ассоциацией ПЭ с ПИОВ (44%). Необходимо подчеркнуть, что 0 степень зрелости плаценты отмечена только в тех наблюдениях, где была диагностирована ПЭ.

Таким, образом отставание созревания плаценты в наших наблюдениях отмечалось чаще всего в группах с ПЭ и сочетанием ПЭ с ПИОВ.

Данные о макропатологии плацент от рожениц с ПЭ, ПИОВ и их ассоциацией представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6

Макропатология плацент от рожениц с преэклампсией, преждевременным излитием околоплодных вод и их ассоциацией

Параметры		Группы							
		Контрольная n=50		I (преэклампсия) n=30		II (преждевременное излитие околоплодных вод) n=35		III (ассоциация патологий) n=25	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Инфаркты и псевдоинфаркты		3	6	7	23,3	9	25,7	8	32
Прикреплё	центральное	48	96	28	93,3	32	91,3	24	96
	парацентральное	-	-	1	3,3	1	2,9	-	-
	краевое	2	4	1	3,3	1	2,9	-	-

	оболочечное	-	-	-	-	1	2,9	1	4
	патология пуповины	3		4		4		3	

Инфаркты и псевдоинфаркты плаценты, которые являются следствием нарушений внутриматочной гемодинамики, а именно длительного спазма спиральных артерий и микротромбозов, располагались преимущественно в толще плаценты и значительно реже локализовывались на материнской поверхности. Среди всего обследованного контингента (140 наблюдений) рассматриваемая патология отмечена в 27 случаях, что составило 19,3%.

Заслуживает внимания следующий факт. В контрольной группе инфаркты и псевдоинфаркты плаценты диагностированы в 6% наблюдений, а у женщин с ПЭ почти в 4 раза чаще – 23,3%. Среди пациенток с ПИОВ отмеченная особенность принимала еще более выраженный характер, а частота рассматриваемой патологии достигала 25,7%.

В наблюдениях, где имело место сочетание ПЭ и ПИОВ, частота инфарктов и псевдоинфарктов плаценты возрастала до 32%, то есть встречались почти у каждой третьей роженицы.

Таким образом, патология плаценты в наших наблюдениях значительно чаще диагностирована у женщин с патологическим течением беременности и родов – ПЭ и ПИОВ. В среднем у 26,7% пациенток с акушерской патологией против 6% в контрольной группе.

Центральное прикрепление пуповины имело место в подавляющем количестве наблюдений во всех группах: от 91,3% у рожениц с ПИОВ до 96% среди женщин групп контроля и ассоциации ПЭ и ПИОВ. Для всего контингента частота центрального прикрепления пуповины составила 94,3% при отсутствии достоверных различий между группами.

Оболочечное прикрепление пуповины или плевистое прикрепление (*insertio velamentosa*) было отмечено всего в 2 наблюдениях и характеризовалось

прикреплением пуповины к плодным оболочкам на некотором расстоянии от края плаценты. Пупочные сосуды при этом не окружены вартоновым студнем. Среди всего обследованного контингента частота данной патологии составила всего 1,4%.

Отмеченные случаи оболочечного прикрепления пуповины имели место в группе рожениц с ПИОВ и сочетанием патологий – по 1 случаю. Незначительная частота патологии не позволила нам прийти к определенным выводам о влиянии акушерской патологии на характер прикрепления пуповины.

Патология пуповины в нашем исследовании отмечена у 14 женщин и была представлена гиперизвитостью (3 полных витка сосудов на 10 см длины пуповины) в 4 случаях, гипоизвитостью (менее 1 полного витка сосудов на 10 см длины пуповины) у 3 пациенток, абсолютной короткостью пуповины у 4 рожениц, истинными узлами у 3 женщин и обвитием пуповины вокруг шеи плода в 5 наблюдениях. Сочетание гиперизвитости и обвития пуповиной имело место в 3 наблюдениях, гипоизвитости и абсолютной короткости пуповины – в 2.

Несмотря на общее количество патологии пуповины (14), ее распределение по группам обусловило незначительную величину выборок, что не позволило нам прийти к определенным выводам о влиянии рассматриваемых акушерских патологий на частоту патологии пуповины и связь последней с эндокринно-иммунными маркерами гестационных осложнений.

Изучение маточно-плацентарно-плодового кровотока проводили на основании определения доплерометрических индексов таких сосудов, как маточные артерии, артерия пуповины, аорта плода и средняя мозговая артерия плода (таб. 3.7).

Допплерометрическое исследование начинали с определения маточно-плацентарного кровотока на основании вычисления ИР в маточных артериях. Исследование проводили с обеих сторон. КСК маточных артерий была присуща двухфазность с высокой диастолической скоростью. Визуализация маточных артерий оказалась возможной в 98% наблюдений слева и 96% - справа.

Установлено, что в контрольной группе минимальные значения ИР составили 0,32, а максимальные – 0,57. Отмеченные границы были приняты нами за референсные. Средние значения показателя составили при этом $0,45 \pm 0,07$ в левой маточной артерии и $0,44 \pm 0,07$ - в правой.

В группе, где была диагностирована ПЭ, визуализация оказалась доступной в 96,7% наблюдений для левой и правой маточных артерий. Границы колебаний ИР

Таблица 3.7

Доплерометрические показатели маточно-плацентарно-плодового кровотока у рожениц с преэклампсией, преждевременным излитием околоплодных вод и их ассоциацией

Показатели			Группы							
			Контрольная n=50		I (преэклампсия) n=30		II (преждевременное излитие околоплодных вод) n=35		III (ассоциация патологий) n=25	
Маточные артерии	Возможность визуализации		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
		левая	49	98	29	96,7	33	94,3	25	100
		правая	48	96	29	96,7	35	100	24	96
	Индекс резистентности	левая	0,45±0,07		0,48±0,07		0,45±0,06		0,50±0,08	
		р	-		0,05875628		0,926454651		0,005595577	
		правая	0,44±0,07		0,47±0,06		0,46±0,08		0,47±0,06	
		р	-		0,061484157		0,680193152		0,081100949	
Артерия пуповины	Возможность визуализации		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
			50	100	29	96,7	34	97%	24	96
	Индекс резистентности		0,54±0,07		0,63±0,09		0,54±0,07		0,57±0,08	
	р		-		2,42691		0,628763107		0,103957009	

Примечание. Значения р приведены по отношению к показателям контрольной группы

Таблица 3.7 (продолжение)

Доплерометрические показатели маточно-плацентарно-плодового кровотока у рожениц с преэклампсией, преждевременным излитием околоплодных вод и их ассоциацией

Показатели		Группы							
		Контрольная n=50		I (преэклампсия) n=30		II (преждевременное излитие околоплодных вод) n=35		III (ассоциация патологий) n=25	
Аорта плода	Возможность визуализации	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
				49	98	30	100	34	97
	Пульсационный индекс	1,90±0,26		2,04±0,36		1,92±0,26		2,02±0,28	
	р	-		0,068373		0,641136		0,07036	
Средняя мозговая артерия плода	Возможность визуализации	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
		47	94	28	93,3	33	94,3	23	92
	Пульсационный индекс	1,63±0,30		1,55±0,28		1,63±0,28		1,57±0,23	
	р	-		0,282671		0,976744		0,369489	

Примечание. Значения р приведены по отношению к показателям контрольной группы

составили от 0,33 до 0,59 для обеих сосудов. Средние значения ИР в левой маточной артерии соответствовали $0,48 \pm 0,07$, а в правой - $0,47 \pm 0,06$.

Несмотря на то, что при сравнении средних значений ИР в контрольной группе и у пациенток с ПЭ достоверных различий не выявлено, заслуживает внимания тенденция к возрастанию значений рассматриваемого показателя. Данное обстоятельство свидетельствует о возрастании сосудистой резистентности при рассматриваемом осложнении беременности, тем более, что коэффициент достоверности был близок к критическим значениям ($p=0,05875628$ для левой маточной артерии и $p=0,061484157$ для правой).

Синхронное возрастание сосудистой резистентности в обоих сосудах отмечено только в одном случае (рис. 1). То есть, в наших наблюдениях возрастание ИР в маточных артериях при ПЭ в подавляющем количестве наблюдений имело место только в одном из сосудов (рис. 2). В группе рожениц с ПИОВ диапазон изменений ИР соответствовал таковому в контрольной группе и составлял от 0,33 до 0,57. Средние значения показателя составили $0,45 \pm 0,06$ и $0,46 \pm 0,08$ справа. Достоверных различий по сравнению с контрольными не выявлено ($p > 0,05$). Визуализация сосудов оказалась возможной в 94,3% слева и в 100% - справа.

Таким образом, абсолютные значения ИР и характер его изменений в группе с ПИОВ соответствовали таковым в контрольной группе.

При рассмотрении кровотока в маточных сосудах у женщин с ассоциацией ПЭ и ПИОВ определено, что визуализация маточных сосудов оказалась доступной в 100% наблюдений слева и 96% - справа. Интервал колебаний ИР в данной группе составил от 0,35 до 0,61 и его верхние границы превышали таковые в контрольной группе. Средние значения показателя определены в $0,50 \pm 0,08$ для левой маточной артерии и $0,47 \pm 0,06$ для правой. Опять, как и в группе с ПЭ, отмечена тенденция к возрастанию верхних границ интервала колебаний показателя и нарастанию его средних значений. Абсолютные значения p были близки к пограничным значениям ($p=0,005595577$ для левой маточной артерии и $p=0,081100949$ для правой).

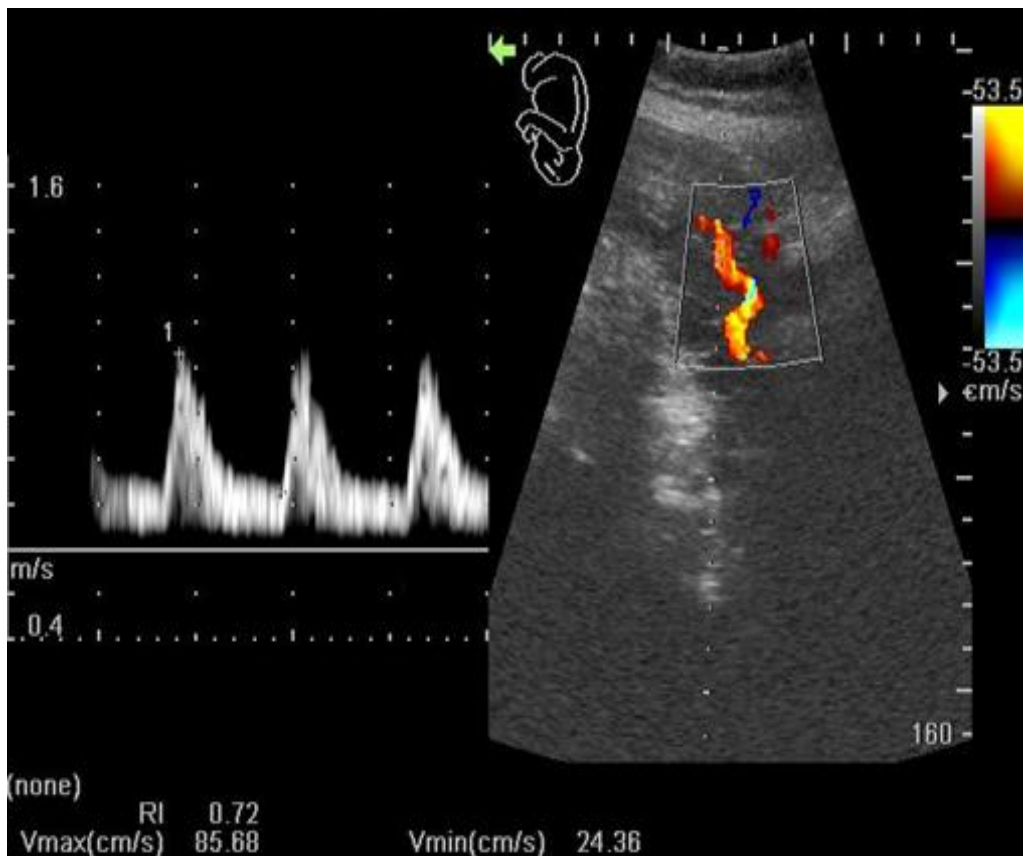


Рис. 1. Допплерограмма маточной артерии с двусторонним повышением ИР

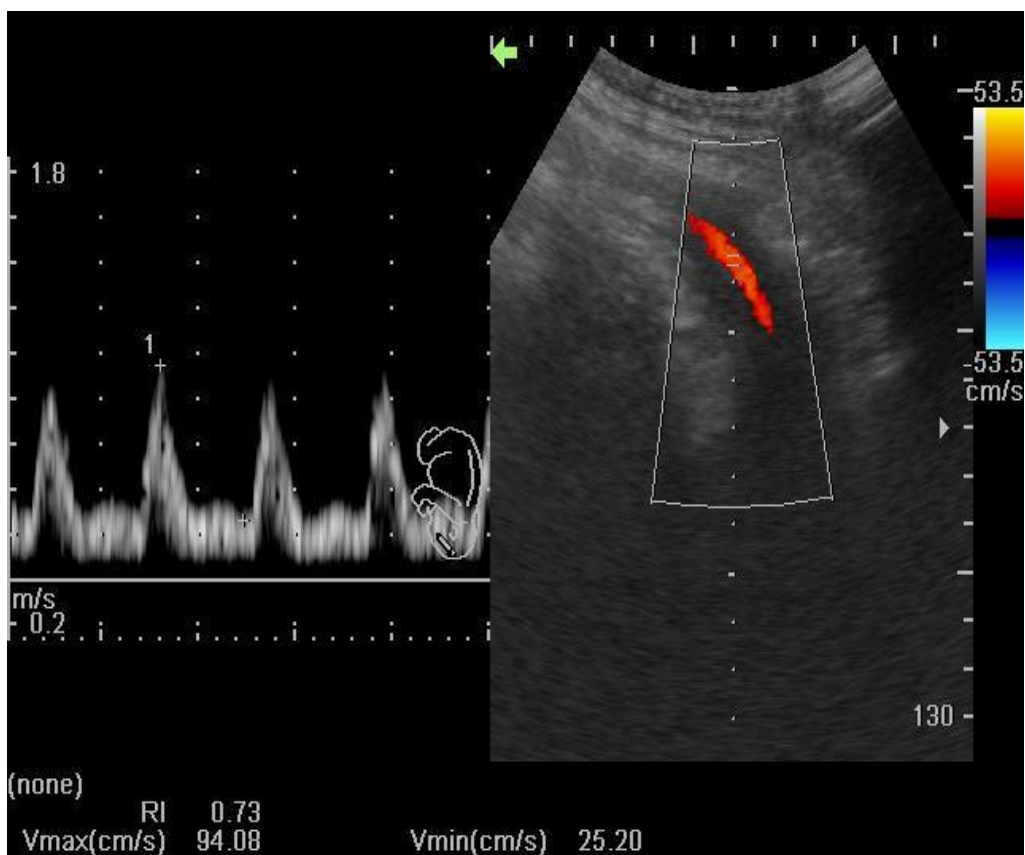


Рис. 2. Допплерограмма маточной артерии с односторонним повышением ИР

При рассмотрении характера изменений ИР в артерии пуповины нами установлено, что в контрольной группе его средние значения составили $0,54 \pm 0,07$, а интервал колебаний соответствовал значениям от 0,41 до 0,69. Визуализация сосуда оказалась возможной во всех наблюдениях.

Достоверных изменений ИР в группе с ПЭ не установлено, хотя и отмечена тенденция к возрастанию до $0,63 \pm 0,09$ ($p=2,42691$). Соответственно возростал до 0,79 и верхний уровень интервала колебаний показателя. При этом ультразвуковая локация артерии пуповины была доступной в 96,7% наблюдений.

При ПИОВ средние значения и диапазон изменений ИР артерии пуповины практически соответствовали таковым в контрольной группе - $0,54 \pm 0,07$ и 0,43 – 0,66 соответственно. Визуализация артерии пуповины была успешной в 97% случаев.

При наличии ассоциации ПЭ и ПИОВ отмечена картина аналогичная таковой в группе с ПЭ: возрастание средних значений ИР артерии пуповины до $0,57 \pm 0,08$. Ультразвуковое определение артерии пуповины удалось в 96% наблюдений. Диапазон колебаний значений ИР находился в интервале от 0,44 до 0,74.

При рассмотрении сосудистой резистентности аорты плода на основании определения ПИ нами установлено, что характер его изменений в принципе соответствовал таковым в артерии пуповины. Отметим, что кровоток в аорте плода характеризовался непрерывностью потока на протяжении всего сердечного цикла (рис. 3). Отмеченная особенность связана с низкой сосудистой резистентностью плацентарного кровообращения. В контрольной группе локация сосуда произведена в 98% наблюдений, а средние значения ПИ составили $1,90 \pm 0,26$.

Среди женщин с ПЭ визуализация сосуда была успешной во всех случаях. Значения ПИ в рассматриваемой группе имели тенденцию к возрастанию до $2,04 \pm 0,36$.

В группе пациенток с ПИОВ ультразвуковая визуализация аорты оказалась возможной в 97% наблюдений. Средние значения ПИ при этом практически соответствовали таковым в контрольной группе и составили $1,92 \pm 0,26$.

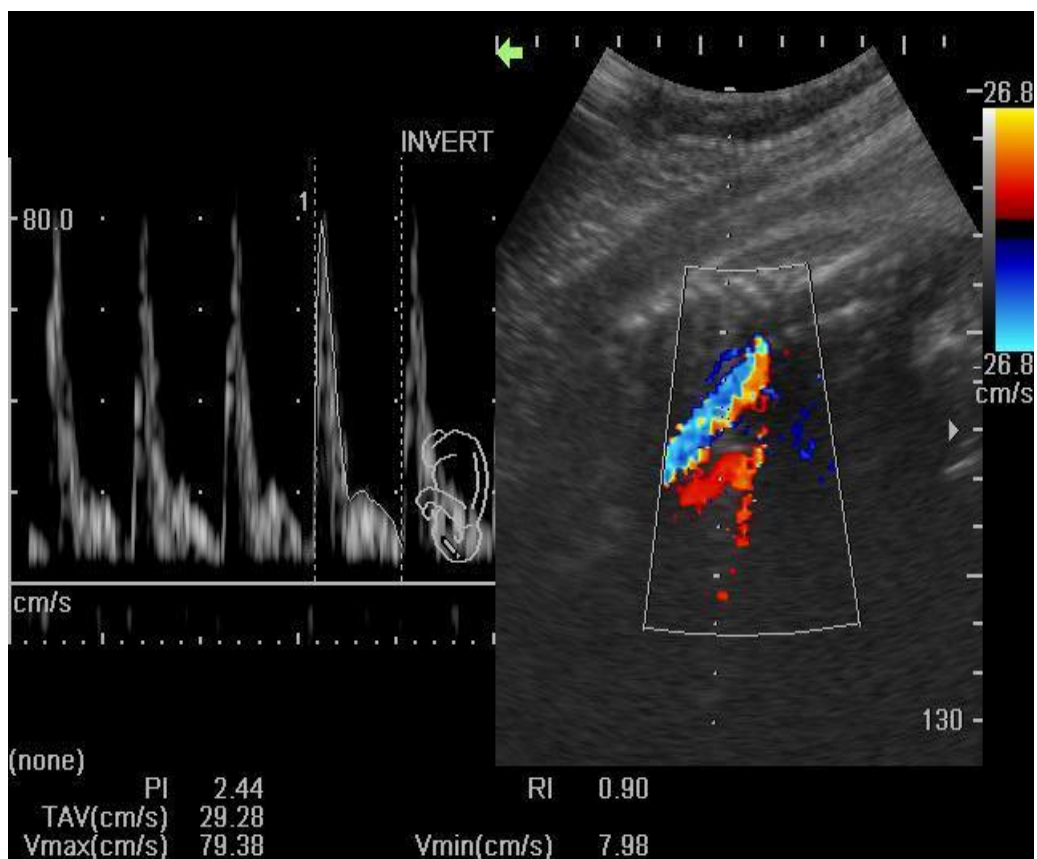


Рис.3. Допплерограмма аорты плода с высоким ПИ

Что касается рожениц с ПИОВ и ПЭ, то при доступности эхолокации сосуда в 100%, значения ПИ, как и в группе с ПЭ, величины ПИ вновь имели тенденцию к возрастанию и достигали $2,02 \pm 0,28$.

Наибольшие трудности ультразвукового определения сосудов отмечены при исследовании кровотока в средней мозговой артерии плода. Так, в контрольной группе определение кровотока в сосуде было доступным в 94% наблюдений, у рожениц с ПЭ – в 93,3%, при ПИОВ – в 94,3%, а при ассоциации ПИОВ и ПЭ – только в 92%. Отметим, что патологическому кровотоку в средней мозговой артерии плода был присущ повышенный диастолический компонент (рис. 4). Характер изменений ПИ в клинических группах претерпевал изменения обратные таковым в артерии пуповины и маточных артериях. В контрольной группе средние значения ПИ составили $1,63 \pm 0,30$. У рожениц с ПЭ имела место тенденция к снижению значений показателя до $1,55 \pm 0,28$, однако достоверных изменений не установлено ($p=0,282671$).

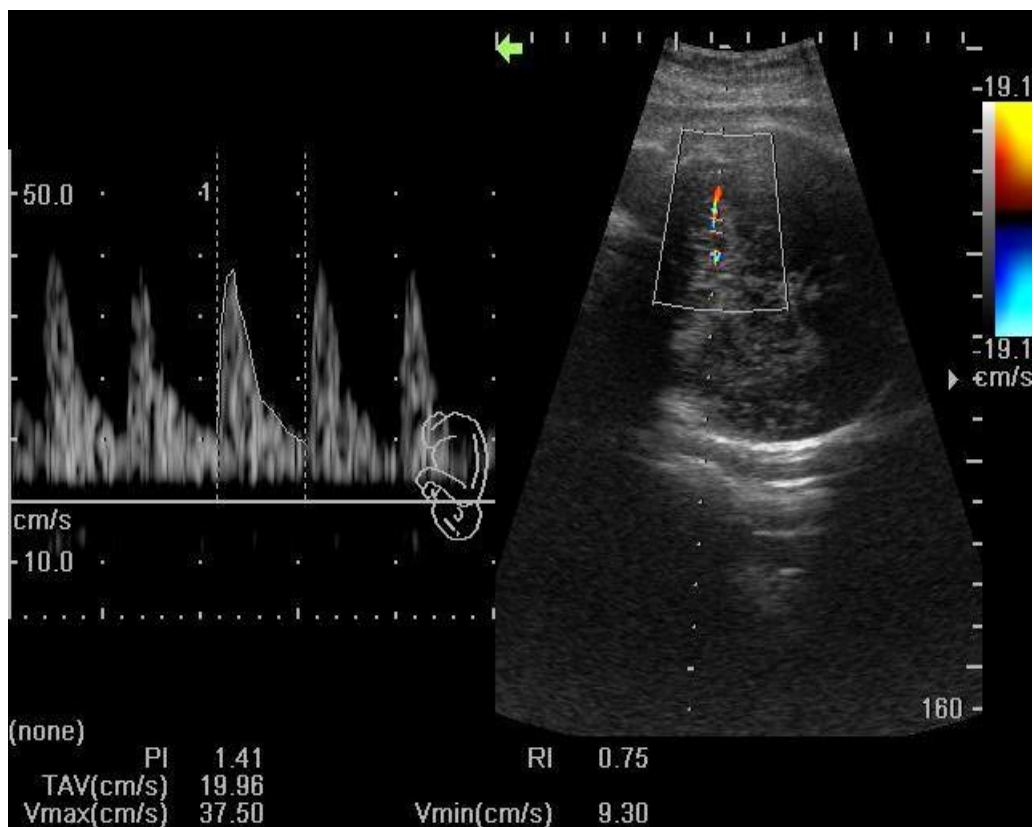


Рис. 4. Допплерограмма средней мозговой артерии плода с низким ПИ

И, если в группе с ПИОВ значения показателя практически соответствовал контрольным ($1,63 \pm 0,28$), то при наличии ПЭ и ПИОВ резистенность сосуда вновь снижалась и ее средние значения составили $1,57 \pm 0,23$. Однако вновь отмеченные изменения, как и в группе с ПЭ, не имели достоверного характера ($p=0,369489$).

Как показали результаты изучения характера кровотока в сосудах маточно-плодово-плацентарного комплекса, резистенность маточных артерий и артерии пуповины в группах, где имела место ПЭ имела тенденцию к возрастанию. В то же время, в аорте плода и средней мозговой артерии значения доплерометрических показателей свидетельствовали о снижении сосудистого сопротивления.

Состояние плода в процессе родового акта определяли на основании данных кардиотокографии (КТГ), которую проводили с использованием наружных ультразвукового и тензметрического датчиков. Вычисляли базальный ритм плода, вариабельность сердечного ритма плода (частота и амплитуда), наличие акцелераций

(спорадических и/или периодических), наличие децелераций (ранних, поздних, переменных).

При анализе параметров КТГ учитывали, что изменения сердечной деятельности плода являются проявлением лишь части патофизиологических сдвигов в организме роженицы и во многом определяются состоянием компенсаторно-приспособительных механизмов маточно-плацентарно-плодового комплекса. Характерные кардиотокографические кривые представлены на рисунках 5, 6 и 7.

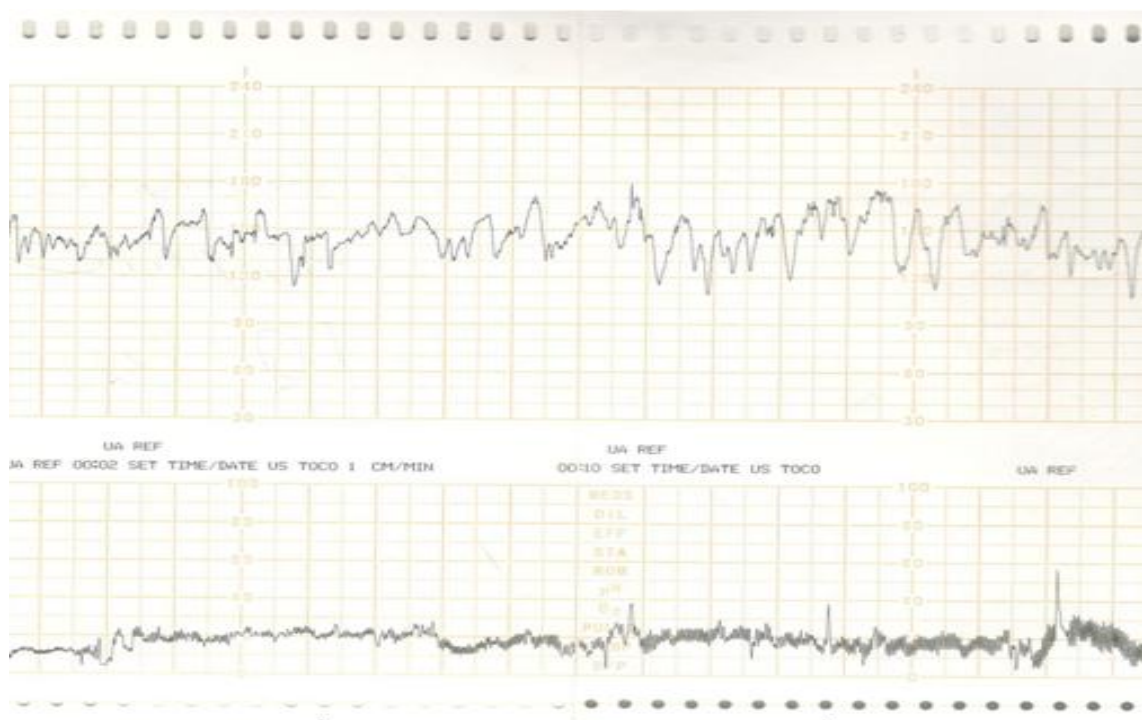


Рис. 5. Кардиотокограмма при преждевременном излитии околоплодных вод: отсутствие регулярной родовой деятельности, состояние плода удовлетворительное, вариабельность 6-25 уд/мин.

Отметим, что общепринятой точкой зрения является тот факт, что тахикардия может быть одним из первых признаков возникновения и развития внутриматочной инфекции, в частности хориамнионита, который, в свою очередь, часто ассоциирован с несвоевременным излитием околоплодных вод.

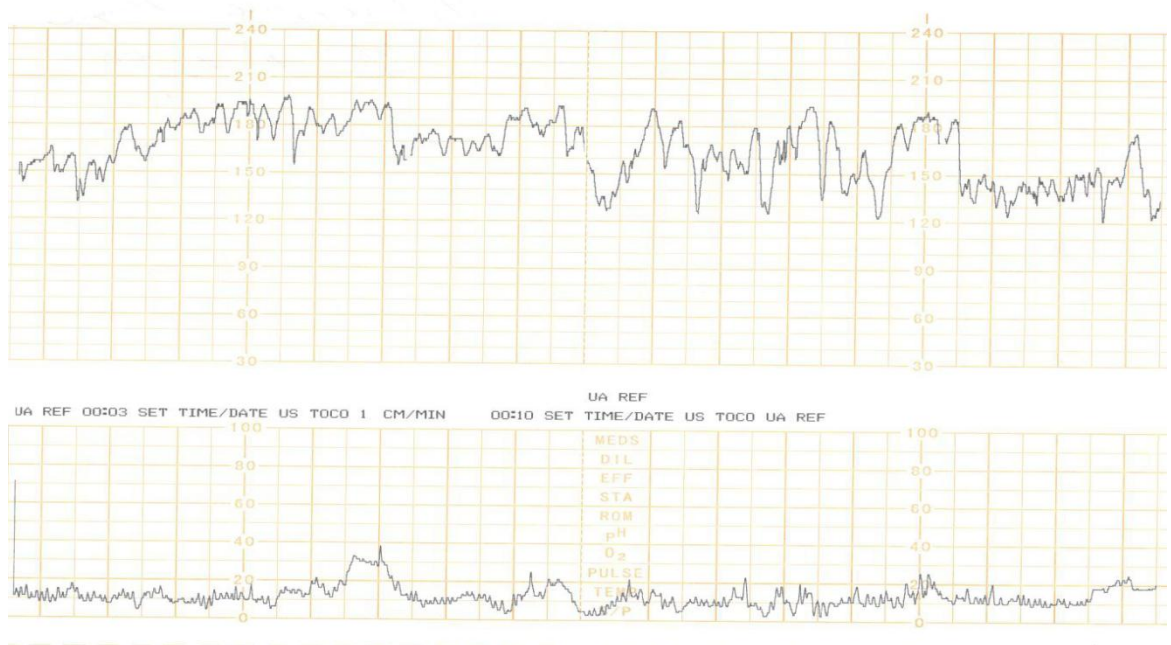


Рис. 6. Кардиотокограмма при преждевременном излитии околоплодных вод: отсутствие регулярной родовой деятельности, начальные признаки внутриутробной гипоксии плода – тахикардия.

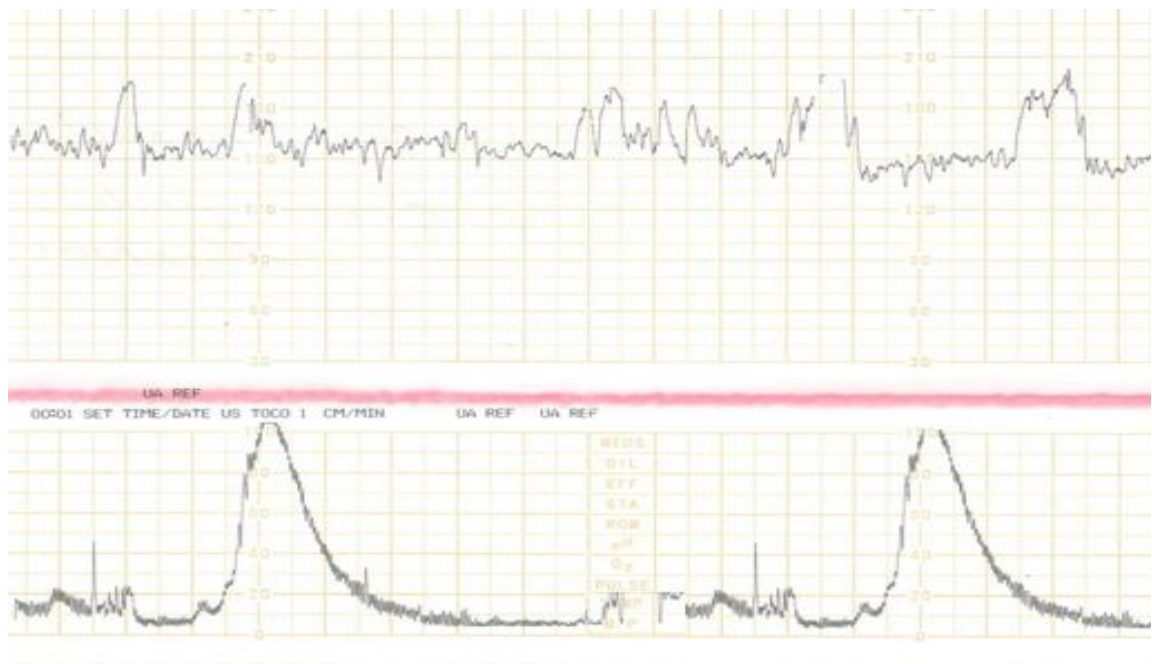


Рис. 7. Кардиотокограмма при преэклампсии легкой степени и преждевременном излитии околоплодных вод, I период родов: регулярная родовая деятельность, состояние плода удовлетворительное – наличие акцелераций, базальный ритм в пределах нормокардии.

Однако в наших наблюдениях четкой взаимосвязи частоты развития тахикардии с преждевременным излитием околоплодных вод и развитием интраамниального инфицирования не установлено.

Таким образом, согласно полученным нами данным, такие осложнения гестационного процесса, как ПЭ и ПИОВ, ассоциированы с определенными изменениями эндокринно-иммунного статуса организма роженицы и оказывают влияние на характер маточно-плацентарно-плодового кровотока, частоту патологии плаценты. Значение данных изменений и возможность их использования в клинической практике будет нами рассмотрена в следующей главе.

ГЛАВА IV

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

До настоящего времени ПЭ остается нерешенной проблемой современного акушерства. Несмотря на пристальное внимание к вопросам профилактики, лечения, патогенеза заболевания в течение последних практически столетий, ПЭ является одним из наиболее грозных осложнений гестационного процесса, родового акта и послеродового периода (Карпенко Т.В., Смирнова Т.Л., 2014; Сергеева О.Н. и соавт., 2015). Рассматриваемой патологии принадлежат лидирующие позиции среди причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Диагностика ПЭ возможна при наличии клинических проявлений и обычно не вызывает затруднений, но присутствие классических симптомов заболевания свидетельствует о позднем распознавании патологического процесса (Vigil-De Gracia P., Ludmir J., 2015). Именно данными обстоятельствами обусловлена актуальность поиска ранних предикторов ПЭ (Costantine M.M. et al., 2016; Katsi V. et al., 2016).

Не менее важной проблемой остается преждевременный разрыв плодных оболочек или нарушение их целостности и излитие околоплодных вод до начала регулярной родовой деятельности независимо от срока гестации. Большинство исследователей считают, что единой причины ПИОВ не существует и в подавляющем большинстве наблюдений имеет место ассоциация различных причинных факторов. ПИОВ, служащая частой причиной преждевременных родов, тяжелых осложнений в родах у матери и новорожденного, остается нерешенной проблемой современного акушерства. Данный факт обусловлен отсутствием до настоящего времени четких и общепринятых положений о прогнозировании, диагностике и лечении рассматриваемого осложнения гестационного процесса (de Waal K., Kluckow M., 2015; Obstetrics Subgroup, 2015).

На сегодняшний день известно участие стероидных гормонов в процессах имплантации, становления фето-плацентарного комплекса, развития родовой

деятельности. (Шмагель К.В., Черешнев В.А., 2004; Dodic M. et al., 2002). Соответственно нарушения их секреции и регуляторных механизмов задействованы в патогенезе ряда акушерских, пери- и постнатальных осложнений. В частности, установлены корреляционные связи между уровнем контринсулярных гормонов (кортизол, пролактин, тиротропин) и инсулина (Варварина Г.Н. и соавт., 2014; Myatt L., 2006).

В то же время, установлено, что у беременных с гестозом имеются существенные изменения уровней активности тиреоидных гормонов, ИФР-1, инсулина и лептина в материнской и пуповинной крови, направленные на активацию компенсаторно-приспособительных реакций как со стороны организма матери, так и со стороны организма плода (Шульга А.С. и соавт., 2012; Dubova E.A. et al., 2014).

Отмеченные аспекты и предопределили цель нашего исследования, которая заключалась в определении клинического и диагностического значений изменений уровней кортизола, инсулиноподобного фактора роста и интерлейкина-2 в развитии гестозов и преждевременного излития околоплодных вод.

Отметим, что результаты, полученные нами при рассмотрении клинико-анамнестических данных обследованного контингента, соответствовали общепринятым положениям.

Так, считается, что значимыми факторами риска ПИОВ являются возраст беременных 35 лет и старше, медицинские и самопроизвольные аборты в анамнезе, многоплодие, истмико-цервикальная недостаточность, применение методов внутриутробной хирургии (Мальгина Г.Б. и соавт., 2014).

В наших исследованиях у женщин с ПИОВ (II и III группы) возрастной диапазон старше 35 лет суммарно отмечен в 18,3% (11) наблюдений. То есть, почти в каждом пятом случае. Самопроизвольные и искусственные аборты для отмеченных двух групп в анамнезе отмечали 30% (15) рожениц. Приведенные нами количественные показатели соответствуют отмеченной выше точке зрения.

Что касается результатов доплерометрического исследования, то полученные нами данные согласуются с положением о том, что при неосложненном течении первого периода физиологических родов ответная реакция плода на схватку проявляется снижением показателей периферического сосудистого сопротивления (дилатация сосудов), выражающемся повышением СДО, ПИ и ИР. Повышенные показатели сосудистой резистентности в артерии пуповины приводят к возрастанию перфузионного давления ответственного за процессы плацентарного обмена веществ. Отмеченная реакция связана с развитием компенсаторно-адаптационных механизмов плода в родах (Расулова Г.Т. и соавт., 2011).

Перейдем к рассмотрению характера изменений концентрации кортизола в сыворотке крови и околоплодных водах. У беременных контрольной группы в сыворотке крови концентрация кортизола составила $1166,2 \pm 128,9$ нмоль/л и была наиболее высокой. При сочетанной акушерской патологии отмечено незначительное снижение рассматриваемого показателя на 12,3% - до $1023,9 \pm 279,8$ нмоль/л.

Как при ПЭ, так и при преждевременном излитии околоплодных вод уровни гормона в сыворотке крови при доношенной беременности значительных изменений не претерпевали и соответствовали границам выше отмеченного интервала.

Иная картина установлена при рассмотрении изменений уровней кортизола в околоплодных водах. При наличии ПЭ концентрация гормона резко возросла практически в 3 раза ($p < 0,0005$). В то же время при преждевременном излитии околоплодных вод, несмотря на то, что средние значения рассматриваемого показателя возрастали почти в 2,5 раза, достоверных различий не установлено ($p > 0,05$). Данный факт обусловлен тем, что при отмеченной патологии концентрация кортизола колебалась в широком интервале – от 114,9 нмоль/л до 1454,9 нмоль/л и, соответственно, высокими значениями стандартного отклонения – 143,3 нмоль/л. Среди беременных с сочетанной акушерской патологией уровни кортизола достоверно отличались от таковых в контрольной группе и составили $227,0 \pm 29,2$ нмоль/л ($p < 0,0005$).

Таким образом, изменения концентрации кортизола в амниотической жидкости имеют достоверный характер только при обязательном присутствии у беременных ПЭ и не зависят от наличия или отсутствия сопутствующей ПЭ акушерской патологии.

Данные современной литературы по рассматриваемой проблеме выглядят следующим образом. Общеизвестно, что материнская гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось регулирует производство гормона стресса кортизола, который во время беременности может преодолевать плацентарный барьер и иметь долгосрочные последствия для роста и развития плода (Thayer Z.M. et al., 2014).

При этом необходимо учитывать роль психологического стресса, который может быть отмечен до 18% всех беременных женщин, изменяя при этом функции как нейроэндокринной, так и иммунной систем. Последнее приводит, как было отмечено, к дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с повышением уровней кортизола и связанных с этим изменениями в клеточном иммунитете (Vianna P. et al., 2011).

По мнению некоторых исследователей, изменения секреции глюкокортикоидов могут лежать в основе ряда акушерских осложнений: ЗВУР, преждевременных родов, ПЭ, хориоамнионита (Michael A.E., Papageorghiou A.T., 2008; Hogg K. et al., 2013).

При физиологически протекающей беременности плод защищен от высоких концентраций кортизола за счет плацентарных 11-оксистероидов типа дегидрогеназы 2 (11-HSD2), уровни которой снижены при наличии ПЭ. Сообщается о том, что уровни плацентарного кортизола практически отсутствовали у 93,8% беременных с физиологически протекающим гестационным процессом, но присутствовали в 79,3% наблюдений, где диагностирована ПЭ. Сделан вывод о том, что нормотензивно протекающие беременности характеризуются почти полной инактивацией плацентарного кортизола. В соответствии с данной гипотезой, снижение уровней и активности 11-HSD2 при наличии ПЭ сопряжено с повышенными концентрациями плацентарного кортизола, что, в свою очередь, может приводить к досрочному

родоразрешению и развитию ЗВУР (Aufdenblatten M. et al., 2009). В наших исследованиях во всех группах наблюдения, где имели место ЗВУР и хориоамнионит, отмечены в единичных случаях, что не позволяет разделить или опровергнуть отмеченную точку зрения.

Согласно данным исследований российских авторов, содержание кортизола в сыворотке крови при гестозе снижается в 1,4 раза в сравнении с уровнем гормона при физиологически протекающем гестационном процессе с $420,7 \pm 2,3$ нмоль/л до $350,2 \pm 1,7$ нмоль/л ($p < 0,05$). При этом у пациенток с гестозом отмечена отрицательная корреляционная связь между концентрациями АКТГ и кортизола ($r_1 = -0,5$), соматотропного гормона и кортизола ($r_1 = -0,5$). При осложненной гестозом беременности содержание кортизола в пуповинной крови соответствовало $380,6 \pm 2,3$ нмоль/л, что достоверно ($p < 0,05$) меньше, чем у новорожденных от здоровых матерей, где концентрация кортизола в пуповинной крови составила $402,1 \pm 1,9$ нмоль/л. Кроме того, концентрация гормона в пуповинной крови новорожденных от рожениц с гестозом ($380,6 \pm 2,3$ нмоль/л) значимо ($p < 0,05$) выше, чем у их матерей в сыворотке крови ($350,2 \pm 1,7$ нмоль/л) и достоверно ($p < 0,05$) ниже его содержания в крови женщин с отсутствием ПЭ ($420,7 \pm 2,3$ нмоль/л) (Лысенко О.В., 2004).

В современной литературе имеются единичные работы, посвященные изучению уровня кортизола в околоплодных водах. Так, установлено, что имеется взаимосвязь между концентрацией гормона в сыворотке матери, его уровнем в околоплодных водах и характером исхода беременности. Однако критерии прогнозирования осложнений при этом не определены (Baibazarova E. et al., 2013).

Определение концентрации кортизола у новорожденных нами не проводилось. Что касается уровней кортизола в сыворотке крови, то в отличие от данных О.В. Лысенко (2004), которым установлено достоверное снижение содержания гормона при гестозах, то в наших наблюдениях отмеченная особенность имела лишь характер тенденции.

Заключая рассмотрение полученных результатов, отметим, что факт резкого возрастания уровней кортизола в околоплодных водах при гестозах, ставит на повестку дня рассмотрение вопроса целесообразности определения данного показателя при проведении профилактики дыхательного дистресса плода для оптимизации используемых доз глюкокортикоидов.

Уровни ИЛ-2 в сыворотке крови в рассматриваемых группах значимых изменений не претерпевали и соответствовали диапазону от $17,9 \pm 2,4$ пг/мл в III группе до $20,3 \pm 1,6$ пг/мл в контрольной ($p > 0,05$).

Достоверные изменения данного параметра определены в околоплодных водах в группе рожениц с ПЭ, среди которых концентрация ИЛ-2 повышалась до $33,1 \pm 2,9$ пг/мл ($p < 0,05$) и у рожениц с сочетанием ПЭ и ПИОВ, где значения рассматриваемого показателя снижались до $15,4 \pm 1,6$ пг/мл ($p < 0,05$).

Таким образом, при рассмотрении динамики изменений уровней ИЛ-2 установлены достоверные колебания только в группах с присутствием ПЭ.

Что касается данных о содержании ИФР-1 в сыворотке крови, то в контрольной группе оно составило $277,4 \pm 61,9$ нмоль/л. В наблюдениях с ПЭ рассматриваемый показатель повышался до $313,6 \pm 72,7$ нмоль/л, однако данная особенность имела характер тенденции и достоверных изменений не установлено ($p > 0,05$).

В группе женщин с ПИОВ уровень ИФР-1 снижался до $153,3 \pm 26,4$ нмоль/л. Однако по-прежнему указанное изменение имело характер тенденции и достоверных различий определить не удалось ($p > 0,05$).

Наиболее низкие уровни рассматриваемого показателя были установлены среди пациенток с ассоциацией ПЭ и ПИОВ - $135,2 \pm 23,0$ нмоль/л. И только для рожениц данной группы были установлены достоверные различия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Что касается содержания ИФР-1 в околоплодных водах, то в контрольной группе рассматриваемый показатель составил $118,2 \pm 31,4$ нмоль/л.

Наиболее высокие уровни ИФР-1 установлены в I группе - $160,45 \pm 74,1$ нмоль/л, что незначительно отличалось от контрольной группы. Наиболее низкие значения показателя определены во II группе - $74,2 \pm 24,6$ нмоль/л. Однако, несмотря на отмеченные особенности, достоверных различий не установлено ($p > 0,05$).

При рассмотрении полученных нами результатов и данных других исследователей выявлен ряд противоречий. Определено, что при физиологически протекающей беременности имеет место возрастание уровней ИФР-1. В наблюдениях, где гестационный процесс осложнился развитием ПЭ установлено снижение концентраций ИФР-1. Причем данная особенность имеет достоверный характер, что, вероятно, обусловлено участием фактора в патогенезе заболевания. Определенный баланс ИФР-1 в сыворотке крови служит условием физиологического течения гестации и развития плода. Наиболее выраженное снижение уровней фактора имело место при ассоциации плацентарной недостаточности и ПЭ, что предположительно, обусловлено истощением компенсаторно-адаптационных механизмов. Предложено для раннего прогнозирования и профилактики ряда осложнений беременности, в частности ПЭ, определение концентрации ИФР -1 в I-II триместрах (Магомедова Ш.М., 2013).

В наших исследованиях у беременных с ПЭ отмечена тенденция к возрастанию уровней ИФР-1, но достоверных изменений при этом не установлено.

Сообщается, что у женщин с ранними токсикозами средней и тяжелой степени при возникновении патологического течения беременности во II и III триместрах (угрожающие преждевременные роды, ЗВУР, компенсированная плацентарная недостаточность, изменения параметров доплерометрии кровотока в фетоплацентарном бассейне, гестозы) концентрация ИФР-1 не соответствует нормативным значениям на протяжении всей гестации. Вероятность осложнений находится в прямой зависимости от степени отклонений от нормы уровней фактора (Гониянц Г.Г., 2011). Предположено, что возрастание концентрации ИФР-1 служит одним из проявлений развития компенсаторных механизмов, направленных на

превалирование противовоспалительных реакций и на дополнительную активацию роста плацентарных ворсин (Бутенко Е.В. и соавт., 2011).

В противовес отмеченной точке зрения, согласно нашим данным, содержание ИФР-1 значимо отличалось от нормативных значений только у рожениц в сыворотке крови с ПЭ и ПИОВ. В остальных наблюдениях изменения уровней ИФР-1 носили только характер тенденции.

Таким образом, нами установлено, что развитие такого акушерского осложнения, как сочетание ПЭ и ПИОВ, сопровождается снижением уровня ИФР-1 в сыворотке крови беременных. Характер изменений концентраций ИФР-1 при ПЭ имел характер тенденции к возрастанию.

Считаем, что вопрос об использовании изменений уровней ИФР-1 в сыворотке крови беременных и околоплодных водах при оценке степени тяжести ПЭ не может считаться решенным и нуждается в проведении дальнейших клинических исследований.

Целесообразным представляется остановиться на следующих аспектах. Как известно, гестационный процесс приводит к ряду физиологических изменений организма беременной, что проявляется нарастанием массы тела женщины, задержкой натрия и калия, увеличением сердечного выброса, скорости плазмотока и объема крови. Отмеченные позиции, предположительно, обусловлены изменениями синтеза некоторых гормонов, в частности, увеличением концентраций кортизола. Нарушения синтеза последнего могут привести к изменениям плацентарного кровообращения, усилению выработки маткой ренина, активации системы ренин-ангиотензин. Перечисленные особенности обуславливают задержку в организме жидкости, вазоконстрикцию и нарастание артериального давления (Гуревич М.А., 2005). В рассматриваемом аспекте подчеркнем, что повышение артериального давления как раз и служит одним из компонентов симптомокомплекса при ПЭ.

В наших исследованиях повышение уровня кортизола, в соответствии с отмеченными позициями, установлено в группах, где присутствовала ПЭ. Следует

подчеркнуть, что указанные изменения имели достоверный характер только в околоплодных водах. Считаем, что полученные нами данные позволяют разделить точку зрения об участии возрастных концентраций кортизола в развитии артериальной гипертензии у беременных.

Вопросы этиологии и патогенеза ПИОВ, несмотря на многочисленные исследования, окончательно не установлены. При физиологически протекающем гестационном процессе в сыворотке крови женщин установлено преобладание цитокина ИЛ-4, а ПИОВ сопряжено с выраженным снижением его уровней. Исходя из отмеченного высказано предположение, что параметры цитокинового комплекса могут служить прогностическими критериями ПИОВ, причем чувствительными маркерами выступает возрастание уровней провоспалительных цитокинов сопряженное с снижением уровней противовоспалительных. В то же время, отмеченное изменение баланса цитокинов участвует в механизмах преждевременного развития родовой деятельности (Абдуллаева Н.А., 2011).

При рассмотрении причинно-следственных механизмов ПИОВ высказано мнение: что генез данного осложнения имеет комплексный характер. При этом основная роль отводится ассоциации факторов риска (преждевременного прерывания беременности) и восходящим инфицированием амниотического пузыря. В отмеченной ситуации рассматривается синергический эффект, который заключается в синтезе неадекватно структурированными амниональными оболочками каскада цитокинов, что и обуславливает активацию металлопротеазы и способствует досрочному разрыву оболочек (Юрасова Е.А., 2008).

Разделить данную точку зрения мы не можем. Согласно полученным данным при ПИОВ достоверных изменений концентраций ИЛ-2 не установлено как в околоплодных водах, так и сыворотке крови рожениц.

Неоднозначный характер изменений уровней цитокинов при акушерской патологии отмечают и другие исследователи. Установлено, что осложнения гестационного процесса сопряжены с гиперсекрецией митогениндуцированного

интерферона- γ . С утяжелением патологического течения беременности отмечены нарушения продукции ряда цитокинов, среди которых и изменения синтеза ИЛ-2. Определено, что на ранних сроках гестации, осложненной в дальнейшем патологическим течением, имеет место снижение спонтанной секреции ИЛ-2 и возрастание его индуцированной продукции. То есть, падение и возрастание продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками сопряжены с дисрегуляцией иммунной системы, что приводит к патологическому характеру течения беременности (Газиева И.А. и соавт., 2013).

Изменение уровней интерлейкинов в околоплодных водах при акушерской патологии отмечено и в других работах. У беременных с наличием хронического внутриутробного инфицирования концентрация ИЛ-1 в околоплодных водах соответствовала $98,36 \pm 27,12$ нмоль/л. В то же время, среди беременных с физиологически протекающей беременностью аналогичный показатель составил $57,12 \pm 14,78$ нмоль/л. Причем отмеченное различие имело достоверный характер ($p < 0,01$). В наблюдениях, где имели место перинатальные повреждения и у пациенток с изменениями плаценты воспалительного характера, но без инфекционного поражения плода уровни ИЛ-1 составили $64,78 \pm 18,36$ нмоль/л и $69,21 \pm 23,11$ нмоль/л соответственно, что статистически не отличалось от показателей здоровых беременных и при присутствии внутриутробного инфицирования. Что касается ИЛ-4, то его уровни при внутриутробном инфицировании снижались в 4,1 раза по отношению к показателю при физиологической беременности. То есть, возрастание уровней провоспалительных цитокинов в амниотической жидкости сопряжено с иммуновоспалительным процессом, обуславливающим патологические изменения проницаемости плаценты при внутриутробном инфицировании (Лысенко О.В. и соавт., 2013).

Определенный интерес представлял вопрос об изменениях концентраций кортизола, ИЛ-2 и ИФР-1 в сыворотке крови рожениц и околоплодных водах в зависимости от степени тяжести ПЭ. Для рассмотрения отмеченной проблемы нами

30 женщин с отмеченной патологией были разделены на 2 группы: 25 наблюдений, где имела место ПЭ легкой степени и 5 случаев с ПЭ тяжелой степени. Сравнительный анализ показал, что уровни рассматриваемых параметров достоверных изменений не претерпевали.

Однако придти к конкретным заключениям по данному аспекту мы посчитали некорректным из-за небольшого количества наблюдений с тяжелой ПЭ – всего 5 случаев. Рассматриваемый аспект нуждается в дальнейших научных изысканиях на большом клиническом материале.

Суммируя опубликованные данные научных исследований в области причинных механизмов ПЭ и ПИОВ можно констатировать, что патогенез рассматриваемых осложнений гестационного процесса соответствует положениям синдрома системного воспалительного ответа.

Показана роль дисрегуляции иммунной системы и нарушений цитокинового каскада при позднем гестозе беременных. При определении синтеза провоспалительных цитокинов в сыворотке крови беременных с ПЭ установлено 2,5 кратное возрастание по сравнению с наблюдениями, где беременность протекала физиологически (Трунова Л.А. и соавт., 2010).

Своевременное определение цитокинового профиля и концентрации кортизола в амниотической жидкости позволит предупредить развитие осложнений во время гестации. Использование данной методики целесообразно у пациенток, входящих в группу высокого риска по развитию ПЭ. Критериями включения в отмеченную группу могут служить следующие факторы:

- Экстремальный возраст (юные первородящие и женщины старше 35 лет);
- Беременность на фоне ожирения;
- Артериальная гипертензия;
- Сахарный диабет;
- Заболевания почек;
- Многоводие.

Для забора околоплодных вод может использоваться метод «свободной руки», при котором введение пункционной иглы проводится под контролем ультразвукового аппарата.

ВЫВОДЫ

1. Уровень кортизола в сыворотке крови в зависимости от вида акушерской патологии значимых изменений не претерпевает. В то же время, в околоплодных водах установлено достоверное возрастание концентрации гормона с $147,9 \pm 21,5$ нмоль/л в контрольной группе до $424,4 \pm 65,3$ нмоль/л у рожениц с преэклампсией.
2. Уровень интерлейкина-2 в сыворотке крови при акушерских патологиях выраженным изменениям не подвергался и соответствовал диапазону от $17,9 \pm 2,4$ пг/мл у женщин с ассоциацией преэклампсии и преждевременного излития околоплодных вод до $20,3 \pm 1,6$ пг/мл в контрольной группе ($p > 0,05$). Достоверные изменения данного параметра определены в околоплодных водах в группе рожениц с преэклампсией, среди которых концентрация интерлейкина-2 повышалась до $33,1 \pm 2,9$ пг/мл против $23,5 \pm 3,3$ пг/мл в контрольной группе.
3. Отсутствие достоверных изменений концентрации интерлейкина-2 при преждевременном излитии околоплодных вод свидетельствует о том, что восходящая инфекция не служит единственным и определяющим фактором данного осложнения, а является только одной из ряда причин ПИОВ.
4. Достоверно низкий уровень инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке крови был установлен среди пациенток с сочетанием преэклампсии и преждевременного излития околоплодных вод - $135,2 \pm 23,0$ нмоль/л при $277,4 \pm 61,9$ нмоль/л в контрольной группе. Значимых изменений показателя в околоплодных водах не установлено, что свидетельствует о невозможности его использования как маркера развития акушерской патологии .

5. Изменения концентраций кортизола и интерлейкина-2 в околоплодных водах являются более чувствительными маркерами преэклампсии, чем уровни отмеченных параметров в сыворотке крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Беременных в возрасте 35 лет и старше с отягощенным акушерским анамнезом (высокий паритет, количество искусственных и самопроизвольных абортов более 2) следует включать в группу риска по развитию такого осложнения, как преждевременное излитие околоплодных вод.
2. Факт резкого возрастания уровня кортизола в околоплодных водах при гестозах, ставит на повестку дня рассмотрение вопроса о целесообразности определения данного показателя при проведении профилактики дыхательного дистресса плода и оптимизации используемых доз глюкокортикоидов.
3. Достоверные изменения уровня интерлейкина-2 в околоплодных водах в группе женщин с гестозами свидетельствуют о многофакторности патогенеза данного заболевания с изменением регионарного синтеза иммунологических факторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаева Н.А. Цитокиновый дисбаланс в механизме развития преждевременного излития околоплодных вод. // Фундаментальные исследования. – 2011. – N 2. – С. 23-26.
2. Абдуллаева Н.К. Состояние системы комплемента при преэклампсии. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2014. - N 6. - С. 19-23.
3. Аверкиева В.С., Лисянская М.В. Инновационные биомаркеры для диагностики и прогноза преэклампсии. // Поликлиника. - 2016. - N 1(3). - С. 20-23.
4. Акуленко А.В., Цахилова С.Г., Дзансолова А.В. и соавт. Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в этиологии и патогенезе преэклампсии. // Проблемы репродукции. – 2015. - N 1. - С. 8-11.
5. Алеев И.А. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Информационное письмо / Под ред. В.Е. Радзинского, И.М. Ордиянц. - М., Медиабюро StatusPraesens, 2011. - 20 с.
6. Александрова Н.В., Баев О.Р. Ранние этапы становления системы мать-плацента-плод.// Акушерство и гинекология. – 2011. – N8 . – С. 4-10.
7. Аржаева И.А. Патогенетическое обоснование акушерской тактики при преждевременном излитии околоплодных вод у первобеременных женщин: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. – Волгоград., 2014. - 26 с.
8. Афанасьева М.Х., Болотских В.М., Кузьминых Т.У. Особенности проведения родовозбуждения у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод на фоне отсутствия биологической готовности к родам при доношенном сроке. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Том LXV, Выпуск 1. - С. 4–8.
9. Ахтамьянов Р.Р., Леваков С.А., Габитова Н.А. Дисбаланс систем перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у беременных с преэклампсией. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2015. - N 2. - С. 43-48.

10. Багомедов Р.Г., Омарова Х.М. Состояние плода и новорожденного при операции кесарева сечения у беременных с тяжелой преэклампсией при использовании различных методов анестезии. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2015. - N 6. - С. 38-41.
11. Баев О.Р., Васильченко О.Н., Румянцева В.П., Шахмаева А.Б., Козлова О.А. Точность диагностики преждевременного разрыва плодных оболочек и самостоятельное использование теста определения ПАМГ-1 беременной. // Акушерство и гинекология.– 2014. – N 3. – С. 39-43.
12. Баженов Д.О., Степанова О.И., Овчинникова О.М. и соавт. Пролиферативная активность клеток трофобласта в присутствии цитопротекивных лекарственных препаратов. // Журнал акушерства и женских болезней. - 2015. - N 1. - С. 7-14.
13. Бапаева Г.Б., Мамедалиева Н.М. Взаимосвязь между прогестероном и цитокинами при привычном невынашивании беременности. // Проблемы репродукции. - 2005. - N 5. - С. 93-96.
14. Баринов С.В., Долгих В.Т., Медяникова И.В. Гемокоагуляционные нарушения у беременных с гестозом. // Журнал акушерства и женских болезней. - 2013. - N 4. - С.15-21.
15. Башмакова Н.В., Крысова Л.А., Ерофеев Е.Н. Современные подходы к профилактике гестоза. // Акушерство и гинекология. - 2006. - N 5. - С. 45-47.
16. Белокриницкая Т.Е., Иозефсон С.А., Лига В.Ф. и соавт. Первый конфиденциальный аудит случаев. // Дальневосточный медицинский журнал. - 2015. - N 3. - С. 26-29.
17. Боташева Т.Л., Линде В.А., Саргсян О.Д. Течение беременности и исходы родов в зависимости от особенностей системы ангиогенных факторов и цитокинов у женщин с альтернативным полом плода.// Совр.проблемы науки и образования.– 2014.– N6.–электронный ресурс.URL:<http://cyberleninka.ru/article/n/techenie-beremennosti-i-ishody-rodov-v-zavisimosti-ot-osobennostey-sistemy-angiogennyh-faktorov-i-tsitokinov-u-zhenschin-s-alternativnym> (дата обращения: 27.05.2016).

18. Буйнова А.Н. Лабораторные критерии прогнозирования гестоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург., 2006. - 24 с.
19. Бутенко Е.В. Динамика грелина, лептина и гормонов роста в эмбриогенезе человека: Автореф. дис. ... док. биол. наук. – Ставрополь., 2011. - 17 с.
20. Бутенко Е.В., Шульга А.С., Шестопалов А.В. и соавт. Изменение концентраций гормонов роста и мобилизации и депонирования энергетических субстратов в крови беременных женщин во втором триместре в норме и при истинной угрозе прерывания беременности. // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – N 4. – С. 22-30.
21. Варварина Г.Н., Тюрикова Л.В., Любавина Н.А., Малышева А.А. Метаболический синдром у женщин после родов: его клинические и патогенетические особенности.//Медицинский альманах. - 2014.-N 5.-С.123-127.
22. Веропотвелян Н.П., Веропотвелян Н.П., Гужевская И.В. Цитокины в системе мать-плацента-плод при физиологическом и патологическом течении беременности. // Здоровье женщины. - 2013. – Том 77, N 1. – С. 126-129.
23. Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Солдатова И.Г. и соавт. Интерлейкин-2: Опыт клинического применения в неонатологии. – ООО “БИОТЕХ”, 2012. – 27 с.
24. Газиева И.А., Чистякова Г.Н. Маркеры нарушения регуляции ангиогенеза при угрозе прерывания беременности в первом триместре. // Медицинская Иммунология. Иммунология репродукции. – 2007. – Том 9, N 2-3. – С. 256.
25. Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Тарасова М.Н. Спонтанная и митогениндуцированная продукция цитокинов в ранние сроки беременности в зависимости от ее исходов. // Иммунология. - 2013. - N 4. - С. 193-198.
26. Гониянц Г.Г. Комплексная оценка фетоплацентраной системы в прогнозировании течения и исходов беременности у женщин с ранним токсикозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.– Москва., 2011. – 26 с.
27. Гуревич М.А. Артериальная гипертония беременных. // Российский медицинский журнал. - 2005. - N 4. - С. 37-39.

28. Гуррам Н., Хаффарессас Я., Новиков Д.В. и соавт. Альтернативные формы мРНК альфа-цепи рецептора интерлейкина-2 (CD25) и его сывороточный уровень у больных раком почки. // Актуальные вопросы современной науки. – 2013. - N 27. – С. 12-21.
29. Давидян Л.Ю., Маланина Е.Н., Хайруллин Р.М. и соавт. Патогенетическое значение факторов роста в развитии гестоза (клиническое исследование). // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Том 5, N 1. – С. 51-54.
30. Джумалиева А.Д. Оптимизация ведения родов при дородовом излитии околоплодных вод: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Бишкек., 2006. – 24 с.
31. Дзансолова А.В., Торчинов А.М., Акуленко А.В. и соавт. Возможная роль полиморфизма генов рецепторов ангиотензина II в развитии преэклампсии. // Проблемы репродукции. - 2015. - N 6. - С. 134-136.
32. Доброхотова Ю.Э., Джохадзе Л.С., Кузнецов П.А. и соавт. Преэклампсия: от истории до сегодняшнего дня.// Проблемы репродукции. - 2015. - N 5.-С.120-126.
33. Довжикова И.В. Дегидроэпиандростерон и кортизол в плаценте при обострении герпес- вирусной инфекции.// Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – N 1. – С. 52–55.
34. Довжикова И.В. Кортизол при беременности. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2010. – Том 76, N 6, часть 1. – С. 226-229.
35. Дубова Е.А., Павлов К.А., Ляпин В.М. и соавт. Экспрессия инсулиноподобных факторов роста в плаценте при преэклампсии. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2014. - N 1. - С. 116-120.
36. Игнатенко О.В., Водоевич В.П. Глюкокортикоидные гормоны в практике терапевта. - Журнал ГрГМУ. – 2006. – Том 13, N 1. – С. 7-13.
37. Исламова К.Ф. Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Филиппова С.Н. Влияние инсулиноподобного фактора роста-1 на внутриутробный и постнатальный рост у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития. // Вестник современной клинической медицины. – 2013. - Том 6, Вып. 6. – С. 36-39.

38. Исламова К.Ф., Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Филиппова С.Н. Изменения в оси «Инсулиноподобный фактор роста-1-соматотропный гормон» и инсулиновой чувствительности тканей у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития. // Вестник совр. клин. медицины. – 2014. – Том 7, Вып. 6. – С. – 32-38.
39. Кадагидзе З.Г. Цитокины. // Практическая онкология. – 2003. – N 3. - С. 131-139.
40. Карпенко Т.В., Смирнова Т.Л. Периоперационное ведение женщин с преэклампсией. // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. - N1. - С. 74-79.
41. Коньшко Н.А., Морозова Т.Е. Факторы патогенеза гестационной гипертензии. // Российский кардиологический журнал. - 2015.- N 4. - С. 118-121.
42. Костылева О.И., Герштейн Е.С., Масляев А.В. и соавт. Гормональнозависимые опухоли и система инсулиноподобных факторов роста. // Альманах клинической медицины. – 2011. – N24. – С. 68-74.
43. Костылева О.И., Масляев А.В., Крюк Ю.В. и соавт. Рак молочной железы и инсулиноподобные факторы роста. // Российский биотерапевтический журнал. – 2012. – Том 11, N 1. – С. 79-84.
44. Кочерова В.В., Щербак В.А. Соматотропный гормон и инсулиноподобные факторы роста в патогенезе задержки роста плода. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2016. – N 1. – С. 5-8.
45. Крамарский В.А., Таюрская А.С., Дудакова В.Н. и соавт. Биорегуляционная терапия в профилактике преэклампсии и других осложнений беременности и родов. // Лечащий врач. - 2016. - N 3. - С. 38-42.
46. Крукиер И.И. Биохимические механизмы клеточной регуляции в плаценте и околоплодной среде при физиологической и осложненной беременности: Автореф. дис. ... док.биол.наук.– Ростов-на-Дону., 2008. - 50 с.
47. Куликов А.В., Шифман Е.М., Беломестнов С.Р., Левит А.Л. Неотложная помощь при преэклампсии и ее осложнениях. Эклампсия, HELLP-синдром. // Анестезиология и реаниматология. - 2013. - N 5. - С. 75-81.

48. Кушлинский Н.Е., Тимофеев Ю.С. Система инсулиноподобных факторов роста.// Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2011. - N 12. - С. 3-22.
49. Лапина В.Г., Качалина Т.С., Каткова Н.Ю. Прогностическое значение определения неоптерина и провоспалительных цитокинов в комплексной оценке риска возникновения гестоза.//Медицинский альманах. - 2010. - N 4. - С. 103-104.
50. Леваков С.А., Боровкова Е.И., Шешукова Н.А. Возможности снижения риска развития преэклампсии (обзор зарубежной литературы). // Гинекология. - 2015. - N 3. - С. 52-53.
51. Левкова Е.А., Чижова Г.В., Ступак В.С., Фролова М.А. Цитокиновый дисбаланс в механизмах развития гестационных осложнений. // Медицинская Иммунология. Иммунология репродукции. – 2007. – Том 9, N 2-3. – С. 259.
52. Литвинова Е.В., Чурилов А.В. Формы реактивности организма беременных на фоне тяжелой преэклампсии. // Международный вестник медицины. – 2008. - Том 2, Выпуск 12. - С. 201-204.
53. Ломова Н.А., Орджоникидзе Н.В., Ванько Л.В. Синдром системного воспалительного ответа и беременность. // Акушерство и гинекология. – 2012. - N 1. – С. 23-27.
54. Лысенко О.В. Прогнозирование и профилактика гестоза: Автореф. дис. канд. мед.наук.– Минск., 2004. - 25 с.
55. Лысенко О.В., Занько Ю.В., Занько С.Н. и соавт. Состояние интерлейкинов в амниотической жидкости у беременных с фетоплацентарной недостаточностью на фоне антенатальной инфекции. // Здоровье – основа человеческого потенциала – проблемы и пути их решения. - 2013. – Том 8, N 2. – С. 603-605.
56. Львова Т.Ю., Онохина Я.С., Кореньков Д.А. и соавт. Влияние секреторных продуктов ткани плаценты на экспрессию поверхностных рецепторов клетками линии ТНР-1.// Медицинская иммунология. - 2013. - N 5. - С. 449-456.

57. Львова Т.Ю., Степанова О.И., Вязьмина Л.П. и соавт. Влияние факторов, секретируемых плацентой, на фенотип клеток линии ТНР-1 при культивировании их на трехмерном матриксе. // Клеточные технологии в биологии и медицине. - 2016. - N 1. - С. 26-32.
58. Магомедова Ш.М. Роль инсулиноподобного фактора роста 1 в развитии плацентарной недостаточности и преэклампсии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва., 2013. – 23 с.
59. Макаров О.В., Озолиня Л.А., Сумеди Т.Н. Изменение показателей иммунитета у пациенток с невынашиванием беременности инфекционного генеза в I триместре. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2008. - N 6. - С. 28-32.
60. Максимович О.Н., Протопопова Н. В., Ильин В. П. Дородовое излитие околоплодных вод: причины, диагностика, ведение беременности и родов. // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских. – 2006. - N 3 (49). – С. 207-212.
61. Макулова М.В. Роль магния, цитотоксических и Т-регуляторных лимфоцитов в формировании эндотелиальной дисфункции при гестозе: Дис. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург., 2015. - 164 с.
62. Мальгина Г.Б., Башмакова Н.В., Шафиева К.А., Косовцова Н.В. Преждевременный разрыв плодных оболочек в сроке сверхранних преждевременных родов: факторы риска, акушерская тактика и перинатальные исходы. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2014. - N 6. - С. 60-64.
63. Мальцева Л.И., Никогосян Д.М. Эффективность микронизированного прогестерона для профилактики невынашивания беременности. // Гинекология. - 2015. - N 2. - С. 56-59.
64. Маркелова Е. В., Винчель Р. В., Кузьмин И. И. Мониторинг уровня IL-2, IL-2SR, IL-6, IL-6SR у больных до и после операции эндопротезирования тазобедренных суставов. // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2006. – N 4 (50). – С. 181-185.

65. Маслянский А.Л., Пенин И.Н., Чешуина М.Д. и соавт. Общие закономерности продукции цитокинов и хемокинов у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани, воспалительными артропатиями и атеросклерозом. // Цитокины и воспаление. – 2014. - N 3. – С. 9-21.
66. Медведев М.В., Курьяк А., Юдина Е.В. Допплерография в акушерстве. М.: РАВУЗДПГ, Реальное время, 1999. – 160 с.
67. Михайлова В.А., Овчинникова О.М., Онохина Я.С. и соавт. Функциональная активность НК-клеток периферической крови при гестозе. // Иммунология. - 2014.- Том 35, N 1. - С. 4-8.
68. Мозговая Е.В., Постникова Т.Б., Аржанова О.Н. и соавт. Выявление риска развития гестоза (преэклампсии) и оценка эффективности его профилактики с помощью неинвазивного метода исследования функции эндотелия. // Журнал акушерства и женских болезней. - 2015. - N 3. - С. 58-68.
69. Онохина Я.С., Львова Т.Ю., Цицкарава Д.З. и соавт. Влияние факторов, секретируемых тканью плаценты, на секрецию цитокинов моноцитоподобной линией клеток ТНР-1. // Медицинская иммунология. - 2013. - N 3. - С. 227-234.
70. Павлова Т.В., Селиванова А.В., Петрухин В.А. Инновационные подходы к изучению маточно-плацентарного кровотока при тяжелых гестозах. // Гинекология. - 2014. - N 2. - С. 67-69.
71. Пальцев М.А. Цитокины. От теории к практике. // Вестник Российской Академии наук.– 1996. - Том 66, N 12. – С. 1079-1084.
72. Панфилова Л.С. Диагностическое и прогностическое значение определения парциального давления кислорода в венозной крови у беременных с преэклампсией: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. – Самара., 2014. – 24 с.
73. Перфилова В.Н., Михайлова Я.И., Тюренков И.Н. Последствия гестоза (преэклампсии).// Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2014. - N 2. - С. 13-18.

74. Пискунова Е.Р., Васильев В.П. Кортизол сыворотки крови беременных женщин с гиперплазией щитовидной железы и их новорожденных. // Известия Алтайского Государственного университета. – 1998. - N 4. - С. 151-152.
75. Радзинский В.Е., Галина Т.В. Проблемы гестоза и подходы к их решению. // Казанский медицинский журнал. – 2007. - Том 88, N 2. – С. 114-117.
76. Расулова Г.Т., Усманова Н.К., Артыкова Н.П. Ультразвуковая доплерометрия маточно-плацентарного кровотока при неосложненном течении родов. // Медицинская визуализация. – 2011. - N 1. – С. 66-68.
77. Ризванова Ф.Ф., Пикуза О.И., Файзуллина Р.А. и соавт. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов. // Педиатрия. – 2010. – N 6 (45) – С. 41-43.
78. Сахаутдинова И.В., Ложкина Л.Р. Иммуномодулирующая роль прогестерона в терапии угрозы прерывания беременности. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. - Том 9, N 4. – С. 96-99.
79. Сергеева О.Н., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В. и соавт. Патогенетическая взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и нарушений коагуляционного потенциала крови при беременности, осложненной развитием преэклампсии. // Вестник Российской Академии медицинских наук. - 2015. - N 5. - С. 599-603.
80. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе. Сообщение 2. // Сиб. мед. журн. – 2008. – Том 83, N 8. – С. 5–8.
81. Сидорова И.С., Милованов А.П., Никитина А.А. и соавт. Особенности плацентации при преэклампсии и эклампсии. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. - N 3. – С. 4-10.
82. Сидорова И.С. Решенные вопросы и нерешенные проблемы преэклампсии в России (редакционная статья). // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2015. - N 2.- С. 4-9.
83. Сидорова И.С., Никитина Н.А., Филиппов О.С. и соавт. Состояние материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в Российской Федерации в 2014 г. Что

меняется в процессе анализа? // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2015. - N 6. - С. 4-11.

84. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов цитокинов регуляторных молекул воспаления // Цитокины и воспаление. - 2005.- Т. 4, N 1. – С. 3–10.
85. Симбирцев А.С., Тотолян А.А. Цитокины в лабораторной диагностике. // Инфекционные болезни. Новости. Лечение. Обучение. - 2014. - N 2. - С.82-98.
86. Скрябина В.В., Касатова Е.Ю., Киселева У.Л. Особенности патогенеза гестозов разной степени тяжести. // Уральский медицинский журнал. - 2013. - N 3. - С. 88-91.
87. Соколов Д.И., Фураева К.Н., Степанова О.И., Сельков С.А. Пролиферативная и миграционная активность клеток трофобласта линии JEG-3 в присутствии цитокинов.// Клеточные технологии в биологии и медицине. - 2015. - N 2. - С. 95-102.
88. Стрижаков А.Н., Белоусова В.С., Свитич О.А. Клиническое значение Toll-подобных рецепторов в патогенезе преждевременных родов. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. - N 1. - С. 35-40.
89. Судаков Д.С., Новикова Т.В., Бибкова О.С. и соавт. Влияние инсулиноподобного фактора роста I типа на процессы ремоделирования костной ткани при физиологической беременности и нормальном уровне витамина D. // Остеопороз и остеопатии. – 2012. – N 3.– С. 14-17.
90. Супрун Е.Н. Цитокины и аутоантитела к цитокинам. Часть 1. // Аллергология и иммунология в педиатрии. - 2015. - N 4. - С.44-48.
91. Тарабрина Т.В. Клиническое значение исследования ангиогенных факторов роста в прогнозировании синдрома задержки развития плода: Автореф. дис. ... биол. наук. – Москва., 2010. – 24 с.
92. Телетаева Г.М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет. // Практическая онкология. - 2007. - Том 8, N 4 – С. 211-218.

93. Тимохина Е.В. Синдром задержки роста плода: патогенез, прогнозирование, акушерская тактика: Автореф. дис. ... док. мед. наук. – Москва., 2012. – 38 с.
94. Торчинов А.М., Кузнецов В.П., Цахилова С.Г. и соавт. Патогенетическая терапия системной эндотоксинемии при гестозе. // Проблемы репродукции. - 2013. - N 3. - С. 69-72.
95. Трунова Л.А., Пекарев О.Г., Обухова О.О. и соавт. Поздний гестоз беременных – значимость иммунобиохимических нарушений. // Сибирский медицинский журнал. – 2010. - Том 25, N 4, Выпуск 2. – С. 112-114.
96. Фролова М.А., Левкова Е.А., Чижова Г.В., Ступак В.С. Иммуноцитокинные особенности при различных типах гестации. // Медицинская Иммунология. Иммунология репродукции. – 2007. – Том 9, N 2-3. – С. 268.
97. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Стероидные гормоны: физиологическая роль и диагностическое значение в период беременности. // Успехи физиологических наук. - 2004. - Т. 35, N 3. - С. 61-71.
98. Шульга А.С., Бутенко Е.В., Александрова А.А. и соавт. Изменение уровней грелина, гормона роста, инсулиноподобного фактора роста-1, лептина, инсулина, тиреотропина и тироксина при беременности физиологической и осложненной преэклампсией. // Журнал акуш. и женских болезней. - 2012. - N 1. - С. 97-102.
99. Шульга А.С., Бутенко Е.В., Александрова А.А. и соавт. Оценка Изменений уровней грелина, соматотропина, инсулиноподобного фактора роста-1, инсулина, лептина, тиреоидных гормонов в материнской и пуповинной крови при физиологической беременности с нормосомией и макросомией плода. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – N 2. – С. 16-18.
100. Щеголев А.И., Ляпин В.М., Туманова У.Н. и соавт. Гистологические изменения плаценты и васкуляризация ее ворсин при ранней и поздней преэклампсии. // Архив патологии. - 2016. - N 1. - С. 13-18.
101. Юрасова Е.А. Преждевременные роды. // Дальневосточный медицинский журнал. - 2008. - N 3. - С. 118-122.

102. Abdel Razik M., El-Berry S., Abosereah M. et al. Prophylactic treatment for preeclampsia in high-risk teenage primigravidae with nitric oxide donors: a pilot study. // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2016. – Vol. 29, N 16. – P.2617-2620.
103. Amugongo S.K., Hlusko L.J. Impact of maternal prenatal stress on growth of the offspring. // *Aging. Dis.* – 2014. – Vol. 5, N 1. – P. 1-16.
104. Antolic A., Feng X., Wood C.E. et al. Increased maternal nighttime cortisol concentrations in late gestation alter glucose and insulin in the neonatal lamb. // *Physiol. Rep.* – 2015. – Vol. 3, N 9. - e.12548, P. 1-13.
105. Åsvold B.O., Eskild A., Jenum P.A., Vatten L.J. Maternal concentrations of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 1 during pregnancy and birth weight of offspring. // *Am.J.Epidemiol.* – 2011. – Vol. 174, N 2. – P. 129-135.
106. Aufdenblatten M., Baumann M., Raio L. et al. Prematurity is related to high placental cortisol in preeclampsia. // *Pediatr. Res.* – 2009. – Vol. 65, N 2. – P. 198-202.
107. Baibazarova E., van de Beek C., Cohen-Kettenis P.T. et al. Influence of prenatal maternal stress, maternal plasma cortisol and cortisol in the amniotic fluid on birth outcomes and child temperament at 3 months. // *Psychoneuroendocrinology.* – 2013. – Vol. 38, N 6. – P. 907-915.
108. Baldwin E.A., Walther-Antonio M., MacLean A.M. et al. Persistent microbial dysbiosis in preterm premature rupture of membranes from onset until delivery. // *Peer. J.* – 2015. – N 3. – e. 1398.
109. Bastek J.A., Weber A.L., McShea M.A. et al. Prenatal inflammation is associated with adverse neonatal outcomes. // *Am.J.Obstet.Gynecol.* – 2014. – Vol. 210, N 5. – P. 450-460.
110. Blanchard D.K., Kavanagh J.J., Sinkovics J.G. et al. Infiltration of interleukin-2-inducible killer cells in ascitic fluid and pleural effusions of advanced cancer patients. // *Cancer. Res.* – 1988. – Vol. 48, N 22. – P. 6321-6327.
111. Blanchon L., Accoceberry M., Belville C. et al. Rupture of membranes: pathophysiology, diagnosis, consequences and management. // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* – 2013. – Vol. 42, №2. – P. 105-116.

112. Boder E.T. Protein engineering: Tighter ties that bind. // *Nature*. – 2012. - Vol. 484(7395). – P. 463-464.
113. Bounds K.R., Newell-Rogers M.K., Mitchell B.M. Four Pathways Involving Innate Immunity in the Pathogenesis of Preeclampsia. // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2015. – Vol. 2, Article 20. – P. 1-9.
114. Burton P.J., Waddell B.J. Dual function of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in placenta: modulating placental glucocorticoid passage and local steroid action. // *Biol. Reprod.* – 1999.– Vol. 60, N 2. – P. 234-240.
115. Carpenter T., Grecian S., Reynolds R. Sex differences in early life programming of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans suggest increased vulnerability in females. // *Psychoneuroendocrinology*. – 2015. – N 61. – P. 32.
116. Celik H., Avcı B., Alper T. Comparison of maternal serum levels of interleukin-10, interleukin-12, and interleukin-2 in normal and preeclamptic pregnancies. // *Pregnancy Hypertens.* – 2012. - Vol. 2, N 1. – P. 39-42.
117. Chaemsaitong P., Romero R., Korzeniewski S.J. et al. A point of care test for interleukin-6 in amniotic fluid in preterm prelabor rupture of membranes: a step toward the early treatment of acute intra-amniotic inflammation/infection. // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2016. – Vol. 29, N 3. – P. 360-367.
118. Chan C.C., Reed G.F., Kim Y. et al. A correlation of pregnancy term, disease activity, serum female hormones, and cytokines in uveitis. // *Br. J. Ophthalmol.* - 2004. - Vol. 88, N 2. - P.1506-1509.
119. Chau A., Markley J.C., Juang J., Tsen L.C. Cytokines in the perinatal period – Part II. // *Int. J. Obstet. Anesth.* – 2016. – N 26. – P. 48-58.
120. Chen Q., Wang Y., Zhao M. et al. Serum levels of GDF15 are reduced in preeclampsia and the reduction is more profound in late-onset than early-onset cases. // *Cytokine*. – 2016. – Vol. 83. – P. 226-230.

121. Chow S.S., Craig M.E., Jones C.A. et al. Differences in amniotic fluid and maternal serum cytokine levels in early midtrimester women without evidence of infection. // *Cytokine*. – 2008. – Vol. 44, N 1. – P. 78-84.
122. Costantine M.M., Cleary K., Hebert M.F. et al. Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a pilot randomized controlled trial. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 214, N 6. – P. 720.e1-720, e17.
123. de Waal K., Kluckow M. Prolonged rupture of membranes and pulmonary hypoplasia in very preterm infants: pathophysiology and guided treatment. // *J. Pediatr.* – 2015. – Vol. 166, N 5. – P. 1113-1120.
124. Dodic M., Hantzis V., Duncan J. et al. Programming effects of short prenatal exposure to cortisol. // *The FASEB Journal*. – 2002. – Vol. 16, N9. – P. 1017-1026.
125. Dubova E.A., Pavlov K.A., Lyapin V.M. et al. Expression of insulin-like growth factors in the placenta in preeclampsia. // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2014. – Vol. 157, N 1. – P. 103-107.
126. Erkenekli K., Iskender C., Oztas E. et al. Clinical, but Not Laboratory Features Are Predictive of Risk of Subsequent Development of Preeclampsia in Patients With Isolated Proteinuria Aft. Midgestation. // *Hyp. Pregnancy*. – 2015. – Vol. 34, N4. – P. 495-505.
127. Faupel-Badger J.M., Wang Y., Staff A.C. et al. Maternal and cord steroid sex hormones, angiogenic factors, and insulin-like growth factor axis in African-American preeclamptic and uncomplicated pregnancies. // *Cancer. Causes. Control*. – 2012. – Vol. 23, N 5. – P. 779-784.
128. Girardi G., Yarilin D., Thurman J.M. et al. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. // *J. Exp. Med.* – 2006. – Vol. 203, N 9. – P. 2165-2175.
129. Gomez-Lopez N., Estrada-Gutierrez G., Jimenez-Zamudio L. et al. Fetal membranes exhibit selective leukocyte chemotactic activity during human labor. // *J. Reprod. Immunol.* – 2009. – Vol. 80, N 1-2. – P. 122-131.

130. Gomez-Lopez N., Guilbert L.J., Olson D.M. Invasion of the leukocytes into the fetal-maternal interface during pregnancy. // *J. Leukoc. Biol.* – 2010. – Vol. 88, N 4. – P. 625-633.
131. Hafeez N.A., Fouda Mel-T., Abdel Gawad E.R. et al. The role of regulatory T cells in preeclampsia. // *Egypt. J. Immunol.* – 2014. – Vol. 21, N 1. – P. 45-55.
132. Halhali A., Díaz L., Barrera D. et al. Placental calcitriol synthesis and IGF-I levels in normal and preeclamptic pregnancies. // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2014. – Vol. 144, Pt. A. – P. 44-49.
133. Hamblin A.S. Lymphokines and interleukins. // *Immunol. Suppl.* – 1988. – N 1. – P. 39-41.
134. Harmon A.C., Cornelius D.C., Amaral L.M. et al. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia. // *Clin. Sci. (Lond).* – 2016. – Vol. 130, N 6. – P. 409-419.
135. Hogg K., Blair J.D., McFadden D.E. et al. Early onset pre-eclampsia is associated with altered DNA methylation of cortisol-signalling and steroidogenic genes in the placenta. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, N 5. – e. 62969.
136. Ismail A.Q., Lahiri S. Management of prelabour rupture of membranes (PROM) at term. // *J. Perinat. Med.* – 2013. – Vol. 41, N 6. – P. 647-649.
137. Kasdorf E., Perlman J.M. Hyperthermia, inflammation, and perinatal brain injury. // *Pediatr. Neurol.* – 2013. – Vol. 49, N 1. – P. 8-14.
138. Katsi V., Kanellopoulou T., Makris T. et al. Aspirin vs Heparin for the Prevention of Preeclampsia. // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2016. – Vol. 18, N 7. – P. 57.
139. Khulan B., Drake A.J. Glucocorticoids as mediators of developmental programming effects. // *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 26, N 5. – P. 689-700.
140. Kilpatrick S.J., Patil R., Connell J. et al. Risk factors for previable premature rupture of membranes or advanced cervical dilation: a case control study. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 194, N 4. – P. 1168-1174.
141. Kosicka K., Siemiątkowska A., Krzyścin M. et al. Glucocorticoid Metabolism in Hypertensive Disorders of Pregnancy: Analysis of Plasma and Urinary Cortisol and Cortisone. // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, N 12. – e 0144343.

142. Kucukgul S., Ozkan Z.S., Yavuzkir S., Ilhan N. Investigation of the maternal and cord plasma levels of IL-1 beta, TNF-alpha and VEGF in early membrane rupture. // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2016. – Vol. 29, N 13. – P. 2157-2160.
143. Kumar P., Magon N. Hormones in pregnancy. // *Niger. Med. J.* – 2012. – Vol. 53, N 4.– P. 179-183.
144. Kumar D., Moore R.M., Mercer B.M. et al. The physiology of fetal membrane weakening and rupture: Insights gained from the determination of physical properties revisited. // *Placenta.* – 2016. – Vol. 42. – P. 59-73.
145. Lee S.M., Park J.S., Norwitz E.R. et al. Mid-trimester amniotic fluid pro-inflammatory biomarkers predict the risk of spontaneous preterm delivery in twins: a retrospective cohort study. // *J. Perinatol.* – 2015. – Vol. 35, N 8. – P. 542-546.
146. Levin A.M., Bates D.L., Ring A.M. et al. Exploiting a natural conformational switch to engineer an interleukin-2 'superkine'. // *Nature.* – 2012. – Vol. 484(7395). – P. 529-533.
147. Maeyama H., Hirasawa T., Tahara Y. et al. Maternal restraint stress during pregnancy in mice induces 11 β -HSD1-associated metabolic changes in the livers of the offspring. // *J. Dev. Orig. Health. Dis.* – 2015. – Vol. 6, N 2. – P. 105-114.
148. Manning F.A., Hill L.M., Platt L.D. Qualitative amniotic fluid volume determination by ultrasound: antepartum detection of intrauterine growth retardation. // *Am. J. Obstet. Gynecol.*– 1981. – Vol. 139, N 3. – P. 254-258.
149. Michael A.E., Papageorghiou A.T. Potential significance of physiological and pharmacological glucocorticoids in early pregnancy. // *Hum. Reprod. Update.* – 2008. – Vol 14, N 5. – P. 497-517.
150. Miller W.L. Steroid hormone synthesis in mitochondria. // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 379, N 1-2. – P. 62-73.
151. Moisiadis V.G., Matthews S.G. Glucocorticoids and fetal programming part 1: Outcomes. // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 10, N 7. – P. 391-402.

152. Møller U.K., Streyrn S., Mosekilde L. et al. Changes in calcitropic hormones, bone markers and insulin-like growth factor I (IGF-I) during pregnancy and postpartum: a controlled cohort study. // *Osteoporos. Int.* – 2013. – Vol. 24, N 4. – P. 1307-1320.
153. Molvarec A., Szarka A., Lázár L., Rigó J. Jr. PP028. Serum cytokine profile in relation to the clinical features and laboratory parameters in women with preeclampsia. // *Pregnancy. Hypertens.* – 2013. – Vol. 3, N 2. – P. 77.
154. Moore R.M., Novak J.B., Kumar D. et al. Alpha-lipoic acid inhibits tumor necrosis factor-induced remodeling and weakening of human fetal membranes. // *Biol. Reprod.* – 2009. – Vol. 80, N 4. – P. 781-787.
155. Moritz K.M., De Matteo R., Dodic M. et al. Prenatal glucocorticoid exposure in the sheep alters renal development in utero: implications for adult renal function and blood pressure control. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2011. – Vol. 301, N 2. – P. 500-509.
156. Myatt L. Placental adaptive responses and fetal programming. // *J. Physiol.* - 2006. - Vol. 572, N1. - P.25-30.
157. Nayeri U.A., Buhimschi I.A., Laky C.A. Antenatal corticosteroids impact the inflammatory rather than the antiangiogenic profile of women with preeclampsia. // *Hypertension.* – 2014. – Vol. 63, N 6. – P. 1285-1292.
158. Nergiz Avcioğlu S., Demircan Sezer S., Küçük M. et al. Maternal serum concentrations of s-Endoglin and IL-6 in pregnancy complicated by preterm premature membrane rupture. // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2016. – Vol. 29, N 12. – P. 1957-1962.
159. Norberg H., Stålnacke J., Nordenström A., Norman M. Repeat antenatal steroid exposure and later blood pressure, arterial stiffness, and metabolic profile. // *J. Pediatr.* – 2013. – Vol. 163, N 3. – P. 711-716.
160. Obstetrics Subgroup, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association; Obstetrics Subgroup Chinese Society of Obstetrics and Gynecology

- Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment of premature rupture of membrane. // *Zhonghua. Fu. Chan. Ke. Za. Zhi.* – 2015. – Vol. 50, N 1. – P. 3-8.
161. Packard R.E., Mackeen A.D. Labor induction in the patient with preterm premature rupture of membranes. // *Semin Perinatol.* – 2015. – Vol. 39, N 6. – P. 495-500.
162. Payne A.H., Hales D.B. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. // *Endocr. Rev.* – 2004. – Vol. 25, N 6. – P. 947-970.
163. Pepe G.J., Albrecht E.D. Central integrative role of oestrogen in the regulation of placental steroidogenic maturation and the development of the fetal pituitary-adrenocortical axis in the baboon. // *Hum.Reprod.Update.* – 1998. – Vol. 4, N 4. – P. 406-419.
164. Persechini M.L, Gennero I., Grunenwald S. et al. Decreased IGF-1 concentration during the first trimester of pregnancy in women with normal somatotroph function. // *Pituitary.* – 2015. – Vol. 18, N 4. – P. 461-464.
165. Perucci L.O., Carneiro F.S., Ferreira C.N. et al. Annexin A1 Is Increased in the Plasma of Preeclamptic Women. // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, N 9. – e 0138475.
166. Phelan J.P., Smith C.V., Broussard P., Small M. Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36-42 weeks' gestation. // *J. Reprod. Med.* – 1987. – Vol. 32, N 7. – P. 540-542.
167. Phoa K.Y., Chedraui P., Pérez-López F.R. et al. Perinatal outcome in singleton pregnancies complicated with preeclampsia and eclampsia in Ecuador. // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2016. – Vol. 36, N 5. – P. 581-584.
168. Raghupathy R., Makhseed M., Azizieh F. et al. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion. // *Hum. Reprod.* - 2000. - Vol. 15, N 3. - P. 713-718.
169. Revello R., Alcaide M.J., Dudzik D. et al. Differential amniotic fluid cytokine profile in women with chorioamnionitis with and without funisitis. // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2016. – Vol. 29, N 13. – P. 2161-2165

170. Reynolds R.M. Glucocorticoid excess and the developmental origins of disease: two decades of testing the hypothesis - 2012 Curt Richter Award Winner. // *Psychoneuroendocrinology*. – 2013. – Vol. 38, N 1. - 1-11.
171. Rigó J.Jr., Szarka A., Molvarec A. PP037. Relationship of serum leptin levels to circulating cytokines, chemokines, adhesion molecules and angiogenic factors in women with preeclampsia.// *Pregnancy. Hypertens.* – 2013. – Vol. 3, N 2. – P. 80.
172. Rog-Zielinska E.A., Richardson R.V., Denvir M.A., Chapman K.E. Glucocorticoids and foetal heart maturation; implications for prematurity and foetal programming. // *J. Mol. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 52, N 2. – P. 125-135.
173. Romanik M., Martirosian G. Frequency, diagnostic criteria and consequences of bacterial vaginosis in pregnant women.//*Przegl.Epidem.*–2004.–Vol.58,N3.–P.547-553.
174. Ronzino-Dubost V., Sananès N., Lavaux T. et al. Evaluation of the interest of procalcitonin in the diagnosis of chorioamnionitis in preterm premature rupture of membranes. An observational and prospective study. // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. – 2016. – Vol. 45, N 7. – P. 745-753.
175. Saji F., Samejima Y., Kamiura S. et al. Cytokine production in chorioamnionitis. // *J. Reprod. Immunol.* – 2000. – Vol. 47, N 2. – P. 185-196.
176. Sasaki A., de Vega W.C., St-Cyr S. et al. Perinatal high fat diet alters glucocorticoid signaling and anxiety behavior in adulthood.//*Neuroscience.*–2013.–Vol.240.– P. 1-12.
177. Schroeder B.M. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin on diagnosing and managing preeclampsia and eclampsia. American College of Obstetricians and Gynecologists. // *Am. Fam. Phys.* – 2002. – Vol. 66, N 2.– P. 330-331.
178. Sharashenidze A.D., Kikalishvili L.A., Kintaraia P.I. et al. Alterations of immunebalance in the rats blood during experimental preeclampsia. // *Georgian. Med. News.* – 2014. – Vol. 236.– P. 97-101.

179. Shu Q., Li W., Li J. et al. Cross-talk between cAMP and MAPK pathways in HSD11B2 induction by hCG in placental trophoblasts. // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, N 9. – P. 107938.
180. Sifakis S., Akolekar R., Kappou D. et al. Maternal serum insulin-like growth factor (IGF-I) and binding proteins IGFBP-1 and IGFBP-3 at 11-13 weeks' gestation in pregnancies delivering small for gestational age neonates. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2012.- Vol. 161, N 1. – P. 30-33.
181. Sirak B., Mesfin E. Maternal and perinatal outcome of pregnancies with preterm premature rupture of membranes (PPROM) at tikur anbessa specialized teaching hospital, Addis Ababa, Ethiopia.//*Ethiop. Med. J.* – 2014. – Vol. 52, N 4. – P. 165-172.
182. Sokolov D.I., Ovchinnikova O.M., Korenkov D.A. et al. Influence of peripheral blood microparticles of pregnant women with preeclampsia on the phenotype of monocytes.// *Transl. Res.* – 2016. – Vol. 170. – P. 112-123.
183. Stock O., Gordon L., Kapoor J. et al. Chorioamnionitis Occurring in Women With Preterm Rupture of the Fetal Membranes Is Associated With a Dynamic Increase in mRNAs Coding Cytokines in the Maternal Circulation. // *Reprod. Sci.* – 2015. – Vol. 22, N 7. – P. 852-859.
184. Sun K., Yang K., Challis J.R. Differential regulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 by nitric oxide in cultured human placental trophoblast and chorionic cell preparation. // *Endocrinology*. – 1997. – Vol. 138, N 11. – P. 4912-4920.
185. Taves M.D., Losie J.A., Rahim T. et al. Locally elevated cortisol in lymphoid organs of the developing zebra finch but not Japanese quail or chicken. // *Dev. Comp. Immunol.* – 2016. – Vol. 54, N 1. – P. 116-125.
186. Thayer Z.M., Kuzawa C.W. Early origins of health disparities: Material deprivation predicts maternal evening cortisol in pregnancy and offspring cortisol reactivity in the first few weeks of life. // *Am. J. Hum. Biol.* – 2014. – Vol. 26, N 6. – P. 723-730.

187. Thomson M. The physiological roles of placental corticotropin releasing hormone in pregnancy and childbirth. // *J. Physiol. Biochem.* – 2013. – Vol. 69, N 3. – P. 559-573.
188. Thornburg L.L., Queenan R., Brandt-Griffith B., Pressman E.K. Procalcitonin for prediction of chorioamnionitis in preterm premature rupture of membranes. // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2016. – Vol. 29, N 13. – P. 2056-2061.
189. Van Baaren G.J., Jozwiak M., Opmeer B.C. et al. Costeffectiveness of induction of labour at term with a Foley catheter compared to vaginal prostaglandin E2 gel (PROBAAT trial). // *BJOG.* – 2013. – Vol. 120, N 8. – P. 987-995.
190. Van der Ham D.P., van Kuijk S., Opmeer B.C. et al. Can neonatal sepsis be predicted in late preterm premature rupture of membranes? Development of a prediction model. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2014. – Vol. 176. – P. 90-95.
191. van Dijk A.E., van Eijsden M., Stronks K. et al. No associations of prenatal maternal psychosocial stress with fasting glucose metabolism in offspring at 5-6 years of age. // *J. Dev. Orig. Health. Dis.* – 2014. - Vol. 5, I. 05. – P. 361-369.
192. Vega-Sanchez R., Gomez-Lopez N., Flores-Pliego A. et al. Placental blood leukocytes are functional and phenotypically different than peripheral leukocytes during human labor. // *J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol. 84, N 1. – P. 100-110.
193. Vianna P., Bauer M.E., Dornfeld D., Chies J.A. Distress conditions during pregnancy may lead to pre-eclampsia by increasing cortisol levels and altering lymphocyte sensitivity to glucocorticoids. // *Med. Hypotheses.* – 2011. – Vol. 77, N 2. – P. 188-191.
194. Vigil-De Gracia P., Ludmir J. The use of magnesium sulfate for women with severe preeclampsia or eclampsia diagnosed during the postpartum period. // *J. Matern.Fetal. Neonatal. Med.* – 2015.– Vol. 28, N 18. – P. 2207-2209.
195. Vinayagam V., Bobby Z., Habeebullah S. et al. Plasma markers of endothelial dysfunction in patients with hypertensive disorders of pregnancy: a pilot study in a South Indian population.// *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2016. – Vol. 29, N 13. – P. 2077-2082.

196. Waddell B.J., Hisheh S., Dharmarajan A.M., Burton P.J. Apoptosis in rat placenta is zone-dependent and stimulated by glucocorticoids. // *Biol. Reprod.* – 2000. – Vol. 63, N 6. – P. 1913-1917.
197. Wang F., Zhang Q., Zhang X. et al. Preeclampsia induced by cadmium in rats is related to abnormal local glucocorticoid synthesis in placenta. // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2014. – N 12. – P. 77.
198. World Health Organization. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-eclampsia and Eclampsia. – Geneva, 2011. – 38 p.
199. Zhang H., Wang L.U., Wang J. et al. Premature rupture of the fetal membrane combined with subclinical chorioamnionitis negatively affects pregnancy outcomes by a mechanism associated with reduced levels of matrix metalloproteinase-2. // *Exp. Ther. Med.* – 2015. – Vol. 10, N 2. – P. 561-566.