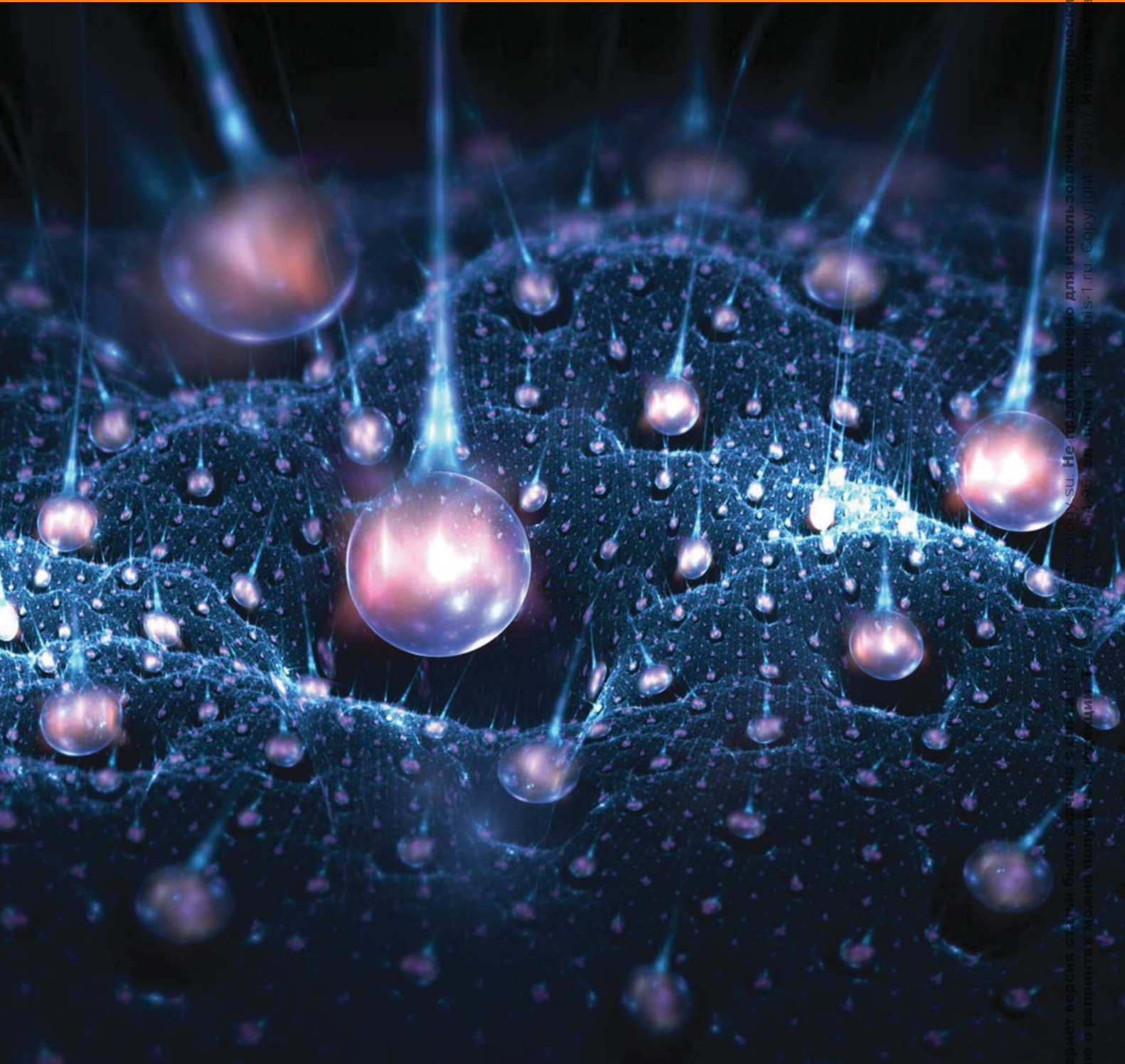


АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2017 • Том 11 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2017 Vol. 11 No 1

www.gynecology.su

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ДЕЗАДАПТАЦИИ БЕРЕМЕННЫХ НА РАННИХ СРОКАХ ГЕСТАЦИИ

Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Кутузова О.А.,
Приходько А.В., Фролова Н.А, Рябова С.А.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Резюме

Цель исследования – выделение клинико-патогенетических вариантов раннего токсикоза беременных с учетом клинических проявлений и маркеров ведущих патогенетических синдромов гестационной дезадаптации. **Материалы и методы.** В 1-м триместре гестации обследованы 45 здоровых беременных женщин и 160 беременных с ранним токсикозом различной степени тяжести. Группу сравнения составили 33 здоровые небеременные женщины. Обследование включало оценку клинической симптоматики, определение маркеров воспалительной реакции, энергетического баланса репродуктивной системы, функциональной активности эндометрия, сосудисто-эндотелиальных и гемостазиологических нарушений, биохимических показателей крови. **Результаты.** Исследование позволило количественно объективизировать факторы «физиологического повреждения» и «механизмы гестационной адаптации» при физиологической гестации, выделить эмбриоплацентарную дисфункцию в качестве основного звена дезадаптации в ранние сроки беременности. Преобладание патогенетических механизмов формирования раннего токсикоза предопределило выделение четырех клинико-патогенетических вариантов течения данного осложнения гестации. **Заключение.** Дифференцированный подход к клинико-лабораторным проявлениям раннего токсикоза у беременных, с учетом варианта течения данного осложнения и оценки степени тяжести, дает возможность целенаправленного проведения терапии и прогнозирования риска развития тяжелых форм и поздних акушерских осложнений, снижает риск неблагоприятных перинатальных исходов.

Ключевые слова

Физиологическая беременность, ранний токсикоз, эмбриоплацентарная дисфункция, вегетативный дисбаланс, лептин, цитокины, факторы роста, апоптоз.

Статья поступила: 28.12.2016 г.; в доработанном виде: 26.01.2017 г.; принята к печати: 10.03.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Кутузова О.А., Приходько А.В., Фролова Н.А, Рябова С.А. Клинико-патогенетические варианты дезадаптации беременных на ранних сроках гестации. Акушерство, гинекология и репродукция. 2017; 11 (1): 5-13. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.005-013.

CLINICAL AND PATHOGENETIC VARIANTS OF MALADAPTATION TO PREGNANCY AT EARLY STAGES OF GESTATION

Lipatov I.S., Tuzikov Yu.V., Kutuzova O.A., Prikhod'ko A.V., Frolova N.A., Ryabova S.A.

Samara State Medical University

Summary

*The aim of the study was to classify clinical and pathogenetic variants of early toxicosis in pregnant women based on clinical manifestations and markers of gestational maladaptation. **Materials and methods.** In the first trimester of gestation, 45 healthy pregnant women and 160 pregnant women with early toxicosis of varying severity were examined. The comparison group was comprised of 33 healthy non-pregnant women. In addition to the clinical symptoms, a number of laboratory markers were measured. Those included the indicators of inflammation, energy balance of the reproductive system, endometrial functional activity, vascular endothelial and hemostatic disorders, as well as blood biochemistry. **Results.** The obtained data were used to quantify the factors of "physiological damage" and "mechanisms of gestational adaptation" in the case of physiological gestation, and to identify the embryo-placental dysfunction as a major mechanism of maladaptation in the early stages of pregnancy. The results allowed us to propose four clinical and pathogenetic variants of early toxicosis. **Conclusion.** The suggested selective approach to clinical and laboratory manifestations of early toxicosis based on its classification and severity, makes it possible to rationalize the therapy, predict the risk of severe and late obstetrical complications, and reduce the risk of adverse perinatal outcomes.*

Key words

Physiological pregnancy, early toxicosis, embryo-placental dysfunction, autonomic imbalance, leptin, cytokines, growth factors, apoptosis.

Received: 28.12.2016; **in the revised form:** 26.01.2017; **accepted:** 10.03.2017.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Lipatov I.S., Tuzikov Yu.V., Kutuzova O.A., Prikhod'ko A.V., Frolova N.A., Ryabova S.A. Clinical and pathogenetic variants of maladjustment pregnant in the early stages of gestation. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2017; 11 (1): 5-13 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.005-013.

Corresponding author

Address: ul. Dybenko, 165, Samara, Russia, 443066.

E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru (Lipatov I.S.).

Введение

Для понимания механизмов осложненного течения беременности необходимо четкое представление о формировании физиологической гестации, «норме беременности» на новом этапе развития акушерской науки [1,2]. Оценка гомеорезиса при беременности актуализирована в связи с необходимостью уточнения границ физиологической гестации, являющейся непрерывным компенсаторно-приспособительным процессом, и патологических состояний, угрожающих неблагоприятными гестационными и перинатальными исходами [3,4,5]. Формирование нового сосудистого русла во время беременности тесно связано с гемохориальным типом плацентации, что и обуславливает альтерацию в области плодного яйца и соответствующую реакцию организма беременной [6,7,8]. Существует точка зрения, что альтерация в рамках физиологического процесса (факторы повреждения – нидация,

умеренное воспаление децидуальной оболочки, повреждение и перестройка маточно-плацентарных сосудов, плацентация, недостаток кислорода в тканях эмбриоплацентарного комплекса и оксидативный стресс, медленный маточно-эмбриональный ток крови с активацией коагуляционного потенциала, повышение регуляторных уровней аутоантител и реакинов, гестационный сдвиг метаболизма и др.) компенсируется механизмами гестационной адаптации [9,10,11,12]. Однако соотношение этих процессов, их значение для формирования и течения беременности до настоящего времени не ясны.

Анализ литературы последних лет показал, что причина манифестации раннего токсикоза до настоящего времени не определена. Ранний токсикоз, по данным статистики, осложняет беременность на ранних сроках у 40-60% женщин [13,14]. В большинстве наблюдений нарушения в организме беременной

мало выражены и не требуют лечения. У подавляющего числа беременных рвота или другие проявления раннего токсикоза диагностируются между 4-й и 6-й нед. гестации. Общеизвестно, что к факторам, предрасполагающим к развитию токсикоза, относятся хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, хронические заболевания печени, астенический синдром, нарушение функции щитовидной железы, нервно-психические заболевания, юный возраст беременной (до 18 лет), трофобластические заболевания в анамнезе, сахарный диабет, бронхиальная астма и др. [15,16,17]. Основным этапом становления эмбрио(фето)плацентарной системы приходится на время реализации раннего токсикоза у беременных [13,18,19].

До настоящего времени имеют место несколько теорий развития раннего токсикоза: токсическая – рвота беременных связывают с отравлением токсичными продуктами обмена веществ; иммуногенетическая теория – сенсibilизация материнского организма антигенами плода при гистосовместимости; нервно-психическая теория – отрицательные эмоции, страх перед беременностью и родами; нервно-рефлекторная – нарушение взаимоотношений деятельности центральной нервной системы и внутренних органов [15,20,21].

Согласно доминирующим взглядам акушеров-гинекологов, ранний токсикоз беременных рассматривается как проявление нарушений нейроэндокринной регуляции всех видов обмена вследствие частичного или полного голодания и обезвоживания [14,22,23]. Современные представления о формировании ранних сроков беременности определяют, что ранний токсикоз клинически проявляется не только диспепсическими расстройствами и рвотой беременных. Ранний токсикоз – это гетерогенное осложнение первой половины беременности, методологию диагностики и лечения которого определяет риск развития поздних осложнений беременности [24,25]. Осложнения первой половины беременности являются зеркалом более глубоких и специфических для гестации нарушений на этапе инвазии цитотрофобласта первой волны и предиктором тяжелых гестационных осложнений второй половины беременности (плацентарной недостаточности, преждевременных родов, преэклампсии и др.) [26,27].

Согласно научным работам ряда авторов, в развитии эмбриоплацентарной дисфункции важная роль отводится синдромам системного воспалительного ответа, эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, функциональной недостаточности эндометрия, метаболических нарушений, вегетативного дисбаланса [15,16,28]. Механизмы дезадаптации организма беременной к развитию гестации отражаются как на плодном яйце, в т.ч. и на ранней плаценте, так и реализуются через полисистемную и полиорганную дисфункцию и недостаточность (системный воспалительный ответ, активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, иммунопатологические реакции, аллергизация, метаболические и нейровегетативные нарушения) [7,29,30]. В качестве компенсаторно-приспособитель-

ной реакции на ранних этапах развития тяжелых осложнений гестации активируется индуцированный трофобластом апоптоз иммунокомпетентных клеток, для повышения активности защитных механизмов синтезируются белки острой фазы воспаления, повышаются регуляторные уровни реактинов и др. [1,6,27]. Отсутствие единых взглядов на патогенез раннего токсикоза ведет к применению традиционного симптоматического лечения клинических проявлений данного осложнения. Недооценка степени повреждающих факторов срыва физиологической адаптации беременной ведет к отсутствию прогнозирования и профилактики поздних осложнений, непосредственно развивающихся на фоне раннего токсикоза. Выделение клинико-патогенетических вариантов дезадаптации на ранних сроках позволит дифференцированно проводить диагностику и лечение, причем с учетом характера патогенетических нарушений, лечение преобразуется из симптоматического в патогенетическое. Выделение клинико-патогенетических вариантов патологического течения ранних сроков гестации позволит формировать группу высокого риска развития поздних осложнений беременности и снизить число репродуктивных потерь, улучшить качество перинатальных исходов.

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

Материалы и методы

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

Для изучения патогенеза раннего токсикоза и выделения клинико-патогенетических вариантов гестационной дезадаптации беременных на ранних сроках проведено исследование 160 беременных женщин с ранним токсикозом различной степени тяжести. Критерии включения: срок беременности – 1-й триместр, наличие токсикоза. Критерии исключения: наследственные заболевания, тяжелая экстрагенитальная патология, острые инфекционно-воспалительные заболевания половых органов, аномалии развития плода. Для оценки течения беременности женщины были разделены на три группы: Группу 1а составили 42 беременные с ранним токсикозом легкой степени; группу 1б – 80 беременных с ранним токсикозом средней степени тяжести; группу 1с – 38 беременных с тяжелым течением раннего токсикоза. Средний возраст в группах сравнения составил $24,5 \pm 2,1$; $26 \pm 1,9$; $27 \pm 2,2$ лет ($p > 0,05$) соответственно 1а-, 1б-, 1с-груп-

пам. Во всех группах соотношение перво- и повторно-беременных было одинаковым. У всех беременных проводился углубленный анализ клинической симптоматики в сопоставлении с результатами лабораторно-инструментального обследования. Оценка степени тяжести раннего токсикоза осуществлялась по шкале И.П. Иванова (1977) с рекомендациями В.И. Кулакова с соавт. (2005). Лабораторное тестирование женщин групп сравнения проведено в сроке 6-12 нед.

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

Уровни ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α , ИФН γ , ИЛ4, ИЛ10, лептина, СРБ, общего IgE, СЭФР, ФРП, АМГФ в сыворотке крови, плазменную концентрацию ФН определяли методом иммуноферментного анализа с применением наборов реагентов (ООО «Протеиновый контур»; DSL (USA); «Вектор-Бест»; «Дитатех-Э»; «R&D systems»; «Pharmacia diagnostika»; «АМГФ-Фертитест»; ИФА-ФН (ЗАО «НВО-Иммунотех»). Идентификация Л CD95+ осуществлялась стандартным методом иммунофлуоресцентного анализа с использованием моноклональных АТ к АГ лимфоцитов человека, меченых FITS Fab-фрагментами антимышиных иммуноглобулинов производства «МедБиоСпектр» (Россия). Для иммунофенотипирования лимфоцитов использовался метод лазерной проточной цитометрии. Относительное количество Л CD95+ определялось на проточном цитометре Becton Dickinson FACS Calibur с помощью компьютерной программы Cell Quest Pro. Уровень Д-димера определялся методом ELISA (ЗАО «Биохиммак», Россия), РФМК с применением РФМК-теста (ООО «Технология-Стандарт», Россия). Подсчет количества тромбоцитов проводился на гематологическом анализаторе «МЕК 5103» (CELLTAC, Япония). Тромбоцитарное звено гемостаза изучали путем определения адгезивных свойств тромбоцитов по ЛИПК (Одесская Т.А. с соавт., 1971) и их

агрегационных свойств на лазерном агрегометре (BIOLA модель 230 LA, Биола, Россия). Биохимические исследования проводились на биохимическом анализаторе Stat Fax 4500+. Для оценки эмбриоплацентарной системы применялась ультразвуковая система GE Voluson S6 (GE Healthcare, США).

Для определения исходного вегетативного тонуса, отражающего направленность функционирования вегетативной нервной системы в период относительного покоя, использовали анализ субъективных и объективных симптомов по таблицам А.М. Вейна (2003). Нормой считали количество ваготонических признаков не более 6, а симпатикотонических – не более 2, при увеличении количества пороговых значений делали заключение об исходном вегетативном тоне по ваготоническому или симпатикотоническому типу. Кроме того, определяли интегративные показатели – индекс Кердо, коэффициент Хильдебранта, проводили клиноортостатическую пробу.

В работе использовались методы описательной статистики, корреляционного анализа в параметрическом и непараметрическом вариантах. Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05. Оценка значимости различий средних арифметических значений ($M \pm \delta$, где δ – среднее квадратическое отклонение от среднего) проводилась с помощью критерия Стьюдента, возможность использования которого определялась критерием Фишера-Снедекора. Для расчета необходимого количества измерений (случаев) и получения достоверных результатов применялся метод математического планирования. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc, США).

Результаты и их обсуждение

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

Это свидетельствует в пользу активации первичного иммунного ответа в ранние сроки физиологической беременности в виде неспецифической воспалительной реакции на альтерацию децидуальной оболочки в процессе имплантации плодного яйца, инвазию цитотрофобласта, повреждение спиральных артерий с формированием гемохориального типа плацентации [6,11,27].

Данные отклонения гомеостаза сдерживаются от реализации системного воспалительного ответа повышением уровня противовоспалительных цитокинов и перестройкой иммунного ответа матери в сторону Th2-доминирования [22]. Проведенный

Маркер	Группы сравнения	Здоровые беременные (n=45)	Небеременные женщины (n=33)
Количество тромбоцитов, тыс./мм ³		231±12	238±16
Количество адгезированных тромбоцитов, тыс.		39,9±3,1*	32,1±2,9
Процент адгезированных тромбоцитов		24,8±1,6*	19,8±1,1
Индекс адгезии		1,22±0,009*	1,13±0,008
МААТ, %		33,6±1,3*	28,2±1,4
АМГФ, нг/мл		917±85*	18±7
СЭФР, пкг/мл		86±16*	44±8
ФРП, пкг/мл		144±11	–
Л CD95+, %		30,2±4,3*	18,1±1,7
Общий IgE, пкг/мл		226±15*	65±14
СРБ, мкг/мл		57±2,6*	0,94±0,08
ИЛ1β, пкг/мл		334±25,7*	109±34,7
ИЛ6, пкг/мл		9,9±3,2*	4,5±3,8
ФНОα, пкг/мл		44,1±5,3*	30,3±4,2
ИФНγ, пкг/мл		12,6±3,2*	5,6±2,3
ИЛ4, пкг/мл		59,7±6,1*	47,1±4,9
ИЛ10, пкг/мл		22,3±2,1*	15,2±1,7
Д-димера, мкг/мл		0,31±0,1*	0,05±0,008
РФМК, мг/%		1,1±0,12*	0,7±0,1
ФН, мкг/мл		329±13*	302±11
Лептин, нг/мл		28,6±3,1*	9,7±0,9

Таблица 1. Результаты лабораторного обследования небеременных женщин и беременных в ранние сроки физиологической гестации (M±δ).

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

Table 1. Laboratory markers of pregnant women in the early stages of physiological gestation as compared with those of non-pregnant women (M ± δ).

* The difference is significant as compared with the group of healthy non-pregnant women ($p < 0.05$).

анализ содержания противовоспалительных цитокинов показал их достоверное ($p < 0,05$) повышение: ИЛ4 в 1,3 раза, ИЛ10 в 1,4 раза по сравнению с группой небеременных.

Кроме того, в поддержании физиологического развития гестации важная роль принадлежит сбалансированному влиянию факторов роста и запрограммированной клеточной гибели [2,5]. Благодаря процессу апоптоза происходит элиминация активированных клонов лимфоцитов, поддержание механизма материнской иммунологической толерантности и фетопротекции в период гестации [7,21]. Выявленные в группе здоровых беременных изменения содержания Л CD95+ (30,2±4,3%) свидетельствуют об усилении готовности к апоптозу активированных Т-клеток для поддержания иммунологического баланса по сравнению с небеременными (18,1±1,7%; $p < 0,05$). В результате циркуляции активированных клеток в сосудистом русле в процессе имплантации плодного яйца происходит активация эндотелия сосудов. Гиперпродукция прово-

спалительных цитокинов приводит к гиперактивации эндотелия и активации коагуляционного потенциала крови. Согласно полученным данным, содержание общего IgE у здоровых беременных составило 226±15 пкг/мл, что достоверно отличается от показателей небеременных 65±14 пкг/мл. Активированные эндотелиоциты высвобождают в больших количествах тканевый фактор – ФН, что увеличивает коагуляционный потенциал крови. Содержание ФН в группе здоровых беременных составило 329±13 мкг/мл, что отличается от небеременных 302±11 мкг/мл. Однако с ранних сроков гестации в формирующейся плаценте включается комплекс противосвертывающих факторов (аннексин V, простагландин и др.), что при физиологическом процессе сдерживает гиперкоагуляционный потенциал [16,26,27]. В выявленную закономерность укладываются и результаты по функциональной активности тромбоцитов: в ранние сроки беременности в ответ на «физиологическую альтерацию» сосудов в маточно-эмбриональной области происходит

активация тромбоцитарного звена (достоверное увеличение адгезированных тромбоцитов, процента адгезированных тромбоцитов, индекса адгезии, МААТ; $p < 0,05$).

Согласно известным механизмам формирования и течения беременности, результатам данного этапа исследования, при физиологической гестации имеют место факторы «физиологического повреждения» (альтерация эндометрия и вскрытие спиральных артерий с образованием гемохориального типа плаценты, умеренное воспаление, активация иммунного ответа, оксидативный стресс и др.) и «механизмы гестационной адаптации» (повышение уровня трофоадаптивных гормонов, противосвертывающих и антиоксидантных факторов, локальная и системная супрессия, иммунный ответ по Th2 пути, апоптоз активированных лимфоцитов, стабильный просвет спиральных артерий и др.), равновесие которых выработалось и закрепилось в процессе филогенеза вынашивания беременности. Нарушение равновесия между «механизмами адаптации» и «физиологическим повреждением» ведет к морфофункциональным изменениям в системе «мать – плодное яйцо» с развитием «эмбриоплацентарной дисфункции/недостаточности» [6, 11, 27, 28].

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

Проанализировав полученные результаты, можно отметить, что клинические проявления раннего токсикоза различной степени тяжести являются отражением срыва механизмов гестационной адаптации, что соотносится с повышением уровня маркеров неспецифической воспалительной реакции (увеличение провоспалительных цитокинов, белков острой фазы воспаления, активация сосудистого эндотелия, коагуляционного потенциала крови). Также характерной особенностью является значимая корреляционная взаимосвязь между повышением маркеров системного воспалительного ответа, содержания сосудисто-эндотелиального фактора роста, снижением уровня фактора роста плаценты, уменьшением общего количества тромбоцитов, повышением максимальной агрегации тромбоцитов, увеличением уровня Д-димера (раннего маркера фибринообразования и фибринолиза), увеличением содержания фибронектина (маркера сосудистого эндотелия и состояния гемостаза), повышением уровня лептина (маркера метаболических нарушений) и клиническими проявлениями раннего токсикоза (k от 0,71 до 0,93). Следует отметить, что чем выраженнее отклонения маркеров гестационной дезадаптации от физиологической «нормы беременности», тем ярче клиническая картина и выше степень тяжести раннего токсикоза. Кроме того, было выявлено, что при идентичных изменениях маркеров гестационной дезадаптации клинические проявления у беременных на ранних сроках имеют как общие, так и отличающиеся друг от друга симптомы. Это позволило предложить дифференцированный подход к

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

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

* Разница достоверна по сравнению с группой здоровых беременных женщин ($p < 0,05$).

Table 2. Laboratory markers of women with early toxicosis of various severity and physiological gestation in the 1st trimester ($M \pm \delta$).

* The difference is significant as compared with the group of healthy pregnant women ($p < 0,05$).

диагностике, а соответственно, и к лечению раннего токсикоза, по сути – выделение различных вариантов течения раннего токсикоза, что может быть перспективным в отношении новой клинико-патогенетической классификации данного осложнения беременности.

Так, отмечена достоверная корреляционная связь между маркерами эмбрио(фето)плацентарной дисфункции, повышением уровня лептина, понижением уровня глюкозы и клиническими проявлениями в виде потери массы тела, снижения или отсутствия аппетита, нарушения вкусовых пристрастий, а также повышения печеночных проб (АлАТ, АсАТ), гипопротеинемии, снижения гемоглобина в периферической крови, появления симптомов анемии. Все перечисленные маркеры были объединены в клинико-патогенетический вариант раннего токсикоза с преимущественным нарушением метаболических процессов. Данный вариант течения раннего токсикоза составил 46,9% (75 наблюдений).

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

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

Четвертая группа беременных объединила особо тяжелые формы раннего токсикоза – бронхиальная астма беременных, герпетиформное импетиго, острая жировая атрофия печени, дерматозы беременных, тетания беременных, остеомалация беременных (менее 1-2% [9,13,25]).

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

Выводы:

1. Знание механизмов формирования физиологической беременности и отклонений гомеостаза на ранних сроках по сравнению с догестационным состоянием («норма беременности») обосновывает новые пути поиска прогнозирования и диагностики осложненного течения гестации.
2. При физиологической беременности факторы «физиологического повреждения» в виде неспецифической воспалительной реакции вследствие формирования гемохориального типа плацентации (увеличение содержания провоспалительных цитокинов, СРБ, активация сосудистого эндотелия, коагуляционного потенциала крови), балансируются «механизмами гестационной адаптации» (увеличение концентрации противовоспалительных цитокинов, АМГФ, ФРП, активационно-индуцированного цито- и синцитиотрофобластом апоптоза лимфоцитов), что и определяет перманентный характер компенсаторно-приспособительных процессов в эмбриоплацентарном комплексе с патологической перестройкой при действии повреждающего фактора.
3. Проявление дезадаптации в ранние сроки не ограничивается клиническими проявлениями диспепсических расстройств, ведущим из которых является рвота различной степени выраженности. Ранний токсикоз – гетерогенное клиническое отражение патогенетических нарушений этапа инвазии цитотрофобласта первой волны (формирования гемохориального типа плацентации).
4. Эмбриоплацентарная дисфункция лежит в основе клинических проявлений раннего токсикоза. Среди общих патогенетических механизмов нарушения становления и развития эмбрио(фето)плацентарного комплекса и раннего токсикоза важное место занимают дезадаптация эндотелиальной системы и тромбоцитарного звена гемостаза, активация иммунопатологических реакций в плаценте, проявляющаяся индуцированной трофобластом запрограммированной клеточной гибелью лимфоцитов, изменения регуляции ангиогенеза и энергообмена в плаценте, системный воспалительный ответ.
5. В развитии раннего токсикоза можно выделить клинико-патогенетические варианты течения, что оптимизирует диагностику и методы коррекции данного осложнения беременности.

В зависимости от преобладания клинико-лабораторных маркеров можно выделить четыре клинико-патогенетических варианта: 1) ранний токсикоз с преимущественным нарушением метаболических процессов; 2) ранний токсикоз с преобладанием нейровегетативных нарушений; 3) ранний токсикоз с проявлениями эндотелиально-гемостазиологической дисфункции; 4) особо тяжелые формы раннего токсикоза.

Дифференцированный подход к клинико-лабораторным проявлениям раннего токсикоза у беременных с учетом варианта течения данного осложнения и оценки степени тяжести дает возможность целенаправленного проведения терапии и прогнозирования риска развития тяжелых форм и поздних акушерских осложнений, снижает риск неблагоприятных перинатальных исходов.

Литература:

1. Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А. Клиническое значение индуцированного тропобластом апоптоза иммунокомпетентных клеток при осложненном течении беременности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011; 6 (10): 26-31.
2. Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности. Акушерство и гинекология. 2012; 1: 35-43.
3. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Шарыпова М.А. Стандартизация диагностики и клиническая классификация хронической плацентарной недостаточности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014; 3 (13): 5-12.
4. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Есартя М.А. Становление лактации у женщин с плацентарной недостаточностью и новые подходы к лечению гипогалактии. Уральский медицинский журнал. Акушерство. Гинекология. 2010; 3 (68): 42-48.
5. Тезиков Ю.В. Патогенетическое обоснование прогнозирования, ранней диагностики и профилактики тяжелых форм плацентарной недостаточности: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Самара. 2013; 51 с.
6. Липатов И.С. Клиническая оценка иммунных проявлений повреждения сосудистой стенки при физиологической и осложненной гестозом беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара. 1993; 24 с.
7. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Быков А.В., Насихулли Р.Н., Ергунова Г.А. Апоптоз и его роль в формировании фетоплацентарной недостаточности. Вестник Самарского государственного университета. 2006; 44 (4): 220-226.
8. Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Прогнозирование плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации. Саратовский научно-медицинский журнал. 2011; 1 (7): 52-59.
9. Кравченко Ю.Л., Липатов И.С., Данилова Н.Н., Топорова И.Б., Тезиков Ю.В., Крылова О.Л. Аспекты профилактики социальных и экологических факторов риска перинатальной смертности в условиях городской клинической больницы крупного промышленного города. Человек и Вселенная. 2006; 56 (3): 119-132.
10. Липатов И.С., Купаев И.А., Бабкин С.М., Якимова Н.А. Способ диагностики сосудистых нарушений у беременных на раннем этапе развития патологического течения гестации: патент РФ на изобретение №2061960, приоритет от 01.03.1994. Бюл. Изобретения. 16: 259.
11. Липатов И.С. Патогенез, диагностика и профилактика сосудистых нарушений на раннем этапе формирования патологической беременности: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 1996; 46 с.
12. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А. Факторы риска декомпенсации плацентарной недостаточности. Казанский медицинский журнал. 2011; 3 (XCII): 372-376.
13. Говорухина Е.М., Иванов И.П. Принципы патогенетического лечения рвоты беременных. Вопросы охраны материнства. 2005; 5: 47-51.
14. Игнатко И.В., Гониянц Г.Г. Профилактика репродуктивных потерь и плацентарной недостаточности у беременных с ранним токсикозом. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008; 7 (6): 25-32.
15. Грицак Е.Е., Рогожина И.Е. Характер системных метаболических расстройств при токсикозе 1 половины беременности. Фундаментальные исследования. 2010; 9: 101-114.
16. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: Руководство для врачей. Под ред. А.Д. Макацарии. М. 2011; 1056 с.
17. Potarova I.A., Purygin P.P., Belousova Z.P., Selezneva E.S., Lipatov I.S., Tezikov Y.V. Synthesis and biological activity of aliphatic and aromatic sulfonilic acid azolides. Pharmaceutical Chemistry Journal. 2001; 11 (35): 588-590.
18. Мельников В.А., Купаев И.А., Липатов И.С. Противососудистые антитела у женщин с физиологической и осложненной гестозом беременностью. Акушерство и гинекология. 1992; 3 (7): 19-21.
19. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Завалко А.Ф. Особенности современного клинического течения гестоза у беременных. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. 2001; 1: 35.
20. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Плацентарная недостаточность: Патогенез. Прогнозирование. Диагностика. Профилактика. Акушерская тактика. Самара. 2014; 239 с.
21. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Санталова Г.В., Валеева Г.Р. Прикладные аспекты иммунологической толерантности в системе «мать-плод». Уральский медицинский журнал. Перинатология. 2009; 10 (64): 121-128.
22. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Санталова Г.В., Овчинникова М.А. Профилактика рецидивов герпетической инфекции у беременных и внутриутробного инфицирования плода вирусом простого герпеса. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014; 4 (14): 63-68.
23. Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Результаты применения карбогенотерапии для профилактики плацентарной недостаточности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2011; 5 (11): 71-78.
24. Тезиков Ю.В., Мельников В.А., Липатов И.С. Новые подходы к ведению беременных женщин с плацентарной недостаточностью. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2010; 2: 64-67.
25. Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Предикторные индексы тяжелых форм хронической плацентарной недостаточности. Медицинский альманах. 2011; 6: 60-63.
26. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенина Е.В. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. Практическая медицина. 2012; 5 (60): 22-29.
27. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Комплексная оценка степени тяжести хронической плацентарной недостаточности. Акушерство и гинекология. 2012; 3: 20-25.
28. Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А., Шарыпова М.А. Патогенетическое обоснование диагностики и догестационной профилактики эмбриоплацентарной дисфункции. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012; 1 (11): 5-11.
29. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Есартя М.А. Прогнозирование и коррекция нарушений лактационной функции с использованием видимого инфракрасного поляризованного света на этапе лактогенеза. Российский вестник акушера-гинеколога. 2008; 2 (8): 30-36.
30. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Мельников В.А., Салов В.В. и др. Прогностическая значимость методов диагностики плацентарной недостаточности и состояния плода. Уральский медицинский журнал. Акушерство. Гинекология. 2009; 3 (57): 33-41.

References:

- Strizhakov A.N., Tezikov Ju.V., Lipatov I.S., Agarkova I.A. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2011; 6 (10): 26-31.
- Tezikov Ju.V., Lipatov I.S. *Akusherstvo i ginekologija*. 2012; 1: 35-43.
- Strizhakov A.N., Lipatov I.S., Tezikov Ju.V., Sharypova M.A. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2014; 3 (13): 5-12.
- Tezikov Ju.V., Lipatov I.S., Esartija M.A. *Ural'skij medicinskij zhurnal. Akusherstvo. Ginekologija*. 2010; 3 (68): 42-48.
- Tezikov Ju.V. Pathogenetic rationale for the prediction, early diagnosis and prevention of severe forms of placental insufficiency. Phd. Diss. [*Patogeneticheskoe obosnovanie prognozirovaniya, rannej diagnostiki i profilaktiki tjazhelyh form placentarnoj nedostatochnosti: Avtoref. dis. ... dokt. med. Nauk (in Russian)*]. Samara. 2013; 51 s.
- Lipatov I.S. Clinical evaluation of immune manifestations of damage to the vascular wall under physiological and pregnancy complicated by preeclampsia. Phd. Diss. [*Klinicheskaja ocenka immunnyh proyavlenij povrezhdeniya sosedistoj stenki pri fiziologicheskoy i oslozhennoj gestozom beremennost. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk*]. Samara. 1993; 24 s.
- Lipatov I.S., Tezikov Ju.V., Bykov A.V., Nasihullina R.N., Ergunova G.A. *Vestnik Samarskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2006; 44: 4:220-226.
- Lipatov I.S., Tezikov Ju.V. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal*. 2011; 1 (7): 52-59.
- Kravchenko Ju.L., Lipatov I.S., Danilova N.N., Toporova I.B., Tezikov Ju.V., Krylova O.L. *Chelovek i Vselennaja*. 2006; 56: 3: 119-132.
- Lipatov I.S., Kupaev I.A., Babkin S.M., Jakimova N.A. A method for diagnosing vascular disorders in pregnant women at an early stage of development of the pathological course of gestation: RF patent №2061960, priority of 01.03.1994. Bull. Inventions. 16: 259. [*Sposob diagnostiki sosedistyh narushenij u beremennyh na rannem jetape razvitiya patologicheskogo techeniya gestacii: patent RF na izobrenenie №2061960, prioritet ot 01.03.1994. Bjul. Izobreneniya*. 16: 259 (in Russian)].
- Lipatov I.S. Pathogenesis, diagnosis and prevention of vascular disorders in the early stage of formation of an abnormal pregnancy. Phd. Diss. [*Patogenez, diagnostika i profilaktika sosedistyh narushenij na rannem jetape formirovaniya patologicheskoy beremennosti: Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk*]. Moscow. 1996; 46 s.
- Tezikov Ju.V., Lipatov I.S., Agarkova I.A. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2011; 3 (XCII): 372-376.
- Govoruhina E.M., Ivanov I.P. *Voprosy ohrany materinstva*. 2005; 5: 47-51.
- Ignatko I.V., Gonijanc G.G. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2008; 7 (6): 25-32.
- Gricak E.E., Rogozhina I.E. Fundamental'nye issledovaniya. 2010; 9: 101-114.
- Thrombohemorrhagic complications in obstetric practice: a guide for physicians. Ed. A.D. Makatsariya [*Trombogemorragicheskie oslozneniya v akushersko-ginekologicheskoy praktike: Rukovodstvo dlja vrachej. Pod red. A.D. Makacarii (in Russian)*]. Moscow. 2011; 1056 s.
- Potapova I.A., Purygin P.P., Belousova Z.P., Selezneva E.S., Lipatov I.S., Tezikov Y.V. Synthesis and biological activity of aliphatic and aromatic sulfonilic acid azolides. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2001; 11(35): 588-590.
- Mel'nikov V.A., Kupaev I.A., Lipatov I.S. *Akusherstvo i ginekologija*. 1992; 3-7: 19-21.
- Tezikov Ju.V., Lipatov I.S., Zavalko A.F. *Aktual'nye voprosy akusherstva i ginekologii*. 2001; 1: 35.
- Strizhakov A.N., Lipatov I.S., Tezikov Ju.V. Placental insufficiency: Pathogenesis. Forecasting. Diagnostics. Prevention. Obstetric tactics [*Placentarnaja nedostatochnost': Patogenez. Prognozirovanie. Diagnostika. Profilaktika. Akusherskaja taktika (in Russian)*]. Samara. 2014; 239 s.
- Tezikov Ju.V., Lipatov I.S., Santalova G.V., Valeeva G.R. *Ural'skij medicinskij zhurnal. Perinatologija*. 2009; 10 (64): 121-128.
- Lipatov I.S., Tezikov Ju.V., Santalova G.V., Ovchinnikova M.A. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2014; 4 (14): 63-68.
- Tezikov Ju.V., Lipatov I.S. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2011; 5 (11): 71-78.
- Tezikov Ju.V., Mel'nikov V.A., Lipatov I.S. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2010; 2: 64-67.
- Tezikov Ju.V., Lipatov I.S. *Meditsinskij al'manah*. 2011; 6: 60-63.
- Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Hizroeva D.H., Makatsariya N.A., Jashenina E.V. *Prakticheskaja medicina*. 2012; 5 (60): 22-29.
- Strizhakov A.N., Lipatov I.S., Tezikov Ju.V. *Akusherstvo i ginekologija*. 2012; 3: 20-25.
- Strizhakov A.N., Tezikov Ju.V., Lipatov I.S., Agarkova I.A., Sharypova M.A. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2012; 1 (11): 5-11.
- Lipatov I.S., Tezikov Ju.V., Esartija M.A. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2008; 2 (8): 30-36.
- Tezikov Ju.V., Lipatov I.S., *Ural'skij medicinskij zhurnal. Akusherstvo. Ginekologija*. 2009; 3 (57): 33-41.

Сведения об авторах:

Липатов Игорь Станиславович – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО СамГМУ. Адрес: Чапаевская ул. д. 89, Самара, Россия, 443099. E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru.

Тециков Юрий Владимирович – д.м.н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО СамГМУ. Адрес: Чапаевская ул. д. 89, Самара, Россия, 443099.

Кутузова Ольга Александровна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО СамГМУ. Адрес: Чапаевская ул. д. 89, Самара, Россия, 443099.

Приходько Анастасия Владимировна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО СамГМУ. Адрес: Чапаевская ул. д. 89, Самара, Россия, 443099.

Фролова Наталья Алексеевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО СамГМУ. Адрес: Чапаевская ул. д. 89, Самара, Россия, 443099.

Рябова Светлана Александровна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО СамГМУ. Адрес: Чапаевская ул. д. 89, Самара, Россия, 443099.

About the authors:

Lipatov Igor Stanislavovich – MD, Professor, Professor of the Department of obstetrics and gynecology №1 SBEI HPE Samara state medical University. Address: Chapaevskaya ul., 89, Samara, Russia, 443099. E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru.

Tezikov Yury Vladimirovich – MD, head of the Department of obstetrics and gynecology №1 sbei HPE Samara state medical University. Address: Chapaevskaya ul., 89, Samara, Russia, 443099.

Kutuzov Olga Aleksandrovna – postgraduate student of the Department of obstetrics and gynecology №1 sbei HPE Samara state medical University. Address: Chapaevskaya ul., 89, Samara, Russia, 443099.

Prikladko Anastasia Vladimirovna – postgraduate student of the Department of obstetrics and gynecology №1 sbei HPE Samara state medical University. Address: Chapaevskaya ul., 89, Samara, Russia, 443099.

Frolova Natalia Alekseevna – PhD student, Department of obstetrics and gynecology №1 sbei HPE Samara state medical University. Address: Chapaevskaya ul., 89, Samara, Russia, 443099.

Ryabova Svetlana Aleksandrovna – postgraduate student of the Department of obstetrics and gynecology №1 sbei HPE Samara state medical University. Address: Chapaevskaya ul., 89, Samara, Russia, 443099.