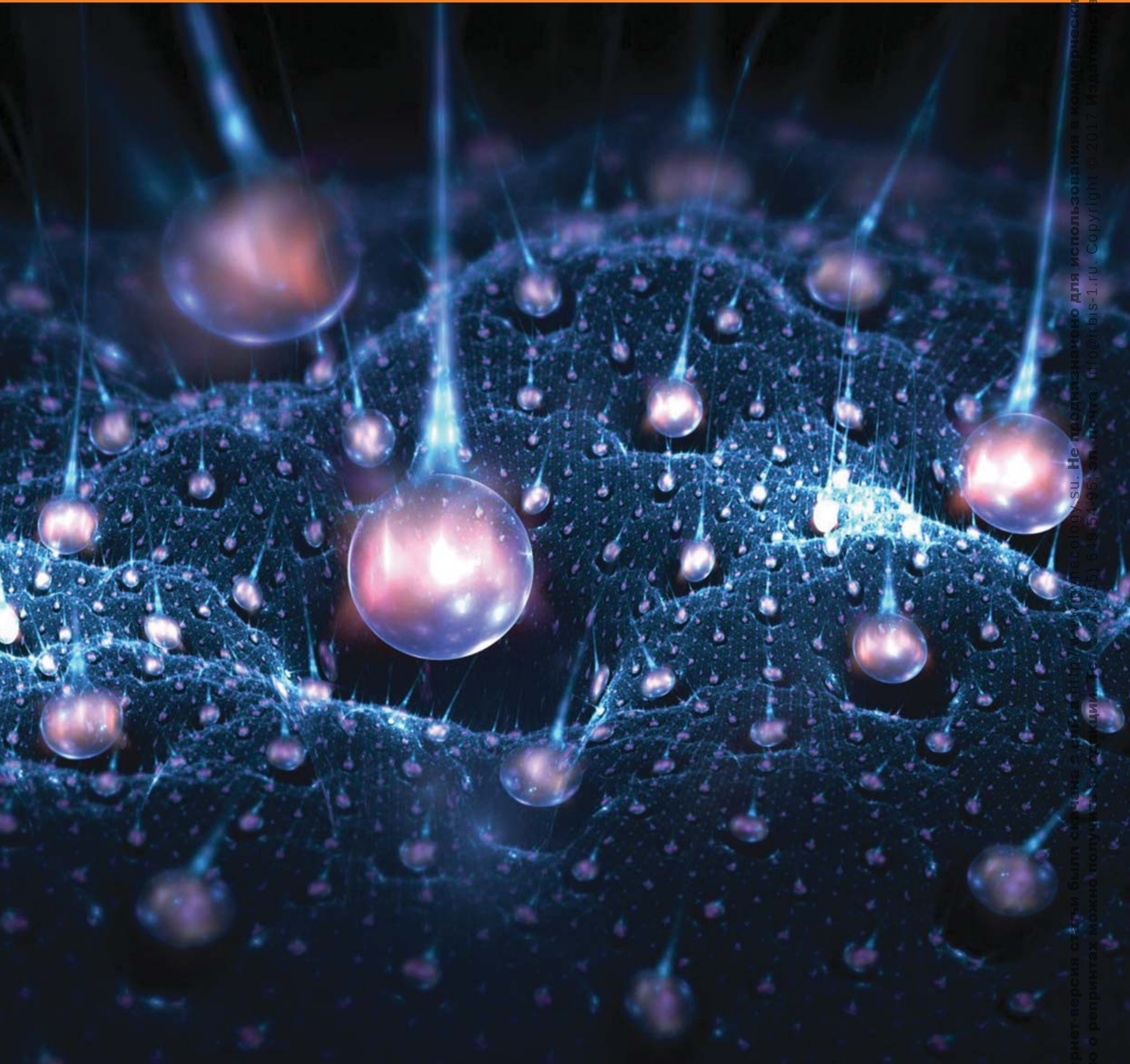
АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

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

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2017 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ISSN 2313-7347

© Коллектив авторов, 2017

DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.049-055

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕОРИИ ПАТОГЕНЕЗА ПРЕЭКЛАМПСИИ. ПРОБЛЕМА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У БЕРЕМЕННЫХ

Цхай В.Б., Яметова Н.М., Домрачева М.Я.

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Резюме

Преэклампсия остается одной из актуальных проблем в современном акушерстве. С данным заболеванием связана высокая частота материнской и перинатальной смертности, которая колеблется от 12,1 до 23,2%. Частота встречаемости данной патологии составляет 7-23% и не имеет тенденции к снижению. В обзорной статье представлен анализ современного взгляда на этиопатогенез преэклампсии и проблему функциональных нарушений гепатобилиарной системы у беременных.

Ключевые слова

Преэклампсия, гепатобилиарная система, беременность, функциональные нарушения.

Статья поступила: 30.11.2016 г.; **в доработанном виде:** 20.01.2017 г.; **принята к печати:** 17.02.2017 г.

Конфликт интересов

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук МК 6335.2015.7.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Цхай В.Б., Яметова Н.М., Домрачева М.Я. Современные теории патогенеза преэклампсии. Проблема функциональных нарушений гепатобилиарной системы у беременных. Акушерство, гинекология и репродукция. 2017; 11 (1): 49-55. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.049-055.

CURRENT CONCEPTS IN THE PATHOGENESIS OF PRE-ECLAMPSIA. HEPATOBILIARY SYSTEM FUNCTIONAL DISORDERS IN PREGNANT WOMEN

Tskhai V.B., Yametova N.M., Domracheva M.Ya.

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky

Summary

Today pre-eclampsia remains one of the most urgent problems in obstetrics. This condition is associated with a high incidence of maternal and perinatal deaths, which ranges from 12.1 to 23.2%. This pathological condition occurs in

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2017 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

7-23% of pregnancies and it does not tend to decrease. In this review article, we present and analyze the current concepts on the etiology and pathogenesis of pre-eclampsia. The issues concerning functional disorders of the hepatobiliary system in pregnant women are also discussed.

Key words
Pre-eclampsia, hepatobiliary system, pregnancy, functional disorders.

Received: 30.11.2016; **in the revised form:** 20.01.2017; **accepted:** 17.02.2017.

Conflict of interests
The work was supported by the Russian President's grant for state support of young Russian scientists – PhD MK 6335.2015.7.
All authors contributed equally to this article.

For citation
Tskhay V.B., Yametova N.M, Domracheva M.Ya. Modern theories of the pathogenesis of preeclampsia.
Problem of functional disorders hepatobiliary system at pregnancy. Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2017; 11 (1): 49-55 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.049-055.

Corresponding author
Address: ul. Partizana Zheleznyaka, 1, Krasnoyarsk, Russia, 660022.
E-mail: tejrus@mail.ru (Yametova N.M.).

Преэклампсия (ПЭ) – патология беременности, связанная с нарушением функции многих органов и систем. Проблема преэклампсии остается одной из актуальных в современном акушерстве ввиду широкой распространенности, сложности этиопатогенеза, отсутствия ранних и достоверных прогностических и диагностических критериев, действенных мер профилактики и лечения, высокого показателя материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, больших экономических затрат на проведение интенсивной терапии и реанимации пациенток. С данным заболеванием связана высокая частота материнской и перинатальной смертности, которая колеблется от 12,1 до 23,2% [1,2,3,4,5]. Частота встречаемости данной патологии, по данным литературы, составляет 7-23% [3,6] и не имеет тенденции к снижению. При этом наблюдается увеличение доли малосимптомных и атипических форм течения заболевания [3,4]. Бережное и своевременное родоразрешение, что является правильной тактикой при тяжелых и атипических формах преэклампсии, не исключает дальнейшее прогрессирование изменений в органах и системах в послеродовом периоде, формирование экстрагенитальной патологии [7]. В настоящее время существует более 40 теорий об этиологии и патогенезе преэклампсии, каждая из которых в отдельности не может объяснить весь комплекс процессов, происходящих в организме беременной с данной патологией. Считается, что основной причиной ПЭ является нарушение механизмов адаптации, которое проявляется в формировании острого или хронического стресса, срыва адаптационных механизмов организма, в случае тяжелых форм преэклампсии, под воздействием эндогенных и/или экзогенных дестабилизирующих факторов, основные из которых – экстрагенитальная патология, психоэмоциональный стресс, урогенитальная инфекция [8]. Согласно клинико-генетическим исследованиям, в патогенезе преэклампсии важная роль принадлежит наследственной предрасположенности [9-12]. По последним данным роль генетического фактора в патогенезе преэклампсии может достигать 50%, причем последняя наследуется как по линии матери, так и отца. Вероятность данного осложнения достоверно выше, если оба родителя появились на свет в результате осложненной преэклампсией беременности. Прослежена зависимость частоты заболевания от расы: белые – 3,71%, негры – 3,97%, американские индейцы – 4,81%, китайцы – 1,44%, японцы – 1,84%, жители Филиппин – 2,88% [11-13]. Предполагается, что наследование происходит по аутосомно-рецессивному пути. В подтверждение генетической теории приводится частота этого заболевания у дочерей женщин с преэклампсией, которая выше популяционной в 8 раз [14,15]. К генетическим факторам, с которыми может ассоциироваться преэклампсия, относят гены метилентетрагидрофолат-редуктазы (MTHFR), и один из его вариантов – MTHFR C677 T, а также ангиотензино-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2017 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ген (AGT), AGT-M235T (генотип М – метионин 235 и Т – треонин 235), ангиотензин-превращающий фермент (ACE), ACE I/D (инсерционно-делеционный полиморфизм), ген протромбина, NO-синтазы, мутация V фактора Лейдена, дефицит протеина С, S и др. [16-18]. Также большое значение в этиопатогенезе преэклампсии в последнее время отводится нарушению дифференцировки и инвазии трофобласта на раннем сроке беременности. Нарушение процессов ангиогенеза в плаценте, недостаточное развитие кровеносной сети и нарушение инвазии трофобласта приводят к снижению оксигенации плаценты, развитию гипоксии плода и недостаточному его развитию. Основную роль в процессе дифференцировки и инвазии трофобласта отводят интегринам, кадгеринам и молекулам клеточной адгезии, цитокинам. Считается, что нарушение равновесного взаимодействия между трофобластом и иммунной системой матери приводит к развитию патологии беременности, в т.ч. и к преэклампсии [19]. Учитывая ключевое значение процесса ангиогенеза в формировании плаценты, стало возможным диагностировать преэклампсию на доклинической стадии, с помощью определения плацентарного фактора роста (ПФР, PlGF, от англ. Placental Growth Factor) и fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1). Снижение концентрации ПФР предшествует появлению клинических признаков преэклампсии. В одном из зарубежных исследований было показано, что снижение уровня ПФР на сроке беременности 20-35 нед. предшествует появлению протеинурии и подъему артериального давления за 2 нед. и является чувствительным маркером диагностики преэклампсии [17,18,20]. А сочетание ультразвуковой допплерографии сосудов матки на сроке беременности 20-26 нед. в комбинации с измерением концентраций sFlt1и ПФР обладает чувствительностью 83% и специфичностью 95% [21-23]. Также многие авторы считают, что нарушение функции эндотелия занимает одно из основных мест в патогенезе преэклампсии. Главная функция эндотелия – это поддержание гомеостаза посредством установления равновесия между противоположными процессами, такими как: синтез и ингибирование факторов фибринолиза и активации тромбоцитов, вазодилятация и вазоконстрикция, синтез про- и противовоспалительных факторов местного значения. Дисфункция эндотелия рассматривается как потеря баланса между тромборезистентностью сосудистой стенки и ее тромбогенным потенциалом, нарушение тонуса и, как следствие, проницаемости. Пусковым моментом считаются две основные причины: плацентарная – в результате снижения перфузии и материнская – как проявление нарушения функции эндотелия до беременности, обусловленное наличием экстрагенитальной патологии (гипертоническая болезнь, сахарный диабет и др.). Дисфункция эндотелиальных клеток, соответственно, может привести к сосудистому спазму, микротромбозу и повышению сосудистой проницаемости, что отражает разнообразие клинических проявлений преэклампсии [8,24]. Также, рассматривая преэклампсию как «комплексную» эндотелиальную дисфункцию, многие авторы указывают не только на нарушение свертывающего потенциала крови, но и на формирование хронического ДВС-синдрома [25,26]. Изменения в системе гемостаза (сосудисто-тромбоцитарном, прокоагулянтном и звене ингибиторов свертывания крови) сопровождаются расстройствами микроциркуляции в различных органах и тканях, многоочаговой тканевой гипоксией и ишемией, приводя к появлению полиорганной недостаточности (ПОН). В свою очередь, в ряде научных работ считается, что в патогенезе ПОН при преэклампсии пусковым механизмом развития является синдром системного воспалительного ответа (ССВО, SIRS). При тяжелой преэклампсии выявлены изменения, характеризующие дезорганизацию в лейкоцитарно-лимфоцитарном комплексе с повреждением эндотелия сосудов, увеличением количества циркулирующих в крови эндотелиоцитов и молекул клеточной адгезии. При этом цитокиновая атака на эндотелиоциты вызывает «окислительный взрыв» клетки, который ассоциируется с нарастанием пула молекул средней массы (МСМ) на фоне дисфункции систем ПОЛ и антиоксидантной системы (АОС) с постепенным истощением потенциала АОС. Продукты активации ПОЛ и другие медиаторы вызывают дальнейшее повреждение сосудистого эндотелия, что сопровождается нарушением его регуляторных свойств, повышением проницаемости сосудистой стенки. Также определяются нарушения тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза с нарастанием тромбогенного потенциала и повреждением микроциркуляторного русла, эндотоксикоз, который у беременных с преэклампсией проявляется повышением концентрации МСМ в плазме крови. Генерализация этих изменений ведет к нарастанию гипоксии и ишемии тканей, органов, систем и нарушению их функции с формированием ПОН [24,26,27]. С этих позиций доказана ведущая роль нарушений системы гемостаза, генетически обусловленных тромбофилий и АФС в развитии преэклампсии. При этом указывается на связь в развитии тяжелых форм преэклампсии с развитием ССВО и ПОН, HELLP-синдрома с циркуляцией антифосфолипидных антител (АФА) в сочетании с генетически обусловленными тромбофилиями. Так, по данным исследователей, изолированные дефекты гемостаза выявлены у 59% женщин с преэклампсией, комбинированные генетические дефекты – у 15%, а сочетание АФА и генетически обусловленной тромбофилии – у 10% женщин [1,19,28,29].

Для более полного представления о патогенезе преэклампсии, где остается еще множество вопросов, и для дальнейшего успешного лечения данного заболевания большое значение имеет изучение функционального состояния систем, которые участвуют в регуляции всех обменных процессов. Общеизвестно, что печень занимает одну из ведущих позиций практи-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2017 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

чески во всех видах обменных процессов, при этом насчитывается более 500 ее метаболических функций [30,31]. В последнее время имеется тенденция к увеличению частоты патологии гепатобилиарной системы в более молодом возрасте, причем у мужчин в 4-7 раз реже, чем среди женщин [32-35]. Как следствие, возрастает число беременных с данной патологией. Нарушения гепатобилиарной системы среди экстрагенитальной патологии беременных составляет 3%. Перинатальная смертность у плодов этих женщин достигает 20-30%, чаще всего за счет обострения заболевания во время беременности [30,31]. При физиологически протекающей беременности у женщины без значимых экстрагенитальных патологий функциональных нарушений печени не происходит, но мобилизуются все функциональные резервы, поскольку необходимо производить пластичный материал и обезвреживать продукты обмена плода. С увеличением срока беременности, развития плода и плаценты нагрузка на печень возрастает, поэтому во время беременности начинают проявляться признаки функционального нарушения и латентно протекающих заболеваний гепатобилиарной системы. Адаптационные механизмы, происходящие в печени при беременности, выражаются в снижении уровня альбумина, антитромбина III, протеина С, протеина S, гаптоглобина, повышении содержания щелочной фосфатазы, фибриногена, α1-, α2-, β-глобулинов, церулоплазмина, трансферрина и желчных кислот. Концентрация билирубина, АСТ, АЛТ и гамма-глутаматтранспептидазы (ГГТП) во время беременности не изменяется. Зачастую поражение печени при гестозе клинически не проявляется либо протекает с маловыраженной, стертой клинической картиной [36,37]. Поскольку одно из ведущих значений в патогенезе преэклампсии придается нарушениям микроциркуляции, которые, в свою очередь, приводят к полиорганной недостаточности, то печень, как орган с развитой капиллярной системой, всегда в большей или меньшей степени вовлекается в процесс тканевой гипоксии и нарушения микроциркуляции, степень которых зависит от тяжести преэклампсии. В настоящее время к наиболее чувствительным функциональным методам обследования печени, выявляющим нарушение микроциркуляции, которое возникает еще до повышения биохимических показателей, относится импедансная гепатография. Этот метод дает сведения о кровенаполнении и микроциркуляции в печени, о синусоидальном кровотоке, показатели которого коррелируют с данными морфологических изменений ткани печени и ее функциональными нарушениями [31,38,39]. Безусловно, что лапароскопия и пункционная биопсия печени являются инвазивными и небезопасными методами диагностики для беременных с преэклампсией. Помимо импедансной гепатографии, существуют также другие не инвазивные, безопасные методы – такие как УЗИ, динамическая гепатобилисцинтиграфия и исследование ретикулоэндотелиальной системы (РЭС). Ультразвуковой метод позволяет оценить размеры печени, желчного пузыря, наличие явных патологических состояний – подкапсульная гематома печени, а также с помощью эходенситометрии возможно определение различных участков плотности в ткани печени, что является критерием жирового гепатоза. Динамическая гепатобилисцинтиграфия – это функционально-морфологическое радионуклидное исследование печени с использованием радионуклида 99мТс-ХИДА. Особенностью препарата является низкая лучевая нагрузка на пациента (0,2 м), не лимитирующая его применение даже в детской практике. Этот метод позволяет комплексно оценить как функциональное, так и морфологическое состояние гепатобилиарной системы. Наиболее диагностически трудными являются случаи тяжелой патологии печени при беременности, которые проявляются синдромом печеночноклеточной недостаточности и при которых не прослеживается корреляции со степенью тяжести преэклампсии. Так, в 40-60% случаев тяжелых форм патологии печени, связанной с беременностью, классической триады симптомов, характерных для преэклампсии, не было. Так, при HELLP-синдроме повышение артериального давления до 160/100 мм. рт. ст. встречалось от 26-56% случаев, отеки регистрировались у 55% пациенток, выраженная протеинурия – 85% случаев, в некоторых случаях манифестация преэклампсии происходит в родах, с последующим стремительным прогрессированием клинической симптоматики, развитием ДВС-синдрома и тяжелой патологии печени. Проявление полного HELLP-синдрома на фоне тяжелой преэклампсии и эклампсии установлено в 53,5% случаев [40]. Отмечается, что лишь 20-40% случаев острого жирового гепатоза беременных (ОЖГБ) начинается так же, как и преэклампсия, с периферических отеков, артериальной гипертензии и протеинурии. При ОЖГБ зачастую дожелтушная стадия характеризуется проявлениями вялотекущей преэклампсии, которая не вызывает опасений у врача женской консультации, с превалированием в клинической картине диспепсических расстройств или отсутствием симптоматики вовсе. Такие беременные зачастую поступают в инфекционные стационары, для исключения пищевой токсикоинфекции и вирусных гепатитов, что значительно сокращает возможность на благоприятный исход, поскольку фактор времени при этих патологиях занимает ведущее значение. Материнская смертность при HELLP-синдроме, по разным данным, колеблется от 24,2-75%, перинатальная – до 30% [6,41,42], при ОЖГБ материнская смертность – в пределах 8-33% [40,41].

Измененные печеночные тесты встречают в 3-8% всех беременностей, а смертность при развившихся патологических состояниях печени колеблется, по данным разных авторов, от 50 до 70% [6,42]. Еще до проявления клинической картины наблюдаются изменения показателей, характеризующих функцию печени, что дает возможность прогнозировать разви-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2017 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

тие тяжелых и атипичных форм преэклампсии. В настоящее время нет четких критериев для лабораторных показателей при беременности, отражающих функциональное состояние гепатобилиарной системы. В каждом конкретном случае неизвестно исходное состояние печени и наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта, поэтому только комплексный подход к диагностике с учетом лабораторных и анамнестических данных, функциональных методов исследования, факторов риска даст ответ о процессах, происходящих в печени, а также оценит возможность раннего прогнозирования и своевременного лечения таких осложнений беременности, как тяжелая преэклампсия, острая жировая дистрофия печени, холестаз беременных, HELLP-синдром.

Все вышесказанное обуславливает необходимость дальнейшего комплексного изучения данной проблемы.

Литература:

1. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенин Е.В. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. Практическая медицина. 2012; 5 (60): 22-29.
2. Кулаков В.И. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. М. 2008; 560 с.
3. Макацария А.Д. Новый взгляд на причины и структуру материнской смертности. Журнал РОАГ. 2008; 1: 3-10.
4. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Курцер М.А., Штабницкий А.М., Куртенок Н.В., Коновалова О.В. Эклампсия в современном акушерстве. Акушерство и гинекология. 2010; 6: 56–59.
5. Ghulmiyyah L., Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. Semin Perinatol. 2012; 36(1): 56–59.
6. Кулаков В.И. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. М. 2005; 497 с.
7. Мурашко Л.Е., Ильинский И.М., Мойсюк Я.Г. Морфология почек после перенесенной преэклампсии. Проблемы беременности. 2001; 4: 39-42.
8. Серов В.Н., Пасман Н.М., Бородин Ю.И., Бурухина А.Н. Гестоз – болезнь адаптации. Новосибирск. 2001; 208 с.
9. Мозговая Е.В. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика. Методические рекомендации. СПб. 2003; 32 с.
10. Jaana T.M., Heiskanen M.M., Pirskanen M.J. et al. Insertiondeletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is associated with obstetric cholestasis but not with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2001; 185: 600-603.
11. English F.A., Kenny L.C., McCarthy F.P. Risk factors and effective management of preeclampsia. Integr Blood Press Control. 2015; 3 (8): 7-12.
12. Poon L.C., Nicolaides K.H. Early prediction of preeclampsia. Obstet Gynecol Int. 2014; 2014: 297-397.
13. Мальцева Л.И., Павлова Т.В. Генетические аспекты гестоза. Практическая медицина. 2011; 6(54): 7-11.
14. Печерина В.Л., Мозговая Е.В. Профилактика позднего гестоза. Русский медицинский журнал. 2000; 3: 52-56.
15. Saftlas A.F., Olson D.R., Franks A.L. et al. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia. Am J Obstetr Gynecol. 1998; 163: 460-465.
16. Huang S.J., Zenclussen A.C., Chen C.P., Basar M., Yang H., Arcuri F. et al. The implication of aberrant GM-CSF expression in decidual cells in the pathogenesis of preeclampsia. Am J Pathol. 2010; 177(5): 2472-2482.
17. Williams M.A., Sanchez S.E. et al. Methylene tetrahydrofolate redyctase 677 C – T polymorphism and plasma folate in relation to preeclampsia risk among Peruvian women. Matern Fetal Neonatal Med. 2004; 15: 337-344.
18. Ookif T.K., Akashi M. et al. Am J Reprod Immunal. 2008; 60: 75-84.
19. Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Макацария А.Д. Роль тромбофилии в патогенезе осложнений беременности у женщин с метаболическим синдромом. Практическая медицина. 2013; 7 (76): 32-41.
20. Иванец Т.Ю., Алексеева М.Л., Логинова Н.С. Плацентарный фактор роста и fms-подобная тирозинкиназа-1 как маркеры преэклампсии в динамике беременности. Клиническая лабораторная диагностика. 2013; 8: 14-17.
21. Schiessl B., Innes B.A., Bulmer J.N., Otun H.A., Chadwick T.J., Robson S.C. et al. Localization of angiogenic growth factors and their receptors in the human placental bed throughout normal human pregnancy. Placenta. 2009; 30: 79-87.
22. Steegers E.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. Lancet. 2010; 376 (9741): 631-44.
23. Stepan H., Unversucht A., Wessel N., Faber R. Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. Hypertension. 2007; 49: 818-824.
24. Киселева Н.И. Дисфункция эндотелия при гестозе: патогенез, диагностика, лечение. Охрана материнства и детства. 2011; 1 (7): 49-56.
25. Вихляева Е.М. Доклинические проявления системных нарушений, клинические исходы и отдаленные последствия преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2009; 1: 3-6.
26. Каюмова Л.Х. Гемостаз при физиологической и осложненной гестозом беременности. Медицинский альманах. 2009; 4 (9): 64-66.
27. Киселева Н.И., Занько С.Н., Жукова Н.П., Арестова И.М., Рандаренко И.Г., Мамась А.Н., Шепило Т.Ф., Пулярова А.А. Гестоз. Интенсивная терапия неотложных состояний в акушерстве и гинекологии. Пособие для врачей. Минск. 2011; 91 с.
28. Айламазян Э.К., Степанова О.И., Сельков С.А. Клетки иммунной системы матери и клетки трофобласта: «конструктивное сотрудничество» ради достижения совместной цели. Вестник РАМН. 2013; 11: 12-21.
29. Климов В.А. Эндотелий фетоплацентарного комплекса при физиологическом и патологическом течении беременности. Акушерство и гинекология. 2008; 2: 7-10.
30. Куликов А.В., Шифман Е.М., Спирин А.В. Острая печеночная патология в акушерстве. Российский медицинский журнал. 2014; 2: 37-44.
31. Сарахова Д.Х. Особенности метаболических нарушений печени у беременных с гестозом. Дисс. ... канд. мед. наук. Москва. 2009; 132 с.
32. Макаров И.О., Боровкова Е.И., Казаков Р.Д. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у беременных с ожирением. Акушерство, гинекология и репродукция. 2012; 6 (4): 18-21.
33. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К., Цуканов В.В., Ушакова Т.И. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. РЖГГК. 2015; 6: 31-41.
34. Цуканов В.В., Юркина А.С., Ушакова Т.А., Блинов Д.В. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в Новосибирске (Сибирский федеральный округ): региональные данные открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG 2. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016; 9 (2): 17-27. DOI:10.17749/2070-4909.2016.9.2.017-027.
35. Калимуллина Д.Х., Юркина А.С., Ушакова Т.И., Блинов Д.В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в Республике Башкортостан (региональные результаты исследования DIREG 2). ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016; 9 (4): 14-23. DOI:10.17749/2070-4909.2016.9.4.014-023.
36. Фаткуллина И.Б. Трудности дифференциальной терапии и диагностики HELLP-синдрома. Бюллютень ВСНЦ СО РАМН. 2007; 5 (57): 171-172.
37. Ch'ng C.L., Morgan M., Hainsworth I., Kingham J.G. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. Gut. 2002; 51: 876-880.
38. Попов А.В. Причины неудовлетворительных результатов хирургического лечения

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2017 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

желчнокаменной болезни, способы их профилактики и коррекции. Автореф. дис. … докт. мед. наук. Пермь. 2005; 42 с.
39. Трубин Е.В., Гребёнкин Б.Е., Черемискин В.П., Садыкова Г.К. Нарушения гемодинамики печени при гестозе как прогностический критерий объема послеродовых и послеоперационных кровопотерь. Медицинский альманах. 2009; 4 (9): 69-70.
40. Кахраманова В.А., Торчинов А.М., Маев И.В. Функциональные изменения печени у женщин, перенесших гестоз: клинико-лабораторное обоснование выбора метода коррекции. Вопросы гинекологии, акшерства и перинатологии. 2007; 6 (4): 43-47.
41. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство: национальное руководство. М. 2007; 1200 с.
42. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Клинические лекции по акушерству и гинекологии. М. 2004; Т.2; 440 с.

References:

1. Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Khizroeva D.H, Makatsriya N.A., Yashenin E.V. Thrombophilia as the most important link of the pathogenesis of pregnancy complications. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; 5 (60): 22-29.
2. Kulakov V.I. Clinical guedlines. Obstetrics and gynecology [*Klinicheskie rekomendatsii. Akusherstvo i ginekologiya (in Russian)*]. Moscow. 2008; 560.
3. Makatsariya A.D. A new look at the causes and structure of maternal mortality. *Zhurnal ROAG*. 2008; 1: 3-10.
4. Saveleva G.M., Shalina R.I., Kurtser M.A., Shtabnitskiy A.M., Kurtenok N.V., Konovalova O.V. Eclampsia in modern obstetrics. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2010; 6: 56-59.
5. Ghulmiyyah L., Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol*. 2012; 36(1): 56-59.
6. Kulakov V.I. Clinical guedlines. Obstetrics and gynecology [*Klinicheskie rekomendatsii. Akusherstvo i ginekologiya (in Russian)*]. Moscow. 2005; 497.
7. Murashko L.Ye., Ilinskiy I.M., Moysyuk Ya.G. The morphology of the kidney after suffering preeclampsia. *Problemy beremennosti*. 2001; 4: 39-42.
8. Serov V.N., Pasman N.M., Borodin Yu.I., Burukhina A.N. Preeclampsia – a disease of adaptation [*Gestoz – bolezn adaptatsii (in Russian)*]. Novosibirsk. 2001; 208 s.
9. Mozgovaya E.V. Endothelial dysfunction in preeclampsia. The pathogenesis, genetic predisposition, diagnosis and prevention. Methodical recommendations. [*Endotelialnaya disfunktsiya pri gestoze. Patogenez,geneticheskaya predraspolozhennost, diagnostika i profilaktika. Metodicheskie rekomendatsii. (in Russian)*]. Saint-Petersburg. 2003; 32 s.
10. Jaana T.M., Heiskanen M.M., Pirskanen M.J. et al. Insertiondeletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is associated with obstetric cholestasis but not with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 185: 600-603.
11. English F.A., Kenny L.C., McCarthy F.P. Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integr Blood Press Control*. 2015; 3 (8): 7-12.
12. Poon L.C., Nicolaides K.H. Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int*. 2014; 2014: 297-397.
13. Maltseva L.I., Pavlova T.V. The genetic aspects of preeclampsia. *Prakticheskaya meditsina*. 2011; 6(54): 7-11.
14. Pecherina V.L., Mozgovaja E.V. Prevention of late gestosis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2000; 3: 52-56.
15. Saftlas A.F., Olson D.R., Franks A.L. et al. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstetr Gynecol*. 1998; 163: 460-465.
16. Huang S.J., Zenclussen A.C., Chen C.P., Basar M., Yang H., Arcuri F. et al. The implication of aberrant GM-CSF expression in decidual cells in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Pathol*. 2010; 177(5): 2472-2482.
17. Williams M.A., Sanchez S.E. et al. Methylene tetrahydrofolate redyctase 677 C – T polymorphism and plasma folate in in relation to preeclampsia risk among Peruvian women. *Matern Fetal Neonatal Med*. 2004; 15: 337-344.
18. Ookif T.K., Akashi M. et al. *Am J Reprod Immunal*. 2008; 60: 75-84.
19. Perederyaeva E.B., Pshenichnikova T.B., Makatsariya A.D. The role of thrombophilia in the pathogenesis of pregnancy complications in women with metabolic syndrome. *Prakticheskaya meditsina*. 2013; 7 (76): 32-41.
20. Ivanets T.U., Alekseeva M.L., Loginova N.S. The placental growth factor anf fms-similar tyrosine kinase-1 as markers of preeclampsy in dynamics of pregnancy. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013; 8: 14-17.
21. Schiessl B., Innes B.A., Bulmer J.N., Otun H.A., Chadwick T.J., Robson S.C. et al. Localization of angiogenic growth factors and their receptors in the human placental bed throughout normal human pregnancy. *Placenta*. 2009; 30: 79-87.
22. Steegers E.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010; 376 (9741): 631-44.
23. Stepan H., Unversucht A., Wessel N., Faber R. Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Hypertension*. 2007; 49: 818-824.
24. Kiseleva N.I. Endothelia dysfunction in preeclampsia: pathogenesis, diagnostics, treatment. *Okhrana materinstva i detstva*. 2011; 1 (7): 49-56.
25. Vikhlyaeva E.M. Preclinical implications of systemic disturbances, clinical outcomes and remote consequences of a preemclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2009; 1: 3-6.
26. Kayumova L.H. Hemostasis at physiological pregnancy, complicated with gestosis. *Meditsinskiy almanakh*. 2009; 4 (9): 64-66.
27. Kiseleva N.I., Zanko S.N., Zhukova N.P., Arestova I.M., Randarenko I.G., Mamas A.N., Shepilo T.F., Pulyarova A.A. Gestoz. Intensive therapy of medical emergencies in obstetrics and gynecology. Benefit for doctors. [*Gestoz. Intensivnaya terapiya neotlozhnykh sostoyaniy v akusherstve i ginekologii. Posobie dlya vrachey (in Russian)*]. Minsk. 2011; 91 s.
28. Aylamazyan E.K., Stepanova O.I., Selkov S.A. Cells of immune system of mother and trophoblast cells: constructive cooperation for the sake o achievement of the joint purpose. *Vestnik RAMN*. 2013; 11: 12-21.
29. Klimov V.A. The endothelium of the fetoplacental complex in physiological and pathological pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2008; 2: 7-10.
30. Kulikov A.V., Shifman Ye.M., Spirin A.V. The hepatic pathology in obstetrics. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 2: 37-44.
31. Sarakhova D.H. Features of metabolic disorders of the liver in pregnant women with preeclampsia. *Diss. ... kand. med. nauk. Moscow*. 2009; 132 s.
32. Makarov I.O., Borovkova E.I., Kazakov R.D. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2012; 6 (4): 18-21.
33. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Blinov D.V., Pal'gova L.K., Tsukanov V.V., Ushakova T.I. *RZhGGK*. 2015; 6: 31-41
34. Tsukanov V.V., Yurkina A.S., Ushakova T.A., Blinov D.V. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2016; 9 (2): 17-27. DOI:10.17749/2070-4909.2016.9.2.017-027.
35. Kalimullina D.Kh., Yurkina A.S., Ushakova T.I., Blinov D.V. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2016; 9 (4): 14-23. DOI:10.17749/2070-4909.2016.9.4.014-023.
36. Fatkullina I.B. Difficulties of differential diagnostics and therapy of HELLP-syndrome. *Billyuten VSNTs SO RAMN*. 2007; 5 (57): 171-172.
37. Ch'ng C.L., Morgan M., Hainsworth I., Kingham J.G. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut*. 2002; 51: 876-880.
38. Popov A.V. Causes of unsatisfactory results of surgical treatment of gallstone disease, its prevention and correction. MD diss. [*Prichiny neudovletvoritel'nykh rezul'tatov khirurgicheskogo lecheniya zhelchnokamennoi bolezni, sposoby ikh profilaktiki i korrektsii. Avtoref. dis. …dokt med. Nauk (in Russian)*]. Perm. 2005; 42 s.
39. Trubin E.V., Grebenkin B.E., Cheremiskin V.P., Sadykova G.K. Disturbance in hepatic blood circulayion in pregnant women with gestosis as prognostic criterion of post-natal bleeding volume. *Meditsinskiy almanakh*. 2009; 4 (9): 69-70.
40. Kakhramanova V.A., Torchinov A.M., Maev I.V. Functional changes of the liver in women with

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2017 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

a history of gestosis: a clinicolaboratory substantion of choosing a method of correction. *Voprosy ginekologii, aksherstva i perinatologii*. 2007; 6 (4): 43-47.

41. Aylamazyan E.K., Kulakov V.I., Radzinskiy V.E., Saveleva G.M. Obstetrics: national leadership [*Akusherstvo: natsionalnoe rukovodstvo (in Russian)*]. Moscow. 2007; 1200 s.

42. Strizhakov A.N., Davydov A.I. Clinical lectures on obstetrics and gynecology. [*Klinicheskie lektsii po akusherstvu i ginekologii (in Russian)*]. Moscow. 2004; V.2; 440 s.

Сведения об авторах:

Цхай Виталий Борисович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета Красноярского государственного медицинского университета. Адрес: ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, Красноярский край, 660022, Россия. E-mail: tchai@yandex.ru. Тел.: +7(495)7885840.

Яметова Наталья Михайловна – ассистент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета Красноярского государственного медицинского университета. Адрес: ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, Красноярский край, 660022, Россия. E-mail: tejrus@mail.ru. Тел.: +7(495)7885840.

Домрачева Мария Яковлевна – к.м.н., доцент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета Красноярского государственного медицинского университета. Адрес: ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, Красноярский край, 660022, Россия. E-mail: m-domracheva@mail.ru. Тел.: +7(495)7885840.

About the authors:

Tskhay Vitaly Borisovich – MD., prof., Head of the Department of Perinatology, Obstetrics and Gynecology Medical Faculty, Krasnoyarsk State Medical University nam. prof. V.F. Voyno-Yasenetsky. Address: ul. Partizana Zheleznyaka, 1, Krasnoyarsk, Russia, 660022. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: tchai@yandex.ru.

Yametova Natalya Mikhailovna – the assistant to of the Department of Perinatology, Obstetrics and Gynecology Medical Faculty, Krasnoyarsk State Medical University nam. prof. V.F. Voyno-Yasenetsky. Address: ul. Partizana Zheleznyaka, 1, Krasnoyarsk, Russia, 660022. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: tejrus@mail.ru.

Domracheva Maria Yakovlevna – Candidates of Medical Science., associate professor of Perinatology, Obstetrics and Gynecology Medical Faculty, Krasnoyarsk State Medical University nam. prof. V.F. Voyno-Yasenetsky. Address: ul. Partizana Zheleznyaka, 1, Krasnoyarsk, Russia, 660022. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: m-domracheva@mail.ru.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2017 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.