

На правах рукописи

Ширинская Анна Владимировна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПРЕЭКЛАМПСИИ С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАРКЕРОВ ПРО- И АНТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СИСТЕМ**

14.01.01-Акушерство и гинекология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Челябинск – 2019

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Поздняков Иван Михайлович

Официальные оппоненты

Пасман Наталья Михайловна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии, заведующий

Савельева Ирина Вячеславовна - доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии № 1, заведующий

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» «_____» 2019г. в «__» часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.047.04 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу 454092, г.Челябинск, ул.Воровского,64

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте <http://www.chelsma.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2019 года

Ученый секретарь

объединенного диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Казачкова Элла Алексеевна

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности Преэклампсия осложняет 4–8 % всех беременностей, что в абсолютных цифрах составляет примерно 8 370 000 случаев в мире ежегодно (Chappell L. C., Enye S., Seed P. [et al.]. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension. *Hypertension*. 2008. Vol. 51, № 4. P. 1002-1009), являясь важной причиной материнской, фетальной и неонатальной заболеваемости и гибели (Ходжаева З. С., Коган Е. А., Сафонова А. Д. Плацентарное ложе и преэклампсия. *Акушерство и гинекология*. 2013. № 12. С. 10-15).

Среди ведущих причин летальности матерей от преэклампсии эксперты считают в 98 % недостатки диагностики (Шувалова М. П., Фролова О. Г., Ратушняк С. С. [и др.] Преэклампсия и эклампсия как причина материнской смертности. *Акушерство и гинекология*. 2014. № 8. С. 81-84). В связи с чем, оценка степени тяжести являются ключевыми для профилактики гибели матерей и детей.

В рамках плацентарной теории иммунологического направления в изучении развития преэклампсии является в настоящее время ведущим (Сухих Г. Т., Мурашко Л. Е. Преэклампсия : руководство. Москва. 2010. 576 с.), в ее рамках успешно развивается цитокиновая гипотеза индукции артериальной гипертензии (Giardina J. B., Green G. M., Cockrell K. I. [et al.] TNF- α enhances contraction and inhibits endothelial NO-cGMP relaxation in systemic vessels of pregnant rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2002. Vol. 283, № 1. P. R130-R143.).

Эндогенные антиоксиданты и, в первую очередь, мочевая кислота представляют важную линию защиты против оксидант-зависимого повреждения тканей, что особенно важно в условиях беременности (Ахматьянов Р. Р., Леваков С. А., Габитова Н. А. Изменение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у беременных с преэклампсией. *Акушерство и гинекология*. 2014. № 2. С. 97-101.). На мочевую кислоту приходится более 50 % антиоксидантной активности крови (Alvarez-Lario B., Macarron-Vicente J. Uric acid and evolution. *Rheumatology*. 2010. Vol. 49, № 11. P. 2010-2015.) Оказалось, что мочевая кислота играет важную роль в развитии артериальной гипертензии (Johnson R. J., Segal M. S., Srinivas T. [et al.] Essential hypertension, progressive renal disease, and uric acid: a pathogenetic link? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16, № 7. P. 1909-1919.).

Становится совершенно очевидной потребность в дальнейшем совершенствовании диагностики преэклампсии (Трунова Л. А., Поздняков И. М., Шваюк А. П. [и др.]. Новые подходы к оценке риска развития тяжелой формы преэклампсии. *Аллергология и иммунология*. 2015. Т. 16, № 4. С. 388.), оценки ее степени тяжести, а, соответственно, выделение подгрупп с более мягким течением для пролонгации беременности (Сидорова И. С., Милованов А. П.,

Никитина Н. А. [и др.]. Тяжелая преэклампсия и эклампсия – критические состояния для матери и плода. *Акушерство и гинекология*. 2013. № 12. С. 34-40.).

В настоящее время существует несколько теорий возникновения преэклампсии, основными среди них являются: неадекватной плацентации (Huppertz B. Placental origins of preeclampsia. Challenging the current hypothesis. *Hypertension*. 2008. Vol. 51, № 4. P. 970-975.), нарушенного ремоделирования спиральных артерий (La Marca B. B., Bennett W. A., Alexander B. T. [et al.]. Hypertension produced by reductions in uterine perfusion in the pregnant rat. Role of tumor necrosis factor- α . *Hypertension*. 2005. Vol. 46, № 4. P. 1022-1025.), иммунологическая (Сухих Г. Т., Ванько Л. В. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности. *Акушерство и гинекология*. 2012. № 1. С. 128-136.), нарушенного соотношения ангиогенных/антиангиогенных факторов (Gilbert J. S., Babeock S. A., Granger J. P. Hypertension produced by reduced uterine perfusion in pregnant rats is associated with increased soluble Fms-like tyrosine kinase-1 expression. *Hypertension*. 2007. Vol. 50, № 6. P. 1142-1147). Объединяющим моментом всех этих теорий является вторичное развитие воспаления в различной степени при любом варианте преэклампсии (Harmon, A. C., Cornelius D. C., Amaral L. M. [et al.]. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia. *Clin. Science*. 2016. Vol. 130, №6. P.409-419). Поэтому оценка воспалительного/антивоспалительного компонента при преэклампсии является важнейшим показателем течения этой патологии. Поиск новых маркеров воспаления, их комбинаций является наиболее перспективным направлением для клинической характеристики степени тяжести преэклампсии.

Цель исследования

Улучшить диагностику степени тяжести преэклампсии на основании определения концентрации про- и антивоспалительных маркеров в сыворотке крови.

Задачи исследования

1. Проанализировать уровень мочевой кислоты и сывороточного железа при физиологически протекающей беременности и преэклампсии различной степени тяжести.

2. Изучить уровень провоспалительных маркеров (интерлейкина-1 β , фактора некроза опухолей α , циркулирующих иммунных комплексов, лептина, фибриногена, растворимого рецептора 1 сосудисто-эндотелиального фактора роста и интерлейкина-8) при преэклампсии различной степени тяжести и при нормально протекающей беременности.

3. Изучить уровень антивоспалительных маркеров (лактоферрина, интерлейкина-10, рецепторного антагониста интерлейкина-1) при преэклампсии различной степени тяжести и при нормально протекающей беременности.

4. Определить дополнительные лабораторные критерии степени тяжести преэклампсии.

Методология и методы исследования

Для решения поставленной цели и задач проведено когортное обследование беременных женщин третьего триместра. Объектами исследования были женщины с наличием/отсутствием преэклампсии различной степени тяжести. В ходе исследования использованы следующие методы: общеклинические, гематологические, биохимические, иммунологические, ультразвуковые, статистические.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Достоверность результатов диссертации основывается на статистическом анализе 81 пациентки с умеренной преэклампсией, 47 пациенток с тяжелой формой преэклампсии и 116 пациенток – группа сравнения с физиологически протекающей беременностью, о чем свидетельствуют протоколы исследования, результаты исследования, отображенные в истории родов, представленные на проверку первичной документации.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конференции молодых ученых Сибирского и Дальневосточного федеральных округов; Российской научно-практической конференции «Профилактика сердечно - сосудистых заболеваний в первичном звене здравоохранения», (Новосибирск, 2008); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Вопросы патогенеза типовых патологических процессов» (Новосибирск, 2009); 4-ой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов» (Новосибирск, 2009); 2-ом съезде терапевтов Сибири и Дальнего Востока (Новосибирск, 2010); 5-ой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов» (Новосибирск, 2011); 10-ой международной конференции «Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии» (Новосибирск, 2011); 4-ой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Новосибирск, 2012); 84-ой международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. «Теоретические и практические аспекты современной медицины» (Симферополь, 2012); 5-ой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Вопросы патогенеза типовых патологических процессов» (Новосибирск, 2013); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов» (Новосибирск, 2013); 7-ом региональном научном форуме «Мать и дитя», (Геленджик, 2014); 7-ой Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов» (Новосибирск, 2015); Всероссийской конференции с международным участием по акушерству, перинатологии,

неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный» (Москва, 2016); 17-м Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2016);

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Охрана здоровья женщины» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск 2017).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Молекулярно-биологические маркеры прогрессирования пролиферативных и атрофических процессов в органах женской репродуктивной сферы, подходы к диагностике, лечению и реабилитации», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910166-7.

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Основная идея планирования работы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования проводилась совместно с научным руководителем д.м.н., доцентом И.М.Поздняковым. Автором лично проведен анализ литературных источников по теме исследования, сформированы клинические группы, выполнен анализ медицинской документации, интерпретированы полученные результаты клинико-лабораторных, иммунологических, ультразвуковых обследований, статистическая обработка полученных данных, подготовка материалов к публикации, докладам, написание диссертации и автореферата.

Положения, выносимые на защиту

1. Высокие уровни мочевой кислоты и сывороточного железа характеризуют степень тяжести преэклампсии.
2. Показатель растворимого рецептора 1 сосудисто-эндотелиального фактора роста может быть использован для выделения ангиогенной и неангиогенной формы преэклампсии.
3. Для повышения эффективности определения степени тяжести преэклампсии необходимо исследование уровней мочевой кислоты, сывороточного железа, рецепторного антагониста интерлейкин-1, растворимого рецептора 1 сосудисто-эндотелиального фактора роста.

Научная новизна

Впервые для более полной характеристики прооксидантной и антиоксидантной активности сыворотки крови при нормальной беременности и беременности, осложненной преэклампсией, рекомендовано совместное определение мочевой кислоты и сывороточного железа. Впервые установлено, что повышение уровня мочевой кислоты и сывороточного железа может быть маркером тяжести преэклампсии.

Показана роль противовоспалительного цитокина рецепторного антагониста интерлейкина-1 в защитных механизмах, противостоящих действию провоспалительных цитокинов при преэклампсии.

При совместном определении антиангиогенного фактора растворимого рецептора 1 сосудисто-эндотелиального фактора роста и ангиогенного фактора интерлейкина-8 впервые показано их параллельное повышение.

Впервые фибриноген и лактоферрин рассмотрены как эндогенные лиганды Толл - подобного рецептора 4 (ТЛР-4) влияющих на воспаление при преэклампсии.

Теоретическая и практическая значимость

Расширены представления о развитии преэклампсии за счет включения в него мочевой кислоты, сывороточного железа, про- и противовоспалительных цитокинов.

Установлено, что наиболее показательными маркерами степени тяжести преэклампсии являются: уровень мочевой кислоты и железа в сыворотке крови, содержание в сыворотке крови провоспалительного цитокина фактора некроза опухолей альфа (ФНО-альфа) и противовоспалительного цитокина рецепторного антагониста интерлейкина 1. Клиническая значимость исследования растворимого рецептора 1 сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) заключается в определении степени тяжести преэклампсии и возможном использовании этого показателя для выделения ангиогенной и неангиогенной форм преэклампсии. Это совершенно новый аспект изучения преэклампсии, открывающей возможность пролонгации беременности при неангиогенной форме преэклампсии.

Разработаны дополнительные критерии степени тяжести преэклампсии позволяющие улучшить ее диагностику.

Внедрение результатов исследования

Полученные данные внедрены в лечебную деятельность ГБУЗ НСО «Новосибирский городской клинический перинатальный центр», а также используется в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

Соискатель имеет 23 опубликованные работы, из них по теме диссертации опубликовано 20 научных работ, общим объемом 2,38 печатных листа, в том числе 6 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, 14 публикаций в материалах российских и международных конференций.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 255 источниками, из которых 196 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 13 таблиц и 14 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Работа выполнялась на кафедре акушерства и гинекологии (зав. кафедрой д. м. н., профессор, Заслуженный врач Российской Федерации И. О. Маринкин) ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России и на базе ГБУЗ НСО «Новосибирский городской клинический перинатальный центр» (главный врач – д. м. н., доцент, Заслуженный врач Российской Федерации И. М. Поздняков) и в период с 2013 по 2016 годы.

Критерии включения в исследования: срок гестации 28 недель и более, информированное согласие женщин на участие в исследовании. Критерии исключения из групп исследования: антифосфолипидный синдром, острые инфекционные заболевания, прием некоторых лекарственных средств (диуретики), алкогольная интоксикация, наркомания, аллергические реакции, вирус иммунодефицита человека, сахарный диабет 1, 2 типа, дефицит массы тела, многоплодная беременность, психические заболевания, беременность с врожденными пороками у плода.

Для решения поставленных задач обследованы 244 беременные женщины в третьем триместре (28-38недель), которые в зависимости от наличия/отсутствия у них преэклампсии и степени ее тяжести, были разделены на три группы:

- 1 группа – 116 пациенток – пациентки с физиологически протекающей беременностью;
- 2 группа – 81 пациентка с умеренной преэклампсией;
- 3 группа – 47 пациенток с тяжелой преэклампсией.

Методы исследования: общеклинические методы обследования беременных женщин, гематологические методы исследования, биохимические методы исследования, иммунологические методы исследования, оценка состояния фетоплацентарного комплекса, статистические методы исследования.

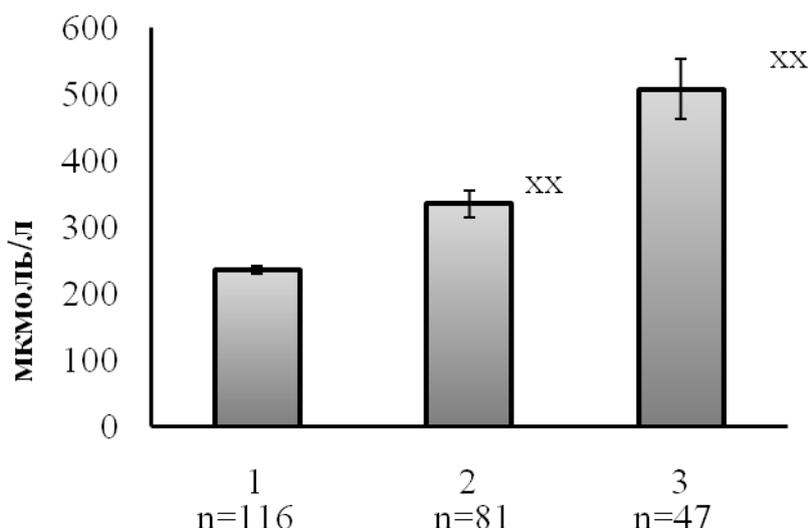
Результаты исследования и их обсуждение

Исходя из цели исследования, на базе ГБУЗ НСО «Новосибирский городской клинический перинатальный центр», были обследованы 244 беременные женщины в третьем триместре (28-38 недель), которые в зависимости от наличия/отсутствия у них преэклампсии и степени ее тяжести, были разделены на три группы: 1) группа – 116 пациенток – пациентки с физиологически протекающей беременностью; 2) группа – 81 пациентка с умеренной преэклампсией; 3) группа – 47 пациенток с тяжелой преэклампсией.

Диагноз выставлялся на основе жалоб пациента, анамнеза, данных клинического, лабораторного и УЗИ обследования. Выделялись подгруппы – умеренная и тяжелая преэклампсия – использовались критерии, приведенные в МКБ-10 согласно протоколу 2013г.

Уровень мочевой кислоты при преэклампсии

В контроле при нормально развивающейся беременности уровень мочевой кислоты в третьем триместре составлял ($235,0 \pm 5,81$) мкмоль/л (рисунок 1), что совпадает с литературными данными.



Примечания: 1 – контроль; 2 – умеренная преэклампсия; 3 – тяжелая преэклампсия; XX – $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

Рисунок 1 – Уровень мочевой кислоты при преэклампсии разной степени тяжести

При умеренной преэклампсии уровень мочевой кислоты превышал контроль примерно в полтора раза, а при тяжелой преэклампсии этот показатель превышал контроль в 2,2 раза (рисунок 1) [1, 7, 8, 10].

Анализ индивидуальных показателей мочевой кислоты при умеренной и тяжелой преэклампсии показал, что среди них можно выделить несколько подгрупп, характеризующих гетерогенность этой патологии по этому показателю. Мы условно выделили три подгруппы: 1) уровень мочевой кислоты в пределах 250–300 мкмоль/л; 2) уровень мочевой кислоты 301–400

мкмоль/л; 3)уровень мочевой кислоты выше 400 мкмоль/л. [13, 16, 22, 23].

Оказалось, что среди умеренной преэклампсии первая подгруппа составляла 19 % от общего количества обследованных, вторая – 55 %, и третья – 26 %. При тяжелой преэклампсии первая группа составляла 12 %, вторая группа – 24 %, и третья группа – 64 % от общего количества обследованных.

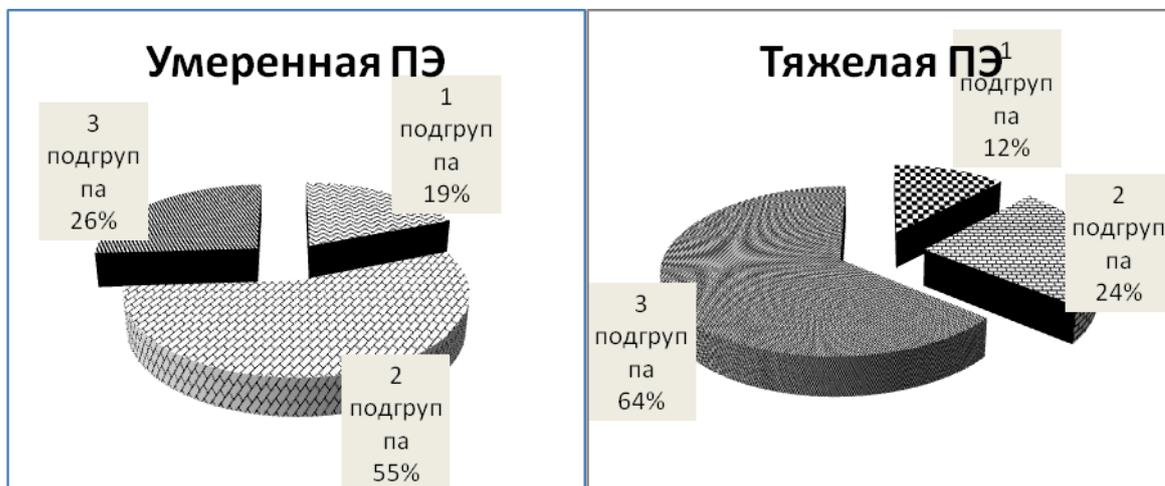
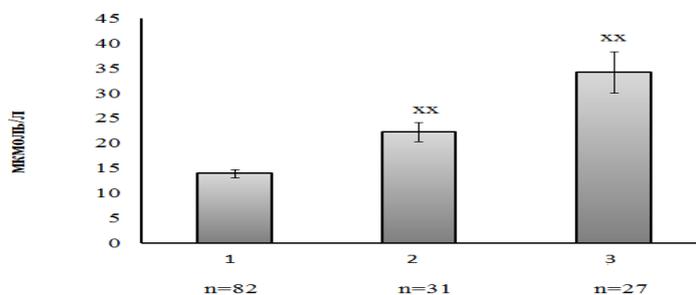


Рисунок 2 – Процентное соотношение различных подгрупп при умеренной и тяжелой преэклампсии

При умеренной преэклампсии в первой подгруппе 7,35 % имели нормальные показатели мочевой кислоты в пределах 250 мкмоль/л. В то время как при тяжелой преэклампсии женщин с такими показателями не было. Таким образом, при нарастании степени тяжести преэклампсии происходит увеличение группы с наиболее высокими показателями мочевой кислоты в 2,46 раза, уменьшение второй промежуточной группы в 2,29 раза и группы с наименьшими показателями в 1,58 раза.

Уровень сывороточного железа при преэклампсии различной степени тяжести

При нормальной беременности в третьем триместре уровень сывороточного железа составляет $13,98 \pm 0,83$ мкмоль/л (рисунок 3).



Примечания: 1 – контроль; 2 - умеренная преэклампсия; 3 – тяжелая преэклампсия; XX – $p < 0,01$.

Рисунок 3 – Уровень сывороточного железа при преэклампсии разной степени тяжести

При преэклампсии средней степени тяжести уровень сывороточного железа достоверно повышался, по сравнению с контролем, и еще более нарастал при тяжелой преэклампсии. Индивидуальные показатели при умеренной преэклампсии были гетерогенными и колебались от 10,8 мкмоль/л до 59,3 мкмоль/л, и при тяжелой преэклампсии нижняя граница была 16,0 мкмоль/л, верхняя граница достигала 62,7 мкмоль/л. [9, 13, 15, 19].

Как и в случае с МК, мы выделили 3 подгруппы повышения сывороточного железа: 1) уровень сывороточного железа 10–25 мкмоль/л; 2) уровень сывороточного железа 26–40 мкмоль/л; 3) уровень сывороточного железа свыше 41 мкмоль/л.

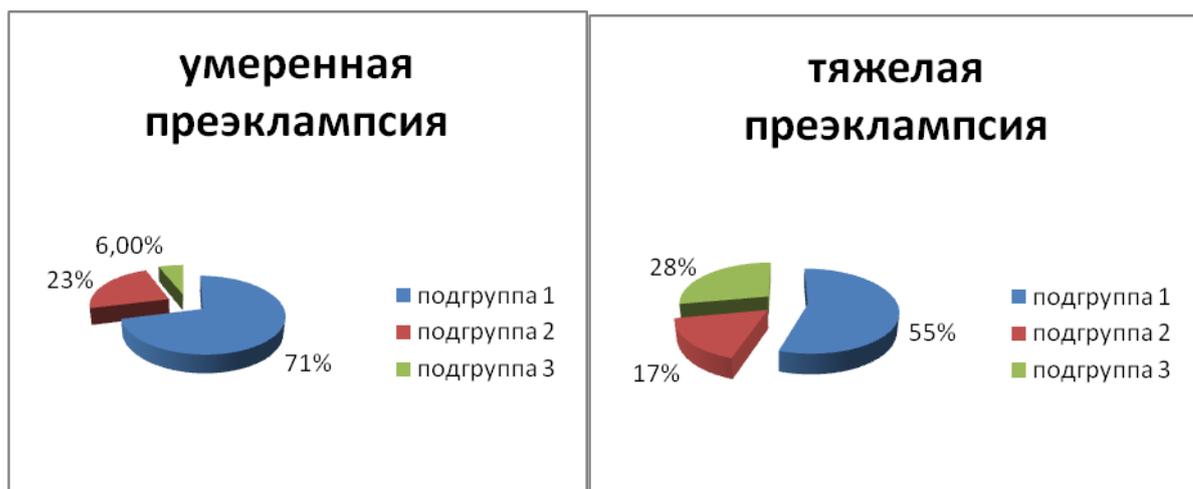


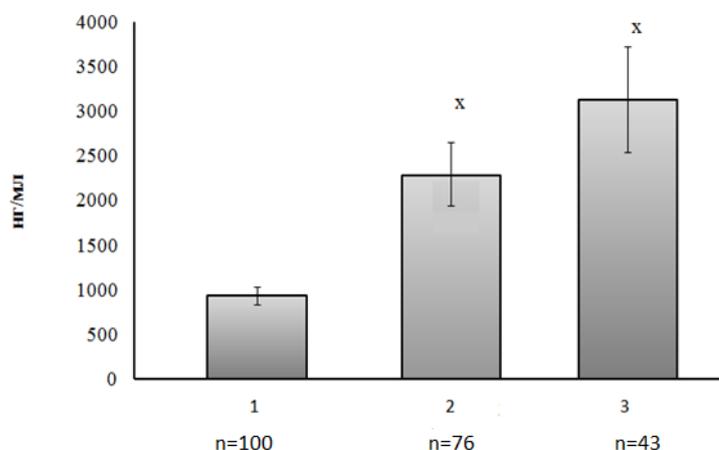
Рисунок 4 – Процентное соотношение групп с различным уровнем сывороточного железа при умеренной и тяжелой преэклампсии

Как видно из рисунка 4, при умеренной преэклампсии первая подгруппа составляла 71 %, вторая – 23 %, третья – 6 %, от общего количества обследованных. При тяжелой преэклампсии происходит нарастание в 4,7 раза группы с высоким содержанием сывороточного железа, за счет уменьшения групп с низким и средним уровнем сывороточного железа. Анализируя полученные данные, можно говорить о нарушении обмена сывороточного железа при преэклампсии. Следует отметить, что максимальные цифры сывороточного железа, в 4 раза превышающие контроль, наблюдались только при тяжелой преэклампсии.

Уровень фибриногена и лактоферрина при беременности, осложненной преэклампсией

Нами было также изучено состояние одного из ключевых медиаторов воспаления - фибриногена, являющегося эндогенным лигандом толл подобного рецептора-4. Уровень фибриногена нарастал от умеренной к тяжелой преэклампсии. Однако, следует отметить, что при тяжелой преэклампсии более часто встречается повреждение печени, чем при умеренной преэклампсии, из-за чего уровень фибриногена был не слишком высок вследствие возможного нарушения его синтеза в печени.

При измерении уровня лактоферрина в сыворотке крови при преэклампсии оказалось, что он был резко повышен против контроля (рисунок 5). Другими словами, фибриноген и лактоферрин через ТПР-4 способны поддерживать воспаление при преэклампсии [3, 4, 15, 21].

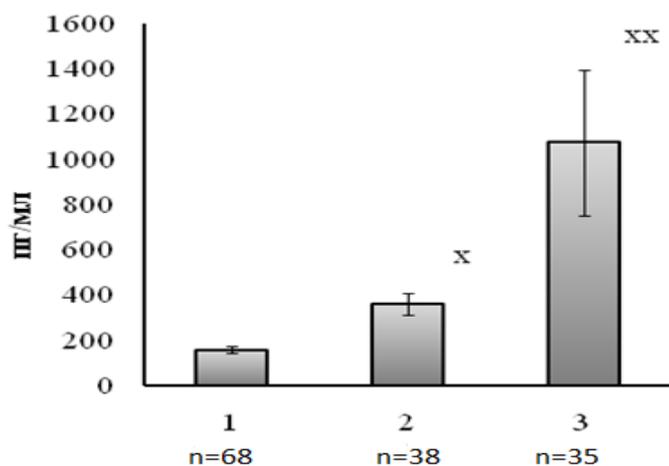


Примечания: 1 – контроль; 2 – умеренная преэклампсия; 3 – тяжелая преэклампсия; X – $p < 0,05$.

Рисунок 5 – Уровень лактоферрина при нормально протекающей беременности и преэклампсии. Другими словами, в сыворотке при преэклампсии повышаются уровни эндогенных лигандов ТПР-4 – лактоферрина и фибриногена.

Цитокиновый статус при беременности, осложненной преэклампсией

При нормальной беременности регистрируется довольно высокий уровень ра ИЛ-1, составляющий ($158 \pm 13,5$) пг/мл (рисунок 6).



Примечания: 1– нормальная беременность; 2– умеренная преэклампсия; 3– тяжелая преэклампсия; X – $p < 0,05$; XX – $p < 0,01$.

Рисунок 6 – Уровень рецепторного антагониста интерлейкина-1 в сыворотке крови при нормальной беременности, преэклампсии различной степени тяжести

Как видно из рисунка 6, даже при нормальной беременности в сыворотке крови беременных женщин поддерживается высокий уровень рецепторного антагониста интерлейкина-1. При умеренной преэклампсии этот показатель увеличивается в 2,3 раза, а при тяжелой преэклампсии более чем в 6 раз. Индивидуальные цифры показывают, что наиболее высокие показатели рИЛ-1 были при тяжелой преэклампсии [12, 20, 23].

Уровень фактора некроза опухолей α при преэклампсии

ФНО-альфа – это классический провоспалительный цитокин, являющийся общепризнанным маркером активности воспалительного процесса в организме. Определение ФНО-альфа показало, что в контроле при нормальной беременности в третьем триместре уровень ФНО-альфа составлял около 2 пг/мл (таблица 1), что совпадает с результатами таких исследователей, как Freeman D. J. et al. (2004), Xie F. et al. (2010).

Таблица 1 – Уровень ФНО-альфа при беременности, осложненной преэклампсией.

Контроль n = 27	Умеренная преэклампсия n = 22	Тяжелая преэклампсия n = 19	P
1,96 ± 0,43	2,36 ± 0,35	6,97 ± 1,7	P1-2>0,05 P1-3<0,05 P2-3<0,05

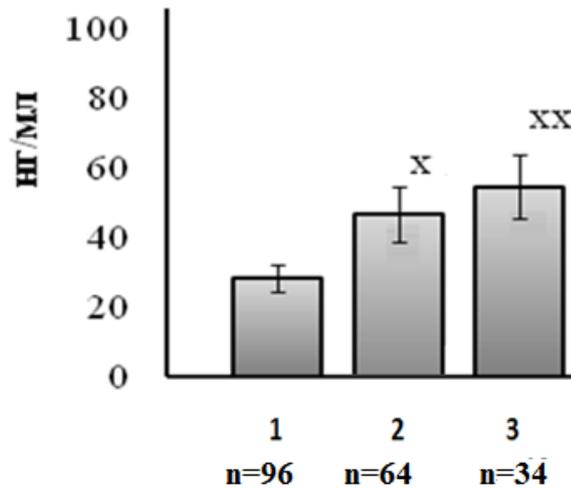
Уровень ФНО-альфа при умеренной преэклампсии имел тенденцию к повышению, в то время как при тяжелой преэклампсии был значительно повышен (таблица 1) [2, 5, 11].

Достоверное повышение этого цитокина, наблюдающееся при тяжелой преэклампсии, несомненно, отражает степень тяжести данного осложнения беременности, а также степень выраженности воспалительного процесса при этой форме преэклампсии. Индивидуальные показатели по ФНО-альфа были более однородные при тяжелой преэклампсии, тогда как при умеренной преэклампсии эти показатели колебались от 1 до более 5 пг/мл.

Уровень лептина при преэклампсии

Изучен уровень лептина при преэклампсии различной степени тяжести. В контроле он составлял 28,3 ± 3,7 нг/мл. Уровень лептина был повышен при умеренной преэклампсии и еще больше повышался при тяжелой преэклампсии (рисунок 7). Анализ индивидуальных показателей лептина выявил, что наиболее низкие цифры лептина прослеживались при задержке роста плода (примерно на уровне 20 нг/мл). Это очень важная информация, так как, в какой-то мере, позволяет дифференцировать формы преэклампсии, протекающей с задержкой и без задержки роста плода.

Источник повышения лептина при преэклампсии не известен, но, вероятно он имеет плацентарное происхождение, так как женщины с преэклампсией имели нормальный индекс массы тела.



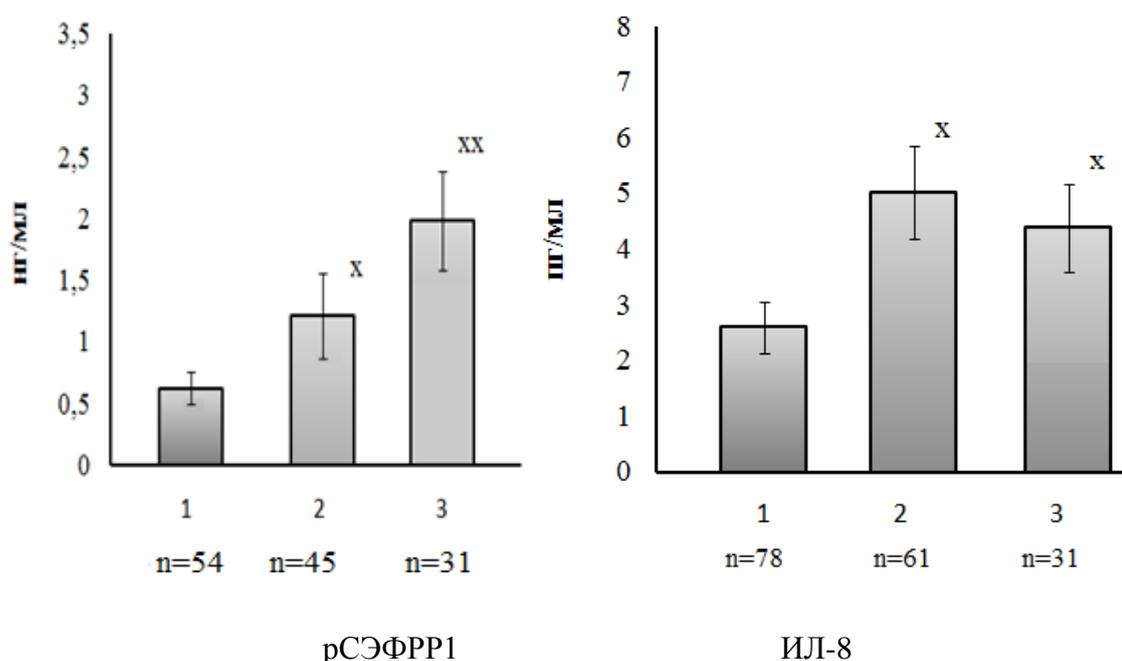
Примечания: 1 – контроль; 2 – умеренная преэклампсия; 3 – тяжелая преэклампсия; X – $p < 0,05$; XX – $p < 0,01$.

Рисунок 7 – Уровень лептина в контроле и при преэклампсии

Наращение уровня лептина при беременности имеет важное значение, так как лептин на уровне плаценты усиливает работу аминокислотных транспортеров. Возможно из-за этого, дети от матерей с ожирением часто имеют повышенную массу тела [17, 18].

Клиническая значимость определения уровня растворимого рецептора 1 сосудисто-эндотелиального фактора роста и интерлейкина-8 при преэклампсии

В сыворотке крови женщин с преэклампсией измерен уровень рСЭФРР1 и интерлейкина 8. В контроле уровень рСЭФРР1 у беременных третьего триместра, с физиологически протекающей беременностью, был примерно равен 0,6 нг/мл (рисунок 8). Показатели в этой группе были гомогенными.



Примечания: 1 – контроль; 2 – умеренная преэклампсия; 3 – тяжелая преэклампсия; X – $p < 0,05$; XX – $p < 0,01$.

Рисунок 8 – Уровень растворимого рецептора 1 СЭФР и интерлейкина-8

При тяжелой преэклампсии этот показатель был в 4,2 раза выше, чем в контроле (рисунок 8). Повышение этого рецептора блокирует действие СЭФР и ФРП, что является одним из важных факторов развития преэклампсии. Индивидуальные показатели при преэклампсии были представлены как нормальными, так и повышенными против нормы показателями. Примерно в 50 % показатели были повышены против нормы. Наиболее высокие цифры (3,6–4,5 нг/мл) отмечались при тяжелой форме преэклампсии. В 20 % случаев они были близки к норме и в 30 % случаев были низкими при тяжелой преэклампсии. Другими словами, налицо гетерогенность показателей по данному фактору. В данном случае эта гетерогенность имеет принципиальное значение для клинической практики, что позволяет выделить 2 подгруппы – ангиогенную и неангиогенную преэклампсию. Ангиогенная – это когда ангиогенный профиль нарушен и неангиогенная, когда он в норме. Rana S. Karumanchi S. A., Lindheimer M. D. Angiogenic factors in diagnosis, management, and research in preeclampsia Hypertension. 2014. Vol. 63. P. 198-202. сформулировали положение в отношении ведения пациентов с преэклампсией при нормальном ангиогенном профиле, не рекомендуя преждевременное родоразрешение.

Уровень ИЛ - 8 в контрольной группе был на низком уровне – 2,5 пг/мл (рисунок. 8). При преэклампсии его уровень был значительно повышен до 5пг/мл против контроля (рисунок 8), индивидуальные показатели уровня ИЛ-8 были более гомогенны, чем цифры по рСЭФР1. Появившиеся в последнее время данные, указывают на то, что нейтрофилы могут нести

ангиогенную функцию (Amsalem H., Kwan M., Hazan A. [et al.]. Identification of a novel neutrophil population : proangiogenic granulocytes in second trimester human deciduas. J. Immunol. 2014. Vol. 193, № 6. P. 3070-3079). Это позволяет посмотреть в другой плоскости на эти данные и предположить, что ИЛ-8 и активация нейтрофилов могут выполнять ангиогенную функцию при преэклампсии, которая при этой патологии нарушена. Возможно, растворимый антиангиогенный рецептор способен регулировать активность не только СЭФР и ФРП, но и такой ангиогенный фактор, как ИЛ-8. Мы вычислили соотношение для интерлейкина-8/рСЭФР1. Оказалось, что при преэклампсии это соотношение намного выше, чем в контроле ($13,24 \pm 3,19$ и $2,99 \pm 0,82$ соответственно). То есть при преэклампсии этот показатель превышал более, чем в 4 раза таковой в контроле, что, несомненно, может быть полезным для диагностики различных форм преэклампсии. Возможно и то, что повышение фибриногена, при преэклампсии способно индуцировать выработку ИЛ-8 моноцитами, через ТПР-4. Такая способность фибриногена показана Kuhns D. B., Priel D. A., Gallin J. I. Induction of human monocyte interleukin (IL) – 8 by fibrinogen through the toll-like receptor pathway. Inflammation. 2007. Vol. 30, № 6. P. 178-188.

Таким образом, исходя из полученных данных, можно говорить о том, что при преэклампсии активируется не только антиангиогенные, но и некоторые звенья проангиогенной системы [6, 14, 18, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обнаруженная нами гиперурикемия при преэклампсии может быть одним из механизмов, участвующих как в индукции дисфункции эндотелия, так и повреждения почек, наблюдаемого при преэклампсии. Обнаруженное нами повышение мочевой кислоты, может отражать нарушение в системе оксиданты-антиоксиданты в плаценте при преэклампсии. Генерируемый супероксид-анион ксантинооксидазой, связанной с клетками эндотелия, способен связываться с оксидом азота, образуя пероксинитрит, а мочевая кислота способна удалять этот токсичный продукт, ингибируя тем самым повреждение тканей и воспаление наблюдающихся при преэклампсии. Повышение мочевой кислоты при преэклампсии отражает антиоксидантную сущность мочевой кислоты.

Мочевая кислоты способна действовать как хелатор железа, что позволяет ингибировать хелатируемым железом повреждение тканей, в том числе эндотелий сосудов.

Известно, что в частности функция эндотелия нарушена при преэклампсии. В связи с этим можно предполагать, что выявленное нами повышение мочевой кислоты при беременности, осложненной артериальной гипертензией, может улучшать функцию эндотелия. Выявленное нами повышение уровня рецепторного антагониста ИЛ-1 при преэклампсии указывает на избирательную активацию противовоспалительного каскада, контролирующего выработку ИЛ-1. С

этих позиций увеличение концентрации раИЛ-1 способно тормозить секрецию ИЛ-1, так и блокировать его местное действие, защищая плаценту от индукции воспаления. Можно предполагать, что раИЛ-1 способен защищать плаценту от гипоксического повреждения при преэклампсии и обладает нейропротективным действием на плод.

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с внедрением и использованием в повседневной акушерской практике растворимого рецептора 1 сосудисто-эндотелиального фактора роста, а также других цитокинов для более полной характеристики степени тяжести преэклампсии.

ВЫВОДЫ

1. При физиологически протекающей беременности границы колебаний мочевого кислоты составляют $(235 \pm 5,81)$ мкмоль/л. Уровень мочевого кислоты в сыворотке крови от 250 до 350 мкмоль/л характерен для умеренной, а выше 350 мкмоль/л связан с тяжелой преэклампсией. Уровень сывороточного железа $(13,98 \pm 0,83)$ мкмоль/л характерен для физиологически протекающей беременности, при умеренной преэклампсии находится в пределах 20–30 мкмоль/л, а при тяжелой - более 30 мкмоль/л.

2. По мере нарастания тяжести преэклампсии уровень фактора некроза опухолей альфа, лептина, интерлейкина 8 повышается. При умеренной преэклампсии уровень фактора некроза опухолей альфа составлял $2,36 \pm 0,35$ пг/мл, лептина $43,9 \pm 4,1$ нг/мл, интерлейкина - $8 5,18 \pm 0,8$ пг/мл. При тяжелой преэклампсии уровень фактора некроза опухолей альфа - $6,97 \pm 1,7$ пг/мл, лептина – $53,3 \pm 6,2$ нг/мл, интерлейкина- 8 – $4,6 \pm 0,7$ пг/мл.

3. Наиболее эффективными маркерами для характеристики степени тяжести преэклампсии являются рецепторный антагонист интерлейкина-1 и растворимый рецептор сосудисто-эндотелиального фактора роста 1, уровень которых достоверно повышаются по сравнению с показателями при нормально протекающей беременности. При умеренной преэклампсии уровень рецепторного антагониста интерлейкина-1 составил $363,0 \pm 47,7$ пг/мл, растворимого рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста 1 – $1,26 \pm 0,1$ нг/мл. При тяжелой преэклампсии уровень рецепторного антагониста интерлейкина -1 составил $1075,0 \pm 321$ пг/мл, растворимого рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста 1 – $2,22 \pm 0,2$ нг/мл. Показатель растворимого рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста 1 может быть использован для выделения ангиогенной и неангиогенной формы преэклампсии.

4. Дополнительными критериями, определяющими степень тяжести преэклампсии, являются: мочевого кислоты, сывороточное железо, рецепторный антагонист интерлейкина – 1, растворимый рецептор сосудисто-эндотелиального фактора роста 1.

Практические рекомендации

1) Для повышения эффективности определения степени тяжести преэклампсии следует учитывать дополнительные критерии на основе про- и противовоспалительных маркеров.

Дополнительные критерии степени тяжести преэклампсии

Показатели	Умеренная ПЭ	Тяжелая ПЭ
Мочевая кислота, мкмоль/л	< 370	≥ 370
Сыв. Железо, мкмоль/л	< 30	≥ 30
ра ИЛ-1, пг/мл	< 370	≥ 370
РСЭФРР1, нг/мл	< 1,5	≥ 1,5

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Поздняков, И.М. Механизмы возникновения дисфункции эндотелия при беременности, осложненной артериальной гипертензией или ожирением / И.М.Поздняков, Л.И.Еремеева, А.Г.Карпушин, А.В. Щербакова // Четвертая Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов», Новосибирск. - 2009. – С.185.

2. Щербакова, А.В. Роль иммунологических факторов в патогенезе различных форм артериальной гипертензии /А.В.Щербакова // 74-я итоговая студенческая научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 100–летию со дня рождения профессора А.М.Дыхно. Красноярск. – 2010. – С.1024-1027.

3. Щербакова, А.В. Иммунные нарушения как фактор риска развития артериальной гипертензии / А.В.Щербакова // II Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока, Новосибирск. – 2010 – С.140-141.

4. Поздняков, И.М. Мочевая кислота как маркер антиоксидантной активности при беременности, осложненной артериальной гипертензией / И.М.Поздняков, А.В.Щербакова // В материалах пятой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов» Новосибирск. - 2011. – С.175-176.

5. Поздняков, И.М. Возможная роль мочевой кислоты в патогенезе артериальной гипертензии при беременности / И.М.Поздняков, А.В. Щербакова // Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии X международная конференция. Новосибирск. – 2011. - С.251-252.

6. Поздняков, И.М. Уровень мочевой кислоты и сывороточного железа при беременности осложненной артериальной гипертензией / И.М.Поздняков, А.В. Ширинская // Вопросы патогенеза типовых патологических процессов. Труды IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Новосибирск. – 2012. - С.220-221.

7. Ширинская, А.В. Мочевая кислота как сигнал опасности при некоторых осложнениях беременности / А.В.Ширинская // 84 международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых. «Теоретические и практические аспекты современной медицины» Симферополь. – 2012. - С.246-247.

8. Поздняков, И.М. Про- и противовоспалительные цитокины при беременности, осложненной преэклампсией и артериальной гипертензией / И.М.Поздняков, А.В.Ширинская // Труды V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. «Вопросы патогенеза типовых патологических процессов» Новосибирск. - 2013. – С.98-99.

9. Поздняков, И.М. Рецепторный антагонист интерлейкина 1 как противовоспалительный буферный механизм при нормальной и осложненной беременности / И.М.Поздняков, А.В. Ширинская // Шестая Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов» Новосибирск. – 2013. - С.132-133.

10. Поздняков, И.М. Мочевая кислота и железо сыворотки крови, при беременности, осложненной артериальной гипертензией / И.М.Поздняков, А.В.Ширинская // Бюллетень Сибирского отделения РАМН. – 2013. - том 33, - №4, - С.85-88.

11. Поздняков, И.М. Оценка провоспалительного статуса при беременности, осложненной артериальной гипертензией или ожирением / И.М.Поздняков, А.В.Ширинская, О.В.Гордиенко // Материалы VII регионального научного форума «Мать и дитя». Геленджик. – 2014. – С.110-111.

12. Щербаков, В.И. Изучение некоторых показателей неспецифической резистентности перед спонтанными срочными родами или при угрозе преждевременных родов / В.И.Щербаков, И.М.Поздняков, Л.И.Еремеева, А.В.Ширинская, М.В.Волков // «Медицина и образование в Сибири». – 2014. - №6. – С.1-5.

13. Поздняков, И.М. Изучение показателей системного воспаления при преэклампсии или беременности на фоне ожирения / И.М.Поздняков, А.В.Ширинская, О.В.Гордиенко // Седьмая Всероссийская научно-практическая конференция. «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов» Новосибирск. – 2015. – С.217-218.

14. **Поздняков, И.М. Уровень лептина, про- и противовоспалительных цитокинов при беременности, осложненной различными формами артериальной гипертензии / И.М. Поздняков, А.В. Ширинская // «Цитокины и воспаление» - 2015. - том 14. - №1. – С.75-79.**
15. **Щербаков, В.И. Изучение уровня энергетического регулятора лептина и хемокина CXCL8 в условиях угрозы преждевременных родов и при преэклампсии / В.И.Щербаков, И.М.Поздняков, А.В.Ширинская, М.В.Волков //Сибирский научный медицинский журнал. – 2015. - Том 35. - №6. - С.52-55.**
16. Щербаков, В.И. Новые критерии и диагностические возможности при некоторых осложнениях беременности / В.И. Щербаков, А.В.Ширинская, М.В.Волков, О.В. Гордиенко // Тезисы IX международной всероссийской конференции с международным участием по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный». Журнал Трансляционная медицина. – 2016. - Приложение №4. - С.41.
17. Щербаков, В.И. Комплексное определение цитокинов и молекулярных паттернов, связанных с повреждением при некоторых осложнениях беременности / В.И.Щербаков, И.М.Поздняков, А.В.Ширинская, М.В.Волков, О.В. Гордиенко // Материалы XVII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя» Москва. – 2016. - С.125-126.
18. **Щербаков, В.И. Анализ содержания эндогенных про- и антиоксидантов железа и мочевой кислоты в сыворотке крови при преэклампсии / В.И. Щербаков, И.М.Поздняков, А.В. Ширинская // Сибирский научный медицинский журнал. 2016. - Том 36. - № 4. – С.70-74**
19. **Щербаков, В.И. Изучение факторов, способных индуцировать дисфункцию эндотелия, при преэклампсии / В.И.Щербаков, И.М.Поздняков, А.В.Ширинская // Проблемы репродукции. - 2017. Том 23. - №2. - С. 96-101.**
20. Поздняков, И.М.Возможный механизм фетального программирования при преэклампсии / И.М.Поздняков, В.И.Щербаков, А.В. Ширинская // Тезисы IV Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству», Москва. - 2018. - С.19-20.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ИЛ-8	интерлейкин 8
ИЛ-1ра	рецепторный антагонист интерлейкина 1
МК	мочевая кислота
ПЭ	преэклампсия
рСЭФРР1	растворимый рецептор 1 сосудисто-эндотелиального фактора роста
СЭФР	сосудисто-эндотелиальный фактор роста
ФНО- α	фактор некроза опухолей альфа
ФРП	фактор роста плаценты
ТПР-4	Толл подобный рецептор 4

На правах рукописи

Ширинская Анна Владимировна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ
ПРЕЭКЛАМПСИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАРКЕРОВ ПРО-
И АНТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СИСТЕМ**

14.01.01-Акушерство и гинекология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Челябинск – 2019