

На правах рукописи

САДОВ Руслан Игоревич

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С
ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Иваново – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент
доктор медицинских наук, профессор

**Панова Ирина Александровна
Назаров Сергей Борисович**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика
В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, 1-е родильное отделение,
заведующий отделением

Баев Олег Радомирович

доктор медицинских наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Самарский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
кафедра акушерства и гинекологии №1,
заведующий

Тезиков Юрий Владимирович

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2020 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д208.028.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России, сайт: www.niimid.ru
Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Панова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Проблема гипертензивных расстройств у беременных не теряет своей актуальности ввиду её высокой частоты встречаемости и значительным вкладом в структуру материнской и перинатальной заболеваемости и смертности (Савельева Г.М. и др., 2018; Клименченко Н.И., 2017; Тезиков Ю.В. и др., 2017; Leeman L. et al., 2016; Dadelszen P. et al., 2016). Согласно МКБ-10 пересмотра гипертензивные расстройства у беременных представлены следующими нозологическими формами: существовавшая ранее гипертензия, вызванная беременностью гипертензия, преэклампсия, существовавшая ранее гипертензия с присоединившейся протеинурией и эклампсия. Важно отметить, что преэклампсия, являясь одной из наиболее грозных форм артериальной гипертензии, ассоциируется с повышенным риском возникновения у матерей кардиоваскулярной патологии после родоразрешения (Лиманская А.Ю. и др., 2016; Wu P. et al., 2017; Behrens I. et al., 2017) и негативным вкладом в формирование здоровья их детей (Харламова Н.В. и др., 2017; Стрюк Р.И. и др., 2018).

Несмотря на пристальное внимание учёных к проблеме гипертензивных расстройств у беременных, остаются не до конца изученными этиопатогенетические механизмы, лежащие в основе преэклампсии. На сегодняшний день установлено, что одним из центральных звеньев данной патологии является эндотелиальная дисфункция (Сергеева О.Н. и др., 2015; Баев О.Р. и др., 2017; Lissette C. et al., 2014), которая выявляется и при хронической артериальной гипертензии (Горшунова Н.К. и др., 2017; Islam M.S., 2017).

Эндотелиальная дисфункция, наблюдаемая при различных формах артериальной гипертензии проявляется не только нарушениями в выработке вазоконстрикторов и вазодилататоров, что приводит к повышению артериального давления, но и изменениями в свёртывающей системе крови. Установлено, что эндотелий, являясь эндокринным органом сердечно-сосудистой системы, во многом определяет коагуляционный потенциал крови, ввиду его вовлечённости во многие процессы гемостаза, где он выступает в роли плацдарма и источника большого числа соединений, участвующих в регуляции этих процессов (Котюжинская С.Г. и др., 2018; Gardiner C. et al., 2017).

Степень разработанности темы исследования

Известно, что нормально протекающая беременность характеризуется нарастающим по мере увеличения срока гестации смещением коагуляционного потенциала крови в сторону гиперкоагуляции, что продиктовано необходимостью предотвращения избыточной кровопотери в родах (Баев О.Р. и др., 2008; Момот А.П. и др., 2018; Cui C. et al., 2017).

На сегодняшний день нет единого мнения в вопросах направленности изменений в системе свёртывания крови у женщин, чья беременность

протекала на фоне артериальной гипертензии. Ряд учёных утверждает об увеличении коагуляционного потенциала (Tannetta D. et al., 2013; Mustafin M.G. et al., 2020), другие – напротив, говорят о его снижении (Столяров Г.С. и др., 2018; Jia J. et al., 2016), что указывает на целесообразность дальнейших исследований в этой области. В литературе последних лет практически отсутствуют данные об изменениях в системе гемостаза у беременных с изолированной хронической артериальной гипертензией и при присоединении к ней преэклампсии.

Наряду с этим, уровни артериального давления и протеинурии – необходимые диагностические критерии преэклампсии, не всегда отражают истинную тяжесть состояния пациентки и могут являться следствием другой патологии (другие варианты артериальной гипертензии, заболевания почек и мочевыводящих путей и др.), что указывает на их недостаточную диагностическую ценность (Сидорова И.С. и др., 2014; Sanders C.E. et al., 2015). Отсутствие единого мнения, касательно изменений в системе гемостаза при различных вариантах гипертензивных расстройств у беременных, низкая освещённость вопросов состояния системы свёртывания крови при некоторых её формах и необходимость поиска альтернативных диагностических и дифференциально-диагностических критериев данной патологии, указывает на целесообразность изучения компонентов системы гемостаза для решения поставленных задач, что в свою очередь позволит улучшить качество диагностики преэклампсии и как следствие лечения данного контингента женщин.

Цель исследования: на основании изучения показателей гемостаза у женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза в III триместре беременности разработать новые диагностические и дифференциально-диагностические критерии данной патологии.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ данных анамнеза, течения беременности и исходов родов для матери и плода у беременных женщин с разными формами гипертензивных расстройств, определить факторы риска развития осложнений беременности и перинатальных исходов.
2. Оценить морфометрические показатели тромбоцитов у беременных с различными формами гипертензивных расстройств.
3. На основании изучения агрегационной и секреторной активности тромбоцитов выявить особенности их функционального состояния у женщин с различными формами гипертензивных расстройств.
4. Установить особенности состояния коагуляционного гемостаза у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств.
5. Выявить наиболее значимые диагностические и дифференциально-диагностические критерии различных форм гипертензивных расстройств у беременных и степени тяжести преэклампсии.

Научная новизна исследования

Впервые проведена комплексная оценка морфометрических параметров тромбоцитов у женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза в III триместре беременности. Установлено, что при преэклампсии, в том числе на фоне хронической артериальной гипертензии отмечается увеличение среднего объёма, анизцитоза, средней сухой массы, гранулоцитарности тромбоцитов, повышение количества и процентного содержания их больших форм. При хронической артериальной гипертензии морфометрические показатели тромбоцитов не изменяются.

Впервые установлены особенности индуцированной секреции и агрегации тромбоцитов у женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза. При преэклампсии, в том числе на фоне хронической артериальной гипертензии, выявлено снижение индуцированной АДФ секреции тромбоцитами АДФ и агрегации тромбоцитов при индукции АДФ в концентрации 2,5 мкг/мл и адреналина в концентрациях 1,25 и 2,5 мкг/мл. При хронической артериальной гипертензии показатели индуцированной секреции и агрегации тромбоцитов не изменялись.

Установлены изменения состояния гемостаза у беременных с различными формами гипертензивных расстройств, проявляющиеся тенденцией к гипокоагуляции (продолгование времени реакции R, времени достижения фиксированного уровня прочности сгустка K, времени достижения максимальной амплитуды TMA и уменьшение угла α по данным тромбоэластографии) и дополнительно усилением активности фибринолитической системы (повышение уровней тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена 1 типа) при преэклампсии и хронической артериальной гипертензии с присоединившейся преэклампсией.

Впервые установлено, что показатели значения средней сухой массы тромбоцитов в совокупности с уровнем среднего артериального давления могут являться диагностическими критериями преэклампсии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Расширены представления о состоянии системы гемостаза у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств в III триместре беременности.

Для акушерско-гинекологической практики предложен новый способ диагностики преэклампсии в III триместре беременности, основанный на совокупном определении уровней средней сухой массы тромбоцитов и среднего артериального давления (патент 2721688 от 21.05.2020).

Предложен новый диагностический и дополнительные дифференциально-диагностические критерии преэклампсии и её степени тяжести в III триместре беременности.

Методология и методы исследования

Работа выполнена на базе федерального государственного бюджетного учреждения "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и

детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – д.м.н., профессор Малышкина А.И.). Лабораторные методы исследования выполнены в лаборатории клинической биохимии и генетики (зав. лабораторией – д.м.н., профессор Назаров С.Б.).

Всего обследовано 237 женщин на сроке 28-41 недели беременности. Из них 167 беременных с гипертензивными расстройствами, которые в зависимости от нозологической формы артериальной гипертензии были разделены на следующие группы: 1-ю группа составили 79 беременных женщин с преэклампсией (ПЭ) (код по МКБ-Х О14), 2-ю – 58 женщин с хронической артериальной гипертензией (ХАГ) (код по МКБ-Х О10.0), 3-ю – 30 пациенток с хронической артериальной гипертензией с присоединившейся преэклампсией (код по МКБ-Х О11). Беременные первой группы в зависимости от степени тяжести ПЭ были разделены на две подгруппы: первую составили 32 женщины с умеренной ПЭ (код по МКБ-Х О14.0), вторую - 47 женщин с тяжелой ПЭ (код по МКБ-Х О14.1). Контрольную группу составили 70 женщин с неосложненным течением беременности, с отсутствием гипертензивных расстройств и протеинурии на всем протяжении беременности, родов и послеродового периода.

Диагностика гипертензивных расстройств проводилась согласно клиническому протоколу «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия», (2016). Преэклампсия. Эклампсия», (2016).

Все участники исследования дали добровольное информированное согласие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России.

Материалом для исследований служила периферическая венозная кровь, взятая до начала медикаментозного лечения при поступлении в стационар.

Все женщины обследованы согласно приказу МЗ РФ №572н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология» и стандарту специализированной медицинской помощи при отеках, протеинурии, гипертензивных расстройствах во время беременности, родов и в послеродовом периоде (зарегистрирован в Минюсте России 26.02.2013, №27344).

Лабораторные методы:

Расширенная тромбоцитограмма. Количественно-морфометрический анализ тромбоцитов проводился на автоматическом гематологическом анализаторе ADVIA 2120i (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., USA). Оценивали следующие параметры: PLT (platelet – концентрацию тромбоцитов; PLT, $\times 10^9/\text{л}$), PDW (platelet volume distribution width – ширину распределения тромбоцитов по объему; %), MPV (mean platelet volume – средний объем тромбоцитов; фл), LP (large platelet – концентрацию больших форм тромбоцитов (более 18 фл); LP, $\times 10^9/\text{л}$), %LP (% large platelet – процентное содержание больших форм тромбоцитов от общего числа тромбоцитов; %), PCT (platelet crit – тромбоцитрит; %), MPC (mean platelet component concentration –

среднюю концентрацию компонентов тромбоцитов; г/дл), МРМ (mean platelet mass – среднюю сухую массу тромбоцитов; пг).

Функциональная активность тромбоцитов. Исследование агрегационной активности тромбоцитов и секреции тромбоцитами АТФ проводилось на автоматическом агрегометре CHRONO-LOG® Model 700 (USA). Для исследования агрегационной активности тромбоцитов в качестве индукторов использовались: аденозиндифосфат (АДФ) в концентрациях 1,25 и 2,5 мкг/мл, адреналин в концентрациях 1,25 и 2,5 мкг/мл и коллаген в концентрации 20 мг/мл (производитель “Технология стандарт”, Россия). Подготовка исследуемых образцов и индукторов агрегации проводилась в соответствии с инструкцией по применению адаптированных наборов для изучения индуцированной агрегации тромбоцитов.

Исследование уровня секреции тромбоцитами АТФ проводилось в богатой тромбоцитами плазме с использованием набора для количественного определения высвобождаемого АТФ «CHRONO-LUME» (CHRONO-LOG CORPORATION, USA). Индукция высвобождения АТФ проводилась путём добавления к исследуемому образцу 5 мкмоль АДФ.

Оценка агрегационной активности тромбоцитов и индуцированной секреции тромбоцитами АТФ проводилась по уровню максимальной степени (амплитуды) агрегации (%) и максимальному уровню высвободившегося АТФ (нмоль).

Количественное определение уровней b-TG и PF-4 проводилось методом иммуноферментного анализа на автоматическом ридере EL-808 (BIO-TEK INSTRUMENTS INC., USA). Уровень бета-тромбоглобулина (b-TG; нг/мл) определялся при помощи набора «Enzyme-linked immunosorbent assay kit for beta-thromboglobulin (bTG)», производитель Cloud-Clone Corp., USA. Для количественного определения уровня 4 тромбоцитарного фактора (PF-4; нг/мл) использовался набор «Imuclone TM Platelet Factor 4 ELISA», производитель BioMedica DIAGNOSTICS, USA.

Гемостазиограмма. Определение показателей гемостазиограммы проводили на автоматическом анализаторе – коагулометре «ACL TOP 500 CTS» («Instrumentation Laboratory Co.», USA). Оценивали следующие параметры: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ; с), тромбиновое время (ТВ; с), международное нормализованное отношение (МНО), уровень фибриногена (г/л), гематокрит (%), время свёртывания крови (ВСК; мин) и фибринолитическую активность (ФА; %).

Тромбоэластография. Исследование проводили в цельной крови на тромбоэластографе TEG® 5000 (Haemoscope Corporation, USA). Оценивались следующие параметры: время реакции R (мин) – параметр, характеризующий начальную фазу (инициации) свертывания крови; показатель K (мин) отражающий время достижения фиксированного уровня прочности сгустка; угол α (°) характеризующий скорость образования нитей фибрина; максимальная амплитуда (МА; мм) – характеризующая максимальную прочность образовавшегося сгустка; время достижения максимальной амплитуды ТМА (мин); прочность сгустка G (d/sc); эластичность сгустка E

(d/sc); коагуляционный индекс Cl – отражающий суммарный коагуляционный потенциал крови (зависящий от показателей R, K, MA и угла α) и лизис сгустка (LY30; %).

Исследование функции эндотелия. Количественное определение уровней t-PA и PAI-1 проводилось методом иммуноферментного анализа на автоматическом ридере EL-808 (BIO-TEK INSTRUMENTS INC., USA). Уровень тканевого активатора плазминогена (t-PA; нг/мл) определялся при помощи набора для количественного определения t-PA «TECHNOZYM® t-PA Ag EDTA ELISA», производитель TECHNOCLONE, Austria. Содержание ингибитора активатора плазминогена первого типа (PAI-1; нг/мл) определялось при помощи набора для количественного определения PAI-1 «TECHNOZYM® PAI-1 Antigen ELISA», производитель TECHNOCLONE, Austria.

Математическая обработка полученных результатов проводилась при помощи пакета лицензионных программ “Microsoft Office 2013”, “Statistica for Windows 12.0, StatSoftInc.”, “MedCalc v7.4.4.1”. Для оценки достоверности различий сравниваемых величин между исследуемыми группами использовался U-критерий Манна-Уитни и двухточечный критерий Фишера (Fisher exact 2-tail) (различия считались значимыми при $p < 0,05$). Данные представлены в формате Me – медиана с указанием 25% (q1) и 75% (q3) перцентиля с указанием количества проведенных исследований в группе (n).

Расчет отношения шансов различных факторов проводился с использованием программы «Open Epi» (<http://www.openepi.com>) с определением 95%-го доверительного интервала (расчет значений отношения шансов – ОШ, доверительного интервала – ДИ при уровне значимости 95%).

Для оценки дифференциально-диагностической ценности исследуемых показателей применялся ROC-анализ.

Положения, выносимые на защиту

Для преэклампсии, в том числе на фоне хронической артериальной гипертензии, в III триместре беременности характерны морфометрические и структурные изменения тромбоцитов и снижение их функциональной активности.

При всех видах гипертензивных расстройств у беременных в III триместре беременности по данным тромбоэластографии выявлено снижение коагуляционных свойств крови с активацией фибринолитической системы при преэклампсии.

Наличие преэклампсии сопровождается увеличением средней сухой массы тромбоцитов, что в совокупности с уровнем среднего артериального давления позволяет использовать данный тест в качестве диагностического.

Внедрение результатов в практику

Разработанный способ диагностики преэклампсии прошёл предрегистрационные испытания в акушерской клинике Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-

исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава России.

Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал на всех этапах диссертационного исследования. Автором осуществлен отбор пациенток в группы, их обследование с последующим наблюдением за течением беременности, родов, послеродового периода и выкопировкой данных о состоянии новорожденных с оформлением разработанных индивидуальных клинических карт наблюдения. Лично автором проведён анализ медицинской документации (индивидуальных карт беременных и родильниц и историй родов). Выполнен анализ современной литературы, статистическая обработка данных, анализ и обобщение полученных результатов. Результаты научной работы представлены автором в виде докладов на конференциях и публикациях.

Апробация работы

Основные результаты диссертационной работы доложены на Международной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка – 2018» (г. Иваново, 2018 г.); Всероссийской конференции молодых ученых «Междисциплинарные аспекты репродуктивной медицины» – 2018 (г. Москва, 2018 г.); Международной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка – 2019» (г. Иваново, 2019 г.); V всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (г. Иваново, 2019 г.); Всероссийской конференции молодых ученых «Междисциплинарные аспекты репродуктивной медицины» – 2019 (г. Москва, 2019 г.); XIII Всероссийской с международным участием научной конференции студентов и молодых ученых медиков «Молодежь-практическому здравоохранению» (г. Иваново, 2019 г.); научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка 2020» с международным участием – 2020 (г. Иваново, 2020 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 3 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 204 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, 2 главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации и

список литературы, состоящий из 328 источников (143 отечественных и 185 зарубежных). Работа иллюстрирована 21 таблицей и 15 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение

Возраст женщин, вошедших в исследование, находился в пределах от 18 до 46 лет. При сравнительном анализе возрастного состава обследуемых установлено, что женщины с ХАГ (33,0 (30,0-37,0) лет) и с ХАГ с присоединившейся ПЭ (33,0 (30,0-37,5) лет) были достоверно старше женщин контрольной группы (30,0 (27,0-33,0) лет) и с ПЭ (28,0 (24,0-32,0) лет) ($p < 0,05$ во всех случаях), преимущественно за счёт большего процента женщин, чей возраст был 36 лет и старше. Это согласуется с мнением учёных, касательно пропорционального роста частоты встречаемости артериальной гипертензии по мере увеличения возраста (Чирин А.С., 2016; Кавешников В.С., 2018).

Женщины с гипертензивными расстройствами достоверно чаще имели экстрагенитальную патологию (у 81,1% женщин в группе с ПЭ и в 100% в группах с ХАГ и с ПЭ на фоне ХАГ) по сравнению с группой контроля (62,9%) ($p < 0,05$ во всех случаях). Среди заболеваний мочевыделительной системы у женщин с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ, достоверно чаще встречался хронический пиелонефрит (33,3%), чем в других исследуемых группах, где его частота составляла от 11,4% до 13,9% ($p < 0,05$ во всех случаях). Наличие хронического пиелонефрита повышало риск присоединения ПЭ у женщин с ХАГ в 3,58 раз (ОШ=3,58; ДИ 1,19-11,29). Также в группе с ХАГ с присоединившейся ПЭ процент встречаемости мочекаменной болезни (16,7%) был выше, чем в контрольной группе (0%) ($p = 0,013$). Согласно данным литературы наличие воспалительных заболеваний мочевыводящих путей может являться причиной возникновения или усугубления эндотелиальной дисфункции – неотъемлемого звена патогенеза гипертензивных расстройств, за счёт повреждающего воздействия уремических токсинов и инфекционных агентов на эндотелиальный слой сосудов (Никольская И.Г. и др., 2015; Hill J.A. et al., 2012).

У женщин с гипертензивными расстройствами на момент постановки на учёт по беременности в женской консультации достоверно чаще встречалось ожирение (в 21,5% при ПЭ, 58,6% при ХАГ и 33,3% при ХАГ с ПЭ) относительно женщин группы контроля (7,1%) ($p < 0,05$ во всех случаях). У женщин с ХАГ частота встречаемости данной патологии была достоверно выше по сравнению с ПЭ ($p = 0,001$) и ПЭ, развившейся на фоне ХАГ ($p = 0,043$). Установлено, что ожирение повышало риск возникновения ПЭ в 3,54 раза (ОШ=3,54; ДИ 1,27-11,31). Полученные результаты согласуются с мнением учёных, относящих ожирение к факторам риска развития ПЭ (Туманян С.С. и др., 2015; Lin С.У. et al., 2010). По мнению ряда учёных, в основе повышенного риска развития ПЭ у лиц, страдающих ожирением, лежит повышенный синтез адипоцитами ряда веществ (лептина, резистина, провоспалительных цитокинов), негативно влияющих на формирование и инвазию ворсин хориона

и участвующих в возникновении системного воспалительного ответа (McDonald E. A. et al., 2011; Misra V.K., 2011; Miehle K. et al., 2012).

Отягощённая наследственная предрасположенность по АГ наблюдалась чаще в группах женщин с гипертензивными расстройствами различно генеза (в 25,3% при ПЭ, 55,2% при ХАГ и 63,3% при ХАГ с присоединившейся ПЭ) по сравнению с женщинами контрольной группы (11,4%) ($p < 0,05$ во всех случаях), увеличивая риск развития ПЭ в 2,61 раза (ОШ=2,61; ДИ 1,08-6,73), что согласуется с мнением учёных, относящих отягощённую наследственность по АГ к факторам риска развития ПЭ (Чулков В. С. и др., 2013; Белокриницкая Т.Е. и др. 2018). У женщин с ХАГ и с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ, частота отягощённой наследственности по АГ была выше, чем в группе с ПЭ ($p = 0,005$ и $p = 0,003$ соответственно).

Анализ структуры гинекологической патологии показал, что у женщин с ХАГ частота встречаемости миомы матки (24,14%) и бесплодия (32,8%) была выше, чем в контрольной группе (7,14% и 15,7%) ($p = 0,014$ и $p = 0,004$ соответственно). В настоящее время возраст женщины на момент наступления первой беременности, всё чаще приходится на третью-четвёртую декаду жизни, что сопряжено с более длительным воздействием эндогенных эстрогенов и экзогенных средовых факторов на репродуктивную систему женщины и как следствие с повышением риска возникновения пролиферативных и воспалительных заболеваний (Буянова С.Н. и др., 2015; Petraglia F. Et al., 2013).

В настоящее время к факторам риска возникновения ПЭ относят возраст, индекс массы тела, ПЭ при предыдущей беременности (Попова П.В. и др., 2013; Новикова О.Н. и др., 2017). Полученные нами результаты согласуются с данными литературы, в которых вышеуказанные показатели продемонстрировали высокую прогностическую ценность в развитии ПЭ (Дубровина С.О. и др., 2018; Цахилова С.Г. и др., 2019). По нашим данным, на момент постановки на учёт по беременности в женской консультации женщины с гипертензивными расстройствами имели повышенные индекс массы тела, уровни среднего, систолического и диастолического артериального давления по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$ во всех случаях). У женщин с ХАГ и с ХАГ с присоединившейся ПЭ данные показатели превышали аналогичные в группе с ПЭ ($p < 0,05$ во всех случаях).

В структуре осложнений беременности у женщин с ПЭ и с ХАГ с присоединившейся ПЭ достоверно чаще диагностировалась плацентарная недостаточность (32,5% и 55,2%), задержка роста плода (31,2% и 48,3%) чем в контрольной группе ($p < 0,05$ во всех случаях). У женщин с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ, данная патология встречалась чаще чем в группе женщин с изолированной ХАГ, где плацентарная недостаточность и задержка роста плода встречалась с частотой 18,5% ($p < 0,05$ в обоих случаях). При расчёте отношения шансов установлено, что ПЭ увеличивает риск развития плацентарной недостаточности и задержки роста плода в 2,86 раза (ОШ=2,86; ДИ 1,27-6,78) и 2,69 раза (ОШ=2,69; ДИ 1,19-6,40) соответственно, у женщин с ХАГ присоединение ПЭ повышает данные риски в 5,29 раза (ОШ=5,29; ДИ 1,95-15,0) и 4,03 раза (ОШ=4,03; ДИ 1,48-11,36) соответственно. По данным

большого числа исследований, в основе высокой частоты встречаемости плацентарной недостаточности, и как следствие внутриутробного страдания плода лежит нарушение процессов дифференцировки и инвазии ворсин хориона, что приводит к снижению перфузии крови в плодово-плацентарном комплексе (Phipps E. Et al., 2016; Roland C.S. et al., 2016; El-Sayed A.A.F., 2017).

Срок родоразрешения у женщин с различными формами гипертензивных расстройств был меньше (при ПЭ – 35,2 (33,3-37,2) недель, при ХАГ – 38,1 (37,4-38,6) недель, при ХАГ с присоединившейся ПЭ – 35,4 (33,2-37,1) недель), чем в контрольной группе, где он составил 38,6 (38,1-39,3) недель ($p < 0,05$ во всех случаях). При ХАГ срок родоразрешения был больше, чем в группах с ПЭ ($p = 0,001$ в обоих случаях). Доля преждевременных родов была выше в группе с ПЭ (65,8%) и с ХАГ с присоединившейся ПЭ (66,7%), чем в контрольной группе (4,3%) и группе с ХАГ (8,6%) ($p = 0,001$ во всех случаях). В ходе проведённого анализа установлено, что ПЭ и присоединение ПЭ к ранее существовавшей ХАГ повышает риск: преждевременного родоразрешения в 41,76 раза (ОШ=41,76; ДИ 13,21-181,6) и 20,13 раза (ОШ=20,13; ДИ 6,38-73,13) соответственно.

Сравнительный анализ состояния здоровья новорожденных установил, что дети, рождённые от матерей с ПЭ (79,0%) и ПЭ, развившейся на фоне ХАГ (93,5%), достоверно чаще рождались в асфиксии, чем в группах контроля (38,4%) и ХАГ (36,7%) ($p = 0,001$ во всех случаях). Наличие ПЭ повышало риск данной патологии в 5,97 (ОШ=5,97; ДИ 2,95-12,44), а присоединение ПЭ к ранее существовавшей ХАГ в 24,17 раза (ОШ=24,17; ДИ 6,01-163,1). Частота перинатальной патологии (независимо от нозологической формы) была выше при ПЭ (79,0%) и ПЭ на фоне ХАГ (77,4%) по сравнению с контролем (20,5%) и ХАГ (28,3%) ($p = 0,001$ во всех случаях). Наличие ПЭ и её присоединение к ХАГ повышало риск перинатальной патологии в 14,22 (ОШ=14,22; ДИ 6,63-31,97) и 8,43 раз (ОШ=8,43; ДИ 3,14-24,73) соответственно. Анализ структуры перинатальной патологии позволил установить, что наличие ПЭ и её присоединение к ХАГ повышало риск перинатальных поражений центральной нервной системы гипоксического генеза в 17,35 (ОШ=17,35; ДИ 6,19-60,62) и 31,14 раза (ОШ=31,14; ДИ 4,88-714,7) соответственно; инфекций, специфичных для перинатального периода в 15,92 (ОШ=15,92; ДИ 6,44-44,72) и 6,76 раза (ОШ=6,76; ДИ 2,45-19,79); дыхательных нарушений, характерных для перинатального периода в 22,19 (ОШ=22,19; ДИ 7,91-77,61) и 22,01 раза (ОШ=22,01; ДИ 6,07-105,6); в частности пневмонии в 15,74 (ОШ=15,74; ДИ 5,61-54,98) и 22,88 раза (ОШ=22,88; ДИ 5,29-161,3).

Таким образом, проведённый сравнительный анализ клинико-анамнестических данных, особенностей течения и исходов беременностей позволил установить, что женщины с гипертензивными расстройствами достоверно чаще имели генитальную и экстрагенитальную патологию, имели более высокий индекс массы тела и уровни среднего, систолического и диастолического давления при постановке на учёт в женской консультации; у женщин с ПЭ, независимо от наличия ХАГ, чаще диагностировалась плацентарная недостаточность и задержка роста плода. В группах с ПЭ и с ХАГ

с присоединившейся ПЭ родоразрешение чаще проводилось в более ранние сроки оперативным путём. Дети, рождённые от матерей этих групп имели более низкие показатели здоровья, чем дети, рождённые от матерей контрольной группы и с ХАГ, что согласуется с литературными данными о том, что в группу высокого риска по перинатальной патологии следует относить беременных с гипертензивными расстройствами, особенно с ПЭ (Шахбазова Н.А., 2015; Тимофеева Л.А. и др., 2019; Харламова Н.В. и др., 2017).

На сегодняшний день не вызывает сомнений тесная взаимосвязь состояния сердечно-сосудистой системы и системы свёртывания крови ввиду наличия общих компонентов участвующих в регуляции сосудистого тонуса и работы системы гемостаза (Кравцова Т.Ю. и др., 2017; Тюрина Н.А. и др., 2017). Для выявления особенностей состояния системы гемостаза у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза нами была проведена сравнительная оценка показателей интегральных методов исследования свёртывания крови и отдельных её компонентов.

Для оценки тромбоцитарного звена гемостаза у обследуемых женщин была выполнена расширенная тромбоцитограмма, результаты которой представлены в таблице № 1. Концентрация тромбоцитов при ПЭ была снижена, а при ХАГ повышена по сравнению с контролем ($p < 0,05$ в обоих случаях). Взаимосвязанные морфометрические показатели тромбоцитов (средний объём, степень анизоцитоза по объёму, средняя сухая масса тромбоцитов, концентрация и процентная доля их больших форм) были выше при ПЭ и ПЭ, развившейся на фоне ранее существовавшей ХАГ, по сравнению со значениями аналогичных показателей в группе контроля и ХАГ ($p < 0,05$ во всех случаях). Данные литературы в основном касаются количественной характеристики тромбоцитов и массо-объёмных характеристик у женщин с ПЭ различной степени тяжести (Karateke A. et al., 2015; Bellos I. et al., 2018; Singh A. et al., 2018). Наиболее вероятной причиной выявленных изменений является активация и усиленный оборот тромбоцитов при ПЭ (Макацария А.Д. и др., 2011; Макаров О.В. и др., 2012; Сяндюкова Е.Г. и др., 2014), что в свою очередь приводит к компенсаторному усилению тромбоцитопоэза в костном мозге и как следствие увеличения доли молодых (больших) форм тромбоцитов в периферическом кровотоке.

Как было сказано ранее, увеличение тромбоцитопоэза у женщин с ПЭ носит компенсаторный характер, а выявленное нами снижение количества тромбоцитов в периферической крови у женщин с ПЭ по всей видимости указывает на срыв адаптационных механизмов. У женщин с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ, не было выявлено снижения концентрации тромбоцитов, что, возможно, обусловлено изначально более высоким их уровнем в крови до момента присоединения ПЭ, о чём говорят полученные нами результаты, свидетельствующие о повышении количества кровяных пластинок в группе женщин с ХАГ (таблица № 1).

Таблица 1.

Количественная и морфометрическая характеристика тромбоцитов у беременных с различными формами гипертензивных расстройств

Показатель	Контрольная группа n=61	1 группа – ПЭ n=76	2 группа – ХАГ n=58	3 группа – ХАГ с ПЭ n=30
PLT, $\times 10^9/\text{л}$	211 (178-245)	196 (170-231) p1=0,047	238 (196-276) p1=0,025 p2=0,000	217 (165-257)
MPV, фл	9,6 (9-10,4)	10,3 (9,25-11,15) p1=0,028	9,3 (8,7-10,1) p2=0,002	10,65 (9,3-11,5) p1=0,039 p3=0,004
LP, $\times 10^9/\text{л}$	7 (5-10)	10 (6-17) p1=0,003	7 (6-12) p2=0,03	13 (8-15) p1=0,002 p3=0,014
%LP, %	3,46 (2,35-4,86)	5,29 (3,24-8,59) p1=0,001	3,37 (2,34-5,03) p2=0,001	6,70 (4,02-8,46) p1=0,001 p3=0,000
PDW, %	56,5 (52,2-61,7)	63,4 (57,7-67,2) p1=0,000	57,25 (53,7-61) p2=0,000	63,4 (58-67,2) p1=0,001 p3=0,001
PCT, %	0,2 (0,18-0,23)	0,2 (0,17-0,23)	0,22 (0,19-0,26)	0,22 (0,16-0,24)
MPC, г/дл	25,4 (24,1-26,5)	26,85 (25-27,9) p1=0,000	25,9 (25-26,6) p2=0,023	26,7 (26,2-27,7) p1=0,000 p3=0,001
MPM, пг	2,22 (2,1-2,44)	2,45 (2,28-2,67) p1=0,000	2,28 (2,15-2,44) p2=0,000	2,53 (2,38-2,76) p1=0,000 p3=0,000

Примечание: p1 – уровень значимости отличий при сравнении с контрольной группой; p2 – уровень значимости отличий при сравнении с группой с ПЭ; p3 – уровень значимости отличий при сравнении с группой с ХАГ.

Особенности функциональной активности тромбоцитов были получены в ходе исследования индуцированной агрегации и секреции тромбоцитами АТФ. Сравнительный анализ показал, что у женщин с ПЭ агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ в концентрациях 1,25 и 2,5 мкг/мл (30,5 (17,5-48,5)% и 58,5 (47,0-70,5)% соответственно), адреналином в концентрациях 1,25 и 2,5 мкг/мл (35,5 (13,9-75,3)% и 62,8 (17,9-79,1)% соответственно) и коллагеном в концентрации 20 мг/мл (80,0 (71,0-87,0)%) была достоверно ниже по сравнению с аналогичными показателями у женщин контрольной группы, где уровни агрегации составили: для АДФ в концентрациях 1,25 и 2,5 мкг/мл – 56,0 (30,0-75,0)% и 77,0 (69,0-84,0)% соответственно, адреналина в концентрациях 1,25 и 2,5 мкг/мл – 79,7 (73,8-86,0)% и 88,0 (73,8-95,2)% соответственно и коллагена в концентрации 20 мг/мл – 86 (79,5-90,0)% ($p < 0,05$ во всех случаях). У беременных с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ, также выявлено снижение уровней индуцированной агрегации тромбоцитов при использовании в качестве индукторов АДФ в концентрации 2,5 мкг/мл (65,0

(30,0-78,0%), адреналина в концентрациях 1,25 и 2,5 мкг/мл (26,9 (12,3-82,7)% и 39,4 (15,8-78,1)% соответственно) по сравнению с аналогичными показателями в группе контроля ($p < 0,05$ во всех случаях). Дополнительно установлено, что у женщин с ПЭ на фоне ХАГ уровень агрегации тромбоцитов при индукции адреналином в концентрации 2,5 мкг/мл был ниже, чем в группе изолированной ХАГ (78,2 (72,6-85,3)% ($p = 0,026$)).

Индуцированная АДФ секреция тромбоцитами АТФ была снижена при ПЭ (0,54 (0,16-1,20) нмоль) и ПЭ, развившейся на фоне ХАГ (0,85 (0,13-1,13) нмоль) по сравнению с контролем (1,30 (1,05-1,56) нмоль) ($p < 0,05$ во всех случаях).

На сегодняшний день в современной литературе нет единого мнения касательно изменений функциональной активности тромбоцитов при ПЭ, что было продемонстрировано в систематическом обзоре 2019 года (Jakobsen S. et al., 2019). Важно отметить, что сопоставить результаты выполненных ранее научных работ достаточно сложно ввиду различного дизайна исследований и использования различных приборов, методик, видов и концентраций используемых индукторов. В нашем исследовании были получены данные, свидетельствующие о снижении функциональной активности тромбоцитов у женщин с ПЭ, независимо от наличия ХАГ. Причинами данных изменений вероятнее всего могло служить снижение пула наиболее функционально активных тромбоцитов в системном кровотоке в результате стимулирующего воздействия на них цитотоксических соединений, концентрация которых повышена при ПЭ (Ящук А.Г. и др., 2017). Другой возможной причиной данных изменений могли служить нарушения в рецепторном аппарате, системе сигнальных путей тромбоцитов, обеспечивающих нормальное содержание цАМФ, цГМФ и простагландинов внутри клетки (Васильев С.А. и др., 2017; Бакунович А.В. и др., 2018). Достоверное снижение агрегации с коллагеном (сильным индуктором агрегации) в группе с ПЭ, возможно, указывает на более тяжёлые изменения в тромбоцитарном звене у женщин с данной патологией.

При изучении параметра, отражающего гранулоцитарность тромбоцитов (MPC), было выявлено его увеличение у женщин с ПЭ, независимо от наличия ХАГ, по сравнению с женщинами группы контроля и ХАГ ($p < 0,05$ во всех случаях) (таблица № 1), что в совокупности с данными, свидетельствующими о снижении индуцированной секреции АТФ, может указывать на нарушение процессов дегрануляции тромбоцитов при их активации. Дополнительно, при сравнении уровней данного показателя в подгруппах с умеренной (25,8 (24,9-26,8) г/дл) и тяжёлой ПЭ (27,45 (25,1-28,2) г/дл) было выявлено его увеличение при тяжёлой ПЭ ($p = 0,007$).

При исследовании уровней других маркёров активации тромбоцитов – 4 тромбоцитарного фактора и бета-тромбоглобулина установлено снижение концентрации последнего при ХАГ с присоединившейся ПЭ (141,3 (113,3-161,5) нг/мл) по сравнению с контролем (110,7 (103,3-126,0) нг/мл), ПЭ (113,5 (97,6-136,4) нг/мл) и ХАГ (112,8 (92,4-124,4) нг/мл) ($p < 0,05$ во всех случаях). Уровень 4 тромбоцитарного фактора в исследуемых группах не изменялся. Известно, что данные факторы содержатся в альфа-гранулах тромбоцитов и

секретируются в плазму крови в эквимольных концентрациях при активации тромбоцитов (Долгов В.В. и др., 2005). В связи с этим логично было ожидать повышение уровня и 4 тромбоцитарного фактора у женщин с ПЭ на фоне ХАГ. Однако, данного увеличения выявлено не было, что, вероятно, обусловлено способностью 4 тромбоцитарного фактора быстро связываться с молекулами гликозамингликанов и как следствием быстрой элиминацией из циркулирующего кровотока. В дополнение к предложенной нами гипотезе касательно нарушения процессов опорожнения гранул тромбоцитов при ПЭ, основанной на достоверном снижении уровня индуцированной секреции АТФ на фоне увеличения гранулоцитарности тромбоцитов, выявленное повышение уровня бета-тромбоглобулина в группе с ХАГ с присоединившейся ПЭ, возможно, связано с различными механизмами индуцированной и спонтанной секреции веществ из альфа- и плотных гранул тромбоцитов.

Полученные в ходе исследования показатели тромбоцитарного звена гемостаза данные продемонстрировали свою диагностическую и дифференциально-диагностическую значимость. При проведении дискриминантного анализа был разработан новый дополнительный способ диагностики ПЭ, основанный на совокупном определении уровня средней сухой массы тромбоцитов и среднего артериального давления. Полученные данные о значениях средней сухой массы тромбоцитов (МРМ) и уровня среднего артериального давления вводят в формулу для расчёта диагностического индекса «Y». Формула представлена в следующем виде:

$$Y = -32,0683 - (-0,3259 \times X1) - (0,5853 \times X2)$$

где, -32,0683 – constanta, X1 – уровень среднего артериального давления в мм рт. ст., X2 – уровень средней сухой массы тромбоцитов в пикограммах. При значении «Y» > 0 диагностируют преэклампсию. Точность данного способа составила – 91,3%, чувствительность – 87,5%, специфичность – 94,6%. По заявляемому способу получен патент на изобретение «Способ диагностики преэклампсии» №2721688 от 21.05.2020 года.

Полученные различия в показателях морфофункциональных особенностей тромбоцитов у беременных с различными формами гипертензивных расстройств позволили также провести ROC-анализ полученных данных с целью выявления дополнительных дифференциально-диагностических критериев степени тяжести ПЭ и наличия ПЭ у женщин с ХАГ. В качестве дифференциально-диагностического критерия тяжёлой и умеренной ПЭ наибольшую значимость представлял показатель, характеризующий среднюю концентрацию компонентов тромбоцитов (МРС), пороговое значение которого составило 26,4 г/дл. При значении данного показателя более 26,4 г/дл с чувствительностью 71,4%, специфичностью – 70,0% и точностью – 70,7% можно диагностировать тяжёлую ПЭ, при менее или равно 26,4 г/дл – умеренную ПЭ.

При дифференциальной диагностике таких нозологических форм артериальной гипертензии как ХАГ и ХАГ с присоединившейся ПЭ наибольшую значимость продемонстрировали следующие показатели: MPV, MPM, PDW, MPC, LP, %LP, бета-тромбоглобулин и уровень агрегационной

активности тромбоцитов при индукции адреналином в концентрации 2,5 мкг/мл. При значениях MPV более 10,1 фл (чувствительность 62,5%, специфичность 75,4%, точность 69,0%); MPM более 2,34 пг (чувствительность 69,6%, специфичность 74,1%, точность 71,9%); PDW более 60,3% (чувствительность 69,6%, специфичность 72,2%, точность 70,9%); MPC более 26,4 г/дл (чувствительность 65,2%, специфичность 64,8%, точность 65,0%); LP более $9,9 \times 10^9$ /л (чувствительность 73,9%, специфичность 66,7%, точность 70,3%); %LP более 4,5% (чувствительность 69,6%, специфичность 66,7%, точностью 68,2%); максимальной степени агрегации индуцированной адреналином в концентрации 2,5 мкг/мл менее или равно 65,3% (чувствительность 61,5%, специфичность 81,1%, точность 71,3%); уровня бета-тромбоглобулина более 122,3 нг/мл (чувствительность 70,6%, специфичность 66,7%, точность 68,7%) диагностируют присоединение ПЭ к ХАГ. Таким образом, исследование морфофункциональных и структурных показателей тромбоцитов продемонстрировало свою высокую значимость в вопросах диагностики ПЭ, определения её степени тяжести и диагностики присоединившейся ПЭ у женщин с ХАГ III триместре беременности.

В рамках данной работы было проведено исследование системы свёртывания крови стандартными клоттинговыми тестами. При сравнительном анализе гемостазиограмм выявлено удлинение ВСК у женщин с ПЭ (7 (6,25-9) мин) и с ХАГ с присоединившейся ПЭ (7,15 (6-9) мин) по сравнению с контролем и ХАГ, где значения данного показателя составили 7 (6-7) мин в обеих группах ($p < 0,05$ во всех случаях). При ПЭ, развившейся на фоне ХАГ, АЧТВ было удлинено (33,5 (30,85-36) с) по сравнению с контролем (30,9 (28,7-34,2) с) и ХАГ (31,8 (29,1-33,2) с) ($p < 0,05$ во всех случаях). Значения МНО были достоверно ниже при ПЭ (0,89 (0,855-0,91)), чем в группе контроля (0,935 (0,9-0,97)) ($p = 0,000$). ТВ у женщин с ПЭ (15,75 (13,85-17) с) было удлинено, а с ХАГ укорочено (13,7 (12,7-15,4) с) по сравнению с контролем (15 (13,5-16) с) ($p < 0,05$ в обоих случаях). При ХАГ уровень фибриногена (5,455 (4,7-6,295) г/л) был достоверно выше, чем в группе контроля (4,92 (4,39-5,73) г/л) и ПЭ (4,52 (3,88-5,5) г/л) ($p < 0,05$ в обоих случаях). Дополнительно установлено, что при тяжёлой ПЭ уровень фибриногена был достоверно ниже (4,28 (3,6-5,13) г/л), чем в группе контроля ($p = 0,004$). Показатели гематокрита и уровня фибринолитической активности, определяемого методом измерения спонтанного эуглобулинового лизиса, у женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза не отличались от аналогичных показателей контрольной группы.

Исследование свёртывающей системы крови при помощи стандартных клоттинговых тестов у женщин с различными формами АГ позволило установить ряд разнонаправленных изменений в плазменно-коагуляционном звене гемостаза. У женщин с ХАГ выявленные изменения свидетельствовали о сохранении коагуляционного потенциала крови, в то время как для ПЭ, особенно при её тяжёлой форме и в сочетании с ХАГ было характерно снижение активности плазменно-коагуляционного звена гемостаза, что ранее было также отмечено и в других работах, посвящённых гемокоагуляционным

изменениям у женщин с ПЭ различной степени тяжести (Кузник Б.И. и др., 2018; Столяров Г.С. и др., 2018; Han L. et al., 2014).

В настоящее время широкое распространение получили интегральные методы оценки состояния свёртывающей системы крови одним из которых является тромбоэластография. Данный метод позволяет использовать в качестве исследуемого материала цельную кровь, что позволяет учитывать вклад форменных элементов крови в процессах гемокоагуляции и как следствие иметь более широкое представление о процессах происходящих “in vivo”.

Анализ показателей тромбоэластограмм, отражающих кинетику образования и растворения сгустка, продемонстрировал снижение коагуляционных свойств крови у женщин всех групп с АГ, о чём свидетельствовало пролонгирование хронометрических показателей (времени реакции R, достижения фиксированного уровня прочности сгустка K и достижения максимальной амплитуды TMA) и уменьшение значений угла α по сравнению с аналогичными показателями в группе контроля ($p < 0,05$ во всех случаях). Для ПЭ значения времени реакции R, достижения фиксированного уровня прочности сгустка K и достижения максимальной амплитуды TMA и угла α составили 9,8 (7,4-13,7) мин, 2,6 (1,6-4,0) мин, 27,6 (20,1-34,9) мин и 58,2 (48,0-69,0) ° соответственно; для ХАГ 6,15 (4,75-9,5) мин, 1,4 (1,2-2,5) мин, 22,6 (18,9-30,2) и 69,6 (60,3-73,5) ° соответственно; для ПЭ на фоне ХАГ 10,6 (8,1-12,2) мин, 2,3 (1,3-3,8) мин, 32,2 (22,3-35,4) мин и 58,3 (51,4-70,7) ° соответственно; в контрольной группе 4,5 (3,8-5,8) мин, 1,2 (1,1-1,4) мин, 65,2 (60,8-69,3) мин и 73,1 (70,2-74,7) ° соответственно. Дополнительно было установлено, что при ХАГ изменения данных параметров были менее выражены, чем при ПЭ и ПЭ, развившейся на фоне ХАГ ($p < 0,05$ во всех случаях). У женщин с ПЭ значения коагуляционного индекса CI были достоверно ниже 2,0 (0,8-2,9), чем у нормотензивных женщин 2,9 (2,0-3,6) ($p = 0,003$). Параметры, отражающие физические свойства образовавшегося сгустка (уровень максимальной амплитуды MA, эластичность E и прочность сгустка G) и лизиса сгустка Ly30, значимо не различались между сравниваемыми группами.

Таким образом, выявленные изменения в показателях тромбоэластограмм позволили выявить снижение свёртывающей активности крови у женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза, наиболее выраженные изменения были отмечены при ПЭ и ПЭ, развившейся на фоне ХАГ. В свою очередь, физические свойства сформированного сгустка и уровень фибринолиза по данным тромбоэластографии оставались неизменными. Полученные нами данные изменений тромбоэластограмм у женщин с ПЭ согласуются с результатами других работ, указывающих на схожие изменения показателей тромбоэластограмм при данном осложнении беременности (Столяров Г.С. и др., 2018; Jia J. et al., 2016).

При изучении фибринолитической системы крови нами дополнительно были исследованы концентрации тканевого активатора плазминогена (t-PA), ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) и их соотношения (t-PA/PAI-1). Сравнительный анализ полученных данных выявил повышение

уровня t-PA и соотношения t-PA/PAI-1 у женщин с ПЭ (10,3 (6,3-18,0) нг/мл, и 0,09 (0,07-0,17) соответственно) и с ХАГ с присоединившейся ПЭ (8,1 (4,8-12,0) нг/мл и 0,09 (0,06-0,14) соответственно) нг/мл соответственно) по сравнению с женщинами контрольной группы (3,8 (3,2-6,8) нг/мл и 0,05 (0,03-0,07) соответственно) и с ХАГ (4,0 (3,5-5,3) нг/мл и 0,05 (0,04-0,07) соответственно) ($p < 0,05$ во всех случаях). Уровень PAI-1 в группе с ПЭ (106,2 (89,9-123,7) нг/мл) и с ПЭ на фоне ХАГ (107,5 (83,5-113,4) нг/мл) был выше, чем в группе контроля (91,8 (78,2-94,4) нг/мл). Проведённое исследование маркёров активации фибринолитической системы свидетельствует об её активации при ПЭ, независимо от наличия ХАГ, что не противоречит ранее полученным результатам касательно увеличения данных маркёров при ПЭ (Ekmekci O.V. et al., 2015; Udenze I.C. et al., 2017; Haire G. et al., 2019).

Полученные различия в уровнях маркёров активации фибринолиза послужили основанием проведения ROC-анализа в ходе которого было установлено, что при значении уровня тканевого активатора плазминогена в плазме крови более 5,0 нг/мл у женщин с ХАГ с чувствительностью 70,6%, специфичностью 72,2% и точностью 71,4% позволяет диагностировать присоединение ПЭ. При значении соотношения уровней тканевого активатора плазминогена к уровню ингибитора активатора плазминогена 1 типа более 0,065 с чувствительностью 70,6%, специфичностью 72,2% и точностью 71,4% диагностируют присоединение ПЭ у женщин с ХАГ, менее или равно 0,065 – изолированную ХАГ.

Таким образом, результаты, полученные в ходе комплексного исследования гемостаза у женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза в III триместре беременности позволили установить ряд особенностей состояния тромбоцитарного, коагуляционного и фибринолитического звеньев свёртывающей системы крови в зависимости от нозологической формы АГ. Для ПЭ и ПЭ, развившейся на фоне ХАГ, по сравнению с контролем характерны морфометрические изменения тромбоцитов, снижение функциональной активности тромбоцитов, коагуляционного потенциала крови по данным тромбоэластографии и активация фибринолитического звена гемостаза. При ХАГ по сравнению с группой контроля отмечается только снижение коагуляционных свойств крови по данным тромбоэластографии. При этом выявленные изменения менее выражены, чем при ПЭ и ПЭ, развившейся на фоне ХАГ. Присоединение ПЭ к ранее существовавшей ХАГ по сравнению с группой с ХАГ характеризуется усугублением относительной гипокоагуляции, о чём свидетельствует снижение функциональной активности тромбоцитов, пролонгирование хронометрических параметров и уменьшение угла альфа по данным тромбоэластографии, а также увеличение морфометрических показателей тромбоцитов, концентрации тканевого активатора плазминогена и его соотношения к ингибитору активатора плазминогена 1 типа. Выявленные изменения в лабораторных показателях продемонстрировали свою высокую диагностическую и дифференциально-диагностическую ценность в диагностике различных форм артериальной гипертензии у беременных. Доступность и малозатратность

исследований данных параметров позволяет рекомендовать их в качестве дополнительных критериев диагностики ПЭ разной степени тяжести, в том числе у женщин с ХАГ.

ВЫВОДЫ

1. Развитие преэклампсии и её присоединение к хронической артериальной гипертензии, повышает риск преждевременного родоразрешения (ОШ 41,76 и 20,13 соответственно); перинатальной патологии (ОШ 14,22 и 8,43), в том числе асфиксии при родах (ОШ 5,97 и 24,17); перинатальных гипоксических поражений центральной нервной системы (ОШ 17,35 и 31,14); инфекционных осложнений (ОШ 15,92 и 6,76) и дыхательных нарушений, характерных для перинатального периода (ОШ 22,19 и 22,01).
2. У женщин с преэклампсией и с хронической артериальной гипертензией с присоединившейся преэклампсией в III триместре беременности повышается средний объём, степень анизоцитоза, средняя сухая масса, гранулоцитарность тромбоцитов, увеличивается количество их больших форм и процентной доли от общего количества циркулирующих тромбоцитов по сравнению с нормотензивными женщинами. При преэклампсии снижается, а при хронической артериальной гипертензии – повышается концентрация тромбоцитов.
3. У беременных с преэклампсией, в том числе у женщин с хронической артериальной гипертензией, в III триместре беременности снижается индуцированная АДФ секреция тромбоцитами АТФ и агрегация тромбоцитов при использовании в качестве индукторов АДФ в концентрации 2,5 мкг/мл и адреналина в концентрациях 1,25 и 2,5 мкг/мл по сравнению с нормотензивными женщинами; дополнительно при преэклампсии – снижается индуцированная агрегация тромбоцитов с 1,25 мкг/мл АДФ и коллагеном в концентрации 20 мг/мл. При присоединении преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией снижается индуцированная адреналином в концентрации 2,5 мкг/мл агрегация тромбоцитов по сравнению с группой женщин с изолированной хронической артериальной гипертензией.
4. У женщин с хронической артериальной гипертензией с присоединившейся преэклампсией в III триместре беременности повышается уровень бета-тромбоглобулина по сравнению с группой контроля, преэклампсией и хронической артериальной гипертензией.
5. При преэклампсии, в том числе у женщин с хронической артериальной гипертензией, в III триместре беременности повышаются уровни тканевого активатора плазминогена (t-РА), ингибитора активатора плазминогена 1 типа (РАI-1) и показателя соотношения уровня тканевого активатора плазминогена к уровню ингибитора активатора плазминогена 1 типа (t-РА / РАI-1) по сравнению с беременными без артериальной гипертензии. При присоединении преэклампсии к хронической артериальной гипертензии увеличивается уровень t-РА и соотношение t-РА/РАI-1 по сравнению с группой с хронической артериальной гипертензией.

6. У женщин с преэклампсией, независимо от степени тяжести, в III триместре беременности удлиняется время свёртывания крови и тромбиновое время, уменьшается международное нормализованное отношение; дополнительно при тяжёлой преэклампсии снижается уровень фибриногена по сравнению с женщинами без гипертензивных расстройств. У женщин с хронической артериальной гипертензией с присоединившейся преэклампсией пролонгируется время свёртывания крови и активированное частичное тромбопластиновое время; при изолированной хронической артериальной гипертензии – увеличивается уровень фибриногена плазмы и укорачивается тромбиновое время по сравнению с группой контроля.
7. При всех видах гипертензивных расстройств в III триместре беременности в цельной крови по данным тромбоэластографии, удлиняется время реакции R, достижения фиксированного уровня прочности сгустка K, достижения максимальной амплитуды TMA и уменьшается угол α по сравнению с нормотензивными беременными женщинами; наиболее выраженные изменения отмечены при преэклампсии и при хронической артериальной гипертензии с присоединившейся преэклампсией.
8. Определение значений средней сухой массы тромбоцитов в совокупности с уровнем среднего артериального давления позволяют диагностировать преэклампсию с точностью – 91,3%, чувствительностью – 87,5% и специфичностью – 94,6%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для уточнения диагноза преэклампсия рекомендуется определение уровней средней сухой массы тромбоцитов и среднего артериального давления для дальнейшего вычисления диагностического индекса “Y” по формуле $Y = -32,0683 - (-0,3259 \times X1) - (0,5853 \times X2)$, где: -32,0683 – constanta; X1 – уровень среднего артериального давления, мм рт. ст.; X2 – уровень средней сухой массы тромбоцитов в периферической венозной крови, пикограмм. При значении “Y” более 0 диагностируют преэклампсию. Данный способ позволяет с точностью – 91,3%, чувствительностью 87,5% и специфичностью 94,6% диагностировать преэклампсию в III триместре беременности.
2. В качестве дополнительного дифференциально-диагностического критерия умеренной и тяжёлой преэклампсии рекомендуется измерение уровня средней концентрации компонентов тромбоцитов (при значении более 26,4 г/дл диагностируют тяжёлую преэклампсию).
3. Для диагностики присоединившейся преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией дополнительно рекомендуется исследование:
 - средней сухой массы тромбоцитов (при значении более 2,43 пг диагностируют присоединение преэклампсии);
 - процентного содержания больших форм тромбоцитов в периферической крови (при значении более 4,5% диагностируют присоединение преэклампсии);

- средней концентрации компонентов тромбоцитов (при значении более 26,4 г/дл диагностируют присоединение преэклампсии);
- степени их анизоцитоза тромбоцитов по объёму (при значении более 60,3% диагностируют присоединение преэклампсии);
- среднего объёма тромбоцитов (при значении более 10,1 фл диагностируют присоединение преэклампсии);
- концентрации больших форм тромбоцитов (при значении более $9,9 \times 10^9$ /л диагностируют присоединение преэклампсии);
- значения максимальной степени индуцированной агрегации тромбоцитов с адреналином в концентрации 2,5 мкг/мл (при значении менее или равно 65,3% диагностируют присоединение преэклампсии);
- уровня бета-тромбоглобулина тромбоцитов (при значении более 122,3 нг/мл диагностируют присоединение преэклампсии);
- тканевого активатора плазминогена в плазме крови (при значении более 5,0 нг/мл диагностируют присоединение преэклампсии);
- соотношения значений уровня тканевого активатора плазминогена к уровню ингибитора активатора плазминогена 1 типа (при значении более 0,065 диагностируют присоединение преэклампсии).

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Публикации в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК

Минобрнауки РФ для публикации научных результатов диссертаций

1. Панова, И. А. Клиническое значение изменений морфометрических показателей тромбоцитов у женщин с гипертензивными расстройствами в III триместре беременности / И. А. Панова, Г. Н. Кузьменко, **Р. И. Садов**, Л. А. Сытова, С. Б. Назаров // Российский вестник акушера-гинеколога. – Т. 20, № 1. – С. 16–21.
2. **Садов, Р. И.** Изменения показателей тромбоэластографии и функции тромбоцитов у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств в III триместре беременности / **Р. И. Садов** [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т. 65, № 5. – С. 281–288.
3. Пат. 2721688 Российская Федерация, МПК G01N 33/50. Способ диагностики преэклампсии / Кузьменко Г. Н., Панова И. А., Назаров С. Б., **Садов Р. И.**, Малышкина А. И., Сытова Л. А., Салахова Л. М.; заявитель и патентообладатель федеральное государственное бюджетное учреждение "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ru). 2019137567; заяв. 2019.11.22; опубл. 2020.05.21; Бюл. № 15. Электрон. опт. диск (CD-ROM).

Публикации в журналах, сборниках, материалах конференций, тезисы докладов

1. **Садов, Р. И.** Количественная и морфометрическая характеристика тромбоцитов у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств / **Р. И. Садов**, И. А. Панова, С. Б. Назаров // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: материалы IV Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием / под ред. И. К. Томиловой [и др.]. – Иваново: ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, 2018. – С. 503–507.
2. **Садов, Р. И.** Изменения параметров гемостазиограмм у женщин с умеренной и тяжелой преэклампсией в III триместре беременности / **Р. И. Садов**, И. А. Панова, Г. Н.

- Кузьменко, С. Б. Назаров. // XIV Международный конгресс по репродуктивной медицине: материалы / под ред. Г. Т. Сухих, Л. В. Адамян. – М., 2020. – С. 56–57.
3. **Садов, Р. И.** Морфометрическая характеристика тромбоцитов и параметров гемостазиограммы у женщин с хронической артериальной гипертензией в III триместре беременности / **Р. И. Садов**, И. А. Панова, С. Б. Назаров, Г. Н. Кузьменко // Молодежь – практическому здравоохранению: материалы XIII Всероссийской с международным участием научной конференции студентов и молодых ученых / под ред. И. К. Томиловой [и др.]. – Иваново, 2019. – С. 34–38.
 4. **Садов, Р. И.** Количественные и качественные изменения тромбоцитарных параметров у женщин с преэклампсией и хронической артериальной гипертензией в III триместре беременности / **Р. И. Садов**, Л. А. Сытова // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: материалы V Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием / под ред. И. К. Томиловой И. К. Томиловой [и др.]. – Иваново: ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, 2019. – С. 186–188.
 5. **Садов, Р. И.** Изменения в тромбоцитарном звене гемостаза у беременных с преэклампсией различной степени тяжести в III триместре беременности / **Р. И. Садов**, И. А. Панова, С. Б. Назаров, Г. Н. Кузьменко // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: материалы VI Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием / под ред. И. К. Томиловой И. К. Томиловой [и др.]. – Иваново: ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, 2020. – С. 152–154.
 6. **Садов, Р. И.** Морфофункциональная характеристика тромбоцитов у женщин в III триместре физиологически протекающей беременности / **Р. И. Садов**, М. М. Клычева // Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки: материалы XV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)» под ред. Н. Х. Олимзода. – Душанбе: ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», 2020. – С. 212.
 7. **Садов, Р. И.** Изменения уровней компонентов фибринолитической системы крови у женщин с различными формами артериальной гипертензии в III триместре беременности / **Р. И. Садов**, И. А. Панова, С. Б. Назаров, Г. Н. Кузьменко, М. М. Клычева // Мать и Дитя: сборник тезисов XIII регионального научно-образовательного форума и материалы Пленума Правления Российского общества акушеров-гинекологов / под ред. Г. Т. Сухих, В. Н. Серова. – М., 2020. – С. 72–73.
 8. **Садов, Р. И.** Изменения уровней маркёров активации тромбоцитов у женщин с различными формами артериальной гипертензии в III триместре беременности / **Р. И. Садов**, И. А. Панова, С. Б. Назаров, Г. Н. Кузьменко, И. Г. Попова // Мать и Дитя: сборник тезисов XIII регионального научно-образовательного форума и материалы Пленума Правления Российского общества акушеров-гинекологов / под ред. Г. Т. Сухих, В. Н. Серова. – М., 2020. – С. 73–74.
 9. **Садов, Р. И.** Особенности течения беременностей и их исходов у женщин с различными формами гипертензивных расстройств / **Р. И. Садов**, И. А. Панова, С. Б. Назаров // Сборник научных статей по итогам работы межвузовского научного конгресса высшая школа: научные исследования. – Москва: Издательство Инфинити, 2020. – С. 64–68.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ВСК – время свёртывания крови
МНО – международное нормализованное отношение
ПЭ – преэклампсия
ТВ – тромбиновое время
ХАГ – хроническая артериальная гипертензия
В-TG – бета-тромбоглобулин
LP – большие тромбоциты
MPC – средняя концентрация компонентов тромбоцитов
MPM – средняя сухая масса тромбоцитов
MPV – средний объём тромбоцитов
PAI-1 – ингибитор тканевого активатора плазминогена 1 типа
PDW – ширина распределения тромбоцитов по объёму
PF-4 – 4 тромбоцитарный фактор
PLT – тромбоциты
t-PA – тканевой активатор плазминогена