

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Ивановский научно-исследовательский институт
материнства и детства имени В.Н. Городкова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, доцент
ПАНОВА Ирина Александровна
доктор медицинских наук, профессор
НАЗАРОВ Сергей Борисович

Иваново – 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Актуальность проблемы артериальной гипертензии при беременности.....	11
1.2. Изменения в сердечно-сосудистой системе и системе гемостаза при физиологически протекающей беременности	13
1.3. Изменения в системе гемостаза у беременных женщин с гипертензивными расстройствами.....	28
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	38
2.1. Организация и объём исследований	38
2.2. Лабораторные методы исследования.....	39
2.3. Статистическая обработка полученных результатов.....	44
Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН	46
3.1. Характеристика возрастного состава, социального статуса, перенесенных заболеваний, экстрагенитальной патологии и акушерско-гинекологического анамнеза обследованных женщин.....	46
3.2. Особенности течения и исходов настоящей беременности у обследованных женщин.....	56
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ И ИХ ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ	82
4.1. Особенности количественно-морфометрических показателей тромбоцитов у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств.....	82

4.2. Диагностическая и дифференциально-диагностическая значимость исследования морфометрических показателей тромбоцитов у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств.....	93
4.3. Показатели агрегационной активности и секреции тромбоцитами АТФ у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств.....	99
4.4. Дифференциально-диагностическая значимость исследования показателей агрегации тромбоцитов у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств	109
4.5. Особенности плазменно-коагуляционного звена гемостаза у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств.....	110
4.6. Показатели тромбоэластограмм у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств.....	120
4.7. Уровни маркёров активации тромбоцитов и факторов фибринолиза в плазме крови у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств	133
4.8. Дифференциально-диагностическая значимость исследования уровня маркёров активации тромбоцитов и факторов фибринолиза у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств.....	141
Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	144
ВЫВОДЫ	163
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	166
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	168
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	169

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день гипертензивные расстройства при беременности остаются важной медико-социальной проблемой. Во всём мире повышенное артериальное давление осложняет до 16% всех беременностей [47, 157, 164, 188, 220, 238, 293], при этом, частота наиболее грозных и распространённых её форм – преэклампсии и хронической артериальной гипертензии достигает 8% [187, 228, 231, 234, 276, 277, 288] и 5% [156, 223] соответственно. Согласно данным Всемирной Организации здравоохранения гипертензивные расстройства входят в первую тройку причин материнской смертности [309]. Немаловажным является установленный многочисленными исследованиями факт, что преэклампсия может приводить к тяжелой заболеваемости матерей после родоразрешения [57, 114, 239, 276, 289, 306] и тяжелым последствиям в формировании здоровья их детей [101,109].

Несмотря на большое количество научных трудов, посвящённых вопросам преэклампсии, многие этиопатогенетические механизмы развития данного состояния остаются невыясненными. Однако, на сегодняшний день всё же удалось установить, что одним из центральных звеньев патогенеза данного осложнения является эндотелиальная дисфункция [84, 196], которая также обнаруживается и при хронической артериальной гипертензии, о чём свидетельствуют научные исследования в области кардиологии [28, 226]. Эндотелий, являясь неотъемлемой частью сердечно-сосудистой системы и системы гемостаза, во многом определяет тромборезистентность сосудистой стенки ввиду его вовлечённости в большое количество гемостатических реакций, где он выступает в роли плацдарма и источника различных соединений, участвующих в процессах свёртывания крови [35, 217].

Степень разработанности темы

Известно, что физиологически протекающая беременность сопровождается увеличением коагуляционного потенциала крови [30, 83, 172, 321]. В свою

очередь, несмотря на пристальное внимание учёных в вопросах изучения системы гемостаза при преэклампсии, нет единого мнения о направленности этих изменений. Ряд исследователей отмечает усиление свёртывающей активности крови [307, 324], другие напротив – говорят о снижении [79, 120, 163, 175], что указывает на недостаточную разработанность данной проблемы. На сегодняшний день неосвещёнными остаются вопросы касательно изменений в системе свёртывания крови у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией и преэклампсией, развившейся на фоне ранее существовавшего гипертензивного расстройства.

В научных трудах последних лет всё чаще указывается на недостатки основных диагностических критериев преэклампсии – уровней артериального давления и протеинурии [85], что указывает на необходимость поиска новых диагностических и дифференциально-диагностических критериев гипертензивных расстройств. В свою очередь, доступность современных и высокотехнологичных анализаторов и методов оценки системы гемостаза указывает на целесообразность изучения компонентов системы свёртывания крови у женщин с артериальной гипертензией различного генеза для решения поставленных задач.

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:

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, анизоцитоза, 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 тромбэластографии) 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 результатов исследования

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 2 721 688 Российская Федерация, МПК G01N 33/50).

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

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 тромбэластографии 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.

Степень достоверности полученных результатов

Степень достоверности полученных результатов и выводов подтверждается достаточным объемом клинических наблюдений и использованием современных методов статистической обработки данных.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Автором осуществлен отбор пациенток в группы, их обследование с последующим наблюдением за течением беременности, родов, послеродового периода и состоянием новорожденных с оформлением разработанных индивидуальных клинических карт наблюдения. Лично автором проведён анализ медицинской документации (индивидуальных карт беременных и родильниц, историй родов и историй развития новорожденного). 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. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 15 рисунками.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Актуальность проблемы артериальной гипертензии при беременности

На сегодняшний день АГ при беременности остается значимой медико-социальной проблемой, привлекающая внимание врачей и учёных во всем мире. В мировой статистике повышенное артериальное давление во время беременности встречается с частотой 5-16% [47, 157, 164, 188, 220, 238, 293]. В Российской Федерации данный показатель колеблется в пределах от 5% до 30% [6, 7, 39, 47, 77, 101]. Согласно данным мировой статистики ПЭ осложняет от 2% до 8% всех беременностей [187, 228, 231, 234, 277, 288], ХАГ - от 1% до 5% [156, 223]. Частота присоединения ПЭ к уже имеющейся ХАГ по мнению ряда авторов составляет 26-78% и зависит от степени и стадии имеющегося гипертензивного расстройства [1, 63, 89, 306]. Актуальность изучения различных форм АГ при беременности продиктована не только высокой частотой встречаемости, но и осложнениями к которым они способны приводить. Со стороны матери АГ ассоциируется с высоким риском развития острых нарушений мозгового кровообращения, нарушением зрения, отёком лёгких, судорожным и ДВС синдромами, послеродовым кровотечением, тромбоэмболическими осложнениями, полиорганной недостаточностью, преждевременной отслойкой плаценты [5, 7, 140, 143, 191, 194, 294].

Приводя к таким серьёзным осложнениям беременности, АГ занимает одно из ведущих мест в структуре материнской смертности как в России [39, 87, 118], так и во всем мире [167, 287, 293, 306]. Важно отметить, что материнские потери по причине АГ признаны Всемирной Организацией Здравоохранения как предотвратимые [309]. Это свидетельствует о возможности полноценного лечения и профилактики развития различных вариантов АГ, осложняющих беременность, и указывает на необходимость более глубокого изучения этио-патогенетических механизмов формирования данных осложнений. Однако, многие механизмы патогенеза непонятны либо не нашли своего отражения в общедоступных

лабораторных исследованиях, что может лежать в основе относительно высокой частоты встречаемости АГ при беременности.

Большой вклад гипертензивных расстройств отмечен и в формировании показателей перинатальной патологии. Установлено, что повышенное артериальное давление может приводить к плацентарной недостаточности, преждевременной отслойке плаценты, задержке внутриутробного развития плода [21, 125, 143, 130], что наряду с материнскими осложнениями приводит к повышению частоты досрочного родоразрешения и оказывает существенное влияние на уровень перинатальной заболеваемости и смертности [47, 260, 306].

Интерес к данной проблеме также продиктован последствиями для здоровья матери в будущем. Согласно результатам большого числа исследований в этой области доказана связь между перенесенной во время беременности АГ и риском формирования сердечно-сосудистой патологии в будущем [57, 114, 239, 276, 289, 306] – ведущей причины смертности во всем мире [25, 116].

На сегодняшний день в мировой медицине ведущим классификационным сборником является “Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем десятого пересмотра” (МКБ-Х). Согласно блоку О10 – О16 главы XV настоящего сборника гипертензивные нарушения при беременности представлены следующими нозологическими формами: существовавшая ранее артериальная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период (код по МКБ-Х - О10); существовавшая ранее гипертензия с присоединившейся протеинурией (код по МКБ-Х - О11); вызванная беременностью гипертензия без значительной протеинурии (код по МКБ-Х - О13); вызванная беременностью гипертензия со значительной протеинурией – преэклампсия средней тяжести и тяжелая (код по МКБ-Х - О14.0 и 14.1 соответственно); эклампсия (код по МКБ-Х - О15). В России и за рубежом широкое распространение в практическом здравоохранении получила также клиническая классификация гипертензивных расстройств включающая: преэклампсию умеренную и тяжелую (код по МКБ-Х О14.0 и 14.1 соответственно), эклампсию (соответствует коду О15 в МКБ-Х), преэклампсию на

фоне хронической артериальной гипертензии (соответствует коду O11 в МКБ-Х), гестационную артериальную гипертензию (соответствует коду O13 в МКБ-Х), хроническую артериальную гипертензию (соответствует коду O10 в МКБ-Х), гипертоническую болезнь (соответствует коду O10.0 в МКБ-Х) и вторичную артериальную гипертензию (соответствует кодам O10.1, O10.2, O10.3, O10.4 в МКБ-Х) [24].

Соблюдение вышеуказанных классификаций в практической врачебной деятельности в первую очередь необходимо для проведения верной верификации диагноза, что в последующем позволит выбрать верную тактику лечения. С научной точки зрения, сформированные в соответствии с текущими классификациями группы при исследованиях обеспечат международную сопоставимость полученных результатов и позволят объединить практические и теоретические аспекты в изучаемом вопросе.

Пристальное внимание к проблеме ПЭ, как одной из наиболее тяжелой формы АГ при беременности было продемонстрировано в клинических рекомендациях “Артериальная гипертензия у взрослых”, разработанных Российским кардиологическим обществом (2020 г.) [8] и “Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией”, разработанной рабочей группой по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии (2018 г.) [144], что подтверждает необходимость междисциплинарного подхода в решении вопроса выбора профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий у данного контингента женщин.

1.2. Изменения в сердечно-сосудистой системе и системе гемостаза при физиологически протекающей беременности

Беременность – физиологическое состояние женщины, характеризующиеся изменениями во многих чрезвычайно важных органах и системах организма [3]. Биологический смысл данных изменений – сохранение здоровья и жизни матери

на протяжении всего гестационного процесса, родов и послеродового периода, а также создания оптимальных условий для формирования и функционирования системы “мать-плацента-плод”. Важно понимать, что изменения, происходящие в организме женщины при нормально протекающей беременности носят адаптационный характер и при должном функционировании систем организма не приводят к патологическим состояниям. Так же необходимо осознавать, что некоторые количественные и качественные изменения показателей работы органов и систем у беременных могут не укладываться в референсные диапазоны, характерные для небеременных женщин, и не являются предикторами или признаками развившегося патологического состояния.

Беременность, являясь физиологическим состоянием, все же приводит к достаточно выраженным гемодинамическим изменениям в организме женщины. Это обусловлено тесной взаимосвязью сердечно-сосудистой системы с качественными и количественными изменениями в других органах и системах организма. К ним относятся: увеличение массы беременной матки, появление дополнительного маточно-плацентарного кровообращения, увеличение объёма циркулирующей крови, изменение эндокринного статуса, сдвиги в вегетативной нервной системе и др. [3, 37]. Перемены, происходящие в сердечно-сосудистой системе отмечаются на всех её уровнях: в сердце, кровеносных сосудах различного калибра и неотъемлемой её части – крови. Особенно выражены изменения в III триместре беременности. По мере увеличения гестационного срока происходит увеличение объёма матки, что приводит к повышению внутрибрюшного давления и высоты стояния купола диафрагмы. Эти изменения в свою очередь приводят к повороту сердца против часовой стрелки вокруг сагиттальной оси, в результате чего сердце занимает более горизонтальное положение. Повышенная гемодинамическая нагрузка, особенно в III триместре, способна приводить к транзиторной дилатации камер сердца без истинной гипертрофии. Появление маточно-плацентарного кровотока, физиологической гиперволемии и увеличение объёма левого желудочка приводит к возрастанию ударного объёма сердца и минутного объёма крови [2, 108].

Сосудистое русло также претерпевает ряд выраженных изменений. Показатели артериального давления зависят от ряда процессов. С одной стороны происходит повышение объёма циркулирующей крови и ударного объёма сердца, с другой – снижение общего периферического сопротивления сосудов, имеющих мышечную оболочку за счет воздействия на них эстрогенов, прогестерона и релаксина на фоне снижения гематокрита, вызванного физиологической гемодилюцией [2]. При нормально протекающей беременности в I и II триместре можно наблюдать некоторое снижение диастолического давления, которое в III триместре возвращается к исходному уровню [2]. Увеличивающиеся объём матки, объём циркулирующей крови и усиленная продукция гормонов, влияющих на тонус сосудистой стенки, на протяжении беременности влечёт за собой изменение гемодинамики и в венозном русле. Давление, оказываемое растущей маткой на нижнюю полую вену способствует повышению венозного давления в венах нижних конечностей и органах малого таза, что нередко приводит к возникновению или увеличению уже имеющегося варикозного расширения вен нижних конечностей, органов малого таза и наружных половых органов [2].

Физиологическая гиперволемиа при беременности – чрезвычайно важный процесс, направленный на поддержание оптимальной микроциркуляции, необходимой в первую очередь для доставки кислорода к плаценте и жизненно важным органам матери (мозгу, почкам, сердцу и лёгким). Увеличение общего объёма крови происходит за счет повышения объёма циркулирующей плазмы, особенно, на протяжении I и II триместра, достигая максимума к 34 неделе беременности, после чего интенсивность прироста снижается [2]. Прибавка объёма циркулирующей крови к моменту родов достигает 35-50% по сравнению с объёмом крови у небеременной женщины [12, 186].

С увеличением срока беременности происходит увеличение продукции форменных элементов крови, в первую очередь эритроцитов – наиболее многочисленной клеточной популяции, во многом определяющей реологические свойства крови [56, 92]. К концу беременности отмечается повышение их продукции до 25% по сравнению с исходным уровнем. Однако, прирост их

количества менее выражен по сравнению с прибавкой объёма плазмы. Возникающая тем самым диспропорция проявляется относительным снижением концентрации эритроцитов и гемоглобина [50]. Наибольшее снижение показателей гематокрита отмечается в III триместре беременности. Содержание лейкоцитов по мере прогрессирования гестационного срока увеличивается, что обусловлено усилением созревания и дифференцировки их клеток-предшественников, а концентрация тромбоцитов в периферической крови снижается по причине “гестационной гемодилюции” и их повышенной активации [227, 263].

Отдельного внимания заслуживает микроциркуляторное русло, тонус которого во многом зависит от состояния внутренней оболочки сосудов – эндотелия. Эндотелий, являясь самым большим активным эндокринным органом, непрерывно продуцирующим огромное количество биологически активных соединений, способен регулировать сосудистый тонус, реологические и гемостазиологические свойства крови [131]. В нём вырабатываются такие вазодилататоры как: оксид азота, простаглицлин, эндотелиальный фактор гиперполяризации, адреномедуллин, натрийуретический пептид С-типа и брадикинин. В эндотелии происходит продукция и вазоконстрикторов: тромбоксана (простаглицлин А2), ангиотензина II, простаглицлина H2 и изомеров эндотелинов. При физиологически протекающей беременности происходит изменение секреции эндотелием вазоактивных веществ [13, 26, 34, 45, 53, 131, 211]. Регуляция их синтеза и высвобождения из эндотелиоцитов сложна ввиду огромного количества механизмов отрицательной и положительной обратной связи, аутокринным, паракринным и эндокринным типом воздействия, большого количества рецепторов, реагирующих не только на присутствие в крови триггерных веществ, но и на объём и скорость движущегося потока крови [51]. В условиях нормально протекающего гестационного процесса отмечается постепенное увеличение уровня монооксида азота (NO) и простаглицлина (основных вазодилататоров), достигая максимума к середине III триместра с последующим снижением [15, 51]. Изменения происходят и в синтезе

вазоконстрикторов, в первую очередь тромбоксана и эндотелина-1. При неосложненной беременности продукция этих веществ так же усиливается, а пики концентраций приходятся на конец II – середину III триместра, без последующего снижения к моменту родов [51, 210]. Относительное смещение баланса в пользу вазоконстрикторных факторов к концу беременности, по всей видимости, является компенсаторным механизмом, биологический смысл которого – предотвращение избыточной кровопотери в родах.

Система гемостаза выполняет ряд важнейших функций, необходимых для обеспечения оптимальной жизнедеятельности организма: поддержание жидкого состояния крови в норме, свертывание крови при патологии и участие в процессах реканализации просвета сосудов. На морфологическом уровне система свёртывания крови представлена органами кроветворения, накопления и утилизации компонентов гемостаза (костный мозг, печень и селезенка), сосудистой стенкой, клетками крови, в первую очередь тромбоцитами и большим количеством плазменных компонентов (белки, пептиды и небелковые медиаторы гемостаза, цитокины, гормоны). Система гемокоагуляции функционально подразделяется на прокоагулянты, ингибиторы коагуляции и антикоагулянты, профибринолитики и ингибиторы фибринолитических реакций [35].

В условиях физиологически протекающей беременности система гемокоагуляции подвержена выраженным изменениям на всех ее структурно-функциональных уровнях организации. Гемостазиологический профиль женщин в условиях прогрессирования гестационного процесса характеризуется смещением коагуляционного потенциала крови в сторону гиперкоагуляции, которая затрагивает все три фазы плазменно-коагуляционного гемостаза [30, 83, 172, 321]. Основные задачи повышения свёртывающей способности крови – предотвращение кровотечения в момент инвазии ворсин хориона в децидуальную оболочку и спиральные артерии при формировании плаценты и недопущения патологической кровопотери в родах из зияющих сосудов плацентарного ложа, которые утратили способность к вазоконстрикции в результате ремоделирования спиральных артерий.

За последние десятилетия накоплен большой объём знаний о трансформации системы гемостаза при беременности. Установлено, что изменения начинаются с самых ранних сроков (момента инвазии синцитиотрофобласта в децидуально трансформированный эндометрий) и длятся на протяжении всего процесса гестации ввиду характерного для человека гемохориального типа строения плаценты [81, 283]. Данный вид плацентации характеризуется непосредственным контактом ворсин хориона с материнской кровью, лакунарным строением и замещением мышечно-эластических структур артерий фибриноидом [78]. Тесная связь материнских и плодовых структур приводит к активации сложных эндотелиально-гемостазиологических реакций со сложной регуляцией. Контактующий с материнской кровотоком трофобласт, подобно эндотелию, играет важную регуляторную роль в процессах тромбообразования. Для поддержания жидкого агрегантного состояния крови в межворсинчатом пространстве на поверхности ворсин экспрессируются антикоагулянты: гепарин, протеин С и Z [199]. При этом, в отличие от интактного эндотелия сосудов, на структурах трофобласта постоянно присутствует высокоактивный тканевой фактор, способный запускать каскад образования тромбина по внешнему пути свертывания крови за счет активации VII плазменного фактора. В свою очередь высокая активность тканевого фактора нивелируется продукцией его главного антагониста – ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), что способствует поддержанию жидкого состояния крови [71, 199]. Вышеперечисленные изменения в системе гемостаза являются лишь малой частью всех преобразований, происходящих на уровне трофобласта, хориона и плаценты [153]. Тем не менее именно контакт материнской крови с поверхностью ворсин, является триггером изменений в системе гемостаза в материнском организме [283].

Важно отметить, что процессы nidации плодного яйца и развитие хориона во многом зависят от функционирования системы свёртывания крови в материнском организме [9, 146]. Многочисленными исследованиями последних лет доказана тесная причинно-следственная связь между тромбофилическими

состояниями матери и нарушением процессов созревания и роста плаценты. На патоморфологическом уровне негативное влияние повышенной свёртываемости крови может реализоваться в виде отложения фибрина в перивиллёзном пространстве, отслойки хориона или плаценты, образования ретроплацентарных или ретрохориальных гематом, «инфарктов» тканей плаценты и субхориальных тромбозов [76, 123].

На клиническом уровне, нарушения в системе гемокоагуляции у матери являются одной из ведущих причин привычной потери беременности, отслойки хориона и плаценты, неудачных попыток переноса эмбриона в рамках программ вспомогательных репродуктивных технологий, развития преэклампсии, преждевременных родов, задержки роста плода или его антенатальной гибели и других серьёзных осложнений беременности [22, 76, 91, 147, 158, 159, 206, 214, 257, 292, 295, 318].

Таким образом, физиологические изменения в системе гемостаза при беременности во многом зависят от изначального (до беременности) состояния коагуляционного потенциала крови, который обуславливает нормальную nidацию плодного яйца, рост и развитие фетоплацентарного комплекса. Адекватное же развитие трофобласта в свою очередь является триггером физиологических изменений в свёртывающей системе крови у матери.

Многочисленными исследованиями установлено, что нормально протекающая беременность характеризуется прогрессирующей по срокам гестации активацией свертывающей системы крови [41, 82, 83, 141, 240, 321]. Смещение коагуляционного потенциала в сторону гиперкоагуляции обеспечивается увеличением концентрации и активности прокоагулянтов в сочетании с относительным снижением активности естественных антикоагулянтов и фибринолитических реакций. Усиление коагуляционного потенциала обеспечивается путём повышения активности и концентрации некоторых плазменных факторов (VII, VIII, IX, X и XII), которые при физиологической беременности увеличиваются на 20-150% [36, 71, 72, 83, 152, 222, 240, 305, 311], а так же за счёт повышения уровня фактора Виллебранда в

1,5-4 раза [83, 94, 183, 243, 282, 311] и концентрации фибриногена 1,5-2 раза [152, 193, 205, 264, 305, 311, 321]. Концентрации других плазменных факторов (II, V, XI и XIII) практически не претерпевают изменений и находятся в пределах референсных значений, характерных для небеременных женщин [36, 71, 152, 240, 311].

К общепринятым факторам естественной антикоагулянтной защиты принято относить первичные (постоянно циркулирующие в плазме или находящиеся в пулах хранения) и вторичные (образующиеся в процессе свертывания крови и фибринолиза) антикоагулянты [35, 46, 132]. Первичные антикоагулянты представлены большим спектром химических соединений, синтезируемых и накапливаемых в эндотелии и проявляющих свою противосвертывающую активность при секреции в плазму крови или их экспрессии на мембранах эндотелиальных клеток. К ним относят: гепарансульфат, тромбомодулин, аденозиндифосфатаза, простаглицлин, ПГЕ₂, оксид азота, тканевой и уракиназный активаторы плазминогена, ингибитор пути тканевого фактора (TFPI), аннексин II и V и др. [35, 46, 132]. Эндотелий – не единственное место синтеза антикоагулянтов. Некоторые из перечисленных факторов способны образовываться и выделяться иными клетками: тромбоцитами, моноцитами, фибробластами, гепатоцитами и др. [35, 217]. К первичным факторам, обладающих высокой антитромботической активностью, относят так называемую систему протеина С, включающую в себя: протеин С и S, антитромбин III и гепарин [35, 70, 132]. Антикоагулянтное звено гемостаза, в отличие от прокоагулянтов, претерпевает менее выраженные изменения при нормально протекающей беременности. Установлено, что уровень одного из основных антикоагулянтов – антитромбина III остается неизменным или несколько снижается к концу третьего триместра беременности [30, 152, 161, 176, 186, 200, 240, 305, 319]. Аналогичные изменения выявлены и при изучении активности антитромбина III: в ряде работ говорится об их отсутствии [69], в других исследованиях – о снижении его активности [83, 161, 178, 321]. Другим важным компонентом антикоагулянтной защиты является система протеина С,

состоящая непосредственно из протеина С, его кофактора – протеина S, мембранного белка – тромбомодулина, рецептора к протеину С и С4b-связывающего протеина. В литературе последних лет сообщается о сохранении или некотором снижении уровня протеина С [186, 256, 304, 321] и S [264, 317] в плазме к концу беременности. По мнению учёных данное снижение вызвано увеличением концентрации белка С4bBP (C4b-binding protein), способного при его связывании инактивировать протеин S тем самым уменьшая количество его свободной (активной) формы [71, 208]. Показательным является и снижение нормализованного отношения при диагностических тестах направленных на выявление нарушений в системе протеина С и увеличение резистентности Va фактора к протеину С на поздних сроках беременности [83, 317]. К уменьшению активности антикоагулянтов приводит также формирующаяся резистентность плазменного Va фактора к протеину С в следствие увеличения уровня VIII плазменного фактора свертывания [148, 290] и уменьшения концентрации свободного протеина S. Еще одним важным участником антикоагуляционной защиты в системном кровотоке служит ингибитор внешнего пути свертывания крови (TFPI) действие которого обусловлено его способностью инактивировать комплекс “проконвертин – тканевого фактора” (VIIa – TF) и Ха плазменный фактор [71, 170, 179]. Во втором и третьем триместре отмечено увеличение активности ингибитора тканевого фактора [41, 93, 99, 113], однако, согласно данным литературы, соотношение TF/TFPI в III триместре значительно увеличивается за счёт непропорционального большего увеличения TF [99], что говорит о преобладании активности тканевого фактора над его ингибитором. Дополнительную противосвёртывающую активность в ответ на повышение уровней и активности некоторых плазменных факторов обеспечивает комплекс протеин Z–Z зависимый ингибитор протеазы (protein Z/Z-dependent protease inhibitor, PZ/ZPI), действие которого обеспечивается за счёт его свойства инактивировать Ха фактор. В научной работе Мурашко А.В. и соавт. [71] говорится о повышении концентрации данного белка при беременности, в то время как другие исследования указывают на неизменность или снижение его

уровня в третьем триместре [284, 285]. Известно, что беременность характеризуется увеличением плазменной концентрации вторичных антикоагулянтов – Д-димера, продуктов деградации фибрина, тромбин-антитромбиновых комплексов и других маркёров свёртывания крови [30, 83, 122, 251], которые по типу отрицательной обратной связи способны оказывать тормозящее влияние на процессы свёртывания крови.

В поддержании нормальной гемодинамики и коагуляционного баланса в условиях постоянно растущего в течение беременности свёртывающего потенциала крови важную роль играет система фибринолиза. Фибринолитическая система – протеолитическая система крови, ответственная в первую очередь за процессы растворения фибринового сгустка и принимающая участие в васкуло- и ангиогенезе, деградации коллагена, апоптоза и других физиологических и патологических процессах [155, 217, 236, 315]. Система фибринолиза многокомпонентна. В её состав входят: плазминоген, активатор плазминогена тканевого (t-PA) и урокиназного типа (u-PA), ингибитор активатора плазминогена 1-го и 2-го типа, фактор XII, прекалликреин, высокомолекулярный кининоген, витронектин, С1-ингибитор, альфа-2-антиплазмин, альфа-2-макроглобулин, богатый гистидином гликопротеин, активируемый тромбином ингибитор фибринолиза, аннексии II и другие участники фибринолитических реакций [35, 217]. Ключевым ферментом данной системы является плазмин (фибринолизин), на регуляцию активации которого направлены все процессы фибринолитической системы. Главным свойством плазмينا является способность расщеплять фибрин путем гидролиза пептидных связей, до продуктов его деградации [106, 155]. Плазмин, как и большинство ферментов участвующих в коагуляции и лизисе, представляет собой сериновую протеазу [106, 217], неактивным предшественником которой является плазминоген – гликопротеин, синтезируемый преимущественно в печени. Образование активного плазмينا из плазминогена может происходить также как и в классической каскадной модели свертывания крови по внутреннему или внешнему пути [35, 46, 217]. Внутренний путь активации (Хагеман-зависимый) осуществляется по типу

положительной обратной связи [64]. Образование плазмина по данному пути происходит одновременно с реакцией контактной активации коагуляционного каскада и сводится к образованию урокиназы (urokinase plasminogen activator, u-PA) из своего неактивного предшественника – проурокиназы после взаимодействия с калликреином, XIIa и XIa плазменными факторами [35, 64, 132]. Активация плазминогена по внешнему пути обусловлена действием высокоспецифичного тканевого активатора плазминогена (tissue plasminogen activator, t-PA), синтезируемого эндотелием под действием брадикинина [64, 204, 328]. Важной особенностью тканевого активатора плазминогена является его высокое сродство к образовавшемуся фибрину и продуктам его деградации. Комплекс фибрин – тканевой активатор плазминогена (Ia/t-PA), располагающийся на поверхности сгустка, считают наиболее специфичным активатором плазминогена [64, 326]. Не менее важная роль в процессах активации плазминогена отводится ингибиторам активаторов плазминогена первого и второго типов (plasminogen activator inhibitor type 1, PAI-1 и plasminogen activator inhibitor type 2, PAI-2) и активируемому тромбином ингибитору фибринолиза (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI). Еще одним важным участником фибринолитических реакций является альфа-2-антиплазмин, действие которого, в отличие от других ингибиторов, обусловлено его высокой инактивирующей активностью по отношению к уже образовавшемуся плазмину, а так же за счёт способности к связыванию с фибрином тем самым делая его более устойчивым к ферментативному гидролизу [217].

За последние десятилетия накоплен большой объём знаний касательно изменений, происходящих в фибринолитической системе при беременности. Как говорилось ранее, для гестационного процесса характерно увеличение коагуляционного потенциала крови, достигаемое за счёт увеличения концентрации и активности прокоагулянтов с одновременным уменьшением активности процессов в системе естественных антикоагулянтов и фибринолиза, которое в коагулометрических тестах проявляется пролонгированием времени лизиса сгустка [68, 181, 251]. Несмотря на установившиеся в последнее время

утверждение о снижении фибринолитических реакций при беременности, остается непонятным происхождение нарастающей по срокам беременности концентрации Д-димера [173, 180, 201, 314] – одного из главных маркеров растворения сгустка без наличия клинических проявлений тромбоза или ДВС синдрома, что напротив – наводит на мысль о повышении активности работы этой системы. Интересные данные, описывающие изменения в фибринолитической системе при физиологической беременности были получены в работах отечественного ученого Момота А.П. и соавт. [68, 69], в которых не только констатируются качественные и количественные изменения участников фибринолитических реакций, но и описаны механизмы изменений фибринолитического звена гемостаза с позиции системного и пристеночного растворения сгустков. Установлено, что к концу беременности происходит значительное повышение уровня циркулирующего плазминогена и увеличение количества и активности его активатора урокиназного типа, что в совокупности со снижением прямого ингибитора плазминогена (альфа-2-антиплазмина) создает оптимальные условия для образования и свободной циркуляции плазмина в системном кровотоке, что способствует предотвращению развития тромботических осложнений на фоне повышенного коагуляционного потенциала крови [68, 69, 83, 99, 311]. Учитывая тот факт, что источником Д-димера может быть не только стабилизированный фибриновый сгусток, но и его растворимые предшественники, в совокупности с вышесказанным, увеличение уровня Д-димера, без клинических признаков тромбоза и ДВС-синдрома, следует рассматривать как результат физиологических адаптационных изменений в системе гемостаза при беременности, направленных на создание оптимальной гемореологии и микроциркуляции. С другой стороны, процесс родов подразумевает обширное повреждение сосудов плацентарного ложа и диктует необходимость быстрого и качественного тромбообразования. Считается, что адекватный гемостаз и предотвращение быстрого растворения образовавшихся тромбов в данном случае обеспечивается за счет наблюдаемого к концу беременности увеличения соотношения концентраций ингибитора активатора

плазминогена первого типа к уровню тканевого активатора плазминогена (РАI-1/t-РА) [311], а также увеличение уровня активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (ТАFI) [68, 69, 83, 99]. В результате описанных изменений неактивный предшественник плазмина в значительной степени теряет способность к активации, что приводит к увеличению прочности и стабилизации фибриновых сгустков в местах повреждения сосудов.

Другой важнейшей структурно-функциональной единицей системы гемостаза, подверженной значительной гестационной трансформации, является тромбоцитарное звено. Согласно клеточной теории гемостаза (*cell-base theory*), в последнее время получившей широкое распространение и признание большим кругом специалистов в этой области, тромбоцитам отводится ведущая роль в процессах свертывания крови благодаря их свойству выступать неким “плацдармом” для активации целого ряда плазменных факторов свертывания крови [107, 142, 301]. Физиология сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в упрощённом виде сводится к первичной активации тромбоцитов биологически активными веществами – агонистами или индукторами. После чего происходит передача сигнала внутрь клетки, что способствует изменению морфологии тромбоцитов (переход из неактивной пластинчатой формы в активированную сферическую), дегрануляции гранул, содержащих большое количество тромбогенных веществ и экспрессии рецепторов на наружном слое мембраны для сборки теназного комплекса и протромбиназы, что в свою очередь приводит к распространению и усилению гемостатической реакции [48, 302]. Из этого следует, что тромбоциты выполняют не только функцию морфологического субстрата будущего тромба, но и выполняют каталитическую функцию образования фибрина.

К концу физиологически протекающей беременности количество тромбоцитов как правило остается на предгравидарном уровне [160, 250, 266] или имеет клинически незначимую тенденцию к снижению [255, 286, 202, 311], что объясняется растущим объёмом циркулирующей плазмы [124]. По мнению некоторых исследователей, причиной снижения количества тромбоцитов может

также служить их повышенная спонтанная активация при беременности [112, 230] и/или их повышенное потребление в маточно-плацентарном комплексе [32, 311], что в свою очередь сопровождается уменьшением продолжительности жизни тромбоцитов и увеличению клиренса тромбоцитов [168, 241].

В отличие от количественной характеристики, нет единого мнения в вопросах изменения морфометрических параметров тромбоцитов при физиологически протекающей беременности. Ряд авторов утверждает об увеличении среднего объёма тромбоцитов [151, 168, 224], объясняя это повышением количества молодых (больших по объёму) форм тромбоцитов, другие напротив, говорят о его снижении [202, 255, 286] или неизменности [151, 268, 320]. В связи с этим нет единого мнения среди исследователей об изменении в течение беременности степени анизоцитоза тромбоцитов, который напрямую связан с показателем среднего объёма тромбоцитов. Рядом исследователей отмечен рост данного показателя [235, 255], другими – его стабильность [286, 320]. Крайне интересные данные получены в ходе исследования Swanepoel A. и Pretorius E. [302], в которых описывается динамика ультраструктурных изменений внутри тромбоцитов: увеличение количества альфа-гранул и лизосом при одновременном снижении количества плотных гранул к концу беременности. Важно отметить, что некоторые современные гематологические анализаторы не ограничиваются определением количества, объёма и анизоцитоза тромбоцитов. Незученными на сегодняшний момент остаются такие параметры как уровень гранулоцитарности тромбоцитов и их сухая масса, расчёт которых не требует дополнительных затрат средств и времени, так как осуществляется параллельно с подсчётом количества тромбоцитов [66]. В единичных исследованиях [247, 325] данные параметры были изучены с целью выявления новых маркёров активации тромбоцитов, однако у беременных данные параметры остаются в настоящее время неизученными. Сложность изучения морфометрических характеристик тромбоцитов обусловлена необходимостью соблюдения чётких алгоритмов при подготовке исследуемых образцов: соблюдение временного промежутка между забором крови и началом исследования, выбор антикоагулянта и пропорции

антикоагулянт/исследуемый образец. Несоблюдение этих требований способно привести к искажению полученных результатов [66, 268, 325]. Расширение представления об изменениях этих параметров при физиологической и осложненной беременности, возможно, поможет расширить представления об этио-патогенетических механизмах развития тех или иных осложнений.

Полученные в последние десятилетия данные касательно изменений функциональной активности тромбоцитов при беременности также неоднозначны. При использовании рекомендованных Британской рабочей группой по гемостазу и тромбозам и Международным обществом по тромбозу и гемостазу (ISTH) [215] различных доз и видов агонистов агрегации тромбоцитов на разных сроках беременности динамических изменений агрегационной активности тромбоцитов в течение беременности выявлено не было [80]. Важно отметить, что рекомендованные дозы, как в последствии оказалось, были достаточно высоки и непригодны для изучения агрегационной активности тромбоцитов у беременных. В последнее время приоритет в изучении функциональной активности тромбоцитов отводится низким дозам слабых агонистов агрегации [80, 81]. При использовании низких доз АДФ в качестве индуктора отмечается усиление реактивности тромбоцитов на конечных этапах течения беременности [80, 81, 83], в отличие от низких доз адреналина и ристоцетина, использование которых показало отсутствие динамических изменений в течение беременности [83]. Еще одним маркером активации тромбоцитарного звена является определение концентрации в плазме 4-тромбоцитарного фактора и бета-тромбоглобулина, которые одновременно служат маркером их повышенного потребления [217]. По результатам немногочисленных исследований отмечено динамическое повышение данных веществ в плазме крови у здоровых беременных женщин по мере увеличения гестационного срока [302, 310].

Несмотря на выраженное смещение коагуляционного потенциала крови в сторону гиперкоагуляции к концу беременности, изменения не всегда могут определиться в скрининговых клоттинговых тестах. На сегодняшний день нет

единого мнения касательно изменений хронометрических показателей гемостазиограммы, входящих в перечень обязательных исследований при беременности, – активированного частичного тромбопластинового (АЧТВ), протромбинового (ПВ) и тромбинового времени (ТВ). В некоторых исследованиях отмечено их укорочение [40, 212, 321], в других о стабильности данных параметров в течение беременности [30, 83, 160, 250, 251]. Данный факт может указывать на низкую чувствительность ряда стандартных коагулометрических тестов и их неспособности в полной мере отразить истинные процессы, происходящие в организме (*in vivo*) [259].

Получившие в последнее время широкое распространение интегральные методы оценки гемостаза – тромбодинамика и тромбоэластография также указывают на увеличение тромбогенного потенциала к концу беременности [16, 18, 31, 117, 166, 182].

На сегодняшний день доступность и большое разнообразие современных приборов и способов оценки системы гемостаза позволяет дополнить известные ранее данные об изменениях, происходящих как при физиологически протекающей беременности, так и при её осложненном течении, причём предпочтение отдаётся менее трудоёмким и быстрым методам исследования.

1.3. Изменения в системе гемостаза у беременных женщин с гипертензивными расстройствами

Неразрывная связь между системой свертывания крови и состоянием сосудистой стенки была установлена еще в середине 19-го века немецким ученым Рудольфом Вирховым и представлена в виде триады, отражающей основные причины тромбообразования: повышенный коагуляционный потенциал крови, повреждение эндотелиальной выстилки сосудов и неламинарный ток крови. На сегодняшний день данная теория не теряет актуальности и находит отражение в научных трудах, посвящённых изучению гемостаза у беременных женщин [19, 27, 44, 105, 121]. Известно, что центральным звеном патогенеза наиболее

распространенных форм АГ при беременности – ПЭ и ХАГ и ассоциированных с ними осложнениями является эндотелиальная дисфункция [28, 60, 165, 226, 253]. По данным литературы, нарушения в системе гемостаза рассматриваются как с позиции причины развития АГ у беременных [98], так и следствия нарушенной функции эндотелия [198, 216, 218]. Исследования последних лет позволили установить, что причиной развития ПЭ могут служить нарушения гемостаза, которые имелись до момента наступления беременности [10, 119, 123]. Наследственные или приобретенные варианты тромбофилии рассматриваются специалистами как одна из ведущих причин неадекватной инвазии плодного яйца и ворсин хориона [119], что в последствие приводит к гипоперфузии хориона и плаценты. В свою очередь ишемизированная ткань служит источником биологически активных веществ, оказывающих негативное влияние на организм матери посредством развития эндотелиальной дисфункции. К таким веществам относятся: антиангиогенные факторы [149, 184, 221], провоспалительные цитокины [149, 185, 196], продукты перекисного окисления липидов [258], тканевой фактор свертывания крови [298], микровезикулы синцитиотрофобластного происхождения [65, 95, 110, 248] и целого ряда других агрессивных по отношению к клеточным мембранам веществ. Кроме того, ряд вышеперечисленных химических соединений способен оказывать повреждающее действие не только на эндотелиальную выстилку сосудов, но и на мембраны форменных элементов крови [233, 275] привнося тем самым дополнительный вклад в формирование избыточного коагуляционного потенциала, а микровезикулы и вовсе являются прямым источником тканевого фактора свертывания крови [54, 110, 150]. Важно отметить, что нарушенная функция эндотелия неминуемо приводит к смещению баланса в синтезе вазодилатирующих и вазопрессорных веществ в сторону последних [169, 197, 254, 271, 279, 297], что на системном уровне проявляется повышенным артериальным давлением, а на тканевом реализуется в виде нарушения микроциркуляции и гемореологии. Результатом вышеописанных изменений

является прогрессирующее гипоперфузии ткани плаценты, что приводит к замыканию “порочного круга”.

Большое количество научных трудов посвященных изучению ПЭ позволило установить, что изменения в системе гемостаза есть ни что иное как проявление подострого или хронического ДВС синдрома [29, 84, 119, 139, 162]. Главными отличительными чертами таких форм от острого ДВС синдрома является длительность протекания фаз гипер- и гипокоагуляции без клинических признаков тромботических осложнений и выраженной коагулопатии потребления [35, 102]. Длительное стадийное течение ДВС синдрома, по всей видимости является причиной противоречивых выводов касательно сдвигов коагуляционного потенциала крови при ПЭ. В подавляющем большинстве работ полученные данные свидетельствуют о гипокоагуляции у женщин с ПЭ [79, 120, 163, 175] и гораздо реже – об интенсификации процессов свертывания крови [307, 324], что по всей видимости обусловлено отсутствием или слабой выраженностью клинической симптоматики в фазу гиперкоагуляции [312] или относительно быстрого перехода во вторую, более длительную, стадию ДВС синдрома. Сменяемость фаз гипер- и гипокоагуляции при ПЭ была наглядно продемонстрирована в лонгитудинальном исследовании проведенном Liu Z. и соавт. [162]. Подход к изучению гемостазиологических нарушений при ПЭ с позиции ДВС синдрома объясняет, почему при данной форме гипертензивного расстройства повышена частота как тромбозов и тромбоэмболий, так и кровотечений [5, 194, 237, 294]. Исходя из вышесказанного, можно сделать обоснованное предположение, что частота возникновения тромбогеморрагических осложнений будет напрямую зависеть от выраженности и фазы ДВС синдрома, в которой находится конкретная женщина. В работе Музыченко В.П. и соавт. [33] предложена альтернативная причина гемостазиологических сдвигов при ПЭ. Коллектив авторов считает, что наряду с развитием хронического ДВС синдрома у данного контингента женщин может развиваться гемодилуционная коагулопатия, характеризующаяся чрезмерным увеличением объема циркулирующей плазмы. Однако, другими исследованиями

установлено, что при ПЭ степень проницаемости сосудов повышена вследствие их генерализованного поражения [103, 139]. Этот факт в совокупности с относительной гипопротеинемией, приводит к уменьшению внутрисосудистного объёма, что ставит под сомнение данную теорию.

При изучении плазменно-коагуляционного звена гемостаза у женщин с ПЭ методами стандартных гемостазиологических исследований получен большой объём знаний, однако, результаты их зачастую носят противоречивый характер. В ряде работ полученные данные свидетельствуют об избыточном смещении коагуляционного потенциала крови в III триместре беременности в сторону гиперкоагуляции при ПЭ, что проявляется в укорочении АЧТВ, ПВ и ТВ и увеличении уровня фибриногена плазмы [4, 59, 100]. В других исследованиях, напротив, констатируется не свойственные для беременности состояния изо- или гипокоагуляции, указывающие на снижение активности плазменного звена гемостаза и характеризующиеся диаметрально противоположными изменениями вышеперечисленных показателей [79, 120, 163, 175]. На сегодняшний день широкое распространение получили глобальные методы графической регистрации динамики образования сгустка, которые демонстрируют свое преимущество над стандартными клоттинговыми тестами не только за счёт их повышенной чувствительности к изменениям в системе гемостаза [166, 291, 316], но и более ценной информацией при проведении исследования цельной крови. Возможность исследования образцов цельной крови позволяет врачам и исследователям учитывать вклад всех циркулирующих в крови клеточных популяций в процессы свёртывания крови, тем самым приближая к более точному отражению процессов, происходящих *in vivo*. По результатам большого числа исследований, посвященных изучению системы гемостаза у женщин с ПЭ при помощи глобальных методов исследования, выявлено увеличение показателей, отражающих фазу инициации, распространения коагуляции и время достижения максимальной плотности сгустка, что указывает на снижение коагуляционного потенциала крови и рассматривается как признак дезадаптации системы свертывания крови [79, 175, 190, 261]. Однако, в единичных работах полученные

данные свидетельствуют о неизменности аналогичных показателей [316] или их снижении [308], что позволило авторам утверждать о неизменности или увеличении коагуляционного потенциала крови при ПЭ.

Проведенный анализ научной литературы позволяет сделать предположение о том, что при ПЭ изменения в показателях глобальных гемостазиологических исследований зависят от стадии и выраженности ДВС синдрома, причём, гипокоагуляционные состояния диагностируются на порядок чаще, чем гиперкоагуляция.

Изучение активности работы фибринолитической системы при ПЭ классическим методом измерения спонтанного эуглобулинового лизиса, характеризуется увеличением времени растворения сгустка, что отражает снижение активности фибринолитических реакций [86, 111, 120]. При исследовании содержания в крови основного активатора плазминогена (t-PA) и его ингибитора (PAI-1) выявлено увеличение обоих участников фибринолитических реакций [154, 203, 323], что указывает на наличие механизмов положительной обратной связи в регуляции работы этой системы. В работе Naire G. и соавт. [154] продемонстрировано повышение уровня ТАFI и комплекса плазмин-антиплазмин у женщин с ПЭ относительно нормотензивных беременных женщин, что по всей видимости является одной из причин снижения фибринолитического потенциала крови. Кроме того, в данном исследовании был проведен сравнительный анализ концентраций факторов фибринолиза (t-PA, PAI-1, PAI-2, ТАFI и комплекс плазмин-антиплазмин) у женщин с умеренной и тяжелой ПЭ, по результатам которого достоверных отличий получено не было. По результатам большого количества работ, уровень другого маркера активации фибринолиза – Д-димера был повышен у женщин, чья беременность была осложнена ПЭ [189, 265, 296, 322]. Учитывая, что Д-димер является поздним маркером внутрисосудистого свертывания крови [35, 102] становится понятно, что его повышение может обнаруживаться у женщин как с гипер-, так и с гипокоагуляционными сдвигами в лабораторных показателях.

Тромбоцитарное звено являясь неотъемлемой частью гемостаза также подвержено изменениям при ПЭ. Установлено, что при данной форме гипертензивного расстройства происходит снижение количества тромбоцитов в периферической крови [86, 171, 267, 278, 299], обусловленное изменением функциональной активности и снижением продолжительности их жизни [11, 86, 273]. Усиление оборота тромбоцитов было неоднократно доказано различными авторами, которые, изучая концентрации тромбопоэтина у женщин с ПЭ, получили более высокие его концентрации [209, 229]. Являясь основным стимулятором мегакариоцитов (клеток-предшественников тромбоцитов), тромбопоэтин повышается в ответ на снижение количества кровяных пластинок, которое происходит вследствие снижения его связывания [11, 14]. Другими маркерами повышенного тромбоцитообразования выступает группа взаимосвязанных количественно-морфометрических показателей тромбоцитов таких как: количество больших форм тромбоцитов, уровень среднего объёма и степень анизоцитоза по объёму, увеличение которых было неоднократно подтверждено в исследованиях, посвящённых изучению тромбоцитарного звена при ПЭ [145, 163, 174, 313].

Характер изменений функциональной активности тромбоцитов при ПЭ на сегодняшний день остается предметом спора в научном сообществе. С одной стороны повреждение мембран эндотелиоцитов и тромбоцитов способствует увеличению их адгезивно-агрегационных свойств и проявляется повышением уровня их агрегационной активности [75, 137], а так же повышением концентрации в крови маркёров активации тромбоцитов – 4 тромбоцитарного фактора и бета-тромбоглобулина [177]. С другой стороны снижение количества тромбоцитов, возникшее в результате их повышенного потребления и нарушения чувствительности к стимулирующим агентам способно приводить к уменьшению показателей их агрегационной активности [86, 97, 267].

Анализируя результаты научных исследований, посвященных данной проблеме, хочется отметить, что утверждения о снижении или повышении агрегационной активности тромбоцитов при ПЭ трудно сопоставить, ввиду

использования различных доз и видов индукторов агрегации. Разнонаправленность изменений агрегационной активности тромбоцитов при ПЭ и отсутствие единого мнения было продемонстрировано в систематическом обзоре 2019 года, проведённом Jakobsen С. и соавт. [269], что в свою очередь свидетельствует о недостаточной разработанности темы и требует дальнейших исследований в этой области. В настоящее время недостаточно данных и об изменениях уровней наиболее часто исследуемых в лабораторной диагностике плазменных маркёров активации тромбоцитов – бета-тромбоглобулина и 4 тромбоцитарного фактора. В единичных оригинальных исследованиях полученные результаты свидетельствуют как о повышении, так и о стабильности уровней этих маркёров при ПЭ [242, 310]. Интересно отметить, что в работе Hayashi М. и соавт. [310], было констатировано не только повышение их концентраций, но и выявлена почти двукратная разница между тяжелой и умеренной ПЭ, что свидетельствует о значимости определения данных параметров и в совокупности с малоизученностью данных маркёров указывает на одно из направлений изучения гемостаза при гипертензивных расстройствах у беременных.

Интересные данные были получены в немногочисленных научных работах, где при выборе дизайна исследования учитывалась степень тяжести ПЭ. Так, по результатам ряда работ, были установлены как различия, так и стабильность некоторых показателей гемостаза у женщин с умеренной и тяжёлой ПЭ. В работе Сюдюковой Е.Г. и соавт. [86] были получены данные, свидетельствующие о неизменности при ПЭ различной степени тяжести таких показателей гемостаза как: уровень фибриногена, уровни ранних и поздних продуктов деградации фибрина, индуцированной агрегационной активности тромбоцитов, значений эуглобулинового лизиса и активности антитромбина-III. В этом же исследовании было установлено более выраженное снижение количества тромбоцитов при тяжёлой ПЭ по сравнению с умеренной ПЭ, однако в другом, аналогичном по дизайну исследовании, количество тромбоцитов значимо не отличалось [79]. При использовании глобальных методов оценки системы гемостаза таких как:

тромбоэластография и тромбодинамика были получены разноречивые данные. Так, в исследовании Курманбаева Т.Е. и соавт. [110] результаты свидетельствовали о более выраженном повышении коагуляционного потенциала крови у женщин с тяжёлой ПЭ при сравнении с умеренной ПЭ, что подтверждалось увеличением показателей тромбодинамического исследования (увеличение скорости роста сгустка, его размеров и плотности). Однако, по результатам другого исследования, где в качестве метода оценки системы гемостаза использовалась тромбоэластография полученные данные говорили о более выраженном смещении коагуляционного потенциала крови в сторону гипокоагуляции при тяжёлой ПЭ, чем при умеренной ПЭ и проявлялось пролонгированием таких показателей как время реакции и время достижения фиксированного уровня прочности сгустка при неизменных физических свойствах образовавшегося сгустка [79].

В наши дни исследование системы свертывания крови при ПЭ продиктовано не только потребностью выявления гемостазиологических нарушений и определения тяжести патологического процесса, но и дифференциально-диагностической и прогностической ценностью показателей гемостаза. Рядом работ продемонстрирована важность измерения уровня среднего тромбоцитарного объёма и других, связанных с данным параметром индексов (лейкоцитарно-тромбоцитарного и соотношение количества тромбоцитов к уровню среднего объёма тромбоцитов) в качестве предикторов развития ПЭ [171, 272, 273, 327] и оценки её степени тяжести [163], что было также отмечено в систематическом обзоре данных за период с 1947 по 2018 год, выполненным Bellos I. и соавт., которое включало более 14,5 тысяч женщин в 50 исследованиях [245]. Высокую чувствительность в отношении детекции начальных этапов нарушения коагуляции и более высокую чувствительность по отношению к стандартным гемостазиологическим тестам продемонстрировала тромбоэластография [291, 316], что указывает на возможное расширение показаний к её проведению. Необходимость поиска новых диагностических критериев ПЭ обусловлена недостаточной информативностью стандартных

диагностических критериев, которые имеют низкую специфичность и чувствительность и зачастую не отражают истинную тяжесть патологического процесса.

На сегодняшний день в современной научной литературе недостаточно освещен вопрос относительно изменений коагуляционного потенциала крови у беременных женщин с ХАГ. В единичных работах, касательно изменений плазменно-коагуляционного звена гемостаза у беременных с ХАГ указываются неоднозначные данные. В одних исследованиях говорится о неизменности хронометрических показателей гемостазиограммы и тромбоэластограммы [111], в других об их укорочении [61], что указывает на смещение коагуляционного потенциала в сторону гиперкоагуляции. Нет единого мнения и об изменениях в тромбоцитарном звене гемостаза у женщин, чья беременность протекала на фоне ХАГ. В некоторых исследованиях было выявлено снижение количества тромбоцитов при данной патологии [61], в других – об отсутствии изменений [17]. Функциональная активность тромбоцитов при данной патологии также остаётся малоизученной. Согласно данным, полученных в работе Kjeldsen S. и соавт. [225], где исследование проводилось на мужчинах с ХАГ, было выявлено повышение функциональной активности тромбоцитов при эссенциальной АГ. Отсутствие единого мнения в вопросах изменения коагуляционного потенциала крови у беременных женщин с ХАГ в совокупности с высокой частотой ассоциированных с гипертензией осложнений указывает на необходимость углублённого исследования системы гемостаза при данной патологии.

В современной научной литературе практически отсутствуют данные об изменениях в системе гемостаза у женщин с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ. Учитывая, что данная форма гипертензивного расстройства у беременных не является редкостью и присоединение ПЭ к ранее существовавшей АГ происходит с частотой 26–78% [1, 63, 89, 306], остаётся непонятным её малая освещённость в научных трудах. Возможно, объяснение сложившейся ситуации заключается в намеренном исключении из исследований женщин с ПЭ, возникшей на фоне ХАГ, либо формирование групп женщин с ПЭ производилось без учёта наличия или

отсутствия ранее имеющегося гипертензивного расстройства. Однако, в современной литературе, особенно в отечественной, всё же имеется ряд исследований, дизайн которых учитывал наличие ХАГ у женщин с ПЭ. В проведённых научных исследованиях было установлено, что у женщин с сочетанной формой АГ достоверно чаще встречались: плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития плода, преждевременные роды и рождение маловесных к гестационному сроку детей [59, 138]. В работе Пановой И.А. и соавт. [134], посвящённой изучению эластических свойств сосудов, было выявлено, что у женщин с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ имела место наиболее выраженная вазоконстрикция и жёсткость сосудов с одновременным снижением их эластических свойств при сравнении как с нормотензивными беременными женщинами, так и женщинами с изолированной ПЭ или ХАГ. Неразрывная связь системы гемостаза с сердечно-сосудистой системой в свою очередь обуславливает целесообразность исследования системы свёртывания крови у женщин с ХАГ, осложнившейся присоединением ПЭ для более глубокого понимания патогенетических процессов происходящих в организме женщин с сочетанием двух различных форм АГ, преследуя цель улучшения показателей материнского здоровья и перинатальных исходов.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Организация и объём исследований

Исследование проводилось на базе акушерской клиники ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России (директор – профессор, д.м.н. А.И. Малышкина). Лабораторные исследования выполнялись в лаборатории клинической биохимии и генетики ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

Обследовано 237 женщин в III триместре беременности (28-41 недель). Из них 167 беременных с гипертензивными расстройствами, которые в зависимости от вида артериальной гипертензии были разделены на следующие группы: в 1-ю группу вошли 79 беременные женщины с преэклампсией (ПЭ) (код по МКБ-Х О14), во 2-ю – 58 женщин с хронической артериальной гипертензией (ХАГ) (код по МКБ-Х О10.0), в 3-ю – 30 пациенток с хронической артериальной гипертензией с присоединившейся преэклампсией (код по МКБ-Х О11). Пациентки 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).

Критерии включения женщин в исследование: беременные женщины со сроками гестации 28-41 недель без признаков гипертензивных расстройств (группа контроля) и беременные женщины со сроками гестации 28-41 недель с различными формами гипертензивных расстройств.

Критериями исключения из исследования явились: вторичная артериальная гипертензия (код по МКБ-Х О10.1, О10.2, О10.3, О10.4, О10.9), приём нестероидных противовоспалительных препаратов, дезагрегантов, антикоагулянтов, ингибиторов фибринолиза в последние 7 дней до забора крови, острые и обострение хронических воспалительных заболеваний на момент обследования, врожденные и приобретенные пороки сердца и магистральных сосудов и/или наличие в них протезов.

Все участники исследования дали 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, забор крови проводили при поступлении в стационар до начала медикаментозного лечения.

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).

В момент включения женщин в исследование проводился сбор анамнеза и выкопировка данных из медицинской документации: индивидуальных карт беременных и родильниц (форма № 111/у) и историй родов (форма № 096/у).

2.2. Лабораторные методы исследования

У всех пациенток исследовали систему свертывания крови (гемостазиограмма, тромбоэластограмма), морфофункциональные параметры тромбоцитов (расширенная тромбоцитограмма, агрегационная активность тромбоцитов, секрецию тромбоцитами АТФ, уровни бета-тромбоглобулина и 4 тромбоцитарного фактора) и функцию эндотелия (уровни тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена первого типа).

Гемостазиограмма

Определение показателей гемостазиограммы проводили на автоматическом анализаторе – коагулометре «ACL TOP 500 CTS» («Instrumentation Laboratory Co.», USA). Забор крови производился в вакуумные пробирки VACUETTE, содержащих 3,8% раствор цитрата натрия. Соотношение крови и раствора цитрата натрия составляло 9:1. На коагулометре оценивали следующие параметры: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ; с), тромбиновое время (ТВ; с), протромбиновый индекс по Квику (ПТИ; %), международное нормализованное отношение (МНО), уровень фибриногена (г/л), гематокрит (%). Время свёртывания крови (ВСК; мин) определялось методом Ли Уайта. Фибринолитическую активность крови оценивали по интенсивности лизиса сгустка *in vitro* в 3-х мл крови с учётом показателей образовавшейся «третьей фракции» эритроцитов и гематокрита, результат выражался в процентах (%).

Тромбоэластография

Измерение параметров венозной крови проводили на тромбоэластографе TEG® 5000 (Haemoscope Corporation, USA). Забор 1 мл крови производился в пробирки AQUISEL 9NC / CITRATE 3Na, содержащих 3,2% раствор цитрата натрия. Перед исследованием производилась рекальцификация образцов цельной крови путём добавления 20 мкл 0,2 М раствора хлорида кальция к 340 мкл крови. Дальнейшее исследование проводилось в соответствии с инструкцией к прибору. Оценка тромбоэластограммы осуществлялась по параметрам, характеризующих кинетику образования и растворения сгустка (рисунок 2.2.1.). Время реакции (R; мин) – параметр, характеризующий начальную фазу (инициации) свертывания крови. Соответствует отрезку прямой линии от начала записи ТЭГ до начала расхождения её ветвей на 1 мм. Отражает временной промежуток от момента начала постановки пробы до образования первых нитей фибрина. Показатель К (мин) соответствует отрезку от момента расширения ветвей ТЭГ в 1 мм до амплитуды 20 мм и отражает время достижения фиксированного уровня прочности сгустка. Угол α (°) – угол, построенный по касательной к ветвям ТЭГ в

месте их расширения из точки начала образования сгустка и характеризует скорость образования нитей фибрина. Максимальная амплитуда (МА; мм) – характеризует максимальную прочность образовавшегося сгустка; соответствует наибольшему расхождению ветвей ТЭГ. Время достижения максимальной амплитуды (ТМА; мин) – время от начала постановки пробы до момента достижения максимальной амплитуды. Прочность сгустка (G; d/sc). Эластичность сгустка (E; d/sc). Коагуляционный индекс (CI) – отражает суммарный коагуляционный потенциал крови (зависит от показателей R, K, МА и угла α). Лизис сгустка (LY30; %) – процент, на который происходит уменьшение площади между ветвями ТЭГ в течение 30 минут после достижения максимальной амплитуды, отражает лизис сгустка.

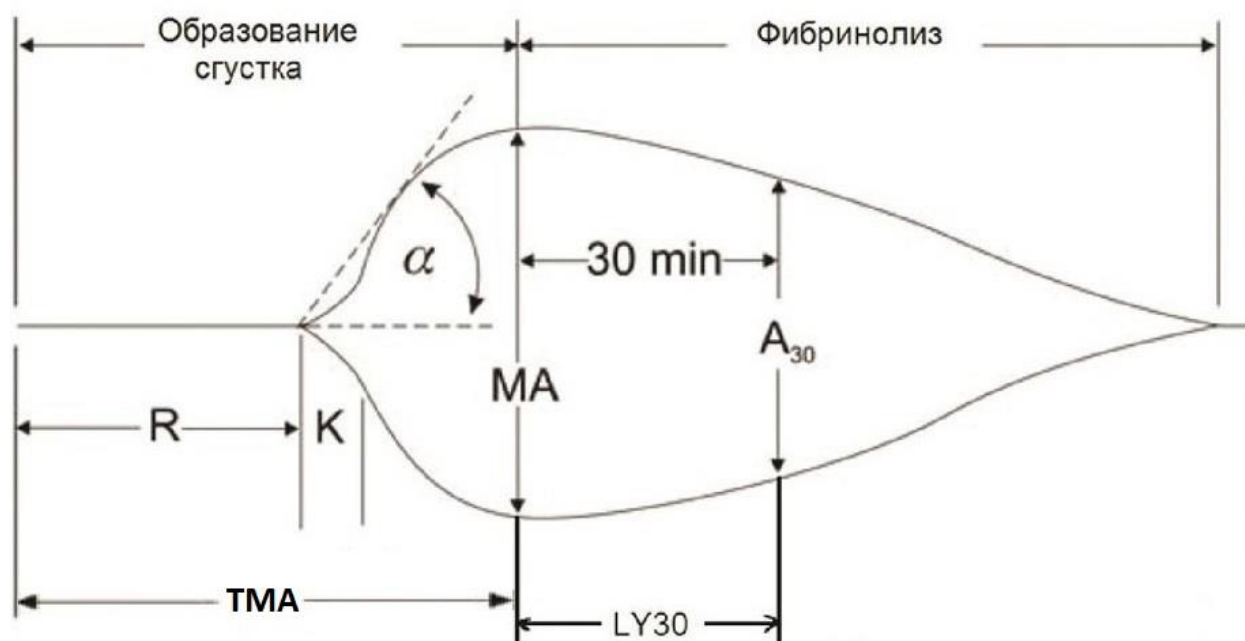


Рисунок 2.2.1. Схематическое изображение тромбозаграммы и оцениваемых параметров.

Расширенная тромбоцитозаграмма

Количественно-морфометрический анализ тромбоцитов проводился на автоматическом гематологическом анализаторе ADVIA 2120i (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., USA). Временной промежуток между забором крови и началом исследования на анализаторе составлял не более 20 минут. Забор крови осуществлялся в вакуумные пробирки VACUETTE K3EDTA. Оценивались

следующие тромбоцитарные параметры: PLT (platelet – концентрация тромбоцитов; $\text{PLT}, \times 10^9/\text{л}$), PDW (platelet volume distribution width – ширина распределения тромбоцитов по объему; %), MPV (mean platelet volume – средний объем тромбоцитов; фл), LP (large platelet – концентрация больших форм тромбоцитов (более 18 фл); $\text{LP}, \times 10^9/\text{л}$), %LP (% large platelet – процентное содержание больших форм тромбоцитов от общего числа тромбоцитов; %), PCT (platelet crit – тромбокрит; %), MPC (mean platelet component concentration – средняя концентрация компонентов тромбоцитов; г/дл), MPM (mean platelet mass – средняя сухая масса тромбоцитов; пг).

Функциональная активность тромбоцитов

Исследование агрегационной активности тромбоцитов и секреции тромбоцитами аденозинтрифосфата (АТФ) проводилось на автоматическом агрегометре CHRONO-LOG® Model 700 (USA). Забор крови для исследования агрегации и секреции тромбоцитами АТФ производился в вакуумные пробирки VACUETTE, содержащих в качестве антикоагулянта 3,8% раствор цитрата натрия в соотношении крови и раствора цитрата натрия – 9:1.

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.

Суть данного метода заключается в регистрации квантов света, образующихся после реакции связывания высвободившегося АТФ с реагентом CHRONOLUME, содержащим в своём составе комплекс химических соединений способных к биолюминесценции (luciferin-luciferase).

Подготовка исследуемых образцов проводилась в соответствии с инструкцией к реагентам.

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

Забор крови для определения b-TG и PF-4 производился в вакуумные пробирки VACUETTE содержащие "СТАД-систему". Подготовка исследуемых образцов проводилась согласно инструкциям к наборам. 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™ Platelet Factor 4 ELISA», производитель BioMedica DIAGNOSTICS, USA.

Исследование функции эндотелия

Забор крови для определения t-PA и PAI-1 производился в пробирки VACUETTE, содержащих "СТАД-систему". Подготовка исследуемых образцов проводилась согласно инструкциям к наборам. 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.

2.3. Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая и математическая обработка полученных результатов проводилась при помощи пакета лицензионных программ “Microsoft Office 2013”, “Statistica for Windows 12.0, StatSoftInc.”, “MedCalc v7.4.4.1”. Проверка нормальности выборки определялась при помощи критерия Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. В данной работе распределение величин в исследуемых группах отличалось от нормального распределения (Гаусса). Для оценки достоверности различий сравниваемых величин между исследуемыми группами использовался U-критерий Манна-Уитни и двухточечный критерий Фишера (Fisher exact 2-tail) (при $p < 0,05$ различия считались значимыми). Данные в таблицах представлены в формате Me – медиана с указанием 25% (q1) и 75% (q3) перцентилей 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. Оценивались параметры: площадь под кривой AUC (area under ROC-curve), точность, чувствительность и специфичность. Значения AUC, согласно принятой шкале расценивались следующим образом: AUC 0,9-1,0 качество признака является отличным; при 0,8-0,9 – очень хорошим; при 0,7-0,8 – хорошим; при 0,6-0,7 – средним; от 0,5 до 0,6 – неудовлетворительными.

Объём выполненных лабораторных исследований представлен в таблице № 2.1.1.

Объём выполненных исследований

Исследуемый показатель	Количество исследований
Гемостазиограмма	
ВСК	204
АЧТВ	204
МНО	204
ТВ	204
Фибриноген	204
Гематокрит	204
Фибринолитическая активность	204
Тромбоэластография	
R	181
K	181
Angle α	181
МА	181
ТМА	181
G	181
E	181
Cl	181
Ly 30'	181
Количественно-морфометрический анализ тромбоцитов	
PLT	225
MPV	225
LP	225
%LP	225
PDW	225
PCT	225
MPC	225
MPM	225
Агрегация и секреция тромбоцитов	
Агрегация с АДФ в концентрации 1,25 мкг/мл	132
Агрегация с АДФ в концентрации 2,5 мкг/мл	132
Агрегация с коллагеном в концентрации 20 мкг/мл	132
Агрегация с адреналином в концентрации 1,25 мкг/мл	132
Агрегация с адреналином в концентрации 2,5 мкг/мл	132
Секреция АТФ	132
Исследования методом иммуноферментного анализа	
Уровень бета-тромбоглобулина в плазме	86
Уровень 4 тромбоцитарного фактора в плазме	86
Уровень тканевого активатора плазминогена в плазме	86
Уровень ингибитора активатора плазминогена 1 типа в плазме	86
Всего оценено параметров – 34	Всего исследований – 5993

Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

3.1. Характеристика возрастного состава, социального статуса, перенесенных заболеваний, экстрагенитальной патологии и акушерско-гинекологического анамнеза обследованных женщин

Сравнительная характеристика социального статуса обследованных женщин представлена в таблице № 3.1.1.

Таблица 3.1.1.

Социальный статус беременных женщин

Данные социального статуса	Контрольная группа n=70	1 группа – ПЭ n=79	2 группа – ХАГ n=58	3 группа – ХАГ с ПЭ n=30
1	2	3	4	5
Возрастной состав				
Средний возраст	30,0 (27,0-33,0)	28,0 (24,0-32,0) p1=0,031	33,0 (30,0-37,0) p1=0,001 p2=0,001	33,0 (30,0-37,5) p1=0,02 p2=0,001
20 или менее лет	6 (8,6%)	7 (8,9%)	3 (5,2%)	1 (3,3%)
От 21 до 25 лет	8 (11,4%)	19 (24,1%)	1 (1,7%) p2=0,001	4 (13,3%)
От 26 до 30 лет	23 (32,9%)	28 (35,4%)	14 (24,1%)	6 (20,0%)
От 31 до 35 лет	25 (35,7%)	19 (24,1%)	16 (27,6%)	7 (23,4%)
От 36 лет и более	8 (11,4%)	6 (7,6%)	24 (41,4%) p1=0,001 p2=0,001	12 (40%) p1=0,004 p2=0,001
Место проживания				
Городские жители	48 (68,6%)	56 (70,9%)	48 (82,8%)	27 (90,0%) p1=0,036
Сельские жители	22 (31,4%)	23 (29,1%)	10 (17,5%)	3 (10,0%) p1=0,036
Трудовая характеристика				
Рабочие	52 (74,3%)	55 (69,6%)	47 (81,0%)	21 (70,0%)
Нерабочие	18 (25,7%)	24 (30,4%)	11 (19,0%)	9 (30,0%)
Образование				
Начальное	2 (2,9%)	1 (1,3%)	1 (1,7%)	0 (0%)
Среднее	36 (51,4%)	52 (65,8%)	37 (63,8%)	18 (60,0%)
Высшее	32 (45,7%)	26 (32,9%)	20 (34,5%)	12 (40,0%)

Продолжение таблицы 3.1.1.

1	2	3	4	5
Семейное положение при беременности				
В браке	52 (74,3%)	66 (83,5%)	51 (87,9%)	21 (70,0%)
Вне брака	18 (25,7%)	13 (16,5%)	7 (12,1%)	9 (30,0%)

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

Возрастной диапазон обследованных женщин находился в пределах от 18 до 46 лет. Средний возраст женщин с ПЭ был достоверно меньше относительно женщин контрольной группы ($p_1=0,031$), с ХАГ ($p_1=0,001$) и с ХАГ, с присоединившейся ПЭ ($p_1=0,001$). Средний возраст женщин с ХАГ и с ХАГ с ПЭ был выше, чем у нормотензивных женщин ($p=0,001$ и $p=0,02$ соответственно). Количество женщин в возрастных диапазонах до 20 лет, от 26 до 30 лет и от 31 до 35 лет достоверно не различалось между исследуемыми группами ($p>0,05$ во всех случаях). В группе с ХАГ достоверно реже встречались женщины в возрастном диапазоне от 21 до 25 лет по сравнению с группой с ПЭ ($p=0,001$). Женщин в возрастном диапазоне от 36 лет и старше было достоверно больше в группах с ХАГ и с ХАГ с присоединившейся ПЭ, относительно контрольной группы ($p=0,001$ и $p=0,004$ соответственно) и группы с ПЭ ($p=0,001$ в обоих случаях) (таблица № 3.1.1.).

Наибольшее количество городских и соответственно наименьшее количество сельских жителей было в группе женщин с ХАГ с присоединившейся ПЭ по сравнению с контролем ($p_1=0,036$ в обоих случаях) (таблица № 3.1.1.).

По трудовой характеристике, уровню образования и семейному положению женщины исследуемых групп не отличались ($p>0,05$ во всех случаях) (таблица № 3.1.1.).

Характеристика перенесенных заболеваний, экстрагенитальной патологии (ЭГП), наследственной предрасположенности, аллергологического анамнеза и оперативных вмешательств обследованных женщин представлена в таблице № 3.1.2.

Таблица 3.1.2.

Характеристика перенесенных заболеваний, экстрагенитальной патологии, наследственной предрасположенности, аллергологического анамнеза и оперативных вмешательств

Перенесённые заболевания и экстрагенитальная патология	Контрольная группа n=70	1 группа – ПЭ n=79	2 группа – ХАГ n=58	3 группа – ХАГ с ПЭ n=30
1	2	3	4	5
Соматически здоровые	26 (37,1%)	15 (18,9%) p1=0,021	0 (0%) p1=0,001 p2=0,002	0 (0%) p1=0,001
Наличие ЭГП	44 (62,9%)	64 (81,1%) p1=0,021	58 (100%) p1=0,001 p2=0,002	30 (100%) p1=0,001
Детские инфекции				
Корь	2 (2,9%)	5 (6,3%)	2 (3,5%)	1 (3,3%)
Краснуха	16 (22,9%)	14 (17,7%)	11 (19,0%)	3 (10,0%)
Ветрянка	49 (70,0%)	52 (65,8%)	45 (77,6%)	24 (80,0%)
Паротит	5 (7,1%)	4 (5,1%)	3 (5,2%)	2 (6,7%)
Скарлатина	2 (2,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Перенесённые инфекционные заболевания				
ОРЗ	61 (87,1%)	79 (100%)	58 (100%)	30 (100%)
Грипп	56 (80,0%)	59 (74,7%)	48 (82,8%)	26 (86,7%)
Ангина	27 (38,6%)	40 (50,6%)	30 (51,7%)	13 (43,3%)
Бронхит	10 (14,3%)	10 (12,8%)	9 (15,5%)	11(36,7%)
Пневмония	15 (21,4%)	7 (8,9%)	6 (10,3%)	6 (20,0%)
Вирусные гепатиты	3 (4,3%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (10,0%)
Заболевания мочевыделительной системы	5 (7,1%)	2 (2,5%)	3 (5,2%)	3 (10%)
Заболевания сердечно-сосудистой системы				
Хроническая артериальная гипертензия	0 (0%)	0 (0%)	58 (100%)	30 (100%)
Стаж артериальной гипертензии (лет)	0 (0%)	0 (0%)	5 (0-12,0)	5 (0-10,0)
Гипертоническая болезнь I стадии	0 (0%)	0 (0%)	40 (69,0%)	24 (80,0%)
Гипертоническая болезнь II стадии	0 (0%)	0 (0%)	18 (31,0%)	6 (20,0%)
Гипертоническая болезнь III стадии	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Артериальная гипертензия I степени	0 (0%)	0 (0%)	42 (72,4%)	19 (63,3%)

Продолжение таблицы 3.1.2.

1	2	3	4	5
Артериальная гипертензия II степени	0 (0%)	0 (0%)	14 (24,1%)	8 (26,7%)
Артериальная гипертензия III степени	0 (0%)	0 (0%)	2 (3,5%)	3 (10,0%)
Клапанная недостаточность сердца	1 (1,4%)	3 (3,8%)	3 (5,2%)	3 (10,0%)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	8 (11,4%)	4 (5,1%)	7 (12,1%)	3 (10,0%)
Прием гипотензивных препаратов до беременности				
Прием гипотензивных препаратов до беременности	0 (0%)	0 (0%)	22 (37,9%)	12 (40,0%)
Заболевания мочевыделительной системы				
Мочекаменная болезнь	0 (0%)	3 (3,8%)	5 (8,6%)	5 (16,7%) p1=0,013
Хронический пиелонефрит	8 (11,4%)	11 (13,9%)	7 (12,1%)	10 (33,3%) p1=0,02 p2=0,043 p3=0,034 3,58 (1,19-11,29)
ОШ (95% ДИ)				
Хронический цистит	2 (2,9%)	3 (3,8%)	3 (5,2%)	1 (3,3%)
Заболевания пищеварительной системы				
Хронический гастрит	5 (7,1%)	9 (11,4%)	5 (8,6%)	2 (6,7%)
Хронический холецистит	0 (0%)	0 (0%)	5 (8,6%)	1 (3,3%)
Ожирение				
Ожирение	5 (7,1%)	17 (21,5%) p1=0,025	34 (58,6%) p1=0,001 p2=0,001	10 (33,3%) p1=0,002 p3=0,043
ОШ (95% ДИ)		3,54 (1,27-11,31)		
Ожирение I степени (ИМТ 30,0-34,9 кг/м ²)	4 (5,7%)	12 (15,2%)	15 (25,9%) p1=0,003	5 (16,7%)
Ожирение II степени (ИМТ 35,0-39,9 кг/м ²)	0 (0%)	4 (5,1%)	9 (15,5%) p1=0,009	2 (6,7%)

Продолжение таблицы 3.1.2.

1	2	3	4	5
Ожирение III степени (ИМТ 40,0 кг/м ² и более)	1 (1,4%)	1 (1,3%)	10 (17,2%) p1=0,004 p2=0,002	3 (10,0%)
Заболевание органов зрения				
Миопия	17 (24,3%)	17 (21,5%)	9 (15,5%)	7 (23,3%)
Эндокринная патология				
Гипотиреоз	3 (4,29%)	2 (2,564%)	3 (5,17%)	0 (0%)
Гипертиреоз	0 (0%)	2 (2,56%)	1 (1,72%)	1 (3,33%)
Заболевание ЛОР органов				
Тонзилит	4 (5,7%)	2 (2,5%)	1 (1,7%)	2 (6,7%)
Аллергологический анамнез				
Отягощён	10 (14,3%)	12 (15,2%)	15 (25,9%)	4 (13,3%)
Наследственная предрасположенность				
По артериальной гипертензии ОШ (95% ДИ)	8 (11,4%)	20 (25,3%) p1=0,048 2,61 (1,08-6,73)	32 (55,2%) p1=0,001 p2=0,005	19 (63,3%) p1=0,001 p2=0,003
По преэклампсии	0 (0%)	2 (2,5%)	0 (0%)	2 (6,7%)
По сахарному диабету	7 (10,0%)	14 (17,7%)	9 (15,5%)	7 (23,3%)
Операции в анамнезе				
Операции в анамнезе	36 (51,4%)	26 (32,9%) p1=0,034	32 (55,2%) p2=0,015	20 (66,7%) p2=0,003
Гинекологические	25 (35,7%)	15 (19,0%) p1=0,034	21 (36,2%) p2=0,039	14 (46,7%) p2=0,007
Экстрагенитальные	21 (30,0%)	12 (15,2%) p1=0,048	15 (25,9%)	10 (33,3%)

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 ХАГ.

В контрольной группе экстрагенитальная патология встречалась достоверно реже, чем в группах с ПЭ (p=0,021) и с ХАГ, независимо от наличия присоединившейся ПЭ (p=0,001 в обоих случаях), при этом в группе с ПЭ экстрагенитальная патология была отмечена у 81,1% обследуемых, что было достоверно реже, чем у женщин с ХАГ, где данный показатель составил 100% (p=0,002) (таблица № 3.1.2.).

Частота перенесённых в детстве наиболее распространённых инфекционных заболеваний (таблица № 3.1.2.) достоверно не различалась между исследованными группами ($p > 0,05$ во всех случаях).

Женщины контрольной группы и в группах с различными формами гипертензивных расстройств были сопоставимы по частоте перенесённых инфекционных заболеваний (ОРЗ, грипп, ангина, бронхит, пневмония, вирусные гепатиты и заболевания мочевыделительной системы) во взрослом возрасте ($p > 0,05$ во всех случаях) (таблица № 3.1.2.).

Длительность существования АГ, структура ХАГ (стадии ГБ и степени АГ), её терапия до беременности у женщин обеих групп с ХАГ достоверно не различались между собой ($p > 0,05$ во всех случаях) (таблица № 3.1.2.).

Не было получено достоверных различий между исследуемыми группами по частоте встречаемости других заболеваний сердечно-сосудистой системы – клапанной недостаточности сердца, варикозной болезни вен нижних конечностей ($p > 0,05$ во всех случаях) (таблица № 3.1.2.).

При анализе частоты встречаемости болезней мочевыделительной системы установлено, что у женщин с ХАГ с присоединившейся ПЭ частота встречаемости мочекаменной болезни была выше, чем у женщин контрольной группы ($p = 0,013$), а частота встречаемости хронического пиелонефрита была достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($p = 0,02$) и с группами с ПЭ и ХАГ ($p = 0,043$ и $0,034$ соответственно). При этом, наличие хронического пиелонефрита увеличивало риск присоединения ПЭ у женщин с ХАГ в 3,58 раз (ОШ=3,58; ДИ 1,19-11,29). Частота встречаемости хронического цистита в исследуемых группах не различалась ($p > 0,05$ во всех случаях) (таблица № 3.1.2.).

Сравнительный анализ частоты встречаемости заболеваний пищеварительной системы (хронического гастрита и хронического холецистита) выявил отсутствие различий в частоте их встречаемости у женщин исследуемых групп ($p > 0,05$ во всех случаях) (таблица № 3.1.2.).

У женщин, имеющих гипертензивные расстройства, достоверно чаще встречалось ожирение ($p < 0,05$ во всех случаях), при этом, повышая риск развития

ПЭ в 3,54 раза (ОШ=3,54; ДИ 1,27-11,31). Дополнительно, у женщин с ХАГ частота встречаемости ожирения в группе была выше, чем в группе с ПЭ ($p=0,001$) и в группе с ХАГ с присоединившейся ПЭ ($p=0,043$). При сравнении частоты встречаемости ожирения в зависимости от его степени установлено, что I, II и III степени ожирения достоверно чаще встречались у женщин с ХАГ относительно контроля ($p<0,05$ во всех случаях), дополнительно III степень ожирения у женщин с ХАГ чаще встречалась, чем у женщин в группе с ПЭ ($p=0,002$) (таблица № 3.1.2.).

При сравнении частоты встречаемости заболеваний органов зрения (миопия), ЛОР органов (тонзилита) и эндокринопатий (гипо- и гипертиреоза) достоверных различий между группами выявлено не было ($p>0,05$ во всех случаях) (таблица № 3.1.2.).

Сравнительный анализ аллергологического анамнеза показал отсутствие достоверных различий в исследуемых группах ($p>0,05$ во всех случаях) (таблица № 3.1.2.).

При изучении наследственной предрасположенности было установлено, что у женщин с гипертензивными расстройствами достоверно чаще семейный анамнез был отягощён по артериальной гипертензии относительно нормотензивных женщин ($p<0,05$ во всех случаях). Дополнительно, у женщин с ХАГ, независимо от наличия ПЭ, анамнез был чаще отягощён, чем у женщин с ПЭ различной степени тяжести ($p=0,005$ и $p=0,003$ соответственно). При этом, у женщин с отягощённым анамнезом по артериальной гипертензии риск развития ПЭ повышался в 2,61 (ОШ=2,61; ДИ 1,08-6,73). Частота отягощённой наследственности по сахарному диабету и ПЭ была сопоставима во всех группах ($p>0,05$ во всех случаях) (таблица № ТТТ2).

Частота оперативных вмешательств в целом, и гинекологических в частности, у женщин с ПЭ была наименьшей, чем у женщин с другими формами артериальной гипертензии и у женщин контрольной группы ($p<0,05$ во всех случаях). Частота экстрагенитальных операций в группе женщин с ПЭ была также

наименьшей, однако, достоверно отличалась лишь по сравнению с контрольной группой ($p=0,048$) (таблица № 3.1.2.).

Характеристика менструальной функции, гинекологического статуса и репродуктивного анамнеза у женщин исследуемых групп представлена в таблице № 3.1.3.

Таблица 3.1.3.

Характеристика менструальной функции и акушерско-гинекологического анамнеза

Клинические данные	Контрольная группа n=70	1 группа – ПЭ n=79	2 группа – ХАГ n=58	3 группа – ХАГ с ПЭ n=30
1	2	3	4	5
Менструальная функция и возраст начала половой жизни				
Возраст менархе (лет)	13,0 (12,0-14,0)	13,0 (13,0-14,0)	13,0 (12,0-14,0)	13 (12,0-14,0)
Регулярные менструации	65 (92,9%)	73 (92,4%)	45 (77,6%)	24 (80,0%)
Продолжительность менструального цикла	28,0 (28,0-30,0)	28,0 (28,0-30,0)	28,0 (28,0-30,0)	29,0 (28,0-30,0)
Продолжительность менструации	5,0 (4,0-6,0)	5,0 (4,0-6,0)	5,0 (5,0-6,0)	5,0 (4,0-5,5)
Скудная менструация	3 (4,3%)	1 (1,3%)	2 (3,4%)	2 (6,7%)
Умеренная менструация	59 (84,3%)	65 (82,3%)	46 (79,3%)	20 (66,7%)
Обильная менструация	8 (11,4%)	13 (16,4%)	10 (17,3%)	8 (26,6%)
Безболезненная менструация	44 (62,9%)	43 (54,4%)	29 (50,0%)	14 (46,7%)
Болезненная менструация	26 (37,1%)	36 (45,6%)	29 (50,0%)	16 (53,3%)
Возраст начала половой жизни	18,0 (17,0-19,0)	17,0 (16,0-19,0)	18,0 (16,0-19,0)	18,0 (17,0-19,0)
Гинекологическая патология				
Наличие гинекологической патологии	54 (77,1%)	64 (81,0%)	52 (89,7%)	27 (90,0%)
Воспалительные заболевания				
Независимо от локализации	41 (58,6%)	55 (69,6%)	38 (65,5%)	19 (63,3%)
Воспалительные заболевания нижнего отдела женских половых органов и / или вагиноз	36 (51,4%)	51 (64,6%)	33 (56,9%)	18 (60,0%)

Продолжение таблицы 3.1.3.

1	2	3	4	5
Эндометрит (острый и / или хронический)	9 (12,86%)	7 (8,97%)	1 (1,72%) p1=0,004	2 (6,67%)
Аднексит (острый и / или хронический)	13 (18,57%)	16 (20,25%)	13 (22,41%)	5 (16,67%)
Невоспалительные заболевания				
Неинвазивные заболевания шейки матки	29 (41,4%)	35 (44,3%)	29 (50,0%)	14 (46,7%)
Эндометриоз	4 (5,7%)	3 (3,8%)	4 (6,9%)	2 (6,7%)
Миома матки	5 (7,14%)	4 (5,06%)	14 (24,14%) p1=0,014 p2=0,003	2 (6,67%)
Кисты	7 (10,0%)	9 (11,4%)	10 (17,2%)	5 (16,7%)
Бесплодие всего	11 (15,7%)	15 (19,0%)	19 (32,8%) p1=0,004	9 (30,0%)
Первичное бесплодие	6 (8,6%)	8 (10,1%)	12 (20,7%)	2 (6,7%)
Вторичное бесплодие	5 (7,1%)	7 (8,9%)	8 (13,8%)	7 (23,3%)
Привычное невынашивание	0 (0%)	2 (2,5%)	3 (5,2%)	1 (3,3%)
Репродуктивный анамнез				
Первобеременные	23 (32,9%)	36 (45,6%)	13 (22,4%) p2=0,009	6 (20,0%) p2=0,026
Повторнобеременные	47 (67,1%)	43 (54,4%)	45 (77,6%) p2=0,009	24 (80,0%) p2=0,026
Первые роды	29 (41,4%)	49 (62,0%) p1=0,018	24 (41,4%) p2=0,026	13 (43,3%)
Вторые роды	26 (37,2%)	25 (31,6%)	22 (37,9%)	12 (40,0%)
Третьи роды	11 (15,7%)	4 (5,1%)	8 (13,8%)	2 (6,7%)
Четвертые и более роды	4 (5,7%)	1 (1,3%)	4 (6,9%)	3 (10,0%)
Повторнородящие	41 (58,6%)	50 (38,0%)	34 (58,6%)	17 (56,7%)
Аборты в анамнезе	20 (28,6%)	20 (25,3%)	20 (34,5%)	11 (36,7%)
1 аборт	12 (17,1%)	12 (15,2%)	7 (12,1%)	6 (20,0%)
2 аборта	6 (8,6%)	4 (5,1%)	10 (17,2%) p2=0,041	2 (6,7%)
3 и более абортов	2 (2,9%)	4 (5,1%)	3 (5,2%)	3 (10,0%)
Потери беременности на ранних сроках	16 (22,9%)	13 (16,5%)	18 (31,0%)	13 (43,3%) p2=0,007
Погибшая беременность	6 (8,6%)	4 (5,1%)	4 (6,9%)	4 (13,3%)
Выкидыш	10 (14,3%)	9 (11,4%)	14 (24,1%)	9 (30,0%)
Преждевременные роды	5 (7,1%)	5 (6,3%)	6 (10,3%)	6 (20,0%)
Внематочные беременности	0 (0%)	2 (2,53%)	3 (5,17%)	1 (3,3%)

Продолжение таблицы 3.1.3.

1	2	3	4	5
Перинатальные потери	3 (4,3%)	0 (0%)	2 (3,5%)	1 (3,3%)
Наличие рубца на матке после кесарева сечения	24 (34,3%)	11 (13,9%) p1=0,006	11 (18,0%)	11 (36,7%) p2=0,018

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

Сравнительный анализ возраста наступления менархе и начала половой жизни, а также характеристик менструальной функции, таких как: регулярность менструаций, продолжительность менструального цикла, объём кровопотери в период менструации и наличие альгодисменореи, показал отсутствие достоверных различий между исследуемыми группами ($p > 0,05$ во всех случаях) (таблица № 3.1.3.).

При изучении гинекологического анамнеза установлено, что частота перенесённых заболеваний женских половых органов, независимо от характера и локализации патологического процесса, была сопоставима у женщин исследуемых групп ($p > 0,05$ во всех случаях). При учёте характера патологического процесса выявлено, что частота встречаемости воспалительных заболеваний, за исключением эндометрита, также не различалась ($p > 0,05$ во всех случаях). В свою очередь, у женщин с ХАГ процент встречаемости эндометрита был достоверно ниже, чем у женщин контрольной группы ($p = 0,004$). Частота встречаемости невоспалительных заболеваний женских половых органов (неинвазивных заболеваний шейки матки, эндометриоза и кист яичников) не различалась между всеми изучаемыми группами ($p > 0,05$ во всех случаях). Миома матки достоверно чаще встречалась у женщин с ХАГ по сравнению с контрольной группой и группой с ПЭ ($p = 0,014$ и $p = 0,003$ соответственно).

Бесплодие, независимо от вида, чаще наблюдалось в группе с ХАГ относительно контроля ($p = 0,004$), однако при сравнении частоты встречаемости первичного и вторичного бесплодия достоверных отличий получено не было ($p > 0,05$ во всех случаях). При анализе частоты встречаемости привычного

невынашивания беременности достоверной разницы между исследуемыми группами не было ($p > 0,05$ во всех случаях) (таблица № 3.1.3.).

При изучении репродуктивного анамнеза было установлено, что в группах с ХАГ и с ХАГ с присоединившейся ПЭ, первобеременных женщин было меньше, чем в группе с ПЭ ($p = 0,009$ и $p = 0,026$ соответственно). Анализ данных, касательно количества родов в анамнезе, выявил, что первородящих женщин было достоверно больше в группе с ПЭ относительно контроля и ХАГ ($p = 0,018$ и $p = 0,026$ соответственно). Число повторнобеременных не различалось между группами ($p > 0,05$ во всех случаях) (таблица № 3.1.3.).

Количество женщин, выполнивших один или три и более медицинских аборт, не различалось между всеми группами ($p > 0,05$ во всех случаях). Два медицинских аборта в анамнезе достоверно чаще отмечалось в группе с ХАГ по сравнению с группой с ПЭ ($p = 0,041$) (таблица № 3.1.3.).

Беременные исследуемых групп были сопоставимы по частоте потерь беременности на ранних сроках по причине самопроизвольного выкидыша и / или гибели эмбриона ($p > 0,05$ во всех случаях). Не было получено достоверных различий в частоте преждевременных родов в анамнезе, внематочных беременностей и перинатальных потерь ($p > 0,05$ во всех случаях) (таблица № 3.1.3.).

Наличие рубца на матке после кесарева сечения от предыдущих родов достоверно реже встречалось в группе женщин с ПЭ относительно контрольной группы и группы женщин с ХАГ, осложнившейся присоединением ПЭ ($p = 0,006$ и $p = 0,018$ соответственно) (таблица № 3.1.3.).

3.2. Особенности течения и исходов настоящей беременности у обследованных женщин

Особенности течения настоящей беременности на амбулаторном этапе представлены в таблице № 3.2.1.

Особенности течения настоящей беременности на амбулаторном этапе

Клинические данные	Контрольная группа n=70	1 группа – ПЭ n=79	2 группа – ХАГ n=58	3 группа – ХАГ с ПЭ n=30
1	2	3	4	5
Сроки постановки на учёт по беременности и посещаемость женской консультации				
Срок беременности при постановке на учёт (недель)	9,5 (8,0-11,0)	9,5 (8,0-10,9)	9,0 (7,4-10,4)	9,5 (7,1-13,1)
Ранняя постановка на учёт (до 12 недель)	61 (87,1%)	70 (77,8%)	52 (89,7%)	22 (73,3%)
Поздняя постановка на учёт (после 12 недель)	9 (12,9%)	9 (22,2%)	6 (10,3%)	8 (26,7%)
Регулярное посещение женской консультации	70 (100%)	79 (100%)	58 (100%)	30 (100%)
Исходные данные и прибавка массы тела при данной беременности				
Индекс массы тела при постановке на учёт (кг/м ²)	22,5 (20,9-25,5)	24,0 (21,8-27,5) p1=0,017	31,8 (27,4-36,0) p1=0,001 p2=0,001	28,0 (25,2-33,9) p1=0,001 p2=0,002
Прибавка в весе за данную беременность (кг)	13,0 (9,6-15,0)	13,0 (10,0-15,3)	10,0 (7,6-12,9) p1=0,001 p2=0,001	12,0 (7,4-14,9)
Систолическое артериальное давление при постановке на диспансерный учёт по беременности (мм рт. ст.)	107,5 (100,0-110,0)	117,0 (108,0-120,0) p1=0,001	130 (121,5-140,0) p1=0,001 p2=0,001	130,0 (120,0-145,5) p1=0,001 p2=0,001
Диастолическое артериальное давление при постановке на диспансерный учёт по беременности (мм рт. ст.)	60,0 (60,0-70,0)	70,0 (66,5-80,0) p1=0,001	80,0 (80,0-90,0) p1=0,001 p2=0,001	80,0 (80,0-99,0) p1=0,001 p2=0,001
Среднее артериальное давление при постановке на диспансерный учёт по беременности (мм рт. ст.)	76,7 (73,3-83,3)	85,0 (80,0-93,3) p1=0,001	99,2 (93,3-103,3) p1=0,001 p2=0,001	96,7 (93,3-113,0) p1=0,001 p2=0,001
Течение настоящей беременности на амбулаторном этапе				
Угроза прерывания	30 (42,9%)	28 (35,4%)	26 (44,8%)	11 (36,7%)

Продолжение таблицы 3.2.1.

1	2	3	4	5
ОРЗ в I триместре	10 (14,3%)	11 (13,9%)	6 (10,3%)	4 (13,3%)
ОРЗ во II триместре	8 (11,4%)	16 (20,3%)	8 (13,8%)	4 (13,3%)
ОРЗ в III триместре	4 (5,7%)	7 (8,9%)	3 (5,2%)	2 (6,7%)
Анемия в I триместре	2 (2,9%)	2 (2,5%)	2 (3,4%)	0 (0%)
Анемия во II триместре	2 (2,9%)	2 (2,5%)	2 (3,4%)	0 (0%)
Анемия в III триместре	9 (12,9%)	7 (8,9%)	7 (12,1%)	1 (3,3%)
Рвота беременных легкая или умеренная	2 (2,9%)	6 (7,6%)	4 (6,9%)	1 (3,3%)
Гестационный сахарный диабет	0 (0%)	1 (1,3%)	7 (12,1%) p1=0,009 p2=0,021	2 (6,7%)
Гестационный пиелонефрит	1 (1,4%)	2 (2,5%)	0 (0%)	2 (6,7%)
Данные ультразвуковых методов исследований				
Плацентарная недостаточность во II триместре	2 (2,9%)	3 (3,8%)	1 (1,7%)	1 (3,3%)
Плацентарная недостаточность в III триместре	8 (11,4%)	27 (34,2%) p1=0,002	13 (22,4%)	6 (20,0%)
ЗРП	6 (8,6%)	21 (26,6%) p1=0,008	8 (13,8%)	5 (16,7%)
Многоводие	3 (4,3%)	3 (3,8%)	5 (8,6%)	3 (10,0%)
Маловодие	0 (0%)	2 (2,5%)	1 (1,7%)	0 (0%)
ВПР плода	1 (1,4%)	1 (1,3%)	1 (1,7%)	1 (3,3%)
Уровни артериального давления на амбулаторном этапе				
Минимальное систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	100,0 (90,8-100,0)	110,0 (100,0-120,0) p1=0,001	120,0 (110,0-125,0) p1=0,001 p2=0,001	120,0 (120,0-130,0) p1=0,001 p2=0,001 p3=0,043
Минимальное диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	60 (60,0-60,0)	70,0 (60,0-70,0) p1=0,001	80,0 (70,0-80,0) p1=0,001 p2=0,001	80,0 (70,0-80,0) p1=0,001 p2=0,001
Минимальное среднее артериальное давление (мм рт. ст.)	73,3 (70-76,7)	81,7 (73,3-86,7) p1=0,001	91,7 (83,3-96,3) p1=0,001 p2=0,001	92,5 (86,7-96,6) p1=0,001 p2=0,001
Максимальное систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	120,0 (120,0-120,0)	130,0 (120,0-140,0) p1=0,001	149,5 (140,0-159,5) p1=0,001	150,0 (140,0-164,3) p1=0,001 p2=0,001

Продолжение таблицы 3.2.1.

1	2	3	4	5
Максимальное диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	72,0 (70,0-80,0)	80,0 (80,0-90,0) p1=0,001	90,0 (85,0-100,0) p1=0,001 p2=0,001	97,5 (90,0-100,0) p1=0,001 p2=0,001 p3=0,033
Максимальное среднее артериальное давление (мм рт. ст.)	90,8 (86,7-93,3)	96,7 (93,3-106,7) p1=0,001	106,8 (103,3-116,7) p1=0,001 p2=0,001	115,0 (105,4-121,3) p1=0,001 p2=0,001
Срок беременности на момент первого эпизода повышения артериального давления (недель)	–	33,0 (30,0-35,5)	–	–
Антигипертензивная терапия на амбулаторном этапе				
Приём антигипертензивных препаратов	–	22 (27,8%)	44 (75,9%) p2=0,001	27 (90,0%) p2=0,001
Монотерапия	–	20 (25,3%)	35 (60,3%) p2=0,001	21 (70,0%) p2=0,001
Приём двух и более препаратов	–	2 (2,5%)	9 (15,5%) p2=0,001	6 (20,0%) p2=0,001
Срок беременности на момент начала приёма антигипертензивных препаратов (недель)	–	33,0 (32,0-34,0)	9,0 (1,0-13,0) p2=0,001	8,0 (1,0-20,0) p2=0,001
Метилдопа	–	20 (25,3%)	39 (67,2%)	25 (83,3%)
Блокаторы медленных кальциевых каналов	–	3 (7,8%)	10 (17,2%)	7 (23,3%)
Бета-блокаторы	–	3 (7,8%)	3 (5,2%)	1 (3,3%)
Преэклампсия				
Срок беременности на момент развития преэклампсии (недель)	–	33,0 (31,0-35,0)	–	33,5 (32,1-35,8)
Раннее развитие преэклампсии (до 34 недель беременности)	–	40 (50,6%)	–	15 (50,0%)
Позднее развитие преэклампсии (после 34 недель беременности)	–	39 (49,4%)	–	15 (50,0%)

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 ХАГ.

В ходе сравнительного анализа данных об особенностях течения настоящей беременности установлено, что частота беременностей, наступивших в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий имела место в контрольной группе у 5 (7,1%) женщин, в группе с ПЭ – у 7 (8,9%) женщин, в группе с ХАГ – у 7 (12,1%) женщин и в группе с ХАГ с присоединившейся ПЭ – у 5 (16,7%) женщин, что достоверно не различалось при сравнении между группами ($p > 0,05$ во всех случаях). Встречаемость многоплодных беременностей (двойней) была также сопоставима в исследуемых группах ($p > 0,05$ во всех случаях). В контрольной группе многоплодная беременность имела место у 3 (4,3%) беременных, в группе с ПЭ у 3 (3,8%), в группе с ХАГ у 2 (3,4%), в группе с ХАГ с присоединившейся ПЭ у 3 (10,0%) беременных (таблица № 3.2.1.).

Исследуемые группы не отличались по срокам постановки на учёт в женской консультации ($p > 0,05$ во всех случаях). В подавляющем большинстве имела место ранняя постановка на учёт по беременности (до 12 недель). Поздняя постановка на диспансерный учёт по беременности была сопоставима во всех группах ($p > 0,05$ во всех случаях). Все женщины регулярно посещали женскую консультацию (таблица № 3.2.1.).

При анализе данных установлено, что у женщин с гипертензивными расстройствами индекс массы тела при первой явке в женскую консультацию был выше, чем у женщин контрольной группы ($p < 0,05$ во всех случаях). При этом, у женщин с ХАГ и с ХАГ с присоединившейся ПЭ данный показатель был выше, чем у женщин с ПЭ ($p = 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно). Прибавка в весе за период беременности была наименьшей в группе с ХАГ, однако, достоверно отличалась лишь от контрольной группы ($p = 0,001$) и группы с ПЭ ($p = 0,001$) (таблица № 3.2.1.).

Во всех группах с гипертензивными расстройствами имело место достоверное повышение систолического, диастолического и среднего артериального давления в момент первой явки в женскую консультацию по сравнению с контрольной группой женщин ($p < 0,05$ во всех случаях). В свою очередь, у женщин с ХАГ, независимо от наличия присоединившейся ПЭ,

аналогичные показатели были выше чем у женщин с ПЭ различной степени тяжести ($p=0,001$ во всех случаях) (таблица № 3.2.1.).

При сравнительной оценке осложнений и перенесённых за время амбулаторного наблюдения заболеваний не было выявлено достоверных отличий в частоте встречаемости угрозы прерывания беременности, ОРЗ, анемии, рвоты беременных и гестационного пиелонефрита ($p>0,05$ во всех случаях). У женщин с ХАГ достоверно чаще беременность осложнилась гестационным сахарным диабетом по сравнению с женщинами контрольной группы ($p=0,009$) и группы с ПЭ ($p=0,021$). При анализе частоты возникновения отёков было выявлено, что у женщин с гипертензивными расстройствами данная патология встречалась чаще, чем у нормотензивных женщин ($p=0,001$ во всех случаях). Причём, в группе с ХАГ их частота была ниже, чем в группе с ПЭ ($p=0,034$) и с ПЭ, возникшей на фоне ХАГ ($p=0,002$). Однако, по срокам возникновения отёков группы были сопоставимы ($p>0,05$ во всех случаях) (таблица № 3.2.1.).

Сравнительная оценка данных ультразвуковых исследований показала, что во II триместре частота выявленной плацентарной недостаточности не различалась между группами ($p>0,05$ во всех случаях), однако в III триместре она была выше в группе с ПЭ относительно контрольной группы ($p=0,002$). Задержка роста плода также чаще диагностировалась у женщин с ПЭ, чем у нормотензивных женщин ($p=0,008$). Частота выявленного многоводия, маловодия и врождённых пороков развития по данным ультразвуковых исследований была сопоставима в исследуемых группах ($p>0,05$ во всех случаях) (таблица № 3.2.1.).

В ходе динамического контроля за уровнем артериального давления на этапе диспансерного наблюдения выявлено, что в группах женщин с гипертензивными расстройствами минимальные и максимальные значения систолического, диастолического и среднего артериального давления были выше, чем у женщин контрольной группы ($p=0,001$ во всех случаях). В свою очередь у женщин с ПЭ данные показатели были ниже, чем у женщин с ХАГ ($p=0,001$) и с ХАГ с присоединившейся ПЭ ($p=0,001$). Дополнительно, минимальные значения систолического и максимальные значения диастолического артериального

давления женщин с ХАГ с присоединившейся ПЭ были выше, чем у женщин с изолированной ХАГ ($p=0,043$ и $p=0,033$ соответственно) (таблица № 3.2.1.).

Средний срок беременности, на которых был зарегистрирован первый эпизод повышения артериального давления в группе женщин с ПЭ, составил 33,0 (30,0-35,5) недели (таблица № 3.2.1.).

Антигипертензивную терапию на этапе наблюдения в женской консультации в группах с ХАГ получал достоверно больший процент женщин, чем в группе с ПЭ ($p=0,001$ в обоих случаях). При сравнении частоты применения однокомпонентной или двухкомпонентной схем антигипертензивной терапии выявлено, что женщины в группах с ХАГ получали оба варианта терапии чаще, чем женщины с ПЭ ($p=0,001$ во всех случаях). Медикаментозная коррекция артериального давления в группе с ПЭ имела более позднее начало по сравнению с группами с ХАГ ($p=0,001$ в обоих случаях). При сравнении частоты использования определённых групп препаратов, используемых для лечения повышенного артериального давления, среди которых были альфа-адреномиметики, блокаторы медленных кальциевых каналов и бета-блокаторы, достоверной разницы между группами женщин с гипертензивными расстройствами получено не было ($p>0,05$ во всех случаях) (таблица № 3.2.1.).

При анализе сроков возникновения ПЭ, а также при сравнении частоты встречаемости ранней и поздней ПЭ в группах женщин с ПЭ различной степени тяжести и у женщин с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ значимых отличий получено не было ($p>0,05$ во всех случаях) (таблица № 3.2.1.).

Особенности течения и данных инструментальных методов исследования на стационарном этапе в исследуемых группах женщин представлены в таблице № 3.2.2.

Особенности течения и данных инструментальных методов исследования на
стационарном этапе

Клинические данные	Контрольная группа n=70	1 группа – ПЭ n=79	2 группа – ХАГ n=58	3 группа – ХАГ с ПЭ n=30
1	2	3	4	5
Уровни артериального давления на стационарном этапе				
Систолическое артериальное давление при поступлении в стационар (мм рт. ст.)	120,0 (120,0-130,0)	150,0 (140,0-160,0) p1=0,001	140,0 (130,0-150,0) p1=0,001 p2=0,001	160,0 (151,3-179,8) p1=0,001 p2=0,001 p3=0,001
Диастолическое артериальное давление при поступлении в стационар (мм рт. ст.)	75,0 (70,0-80,0)	95,0 (90,0-100,0) p1=0,001	90,0 (85,0-100,0) p1=0,001 p2=0,04	105,0 (100,0-110,0) p1=0,001 p2=0,001 p3=0,001
Среднее артериальное давление при поступлении в стационар (мм рт. ст.)	91,7 (86,7-96,7)	114,7 (106,7-121,7) p1=0,001	107,5 (100,4-115,0) p1=0,001 p2=0,003	123,5 (116,7-132,7) p1=0,001 p2=0,001 p3=0,001
Тяжёлая артериальная гипертензия	–	27 (34,2%)	9 (15,5%) p2=0,024	20 (66,7%) p2=0,004 p3=0,001
Систолическое артериальное давление при поступлении в стационар 160 мм рт. ст. и выше	–	22 (27,8%)	9 (15,5%)	20 (66,7%) p2=0,001 p3=0,001
Диастолическое артериальное давление при поступлении в стационар 90 мм рт. ст. и выше	–	9 (11,4%)	3 (5,2%)	11 (36,7%) p2=0,006 p3=0,001
Минимальное систолическое артериальное давление в стационаре (мм рт. ст.)	110,0 (100,0-115,0)	130,0 (120,0-140,0) p1=0,001	125,5 (118,0-130,0) p1=0,001 p2=0,037	140,0 (130,0-148,0) p1=0,001 p2=0,001 p3=0,001

Продолжение таблицы 3.2.2.

1	2	3	4	5
Минимальное диастолическое артериальное давление в стационаре (мм рт. ст.)	70,0 (60,0-70,0)	80,0 (75,5-90,0) p1=0,001	80,0 (73,0-80,8) p1=0,001 p2=0,021	90,0 (80,0-95,0) p1=0,001 p2=0,031 p3=0,001
Минимальное среднее артериальное давление в стационаре (мм рт. ст.)	81,5 (76,7-85,0)	96,7 (92,5-105,0) p1=0,001	93,3 (90,0-100,0) p1=0,001 p2=0,012	105,0 (96,7-112,5) p1=0,001 p2=0,004 p3=0,001
Максимальное систолическое артериальное давление в стационаре (мм рт. ст.)	125,5 (120,0-130,0)	150,0 (145,0-160,0) p1=0,001	143,5 (135,0-150,0) p1=0,001 p2=0,001	160,0 (151,3-173,8) p1=0,001 p2=0,002 p3=0,001
Максимальное диастолическое артериальное давление в стационаре (мм рт. ст.)	80,0 (75,0-82,0)	100,0 (95,0-105,0) p1=0,001	92,5 (90,0-100,0) p1=0,001 p2=0,001	105,0 (100,0-110,0) p1=0,001 p2=0,001 p3=0,001
Максимальное среднее артериальное давление в стационаре (мм рт. ст.)	96,2 (90,4-98,3)	116,7 (111,2-123,3) p1=0,001	110,0 (105,0-118,2) p1=0,001 p2=0,001	126,7 (120,0-131,3) p1=0,001 p2=0,001 p3=0,001
Протеинурия на стационарном этапе				
Уровень протеинурии при поступлении в стационар в разовой порции мочи (г/л)	–	1,3 (0,7-3,3)	–	0,7 (0,3–1,7) p2=0,044
Уровень максимальной протеинурии в разовой порции мочи за время нахождения в стационаре (г/л)	–	2,6 (1,0-5,0)	–	1,3 (0,6-3,0) p2=0,047
Уровень протеинурии в в суточной моче за время нахождения в стационаре (г/л)	–	3,2 (0,9-5,2)	–	1,3 (0,2-2,1) p2=0,007

Продолжение таблицы 3.2.2.

1	2	3	4	5
Осложнения преэклампсии				
Олигоурия	–	7 (8,9%)	–	3 (10,0%)
Церебральная симптоматика	–	13 (16,5%)	–	5 (16,7%)
Данные инструментальных обследований				
ВПР плода по данным УЗИ	4 (5,7%) n=70	4 (5,2%) n=77	5 (9,3%) n=54	4 (13,8%) n=29
Многоводие по данным УЗИ	5 (7,1%) n=70	6 (7,8%) n=77	8 (14,8%) n=54	3 (10,3%) n=29
Маловодие по данным УЗИ	6 (8,6%) n=70	5 (6,5%) n=77	8 (14,8%) n=54	2 (6,9%) n=29
ПН по данным УЗИ	10 (14,3%) n=70	25 (32,5%) n=77 p1=0,017	10 (18,5%) n=54	16 (55,2%) n=29 p1=0,001 p3=0,001
ОШ (95% ДИ)		2,86 (1,27-6,78)		5,29 (1,95-15,0)
ЗРП по данным УЗИ	10 (14,3%) n=70	24 (31,2%) n=77 p1=0,026	10 (18,5%) n=54	14 (48,3%) n=29 p1=0,001 p3=0,009
ОШ (95% ДИ)		2,69 (1,19-6,40)		4,03 (1,48-11,36)
Нарушение гемодинамики по данным доплерометрии	6 (23,1%) n=26	50 (71,4%) n=70 p1=0,001	20 (42,6%) n=47 p2=0,003	19 (65,9%) n=28 p1=0,002
ОШ (95% ДИ)		8,12 (2,92-25,09)		
Снижение компенсаторных возможностей плода по КТГ	1 (1,4%) n=72	6 (8,1%) n=74	0 (0%) n=55	1 (3,7%) n=27

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 ХАГ.

Количество койко-дней, проведённых в стационаре с момента поступления до родоразрешения в группе с ПЭ составило 2,0 (1,0-6,0) дней, с ХАГ – 5,0 (3,0-8,0) дней и с ХАГ с присоединившейся ПЭ – 3,5 (1,0-8,0) дней. При сравнении количества койко-дней между группами выявлено, что женщины с ХАГ находились дольше, чем женщины с ПЭ различной степени тяжести (p=0,008).

Лечение в условиях палаты интенсивной терапии получали 59 (74,7%) женщин с ПЭ, из них с умеренной ПЭ 12 (37,2%) женщин и 47 (100%) женщин с тяжёлой ПЭ, а в группе с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ – 22 (68,8%) женщины. Количество койко-дней пребывания в палате интенсивной терапии в группе с ПЭ составило 2,0 (1,0-6,0) дней, при этом при умеренной ПЭ – 4,0 (2,0-8,0) дней, при тяжёлой ПЭ – 2,0 (1,0-5,0) дней, в группе с ПЭ на фоне ХАГ данный показатель составил 3,0 (1,0-7,0) дней, что при сравнении между группами и подгруппами с ПЭ достоверно не различалось ($p > 0,05$ во всех случаях).

У женщин, имеющих гипертензивные расстройства, уровни систолического, диастолического и среднего артериального давления на момент поступления в стационар были выше, чем в группе женщин без гипертензивных расстройств ($p = 0,001$ во всех случаях). У женщин обеих групп с ПЭ данные показатели были выше, чем у женщин, имеющих изолированную ХАГ ($p < 0,05$ во всех случаях). Тяжёлая АГ на момент поступления в стационар (превышение уровня систолического артериального давления выше 160 мм рт. ст. и/или диастолического выше 110 мм рт. ст.) достоверно чаще отмечалась в группе с ХАГ с присоединившейся ПЭ, чем в группах с ПЭ различной степени тяжести и с ХАГ ($p < 0,05$ во всех случаях). В ходе динамического наблюдения в стационаре уровни минимальных и максимальных значений систолического, диастолического и среднего артериального давления у женщин с ПЭ и с ПЭ, возникшей на фоне ХАГ были достоверно выше, чем в группе с изолированной ХАГ ($p < 0,05$ во всех случаях). При сравнении вышеуказанных параметров между группами женщин с ПЭ различной степени тяжести и с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ, было установлено, что у последних уровни артериального давления были выше ($p < 0,05$ во всех случаях) (таблица № 3.2.2.).

Уровни протеинурии в разовой порции мочи при поступлении, уровни максимальной протеинурии в разовой порции мочи за время нахождения в стационаре, а также уровни суточной протеинурии были достоверно выше у женщин в группе с ПЭ различной степени тяжести, чем в группе женщин с ПЭ,

развившейся на фоне ранее существовавшей ХАГ ($p=0,044$, $p=0,047$ и $p=0,007$ соответственно) (таблица № 3.2.2.).

При сравнении частоты возникновения ассоциированных с ПЭ осложнений, – олигоурии и церебральной симптоматики, женщины обеих групп с ПЭ не различались ($p>0,05$ во всех случаях) (таблица № 3.2.2.).

Анализ данных, полученных в ходе инструментальных методов исследования показал, что частота многоводия и маловодия была сопоставима в исследуемых группах ($p>0,05$ во всех случаях). В тоже время, частота выявления плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода по данным ультразвукового исследования была выше в группах женщин с ПЭ и с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ по сравнению с группой контроля ($p<0,05$ во всех случаях). Дополнительно в группе с ПЭ на фоне ХАГ данные показатели были выше, чем в группе с изолированной ХАГ ($p<0,05$ во всех случаях). Наличие ПЭ различной степени тяжести повышало риск развития плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода в 2,86 раз (ОШ=2,86; ДИ 1,27-6,78) и 2,69 (ОШ=2,69; ДИ 1,19-6,40) соответственно, а у женщин с ХАГ присоединение ПЭ повышало риск возникновения вышеуказанных осложнений в 5,29 (ОШ=5,29; ДИ 1,95-15,0) и в 4,03 раза (ОШ=4,03; ДИ 1,48-11,36) соответственно (таблица № 3.2.2.).

Исходы настоящей беременности в исследуемых группах женщин представлены в таблице № 3.2.3.

Таблица 3.2.3.

Исходы настоящей беременности

Клинические данные	Контрольная группа n=70	1 группа – ПЭ n=79	2 группа – ХАГ n=58	3 группа – ХАГ с ПЭ n=30
1	2	3	4	5
Сроки и способы родоразрешения				
Срок родоразрешения (недель)	38,6 (38,1-39,3)	35,2 (33,3-37,2) $p1=0,001$	38,1 (37,4-38,6) $p1=0,001$ $p2=0,001$	35,4 (33,2-37,1) $p1=0,001$ $p3=0,001$

Продолжение таблицы 3.2.3.

1	2	3	4	5
Своевременные роды	67 (95,7%)	27 (34,2%) p1=0,001	53 (91,4%) p2=0,001	10 (33,3%) p1=0,001 p3=0,001
Преждевременные роды	3 (4,3%)	52 (65,8%) p1=0,001	5 (8,6%) p2=0,001	20 (66,7%) p1=0,001 p3=0,001
ОШ (95% ДИ)		41,76 (13,21-181,6)		20,13 (6,38-73,13)
Преждевременные роды в сроке 28-33,6 недель	1 (1,4%)	23 (29,1%) p1=0,001	1 (1,7%) p2=0,001	9 (30,0%) p1=0,004 p3=0,009
ОШ (95% ДИ)		26,22 (4,64-562,7)		13,81 (1,91-335,0)
Преждевременные роды в сроке 34-36,6 недель	2 (2,8%)	29 (36,7%) p1=0,001	4 (6,9%) p2=0,001	11 (19,0%) p1=0,001 p3=0,001
ОШ (95% ДИ)		19,4 (5,12-125,7)		7,6 (2,22-30,57)
Роды через естественные родовые пути	28 (40,0%)	13 (16,5%) p1=0,001	29 (50,0%) p2=0,001	1 (3,3%) p1=0,001 p3=0,001
Роды путём операции кесарева сечения	42 (60,0%)	66 (83,5%) p1=0,001	29 (50,0%) p2=0,001	29 (96,7%) p1=0,001 p3=0,001
ОШ (95% ДИ)		3,36 (1,58-7,39)		28,15 (4,81-617,5)
Особые мероприятия и осложнения при родах через естественные родовые пути				
Без осложнений	17 (60,7%)	6 (46,2%)	11 (37,9%)	1 (100%)
Особые мероприятия и/или осложнения	11 (39,3%)	7 (53,8%)	18 (62,1%)	0 (0%)
Дородовое излитие околоплодных вод	1 (3,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Преиндукция родов	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,4%)	0 (0%)
Амниотомия	7 (25,0%)	4 (30,8%)	7 (24,1%)	0 (0%)
Эпидуральная анестезия	0 (0%)	1 (7,7%)	4 (13,8%)	0 (0%)
Срединно-латеральная перинеотомия	4 (14,3%)	3 (23,1%)	7 (24,1%)	0 (0%)
Патология послеродового периода	2 (7,1%)	2 (15,4%)	1 (3,4%)	0 (0%)
Структура показаний к оперативному родоразрешению				
Плановое кесарево сечение	27 (64,3%)	18 (27,3%) p1=0,001	18 (62,1%) p2=0,003	8 (27,6%) p1=0,005 p3=0,017

Продолжение таблицы 3.2.3.

1	2	3	4	5
Экстренное кесарево сечение ОШ (95% ДИ)	15 (35,7%)	48 (72,7%) p1=0,001 4,72 (2,07-11,13)	11 (37,9%) p2=0,003	21 (72,4%) p1=0,005 p3=0,017 4,18 (1,39-13,33)
Рубец на матке	22 (53,4%)	8 (12,1%) p1=0,001	10 (34,5%) p2=0,023	7 (24,1%) p1=0,023
Неэффективность терапии гипертензивных нарушений ОШ (95% ДИ)	–	38 (57,6%)	1 (3,4%) p2=0,001	9 (31,0%) p2=0,031 p3=0,015 12,13 (1,79-287,4)
Предлежание плаценты	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,4%)	0 (0%)
Преждевременная отслойка плаценты	1 (2,4%)	2 (3,0%)	0 (0%)	1 (3,4%)
Тяжёлая ЭГП	6 (14,3%)	3 (4,5%)	5 (17,2%)	3 (10,3%)
Отягощённый акушерско-гинекологический анамнез	5 (11,9%)	7 (10,6%)	7 (24,1%)	0 (0%)
Симфизит	3 (7,1%)	0 (0%)	1 (3,4%)	2 (6,9%)
Патология органов зрения	1 (2,4%)	2 (3,0%)	2 (6,9%)	0 (0%)
Миома матки	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,4%)	0 (0%)
Деформация таза у матери	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,4%)	0 (0%)
Аномалия родовой деятельности	2 (4,8%)	3 (4,5%)	0 (0%)	1 (3,4%)
Дистресс плода в родах	1 (2,4%)	1 (1,5%)	1 (3,4%)	0 (0%)
Декомпенсированная плацентарная недостаточность	6 (14,3%)	19 (28,8%)	6 (20,7%)	12 (41,4%) p1=0,021
Неправильное положение плода	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,4%)	0 (0%)
Крупный плод, диагностированный на антенатальном этапе	1 (2,4%)	0 (0%)	1 (3,4%)	0 (0%)

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 ХАГ.

При сравнительном анализе исходов беременностей установлено, что в группах женщин с артериальной гипертензией, независимо от её формы, средний срок родоразрешения был достоверно меньше, чем у нормотензивных женщин ($p=0,001$ во всех случаях). В группе с ХАГ гестационный срок на момент родоразрешения был больше, чем в группе с ПЭ и с ХАГ с присоединившейся ПЭ ($p=0,001$ в обоих случаях). При этом, частота преждевременных родов, независимо от срока беременности, а также в сроках 28-36,6 и в 34-36,6 недель, была выше в группах женщин с ПЭ различной степени тяжести и с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ, по сравнению с группой нормотензивных женщин и группой женщин с изолированной ХАГ ($p<0,05$ во всех случаях). Развитие ПЭ различной степени тяжести повышало риск преждевременных родов независимо от гестационного срока в 41,76 раза (ОШ=41,76; ДИ 13,21-181,6), в сроке 28-33,6 недель – в 26,22 раза (ОШ=26,22; ДИ 4,64-562,7) и в сроке 34-36,6 – в 19,4 раза (ОШ=19,4; ДИ 5,12-125,7). Развитие ПЭ у женщин с ХАГ повышало риск досрочных родов независимо от срока беременности в 20,13 раз (ОШ=20,13; ДИ 6,38-73,13), в сроке 28-33,6 недель – в 13,81 раза (ОШ=13,81; ДИ 1,91-335,0) и в сроке 34-36,6 недель – в 7,6 раза (ОШ=7,6; ДИ 2,22-30,57) (таблица 3.2.3.).

Частота родов путём операции кесарева сечения была выше в группах женщин с ПЭ различной степени тяжести и с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ, по сравнению с женщинами контрольной группы и группы женщин с ХАГ ($p=0,001$ во всех случаях). При этом, риск оперативного родоразрешения при осложнении беременности ПЭ различной степени тяжести увеличивается в 3,56 раз (ОШ=3,56; ДИ 1,58-7,39), а присоединение ПЭ к ранее имеющиеся ХАГ повышало данный риск в 28,15 раз (ОШ=28,15; ДИ 4,81-617,5) (таблица № 3.2.3.).

При изучении структуры осложнений (несвоевременного излития околоплодных вод и патологии послеродового периода) и особых мероприятий (преиндукции родов, амниотомии, эпидуральной анестезии и перинеотомии) при родах через естественные родовые пути достоверных отличий между исследуемыми группами выявлено не было ($p>0,05$ во всех случаях) (таблица № 3.2.3.).

У 72,7% женщин ПЭ и у 72,4% женщин с ХАГ с присоединившейся ПЭ кесарево сечение проводилось в экстренном порядке, что было достоверно чаще, чем в контрольной группе ($p=0,001$ и $p=0,005$ соответственно) и группе с ХАГ ($p=0,003$ и $p=0,017$ соответственно). Анализ факторов риска показал, что наличие преэклампсии различной степени тяжести повышало риск экстренного кесарева сечения в 4,72 раза (ОШ=4,72; ДИ 2,07-11,13), а присоединение ПЭ к ранее имеющейся ХАГ повышало данный риск в 4,18 раза (ОШ=4,18; ДИ 1,39-13,33) (таблица № 3.2.3.).

Анализ структуры патологии со стороны матери установил, что утяжеление гипертензивных расстройств при беременности достоверно чаще служило причиной оперативного родоразрешения путём операции кесарева сечения у женщин с ПЭ различной степени тяжести, чем у женщин с ХАГ ($p=0,001$) и у женщин с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ ($p=0,031$). Дополнительно, у женщин с ХАГ с присоединившейся ПЭ данный показатель был выше, чем у женщин с изолированной ХАГ ($p=0,015$). Рубец на матке достоверно реже являлся причиной планового оперативного родоразрешения у женщин с ПЭ и с ХАГ с присоединившейся ПЭ по сравнению с женщинами контрольной группы ($p=0,001$ и $p=0,023$ соответственно). Дополнительно в группе с ХАГ данный показатель был выше, чем в группе с ПЭ различной степени тяжести ($p=0,023$) (таблица № 3.2.3.).

Частота других показаний к кесареву сечению со стороны матери, таких как: предлежание или преждевременная отслойка плаценты, тяжёлая экстрагенитальная патология, отягощённый акушерско-гинекологический анамнез, симфизит, патология органов зрения, миома матки, деформация таза и аномалии родовой деятельности, была сопоставима в исследуемых группах ($p>0,05$ во всех случаях) (таблица № 3.2.3.).

При изучении частоты встречаемости показаний к кесареву сечению со стороны плода, было установлено, что декомпенсированная плацентарная недостаточность, достоверно чаще служила причиной оперативного родоразрешения у женщин с ХАГ с присоединившейся ПЭ по сравнению с

контрольной группой женщин ($p=0,021$). Частота других показаний, представленных в виде дистресса плода в родах, его неправильного положения или крупных размеров не различалась между группами ($p>0,05$ во всех случаях) (таблица № 3.2.3.).

Состояние детей обследованных женщин при рождении представлены в таблице № 3.2.4.

Таблица 3.2.4.

Состояние детей обследованных женщин при рождении

Клинические данные	Контрольная группа n=73	1 группа – ПЭ n=82	2 группа – ХАГ n=60	3 группа – ХАГ с ПЭ n=33
1	2	3	4	5
Всего новорожденных	73 (100%)	82 (100%)	60 (100%)	33 (100%)
Живорожденных	73 (100%)	81 (98,8%)	60 (100%)	31 (93,9%)
Мертворожденных	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	2 (6,1%)
Доношенные	69 (94,5%)	28 (34,1%) $p1=0,001$	55 (91,7%) $p2=0,001$	13 (39,4%) $p1=0,001$ $p3=0,001$
Недоношенные	4 (5,5%)	54 (65,9%) $p1=0,001$	5 (8,3%) $p2=0,001$	20 (60,6%) $p1=0,001$ $p3=0,001$
ОШ (95% ДИ)		32,38 (11,48-113,9)		16,23 (5,33-56,74)
Недоношенность 28-33,6 недель	1 (1,4%)	25 (30,5%) $p1=0,001$	1 (1,7%) $p2=0,001$	9 (27,3%) $p1=0,005$ $p3=0,003$
ОШ (95% ДИ)		27,65 (4,92-591,6)		12,75 (1,77-308,1)
Недоношенность 34-36,6 недель	3 (4,1%)	29 (35,4%) $p1=0,001$	4 (6,7%) $p2=0,001$	11 (33,3%) $p1=0,001$ $p3=0,002$
ОШ (95% ДИ)		12,58 (3,98-54,5)		6,83 (2,02-27,18)
Состояние новорождённых при рождении				
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте у доношенных (баллы)	8,0 (7,0-8,0)	7,5 (7,0-8,0)	8,0 (7,0-8,0)	7,0 (7,0-7,0) $p1=0,005$ $p3=0,002$
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте у недоношенных (баллы)	6,0 (5,5-7,0)	5,0 (5,0-6,0)	7,0 (6,0-7,0)	6,0 (6,0-7,0) $p2=0,02$

Продолжение таблицы 3.2.4.

1	2	3	4	5
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте у доношенных (баллы)	9,0 (8,0-9,0)	8,5 (8,0-9,0)	9,0 (8,0-9,0)	8,0 (8,0-8,0) p1=0,004 p3=0,002
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте у недоношенных (баллы)	7,0 (6,5-8,0)	6,0 (6,0-7,0)	8,0 (7,0-8,0)	7,0 (7,0-8,0) p2=0,034
Асфиксия при рождении ОШ (95% ДИ)	28 (38,4%)	64 (79,0%) p1=0,001 5,97 (2,95-12,44)	22 (36,7%) p2=0,001	29 (93,5%) p1=0,001 p3=0,001 24,17 (6,01-163,1)
Умеренная асфиксия ОШ (95% ДИ)	28 (38,4%)	62 (76,5%) p1=0,001 4,95 (2,48-10,16)	21 (35,0%) p2=0,001	28 (90,3%) p1=0,001 p3=0,001 16,76 (4,93-76,62)
Тяжёлая асфиксия	0 (0%)	2 (2,5%)	1 (1,7%)	1 (3,2%)
Оценка по шкале Сильвермана (баллы)	5,0 (4,0-5,0)	4,0 (4,0-5,0)	2,0 (1,0-6,0)	4,0 (3,0-5,0)
Массо-ростовые показатели новорожденных				
Масса доношенных (г)	3260,0 (3050,0-3510,0)	2945,0 (2605,0-3290,0) p1=0,002	3250,0 (2890,0-3510,0) p2=0,013	3100,0 (3005,0-3200,0)
Масса недоношенных (г)	2375,0 (1917,5-3025,0)	1963,5 (1480,0-2400,0)	2700,0 (2150,0-2890,0)	1872,0 (1220,0-2350,0)
Масса недоношенных, рождённых в срок 28-33,6 недель (г)	1485,0	1484,0 (1200,0-1790,0)	–	1410,0 (1160,0-1872,0)
Масса недоношенных, рождённых в срок 34-36,6 недель (г)	2400,0 (2350,0-3650,0)	2340,0 (2050,0-2490,0)	2795,0 (2425,0-2965,0)	2290,0 (1810,0-2650,0)
Рост доношенных (см)	51,0 (50,0-52,0)	48,5 (50,0-52,0)	49,0 (51,0-52,0)	49,0 (50,5-52,0)
Рост недоношенных (см)	42,5 (45,0-49,0)	38,0 (42,5-46,0)	47,0 (47,0-47,0)	38,0 (44,0-46,0)
Рост недоношенных, рождённых в срок 28-33,6 недель (см)	40,0	39,0 (38,0-42,0)	–	39,0 (38,0-43,0)

Продолжение таблицы 3.2.4.

1	2	3	4	5
Рост недоношенных, рождённых в срок 34-36,6 недель (см)	45,0 (45,0-53,0)	47,0 (44,0-49,0)	47,0 (47,0-48,5)	46,0 (44,0-48,0)

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 ХАГ.

Частота мертворождений в группах с ПЭ и с ХАГ, с присоединившейся ПЭ составила 1,2% (1 новорожденный) и 6,1% (2 новорожденных) соответственно, что достоверно не различалось между собой и другими исследуемыми группами ($p > 0,05$ во всех случаях) (таблица № 3.2.4.).

Живорожденными родилось 73 ребенка в контрольной группе, 81 в группе с ПЭ, 60 в группе с ХАГ и 31 в группе с ХАГ, с присоединившейся ПЭ (таблица № 3.2.4.).

Недоношенных детей было достоверно больше в группах с ПЭ различной степени тяжести и в группе с ХАГ с присоединившейся ПЭ по сравнению с группами контроля ($p = 0,001$ в обоих случаях) и ХАГ ($p = 0,001$ в обоих случаях). При этом анализ риска рождения недоношенных детей показал, что наличие ПЭ различной степени тяжести повышает риск в 32,38 раза (ОШ=32,38; ДИ 11,48-113,9), а присоединение ПЭ у женщин с ХАГ увеличивает риск в 16,23 раза (ОШ=16,23; ДИ 5,33-56,74) (таблица № 3.2.4.).

Анализируя состояние доношенных новорождённых по шкале Апгар на первой и пятой минутах было выявлено, что дети, рождённые от матерей с ХАГ с присоединившейся ПЭ имели более низкие баллы по сравнению с детьми, рождёнными от матерей без гипертензивных расстройств и с ХАГ ($p < 0,05$ во всех случаях). Более низкую оценку по шкале Апгар на первой и пятой минутах имели недоношенные новорождённые от матерей с ПЭ различной степени тяжести по сравнению с детьми от матерей с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ ($p = 0,002$ в обоих случаях). Достоверных отличий между исследуемыми группами в оценке

недоношенных новорождённых по шкале Сильвермана получено не было ($p > 0,05$ во всех случаях) (таблица № 3.2.4.).

Процент детей, рождённых в асфиксии, в том числе умеренной степени тяжести, был выше в группах с ПЭ и с ХАГ с присоединившейся ПЭ по сравнению с детьми контрольной группы и группы с ХАГ ($p = 0,001$ во всех случаях). При этом, развитие ПЭ повышало риск рождения детей в асфиксии в 5,97 раза (ОШ=5,97; ДИ 2,95-12,44), в том числе умеренной асфиксии в 4,95 раза (ОШ=4,95; ДИ 2,48-10,16), а при присоединении ПЭ к ранее имеющейся ХАГ повышало аналогичные риски в 24,17 (ОШ=24,17; ДИ 6,01-163,1) и 16,76 (ОШ=16,76; 4,93-76,62) раз соответственно. Частота тяжёлой асфиксии не различалась в сравниваемых группах ($p > 0,05$ во всех случаях) (таблица № 3.2.4.).

Анализ массо-ростовых показателей новорожденных детей показал, что наиболее маловесными были дети, рождённые от матерей с ПЭ по сравнению с детьми, рождёнными от матерей, вошедших в контрольную группу ($p = 0,002$) и группу с ХАГ ($p = 0,013$). Масса-ростовые характеристики детей, рождённых преждевременно значимо не различались во всех исследуемых группах ($p > 0,05$ во всех случаях) (таблица № 3.2.4.).

Характеристика перинатальной патологии детей обследованных женщин в неонатальном периоде представлена в таблице № 3.2.5.

Таблица 3.2.5.

Структура перинатальной патологии детей обследованных женщин в неонатальном периоде

Клинические данные	Контрольная группа n=73	1 группа – ПЭ n=81	2 группа – ХАГ n=60	3 группа – ХАГ с ПЭ n=31
1	2	3	4	5
Здоровый новорожденный	58 (79,5%)	17 (21,0%) p1=0,001	43 (71,7%) p2=0,001	7 (22,6%) p1=0,001 p3=0,001
Наличие патологии в неонатальном периоде	15 (20,5%)	64 (79,0%) p1=0,001	17 (28,3%) p2=0,001	24 (77,4%) p1=0,001 p3=0,001
ОШ (95% ДИ)		14,22 (6,63-31,97)		8,43 (3,14-24,73)

Продолжение таблицы 3.2.5.

1	2	3	4	5
Маловесные к гестационному сроку	5 (6,8%)	7 (8,6%)	3 (5,0%)	1 (3,2%)
Малые к гестационному сроку ОШ (95% ДИ)	3 (4,1%)	11 (13,6%)	2 (3,3%)	10 (32,3%) p1=0,001 p2=0,046 p3=0,001 13,36 (2,97-96,01)
Перинатальное поражение ЦНС гипоксического генеза				
Перинатальные гипоксические поражения центральной нервной системы ОШ (95% ДИ)	4 (5,5%)	41 (50,6%) p1=0,001 17,35 (6,19-60,62)	1 (1,7%) p2=0,001	11 (35,5%) p1=0,001 p3=0,001 31,14 (4,88-714,7)
Перинатальное поражение ЦНС геморрагического генеза				
Нетравматические внутричерепные кровоизлияния ОШ (95% ДИ)	2 (2,7%)	13 (16,0%) p1=0,012 6,72 (1,64-45,35)	2 (3,3%) p2=0,001	4 (12,9%)
Перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза				
Перинатальное поражение ЦНС гипоксически-геморрагического генеза	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	0 (0%)
Инфекции, специфичные для перинатального периода				
Всего ОШ (95% ДИ)	6 (8,2%)	48 (59,3%) p1=0,001 15,92 (6,44-44,72)	8 (13,3%) p2=0,001	16 (51,6%) p1=0,001 p3=0,001 6,76 (2,45-19,79)
Инфекции без четких очагов локализации ОШ (95% ДИ)	1 (1,4%)	9 (11,1%) p1=0,034 8,9 (1,41-201,5)	3 (5,0%)	3 (9,7%)
Везикуллопустулез	1 (1,4%)	2 (2,5%)	4 (6,7%)	0 (0%)
Менингит	0 (0%)	1 (1,3%)	0 (0%)	1 (3,2%)
Дыхательные нарушения, характерные для перинатального периода				
Всего ОШ (95% ДИ)	4 (5,5%)	46 (56,8%) p1=0,001 22,19 (7,91-77,61)	3 (5,0%) p2=0,001	17 (54,8%) p1=0,001 p3=0,001 22,01 (6,07-105,6)

Продолжение таблицы 3.2.5.

1	2	3	4	5
Пневмония	4 (5,5%)	39 (48,1%) p1=0,001	2 (3,3%) p2=0,001	14 (45,2%) p1=0,001 p3=0,001
ОШ (95% ДИ)		15,74 (5,61- 54,98)		22,88 (5,29- 161,3)
Респираторный дистресс синдром новорождённых	0 (0%)	7 (8,6%) p1=0,029	1 (1,7%)	3 (9,7%) p1=0,039
Прочие заболевания и осложнения				
Неонатальная желтуха	8 (11,0%)	14 (17,3%)	9 (15,0%)	3 (9,7%)
Врождённые пороки сердца	0 (0%)	4 (4,9%)	0 (0%)	0 (0%)
Открытые фетальные коммуникации	2 (2,7%)	14 (17,3%) p1=0,07	2 (3,3%) p2=0,002	3 (9,7%)
Энтероколит	0 (0%)	7 (8,6%) p1=0,029	0 (0%)	2 (6,5%)
Лёгочное кровотечение	0 (0%)	2 (2,5%)	1 (1,7%)	0 (0%)
Исходы для детей				
Лечение в детском отделении	69 (94,5%)	40 (49,4%) p1=0,001	58 (96,7%) p2=0,001	16 (51,6%) p1=0,001 p3=0,001
Лечение в детском реанимационном отделении	4 (5,5%)	41 (50,6) p1=0,001	2 (3,3%) p2=0,001	15 (48,4%) p1=0,001 p3=0,001
ОШ (95% ДИ)		17,35 (6,19- 60,62)		25,96 (6,03- 182,9)
Выписано домой	61 (83,6%)	24 (29,6%) p1=0,001	48 (80,0%) p2=0,001	9 (29,0%) p1=0,001 p3=0,001
Переведены в другой стационар	12 (16,4%)	57 (70,4%) p1=0,001	11 (18,3%) p2=0,001	20 (64,5%) p1=0,001 p3=0,001
ОШ (95% ДИ)		11,83 (5,14- 26,75)		7,87 (2,98-21,97)
Умерло в неонатальном периоде	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,7%)	2 (6,5%)

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 ХАГ.

Сравнительный анализ показателей здоровья детей в раннем неонатальном периоде показал, что частота встречаемости перинатальной патологии была выше у детей группы с ПЭ и группы с ХАГ с присоединившейся ПЭ по сравнению с детьми, рождёнными от нормотензивных матерей ($p=0,001$ в обоих случаях) и с ХАГ ($p=0,001$ в обоих случаях). При этом, риск рождения детей с патологией в раннем неонатальном периоде повышался при ПЭ у матери различной степени тяжести в 14,22 раза (ОШ=14,22; ДИ 6,63-31,97), а при присоединении ПЭ к ранее существовавшей ХАГ повышало данный риск в 8,43 раза (ОШ=8,43; ДИ 3,14-54,73). Процент маловесных детей был сопоставим во всех группах ($p>0,05$ во всех случаях), в то время как, частота рождения детей малых к гестационному сроку была выше у женщин с ХАГ с присоединившейся ПЭ по сравнению с всеми другими группами ($p<0,05$ во всех случаях). При этом, присоединение ПЭ у матерей с ХАГ повышало риск рождения малых к гестационному сроку детей в 13,36 раз (ОШ=13,36; ДИ 2,97-96,01) (таблица № 3.2.5.).

Дети, рождённые от матерей с ПЭ и с ХАГ, осложнившейся присоединением ПЭ достоверно чаще имели перинатальное поражение центральной нервной системы гипоксического генеза относительно детей, рождённых от матерей контрольной группы ($p=0,001$ во всех случаях) и группы с ХАГ ($p=0,001$ во всех случаях). При этом, наличие у матери ПЭ повышало риск развития данной патологии у новорожденных в 17,35 раза (ОШ=17,35; ДИ 6,19-60,62), а присоединение ПЭ ранее существовавшей – в 31,14 раза (ОШ=31,14; ДИ 4,88-714,7). Перинатальное поражение центральной нервной системы геморрагического генеза чаще встречалось у детей в группе с ПЭ по сравнению с детьми, рождёнными от матерей контрольной группы ($p=0,012$) и группы ХАГ ($p=0,001$). При этом, наличие ПЭ повышало риск возникновения данной патологии в 6,72 раза (ОШ=6,72; ДИ 1,64-45,35). Процент детей, имеющих перинатальное поражение центральной нервной системы смешанного генеза был сопоставим в исследуемых группах ($p>0,05$ во всех случаях) (таблица № 3.2.5.).

При анализе структуры инфекционных осложнений, специфичных для перинатального периода было выявлено, что общая частота встречаемости

заболеваний, ассоциированных с инфекцией, была выше у детей в группах с ПЭ и ХАГ с присоединившейся ПЭ по сравнению с контрольной группой ($p=0,001$ в обоих случаях) и группой с ХАГ ($p=0,001$ в обоих случаях). При этом, наличие ПЭ у матерей повышало риск развития инфекционных осложнений у новорожденных в 15,92 раза (ОШ=15,92; ДИ 6,44-44,72), а присоединение ПЭ к ХАГ увеличивало данный риск в 6,76 раза (ОШ=6,76; ДИ 2,45-19,79). В свою очередь, частота встречаемости инфекционных осложнений, не имеющих чётких очагов локализации, выявлялась чаще у детей в группе с ПЭ по сравнению с детьми в контрольной группе ($p=0,034$). При этом, наличие у матери ПЭ повышало риск возникновения данной патологии в 8,9 раза (ОШ=8,9; ДИ 1,41-201,5). Процент детей, с везикулопустулёзом и менингитом был сопоставим во всех исследуемых группах ($p>0,05$ во всех случаях) (таблица № 3.2.5.).

Сравнительный анализ данных, касательно частоты встречаемости дыхательных расстройств в целом и пневмонии в частности у детей в неонатальном периоде выявил, что дети группы с ПЭ и с ХАГ с присоединившейся ПЭ достоверно чаще имели патологию дыхательной системы по сравнению с детьми контрольной группы ($p=0,001$ во всех случаях) и ХАГ ($p=0,001$ во всех случаях). Наличие у матерей ПЭ различной степени тяжести увеличивало риск рождения детей с дыхательными расстройствами в целом и пневмонии в частности в 22,19 (ОШ=22,19; ДИ 7,91-77,61) и 15,74 (ОШ=15,74; ДИ 5,61-54,98) раза, а присоединение ПЭ к ранее существовавшей ХАГ повышало данные риски в 22,01 (ОШ=22,01; ДИ 6,07-105,6) и 22,88 (ОШ=22,08; ДИ 5,29-161,3) раза соответственно. Другая форма дыхательных расстройств – респираторный дистресс синдром достоверно чаще имел место у детей группы с ПЭ и ПЭ, развившейся на фоне ХАГ по сравнению с детьми контрольной группы ($p=0,029$ и $p=0,039$ соответственно) (таблица № 3.2.5.).

Другие заболевания и осложнения, такие как: неонатальная желтуха, врождённые пороки сердца и лёгочное кровотечение, не различались по частоте встречаемости при сравнении между всеми группами ($p>0,05$ во всех случаях). В тоже время, процент детей с открытыми фетальными коммуникациями был выше

в группе с ПЭ относительно детей группы контроля ($p=0,007$) и группы с ХАГ ($p=0,002$). Энтероколит чаще диагностировался у детей, рождённых от матерей с ПЭ различной степени тяжести по сравнению с детьми группы контроля ($p=0,029$) (таблица № 3.2.5.).

Наблюдение и лечение детей в реанимационном отделении чаще было в группах с ПЭ и с ХАГ с присоединившейся ПЭ по сравнению с группой контроля ($p=0,001$ в обоих случаях) и группой с ХАГ ($p=0,001$ в обоих случаях). При осложнении беременности ПЭ различной степени тяжести риск лечения новорожденных в реанимационном отделении повышался в 17,35 раз (ОШ=17,35; ДИ 6,19-60,62), а присоединение ПЭ к ранее имеющейся ХАГ повышало данный риск в 25,96 раза (ОШ=25,96; ДИ 6,03-182,9). Закономерно и частота перевода детей в другие стационары была выше в группах с ПЭ и с ХАГ с присоединившейся ПЭ по сравнению с группой контроля ($p=0,001$ в обоих случаях) и ХАГ ($p=0,001$ в обоих случаях). Риск перевода детей для дальнейшего лечения в другой стационар был повышен при наличии у матери ПЭ в 11,83 раза (ОШ=11,83; ДИ 5,14-26,75), а при присоединении ПЭ к ХАГ данный риск повышался в 7,87 раза (ОШ=7,87; ДИ 2,98-21,97). В неонатальном периоде умерло 3 ребенка: 1 ребёнок в группе с ХАГ и 2 ребёнка в группе с ХАГ с присоединившейся ПЭ, что статистически было не значимо при выявлении различий между группами ($p>0,05$ во всех случаях) (таблица № 3.2.5.). Причиной гибели ребёнка в группе с ХАГ и одного ребёнка в группе с ХАГ с присоединившейся ПЭ послужило перинатальное поражение центральной нервной системы геморрагического генеза (двухстороннее внутрижелудочковое кровоизлияние III степени). Причиной гибели ребёнка в группе с ХАГ с присоединившейся ПЭ послужила сочетанная патология в виде тяжёлой врождённой пневмонии, менингита и перинатального поражения центральной нервной системы геморрагического генеза (двухстороннего внутрижелудочкового кровоизлияния I степени).

Таким образом, проведенный сравнительный анализ клинических данных позволил установить, что наличие преэклампсии, чаще всего независимо от

наличия ХАГ, отрицательно влияет на течение беременности и здоровье будущих детей. Были выявлены факторы риска развития ПЭ такие как: ожирение и отягощённая наследственность по артериальной гипертензии, а также фактор риска присоединения ПЭ к ранее существовавшей ХАГ – наличие хронического пиелонефрита. Помимо этого выявлено, что наличие ПЭ различной степени тяжести и ПЭ, развившейся на фоне ХАГ, ассоциировано с повышенным риском развития фетоплацентарной недостаточности, преждевременных родов а также повышало процент оперативного родоразрешения путём операции кесарева сечения и рождённия детей с более низкими показателями здоровья.

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ И ИХ ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

4.1. Особенности количественно-морфометрических показателей тромбоцитов у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств

Количественная и морфометрическая характеристика тромбоцитов у беременных женщин контрольной группы и с различными гипертензивными расстройствами в III триместре беременности представлена в таблице № 4.1.1.

Количественно-морфометрическая характеристика тромбоцитов у беременных женщин без гипертензивных расстройств.

У беременных женщин контрольной группы среднее количество тромбоцитов составило $211 (178-245) \times 10^9/\text{л}$ с диапазоном минимальных и максимальных значений от $122 \times 10^9/\text{л}$ до $318 \times 10^9/\text{л}$.

Массо-объемная характеристика тромбоцитов продемонстрирована показателями MPV, PDW и MPM. Уровень среднего объема тромбоцитов (MPV) составил 9,6 (9-10,4) фл, при этом минимальные и максимальные значения составили от 7,5 до 13,7 фл. Степень выраженности анизоцитоза по объему циркулирующих кровяных пластинок (PDW) имела значения 56,5 (52,2-61,7)% с диапазоном минимальных и максимальных значений от 39,5% до 73,5%. Значения параметра средняя сухая масса тромбоцитов (MPM) в группе контроля составили 2,22 (2,1-2,44) пг. Минимальное и максимальное значение при этом составили 1,89 и 3,0 пг соответственно.

В группе контроля количество больших форм тромбоцитов (LP) и их доля от общего количества циркулирующих тромбоцитов составили $7 (5-10) \times 10^9/\text{л}$ и 3,46 (2,35-4,86)% соответственно. Минимальное значение концентрации LP имело

уровень $1 \times 10^9/\text{л}$, а доли их больших форм 0,51%. Максимальные значения аналогичных показателей составили $32 \times 10^9/\text{л}$ и 13,93% соответственно.

Уровень тромбокрита (PCT) у женщин без гипертензивных расстройств составил 0,2 (0,18-0,23)%, с диапазоном индивидуальных минимальных и максимальных значений от 0,13% до 0,32%.

Гранулоцитарность тромбоцитов (MPC) у нормотензивных женщин имела значения 25,4 (24,1-26,5) г/дл, при этом минимальная концентрация компонентов тромбоцитов была 18,8 г/дл, а максимальная 28,4 г/дл.

Анализ количества циркулирующих тромбоцитов показал, что в группе контроля не зафиксировано ни одного случая тромбоцитопении менее $100 \times 10^9/\text{л}$.

Таблица 4.1.1.

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
1	2	3	4	5
Концентрация тромбоцитов; 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)
Средний объем тромбоцитов; 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
Концентрация больших форм тромбоцитов; 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
Процентное содержание больших форм тромбоцитов от общего числа тромбоцитов; %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
Ширина распределения тромбоцитов по объему; 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
Тромбокрит; 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)

Продолжение таблицы 4.1.1.

1	2	3	4	5
Средняя концентрация компонентов тромбоцитов; МРС, 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
Средняя сухая масса тромбоцитов; МРМ, пг	2,22 (2,1-2,44)	2,45 (2,28-2,665) 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.

Количественно-морфометрическая характеристика тромбоцитов у беременных женщин с преэклампсией.

Уровень тромбоцитов в группе женщин с ПЭ составил $196 (170-231) \times 10^9/\text{л}$, что было достоверно ниже чем в контрольной группе ($p=0,047$). Минимальное и максимальное значение данного показателя составило $75 \times 10^9/\text{л}$ и $392 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. При этом в 3 исследованиях (3,9%) полученные значения были меньше минимального значения аналогичного показателя контрольной группы, который составлял $122 \times 10^9/\text{л}$. Превышение максимального показателя контрольной группы ($318 \times 10^9/\text{л}$) было зафиксировано в 2 исследованиях (2,6%).

У женщин с ПЭ средний объем тромбоцитов (MPV) составил 10,3 (9,25-11,15) фл и был достоверно выше группы контроля ($p=0,028$). Индивидуальный диапазон минимальных и максимальных значений MPV составил от 7,6 фл до 17,6 фл. При этом в 3 (3,9%) исследованиях значение данного параметра было выше максимального значения аналогичного показателя контрольной группы, который составлял 13,7 фл.

При ПЭ ширина распределения тромбоцитов по объему (уровень PDW) был достоверно выше, чем в контрольной группе ($p=0,000$) и составил 63,4 (57,7-67,2)%. Диапазон максимальных и минимальных значений при этом составил от 40,4% до 83,7%. Превышение максимального значения контрольной группы (73,5%) было выявлено в 2 (2,6%) исследованиях.

Средняя сухая масса тромбоцитов (уровень МРМ) в данной группе составил 2,45 (2,28-2,665) пг, что было достоверно выше аналогичного показателя контрольной группы ($p=0,000$), при этом минимальное значение составило 1,89 пг, максимальное 3,55 пг. В 5 исследованиях (6,6%) данный показатель превышал максимальное значение данного параметра контрольной группы, который составлял 3,0 пг.

В группе женщин с ПЭ концентрация больших форм тромбоцитов (LP) и их доля от общего количества циркулирующих тромбоцитов значимо превышали аналогичные показатели контрольной группы и составили $10 (6-17) \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,003$) и 5,29 (3,24-8,59)% ($p=0,001$) соответственно. Минимальные и максимальные значения концентрации LP у женщин с ПЭ при этом составили $1 \times 10^9/\text{л}$ и $35 \times 10^9/\text{л}$. В 1 исследовании (1,3%) количество LP было выше максимального уровня аналогичного показателя контрольной группы (более $32 \times 10^9/\text{л}$). Диапазон минимальных и максимальных значений процентного содержания LP составил от 0,43% до 24,19%. Превышение максимального показателя группы контроля (13,9%) при этом наблюдалось в 4 (5,2%) исследованиях.

Анализ значений тромбокрита у женщин с ПЭ существенно не изменялся при сравнении с контрольной группой и составил 0,2 (0,17-0,23)%, с диапазоном минимальных и максимальных значений от 0,08% до 0,33%. Также было установлено, что в 2 исследованиях (2,6%) данный показатель был ниже минимального и в 2 (2,6%) выше максимального значений контрольной группы, которые составляли 0,13% и 0,32% соответственно.

Уровень средней концентрации компонентов тромбоцитов (МРС) в группе с ПЭ составил 26,85 (25-27,9) г/дл, и был достоверно выше, чем в контрольной группе ($p=0,000$). Минимальный уровень показателя при этом составил 19,1 г/дл, а максимальный 29,3 г/дл. Причём, превышение максимального значения данного параметра контрольной группы, который составлял 28,4 г/дл было выявлено в 8 исследованиях (10,5%).

Таким образом, у женщин с ПЭ количественно-морфометрические изменения тромбоцитов характеризуются снижением общего числа циркулирующих тромбоцитов на фоне повышения количества и процентного содержания больших форм тромбоцитов, увеличением их массо-объемных характеристик и повышением их гранулоцитарности.

Особенности изменения количественно-морфометрических показателей тромбоцитов у беременных женщин с ПЭ разной степени тяжести представлены в таблице № 4.1.2.

Таблица 4.1.2.

Количественная и морфометрическая характеристика тромбоцитов у беременных с преэклампсией разной степени тяжести

Показатель	Контрольная группа n=61	Умеренная преэклампсия n=31	Тяжелая преэклампсия n=45
1	2	3	4
Концентрация тромбоцитов; PLT, $\times 10^9/\text{л}$	211 (178-245)	195 (172-242)	196 (169-230) p1=0,046
Средний объем тромбоцитов; MPV, фл	9,6 (9-10,4)	10,4 (9,4-11,4) p1=0,026	10,1 (9-11,1)
Концентрация больших форм тромбоцитов; LP, $\times 10^9/\text{л}$	7 (5-10)	10 (6-16) p1=0,023	10 (7-17) p1=0,01
Процентное содержание больших форм тромбоцитов от общего числа тромбоцитов; %LP, %	3,46 (2,35-4,86)	4,95 (3,14-8,33) p1=0,013	5,42 (3,6-8,59) p1=0,004
Ширина распределения тромбоцитов по объему; PDW, %	56,5 (52,2-61,7)	63,95 (58,2-67,5) p1=0,001	62,55 (57,2-65,8) p1=0,002
Тромбокрит; PCT, %	0,2 (0,18-0,23)	0,21 (0,18-0,26)	0,2 (0,17-0,23)
Средняя концентрация компонентов тромбоцитов; MPC, г/дл	25,4 (24,1-26,5)	25,8 (24,9-26,8)	27,45 (25,1-28,2) p1=0,000 p2=0,007

Продолжение таблицы 4.1.2.

1	2	3	4
Средняя сухая масса тромбоцитов; МРМ, пг	2,22 (2,1-2,44)	2,47 (2,25-2,65) p1=0,018	2,45 (2,32-2,75) p1=0,000

Примечание: p1 – уровень значимости отличий при сравнении с контролем; p2 – уровень значимости отличий при сравнении с умеренной пезклампсией.

Сравнительный анализ данных показал, что уровень тромбоцитов у женщин с тяжёлой ПЭ был достоверно ниже по сравнению с контрольной группой ($p=0,046$) и составил $196 (169-230) \times 10^9/\text{л}$, диапазон минимальных и максимальных значений при этом составил от $91 \times 10^9/\text{л}$ до $392 \times 10^9/\text{л}$. Количество тромбоцитов при умеренной ПЭ составило 195 (172-242) с диапазоном минимальных и максимальных значений от $75 \times 10^9/\text{л}$ до $349 \times 10^9/\text{л}$ и достоверно не отличалось от групп контроля и тяжёлой ПЭ ($p>0,05$).

Средний объём тромбоцитов при умеренной ПЭ составил 10,4 (9,4-11,4) фл, что было достоверно выше, чем в контрольной группе ($p=0,026$), но не отличалось от группы женщин с тяжёлой ПЭ, где значение данного параметра составило 10,1 (9-11,1) фл. ($p>0,05$). При сравнении уровня MPV у женщин с тяжёлой ПЭ с аналогичным параметром у нормотензивных женщин достоверных отличий выявлено не было ($p>0,05$). Индивидуальные максимальные и минимальные значения в группе с умеренной ПЭ составили 7,6 фл до 16,1 фл, в группе с тяжёлой 7,8 фл до 17,6 фл.

В группах женщин с умеренной и тяжёлой ПЭ значения средней сухой массы тромбоцитов между собой не отличались ($p>0,05$), но были выше, чем в контрольной группе ($p=0,018$ и $p=0,000$) и составили 2,47 (2,25-2,65) пг и 2,45 (2,32-2,75) пг соответственно. Минимальные значения при умеренной и тяжёлой ПЭ составили 1,89 пг и 2,1 пг, а максимальные 2,81 пг и 3,55 пг соответственно.

При сравнительном анализе концентраций больших форм тромбоцитов установлено, что значения данного показателя не различались у женщин с умеренной и тяжёлой ПЭ ($p>0,05$), но были достоверно выше по сравнению с группой контроля ($p=0,023$ и $p=0,01$) и составили $10 (6-16) \times 10^9/\text{л}$ и $10 (7-17) \times 10^9/\text{л}$

соответственно. Диапазон индивидуальных минимальных и максимальных значений при умеренной и тяжёлой ПЭ при этом составил от $1 \times 10^9/\text{л}$ до $34 \times 10^9/\text{л}$ и от $2 \times 10^9/\text{л}$ до $35 \times 10^9/\text{л}$ соответственно.

Анализ процентного содержания больших форм тромбоцитов от их общего количества показал, что у женщин с умеренной и тяжёлой ПЭ данный показатель не отличался между собой и составил 4,95 (3,14-8,33)% и 5,42 (3,6-8,59)% соответственно ($p > 0,05$). но был достоверно выше чем в контрольной группе ($p = 0,013$, $p = 0,004$ соответственно). Минимальное и максимальное значение в группе с умеренной ПЭ составили 0,43% и 20,24%, при тяжёлой ПЭ 1,03% и 24% соответственно.

При сравнении уровней тромбокрита между группами женщин с умеренной ПЭ, тяжёлой ПЭ и группой контроля значимых отличий выявлено не было ($p > 0,05$), при этом, у женщин с умеренной ПЭ значения данного параметра составили 0,21 (0,18-0,26)%, при тяжёлой ПЭ – 0,2 (0,17-0,23)% с диапазоном минимальных и максимальных значений от 0,08% до 0,31% и от 0,09% до 0,33% соответственно.

У женщин с тяжёлой ПЭ уровень гранулоцитарности тромбоцитов (MPC) составил 27,45 (25,1-28,2) г/дл, что было достоверно больше по сравнению с контрольной группой ($p = 0,000$) и группой женщин с умеренной ПЭ ($p = 0,007$), при этом диапазон минимальных и максимальных значений при тяжёлой ПЭ составил от 22,1 г/дл до 29,3 г/дл. При умеренной ПЭ уровень MPC составил 25,8 (24,9-26,8) г/дл, что достоверно не отличалось при сравнении с группой контроля ($p > 0,05$). Минимальный и максимальный уровень данного показателя при умеренной ПЭ в свою очередь имел значения 19,1 г/дл и 29,3 г/дл соответственно.

Таким образом, при сравнительном анализе параметров расширенных тромбоцитограмм удалось дополнительно установить, что при тяжёлой ПЭ уровень гранулоцитарности тромбоцитов (MPC) был наибольшим и достоверно отличался не только контрольной группы, но и группы умеренной ПЭ. У женщин с умеренной ПЭ количество тромбоцитов, несмотря на тенденцию к снижению, не имело статистически значимой разницы при сравнении с группой контроля.

Количественно-морфометрическая характеристика тромбоцитов у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией.

У женщин с ХАГ количество тромбоцитов (PLT) значительно превышало таковой показатель у женщин контрольной группы ($p=0,025$) и составило $238 (196-276) \times 10^9/\text{л}$ с диапазоном индивидуальных максимальных и минимальных значений от $125 \times 10^9/\text{л}$ до $383 \times 10^9/\text{л}$. Превышение максимального уровня контрольной группы, который составлял $318 \times 10^9/\text{л}$ при этом было выявлено в 3 (5,2%) исследованиях.

При сравнительном анализе массо-объемных характеристик тромбоцитов (MPV, PDW и MPM) между группами женщин с ХАГ и группой контроля достоверных различий выявлено не было ($p>0,05$). В группе с ХАГ средний объем тромбоцитов (MPV) составил 9,3 (8,7-10,1) фл, степень анизоцитоза тромбоцитов по объему (PDW) 57,25 (53,7-61)% и их средняя сухая масса (MPM) 2,28 (2,15-2,44) пг. Максимальные и минимальные значения для показателей MPV, PDW и MPM в группе ХАГ при этом составили: от 7,2 фл до 12,2 фл, от 44,3% до 73% и от 1,75 пг до 2,82 пг соответственно.

У женщин с ХАГ количество больших форм тромбоцитов (LP) и их доли от общего количества циркулирующих тромбоцитов (%LP) составили $7 (6-12) \times 10^9/\text{л}$ и 3,37 (2,34-5,03)% соответственно с диапазоном минимальных и максимальных значений от $2 \times 10^9/\text{л}$ и 0,72% до $23 \times 10^9/\text{л}$ и 10,7%. При сравнении значений данных показателей тромбоцитограммы между группой с ХАГ и группой контроля значимых отличий выявлено не было ($p>0,05$).

Уровень гематокрита у женщин с ХАГ также не имел достоверных отличий при сравнении с нормотензивными женщинами и составил 0,22 (0,19-0,26)% с диапазоном минимальных и максимальных индивидуальных значений от 0,12% до 0,33% ($p>0,05$).

При сравнении гранулоцитарности тромбоцитов (MPC) у женщин с ХАГ с аналогичным показателем у женщин контрольной группы выявлено отсутствие значимых отличий, при этом уровень MPC при ХАГ составил 25,9 (25-26,6) г/дл

($p > 0,05$). Минимальное значение данного параметра составило 23,3 г/дл, максимального – 28,5 г/дл.

Таким образом, у беременных женщин с ХАГ выявлено относительное повышение количества циркулирующих тромбоцитов на фоне стабильности других количественно-морфометрических характеристик тромбоцитов по сравнению с группой контроля.

Количественно-морфометрическая характеристика тромбоцитов у беременных женщин с преэклампсией, развившейся на фоне хронической артериальной гипертензии.

Согласно данным, представленным в таблице № 4.1.1. количество тромбоцитов у женщин с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ составило $217 (165-257) \times 10^9/\text{л}$, что достоверно не отличалось от уровня тромбоцитов в контрольной группе ($p > 0,05$). Диапазон индивидуальных минимальных и максимальных значений составил от $61 \times 10^9/\text{л}$ до $386 \times 10^9/\text{л}$, при этом в 2 (6,7%) исследованиях значения превышали максимальное значение ($318 \times 10^9/\text{л}$) и в 2 (6,7%) исследованиях результат был ниже наименьшего значения ($318 \times 10^9/\text{л}$) аналогичного параметра в группы контроля.

Сравнительный анализ массо-объёмных характеристик (MPV, PDW и MPM) продемонстрировал однонаправленные изменения показателей у женщин с ПЭ на фоне ХАГ при сравнении с группой контроля. Уровень средней сухой массы тромбоцитов (MPV) у женщин с ПЭ на фоне ХАГ составил 10,65 (9,3-11,5) фл, что было достоверно выше, чем у женщин контрольной группы ($p = 0,039$). Диапазон минимальных и максимальных значений составил от 8 фл до 14,1 фл, при этом, превышение максимального значения аналогичного показателя контрольной группы, который составлял 13,7 фл было выявлено в 1 (3,3%) исследовании. Уровень анизоцитоза тромбоцитов по объёму (PDW) в группе с ПЭ на фоне ХАГ составил 63,4 (58-67,2)% с, что было достоверно выше, чем в группе контроля ($p = 0,001$). Минимальные и максимальные значения составили 49,9% и 92,9%, при этом в 1 (3,3%) исследовании значение превышало максимальный уровень анизоцитоза тромбоцитов по объёму группы контроля, который

составлял 73,5%. Уровень средней сухой массы тромбоцитов у женщин с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ составил 2,53 (2,38-2,76) пг, что было достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($p=0,000$). Диапазон минимальных и максимальных значений при этом составил 2,02 пг и 2,99 пг.

Количество больших форм тромбоцитов (LP) и их доли от общего пула циркулирующих кровяных пластинок (%LP) составляли $13 (8-15) \times 10^9/\text{л}$ и 6,7 (4,02-8,46)% соответственно, что было достоверно выше уровней соответствующих показателей группы контроля ($p=0,002$ и $p=0,001$ соответственно). Диапазон индивидуальных минимальных и максимальных значений для данных параметров в группе женщин с ПЭ на фоне ХАГ составил от $4 \times 10^9/\text{л}$ и 1,588% до $24 \times 10^9/\text{л}$ и 15,48%, при этом, доля больших форм тромбоцитов в 1 (3,3%) исследовании была выше максимального показателя контрольной группы, который составлял 13,48%.

Сравнительный анализ уровня тромбокрита между группой контроля и группой женщин с ПЭ на фоне ХАГ продемонстрировал отсутствие достоверных отличий ($p>0,05$). Значения данного показателя в группе с ПЭ, возникшей на фоне ХАГ при этом составили 0,22 (0,16-0,24)% с диапазоном минимальных и максимальных значений от 0,07% до 0,36%.

Гранулоцитарность тромбоцитов (MPC) у женщин с ПЭ на фоне ХАГ была достоверно повышена относительно контрольной группы ($p=0,000$) и составила 26,7 (26,2-27,7) г/дл с диапазоном минимальных и максимальных значений от 24,2 г/дл до 29,5 г/дл. При этом, превышение максимального уровня данного параметра контрольной группы (28,4 г/дл) было выявлено в 2 (6,7%) исследованиях.

Таким образом проведенный сравнительный анализ количественно-морфометрических параметров тромбоцитов позволил установить характер изменений у женщин с ПЭ на фоне ХАГ. В целом, изменения данной группы были аналогичны изменениям у женщин с ПЭ, за исключением отсутствия у них снижения числа циркулирующих тромбоцитов.

Сравнительная характеристика показателей тромбоцитограмм у женщин с различными формами гипертензивных расстройств.

Проведённый сравнительный анализ данных, представленных в таблице №4.1.1. позволил установить статистически значимые различия уровней показателей тромбоцитограмм у женщин с различными вариантами артериальной гипертензии.

Выявлено, что уровень тромбоцитов был выше у женщин с ХАГ, чем у женщин с ПЭ ($p=0,000$) и не отличался от уровня тромбоцитов женщин с ПЭ, возникшей на фоне ХАГ. При сравнении данного параметра между группами женщин с ПЭ и женщин с ПЭ, возникшей на фоне ХАГ, значимых отличий выявлено не было ($p>0,05$).

Уровень тромбокрита у женщин с различными формами гипертензивных расстройств не отличался при сравнении между группами ($p>0,05$).

При сравнительном анализе массо-объёмных параметров (MPV, PDW, MPM), количества больших форм тромбоцитов и их доли от общего количества циркулирующих кровяных пластинок, а также параметра, отражающего гранулоцитарность тромбоцитов (MPC), выявлены аналогичные по направленности изменения при сравнении между тремя группами женщин с гипертензивными расстройствами ($p>0,05$). Группа женщин с ХАГ характеризовалась достоверно меньшими значениями уровней данных параметров при сравнении как с группой женщин имеющих ПЭ, так и с группой женщин у которых ПЭ развилась на фоне имеющейся ХАГ ($p<0,05$ во всех случаях). В тоже время, при сравнении уровней данных параметров между группами женщин с ПЭ и группой женщин с ПЭ на фоне ХАГ, достоверных различий получено не было ($p>0,05$).

Таким образом, анализируя данные полученных результатов, установлено, что при ПЭ, не зависимо от наличия ХАГ, отмечается увеличение количества и процентного содержания больших форм тромбоцитов, их массо-объёмных характеристик и гранулоцитарной насыщенности. В свою очередь, у женщин с ПЭ данные изменения зафиксированы на фоне относительного снижения общего

количества тромбоцитов, в то время как у женщин с ПЭ на фоне ХАГ снижения уровня тромбоцитов выявлено не было. При этом установлено, что достоверное уменьшение количества тромбоцитов было выявлено только в группе женщин с тяжёлой ПЭ. У женщин с ХАГ была выявлена относительная стабильность количественно-морфометрических показателей относительно нормотензивных женщин, за исключением достоверного повышения уровня тромбоцитов.

4.2. Диагностическая и дифференциально-диагностическая значимость исследования морфометрических показателей тромбоцитов у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств

С помощью расчёта дискриминантной функции на основании полученных данных о средней сухой массе тромбоцитов (МРМ), а также дополнительных клинических данных – уровня среднего артериального давления на момент поступления в стационар был разработан способ диагностики ПЭ. Полученные данные о значениях средней сухой массы тромбоцитов 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.

В качестве дополнительного дифференциально-диагностического критерия между умеренной и тяжёлой ПЭ, наибольшая информативность была отмечена для средней концентрации компонентов тромбоцитов (МРС). По данным ROC-анализа площадь под кривой составила 0,687 (AUC=0,687). Точкой разделения, соответствующей максимальным показателям чувствительности и специфичности

для дифференциальной диагностики умеренной и тяжёлой ПЭ было значение 26,4 г/дл. Чувствительность при этом составила 71,4%, специфичность – 70,0%, точность – 70,7%. При значении данного показателя более 26,4 г/дл диагностируют тяжёлую ПЭ; при значении менее или равно 26,4 г/дл – умеренную ПЭ (рисунок № 4.2.1.).

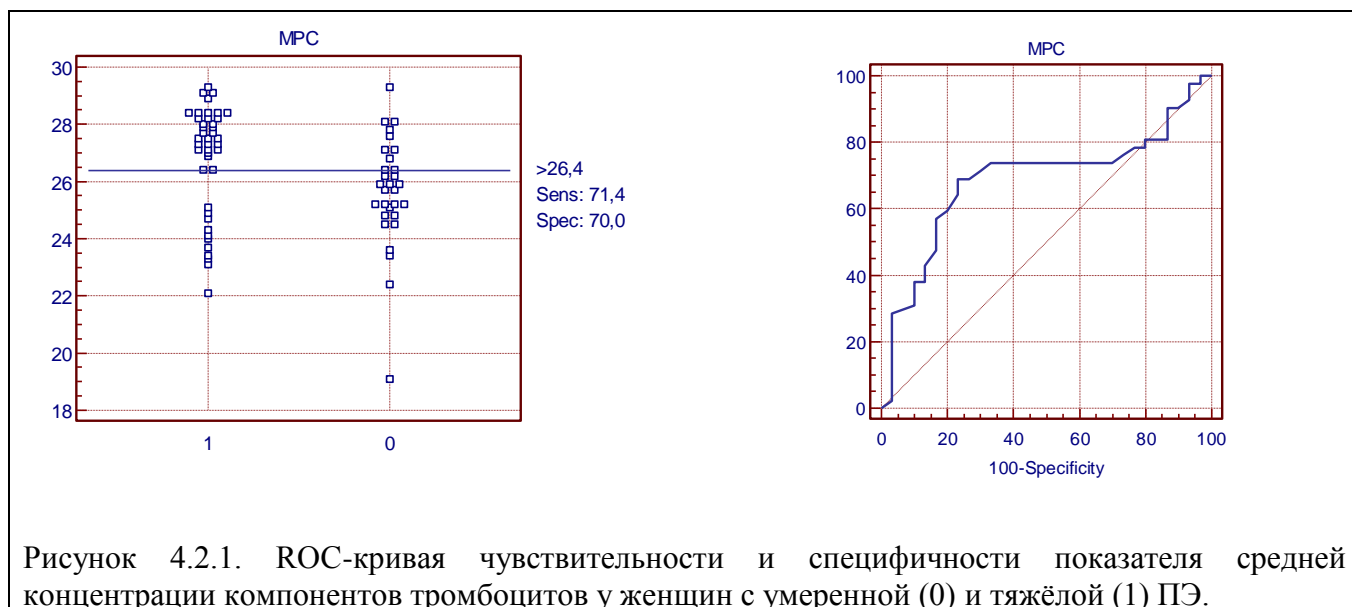
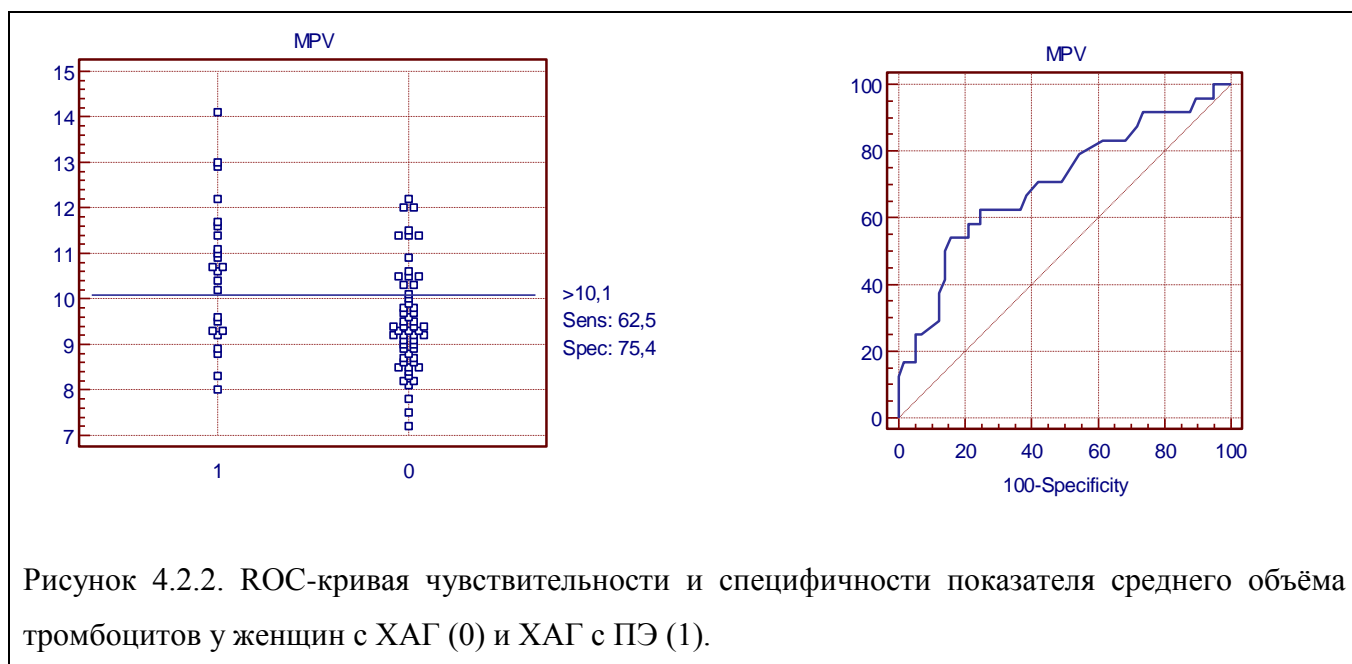


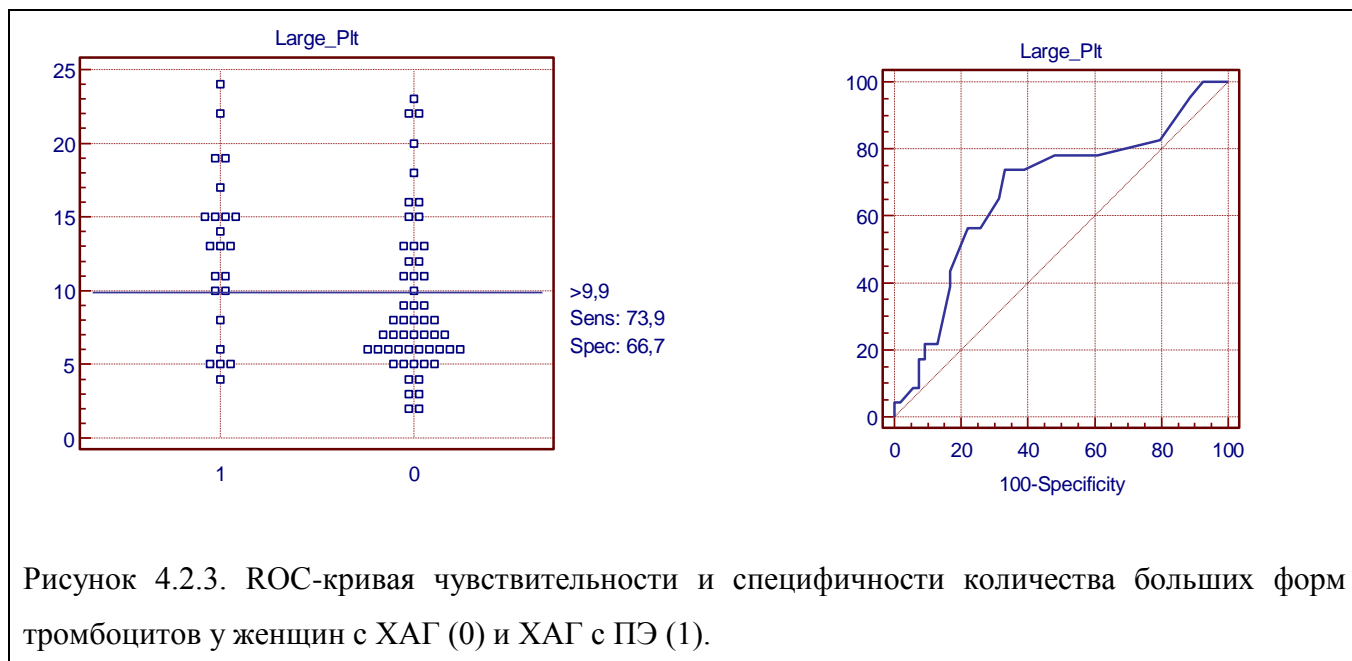
Рисунок 4.2.1. ROC-кривая чувствительности и специфичности показателя средней концентрации компонентов тромбоцитов у женщин с умеренной (0) и тяжёлой (1) ПЭ.

Значимыми диагностическими критериями присоединившейся ПЭ у беременных с ХАГ, рассчитанных при помощи ROC-анализа, были параметры: средний объём тромбоцитов (MPV), количество (LP) и процентное содержание больших форм тромбоцитов (%LP), степень анизоцитоза тромбоцитов по объёму (PDW), средней концентрации компонентов тромбоцитов (MPC) и средняя сухая масса тромбоцитов (MPM).

По данным ROC-анализа удалось установить пограничное значение уровня среднего объёма тромбоцитов, при котором достигается наибольшая чувствительность и специфичность при диагностике присоединившейся ПЭ у женщин с ХАГ – 10,1 фл. Площадь под кривой при этом составила 0,703 (AUC=0,703). При значениях данного показателя более 10,1 фл с чувствительностью 62,5%, специфичностью 75,4% и точностью 69,0% диагностируют присоединение ПЭ; при значениях менее или равно 10,1 фл диагностируют изолированную ХАГ (рисунок № 4.2.2.).



Количество больших форм тромбоцитов (LP) с чувствительностью 73,9%, специфичностью 66,7% и точностью 70,3% также позволяло диагностировать присоединившуюся ПЭ к ХАГ. При этом, площадь под кривой составила $AUC=0,678$ ($AUC=0,678$). Пороговое значение данного показателя составило $9,9 \times 10^9/\text{л}$. При значениях более $9,9 \times 10^9/\text{л}$ диагностировали ПЭ на фоне ХАГ, при значениях менее или равно $9,9 \times 10^9/\text{л}$ – изолированную ХАГ (рисунок № 4.2.3.).



В ходе ROC-анализа было установлено пороговое значение процентного содержания больших форм тромбоцитов (%LP), при котором достигается максимальная чувствительность и специфичность в диагностике присоединившиеся ПЭ у беременных с ХАГ – 4,5%, при этом площадь под кривой составила 0,764 (AUC=0,764). Так, при значении данного показателя более 4,5% с чувствительностью 69,6%, специфичностью 66,7% и точностью 68,2% диагностировали ХАГ с присоединившейся ПЭ; при значениях менее или равно 4,5% – изолированную ХАГ (рисунок № 4.2.4.).

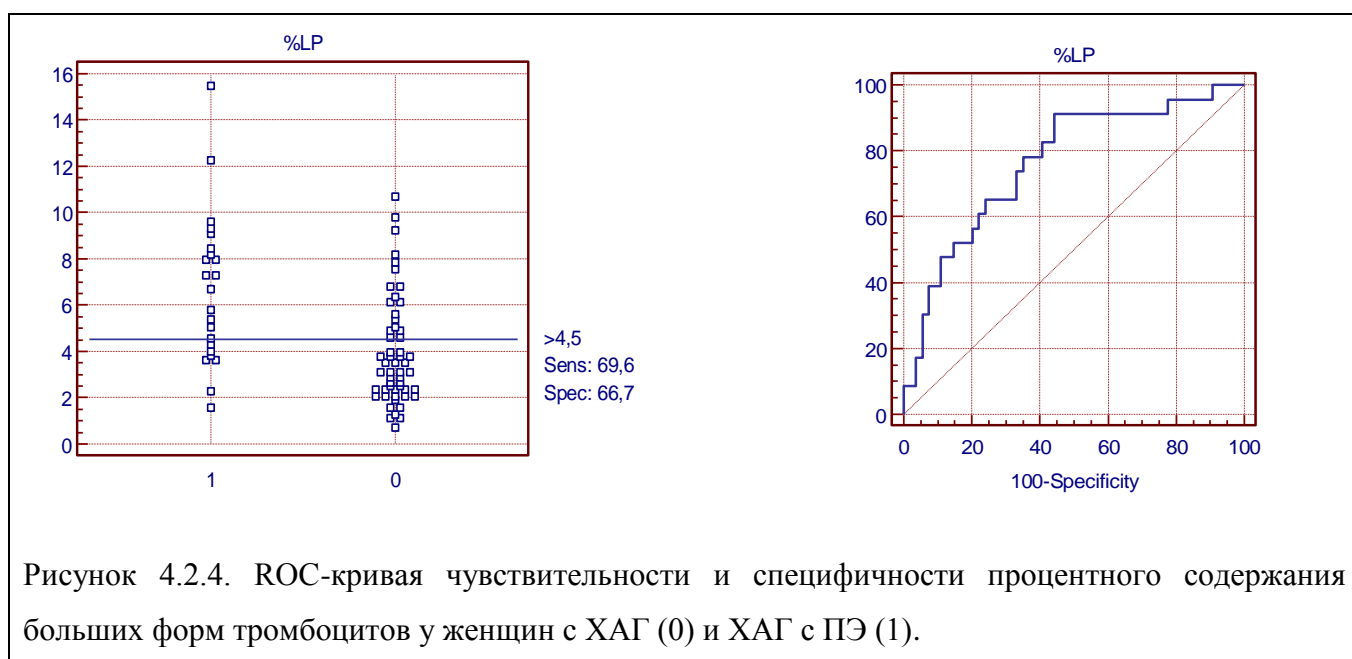
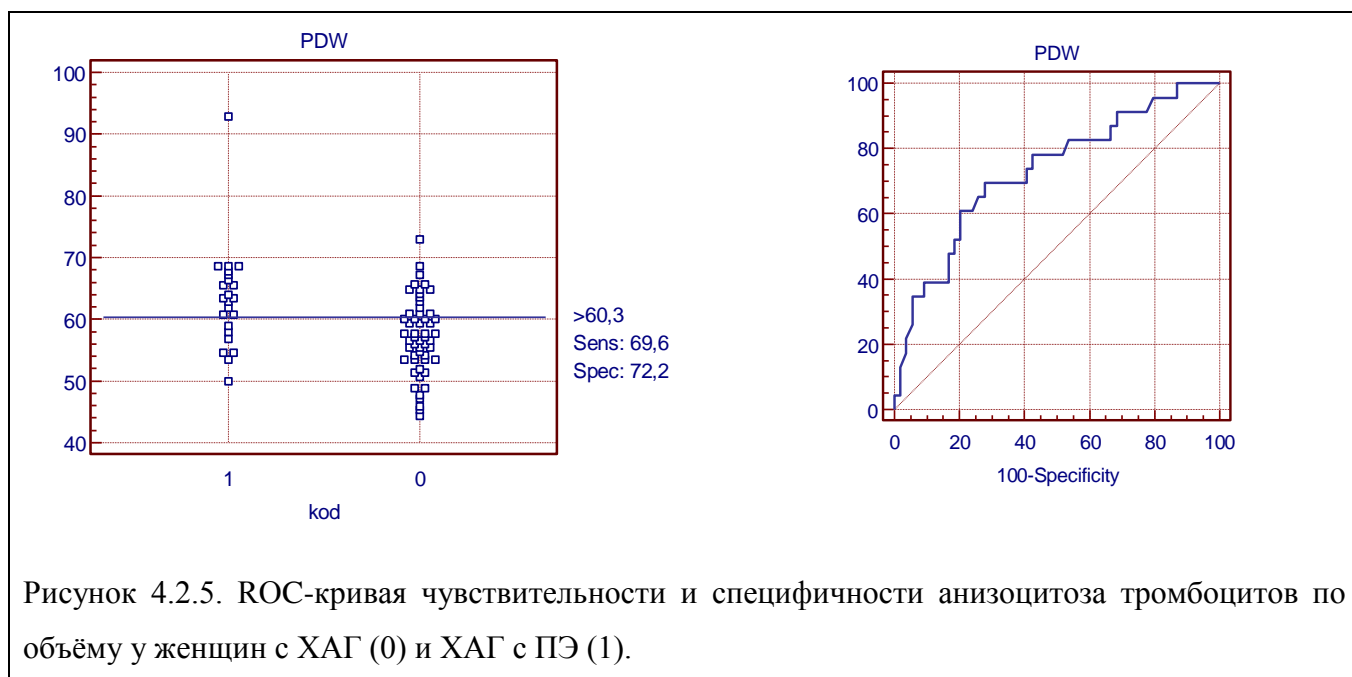
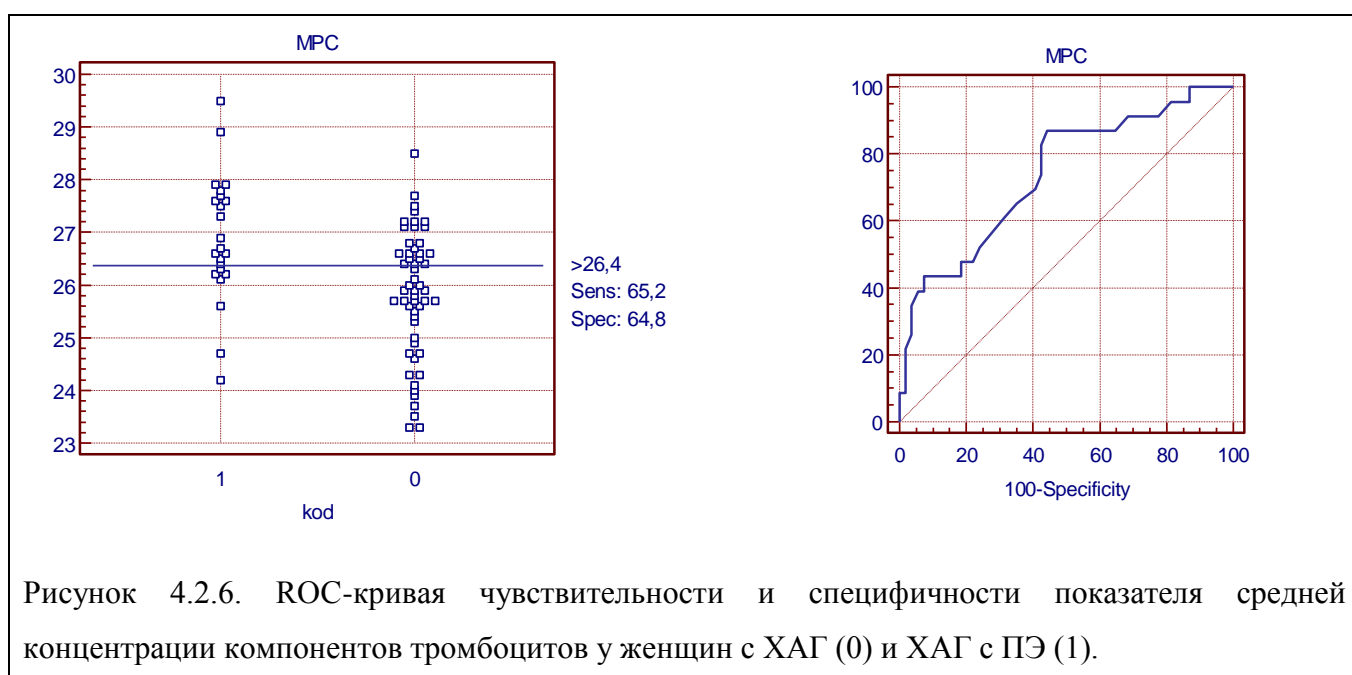


Рисунок 4.2.4. ROC-кривая чувствительности и специфичности процентного содержания больших форм тромбоцитов у женщин с ХАГ (0) и ХАГ с ПЭ (1).

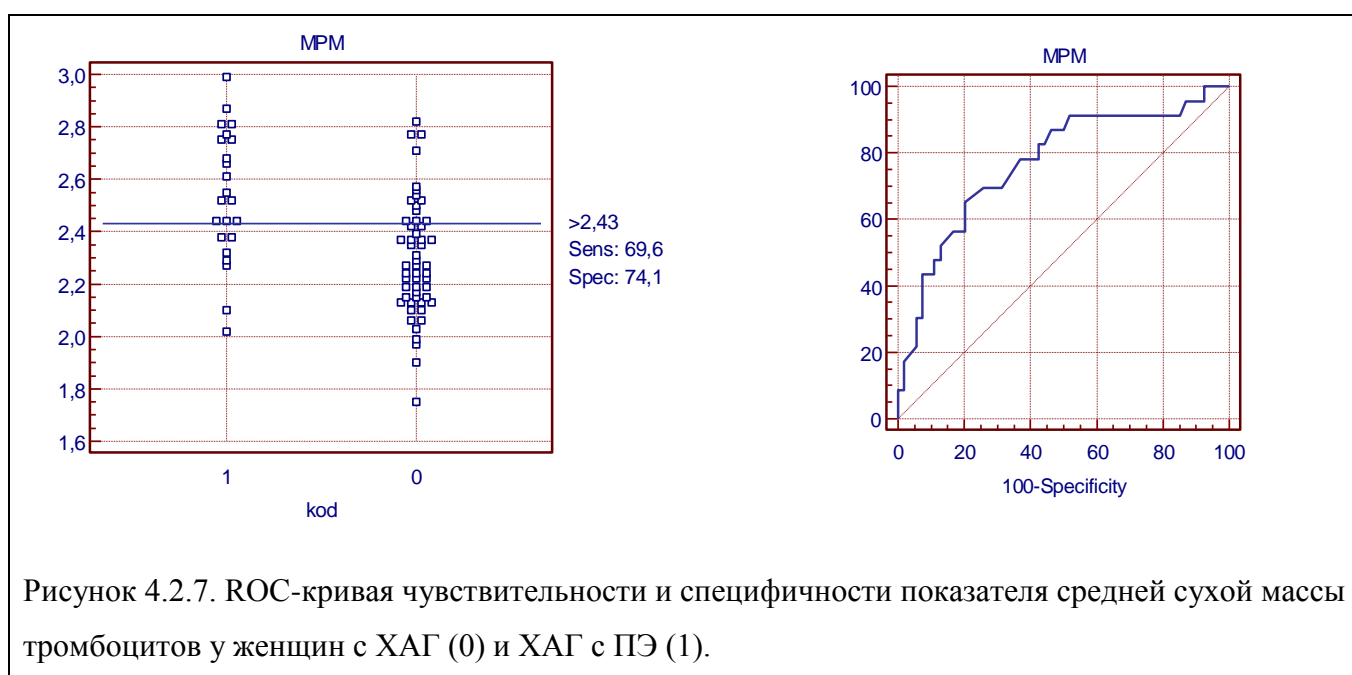
Измерение степени анизоцитоза тромбоцитов по объёму (PDW), по данным ROC-анализа, с чувствительностью 69,6%, специфичностью 72,2% и точностью 70,9% также позволяло диагностировать ПЭ у женщин с ХАГ. Площадь под кривой при этом составила 0,731 (AUC=0,731). Пороговое значение уровня анизоцитоза составило 60,3%. При значениях данного показателя более 60,3% диагностировали присоединившуюся ПЭ у женщин с ХАГ; при значениях менее или равно 60,3% – изолированную ХАГ (рисунок № 4.2.5.).



При проведении ROC-анализа значений средней концентрации компонентов тромбоцитов (МРС) у женщин с ХАГ и с ХАГ, осложнившейся присоединением ПЭ, было установлено пороговое значение данного показателя – 26,4 г/дл. При значениях средней концентрации компонентов более 26,4 г/дл диагностировалась присоединившаяся ПЭ к ХАГ; при значениях менее 26,4 г/дл – изолированная ХАГ. При этом чувствительность составила 65,2%, специфичность – 64,8%, точность – 65% и площадь под кривой 0,739 (AUC=0,739) (рисунок № 4.2.6.).



По данным ROC-анализа было установлено пограничное значение уровня средней сухой массы тромбоцитов (MPM), при котором достигалась наибольшая чувствительность и специфичность при проведении дифференциальной диагностики ХАГ и ХАГ с ПЭ – 2,43 пг. Площадь под кривой составила 0,770 (AUC=0,770). При значениях средней сухой массы тромбоцитов более 2,43 пг с чувствительностью 69,6%, специфичностью 74,1% и точностью 71,9% диагностировалась присоединившаяся ПЭ у женщин с ХАГ; при значениях менее или равно 2,43 пг – диагностировалась изолированная ХАГ (рисунок № 4.2.7.).



Выявленные в ходе ROC-анализа данные о значимых диагностических критериях присоединившейся ПЭ у беременных с ХАГ на основании морфометрических показателей тромбоцитов, представлены в сводной таблице № 4.2.1.

Значимость морфометрических показателей в диагностике преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией

Морфометрический показатель тромбоцитов	Пограничное значение морфометрического показателя	Площадь под кривой (AUC)	Уровень чувствительности	Уровень специфичности	Уровень точности
Средняя сухая масса тромбоцитов; МРМ	2,43 пг	0,770	69,6%	74,1%	71,9%
Процентное содержание больших форм тромбоцитов от общего числа тромбоцитов; %LP	4,5%	0,764	69,6%	66,7%	68,2%
Средняя концентрация компонентов тромбоцитов; МРС	26,4 г/дл	0,739	65,2%	64,8%	65%
Ширина распределения тромбоцитов по объему; PDW	60,3%	0,731	69,6%	72,2%	70,9%
Средний объем тромбоцитов; MPV	10,1 фл	0,703	62,5%	75,4%	69,0%
Концентрация больших форм тромбоцитов; LP	$9,9 \times 10^9 / \text{л}$	0,678	73,9%	66,7%	70,3%

4.3. Показатели агрегационной активности и секреции тромбоцитами АТФ у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств

Оценка агрегатограмм и уровней секреции тромбоцитами АТФ проводилась по параметрам: максимальная степень агрегации (%) и максимальный уровень высвобождения АТФ (нмоль). Уровни агрегации и секреции тромбоцитами АТФ у женщин контрольной группы и в группах женщин с различными формами

гипертензивных расстройств в III триместре беременности представлены в таблице № 4.3.1.

Показатели индуцированной агрегации и секреции тромбоцитами АДФ у беременных женщин контрольной группы.

У женщин контрольной группы уровень индуцированной агрегации тромбоцитов при добавлении АДФ в концентрации 1,25 мкг/мл составил 56,0 (30,0-75,0)% с диапазоном минимальных и максимальных значений от 17,0% до 94,0%. При добавлении того же индуктора в концентрации 2,5 мкг/мл уровень агрегации тромбоцитов составил 77,0 (69,0-84,0)% с диапазоном индивидуальных минимальных и максимальных значений от 40,0% до 97,0%.

Уровни агрегации тромбоцитов при добавлении адреналина в качестве индуктора в концентрациях 1,25 и 2,5 мкг/мл в контрольной группе составили соответственно 79,7 (73,8-86,0)% и 88,0 (73,8-95,2)%. При этом минимальные и максимальные значения агрегации тромбоцитов при добавлении 1,25 мкг/мл адреналина составили от 0,6% до 107,1%, при добавлении 2,5 мкг/мл адреналина аналогичные показатели составили от 30,0% до 115,0%.

При использовании коллагена в концентрации 20 мг/мл в качестве индуктора агрегации тромбоцитов уровень агрегации у женщин контрольной группы составил 86,0 (79,5-90,0)%. Максимальные и минимальные значения данного показателя при этом составили 67,0% и 97,0%.

Таблица 4.3.1.

Максимальная степень индуцированной агрегации тромбоцитов и секреции активированными тромбоцитами АДФ у беременных с различными формами гипертензивных расстройств

Показатель	Контрольная группа n=37	1 – группа ПЭ n=38	2 – группа ХАГ n=43	3 группа – ХАГ с ПЭ n=14
1	2	3	4	5
АДФ 1,25 мкг/мл, %	56,0 (30,0-75,0)	30,5 (17,5-48,5) p1=0,003	32,5 (22,0-69,0)	36,5 (17,0-75,0)
АДФ 2,5 мкг/мл, %	77,0 (69,0-84,0)	58,5 (47,0-70,5) p1=0,000	74,0 (62,0-80,0) p2=0,006	65,0 (30,0-78,0) p1=0,018

Продолжение таблицы 4.3.1.

1	2	3	4	5
Адреналин 1,25 мкг/мл, %	79,7 (73,8-86,0)	35,5 (13,9-75,3) p1=0,000	76,2 (60,2-88,0) p2=0,008	26,9 (12,3-82,7) p1=0,018
Адреналин 2,5 мкг/мл, %	88,0 (73,8-95,2)	62,8 (17,9-79,1) p1=0,000	78,2 (72,6-85,3) p2=0,002	39,4 (15,8-78,1) p1=0,001 p3=0,026
Коллаген 20 мг/мл, %	86 (79,5-90,0)	80,0 (71,0-87,0) p1=0,026	81,0 (75,0-89,0)	82,0 (70,0-87,0)
Секреция тромбоцитами АТФ, нмоль	1,30 (1,05-1,56)	0,54 (0,16-1,20) p1=0,002	1,21 (0,85-1,71) p2=0,008	0,85 (0,13-1,13) p1=0,046

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.

У нормотензивных женщин уровень высвобождения из тромбоцитов АТФ, при добавлении АДФ составил 1,30 (1,05-1,56) нмоль, при этом диапазон индивидуальных минимальных и максимальных значений находился в пределах от 0,33 нмоль до 3,02 нмоль.

Показатели агрегационной активности и секреции тромбоцитами АТФ у беременных женщин с преэклампсией.

У женщин с ПЭ уровень агрегации тромбоцитов при добавлении АДФ в концентрации 1,25 мкг/мл был достоверно ниже, чем у женщин контрольной группы (p=0,003) и составил 30,5 (17,5-48,5)%. Диапазон индивидуальных минимальных и максимальных значений при этом составил от 11% до 87%.

При добавлении АДФ в концентрации 2,5 мкг/мл уровень индуцированной агрегации тромбоцитов в группе с ПЭ составил 58,5 (47,0-70,5)%, что было достоверно ниже, чем в группе контроля (p=0,000). Минимальные и максимальные значения при этом составили от 21,0% до 94,0%. Причём, в 6 (15,8%) случаях значения данного параметра были ниже, чем минимальное значение в группе контроля (40,0%).

Уровень агрегации тромбоцитов при ПЭ после добавления 1,25 мкг/мл адреналина был ниже, чем в контрольной группе (p=0,000) и составил 35,5 (13,9-

75,3)% с диапазоном индивидуальных минимальных и максимальных значений от 1,8% до 109,4%.

Агрегация тромбоцитов у женщин с ПЭ была также достоверно ниже при добавлении адреналина в концентрации 2,5 мкг/мл, чем у женщин контрольной группы ($p=0,000$) и составила 62,8 (17,9-79,1)%. Минимальные и максимальные значения при этом составили 4,4% и 97,8%. При этом, в 16 (42,1%) случаях значения агрегации тромбоцитов при добавлении адреналина в концентрации 2,5 мкг/мл были ниже минимального значения контрольной группы (30,0%).

При использовании в качестве индуктора коллагена в концентрации 20 мг/мл уровень агрегации тромбоцитов при ПЭ был ниже, чем в контрольной группе ($p=0,026$) и составил 80,0 (71,0-87,0)%. Минимальное и максимальное значение при этом составили от 7,0% до 100,0%. В 7 (18,4%) случаях значение данного показателя было меньше, чем минимальное значение в группе контроля, которое составляло 67,0%.

Уровень индуцированной секреции тромбоцитами АТФ у женщин с ПЭ имел более низкие значения, чем у женщин контрольной группы ($p=0,002$) и составил 0,54 (0,16-1,20) нмоль с диапазоном индивидуальных минимальных и максимальных значений от 0 нмоль до 2,13 нмоль. При этом, в 11 (28,9%) случаях значения секреции были ниже, чем минимальное значение в контрольной группе (0,33 нмоль).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о снижении агрегации и секреции тромбоцитами АТФ у женщин с ПЭ при использовании таких индукторов агрегации как: АДФ, адреналин и коллаген в указанных концентрациях.

Особенности агрегации и секреции тромбоцитами АТФ у женщин с ПЭ различной тяжести представлены в таблице № 4.3.2.

Максимальная степень индуцированной агрегации тромбоцитов и секреции активированными тромбоцитами АТФ у беременных с преэклампсией различной степени тяжести

Показатель	Контроль n=37	Умеренная преэклампсия n=17	Тяжелая преэклампсия n=21
АДФ 1,25 мкг/мл, %	56,0 (30,0-75,0)	25,0 (16,0-60,0) p1=0,009	34,0 (26,0-44,0) p1=0,029
АДФ 2,5 мкг/мл, %	77,0 (69,0-84,0)	62,0 (45,0-78,0) p1=0,017	52,0 (47,0-64,0) p1=0,000
Адреналин 1,25 мкг/мл, %	79,7 (73,8-86,0)	50,6 (20,1-86,2)	23,9 (10,1-67,2) p1=0,000
Адреналин 2,5 мкг/мл, %	88,0 (73,8-95,2)	64,6 (33,0-87,0) p1=0,005	25,3 (13,5-72,8) p1=0,000
Коллаген 20 мг/мл, %	86,0 (79,5-90,0)	76,5 (65,5-85,0) p1=0,024	83,0 (73,0-87,0)
Секреция тромбоцитами АТФ, нмоль	1,30 (1,05-1,56)	0,68 (0,44-1,86)	0,245 (0,15-0,96) p1=0,001

Примечание: p1 – уровень значимости отличий при сравнении с контролем.

Сравнительный анализ показал, что у женщин с умеренной и тяжёлой ПЭ значения агрегации тромбоцитов при использовании в качестве индуктора агрегации АДФ в концентрации 1,25 мкг/мл составили 25,0 (16,0-60,0)% и 34,0 (26,0-44,0)% соответственно, что было достоверно ниже, чем в контрольной группе (p=0,009 и p=0,029 соответственно). При сравнении показателей агрегации между группами женщин с умеренной и тяжёлой ПЭ значимых отличий получено не было (p>0,05). Диапазон индивидуальных минимальных и максимальных значений уровня агрегации при умеренной ПЭ составил от 11,0% до 87,0%, при тяжёлой ПЭ от 15,0% до 83,0%.

Аналогичные изменения были получены и при индукции агрегации тромбоцитов 2,5 мкг/мл АДФ. У женщин с умеренной и тяжёлой ПЭ значения агрегации тромбоцитов были ниже, чем у женщин контрольной группы (p=0,017 и

$p=0,000$ соответственно) и составили соответственно 62,0 (45,0-78,0)% и 52,0 (47,0-64,0)%. В свою очередь, при сравнении уровней агрегации между группами женщин с умеренной и тяжёлой ПЭ отличий выявлено не было ($p>0,05$). Минимальные и максимальные значения при умеренной ПЭ составили 21,0% и 94,0%, при тяжёлой ПЭ 27,0% и 87,0%.

У женщин с тяжёлой ПЭ максимальная степень индуцированной агрегации тромбоцитов при добавлении адреналина в концентрации 1,25 мкг/мл составил 23,9 (10,1-67,2)%, что было достоверно ниже, чем у женщин контрольной группы ($p=0,000$) и не отличалось от значений в группе с умеренной ПЭ ($p>0,05$), где данный параметр составил 50,6 (20,1-86,2). При этом, несмотря на тенденцию к снижению данного показателя у женщин с умеренной ПЭ по отношению к контролю, значимых отличий выявлено не было ($p>0,05$). Диапазон индивидуальных минимальных и максимальных значений при умеренной ПЭ составил от 3,8% до 108,4%, при тяжёлой ПЭ от 1,8% до 109,4%.

При использовании в качестве индуктора агрегации адреналина в концентрации 2,5 мкг/мл значения агрегации тромбоцитов при умеренной ПЭ составили 64,6 (33,0-87,0)%, при тяжёлой ПЭ 25,3 (13,5-72,8)%, что было достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p=0,005$ и $p=0,000$ соответственно). В свою очередь, при сравнении значений данного показателя между группами женщин с умеренной и тяжёлой ПЭ достоверных отличий получено не было ($p>0,05$). Минимальные и максимальные значения при умеренной ПЭ составили 4,4% и 92,8%, при тяжёлой ПЭ 5,2% и 97,8%.

В группе женщин с умеренной ПЭ уровень агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном в концентрации 20 мг/мл составил 76,5 (65,5-85)%, что было достоверно ниже, чем у женщин контрольной группы ($p=0,024$) и не отличалось от группы женщин с тяжёлой ПЭ ($p>0,05$), где данный показатель составил 83,0 (73,0-87,0)%. В свою очередь, при сравнении значений данного показателя между группой женщин с тяжёлой ПЭ и нормотензивными женщинами значимых отличий получено не было ($p>0,05$). Диапазон

минимальных и максимальных значений при умеренной ПЭ составил от 18,0% до 100,0%, при тяжёлой ПЭ от 7,0% до 93,0%.

Уровень индуцированной секреции тромбоцитами АДФ у женщин с тяжёлой ПЭ был значимо ниже, чем у женщин контрольной группы ($p=0,001$) и составил 0,25 (0,15-0,96) нмоль. При умеренной ПЭ данный показатель имел значения 0,68 (0,44-1,86) нмоль и достоверно не отличался от аналогичных показателей в группах с тяжёлой ПЭ и контроля ($p>0,05$ при обоих сравнениях).

Сравнительный анализ данных показал отсутствие достоверных отличий в уровнях агрегации и секреции тромбоцитов у женщин с умеренной и тяжёлой ПЭ при использовании в качестве индукторов агрегации АДФ и адреналина в концентрациях 1,25 и 2,5 мкг/мл и коллагена в концентрации 20 мг/мл.

Показатели агрегационной активности и секреции тромбоцитами АДФ у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией.

У женщин с ХАГ значения уровней агрегации тромбоцитов при использовании в качестве индукторов агрегации АДФ и адреналина в концентрациях 1,25 и 2,5 мкг/мл и коллагена в концентрации 20 мг/мл а также уровня индуцированной секреции тромбоцитами АДФ достоверно не отличались от аналогичных показателей у женщин контрольной группы ($p>0,05$ во всех сравнениях).

Уровень агрегации тромбоцитов в группе с ХАГ при индукции АДФ в концентрациях 1,25 и 2,5 мкг/мл составил соответственно 32,5 (22,0-69,0)% и 74,0 (62,0-80,0)%. При этом диапазон минимальных и максимальных значений при добавлении АДФ в концентрации 1,25 мкг/мл составил от 11,0% до 85,0%, при добавлении АДФ в концентрации 2,5 мкг/мл от 17,0% до 93,0%.

В группе женщин с ХАГ значения уровней агрегации тромбоцитов при индукции адреналином в концентрации 1,25 и 2,5 мкг/мл составили соответственно 76,2 (60,2-88,0)% и 78,2 (72,6-85,3)%. Минимальные и максимальные значения при добавлении адреналина в концентрации 1,25 мкг/мл составили 2,5% и 104,9%, при добавлении адреналина в концентрации 2,5 мкг/мл 0% и 108,2%.

При ХАГ уровень агрегации тромбоцитов с коллагеном в концентрации 20 мг/мл составил 81,0 (75,0-89,0)% с диапазоном индивидуальных минимальных и максимальных значений от 15,0% до 99,0%.

Уровень индуцированной секреции тромбоцитами АТФ у женщин с ХАГ составил 1,21 (0,85-1,71) нмоль с диапазоном минимальных и максимальных значений от 0 нмоль до 4,76 нмоль.

Согласно полученным данным, у женщин с ХАГ не выявлено изменений в уровнях агрегации и секреции тромбоцитами АТФ при сравнении с нормотензивными женщинами.

Показатели агрегационной активности и секреции тромбоцитами АТФ у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией с присоединившейся преэклампсией.

Значения индуцированной АДФ агрегации тромбоцитов в концентрации 1,25 мкг/мл у женщин с ПЭ на фоне ХАГ составили 36,5 (17,0-75,0), что достоверно не отличалось от аналогичного показателя у женщин контрольной группы ($p > 0,05$). Диапазон индивидуальных минимальных и максимальных значений при этом составил от 6,0% до 101,0%.

У женщин с ХАГ с присоединившейся ПЭ уровень агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ в концентрации 2,5 мкг/мл был ниже, чем у нормотензивных женщин ($p = 0,018$) и составил 65,0 (30,0-78,0)% с диапазоном индивидуальных минимальных и максимальных значений от 13,0% до 85,0%. При этом в 4 (28,6%) случаях значения данного показателя были ниже, чем минимальное значение у женщин контрольной группы (40,0%).

При использовании в качестве индуктора агрегации адреналина в концентрации 1,25 мкг/мл уровень агрегации тромбоцитов в группе с ХАГ с ПЭ был ниже, чем в контрольной группе ($p = 0,018$) и составил 26,9 (12,3-82,7)%. Минимальные и максимальные значения данного показателя при этом составили 10,3% и 93,6%.

Агрегация тромбоцитов, индуцированная адреналином в концентрации 2,5 мкг/мл, у женщин с ПЭ на фоне ХАГ была также снижена по сравнению с

женщинами контрольной группы ($p=0,001$) и составила 39,4 (15,8-78,1)%. Диапазон индивидуальных минимальных и максимальных значений при этом составил от 5,3% до 87,0%. При этом, в 8 (57,1%) случаях значения данного показателя были ниже, чем минимальное значение данного параметра в группе контроля (30,0%).

Значения агрегации тромбоцитов при добавлении коллагена в концентрации 20 мг/мл у женщин с ХАГ с присоединившейся ПЭ достоверно не отличались при сравнении с нормотензивными женщинами ($p>0,05$) и составили 83,0 (73,0-87,0)%. Минимальные и максимальные значения при этом составили 25,0% и 98,0% соответственно.

Уровень индуцированной секреции тромбоцитами АТФ у женщин с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ был достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p=0,046$) и составил 0,85 (0,13-1,13) нмоль с диапазоном минимальных и максимальных значений от 0 нмоль до 3,45 нмоль. При этом в 4 (28,6%) случаях значения секреции тромбоцитами АТФ было ниже минимального значения аналогичного показателя группы контроля (0,33 нмоль).

Анализ данных показал, что у женщин с ХАГ с присоединившейся ПЭ уровень секреции тромбоцитами АТФ и уровни агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ в концентрации 2,5 мкг/мл и адреналина в концентрациях 1,25 и 2,5 мкг/мл снижены по сравнению с нормотензивными женщинами.

Сравнительная характеристика показателей агрегационной активности и секреции тромбоцитами АТФ у женщин с различными формами гипертензивных расстройств.

В ходе анализа данных было установлено, что уровни индуцированной агрегации тромбоцитов с использованием АДФ в концентрации 1,25 мкг/мл и коллагена в концентрации 20 мг/мл в качестве индукторов агрегации достоверно не отличались между группами женщин с различными формами гипертензивных расстройств ($p>0,05$ во всех сравнениях).

При сравнении уровней агрегации тромбоцитов у женщин с различными формами гипертензивных расстройств, где в качестве индуктора использовался

АДФ в концентрации 2,5 мкг/мл, установлено, что при ХАГ значения агрегации тромбоцитов были выше, чем при ПЭ ($p=0,006$) и не отличались от группы с ПЭ на фоне ХАГ ($p>0,05$). Достоверных отличий в уровнях агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ в концентрации 2,5 мкг/мл, между группами женщин с ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ достоверных отличий получено не было ($p>0,05$).

При сравнении значений агрегации тромбоцитов, индуцированной адреналином в концентрации 1,25 мкг/мл у женщин с ХАГ уровень агрегации тромбоцитов был выше, чем у женщин с ПЭ ($p=0,008$) и не отличался от группы женщин с ХАГ с ПЭ ($p>0,05$). Также не отличались значения данного параметра при сравнении между группами женщин с ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ ($p>0,05$).

У женщин с ХАГ показатели агрегации тромбоцитов при использовании в качестве индуктора агрегации адреналин в концентрации 2,5 мкг/мл были выше, чем у женщин с ПЭ ($p=0,002$) и ПЭ, возникшей на фоне ХАГ ($p=0,026$). При сравнении уровней агрегации, где в качестве индуктора выступал адреналин в концентрации 2,5 мкг/мл между группами женщин с ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ достоверных различий выявлено не было ($p>0,05$).

При сравнении уровней индуцированной секреции тромбоцитами АТФ между группами женщин с различными формами гипертензивных расстройств установлено, что у женщин с ХАГ данный показатель был выше, чем у женщин с ПЭ ($p=0,008$) и не отличался в группе женщин с ПЭ на фоне ХАГ. В свою очередь, при сравнении значений данного показателя между группами женщин с ПЭ и с ХАГ с ПЭ значимых отличий получено не было ($p>0,05$).

Суммируя полученные в ходе сравнительного анализа данные установлено, что при у женщин с ХАГ значения индуцированной агрегации тромбоцитов с использованием коллагена в концентрации 20 мг/мл, АДФ и адреналина в концентрациях 1,25 и 2,5 мкг/мл, а также значения уровня секреции тромбоцитами АТФ остаются неизменными относительно значений у нормотензивных женщин. При ПЭ, не зависимо от наличия ХАГ выявлено снижение агрегации тромбоцитов при использовании в качестве индукторов агрегации АДФ в концентрации 2,5 мкг/мл и адреналина в концентрациях 1,25 и

2,5 мкг/мл и индуцированной секреции тромбоцитами АДФ относительно значений в группе контроля. Дополнительно, у женщин с ПЭ выявлено снижение агрегации тромбоцитов при использовании в качестве индукторов агрегации коллаген в концентрации 20 мг/мл и АДФ в концентрации 1,25 мкг/мл.

4.4. Дифференциально-диагностическая значимость исследования показателей агрегации тромбоцитов у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств

Проведённый ROC-анализ результатов агрегатограмм позволил выявить наиболее ценный диагностический критерий присоединившейся ПЭ у беременных с ХАГ – значение максимальной степени агрегации индуцированной адреналином в концентрации 2,5 мкг/мл. Пороговое значение максимальной степени агрегации при этом составило 65,3%. При значении данного показателя более 65,3% с чувствительностью 61,5%, специфичностью 81,1% и точностью 71,3% диагностировалась изолированная ХАГ; при значении данного показателя менее или равно 65,3% диагностировалась ХАГ с ПЭ. Площадь под кривой при этом составила 0,710 (рисунок № 4.4.1.).

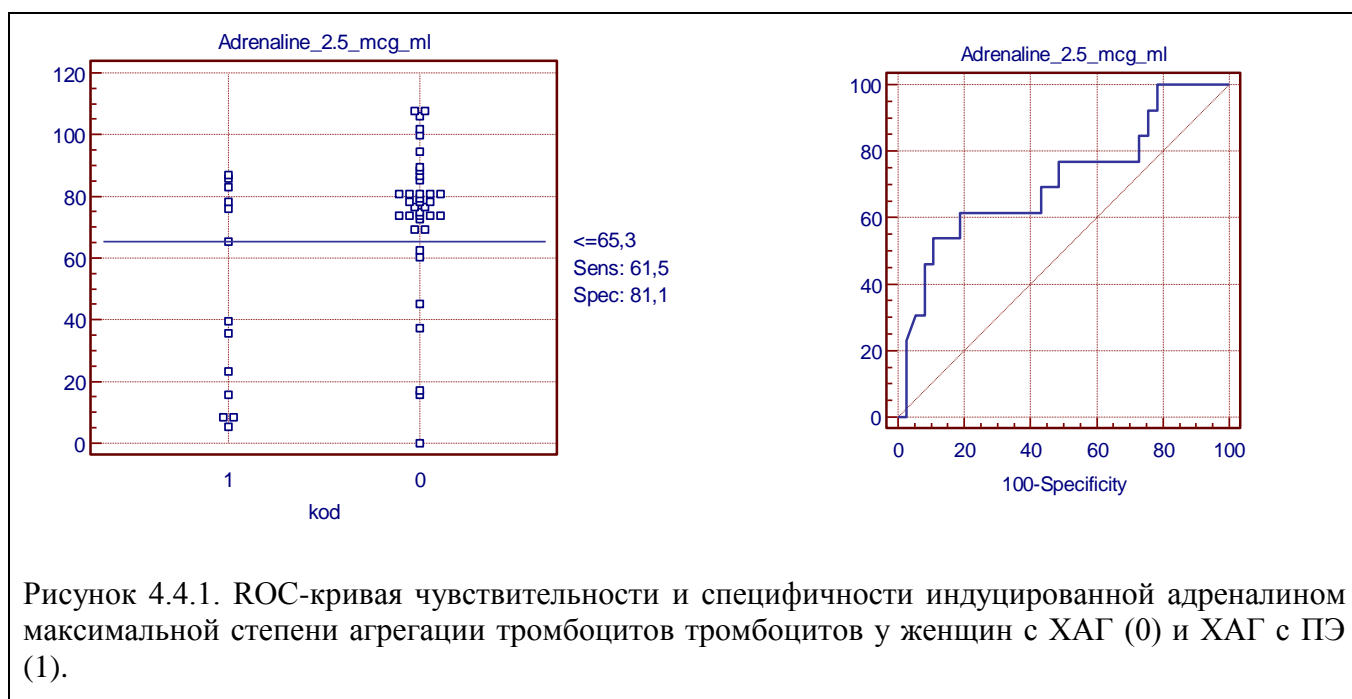


Рисунок 4.4.1. ROC-кривая чувствительности и специфичности индуцированной адреналином максимальной степени агрегации тромбоцитов у женщин с ХАГ (0) и ХАГ с ПЭ (1).

4.5. Особенности плазменно-коагуляционного звена гемостаза у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств

Показатели гемостазиограммы у беременных женщин контрольной группы и с различными гипертензивными расстройствами в III триместре беременности представлена в таблице № 4.5.1.

Состояние плазменно-коагуляционного звена гемостаза у беременных женщин без гипертензивных расстройств.

У женщин контрольной группы показатели времени свертывания крови (ВСК) составили 7 (6–7) минут с диапазоном колебаний индивидуальных значений от 6 до 8 минут. Сопоставляя полученные результаты ВСК обследованных пациенток с референсными значениями для небеременных женщин в 100% наблюдений они не выходили за их пределы.

Анализ параметров, характеризующих первую фазу коагуляционного каскада (образования протромбиназы), показал, что время активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) составило 30,9 (28,7–34,2) секунд с индивидуальными колебаниями от 24 до 42 секунд. Международное нормализованное отношение (МНО) - 0,935 (0,9-0,97) с индивидуальными колебаниями от 0,82–1,09.

Параметр, отражающий вторую фазу коагуляционного каскада, – время образования тромбина (ТВ) составил 15 (13,5-16) секунд с диапазоном колебаний индивидуальных значений от 10,1 до 16,9 секунд.

Уровень фибриногена плазмы в контрольной группе составил 4,92 (4,39-5,73) г/л, со значением минимальных и максимальных значений 3,74 и 6,84 г/л соответственно.

Значение гематокрита у нормотензивных женщин составило 33 (32-35)%, с минимальным и максимальным значением от 26% до 39%.

Фибринолитическая активность (ФА) крови составила 9 (7,8-10)%. Диапазон минимальных и максимальных колебаний составил от 5,5% до 14%.

Анализируя полученные данные о коагуляционном потенциале крови на основании параметров стандартной гемостазиограммы, выявлена умеренная физиологическая изо- или гиперкоагуляция, что соответствует норме физиологически протекающей беременности.

Таблица 4.5.1.

Показатели гемостазиограммы у беременных с различными формами гипертензивных расстройств

Показатель	Контрольная группа n=51	1 группа – ПЭ n=70	2 группа – ХАГ n=55	3 группа – ХАГ с ПЭ n=28
Время свёртывания крови; ВСК, мин	7 (6-7)	7 (6,25-9) p1=0,004	7 (6-7) p2=0,003	7,15 (6-9) p1=0,042 p3=0,039
Активированное частичное тромбопластиновое время; АЧТВ, с	30,9 (28,7-34,2)	31,2 (28,9-34,4)	31,8 (29,1-33,2)	33,5 (30,85-36) p1=0,025 p3=0,038
Международное нормализованное отношение; МНО	0,935 (0,9-0,97)	0,89 (0,855-0,91) p1=0,000	0,94 (0,89-0,98) p2=0,000	0,9 (0,87-0,93) p3=0,044
Тромбиновое время; ТВ, с	15 (13,5-16)	15,75 (13,85-17) p1=0,041	13,7 (12,7-15,4) p1=0,047 p2=0,000	15 (14-16,2) p3=0,004
Фибриноген, г/л	4,92 (4,39-5,73)	4,52 (3,88-5,5)	5,455 (4,7-6,295) p1=0,019 p2=0,000	4,8 (4-5,3) p3=0,015
Гематокрит, %	33 (32-35)	32 (30-35)	34 (31-36) p2=0,03	33,5 (31-36)
Фибринолитическая активность; ФА, %	9 (7,8-10)	8(8-9,5)	8 (8-10)	8 (7-9,65)

Примечание: p1 – уровень значимости отличий при сравнении с контролем; p2 – уровень значимости отличий при сравнении с умеренной и тяжелой преэклампсией; p3 – уровень значимости отличий при сравнении с хронической артериальной гипертензией.

Состояние плазменно-коагуляционного звена гемостаза у беременных женщин с преэклампсией.

В группе женщин с ПЭ время свертывания крови (ВСК) составило 7 (6,25-9) минут, что было достоверно выше, чем в группе контроля (p=0,004). Анализ

индивидуальных показателей выявил, что они колебались в диапазоне от 6 до 15 минут. Превышение максимального значения группы контроля (8 минут) было в 23 (32,9%) исследованиях.

Показатели активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в группе женщин с ПЭ значимо не отличались от аналогичного показателя контрольной группы и оставили 31,2 (28,8-34,4) секунд ($p>0,05$). Минимальные и максимальные значения показателя в данной группе составили от 24,1 до 50 секунд. Превышение максимального значения контрольной группы (42 секунды) зафиксировано в 4 (5,7%) исследованиях.

Значения международного нормализованного отношения (МНО) в группе с ПЭ составило 0,89 (0,855-0,91), что было достоверно ниже, чем в группе контроля ($p=0,000$). Минимальные и максимальные значения показателя в данной группе составили 0,75 и 1,22 соответственно. В 4 (5,7%) исследованиях значения были ниже наименьшего значения контрольной группы 0,82.

Тромбиновое время (ТВ) у женщин с ПЭ были достоверно выше, чем в контрольной группе ($p=0,041$) и составили 15,75 (13,85-17) секунд с минимальным и максимальным уровнем индивидуальных показателей 11,4 и 22 секунд соответственно. Превышение максимального значения группы контроля (16,9 секунд) отмечалось в 30 (42,9%) исследованиях.

Уровень фибриногена плазмы в группе женщин с ПЭ составил 4,52 (3,88-5,5) г/л, что значимо не отличалось от контрольной группы ($p>0,05$). Минимальный и максимальный уровень фибриногена составил 1,32 и 8,68 г/л соответственно, причём в 15 (21,4%) исследований данный показатель был ниже, чем минимальное значение в контрольной группе (3,74 г/л).

Значения гематокрита при ПЭ составили 32 (30-35)% и значимо не отличались от таковых в группе контроля ($p>0,05$). Минимальные и максимальные значения составили 25% и 41% соответственно. В одном исследовании 1 (1,4%) данный показатель был меньше, чем минимальное значение контрольной группы (26%).

Фибринолитическая активность (ФА) крови в группе женщин с ПЭ различной степени тяжести составила 8(8-9,5)%, что значимо не отличалось от аналогичного показателя группы контроля ($p>0,05$).

Таким образом, ПЭ характеризуется угнетением свёртывающей активности крови, что подтверждается пролонгированием времени свёртывания крови (ВСК) и тромбинового времени (ТВ), с активацией внешнего пути образования протромбиназы, о чём свидетельствует уменьшение международного нормализованного отношения (МНО).

Особенности плазменно-коагуляционного звена гемостаза у женщин с ПЭ различной степени тяжести представлены в таблице № 4.5.2.

Таблица 4.5.2.

Показатели гемостазиограммы у беременных с умеренной и тяжёлой преэклампсией

Показатель	Контрольная группа n=51	Умеренная преэклампсия n=26	Тяжелая преэклампсия n=44
Время свёртывания крови; ВСК, мин	7 (6-7)	7 (6-7)	9 (7-10) p1=0,000 p2=0,015
Активированное частичное тромбопластиновое время; АЧТВ, с	30,9 (28,7-34,2)	29,5 (28,4-33,8)	31,45 (29,85-35,55)
Международное нормализованное отношение; МНО	0,935 (0,9-0,97)	0,89 (0,86-0,92) p1=0,001	0,89 (0,83-0,91) p1=0,001
Тромбиновое время; ТВ, с	15 (13,5-16)	14,85 (13,15-16,5)	16 (14,15-17) p1=0,008
Фибриноген, г/л	4,92 (4,39-5,73)	4,82 (4,34-6,19)	4,28 (3,6-5,13) p1=0,004 p2=0,019
Гематокрит, %	33 (32-35)	33 (30-36)	32 (29-35)
Фибринолитическая активность; ФА, %	9 (7,8-10)	8 (7-9)	8,6 (8-10)

Примечание: p1 – уровень значимости отличий при сравнении с контролем; p2 – уровень значимости отличий при сравнении с умеренной преэклампсией.

Значения времени свёртывания крови (ВСК) в группе женщин с умеренной ПЭ составили 7 (6-7) минут, что достоверно не отличалось от группы контроля

($p > 0,05$), тогда как при тяжёлой ПЭ данный показатель был достоверно выше как контрольной группы, так и группы женщин с умеренной ПЭ ($p = 0,000$ и $p = 0,015$ соответственно) и составил 9 (7-10) минут. Минимальные и максимальные значения данного параметра в группе женщин с умеренной ПЭ составили 6 и 8 минут, с тяжёлой 6 и 11 минут соответственно.

Значения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) при умеренной и тяжёлой ПЭ достоверно не отличались между собой и от группы контроля и составили 29,3 (28-33,8) секунд и 31,45 (29,85-35,55) секунд соответственно ($p > 0,05$ во всех случаях). Индивидуальные максимальные и минимальные значения в группе с умеренной ПЭ составили 24,1 и 48,9 секунд, в группе с тяжёлой ПЭ – 25 и 50 секунд.

Значения международного нормализованного отношения (МНО) у женщин с умеренной и тяжёлой ПЭ составили 0,89 (0,86-0,92) и 0,89 (0,83-0,91) соответственно, что было достоверно ниже, чем в группе контроля ($p = 0,001$ в обоих случаях). Минимальные значения данного параметра при умеренной ПЭ составили 0,83 и 1,01, при тяжёлой ПЭ 0,75 и 1,22 соответственно. При сравнении значений МНО между группами умеренной ПЭ с тяжёлой ПЭ значимых отличий получено не было ($p > 0,05$).

У женщин с умеренной ПЭ значения тромбинового времени (ТВ) составило 14,85 (13,15-16,5) с, что не отличалось от контрольной группы и группы женщин с тяжёлой ПЭ ($p > 0,05$ в обоих случаях). Минимальные и максимальные значения при умеренной ПЭ составили 11,9 и 18 с соответственно. Наибольшие значения данного показателя были в группе с тяжёлой ПЭ – 16 (14,15-17) с, что было достоверно выше, чем в группе контроля ($p = 0,008$). Минимальное и максимальное значение при тяжёлой ПЭ составило 11,4 и 22 с соответственно.

При тяжёлой ПЭ уровень фибриногена был достоверно ниже по сравнению с группой контроля ($p = 0,004$), и с умеренной ПЭ ($p = 0,019$) и составил 4,28 (3,6-5,13) г/л. При умеренной ПЭ значение данного показателя составило 4,82 (4,34-6,19) г/л, что было достоверно ниже, чем в группе с тяжёлой ПЭ. Диапазон

индивидуальных минимальных и максимальных значений при умеренной ПЭ составил 2 и 8,68 г/л, при тяжёлой ПЭ 1,32 и 8,68 г/л соответственно.

Значение гематокрита при умеренной ПЭ составило 33 (30-36)%, при тяжёлой ПЭ – 32 (29-35)%, что значимо не отличалось между группами и при сравнении с контролем ($p > 0,05$ во всех случаях). Минимальные и максимальные значения при умеренной составили 25% и 41%, при тяжёлой ПЭ 27% и 37% соответственно.

При умеренной и тяжёлой ПЭ фибринолитическая активность (ФА) крови значимо не отличалась от контрольной группы и между подгруппами и составила 8 (7-9)% и 8,6 (8-10)% соответственно ($p > 0,05$ во всех случаях). Индивидуальные минимальные и максимальные значения в группе с умеренной и тяжёлой ПЭ были одинаковыми и составили 6% и 12%.

Сравнительный анализ данных демонстрирует минимальные изменения плазменно-коагуляционного звена гемостаза у женщин с умеренной ПЭ. Выявленное снижение международного нормализованного отношения (МНО) на фоне стабильности других показателей гемостазиограммы у женщин с умеренной ПЭ свидетельствует об активации внешнего пути первой фазы коагуляционного каскада с сохранением общего коагуляционного потенциала крови. При тяжёлой ПЭ выявленное уменьшение международного нормализованного отношения (МНО) и пролонгирование времени свёртывания крови (ВСК) и тромбинового времени (ТВ) говорит об угнетении свёртывающей активности крови на фоне повышенной активности внешнего пути образования протромбиназы. Снижение уровня фибриногена плазмы при тяжёлой ПЭ может свидетельствовать об его усиленном потреблении.

Таким образом плазменно-коагуляционное звено системы гемостаза у женщин с ПЭ характеризуется тенденцией к снижению коагуляционного потенциала крови при одновременной активации внешнего пути свертывания крови.

Состояние плазменно-коагуляционного звена гемостаза у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией.

Согласно данным, представленных в таблице № 4.5.1. у женщин с ХАГ значения таких показателей как: время свёртывания крови (ВСК), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), уровень гематокрита и фибринолитическая активность (ФА) достоверно не отличались от аналогичных параметров группы контроля ($p > 0,05$ во всех случаях).

Время свёртывания крови (ВСК) в группе с ХАГ составило 7 (6-7) минут, с минимальным и максимальным значением от 5 до 12 минут, при этом в 1 (1,8%) исследовании значение превышало максимальное значение (8 минут) и в 1 (1,8%) было меньше минимального значения (6 минут) аналогичного показателя в группе контроля.

У женщин с ХАГ активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) составило 31,8 (29,1-33,2) секунд, с минимальным и максимальным значением 21 и 42 секунд соответственно. В 1 (1,8%) исследовании значение данного показателя было ниже, чем минимальное значение аналогичного показателя в группе контроля (24,4%).

Значения международного нормализованного отношения (МНО) у женщин с ХАГ составили 0,94 (0,89-0,98), с минимальным и максимальным значением от 0,86% до 1,03%.

Уровень гематокрита в группе с ХАГ составил 34 (31-36)%, с минимальным и максимальным значением 25% и 40% соответственно, причем, в 1 (1,8%) исследовании уровень гематокрита превышал максимальное значение и в 1 (1,8%) исследовании был ниже минимальных значений группы контроля, которые составляли 30% и 26% соответственно.

У женщин с ХАГ уровень фибринолитической активности (ФА) крови составил 8 (8-10)%, с минимальным и максимальным значением от 4,5 до 14%, что в 1 (1,8%) исследовании превышало минимальное значение контрольной группы (5,5%).

Значения тромбинового времени (ТВ) в группе женщин с ХАГ были достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p = 0,047$) и составили 13,7 (12,7-15,4)

секунд. Диапазон индивидуальных минимальных и максимальных значений данного показателя при ХАГ составил от 11 до 19 секунд. При анализе индивидуальных показателей установлено, что в 2 (3,6%) исследованиях значения ТВ превышали максимальное значение контрольной группы, который составлял 16,9 секунд.

Уровень фибриногена плазмы у женщин с ХАГ был достоверно выше, чем у нормотензивных женщин ($p=0,019$) и составил 5,455 (4,7-6,295) г/л, при минимальном и максимальном значении 3,25 г/л и 9,02 г/л. В 2 (3,6%) исследованиях уровень фибриногена был ниже минимального значения и в 5 (9,1%) исследованиях выше максимального значения аналогичного показателя контрольной группы, которые составляли 3,74 г/л и 6,84 г/л соответственно.

Выявленные изменения гемостазиологических показателей у женщин с ХАГ свидетельствуют о сохранении нормальной активности плазменно-коагуляционного звена свертывания крови, на фоне повышения уровня фибриногена плазмы и укорочения тромбинового времени (ТВ).

Состояние плазменно-коагуляционного звена гемостаза у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией с присоединившейся преэклампсией.

Согласно данным таблицы № 4.5.1., у женщин с ХАГ с присоединившейся ПЭ значения таких показателей как: международное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время (ТВ), уровень фибриногена плазмы, гематокрита и фибринолитической активности крови (ФА) не отличались от таковых параметров контрольной группы ($p>0,05$ во всех случаях).

В группе женщин с ХАГ с присоединившейся ПЭ время свёртывания крови (ВСК) было длительнее при сравнении с контрольной группой ($p=0,042$) и составило 7,15 (6-9) минут. Диапазон минимальных и максимальных значений составил от 6 до 13 минут, причем в 5 исследованиях (15,9%) было выявлено превышение максимального значения аналогичного параметра группы контроля, который составлял 8 минут.

Значения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) у женщин с ХАГ с присоединившейся ПЭ составили 33,5 (30,85-36) секунд, что было достоверно по сравнению с группой контроля ($p=0,025$), при этом диапазон минимальных и максимальных значений составил от 23,5 до 40 секунд. В 1 (3,6%) исследовании значение данного параметра было достоверно ниже минимального значения АЧТВ в группе контроля, который составлял 24,4 секунд.

В группе женщин с ПЭ на фоне ХАГ значения международного нормализованного отношения (МНО) составили 0,9 (0,87-0,93), при минимальном и максимальном значении 0,82 и 1,03 соответственно.

У женщин с ХАГ, осложнившейся присоединением ПЭ значения тромбинового времени (ТВ) составили 15 (14-16,2) секунд с диапазоном индивидуальных минимальных и максимальных значений от 12,4 до 19,7 секунд, что в 3 (10,7%) исследованиях превышало максимальное значение аналогичного параметра группы контроля (16,9 секунд).

Уровень фибриногена плазмы у женщин с ПЭ на фоне ХАГ составил 4,8 (4-5,3) г/л, при минимальных и максимальных значениях 3,3 г/л и 7,7 г/л соответственно. При анализе индивидуальных значений данного показателя, установлено, что в 4 (14,3%) исследованиях значения были ниже минимального (3,74 г/л) и в 1 (3,6%) исследовании превышало максимальное значение (6,84 г/л) аналогичного показателя в группе контроля.

Значения гематокрита в группе женщин с ХАГ с присоединившейся ПЭ составили 33,5 (31-36)% с диапазоном минимальных и максимальных значений от 27% до 37%.

Уровень фибринолитической активности крови (ФА) у женщин с ПЭ на фоне ХАГ составил 8 (7-9,65)%, при минимальных и максимальных значениях 4,5% и 11,3% соответственно, что в 1 (3,6%) исследовании было ниже наименьшего значения данного показателя в группе контроля (5,5%).

Таким образом, у женщин с ХАГ с присоединившейся ПЭ отмечается уменьшение плазменно-коагуляционного потенциала крови, проявляющиеся

продолжением времени свёртывания крови (ВСК) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), что свидетельствует о снижении интенсификации образования протромбиназы по внутреннему пути первой фазы коагуляции.

Сравнительная характеристика показателей гемостазиограммы у женщин с различными формами гипертензивных расстройств.

При сравнении данных между группами женщин с различными формами гипертензивных расстройств выявлен ряд отличий в значениях показателей гемостазиограммы.

У женщин с ХАГ время свёртывания крови (ВСК) было достоверно короче, чем в группах с ПЭ различной степени тяжести и ПЭ, развившейся на фоне ХАГ ($p=0,003$ и $p=0,039$ соответственно). При сравнении значений ВСК между группами женщин с ПЭ различной степени тяжести и ПЭ на фоне ХАГ достоверных отличий выявлено не было ($p>0,05$ во всех случаях).

В группе женщин с ПЭ на фоне ХАГ, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) было значительно дольше, чем у женщин с ХАГ ($p=0,038$) и не отличалось при сравнении с ПЭ различной степени тяжести ($p>0,05$ в обоих случаях).

Значения международного нормализованного отношения (МНО) у женщин с ХАГ были достоверно выше при сравнении с группами женщин с ПЭ различной степени тяжести и ПЭ, развившейся на фоне ХАГ ($p=0,000$ и $p=0,044$ соответственно). Значения данного показателя не отличались при сравнении между группами с ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ ($p>0,05$ в обоих случаях).

У женщин с ХАГ тромбиновое время (ТВ) было укорочено при сравнении с ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ ($p=0,000$ и $p=0,004$ соответственно). При сравнении между группами женщин с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ и ПЭ достоверных отличий выявлено не было ($p>0,05$ в обоих случаях).

Уровень фибриногена в группе с ХАГ был выше, чем у женщин с ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ ($p=0,000$ и $p=0,015$ соответственно). При сравнении между группами женщин с ПЭ значения данного параметра отличались ($p>0,05$ в обоих случаях).

В группе женщин с ХАГ уровень гематокрита был выше, чем в группе женщин с ПЭ ($p=0,03$) и не отличался при сравнении с группой женщин у которых ПЭ развилась на фоне ХАГ ($p>0,05$). При сравнении групп женщин с ПЭ различной степени тяжести и ПЭ на фоне ХАГ по данному параметру значимых отличий не выявлено ($p>0,05$ во всех случаях).

Уровень фибринолитической активности (ФА) крови достоверно не различался при сравнении между группами женщин с различными формами гипертензивных расстройств ($p>0,05$ во всех случаях).

Таким образом, у беременных женщин беременности с различными формами гипертензивных расстройств в III триместре отмечаются определённые сдвиги в плазменно-коагуляционном потенциале крови. Наиболее выраженные изменения происходят при осложнении течения беременности ПЭ: происходит снижение плазменно-коагуляционного потенциала крови, причём независимо от наличия или отсутствия ХАГ. Наиболее выраженные изменения выявлены у женщин с тяжёлой ПЭ. При ХАГ существенных сдвигов в показателях гемостазиограммы не происходит, а укорочение тромбинового времени (ТВ) и увеличение уровня фибриногена может косвенно свидетельствовать о повышении плазменно-коагуляционного потенциала крови.

4.6. Показатели тромбоэластограмм у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств

Показатели тромбоэластограммы у беременных женщин контрольной группы и в группах с различными формами гипертензивных расстройств в III триместре беременности представлена в таблице № 4.6.1.

Показатели тромбоэластограмм у беременных женщин контрольной группы.

По данным тромбоэластографии, время реакции (R) у женщин без гипертензивных расстройств составило 4,5 (3,8-5,8) минут с диапазоном минимальных и максимальных значений от 2,0 минут до 13,4 минут.

Время достижения фиксированного уровня прочности сгустка (К) в группе контроля составило 1,2 (1,1-1,4) минут. Индивидуальные минимальные и максимальные значения при этом составили 0,8 минут и 4,2 минут соответственно.

Угол α , отражающий скорость распространения фибриновой сети (angle α) у женщин контрольной группы составила 73,1 (70,2-74,7) °. Минимальное и максимальное значение данного параметра при этом составили 46,5 ° и 80,6 ° соответственно.

Значения максимальной прочности сгустка (МА) и время её достижения (ТМА) у женщин без гипертензивных расстройств составили 65,2 (60,8-69,3) мм и 17,5 (12,4-22,5) минут соответственно. Диапазон индивидуальных минимальных и максимальных значений для максимальной амплитуды составил от 37,7 мм до 74,1 мм, для времени достижения максимальной амплитуды от 7,9 мин до 39,8 минут.

Значения прочности (G) и эластичности (E) сгустка в контрольной группе составили 9,4 (7,7-11,3) d/sc и 187,5 (155,0-225,4) d/sc соответственно. Минимальные значения прочности и эластичности образовавшегося сгустка составили соответственно 3,0 d/sc и 60,4 d/sc, максимальные 14,3 d/sc и 286,4 d/sc.

Таблица 4.6.1.

Показатели тромбоэластограммы у беременных с различными формами гипертензивных расстройств

Показатель	Контрольная группа n=38	1 группа – ПЭ n=68	2 группа – ХАГ n=52	3 группа – ХАГ с ПЭ n=23
1	2	3	4	5
Время реакции; R, мин	4,5 (3,8-5,8)	9,8 (7,4-13,7) p1=0,000	6,15 (4,75-9,5) p1=0,001 p2=0,000	10,6 (8,1-12,2) p1=0,000 p3=0,005
Время достижения фиксированного уровня прочности сгустка; K, мин	1,2 (1,1-1,4)	2,6 (1,6-4,0) p1=0,000	1,4 (1,2-2,5) p1=0,006 p2=0,000	2,3 (1,3-3,8) p1=0,000 p3=0,013

Продолжение таблицы 4.6.1.

1	2	3	4	5
Угол α ; angle α , °	73,1 (70,2-74,7)	58,2 (48,0-69,0) p1=0,000	69,6 (60,3-73,5) p1=0,001 p2=0,000	58,3 (51,4-70,7) p1=0,000 p3=0,008
Максимальная амплитуда; МА, мм	65,2 (60,8-69,3)	65,0 (58,5-72,5)	67,6 (61,85-71,0)	67,5 (62,8-70,9)
Время достижения максимальной амплитуды; ТМА, мин	17,5 (12,4-22,5)	27,6 (20,1-34,9) p1=0,000	22,6 (18,9-30,2) p1=0,000 p2=0,049	32,2 (22,3-35,4) p1=0,000 p3=0,009
Прочность сгустка; G, d/sc	9,4 (7,7-11,3)	9,3 (7,1-13,2)	10,5 (8,1-12,3)	10,4 (8,4-12,2)
Эластичность сгустка; E, d/sc	187,5 (155,0- 225,4)	185,3 (141,2- 262,6)	208,3 (162,3- 244,3)	208 (169,0- 243,2)
Коагуляционны й индекс; CI	2,9 (2,0-3,6)	2,0 (0,8-2,9) p1=0,003	2,7 (1,7-3,6) p2=0,001	2,3 (1,8-3,1)
Лизис сгустка; LY30, %	3,1 (0,7-8,4)	2,9 (0,1-10,7)	1,9 (0-5,3)	1,1 (0-8,0)

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.

Индекс коагуляции (CI) в группе женщин без гипертензивных расстройств составил 2,9 (2,0-3,6), с диапазоном минимальных и максимальных значений от 1,9 до 4,2.

Лизис сгустка (LY30) в контрольной группе имел значения 3,1 (0,7-8,4)%, при этом минимальное значение составило 0%, максимальное 42,1%.

Согласно данным, представленных в таблице № 4.6.1. и сопоставляя их с диапазоном референсных значений для небеременных женщин, полученные результаты свидетельствуют о сдвиге в системе свёртывания крови в сторону гиперкоагуляции, что можно рассматривать как физиологическую гиперкоагуляцию.

Показатели тромбозластограмм у беременных женщин с преэклампсией.

По данным тромбозэластографии, у женщин с ПЭ время реакции (R) было удлинено при сравнении с контрольной группой ($p=0,000$) и составило 9,8 (7,4-13,7) минут. Диапазон минимальных и максимальных значений данного параметра при этом составил от 2,5 минут до 24,1 минут. При этом, превышение максимального значения аналогичного параметра группы контроля, который составлял 13,4 минуты, было в 18 (26,5%) случаях.

Показатель, отражающий время достижения фиксированного уровня прочности сгустка (K), в группе женщин с ПЭ имел большее значение по сравнению с контрольной группой ($p=0,000$) и составил 2,6 (1,6-4,0) минут. Диапазон индивидуальных максимальных и минимальных значений данного показателя при этом составил от 0,8 минут до 10,5 минут. Превышение максимального значения аналогичного параметра контрольной группы (4,2 минуты) при этом было выявлено в 15 (22,1%) случаях.

Угол α был снижен в группе женщин с ПЭ по сравнению с контролем ($p=0,000$) и составила 58,2 (48,0-69,0) ° с диапазоном минимальных и максимальных значений от 19,7 ° до 79,0 °. У 14 (20,6%) женщин значения данного параметра были ниже, чем наименьшее значение аналогичного показателя в группе контроля, который составлял 46,5 °.

Максимальная амплитуда (МА) в группе женщин с ПЭ не отличалась от аналогичного показателя группы контроля и составила 65,0 (58,5-72,5) мм ($p>0,05$). Минимальные и максимальные значения при этом составили соответственно 39,0 мм и 78,4 мм.

Время достижения максимальной амплитуды (ТМА) у женщин с ПЭ было пролонгировано по сравнению с группой контроля ($p=0,000$) и составило 27,6 (20,1-34,9) минут с диапазоном минимальных и максимальных значений 7,4 минут и 52,7 минут соответственно. При этом, в 9 (13,2%) случаях значения данного параметра превышали наибольшее значение аналогичного показателя контрольной группы, в которой составлял 39,8 минут.

В группе женщин с ПЭ значения прочности (G) и эластичности (E) сгустка достоверно не отличались от аналогичных параметров контрольной группы

($p > 0,05$ при обоих сравнениях) и составили 9,3 (7,1-13,2) d/sc и 185,3 (141,2-262,6) d/sc соответственно. Диапазон индивидуальных минимальных показателей при этом составил для прочности сгустка 3,2 d/sc и 18,2 d/sc, для эластичности сгустка 63,9 d/sc и 363,6 d/sc.

Коагуляционный индекс (CI) при ПЭ был снижен по сравнению с контролем ($p = 0,003$) и составил 2,0 (0,8-2,9). Диапазон минимальных и максимальных значений при этом составил от -5,1 до 4,7. В 2 (2,9%) случаях значения данного показателя были ниже минимального значения контрольной группы (-1,9).

Значения уровня лизиса сгустка (LY30) у женщин с ПЭ составили 2,9 (0,1-10,7)%, что достоверно не отличалось при сравнении с нормотензивными женщинами ($p > 0,05$). Диапазон минимальных и максимальных значений данного показателя при этом составил от 0% до 32,9%.

Таким образом, у женщин с ПЭ отмечено снижение свёртывающей активности крови, что подтверждается уменьшением интегрального показателя коагуляции (CI) и пролонгированием таких хронометрических показателей тромбоэластограммы как: время реакции (R), интервала К и время достижения максимальной амплитуды (ТМА). При этом, физические свойства сформировавшегося сгустка и уровень фибринолиза при ПЭ оставались на неизменном уровне, о чём свидетельствует неизменность показателей: максимальной амплитуды (МА), прочности (G), эластичности (E) и уровня лизиса сгустка (LY30).

Особенности показателей тромбоэластограм у женщин с ПЭ различной тяжести представлены в таблице № 4.6.2.

По данным тромбоэластографии, время реакции (R) у женщин с тяжёлой ПЭ было наибольшим и достоверно отличалось по сравнению как с группой контроля ($p = 0,000$), так и с женщинами с умеренной ПЭ ($p = 0,001$) и составило 11,1 (8,8-14,1) минут. В группе с умеренной ПЭ значения данного параметра также были увеличены при сравнении с контролем ($p = 0,002$) и составили 8,1 (4,8-10,6) минут. Диапазон минимальных и максимальных значений в группе женщин

с умеренной ПЭ составил 2,5 минут и 16,7 минут, с тяжёлой ПЭ – 5,7 минут и 24,1 минут.

Таблица 4.6.2.

Показатели тромбоэластограммы у беременных с умеренной и тяжёлой преэклампсией

Показатель	Контроль n=38	Умеренная преэклампсия n=27	Тяжелая преэклампсия n=41
Время реакции; R, мин	4,5 (3,8-5,8)	8,1 (4,8-10,6) p1=0,002	11,1 (8,8-14,1) p1=0,000 p2=0,001
Время достижения фиксированного уровня прочности сгустка; K, мин	1,2 (1,1-1,4)	1,8 (1,2-3,0) p1=0,004	2,8 (2,2-4,4) p1=0,000 p2=0,003
Угол α ; angle α , °	73,1 (70,2-74,7)	65,2 (55,5-72,2) p1=0,003	57,5 (45,4-62,1) p1=0,000 p2=0,003
Максимальная амплитуда; MA, мм	65,2 (60,8-69,3)	62,9 (57,2-70,0)	65,6 (60,6-73,6)
Время достижения максимальной амплитуды; TMA, мин	17,5 (12,4-22,5)	21,9 (16,8-31,2) p1=0,024	31,9 (24,3-37,5) p1=0,000 p2=0,002
Прочность сгустка; G, d/sc	9,4 (7,7-11,3)	8,5 (6,7-11,7)	9,5 (7,7-13,9)
Эластичность сгустка; E, d/sc	187,5 (155,0-225,4)	169,6 (133,7-233,8)	190,8 (153,8-278,1)
Коагуляционный индекс; CI	2,9 (2,0-3,6)	1,7 (0,7-3,0) p1=0,021	2,1 (1,0-2,8) p1=0,005
Лизис сгустка; LY30, %	3,1 (0,7-8,4)	1,7 (0,7-8,2)	3,6 (0-12,1)

Примечание: p1 – уровень значимости отличий при сравнении с контролем; p2 – уровень значимости отличий при сравнении с умеренной преэклампсией.

Время достижения фиксированного уровня прочности сгустка (K) у женщин с тяжёлой ПЭ составило 2,8 (2,2-4,4) минут, что было достоверно больше по сравнению с группой контроля (p=0,000) и подгруппой с умеренной ПЭ (p=0,003). У женщин с умеренной ПЭ значения данного показателя также превышали

значения аналогичного параметра контрольной группы ($p=0,002$) и составили 1,8 (1,2-3,0) минут. Диапазон индивидуальных минимальных и максимальных значений у женщин с умеренной ПЭ составил 0,8 минут и 6,7 минут, при тяжёлой ПЭ 1,2 минут и 10,2 минут.

Значение параметра, отражающего скорость распространения фибриновой сети в пространстве (angle α), у женщин с тяжёлой ПЭ было достоверно ниже по сравнению с женщинами контрольной группы ($p=0,000$) и с умеренной ПЭ ($p=0,003$) и составили 57,5 (45,4-62,1) °. В свою очередь, при умеренной ПЭ значения данного параметра были также снижены при сравнении с нормотензивными женщинами ($p=0,003$) и составляло 65,2 (55,5-72,2). Минимальные и максимальные значения данного показателя при умеренной ПЭ находились в пределах от 38,9 ° до 79,0 °, при тяжёлой ПЭ от 19,7 ° до 75,9 °.

Значения максимальной амплитуды (МА) при умеренной и тяжёлой ПЭ составили соответственно 62,9 (57,2-70,0) мм и 65,6 (60,6-73,6) мм. При сравнении значений данного показателя между группами женщин с умеренной ПЭ, тяжёлой ПЭ и группой контроля достоверных отличий получено не было ($p>0,05$ во всех сравнениях). Минимальные значения в группе с умеренной и тяжёлой ПЭ при этом составили 48,6 мм и 39,0 мм, максимальные 76,8 мм и 78,4 мм соответственно.

Время достижения максимальной амплитуды (ТМА) было пролонгировано у женщин с умеренной и тяжёлой ПЭ при сравнении с контрольной группой ($p=0,024$ и $p=0,000$ соответственно) и составило 21,9 (16,8-31,2) минут и 31,9 (24,3-37,5) минут соответственно. При этом, у женщин, чья беременность осложнилась тяжёлой ПЭ данный показатель был выше, чем у женщин с умеренной ПЭ ($p=0,002$). Диапазон индивидуальных минимальных и максимальных значений для умеренной ПЭ находился в пределах от 7,4 минут до 39,2 минут, для тяжёлой ПЭ от 12,8 минут до 52,7 минут.

При сравнении значений прочности сгустка (G) и его эластичности (E) между группами женщин с умеренной ПЭ, тяжёлой ПЭ и группой контроля достоверных отличий получено не было ($p>0,05$). При умеренной ПЭ значения

прочности сгустка имели 8,5 (6,7-11,7) d/sc с диапазоном минимальных и максимальных значений от 4,7 d/sc до 16,5 d/sc, а эластичность сгустка 169,6 (133,7-233,8) d/sc с диапазоном минимальных и максимальных значений от 94,6 d/sc до 330,4 d/sc. В группе женщин с тяжёлой ПЭ показатель прочности сгустка имел значения 9,5 (7,7-13,9) d/sc с диапазоном минимальных и максимальных значений от 3,2 d/sc до 18,2 d/sc, эластичность сгустка была равна 190,8 (153,8-278,1) d/sc с диапазоном минимальных и максимальных значений от 63,9 d/sc до 636,6 d/sc.

Суммарный индекс коагуляции (CI) при умеренной ПЭ составил 1,7 (0,7-3,0), при тяжёлой ПЭ 2,1 (1,0-2,8), что было достоверно ниже по сравнению с контролем ($p=0,021$ и $p=0,005$ соответственно). Диапазон индивидуальных минимальных и максимальных значений у женщин с умеренной и тяжёлой ПЭ имел значения от 0,3 до 4,7 и от -5,1 до 4,2 соответственно. При сравнении значений данного показателя между группами женщин с ПЭ различной степени тяжести значимых отличий выявлено не было ($p>0,05$).

Уровень лизиса сгустка (LY30) при сравнении между группами женщин с умеренной ПЭ, тяжёлой ПЭ и группой контроля не отличался ($p>0,05$ во всех сравнениях). В группе с умеренной ПЭ значения данного параметра составили 1,7 (0,7-8,2)%, при тяжёлой ПЭ – 3,6 (0-12,1)% с диапазоном минимальных и максимальных от 0% до 21,1% и от 0% до 32,9% соответственно.

Сравнительный анализ данных, показал, что у женщин с тяжёлой ПЭ имело место более выраженное снижение коагуляционного потенциала крови, чем при умеренной ПЭ, о чём свидетельствуют полученные различия в показателях: времени реакции (R), времени достижения фиксированного уровня прочности сгустка (K), времени достижения максимальной амплитуды (ТМА) и угла α (angle α).

Показатели тромбэластограмм у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией.

По данным тромбэластографии у женщин с ХАГ время реакции (R) было пролонгировано по сравнению с нормотензивными женщинами ($p=0,001$) и

составило 6,2 (4,8-9,5) минут. Диапазон индивидуальных минимальных и максимальных значений данного показателя при ХАГ составил от 2,2 минут до 25,9 минут, при этом в 7 (13,5%) случаях было выявлено превышение максимального значения аналогичного параметра контрольной группы, который составлял 13,4 минуты.

Время достижения фиксированной прочности сгустка (К) при ХАГ было также удлинено по отношению к контролю ($p=0,006$) и составило 1,4 (1,2-2,5) минуты с диапазоном минимальных и максимальных значений от 0,8 минуты до 11,6 минут, при этом в 2 (3,8%) случаях превышая максимальное значение группы контроля (4,2 минуты).

Угол α , отражающий скорость роста фибриновой сети в пространстве (angle α) у женщин с ХАГ составила 69,6 (60,3-73,5) °, что было достоверно меньше, чем у женщин без гипертензивных расстройств ($p=0,001$). Минимальные и максимальные значения составили 10,0 ° и 78,2 ° соответственно. В 2 (3,8%) случаях значения данного параметра были ниже минимального значения контрольной группы (46,5 °).

Значения максимальной амплитуды (МА) в группе женщин с ХАГ составили 67,6 (61,9-71,0) мм и значимо не отличались от женщин контрольной группы ($p>0,05$). Диапазон индивидуальных минимальных и максимальных значений при этом составил от 8,4 мм до 78,6 мм.

Время достижения максимальной амплитуды (ТМА) при ХАГ, как и другие хронометрические показатели тромбозаграммы, было удлинено при сравнении с контролем ($p=0,000$) и составило 22,6 (18,9-30,2) минуты. Диапазон минимальных и максимальных значений данного показателя составил 11,2 минуты и 55,8 минут. При этом в 3 (5,8%) случаях результат данного показателя был выше, чем максимальное значение группы контроля (39,8 минут).

В группе женщин с ХАГ значения параметров прочности (G) и эластичности (E) сгустка составили 10,5 (8,1-12,3) d/sc и 208,3 (162,3-244,3) d/sc соответственно и достоверно не отличались от значений аналогичных показателей группы контроля ($p>0,05$ при обоих сравнениях). При этом диапазон

индивидуальных минимальных и максимальных значений для прочности сгустка составил от 0,5 d/sc до 18,3 d/sc, для эластичности сгустка – от 9,1 d/sc до 366,6 d/sc.

Суммарный индекс коагуляции (CI) при ХАГ достоверно не отличался от контрольной группы ($p>0,05$) и составил 2,7 (1,7-3,6). Диапазон минимальных и максимальных значений при этом находился в пределах от -3,5 до 5,6.

Уровень лизиса сгустка (LY30) в группе женщин с ХАГ составил 1,9 (0-5,3)%, что значимо не отличалось от значений в контрольной группы ($p>0,05$). При этом, минимальное и максимальное значение данного показателя при ХАГ составили соответственно 0% и 24,4%.

Таким образом, у женщин с ХАГ выявлено снижение коагуляционных свойств крови, о чём свидетельствует пролонгирование хронометрических показателей тромбоэластограмм: времени реакции (R), времени достижения фиксированной прочности сгустка (K), времени достижения максимальной амплитуды (ТМА). При этом физические свойства образовавшегося сгустка и уровень фибринолиза оставались неизменными, что подтверждается стабильностью следующих показателей: максимальной амплитуды (МА), прочности (G) и эластичности (E), а также лизиса сгустка (LY30).

Показатели тромбоэластограмм у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией с присоединившейся преэклампсией.

У женщин с ХАГ с ПЭ по данным тромбоэластографии время реакции (R) было удлинено по сравнению с группой женщин без гипертензивных расстройств ($p=0,000$) и составило 10,6 (8,1-12,2) минут. Диапазон индивидуальных минимальных и максимальных значений при этом составил от 2,4 минут до 19,8 минут, при этом, превышение максимального значения данного показателя контрольной группы (13,4 минут) было отмечено в 3 (13%) случаях.

Время достижения фиксированного уровня прочности сгустка (K) при ХАГ с присоединившейся ПЭ также было пролонгировано по сравнению с контролем ($p=0,000$) и составило 2,3 (1,3-3,8) минуты с диапазоном минимальных и максимальных значений от 1,1 минуты до 7,2 минуты. Превышение

максимального значения контрольной группы (4,2 минуты) в данной группе было в 4 (17,4%) случаях.

Значения угла α (angle α) у женщин с ХАГ, осложнившейся присоединением ПЭ, составили 58,3 (51,4-70,7) °, что было достоверно меньше по сравнению с нормотензивными женщинами ($p=0,000$). Диапазон индивидуальных минимальных и максимальных значений находился в пределах от 31,8 ° до 76,5 °. При этом, в 4 (17,4%) случаях значения были ниже минимального значения аналогичного показателя группы контроля (46,5 °).

Значения максимальной амплитуды сгустка (МА) в группе с женщин с ПЭ на фоне ХАГ составили 67,5 (62,8-70,9) мм и достоверно не отличались от значений аналогичного показателя контрольной группы ($p>0,05$). Диапазон минимальных и максимальных значений при этом составил от 53,6 мм до 76,2 мм.

В группе женщин с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ, время достижения максимальной амплитуды сгустка (ТМА) было достоверно увеличено при сравнении с группой контроля ($p=0,000$) и составило 32,2 (22,3-35,4) мм с диапазоном минимальных и максимальных значений от 14,6 мм до 54,7 мм. При этом в 3 (13%) случаях было отмечено превышение максимального значения данного параметра контрольной группы женщин, который составлял 39,8 мм.

Прочность (G) и эластичность (E) сгустка у женщин с ПЭ на фоне ХАГ не отличались от аналогичных показателей у женщин без гипертензивных расстройств ($p>0,05$ при обоих сравнениях) и составили соответственно 10,4 (8,4-12,2) d/sc и 208 (169,0-243,2) d/sc. Диапазон индивидуальных минимальных и максимальных значений при этом составил для прочности сгустка от 5,8 d/sc до 16,0 d/sc, для эластичности от 115,6 d/sc до 319,8 d/sc.

Значения суммарного индекса коагуляции (CI) не отличались между показателями контрольной группы и группой женщин с ХАГ, осложнившейся присоединением ПЭ ($p>0,05$), где данный показатель составил 2,3 (1,8-3,1) с диапазоном индивидуальных минимальных и максимальных значений от -1,9 до 4,0 ($p>0,05$).

Уровень лизиса сгустка (LY30) при ПЭ, развившейся на фоне ХАГ составил 1,1 (0-8,0)% и достоверно не отличался от значений данного показателя у женщин контрольной группы ($p>0,05$). Диапазон минимальных и максимальных значений при этом находился в пределах от 0% до 28,8%.

Таким образом у женщин с ХАГ с присоединившейся ПЭ выявлены гипокоагуляционные сдвиги в системе свертывания крови, о чём свидетельствует удлинение временных показателей тромбоэластограммы: времени реакции (R), времени достижения фиксированного уровня прочности сгустка (K), время достижения максимальной амплитуды (ТМА). Физические свойства сформированного сгустка и интенсивность фибринолиза при данной форме гипертензивного расстройств при этом были неизменными, что подтверждается стабильностью показателей прочности и эластичности сгустка (показатели G и E), максимальной амплитуды (МА) и уровня лизиса сгустка (LY30).

Сравнительная характеристика показателей тромбоэластограмм у женщин с различными формами гипертензивных расстройств.

Анализ полученных данных позволил установить достоверные различия в показателях тромбоэластограмм у беременных с различными формами гипертензивных расстройств.

Время реакции (R) было достоверно меньше у женщин с ХАГ по сравнению с группами женщин с ПЭ ($p=0,000$) и ПЭ, развившейся на фоне ХАГ ($p=0,005$). В свою очередь, различий между группами женщин с ПЭ различной степени тяжести и ПЭ, развившейся на фоне ХАГ, получено не было ($p>0,05$).

Время достижения фиксированного уровня прочности сгустка (K) было также укорочено в группе с ХАГ по сравнению с группами с ПЭ ($p=0,000$) и ПЭ на фоне ХАГ ($p=0,013$). При этом, уровни данного параметра не отличались между группами женщин с ПЭ и с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ ($p>0,05$).

Аналогичные изменения наблюдались и во времени достижения максимальной амплитуды сгустка (ТМА). Так, у женщин с ХАГ данный показатель был наименьшим по сравнению с женщинами, у которых беременность осложнилась ПЭ ($p=0,049$) и группой женщин с ПЭ, развившейся на

фоне ХАГ ($p=0,009$). При сравнении значений данного параметра между группами женщин с ПЭ и ПЭ, развившейся на фоне ХАГ статистически значимых отличий выявлено не было ($p>0,05$).

Угол α , отражающий скорость распространения фибриновой сети (angle α) при ХАГ, напротив, был наибольшей при сравнении с ПЭ ($p=0,000$) и ПЭ, развившейся на фоне уже имеющегося гипертензивного расстройства ($p=0,008$). В свою очередь, значения данного параметра значимо не различались между группами женщин с ПЭ и ПЭ, развившейся на фоне ХАГ ($p>0,05$).

При сравнении показателей, характеризующих физические свойства образовавшегося сгустка: максимальной амплитуды (МА), прочности (G) и эластичности (E) сгустка, статистически значимых различий между группами женщин с различными гипертензивными расстройствами выявлено не было ($p>0,05$).

Уровень лизиса образовавшегося сгустка (LY30) также был неизменным при сравнении между группами женщин с различными вариантами артериальной гипертензии ($p>0,05$).

Суммарный индекс коагуляции (CI) в группе женщин с ХАГ был больше, чем у женщин с ПЭ ($p=0,001$). При ПЭ, развившейся на фоне ХАГ, значения данного показателя значимо не отличались от значений в группе с ХАГ и с ПЭ ($p>0,05$).

Обобщая полученные результаты установлено, что изменения хронометрических показателей тромбоэластограмм таких как: время реакции (R), время достижения фиксированного уровня прочности сгустка (K) и время достижения максимальной амплитуды (ТМА) было пролонгировано у женщин с различными формами гипертензивных расстройств в III триместре беременности, что указывает на относительное снижение коагуляционного потенциала крови. Дополнительно выявлено, что у женщин с ПЭ, независимо от наличия ХАГ, изменения были более выражены, чем у женщин с изолированной ХАГ. В свою очередь, сравнительный анализ между подгруппами женщин с умеренной и тяжёлой ПЭ позволил дополнительно установить, что при тяжёлой ПЭ изменения

были более выражены, чем при умеренной ПЭ. Однако, физические свойства образовавшегося сгустка и уровень фибринолиза у женщин с различными формами гипертензивных расстройств оставались неизменными, о чём свидетельствует стабильность показателей: прочности (G) и эластичности (E) сгустка, максимальной амплитуды (MA) и уровня лизиса сгустка (LY30).

4.7. Уровни маркёров активации тромбоцитов и факторов фибринолиза в плазме крови у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств

Значения уровней бета-тромбоглобулина, 4 тромбоцитарного фактора, тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена 1 типа в плазме крови у беременных женщин с артериальной гипертензией различного генеза в III триместре беременности представлены в таблице № 4.7.1.

Уровни маркёров активации тромбоцитов и факторов фибринолиза в плазме крови у беременных женщин контрольной группы.

У женщин контрольной группы уровни бета-тромбоглобулина и 4 тромбоцитарного фактора составили 110,7 (103,31-126) нг/мл и 26,06 (22-28) нг/мл соответственно. При этом, диапазон индивидуальных минимальных и максимальных значений составил для бета-тромбоглобулина от 94,37 нг/мл до 193,54 нг/мл, для 4 тромбоцитарного фактора от 20,27 нг/мл до 31,46 нг/мл.

Уровни тканевого активатора плазминогена и ингибитора тканевого активатора плазминогена у нормотензивных женщин составили соответственно 3,82 (3,18-6,79) нг/мл и 91,8 (78,24-94,43) нг/мл. Минимальные и максимальные значения для активатора плазминогена составили 2,02 нг/мл и 8,21 нг/мл, для ингибитора активатора плазминогена 45,11 нг/мл и 108,49 нг/мл.

Соотношение уровней тканевого активатора плазминогена и ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 типа у женщин контрольной группы составило 0,05 (0,03-0,07) с диапазоном индивидуальных минимальных и максимальных значений от 0,02 до 0,11.

Полученные значения уровней бета-тромбоглобулина, 4 тромбоцитарного фактора, тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена 1 типа в плазме крови необходимы для проведения сравнительного анализа между женщинами других исследуемых групп.

Таблица 4.7.1.

Уровни маркёров активации тромбоцитов и факторов фибринолиза в плазме крови у беременных с различными формами гипертензивных расстройств

Показатель	Контрольная группа n=19	1 – группа ПЭ n=32	2 – группа ХАГ n=18	3 группа – ХАГ с ПЭ n=17
Бета-тромбоглобулин, нг/мл	110,7 (103,3- 126,0)	113,5 (97,6- 136,4)	112,8 (92,4- 124,4)	141,3 (113,3- 161,5) p1=0,031 p2=0,033 p3=0,031
4 тромбоцитарный фактор, нг/мл	26,1 (22,0- 28,0)	24,6 (22,0- 30,5)	26,8 (24,0- 27,9)	24,8 (21,3- 31,2)
Тканевой активатор плазминогена, нг/мл	3,8 (3,2-6,8)	10,3 (6,3-18,0) p1=0,000	4,0 (3,5-5,3) p2=0,000	8,1 (4,8-12,0) p1=0,001 p3=0,001
Ингибитор активатора плазминогена 1 типа, нг/мл	91,8 (78,2- 94,4)	106,2 (89,9- 123,7) p1=0,003	83,5 (66,0- 110,0) p2=0,031	107,5 (83,5- 113,4) p1=0,039
Соотношение уровня тканевого активатора плазминогена к уровню ингибитора активатора плазминогена 1 типа	0,05 (0,03- 0,07)	0,09 (0,07- 0,17) p1=0,000	0,05 (0,04- 0,07) p2=0,000	0,09 (0,06- 0,14) p1=0,003 p3=0,003

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.

Уровни маркёров активации тромбоцитов и факторов фибринолиза в плазме крови у беременных женщин с преэклампсией.

Уровни бета-тромбоглобулина и 4 тромбоцитарного фактора у женщин с ПЭ составили 113, 5 (97,6-136,4) нг/мл и 24,6 (22,0-30,5) нг/мл соответственно, что достоверно не отличалось от значений аналогичных параметров в контрольной группе ($p > 0,05$ во всех случаях). Диапазон индивидуальных минимальных и максимальных значений при этом составил для бета

тромбоглобулина от 61,3 нг/мл до 173,2 нг/мл, для 4 тромбоцитарного фактора от 13,2 нг/мл до 34,4 нг/мл.

Значение уровня тканевого активатора плазминогена у женщин с ПЭ было достоверно выше, чем в группе контроля ($p=0,000$) и составило 10,3 (6,3-18,0) нг/мл, что было достоверно выше, чем в группе контроля ($p=0,000$), при этом диапазон минимальных и максимальных значений составил от 1,7 нг/мл до 46,4 нг/мл. В 20 (62,5%) случаях значения данного показателя были выше, чем максимальное значение аналогичного параметра в контрольной группе (8,2 нг/мл).

Уровень ингибитора активатора плазминогена 1 типа в группе с ПЭ был достоверно выше, чем в контрольной группе и составил 106,2 (89,9-123,7) нг/мл ($p=0,003$). Диапазон индивидуальных минимальных и максимальных значений данного показателя составил от 63,5 нг/мл до 173,5 нг/мл. При этом, в 16 (50%) случаях значения данного показателя превышали максимальное значение уровня ингибитора активатора плазминогена 1 типа в контрольной группе, где он составлял 108,5 нг/мл.

Соотношение уровней тканевого активатора плазминогена и ингибитора тканевого активатора у женщин с ПЭ составило 0,09 (0,07-0,17), что было достоверно выше, чем у женщин контрольной группы ($p=0,000$). Минимальные и максимальные значения при этом составили 0,02 и 0,65. Превышение максимального значения аналогичного показателя контрольной группы (0,11) при этом было отмечено в 12 (37,5%) случаях.

Таким образом, у женщин с ПЭ в периферической крови выявлено повышение уровней тканевого активатора плазминогена, ингибитора активатора плазминогена 1 типа и их соотношения и отсутствие изменений уровней маркёров активации тромбоцитов (бета-тромбоглобулина и 4 тромбоцитарного фактора) по сравнению с нормотензивными женщинами.

Уровни бета-тромбоглобулина, 4 тромбоцитарного фактора, тканевого активатора плазминогена, ингибитора активатора плазминогена 1 типа у женщин с умеренной и тяжёлой ПЭ представлены в таблице № 4.7.2.

Уровни маркёров активации тромбоцитов и факторов фибринолиза в плазме крови у беременных с преэклампсией различной степени тяжести

Показатель	Контроль n=19	Умеренная преэклампсия n=14	Тяжелая преэклампсия n=18
Бета-тромбоглобулин, нг/мл	110,7 (103,3-126,0)	114,2 (97,5-145,9)	113,5 (97,8-134,9)
4 тромбоцитарный фактор, нг/мл	26,1 (22,0-28,0)	22,7 (19,4-26,9)	26,4 (24,1-30,6)
Тканевой активатор плазминогена, нг/мл	3,8 (3,2-6,8)	6,9 (4,7-15,4) p1=0,01	13,1 (7,9-19,1) p1=0,000
Ингибитор активатора плазминогена 1 типа, нг/мл	91,8 (78,2-94,4)	102,0 (78,5-112,5) p1=0,047	109,4 (89,9-155,5) p1=0,003
Соотношение уровня тканевого активатора плазминогена к уровню ингибитора активатора плазминогена 1 типа	0,05 (0,03-0,07)	0,08 (0,04-0,17)	0,11 (0,08-0,17) p1=0,000

Примечание: p1 – уровень значимости отличий при сравнении с контролем; p2 – уровень значимости отличий при сравнении с умеренной преэклампсией.

У женщин с умеренной и тяжёлой ПЭ значения уровней бета-тромбоглобулина и 4 тромбоцитарного фактора достоверно не отличались между собой и с женщинами контрольной группы ($p > 0,05$ во всех случаях) и составили для умеренной ПЭ соответственно 114,2 (97,5-145,9) нг/мл и 26,1 (22,0-28,0) нг/мл, для тяжёлой ПЭ 113,5 (97,8-134,9) нг/мл и 26,4 (24,1-30,6) нг/мл. Диапазон индивидуальных минимальных и максимальных значений для бета-тромбоглобулина составил при умеренной ПЭ от 89,1 нг/мл до 173,2 нг/мл, при тяжёлой ПЭ от 61,3 нг/мл до 170,2 нг/мл. Минимальные и максимальные значения 4 тромбоцитарного фактора у женщин с умеренной ПЭ составили 19,1 нг/мл и 32,5 нг/мл, с тяжёлой ПЭ 13,2 нг/мл и 34,4 нг/мл.

При умеренной ПЭ значение уровня тканевого активатора плазминогена было выше, чем в группе контроля и составило 6,9 (4,7-15,4) нг/мл ($p = 0,01$). При тяжёлой ПЭ значение данного показателя было также выше при сравнении с контрольной группой и составило 13,1 (7,9-19,1) нг/мл ($p = 0,000$). При сравнении

уровней тканевого активатора плазминогена между группами женщин с умеренной и тяжёлой ПЭ достоверных различий выявлено не было ($p>0,05$). Диапазон минимальных и максимальных значений составил для умеренной ПЭ от 1,7 нг/мл до 44,4 нг/мл, при тяжёлой ПЭ от 4,7 нг/мл до 46,4 нг/мл.

Аналогичные изменения были отмечены и при сравнении значений уровней ингибитора активатора плазминогена 1 типа. У женщин с умеренной ПЭ значения данного параметра составили 102,0 (78,5-112,5) нг/мл, что было достоверно выше, чем у женщин контрольной группы ($p=0,047$) и не отличалось от значений в группе женщин с тяжёлой ПЭ ($p>0,05$). В группе с тяжёлой ПЭ значения данного параметра составили 109,4 (89,9-155,5) нг/мл, что также было статистически выше, чем в контрольной группе ($p=0,003$). Минимальные и максимальные значения данного показателя при умеренной ПЭ составили 63,5 нг/мл и 128,7 нг/мл, при тяжёлой ПЭ 70,9 нг/мл и 173,5 нг/мл.

При сравнении значений показателя, отражающего соотношение тканевого активатора плазминогена к ингибитору активатора плазминогена 1 типа установлено, что при тяжёлой ПЭ данный параметр был выше, чем в группе контроля и составил 0,11 (0,08-0,17) нг/мл ($p=0,000$). При умеренной ПЭ значения данного показателя не отличались от контрольной группы ($p>0,05$) и от группы с тяжёлой ПЭ ($p>0,05$) и составили 0,08 (0,04-0,17). Диапазон индивидуальных минимальных и максимальных значений при этом составил для умеренной ПЭ от 0,02 до 0,65, для тяжёлой ПЭ от 0,05 до 0,29.

Сравнительный анализ показал отсутствие достоверных отличий в уровнях бета-тромбоглобулина, 4 тромбоцитарного фактора, тканевого активатора плазминогена, ингибитора активатора плазминогена 1 типа и их соотношения между группами женщин с умеренной и тяжёлой ПЭ.

Уровни маркёров активации тромбоцитов и факторов фибринолиза в плазме крови у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией.

При ХАГ уровни бета-тромбоглобулина и 4 тромбоцитарного фактора не отличались по сравнению с группой контроля ($p>0,05$ в обоих случаях) и

составили соответственно 112,8 (92,4-124,4) нг/мл и 26,8 (24,0-27,9) нг/мл. Диапазон индивидуальных минимальных и максимальных значений при этом составил для бета-тромбоглобулина от 79,8 нг/мл до 221,4 нг/мл, для 4 тромбоцитарного фактора от 20,3 нг/мл до 35,1 нг/мл.

Уровни тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена 1 типа у женщин с ХАГ также не отличались при сравнении с уровнями аналогичных показателей у женщин контрольной группы ($p>0,05$ при обоих сравнениях) и составили соответственно 4,0 (3,5-5,3) нг/мл и 83,5 (66,0-110,0) нг/мл. Индивидуальные минимальные и максимальные значения при этом составили для тканевого активатора плазминогена 1,6 нг/мл и 9,4 нг/мл, для ингибитора активатора плазминогена 1 типа 50,4 нг/мл и 172,7 нг/мл.

Значение показателя, характеризующего соотношение тканевого активатора плазминогена к ингибитору активатора плазминогена 1 типа у женщин с ХАГ не отличалось от аналогичного показателя у женщин контрольной группы и составило 0,05 (0,04-0,07) ($p>0,05$).

При сравнении значений исследуемых показателей установлено, что при ХАГ уровни бета-тромбоглобулина, 4 тромбоцитарного фактора, тканевого активатора плазминогена, ингибитора активатора плазминогена 1 типа и их соотношения не отличались от контрольной группой.

Уровни маркёров активации тромбоцитов и факторов фибринолиза в плазме крови у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией с присоединившейся преэклампсией.

У женщин с ХАГ с присоединившейся ПЭ уровень бета-тромбоглобулина составил 141,3 (113,3-161,5) нг/мл, что было достоверно выше, чем у женщин контрольной группы ($p=0,031$). Диапазон индивидуальных минимальных и максимальных значений при этом составил от 77,5 нг/мл до 218,4 нг/мл. В 1 (5,9%) случае было отмечено превышение максимального значения данного показателя контрольной группы, который составлял 193,5 нг/мл.

Уровень другого маркёра активации тромбоцитов – 4 тромбоцитарного фактора у женщин с ПЭ на фоне ХАГ не отличался от уровня у женщин

контрольной группы и составил 24,8 (21,3-31,2) нг/мл ($p>0,05$). Минимальные и максимальные значения при этом составили 12,1 нг/мл и 34,5 нг/мл.

Уровень тканевого активатора плазминогена в группе женщин с ХАГ с присоединившейся ПЭ составил 8,1 (4,8-12,0) нг/мл, что было достоверно выше, чем у женщин контрольной группы ($p=0,001$). Диапазон индивидуальных минимальных и максимальных значений данного показателя составил от 3,5 нг/мл до 17,0 нг/мл. При этом, в 8 (47,1%) случаях значения уровня тканевого активатора плазминогена были выше максимального значения аналогичного показателя контрольной группы, который составлял 8,2 нг/мл.

Аналогичные изменения были выявлены и при сравнении уровней ингибитора активатора плазминогена 1 типа. У женщин с ПЭ на фоне ХАГ значения данного показателя были достоверно выше, чем у нормотензивных женщин и составили 107,5 (83,5-113,4) нг/мл ($p=0,039$). Минимальные и максимальные значения при этом составили 34,3 нг/мл и 118,0 нг/мл. Превышение максимального значения данного показателя контрольной группы (108,5 нг/мл) было выявлено в 6 (35,3%) случаях.

Показатель соотношения уровней тканевого активатора плазминогена к ингибитору активатора плазминогена 1 типа у женщин с ХАГ с присоединившейся ПЭ был достоверно выше, чем у женщин контрольной группы и составил 0,09 (0,06-0,14) нг/мл ($p=0,003$) с диапазоном индивидуальных минимальных и максимальных значений от 0,04 до 0,23. При этом, в 6 (35,3%) случаях было выявлено превышение максимального значения данного показателя контрольной группы, который составлял 0,11.

У женщин с ХАГ с присоединившейся ПЭ было выявлено увеличение уровня бета-тромбоглобулина, тканевого активатора плазминогена, ингибитора активатора плазминогена 1 типа и соотношения вышеуказанных участников фибринолиза и отсутствие изменений уровня 4 тромбоцитарного фактора.

Уровни маркёров активации тромбоцитов и факторов фибринолиза в плазме крови у женщин с различными формами гипертензивных расстройств.

При сравнительном анализе данных установлено, что у женщин с ПЭ на фоне ХАГ уровень бета-тромбоглобулина был наибольшим по сравнению с женщинами с ХАГ ($p=0,031$) и ПЭ ($p=0,033$). При сравнении уровней данного показателя между группами женщин с ХАГ и ПЭ достоверных отличий выявлено не было ($p>0,05$).

Уровни 4 тромбоцитарного фактора у женщин с различными формами артериальной гипертензии не различались между собой ($p>0,05$ во всех сравнениях).

У женщин с ХАГ уровень тканевого активатора плазминогена был наименьшим по сравнению с группами с ПЭ ($p=0,000$) и с ПЭ на фоне ХАГ ($p=0,001$). Достоверных отличий в уровнях данного показателя между группами женщин с ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ выявлено не было ($p>0,05$).

Уровень ингибитора активатора плазминогена 1 типа при ХАГ был ниже, чем при ПЭ ($p=0,031$) и не отличался от ХАГ с присоединившейся ПЭ ($p>0,05$). При сравнении данного показателя между группами женщин с ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ достоверной разницы выявлено не было ($p>0,05$).

Соотношение уровней тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена 1 типа у женщин с ХАГ было наименьшим по сравнению с женщинами с ПЭ ($p=0,000$) и женщинами с ХАГ с присоединившейся ПЭ ($p=0,003$). При сравнении данного показателя между группами женщин с ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ значимых отличий выявлено не было ($p>0,05$).

Таким образом, у женщин с ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ выявлено повышение количества факторов фибринолиза, дополнительно, в группе с ПЭ на фоне ХАГ выявлено повышение одного из исследуемых маркёров активации тромбоцитов (бета-тромбоглобулина). У женщин с ПЭ и с ХАГ выявлена стабильность уровней маркёров активации тромбоцитов, дополнительно, при ХАГ отмечена стабильность уровней участников фибринолитических реакций.

4.8. Дифференциально-диагностическая значимость исследования уровня маркёров активации тромбоцитов и факторов фибринолиза у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств

Проведённый ROC-анализ уровней маркёров активации тромбоцитов и маркёров состояния сосудистой стенки позволил установить наиболее ценные диагностические критерии диагностики присоединившейся ПЭ у женщин с ХАГ: уровни бета-тромбоглобулина и тканевого активатора плазминогена, а также соотношение уровня тканевого активатора плазминогена к уровню ингибитора активатора плазминогена 1 типа.

В ходе ROC-анализа было установлено пороговое значение уровня бета-тромбоглобулина при котором достигалась наибольшая чувствительность и специфичность диагностики присоединившейся ПЭ к ХАГ – 122,3 нг/мл. При значениях данного показателя более 122,3 нг/мл с чувствительностью 70,6%, специфичностью 66,7% и точностью 68,7% диагностировалась присоединившаяся ПЭ; при значениях менее или равно 122,3 нг/мл – изолированная ХАГ. Площадь под кривой при этом составила (AUC=0,716) (рисунок № 4.8.1.).

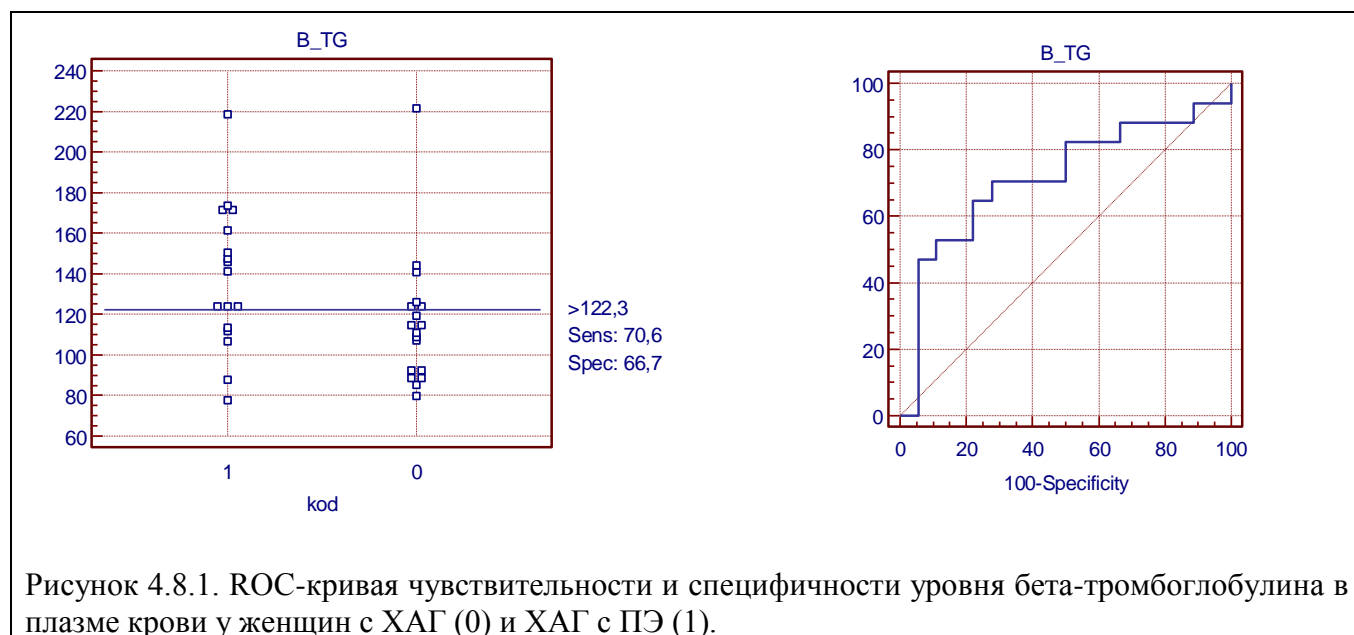


Рисунок 4.8.1. ROC-кривая чувствительности и специфичности уровня бета-тромбоглобулина в плазме крови у женщин с ХАГ (0) и ХАГ с ПЭ (1).

Уровень тканевого активатора плазминогена и соотношение уровня тканевого активатора плазминогена к уровню ингибитора активатора

плазминогена 1 типа также продемонстрировали значительную ценность в диагностике ПЭ, развившейся на фоне ХАГ. Выявлено, 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% можно диагностировать присоединение ПЭ. При значении менее или равно 5,0 нг/мл диагностировалась изолированная ХАГ. Площадь под кривой при этом составила 0,845 (AUC=0,845) (рисунок № 4.8.2.). Для расчетного показателя, отражающего соотношение значений уровня тканевого активатора плазминогена к уровню ингибитора активатора плазминогена 1 типа, пороговое значение составило 0,065. При значении данного показателя более 0,065 с чувствительностью 70,6%, специфичностью 72,2% и точностью 71,4% можно диагностировать присоединившуюся ПЭ у женщин с ХАГ, менее или равно 0,065 – наличие изолированной ХАГ. Площадь под кривой для данного показателя составила 0,797 (AUC=0,797) (рисунок № 4.8.3.).

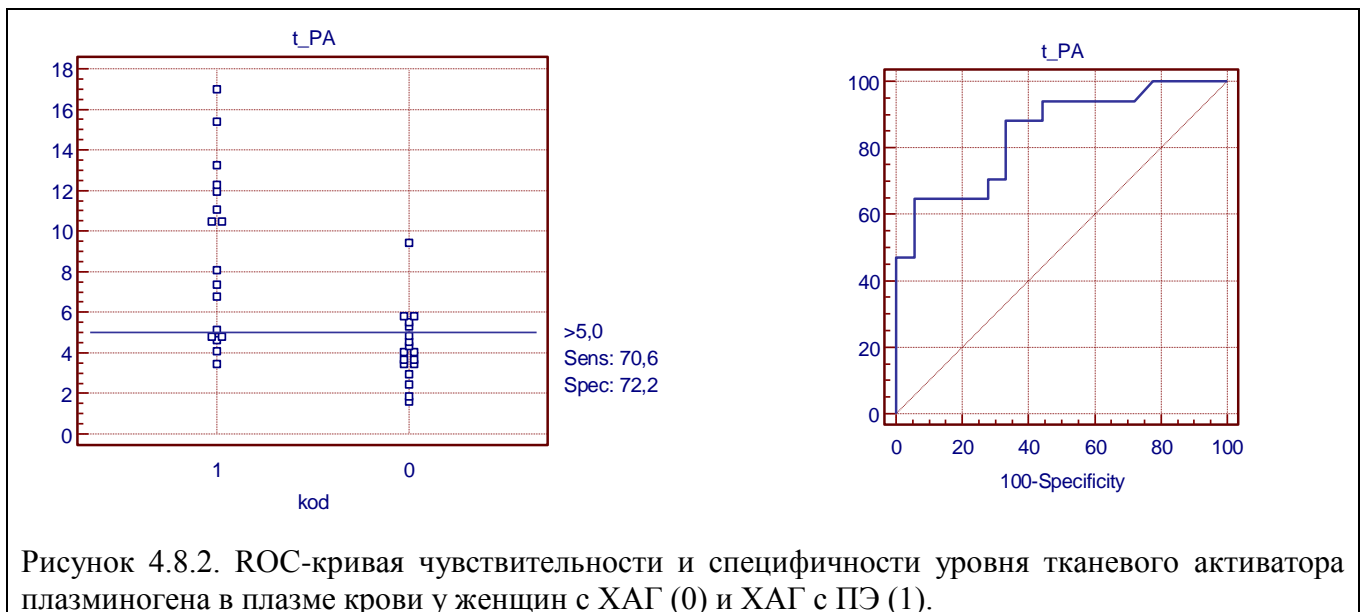


Рисунок 4.8.2. ROC-кривая чувствительности и специфичности уровня тканевого активатора плазминогена в плазме крови у женщин с ХАГ (0) и ХАГ с ПЭ (1).

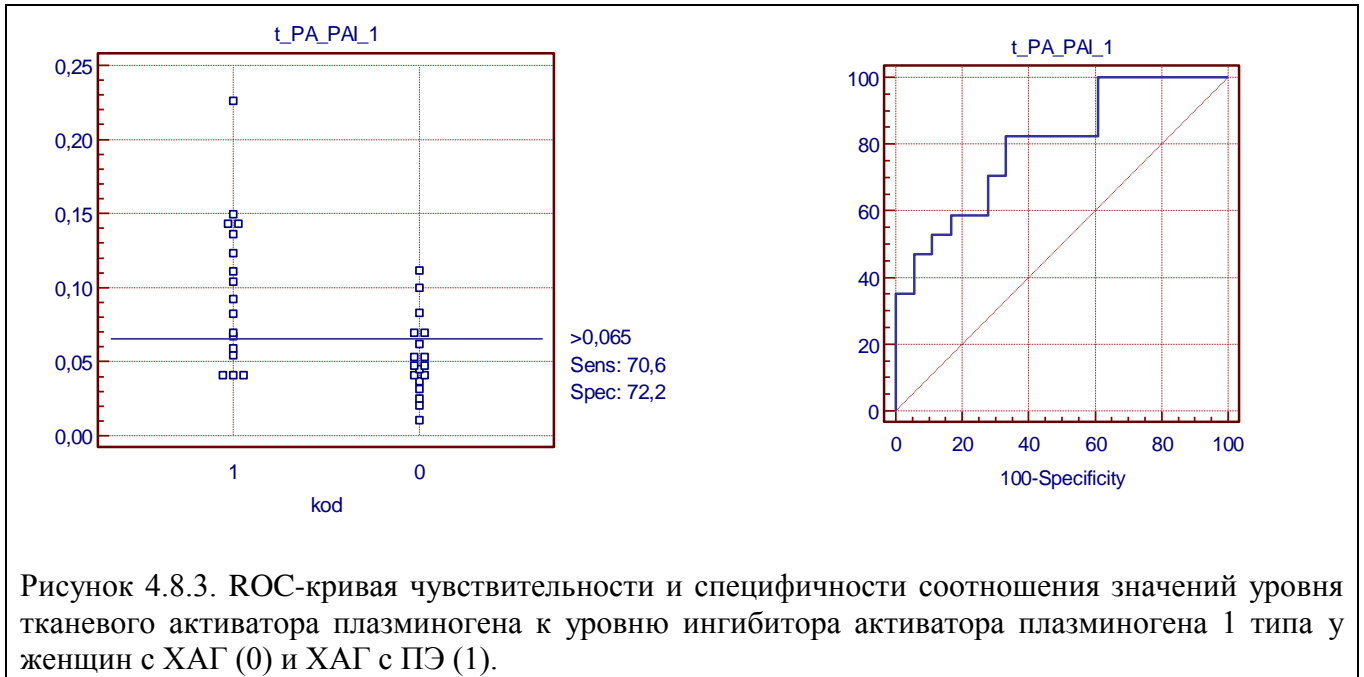


Рисунок 4.8.3. ROC-кривая чувствительности и специфичности соотношения значений уровня тканевого активатора плазминогена к уровню ингибитора активатора плазминогена 1 типа у женщин с ХАГ (0) и ХАГ с ПЭ (1).

Выявленные в ходе ROC-анализа данные о значимых диагностических критериях присоединившейся ПЭ у беременных с ХАГ на основании уровня маркёров активации тромбоцитов и маркёров состояния сосудистой стенки, представлены в сводной таблице № 4.8.1.

Таблица 4.8.1.

Значимость маркёров активации тромбоцитов и маркёров фибринолиза в диагностике преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией

Маркёры активации тромбоцитов и фибринолиза	Пограничное значение показателя	Площадь под кривой (AUC)	Уровень чувствительности	Уровень специфичности	Уровень точности
Тканевой активатор плазминогена	5,0 нг/мл	0,845	70,6%	72,2%	71,4%
Соотношение уровня тканевого активатора плазминогена к уровню ингибитора активатора плазминогена 1 типа	0,065	0,797	70,6%	72,2%	71,4%
Бета-тромбоглобулин	122,3 нг/мл	0,716	70,6%	66,7%	68,7%

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время АГ остаётся значимой медико-социальной проблемой современного акушерства по причине её высокой частоты встречаемости у беременных и ассоциированных с ней осложнений у матери, плода и новорождённого. Согласно данным федеральной службы государственной статистики Российской Федерации материнская смертность по причине отеков, протеинурии и гипертензивных расстройств во время беременности, родов и послеродового периода в 2015, 2016, 2017 и 2018 годах составила 20, 22, 18 и 13 на 100 000 родившихся живыми соответственно [39], что говорит о существенном вкладе данной патологии в демографическую ситуацию в России. Согласно действующей Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10 пересмотра и клиническому протоколу лечения гипертензивных расстройств во время беременности выделяют специфические для беременности формы артериальной гипертензии (преэклампсию различной степени тяжести и преэклампсию, развившуюся на фоне ХАГ) и неспецифическую для гестационного периода – ХАГ.

В исследованиях последних лет установлено, что наличие гипертензивных расстройств при беременности сопровождается смещением коагуляционного потенциала крови, причём данные о направленности этих изменений нередко носят противоречивый характер [54, 79, 110, 120, 163, 175, 307, 324], что определяет актуальность дальнейшего изучения состояния компонентов системы свёртывания крови у данного контингента пациентов. Согласно данным современной литературы и опыта практикующих специалистов в сфере оказания медицинской помощи данной группе женщин отмечено, что уровень артериального давления, являясь основным и в тоже время достаточно лабильным диагностическим критерием артериальной гипертензии, не всегда отражает истинную картину состояния пациента [85], что в свою очередь указывает на необходимость поиска новых диагностических и дифференциально-

диагностических критериев различных форм и степени тяжести гипертензивных расстройств.

С целью выявления новых диагностических и дифференциально-диагностических критериев различных форм гипертензивных расстройств в III триместре беременности на основании изучения показателей гемостаза было обследовано 237 женщин в сроках 28-41 недель беременности, из которых 167 женщин с различными формами артериальной гипертензии и 70 нормотензивных женщин (контрольная группа). В зависимости от нозологической формы артериальной гипертензии в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем X пересмотра женщины были поделены на три группы: первая группа состояла из 79 человек с ПЭ (код по МКБ-Х О14), вторая – из 58 женщин с ХАГ (код по МКБ-Х О10.0), в третью вошли 30 пациенток с ХАГ с присоединившейся ПЭ (код по МКБ-Х О11). Беременные первой группы в свою очередь были дополнительно разделены на две подгруппы в зависимости от степени тяжести ПЭ: 32 женщины с умеренной ПЭ (код по МКБ-Х О14.0) и 47 – с тяжелой ПЭ (код по МКБ-Х О14.1).

Возрастной интервал беременных, вошедших в исследование, находился в пределах от 18 до 46 лет. Средний возраст женщин, чья беременность была осложнена ПЭ различной степени тяжести, был наименьшим относительно других групп, а у беременных с ХАГ, независимо от наличия ПЭ – наибольшим, причём, преимущественно за счёт большего числа женщин, находящихся в возрастной категории старше 36 лет.

Городских жителей среди исследуемых беременных было больше в группе с ХАГ с присоединившейся ПЭ, чем в группе контроля, что, вероятнее всего объясняется повышенной частотой встречаемости факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии среди городского населения таких как: гиподинамия, избыточная масса тела, злоупотребление алкоголем и др. [43, 129, 133].

Согласно данным научных исследований наличие экстрагенитальной патологии ухудшает течение гестационного процесса [2, 20, 55, 62, 127]. Анализ

перенесённых заболеваний и структуры экстрагенитальной патологии исследуемых выявил более высокую частоту встречаемости мочекаменной болезни у женщин с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ, чем у нормотензивных женщин. В этой же группе была отмечена относительно высокая частота встречаемости хронического пиелонефрита (33,3%) по сравнению со всеми другими исследуемыми группами, причём, наличие данной патологии повышало риск присоединения ПЭ у женщин с ХАГ в 3,58 раза (ОШ=3,58; ДИ 1,19-11,29). Данные, касательно повышенной частоты встречаемости заболеваний мочевыделительной системы, полученные в нашем исследовании, согласуются с результатами других исследователей [55, 74, 280, 281]. Согласно современным представлениям, воспалительные заболевания мочевыделительных путей способны приводить к развитию или усугублению системного воспалительного ответа и приводить к эндотелиальной дисфункции, за счёт прямого повреждающего воздействия инфекционных агентов и уремических токсинов на сосудистую стенку [74, 219].

Достоверно чаще у беременных женщин с гипертензивными расстройствами по сравнению с нормотензивными пациентками встречалось ожирение. Избыточный индекс массы тела, превышающий значение 30 кг/м^2 был диагностирован у 21,5% в группе с ПЭ, 58,6% – с ХАГ и 33,3% – с ХАГ с присоединившейся ПЭ, т.е. независимо от формы гипертензивного расстройства число пациентов с данным диагнозом существенно превышало аналогичный показатель в группе женщин без артериальной гипертензии, где он составил 7,1%, причём наивысших показателей он достигал у пациенток с ХАГ. Анализируя полученные результаты было установлено, что ожирение, диагностируемое на момент постановки женщины на диспансерный учёт по беременности повышало риск возникновения ПЭ в 3,54 раза (ОШ=3,54; ДИ 1,27-11,31). Наши результаты согласуются с данными других исследователей, относящих ожирение к факторам риска развития ПЭ [88, 126, 127, 192]. Согласно данным научной литературы, в основе взаимосвязи между ожирением и ПЭ лежит повышенный синтез адипоцитами ряда биологически активных веществ (лептина, резистина,

провоспалительных цитокинов), негативно влияющих на формирование и инвазию ворсин хориона, а также участвующих в возникновении системного воспалительного ответа [207, 244, 246, 249].

Женщины, вошедшие в основную группу, достоверно чаще имели отягощённую наследственность по АГ по сравнению с женщинами контрольной группы, причём, при ХАГ, независимо от наличия ПЭ, частота наследственной предрасположенности по АГ была выше, чем в группе с ПЭ различной степени тяжести. Дополнительно было установлено, что наличие АГ у ближайших родственников повышало риск развития ПЭ в 2,61 раза (ОШ=2,61; ДИ 1,08-6,73). Полученные результаты согласуются с литературными данными, в которых отягощённая наследственность по АГ рассматривается как фактор риска развития ПЭ [23, 42, 136].

Ретроспективный анализ перенесённых операций в целом и гинекологических в частности показал, что у женщин с ПЭ частота оперативных вмешательств была ниже, чем у нормотензивных женщин и беременных с ХАГ, независимо от наличия у них ПЭ. Установленные различия, по всей видимости, связаны со средним возрастом женщин с ПЭ различной степени тяжести, где он был наименьшим.

У женщин с ХАГ был отмечен высокий процент встречаемости миомы матки и бесплодия относительно женщин, не имеющих гипертензивных нарушений что, вероятно, также обусловлено возрастным составом женщин в данной группе и развивающимся на сегодняшний момент эколого-репродуктивным диссонансом. Суть этого процесса заключается в том, что первый эпизод деторождения относится на третью-четвёртую декаду жизни, в результате женщина подвергается избыточному воздействию эндогенных эстрогенов и экзогенных средовых факторов и как следствие имеет повышенный риск возникновения различных пролиферативных и воспалительных заболеваний репродуктивной сферы. Это утверждение нашло отражение и в нашем исследовании, когда при анализе сопутствующей гинекологической патологии у обследованных пациенток было получено повышение частоты диагностирования

миомы матки в более возрастной группе женщин (с ХАГ), что согласуется с научными данными, указывающих на повышение частоты выявления гинекологической патологии у женщин более позднего возрастного периода [67, 115, 262].

У подавляющей части женщин, вошедших в исследование, имела место ранняя постановка на диспансерный учёт по беременности (ранее 12 недель). Однако, 22,2% женщин в группе с ПЭ различной степени тяжести и 26,7% женщин в группе с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ, обратились в женскую консультацию в более поздние сроки, что, по всей видимости, могло служить причиной несвоевременного выявления факторов риска развития ПЭ и начала профилактических мероприятий.

На момент первой явки в женскую консультацию, а также за время динамического наблюдения в женской консультации, у беременных, вошедших в основную группу, независимо от формы гипертензивного расстройства, уровни систолического, диастолического и среднего артериального давления были выше, чем у женщин контрольной группы, особенно в группах женщин с ХАГ, где данные показатели были наибольшими, а на момент поступления и динамического наблюдения женщин в стационаре показатели артериального давления были наибольшими в группах с ПЭ, независимо от наличия ХАГ, относительно контрольной группы и группы с ХАГ, что объясняется манифестацией ПЭ.

Сравнительный анализ уровней протеинурии в разовой и суточной порциях мочи установил, что у женщин с ПЭ потеря белка была выше, чем у женщин с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей [104, 135].

При анализе структуры осложнений данной беременности выявлено, что частота развития гестационного сахарного диабета была выше в группе с ХАГ, по сравнению с контрольной группой и ПЭ. По мнению ряда исследователей наиболее значимыми факторами риска возникновения гестационного сахарного диабета является возраст женщины, наличие у неё гипертензивного расстройства

и повышенного индекса массы тела, что было подтверждено и в нашем исследовании [73, 128]. Интересно отметить, что одним из факторов развития гестационного сахарного диабета принято считать избыточную прибавку массы тела при беременности [73], однако в нашей работе у женщин с ХАГ прибавка массы тела была наименьшей.

Доказанное многочисленными исследованиями отрицательное влияние гипертензивных расстройств на течение гестационного процесса демонстрируют наши данные, полученные в ходе оценки состояния плода как на амбулаторном, так и на стационарном этапе. Частота встречаемости плацентарной недостаточности и задержки роста плода при скрининговых обследованиях была выше у женщин, чья беременность была осложнена гипертензивными расстройствами. Несмотря на то, что при статистической обработке, полученных в исследовании результатов, достоверные различия были получены лишь при сравнении групп женщин с ПЭ с группой контроля, частота данной патологии у женщин с ХАГ и с ХАГ с присоединившейся ПЭ была в 1,5-2 раза выше, чем у нормотензивных женщин. По мере прогрессирования беременности, данные носили более наглядный характер, что было подтверждено результатами обследований на стационарном этапе. Так у женщин с ПЭ и с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ, частота выявления плацентарной недостаточности, задержки роста плода с нарушениями гемодинамики по данным доплерометрии была значительно выше, чем у женщин без гипертензивных расстройств. По нашим данным также было 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, а у женщин с ХАГ присоединение ПЭ повышает аналогичные 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. Большим числом научных работ отмечено, что плацентарная недостаточность и как следствие внутриутробное страдание плода при ПЭ являются результатом нарушения процессов дифференцировки и инвазии ворсин хориона, приводящих к гипоперфузии плодово-плацентарного комплекса [52, 195, 252, 274].

В ходе проведённого анализа исходов беременностей было установлено, что ПЭ различной степени тяжести и присоединение ПЭ к ранее существовавшей ХАГ повышает риск: преждевременных родов 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, причём, преимущественно за счёт родов в сроках 28-36,6 недель и родоразрешения, путём операции кесарева сечения в 3,36 раза (ОШ=3,36; ДИ 1,58-7,39) и 28,15 раза (ОШ 28,15; ДИ 4,81-617,5), при этом в экстренном порядке в 4,72 раза (ОШ=4,72; ДИ 2,07-11,13) и 4,18 раза (ОШ=4,18; ДИ 1,39-13,33). Дополнительно было выявлено, что при присоединении ПЭ к ХАГ повышался риск неэффективности антигипертензивной терапии в 12,13 раза (ОШ=12,13; ДИ 1,79-287,4), приводя к более частому родоразрешению по данной причине, чем в других группах женщин с гипертензивными расстройствами, что, вероятно, обусловлено более выраженными патологическими изменениями в регуляции сосудистого тонуса у женщин данной группы.

Анализ состояния здоровья детей, рождённых от женщин с гипертензивными расстройствами, позволил подтвердить ранее имеющиеся данные других научных работ касательно более низкого показателя здоровья детей, рождённых от матерей с ПЭ [38, 90, 96, 109, 140]. Было установлено, что наличие ПЭ, в том числе у женщин с ХАГ повышало риск рождения детей с асфиксией в 5,97 (ОШ=5,97; ДИ 2,95-12,44) и 24,17 раз (ОШ=24,17; ДИ 6,01-163,1) соответственно, перинатальной патологией в 14,22 (ОШ=14,22; ДИ 6,63-31,97) и 8,43 раз (ОШ=8,43; ДИ 3,14-24,73), перинатальной патологией ЦНС гипоксического генеза в 17,35 (ОШ=17,35; ДИ 6,19-60,62) и 31,14 раз (ОШ=31,14; ДИ 4,88-714,7), инфекционными осложнениями, специфичных для перинатального периода в 15,92 (ОШ 15,92; ДИ 6,44-44,72) и 6,76 раз (ОШ 6,76; ДИ 2,45-19,79), дыхательными расстройствами в 22,19 (ОШ=22,19; ДИ 7,91-77,61) и 22,01 раз (ОШ=22,01; ДИ 6,07-105,6); лечения детей в реанимационном отделении в 17,35 (ОШ=17,35; ДИ 6,19-60,62) и 25,96 раз (ОШ=25,96; ДИ 6,03-182,9), перевода в другой стационар для дальнейшего лечения в 11,83 (ОШ=11,83; ДИ 5,14-26,75) и 7,87 раз (ОШ=7,87; ДИ 2,98-21,97). Дополнительно было

выявлено, что при ПЭ повышался риск поражения ЦНС геморрагического генеза в 6,72 раза (ОШ=6,72; ДИ 1,64-45,35) и отмечено повышение частоты рождения детей с респираторным дистресс синдромом, открытыми фетальными коммуникациями и энтероколитом относительно нормотензивных женщин.

Таким образом, при проведении сравнительной характеристики исходов беременностей и стояния новорожденных было установлено, что ПЭ в том числе у женщин с ХАГ повышала риск преждевременных родов в 41,76 и 20,13 раза соответственно, рождения детей в состоянии асфиксии в 5,97 и 24,17 раза, с перинатальной патологией в 14,22 и 8,43 раза, перинатальным поражением центральной нервной системы гипоксического генеза в 17,35 и 31,14 раза, инфекционными осложнениями в 15,92 и 6,76 раза, дыхательными нарушениями в 22,19 и 22,01 раза, необходимости лечения детей в реанимационном отделении в 17,35 и 25,96 раза и перевода в другой стационар для дальнейшего лечения в 11,83 и 7,87 раза.

На сегодняшний день не вызывает сомнений неразрывная связь сердечно-сосудистой системы с системой гемостаза ввиду наличия общих компонентов, участвующих в регуляции сосудистого тонуса и работы системы свёртывания крови. Нами была проведена интегральная оценка состояния коагуляционного потенциала крови и отдельных компонентов системы гемостаза у женщин с артериальной гипертензией различного генеза.

Для исследования тромбоцитарного звена гемостаза были изучены количественно-морфометрические и функциональные особенности кровяных пластинок. По данным литературы, изучение тромбоцитарного звена гемостаза в основном проводилось в группах женщин с ПЭ различной степени тяжести [145, 163, 174, 313]. В свою очередь, исследования морфофункционального состояния тромбоцитарного звена гемостаза у женщин с ХАГ и ПЭ, развившейся на фоне ране существовавшей ХАГ, практически отсутствуют.

Сравнительный анализ количественно-морфометрических показателей тромбоцитов позволил установить, что при ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, отмечается увеличение ряда связанных друг с другом параметров, таких как

средний объём, степень анизоцитоза по объёму, средняя сухая масса тромбоцитов, концентрация и процентная доля их больших форм по сравнению с аналогичными показателями в группе контроля и ХАГ. Согласно современным представлениям наиболее вероятной причиной данных изменений служит активация и повышенный оборот тромбоцитов при ПЭ [58, 86, 119, 124], что приводит к компенсаторному усилению тромбоцитопоэза и увеличению доли молодых (больших) форм тромбоцитов в периферической крови. Полученные нами результаты согласуются с данными других учёных, указывающих на увеличение значений данных показателей при изолированной ПЭ [232, 245, 300], а в некоторых работах установлена связь между степенью тяжести ПЭ и выраженностью изменений этих параметров [232]. Как было сказано ранее, усиление 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. Интересно отметить, что у женщин с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ, не было выявлено снижения концентрации тромбоцитов, что возможно обусловлено изначально более высоким их содержанием в крови до момента присоединения ПЭ, о чём говорят полученные нами результаты, свидетельствующие о повышении количества кровяных пластинок в группе женщин с ХАГ.

Оценка функциональной активности тромбоцитов, основанная на данных, полученных в ходе исследования индуцированной агрегации и секреции тромбоцитов, позволила установить ряд отличительных особенностей. У женщин с ПЭ и ПЭ, развившейся на фоне ХАГ было выявлено снижение секреции АТФ и агрегационной активности тромбоцитов при использовании в качестве индукторов малых концентраций адреналина (1,25 и 2,5 мкг/мл) и АДФ в концентрации 2,5 мкг/мл относительно контрольной группы женщин. Дополнительно при ПЭ была снижена агрегационная активность при индукции АДФ в концентрации 1,25 мкг/мл и коллагеном в концентрации 20 мг/мл. Полученные нами результаты свидетельствуют о снижении функциональной активности тромбоцитов у женщин с ПЭ, независимо от наличия ХАГ. Согласно

данным научной литературы ПЭ ассоциирована с повышенным содержанием биологически активных веществ в крови, способных оказывать стимулирующее воздействие на тромбоциты [213], что в свою очередь может приводить к снижению пула наиболее функционально активных тромбоцитов и как следствие к уменьшению агрегационного потенциала крови [97]. Другими возможными причинами снижения агрегационной активности тромбоцитов могут служить нарушения в рецепторном аппарате, системе сигнальных путей внутри клетки или дезорганизация процессов, обеспечивающих нормальное содержание цАМФ, цГМФ и простагландинов внутри самих тромбоцитов [11, 48]. Интересно отметить, что в группе с ПЭ агрегационная активность тромбоцитов была также снижена при добавлении коллагена – сильного индуктора агрегации, что, возможно, указывает на степень выраженности функциональных нарушений тромбоцитов у данного контингента женщин.

При изучении такого параметра как средняя концентрация компонентов тромбоцитов, характеризующего их гранулоцитарность, было установлено его увеличение у женщин с ПЭ и с ХАГ с присоединившейся ПЭ относительно женщин контрольной группы и группы с изолированной ХАГ, что в совокупности с данными о снижении уровня индуцированной секреции АТФ может указывать на нарушение процессов дегрануляции (опорожнения) тромбоцитов при их активации.

При изучении других маркёров активации тромбоцитов - 4 тромбоцитарного фактора и бета-тромбоглобулина в плазме крови нами было установлено повышение последнего только в группе с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ относительно других групп. Необходимо отметить, что высвобождение данных веществ происходит в эквимолярных концентрациях при активации тромбоцитов [35], причём эти вещества обнаруживаются в крови и у здоровых людей, что свидетельствует о наличии определённого процента активированных тромбоцитов и наличия базального уровня данных факторов в плазме крови. При исследовании уровней 4 тромбоцитарного фактора нами не было получено достоверных отличий между исследуемыми группами несмотря на повышение

уровня бета-тромбоглобулина в одной из них, что, вероятно, обусловлено его быстрым связыванием с молекулами гликозамингликанов и как следствие элиминацией из циркулирующей крови [35].

В дополнение к предложенной гипотезе касательно нарушения процессов дегрануляции тромбоцитов при ПЭ, основанной на выявленном в нашем исследовании снижении уровня индуцированной секреции АТФ на фоне повышения гранулоцитарности кровяных пластинок, а также выявленное повышение уровня бета-тромбоглобулина в группе женщин с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ, по всей видимости, является результатом различных друг от друга механизмов секреции веществ из альфа- и плотных гранул тромбоцитов.

Полученные данные в ходе изучения тромбоцитарного звена гемостаза показали свою диагностическую и дифференциально-диагностическую значимость у женщин с различными формами гипертензивных расстройств. Так, в ходе дискриминантного анализа был разработан дополнительный способ диагностики ПЭ, основанный на совокупном определении уровня средней сухой массы тромбоцитов в периферической крови и уровня среднего артериального давления, позволяющий с точностью 91,3%, чувствительностью – 87,5%, специфичностью – 94,6% диагностировать ПЭ. Полученные данные подставляются в формулу для расчёта диагностического индекса «Y»: $Y = -32,0683 - (-0,3259 \times X1) - (0,5853 \times X2)$, где: -32,0683 – constanta, X1 – уровень среднего артериального давления (СрАД) в мм рт. ст., X2 – уровень средней сухой массы тромбоцитов в пикограммах. При значении «Y» более 0 диагностируют преэклампсию. По заявляемому способу получен патент на изобретение «Способ диагностики преэклампсии» №2721688.

Полученные достоверные отличия в морфометрических и структурных показателях тромбоцитов и в уровнях их секреторной и агрегационной активности позволили нам в ходе ROC-анализа выявить дополнительные дифференциально-диагностические критерии различных форм гипертензивных расстройств. В качестве дифференциально-диагностического критерия тяжёлой и умеренной ПЭ наибольшую ценность представлял показатель, характеризующий

среднюю концентрацию компонентов тромбоцитов, 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 ценность продемонстрировали следующие показатели: средний объём, средняя сухая масса, степень анизоцитоза по объёму, средняя концентрация компонентов тромбоцитов, концентрация больших форм тромбоцитов и их процентной доли от общего количества циркулирующих кровяных пластинок, уровень бета-тромбоглобулина в плазме крови, а также показатели агрегационной активности тромбоцитов при индукции адреналином в концентрации 2,5 мкг/мл.

Пороговое значение для показателя, характеризующего средний объём тромбоцитов, составило 10,1 фл; при значениях более 10,1 фл с чувствительностью 62,5%, специфичностью 75,4% и точностью 69,0% можно диагностировать присоединение ПЭ, при значениях менее или равно 10,1 фл – изолированную ХАГ. Для параметра “средняя сухая масса тромбоцитов” пороговое значение составило 2,34 пг, при его значении более 2,34 пг с чувствительностью 69,6%, специфичностью 74,1% и точностью 71,9% диагностируют присоединение ПЭ у женщин с ХАГ, при значениях менее или равно 2,43 пг – диагностируют изолированную ХАГ. Определение степени анизоцитоза тромбоцитов по объёму с чувствительностью 69,6%, специфичностью 72,2% и точностью 70,9% позволяет диагностировать ПЭ у женщин с ХАГ. Пороговое значение данного показателя составило 60,3%; при значениях данного показателя более 60,3% диагностируют присоединившуюся ПЭ у женщин с ХАГ, менее или равно 60,3% – изолированную ХАГ. Для параметра “средняя концентрация компонентов тромбоцитов” пограничное значение также как и при дифференциальной диагностики степеней тяжести ПЭ составило 26,4 г/дл; при значениях, превышающих 26,4 г/дл с чувствительностью 65,2%, специфичностью – 64,8% и точностью – 65% диагностировалась ХАГ с присоединившейся ПЭ, менее или

равно указанного значения – отсутствие присоединения ПЭ к ХАГ. Пороговое значение концентрации больших форм тромбоцитов и их процентной доли от общего количества циркулирующих кровяных пластинок составили $9,9 \times 10^3/\text{л}$ и 4,5% соответственно; при превышении указанных значений с чувствительностью 73,9% и 69,6%, специфичностью 66,7% и точностью 70,3% и 68,2% диагностируют присоединение ПЭ, при значениях менее или равно – изолированную ХАГ. Пограничное значение максимальной степени агрегации индуцированной адреналином в концентрации 2,5 мкг/мл составило 65,3%; при значении данного показателя более 65,3% с чувствительностью 61,5%, специфичностью 81,1% и точностью 71,3% диагностируют изолированную ХАГ; при значении данного показателя менее или равно 65,3% диагностируют ХАГ с ПЭ. Пороговое значение уровня бета-тромбоглобулина при котором достигалась наибольшая чувствительность и специфичность диагностики ПЭ у женщин с ХАГ составило – 122,3 нг/мл. При значениях данного показателя более 122,3 нг/мл с чувствительностью 70,6%, специфичностью 66,7% и точностью 68,7% диагностируют ПЭ на фоне ХАГ, при значениях менее или равно – изолированную ХАГ.

Таким образом, изучение морфометрических, структурных и функциональных свойств тромбоцитов продемонстрировало свою ценность в вопросах диагностики ПЭ, определения её степени тяжести и диагностики присоединившейся ПЭ у женщин с ХАГ III триместре беременности, а доступность этих методов указывает на целесообразность их использования в качестве дополнительных диагностических критериев.

В нашем исследовании было проведено исследование системы свёртывания крови методом стандартных клоттинговых тестов и тромбоэластографии, по результатам которых удалось выявить ряд отличительных особенностей у женщин исследуемых групп. Так, при анализе результатов гемостазиограмм было установлено, что в группе женщин с ПЭ время свёртывания крови и тромбиновое время было пролонгировано, а показатель международного нормализованного отношения был снижен по сравнению с контрольной группой женщин, что

указывает на уменьшение свёртывающей активности крови с одновременной активацией внешнего пути образования протромбиназы. Причём, при анализе показателей коагулограмм в подгруппах с умеренной и тяжёлой ПЭ было дополнительно выявлено снижение уровня фибриногена при тяжёлой ПЭ. У женщин с ХАГ с присоединившейся ПЭ было выявлено не только удлинение времени свёртывания крови относительно нормотензивных женщин, но и активированного частичного тромбопластинового времени, что указывает на более выраженную депрессию процессов свёртывания крови у данного контингента женщин. Изменения, выявленные в группе с ХАГ, напротив, свидетельствовали об увеличении коагуляционного потенциала крови относительно контрольной группы, о чём свидетельствует повышение уровня фибриногена плазмы и укорочение тромбоинового времени.

Таким образом, сравнительный анализ значений показателей гемостазиограмм позволил выявить ряд разнонаправленных изменений в плазменно-коагуляционном звене гемостаза у женщин с артериальной гипертензией различного генеза. Было установлено, что наличие ПЭ, особенно при её тяжёлой форме и в сочетании с ХАГ сопровождается снижением коагуляционного потенциала крови, что было также отмечено и в других научных работах [79, 120, 163, 175].

Благодаря научным трудам последних лет было установлено, что в процессах свёртывания крови принимают участие не только тромбоциты, но и другие клеточные популяции – лейкоциты и эритроциты, которые обладают способностью выделять микрочастицы (клеточные везикулы), обладающие высокой коагуляционной активностью, а также способностью красных кровяных телец во многом определять реологические свойства крови [49, 270, 303].

Для выявления вклада других форменных элементов крови (лейкоцитов и эритроцитов) в процесс гемокоагуляции в нашем исследовании дополнительно был использован другой способ оценки свёртывающей системы крови – тромбоэластография, выполненная в цельной крови. В ходе сравнения полученных данных было установлено снижение скорости инициации коагуляции

(параметр R) и образования нитей фибрина (параметр K, TMA и угол α) во всех группах женщин с гипертензивными расстройствами по сравнению с контролем, особенно в группах с ПЭ и с ХАГ с присоединившейся ПЭ на что указывало удлинение времени реакции (R), достижения фиксированной (K) и максимальной (TMA) прочности сгустка и уменьшение угла α . Дополнительно при ПЭ было установлено снижение суммарного индекса коагуляции (CI). В группе с ХАГ данные изменения носили менее выраженный характер, что, по всей видимости, является следствием выявленного в нашем исследовании повышение количества тромбоцитов и уровня фибриногена. Однако, несмотря на пролонгирование хронометрических параметров тромбоэластограммы и уменьшение угла α , физические свойства сгустка (прочность и эластичность) и его максимальная прочность оставалась неизменной во всех группах женщин с артериальной гипертензией, что вероятно обусловлено высоким уровнем фибриногена в III триместре беременности относительно небеременных женщин [83]. Полученные данные согласуются с результатами некоторых работ, указывающих на аналогичные изменения показателей тромбоэластограмм при тяжёлой ПЭ [79, 175, 261], а выявленные изменения в группе женщин с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ (достоверно большие значения хронометрических показателей и меньшие значения угла α по сравнению с аналогичными показателями в группе с изолированной ХАГ), свидетельствуют о дополнительном вкладе ПЭ в смещение коагуляционного потенциала у женщин с ХАГ.

В рамках нашей работы было проведено исследование фибринолитической системы крови. При сравнительной количественной оценке отдельных её компонентов было установлено, что у женщин с ПЭ и с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ, имеет место двукратное повышение уровня тканевого активатора плазминогена в группах с ПЭ и с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ по сравнению с группами контроля и с ХАГ. При сравнительном анализе уровней ингибитора активатора плазминогена 1 типа выявлено его увеличение в группах женщин с ПЭ, независимо от наличия ХАГ, относительно контрольной группы, причём данные изменения носили менее выраженный характер, чем изменения уровней

тканевого активатора плазминогена. В связи с этим нами был проанализирован баланс между фибринолитическим и антифибринолитическим компонентами плазминовой системы путём определения значений их соотношений. Изменения которого свидетельствовали о повышении активности работы системы фибринолиза при ПЭ и ПЭ, развившейся на фоне ХАГ, по сравнению с контролем и изолированной ХАГ. Наши данные касательно увеличения вышеуказанных участников фибринолитических реакций не противоречат данным других исследователей [154, 203, 323], а также данным, в которых увеличение активности плазминовой системы было выявлено путём обнаружения в крови повышенного количества продуктов деградации фибрина [189, 265, 296, 322].

При изучении активности работы фибринолитической системы методом измерения спонтанного эуглобулинового лизиса и тромбоэластографии достоверных различий в исследуемых группах получено не было, что вероятно связано с количественными и/или качественными изменениями других компонентов фибринолитической системы.

Выявленные различия в концентрациях участников фибринолиза у женщин с различными формами артериальной гипертензии послужили основанием для проведения ROC-анализа, в ходе которого была выявлена диагностическая значимость изучения уровня тканевого активатора плазминогена (t-PA) и соотношения уровня тканевого активатора плазминогена к уровню ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) при проведении дифференциальной диагностики ХАГ и ХАГ с присоединившейся ПЭ. 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. Пороговое значение для расчетного показателя, отражающего соотношение уровней тканевого активатора плазминогена к уровню ингибитора активатора плазминогена 1 типа, составило 0,065. При значении данного показателя 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.

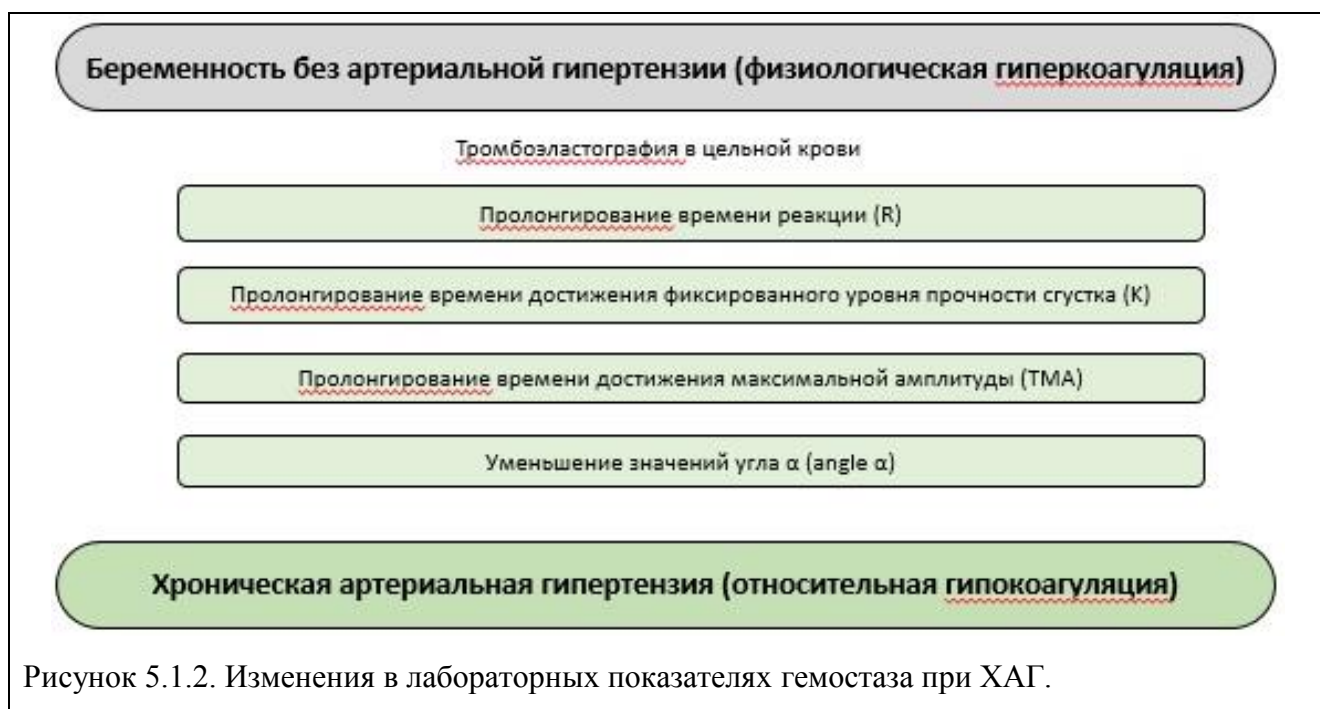
Таким образом, результаты, полученные в ходе комплексного исследования гемостаза у женщин с различными формами гипертензивных расстройств в III триместре беременности позволили установить ряд особенностей состояния тромбоцитарного, коагуляционного и фибринолитического звеньев свёртывающей системы крови в зависимости от вида артериальной гипертензии.

Установлено, что для ПЭ и ПЭ, развившейся на фоне ХАГ по сравнению с контролем характерны морфометрические изменения тромбоцитов, снижение их функциональной активности, снижение коагуляционного потенциала крови по данным тромбоэластографии и активация фибринолитического звена гемостаза (рисунок 5.1.1.).



Рисунок 5.1.1. Изменения в лабораторных показателях гемостаза при ПЭ и ПЭ, развившейся на фоне ХАГ.

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. Функциональная активность и морфометрические показатели тромбоцитов, а также маркёры активации фибринолиза при этом не изменялась. (рисунок 5.1.2.).



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. (рисунок 5.1.3.).

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.



Рисунок 5.1.3. Изменения в лабораторных показателях гемостаза при присоединении ПЭ к 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-PA), ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) и показателя соотношения уровня тканевого активатора плазминогена к уровню ингибитора активатора плазминогена 1 типа (t-PA / PAI-1) по сравнению с беременными без артериальной гипертензии. При присоединении преэклампсии к хронической артериальной гипертензии увеличивается уровень t-PA и соотношение t-PA/PAI-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 СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АДФ – аденозиндифосфат

АТФ – аденозинтрифосфат

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВСК – время свёртывания крови

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свёртывание

МНО – международное нормализованное отношение

ПГЕ2 – простагландин Е2

ПЭ – преэклампсия

ТВ – тромбиновое время

ФА – фибринолитическая активность

ХАГ – хроническая артериальная гипертензия

В-TG – бета-тромбоглобулин

LP – большие тромбоциты

МРС – средняя концентрация компонентов тромбоцитов

МРМ – средняя сухая масса тромбоцитов

МРV – средний объём тромбоцитов

РАI-1 – ингибитор тканевого активатора плазминогена 1 типа

РАI-2 – ингибитор тканевого активатора плазминогена 2 типа

PDW – ширина распределения тромбоцитов по объёму

PF-4 – 4 тромбоцитарный фактор

PLT – тромбоциты

ТАFI – активируемый тромбином ингибитор фибринолиза

TF – тканевой фактор

TFPI – ингибитор внешнего пути свертывания крови

t-PA – тканевой активатор плазминогена

u-PA – урокиназный активатор плазминогена

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксенова, А. С. Предикторы развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом / А. С. Аксенова, Н. А. Козиолова, М. М. Падруль // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 349–363.
2. Акушерство : национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2015. – 1088 с.
3. Акушерство : учебник / Г. М. Савельева [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 656 с.
4. Анализ показателей системы гемостаза при преэклампсии различной степени тяжести / А. М. Бен, Е. П. Гнатко, Е. И. Турос, Н. В. Брезицкая // ScienceRise. Medical science. – 2016. – № 8(4). – С. 10–15.
5. Анализ причин и частоты возникновения акушерских кровотечений на Донбассе / М. И. Клецова [и др.] // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2019. – № 23(3). – С. 233–235.
6. Артериальная гипертензия беременных : классификация, клиника, диагностика, акушерская тактика, лечение, профилактика и реабилитация / Н. И. Киселева, И. М. Арестова, Н. П. Жукова, Е. А. Колбасова // Охрана материнства и детства. – 2016. – № 1. – С. 62–68.
7. Артериальная гипертензия при беременности в клинике внутренних болезней / А. И. Абдрахманова, Н. Б. Амиров, Н. А. Цибулькин, Р. Ф. Гайфуллина // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, № 3. – С. 51–59.
8. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25(3). – С. 149–218.
9. Асриянц, М. А. Эхографическая оценка васкуляризации хориона у беременных с диагнозом тромбофилия в I триместре методом трехмерной реконструкции / М. А. Асриянц, О. В. Астафьева, В. Г. Щербина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25, № 6. – С. 19–25.

10. Атабаева Х. Л. Основные принципы подготовки к беременности и ее ведение у беременных с преэклампсией на фоне выявленной тромбофилии / Х. Л. Атабаева // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2016. – Т. 10, № 4. – С. 30–38.
11. Бакунович, А. В. Структурные и функциональные перестройки тромбоцитов при преэклампсии беременных / А. В. Бакунович, К. Я. Буланова // *Журнал Белорусского государственного университета. Экология*. – 2018. – № 4. – С. 76–83.
12. Бахарева, И. В. Профилактика и лечение анемии беременных: результаты использования витаминно-минеральных комплексов (по данным Российской многоцентровой неинтервенционной программы «Прогностик») / И. В. Бахарева // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2017. – Т. 17, № 3. – С. 66–73.
13. Бахтияров, Р. З. Современные методы исследования функции эндотелия / Р. З. Бахтияров // *Российский кардиологический журнал*. – 2004. – № 2(46). – С. 76–79.
14. Беломестнов, С. Р. Морфологические особенности тромбоцитов при ранней преэклампсии / С. Р. Беломестнов, М. С. Беломестнов, Е. В. Исакова // *Уральский медицинский журнал*. – 2018. – № 13. – С. 9–11.
15. Блощинская, И. А. Вазорегулирующая функция сосудистого эндотелия при физиологической беременности и гестозе / И. А. Блощинская, Т. А. Петричко, И. М. Давидович // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2003. – Т. 52, № 1. – С. 26–32.
16. Будыкина, Т. С. Эффективный инструмент оценки состояния гемостаза во время беременности : тромбофотометрия динамическая (тромбодинамика) / Т. С. Будыкина, В. М. Гурьева, Ф. Ю. Верхоломова // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2015. – Т. 15, № 4. – С. 95–101.
17. Вереина, Н. К. Состояние гемостаза у женщин с хронической артериальной гипертензией в различные триместры беременности / Н. К. Вереина, В. С.

- Чулков // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 28–33.
18. Веснина, Н. В. Показатели тромбоэластограммы у женщин в зависимости от сроков гестации / Н. В. Веснина, Т. Е. Мокшанова // Университетская наука: взгляд в будущее : материалы международной научно-практической конференции, посвященной 81-летию Курского государственного медицинского университета и 50-летию фармацевтического факультета. – Курск, 2016. – С. 21–24.
19. Виноградова, М. А. Возможности оптимизации подготовки к беременности при наличии состояний, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией / М. А. Виноградова, Т. В. Кирсанова, Д. С. Серебрянская // Медицинский совет. – 2020. – № 3. – С. 68–73.
20. Волошина, И. М. Взаимосвязь характера течения беременности и наличия в анамнезе соматической и стоматологической патологии / И. М. Волошина // Здравоохранение Российской Федерации. – 2014. – Т. 58, № 1. – С. 43–47.
21. Гамзаева, С. Э. Влияние артериальной гипертензии на механизмы формирования маточно-плацентарно-плодового кровотока / С. Э. Гамзаева // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9. – С. 14–18.
22. Гамыркина, Д. Р. Роль генетических полиморфизмов, обуславливающих состояние гиперкоагуляции, в проблеме привычного невынашивания беременности / Д. Р. Гамыркина, Н. А. Воробьева // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016. – Т. 65, № 1. – С. 51–56.
23. Генетические маркеры прогнозирования преэклампсии / И. П. Халфорд-Князева, В. Е. Радзинский, Л. М. Самоходская, Е. Б. Яровая // Доктор.Ру. – 2013. – № 7–1(85). – С. 58–66.
24. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия : клинические рекомендации (протокол лечения) / под ред. Л. В. Адамян [и др.]. – М., 2016. – 72 с.

25. Глущенко, В. А. Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения / В. А. Глущенко, Е. К. Иркиенко // Медицина и организация здравоохранения. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 56–63.
26. Головченко, Ю. И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // Consilium medicum Ukraina. – 2008. – Т. 2, № 11. – С. 38–40.
27. Горовенко, Н. Г. Роль генетического тестирования в диагностике и лечении наследственной тромбофилии в акушерско-гинекологической практике (обзор клинических протоколов и рекомендаций) / Н. Г. Горовенко, З. И. Россоха, С. П. Кирьяченко // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2013. – Т. 6, № 70. – С. 41 – 42.
28. Горшунова, Н. К. Сопряженность гипертензивной эндотелиальной дисфункции с выраженностью миокардиальных поражений и хронической сердечной недостаточности у больных старшего возраста / Н. К. Горшунова, Н. В. Медведев // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 112–121.
29. Диагностика скрытой коагулопатии при гестозах посредством окислительной нейтрализации вторичных антикоагулянтов гипохлоритом натрия / Г. С. Столяров [и др.] // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 73–77.
30. Диапазоны нормальных значений для параметров стандартных коагулологических тестов и теста тромбодинамики при физиологической беременности на разных сроках гестации / Е. С. Ворошилина [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2015. – № 4. – С. 40–45.
31. Диапазоны параметров теста тромбодинамики в процессе физиологической беременности / Ворошилина Е. С. [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 1. – С. 10–16.
32. Динамика клинико-лабораторных показателей крови при беременности, не осложненной преэклампсией / Е. Г. Сюдюкова [и др.] // Человек. Спорт. Медицина. – 2013. – Т. 13, № 1. – С. 84–89.

33. Динамика состояния системы гемостаза у беременных с преэклампсией при родоразрешении в условиях регионарной анестезии / В. П. Музыченко [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013, № 1. – С. 128–133.
34. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (обзор литературы) / Л. Б. Корякина [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2013. – № 2–1(90). – 165–169.
35. Долгов, В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В. В. Долгов, П. В. Свиринов. – М. – Тверь : ООО «Издательство «Триада», 2005. – 227 с.
36. Допустимые значения различных показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности / А. П. Момот [и др.] // Лабораторная медицина. – 2014. – Т. 11, № 4. – С. 51–59.
37. Дуда, Вл. И. Акушерство / Вл. И. Дуда, В. И. Дуда, О. Г. Дражина. – М. : Оникс, 2015. – 464 с.
38. Жернаков, Е. В. Состояние новорожденных и детей первого года жизни у женщин белгородской области с преэклампсией тяжелой степени, осложнившей беременность / Е. В. Жернаков // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. – 2014. – № 11. – С. 15–18.
39. Здравоохранение в России. 2019 : статистический сборник / Росстат. – М., 2019. – 170 с.
40. Иванец, Т. Ю. Референсные интервалы для гемостазиологических лабораторных тестов в динамике физиологической беременности / Т. Ю. Иванец, М. А. Виноградова, Н. В. Долгушина // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 9. – С. 50–60.
41. Инициация свертывания крови в разные сроки физиологически протекающей беременности / А. П. Момот [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2014. – Т. 34, № 5. – С. 58–65.
42. Инфекционные заболевания при беременности как фактор риска развития тяжелой преэклампсии / Т. Е. Белокриницкая, Н. И. Фролова, К. А. Колмакова,

- В. А. Плетнева // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 2(110). – С. 45–51.
- 43.Искаков, Е. Б. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний / Е. Б. Искаков // Медицина и экология. – 2017. – № 3(84). – С. 17–24.
- 44.Исмаил, Э. Венозные тромбозы у беременных женщин: генетические и эпигенетические факторы риска / Э. Исмаил // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2019. – Т. 13, № 3. – С. 245–254.
- 45.Киричук, В. Ф. Функции эндотелия сосудистой стенки (обзор литературы) / В. Ф. Киричук, А. П. Ребров, С. И. Россошанская // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2005. – № 2(22). – С. 23–29.
- 46.Кирющенко, П. А. Физиология системы гемостаза и ее особенности при неосложненной беременности / П. А. Кирющенко // Эффективная фармакотерапия. – 2010. – № 4. – С. 18–22.
- 47.Клименченко, Н. И. Артериальная гипертензия и беременность / Н. И. Клименченко // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2017. – № 2(16). – С. 55–65.
- 48.Клинико-лабораторная диагностика нарушений функций тромбоцитов : пособие по изучению функции тромбоцитов. Норма и патология / С. А. Васильев [и др.]. – М., 2017. – 76 с.
- 49.Коагуляционные свойства мембранных микрочастиц эритроцитов / О. А. Антонова [и др.] // Биомедицинская химия. – 2019. – Т. 65, № 3. – С. 214–221.
- 50.Колосков, А. В. Гемостаз у беременных и наследственные нарушения свертывающей системы крови / А. В. Колосков // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 6. – С. 50–54.
- 51.Комилова, М. С. Значение эндотелия в развитии осложнений гестационного периода / М. С. Комилова, Ж. Е. Пахомова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15, № 1. – С. 18–23.

52. Копылова, Ю. В. Роль проангиогенных и антиангиогенных факторов в развитии плацентарной недостаточности : автореф. дис.... канд. мед. наук : 14.01.01 / Копылова Юлия Владимировна. – М., 2014. – 28 с.
53. Корж, А. Н. Современные представления о структуре, функции и биологической роли сосудистого эндотелия / А. Н. Корж // Международный медицинский журнал. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 130–134.
54. Курманбаев, Т. Е. Особенности функционирования системы гемостаза у беременных с преэклампсией / Т. Е. Курманбаев, Н. В. Яковлев, Р. М. Набиуллина // Медицина: актуальные вопросы и тенденции развития. – 2016. – № 9. – С. 2.
55. Курочка, М. П. Анализ факторов риска преэклампсии и эклампсии в случаях материнских смертей / М. П. Курочка // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 2. – С. 230–234.
56. Кутафина, Н. В. Реологические особенности эритроцитов у лиц зрелого возраста, регулярно тренирующихся на беговой дорожке / Н. В. Кутафина, Т. А. Белова // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Экология и безопасность жизнедеятельности. – 2016. – № 1. – С. 107–115.
57. Лиманская, А. Ю. Ассоциированная с беременностью сердечно-сосудистая патология / А. Ю. Лиманская, М. П. Дзулит, Ю. В. Давыдова // Перинатология и педиатрия. – 2016. – № 4(68). – С. 19–21.
58. Макаров, О. В. Перспективы диагностики и прогнозирования преэклампсии / О. В. Макаров, Е. В. Волкова, Л. С. Джохадзе // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 1. – С. 35–42.
59. Малофеева, А. А. Течение преэклампсии у беременных на фоне хронической артериальной гипертензии / А. А. Малофеева, С. Ю. Шабалин // Молодёжь XXI века : шаг в будущее : материалы XVIII региональной научно-практической конференции. – М., 2017. – С. 680–681.
60. Маркеры воспалительной реакции и дисфункции эндотелия у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза / И. А. Панова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61, № 10. – С. 692–696.

61. Маркеры дисфункции гемостаза у беременных с артериальной гипертензией / А. Б. Тусупкалиев, С. Н. Рыжкова, С. С. Жумагулова, А. Н. Гайдай // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2015. – № 2(46). – С. 131–134.
62. Медяникова, И. В. Прогнозирование неблагоприятных исходов гестации / И. В. Медяникова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 5–11.
63. Меллина, И. М. Сочетанная преэклампсия у беременных с гипертонической болезнью : предупредить возможно и необходимо / И. М. Меллина // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2011. – № 4(44). – С. 5–13.
64. Метод локального фибринолиза в хирургии нетравматических внутричерепных кровоизлияний / В. В. Крылов, С. А. Буров, В. Г. Дашьян, И. Е. Галанкина // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – Т. 68, № 7. – С. 24–31.
65. Милованов, А. П. Депортированный синцитиотрофобласт и плацентарные микрочастицы в организме матери при нормальной беременности и преэклампсии (28 лет спустя) / А. П. Милованов, И. Н. Волощук // Архив патологии. – 2017. – Т. 79, № 1. – С. 61–67.
66. Мининкова, А. И. Аналитические возможности гематологических анализаторов в оценке тромбоцитов (обзор литературы) / А. И. Мининкова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 3. – С. 27–34.
67. Миома матки у больных молодого возраста: клинико-патогенетические особенности / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, Е. А. Коган, Т. Д. Гуриев // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2010. – Т. 4, № 1. – С. 16–19.
68. Момот, А. П. Гемостатический баланс в разные сроки физиологически протекающей беременности и опасности его срыва / А. П. Момот, Н. И. Фадеева // Бюллетень медицинской науки. – 2017. – № 1(5). – С. 54–60.
69. Момот, А. П. Физиологическая беременность как модель несостоявшегося тромбоза / А. П. Момот // Акушерство и Гинекология Санкт-Петербурга. – 2019. – № 2. – С. 44–52.

70. Морозов, Ю. А. Антитромбин III и эффективность традиционной антитромботической терапии / Ю. А. Морозов // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012. – № 4. – С. 28–32.
71. Мурашко, А. В. Течение беременности и свертывающая система крови / А. В. Мурашко, Ю. С. Драпкина, Н. С. Королева // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2016. – Т. 3, № 4. – С. 181–187.
72. Николаева, М. Г. Репродуктивно-значимая реализация мутации Лейден и персонифицированный подход к профилактике осложненного течения беременности : автореф. дис.... д-ра мед. наук : 14.01.01, 14.01.21 / Николаева Мария Геннадьевна. – СПб., 2018. – 44 с.
73. Новикова, О. Н. Факторы риска и диагностика гестационного сахарного диабета / О. Н. Новикова, О. В. Веселкова // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т. 2, № 3. – С. 76–81.
74. Осложнения и исходы беременности при хронической почечной недостаточности / И. Г. Никольская [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 37. – С. 52–69.
75. Особенности влияния диаденозин тетрафосфата на тромбин-индуцированную агрегацию тромбоцитов беременных женщин с преэклампсией / А. В. Бакунович, О. Д. Бичан, Л. М. Лобанок, К. Я. Буланова // Журнал Белорусского государственного университета Экология. – 2018. – № 2. – С. 71–78.
76. Особенности гистологического строения трофобласта и ворсин хориона при рецидивирующей потере беременности у пациенток с тромбофилиями / А. И. Мирон, О. Н. Харкевич, О. Е. Голофаст, И. Б. Глуховец // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2017. – Т. 25, № 4. – С. 621–640.
77. Особенности диагностики и лечения артериальной гипертензии у беременных, современное состояние проблемы / О. Н. Крючкова [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2019. – № 1. – С. 16–22.
78. Особенности ремоделирования и спирализации артерий гравидарного эндометрия у женщин с привычным невынашиванием беременности ранних

- сроков, сопряженным с хроническим эндометритом / Л. П. Перетятко, Н. В. Фатеева, Р. А. Кузнецов, А. И. Малышкина // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 2. – С. 165.
79. Особенности состояния центральной гемодинамики и гемостаза у беременных с преэклампсией / Г. С. Столяров [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 3. – С. 73–82.
80. Особенности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и уровень гомоцистеина на разных сроках физиологической беременности / А. П. Момот [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2014. – № 3. – Р. 53–66.
81. Особенности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на разных сроках физиологической беременности / А. П. Момот, И. А. Тараненко, Д. А. Трухина, В. В. Романов // Медицинский алфавит. – 2014. – Т. 1, № 2. – С. 27–31.
82. Оценка состояния системы гемостаза при физиологически протекающей беременности. Алгоритмы обследования в группах риска / А. П. Момот [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2019. – № 80. – С. 80–130.
83. Оценка состояния системы гемостаза при физиологически протекающей беременности : методические рекомендации (проект) / А. П. Момот [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18, № 3, Вып. 2. – 37 с.
84. Патогенетическая взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и нарушений коагуляционного потенциала крови при беременности, осложненной развитием преэклампсии / О. Н. Сергеева [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70, № 5. – С. 599–603.
85. Патоморфологические особенности изменений в почках при тяжелой преэклампсии / И. С. Сидорова, А. П. Милованов, Н. А. Никитина, А. А. Рзаева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 1. – С. 4–9.
86. Показатели системы гемостаза и маркеры системного воспаления у беременных с преэклампсией / Е. Г. Сяндюкова [и др.] // Человек. Спорт. Медицина. – 2014. – Т. 14, № 1. – С. 88–95.
87. Прегестационные и гестационные предпосылки near miss и материнской смертности, обусловленные преэклампсией / А. С. Оленев, В. А. Новикова, И.

- Н. Костин, В. Е. Радзинский // *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения.* – 2019. – Т. 7, № 3(25). – С. 49–55.
88. Прогноз и профилактика преэклампсии в первом триместре беременности / А. А. Олина, Г. К. Садыкова, А. В. Матвеева, И. А. Семягин // *Уральский медицинский журнал.* – 2014. – № 4. – С. 19–22.
89. Профилактика преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией / Л. В. Боровкова [и др.] // *Медицинский альманах.* – 2018. – № 6(57). – С. 60–64.
90. Раднаева, Э. В. Анализ состояния здоровья новорожденных с низкой массой тела от матерей с преэклампсией / Э. В. Раднаева // *Acta Biomedica Scientifica.* – 2009. – № 2. – С. 74–75.
91. Распространенность тромбофилических полиморфизмов у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе / И. О. Буштырева [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция.* – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 13–18.
92. Реологические свойства крови у больных анемией злокачественных новообразований после гемотрансфузии / Н. В. Кислов, А. В. Муравьев, А. В. Замышляев, В. Н. Левин // *Безопасность здоровья человека.* – 2018. – № 1. – С. 29–42.
93. Референтные значения показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности и после родоразрешения / А. П. Момот [и др.] // *Проблемы репродукции.* – 2015. – Т. 21, № 1. – С. 89–97.
94. Референтные значения уровня и активности фактора Виллебранда, металлопротеиназы ADAMTS-13, активности тромбоцитов при физиологически протекающей беременности / А. П. Момот [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2014. – № 2. – С. 46–52.
95. Роль взаимодействия экстраклеточных микровезикул трофобласта с клетками иммунной системы и эндотелия в патогенезе преэклампсии / Г. О. Керкешко, А. В. Корневский, Д. И. Соколов, С. А. Сельков // *Медицинская иммунология.* – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 485–514.

96. Роль преэклампсии в исходах беременности: взгляд неонатолога / Л. А. Тимофеева [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 4. – С. 73–78.
97. Роль тромбоцитов в реализации репродуктивной функции у женщин / А. Г. Ящук [и др.] // *Российский вестник акушера–гинеколога*. – 2017. – Т. 17, № 4. – С. 20–24.
98. Роль факторов наследственной предрасположенности в развитии преэклампсии: обзор данных метаанализов / Е. А. Трифонова [и др.] // *Молекулярная медицина*. – 2016. – Т. 14, № 1. – С. 8–14.
99. Роль фибринолитической активности крови в предупреждении тромбозов при физиологической беременности / А. П. Момот [и др.] // *Доктор.Ру*. – 2016. – № 5. – С. 21–28.
100. Сергеева, О. Н. О состоянии коагуляционного звена системы гемостаза при гестозе / О. Н. Сергеева, Е. В. Понукалина, Т. Н. Глухова // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – Т. 2, № 12. – С. 327–330.
101. Сердечно-сосудистые заболевания и ассоциированные с ними коморбидные состояния как факторы, определяющие неблагоприятные перинатальные исходы при беременности – анализ результатов регистра беременных "БЕРЕГ" / Р. И. Стрюк [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2018. – Т. 90, № 1. – С. 9–16.
102. Сидельникова, В. М. Гемостаз и беременность / В. М. Сидельникова, П. А. Кирющенков. – М. : Триада-Х, 2004. – 206 с.
103. Сидорова, И. С. Предиктивный, превентивный подход к ведению беременных группы риска развития преэклампсии / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // *Российский вестник акушера–гинеколога*. – 2014. – Т. 14, № 5. – С. 44–49.
104. Смирнова Е. В. Клинико-иммунологические факторы формирования гипертензивных расстройств при беременности : автореф. дис.... к.м.н. : 14.01.01 / Смирнова Елена Владимировна. – Иваново, 2016. – 25 с.
105. Смирнова, Т. А. Тромбоэмболические осложнения во время беременности и в послеродовом периоде / Т. А. Смирнова, А. И. Климантович, Д. А. Дейчик // *Медицинский журнал*. – 2012. – № 2. – С. 106–112.

106. Современные представления о системе фибринолиза и методах диагностики ее нарушений / А. С. Жалялов [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 69–82.
107. Современный взгляд на систему гемостаза : клеточная теория / И. В. Счастливец, К. В. Лобастов, С. Н. Цаплин, Д. С. Мкртычев // Медицинский совет. – 2019. – № 16. – С. 72–77.
108. Сокольникова, И. В. Параметры внутрисердечной и центральной гемодинамики в первом, втором, третьем триместрах физиологической беременности / И. В. Сокольникова, В. П. Хохлов // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – Т. 80, № 5. – С. 19–21.
109. Состояние здоровья новорожденных, родившихся от матерей с гипертензивными расстройствами при беременности / Н. В. Харламова [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2017. – Т. 22, № 3. – С. 19–23.
110. Состояние коагуляционного звена системы гемостаза у беременных и родильниц с преэклампсией, родоразрешённых путём кесарева сечения / Т. Е. Курманбаев [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т. 97, № 6. – С. 873–881.
111. Состояние системы гемостаза у беременных с гипертензивными нарушениями / С. В. Кинжалова, Л. А. Пестряева, Р. А. Макаров, С. В. Борисова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2014. – № 1. – С. 70–74.
112. Спонтанная агрегация тромбоцитов при физиологической и осложненной гестозом беременности / Н. В. Яговкина [и др.] // Нижегородский медицинский журнал. – 2006. – № 6. – С. 116–118.
113. Способность плазмы крови к образованию тромбина при физиологически протекающей беременности и после родоразрешения / А. П. Момот [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2015. – № 2. – С. 21–30.
114. Сравнительная характеристика течения беременности и родов у многорожавших на фоне артериальной гипертензии / Г. Ж. Жатканбаева [и др.] // Медицина (Алматы). – 2018. – № 1. – С. 35–38.

115. Тактика ведения пациенток с миомой матки от раннего репродуктивного до постменопаузального возраста / С. Н. Буянова, Н. В. Юдина, С. А. Гукасян, Е. Н. Шеина // РМЖ. Мать и дитя. – 2015. – № 1. – С. 3–5.
116. Таратухин, Е. О. Сердечно-сосудистая смерть с правовой и этико-медицинской точек зрения: проблема терминологии / Е. О. Таратухин, С. С. Нестеров // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 5. – С. 98–101.
117. Течение беременности и свертывающая система крови / А. М. Бабаханова, Р. Б. Юсупбаев, М. Ж. Даулетова, М. У. Яркулова // Роль и значение науки и техники для развития современного общества. – Волгоград, 2018. – С. 102–105.
118. Третьякова, О. С. Сравнительный анализ материнской смертности в Российской Федерации и Республике Крым / О. С. Третьякова, А. С. Гаффарова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. – 2018. – Т. 41, № 3. – С. 419–428.
119. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике : руководство для врачей / А. Д. Макацария [и др.]. – М. : МИА, 2011. – 1056 с.
120. Тромбодинамический метод исследования системы гемостаза у женщин с физиологически протекающей беременностью и осложненной преэклампсией / Б. И. Кузник, Э. Д. Загородняя, С. А. Иозефсон, Н. В. Исакова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67, № 6. – С. 38–44.
121. Тромбопрофилактика у беременных с тромбофилией и тромбозами в анамнезе / А. Д. Макацария [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2013. – Т. 33, № 6. – С. 99–109.
122. Тромбофилия и беременность / М. В. Галайко [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2017. – Т. 10, № 3. – С. 409–422.
123. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности / В. О. Бицадзе [и др.] // Практическая медицина. – 2012. – № 9(65). – С. 24–31.

124. Тромбоцитарные параметры при нормально протекающей беременности и гестозе / В. М. Погорелов [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – Т. 6, № 3. – С. 28–33.
125. Туманова, У. Н. Артериальная гипертензия у беременных как фактор риска мертворождения (обзор литературы) / У. Н. Туманова, А. И. Щеголев // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 8(1). – С. 78–82.
126. Туманян, С. С. Предикторы почечной дисфункции и возможности ее интенсивной коррекции у женщин с преэклампсией и алиментарным ожирением / С. С. Туманян, С. В. Туманян, А. Н. Рымашевский // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – № 1. – С. 42–44.
127. Фадеева, Н. И. Экстрагенитальные заболевания у пациенток, досрочно родоразрешённых по поводу преэклампсии и/или задержки роста плода / Н. И. Фадеева, С. И. Бурякова, А. А. Белинина // Казанский медицинский журнал. – 2014. – № 5. – С. 636–641.
128. Факторы риска гестационного диабета и их использование с целью раннего его выявления / П. В. Попова [и др.] // Проблемы женского здоровья. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 5–11.
129. Факторы риска ишемической болезни сердца среди городского и сельского населения Горной Шории / Е. В. Михалина [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 79–86.
130. Факторы риска преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты / Т. Ю. Марочко, М. Н. Сурина, Д. К. Селезнева, С. Ю. Хапачева // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т. 2, № 3. – С. 42–45.
131. Физиологические функции сосудистого эндотелия / А. Х. Каде [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11(3). – С. 611–617.
132. Физиология и патология гемостаза : учебное пособие / под ред. Н. И. Стуклова. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2016. – 112 с.
133. Филиппов, Е. В. Распространенность и особенности ведения больных артериальной гипертензией с различным риском сердечно-сосудистых

- осложнений (по данным исследования МЕРИДИАН-РО) / Е. В. Филиппов, С. С. Якушин // Медицинский совет. – 2013. – № 9. – 65–69.
134. Характеристика эластических свойств сосудов при артериальной гипертензии различного генеза у беременных женщин / И. А. Панова [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 1–4.
135. Хлипунова, Д. А. Клинико-диагностическое значение маркеров клеточной адгезии фагоцитов в развитии гипертензивных расстройств у беременных : автореф. дис.... к.м.н. : 14.01.01 / Хлипунова Дарья Александровна. – Иваново, 2015. – 24 с.
136. Чулков, В. С. Оценка взаимосвязи генетических и приобретенных факторов с осложнениями беременности у женщин с различными формами артериальной гипертензии / В. С. Чулков, Н. К. Вереина, С. П. Сеницын // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 118, № 3. – С. 76–78.
137. Чулков, В. С. Оценка состояния гемостаза у беременных с различными формами артериальной гипертензии / В. С. Чулков // Уральский медицинский журнал. – 2015. – № 3. – С. 86–91.
138. Чулков, В. С. Факторы сердечно-сосудистого риска, особенности течения и исходов беременности у женщин с преэклампсией и без преэклампсии на фоне хронической артериальной гипертензии / В. С. Чулков // Молодой ученый. – 2015. – № 16. – С. 97–100.
139. Шамелашвили, К. Л. Корреляция показателей системы гемостаза с маркерами перекисного окисления липидов у беременных с преэклампсией / К. Л. Шамелашвили, Т. А. Лоскутова, Н. И. Штеменко // Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Біологія. – 2013. – № 17. – С. 196–201.
140. Шахбазова, Н. А. Исходы беременности при гипертензивных расстройствах, вызванных гестационным процессом / Н. А. Шахбазова // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 2. – С. 20–26.

141. Шевелева, А. С. Физиологические изменения в системе гемостаза во время беременности / А. С. Шевелева // *Материалы V Международной научной конференции (Санкт-Петербург)*. – 2018. – С. 35–40.
142. Шишонок, А. И. Современные аспекты гемостаза / А. И. Шишонок, И. Г. Щербакова, И. В. Гребенникова // *Международный студенческий научный вестник*. – 2015. – № 2–1. – С. 123–126.
143. Юсупова, З. С. Современные представления о преэклампсии-патогенез, диагностика, прогнозирование / З. С. Юсупова, В. А. Новикова, А. С. Оленев // *Практическая медицина*. – 2018. – Т. 16, № 6. – С. 45–51.
144. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension / B. Williams [et al.] // *Blood pressure*. – 2018. – Vol. 27, № 6. – P. 314–340.
145. A correlation between platelet indices and preeclampsia / N. Thalor [et al.] // *Hematology, transfusion and cell therapy*. – 2019. – Vol. 41, № 2. – P. 129–133.
146. Abbassy, H. A. Polymorphisms of plasminogen activator iInhibitor-1 4G/5G, coagulation factor XIII Val34 Leu and angiotensin converting enzyme I/D impact on recurrent implantation failure / H. A. Abbassy, F. G. Ahmed, A. H. Abdelrahman // *Hematology & Transfusion International Journal*. – 2018. – № 6(1). – P. 5–9.
147. Abduvaliyevna, H. G. The state of hemostasis in patients with premature abruptio of normally situated placenta in women with thrombophilia / H. G. Abduvaliyevna // *European science review*. – 2015. – № 9(10). – P. 98–101.
148. Acquired activated protein C resistance, thrombophilia and adverse pregnancy outcomes: a study performed in an Irish cohort of pregnant women / S. Sedano-Balbás [et al.] // *J. Pregnancy*. – 2011. – № 2011. – P. 2328–2340.
149. Activating transcription factor 3 is reduced in preeclamptic placentas and negatively regulates sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1), soluble endoglin, and proinflammatory cytokines in placenta / T. J. Kaitu'u-Lino [et al.] // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 70, № 5. – P. 1014–1024.

150. Aharon, A. Placenta-derived microparticles / A. Aharon, B. Brenner // *Thrombosis Research*. – 2013. – Vol. 131. – P. S22–S24.
151. Akhila, N. R. Study of mean platelet volume in gestational hypertension and normal pregnancy / N. R. Akhila, L. Jayalakshmi, K. Devi // *Int. J. Biomed. Res.* – 2015. – Vol. 6, № 6. – P. 366–369.
152. Akinlaja, O. Hematological changes in pregnancy - The preparation for intrapartum blood loss / O. Akinlaja // *Obstet. Gynecol. Int. J.* – 2016. – Vol. 4, № 3. – P. 00109.
153. Alterations in complement and coagulation pathways of human placentae subjected to in vitro fertilization and embryo transfer in the first trimester / L. Zhao [et al.] // *Medicine*. – 2019. – T. 98, № 44. – e17031.
154. Alterations in fibrin formation and fibrinolysis in early onset-preeclampsia: association with disease severity / G. Haire [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2019. – Vol. 241. – P. 19–23.
155. Amiral, J. A new assay for Global Fibrinolysis Capacity (GFC): investigating a critical system regulating hemostasis and thrombosis and other extravascular functions / J. Amiral, M. Laroche, J. Seghatchian // *Transfusion and Apheresis Science*. – 2018. – Vol. 57, № 1. – P. 118–126.
156. Ankumah, N. A. E. Chronic hypertension in pregnancy: diagnosis, management, and outcomes / N. A. E. Ankumah, B. M. Sibai // *Clin Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 60, № 1. – P. 206–214.
157. Association between hypertensive disorders of pregnancy and later risk of cardiomyopathy / I. Behrens [et al.] // *Jama*. – 2016. – Vol. 315, № 10. – P. 1026–1033.
158. Association of Deficiency of Coagulation Factors (Prs, Prc, ATIII) and FVL Positivity with Preeclampsia and/or Eclampsia in Pregnant Women / M. A. Dehkordi [et al.] // *Int. J. Hematol. Oncol. Stem. Cell. Res.* – 2014. – Vol. 1, № 8(4). – P. 5–11.

159. Association of imbalanced sex hormone production with excessive procoagulation factor SerpinF2 in preeclampsia / X. Shao [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2019. – Vol. 37, № 1. – P. 197–205.
160. Babker, A. M. Hematological Changes During All trimesters in Normal Pregnancy / A. M. Babker, E. O. Di Elnaim // *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. – 2020. – Vol. 10, № 2. – P. 1–4.
161. Benedict, N. Antithrombin III activity in healthy pregnant women seen at the University of Benin Teaching Hospital, Benin City / N. Benedict, E. Innocent // *Highland Medical Research Journal*. – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 29–32.
162. Blood Coagulation Indices in Twin Pregnancy Complicated with Preeclampsia / Z. Liu [et al.] // *J Coll Physicians Surg Pak*. – 2020. – Vol. 30, № 3. – P. 276–281.
163. Blood coagulation parameters and platelet indices : changes in normal and preeclamptic pregnancies and predictive values for preeclampsia / L. Han [et al.] // *PloS one*. – 2014. – Vol. 9, № 12. –e114488.
164. Body mass index and the risk of hypertensive disorders of pregnancy : the great obstetrical syndromes (GOS) study / C. Gasse [et al.] // *J. Matern.-Fetal Neonatal Med*. – 2019. – Vol. 32, № 7. – P. 1063–1068.
165. Boeldt, D. S. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia / D. S. Boeldt, I. M. Bird // *J. Endocrinol*. – 2017. – Vol. 232, № 1. – R27.
166. Bolte, A. C. Thromboelastography (TEG®) and rotational thromboelastometry (ROTEM®) in pregnancy : a systematic review / A. C. Bolte, F. J. Hermans, L.E. Van Rheenen-Flach // *Pregnancy Hypertension : An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. – 2015. – Vol. 5, № 1. – P. 114–115.
167. Bongaarts, J. WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group, and United Nations Population Division Trends in Maternal Mortality: 1990 to 2015 Geneva: World Health Organization, 2015 / J. Bongaarts // *Population and Development Review*. – 2016. – Vol. 42. – № 4. – P. 726.

168. Boothman, L. Platelets in pregnancy : their role and function in disease / L. Boothman // *British Journal of Midwifery*. – 2016. – Vol. 24, № 8. – P. 550–555.
169. Bounds, K. R. Four pathways involving innate immunity in the pathogenesis of preeclampsia / K. R. Bounds, M. K. Newell-Rogers, B. M. Mitchell // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2015. – Vol. 2. – P. 20.
170. Camire, R. M. Rethinking events in the haemostatic process : role of factor V and TFPI / R. M. Camire // *Haemophilia*. – 2016. – Vol. 22. – P. 3–8.
171. Can platelet count and platelet indices predict the risk and the prognosis of preeclampsia? / K. Dogan [et al.] // *Hypertension in pregnancy*. – 2015. – Vol. 34, № 4. – P. 434–442.
172. Changes in coagulation and hemodynamics during pregnancy : a prospective longitudinal study of 58 cases / C. Hui [et al.] // *Archives of gynecology and obstetrics*. – 2012. – Vol. 285, № 5. – P. 1231–1236.
173. Changes in fibrin D-dimer, fibrinogen, and protein S during pregnancy / A. T. Hansen, B. Andreasen, J. Salvig, A. Hvas // *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. – 2011. – Vol. 71, № 2. – P. 173–176.
174. Changes of platelet parameters in early severe preeclampsia / Z. M. Wang [et al.] // *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. – 2017. – Vol. 44, № 2. – P. 259–263.
175. Characteristics of Thromboelastography in Patients with Advanced Pregnancy Complicated with Severe Preeclampsia / J. Jia [et al.] // *Journal of China Medical University*. – 2016. – Vol. 45, № 12. – P. 1105–1109.
176. Characterization of antithrombin levels in pregnancy / A. James, E. Rhee, B. Thames, C. Philipp // *Thrombosis research*. – 2014. – Vol. 134, № 3. – P. 648–651.
177. Characterization of five marker levels of the hemostatic system and endothelial status in normotensive pregnancy and pre-eclampsia / M. Hayashi [et al.] // *European journal of haematology*. – 2002. – Vol. 69, № 5-6. – P. 297–302.
178. Chen, Y. Potential value of coagulation parameters for suggesting preeclampsia during the third trimester of pregnancy / Y. Chen, L. Lin // *The American journal of the medical sciences*. – 2017. – Vol. 354, № 1. – P. 39–43.

179. Chowdary, P. Inhibition of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) as a treatment for haemophilia : rationale with focus on concizumab / P. Chowdary // *Drugs*. – 2018. – Vol. 78, № 9. – P. 881–890.
180. Coagulation and fibrinolytic system protein profiles in women with normal pregnancies and pregnancies complicated by hypertension / S. A. Hale [et al.] // *Pregnancy Hypertension : an International Journal of Women's Cardiovascular Health*. – 2012. – Vol. 2, № 2. – P. 152–157.
181. Coagulation assessment by rotation thrombelastometry in normal pregnancy / C. Huissoud [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2009. – Vol. 101, № 4. – P. 755–761.
182. Coagulation assessment in normal pregnancy : thrombelastography with citrated non activated samples / G. Della Rocca [et al.] // *Minerva Anestesiol.* – 2012. – Vol. 78, № 12. – P. 1357–1364.
183. Complex Changes in von Willebrand Factor-Associated Parameters Are Acquired during Uncomplicated Pregnancy / D. N. Drury-Stewart [et al.] // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9, № 11. – e112935.
184. Control of soluble fms-like tyrosine-1 (sFlt-1) production response to placental ischemia/hypoxia : role of tumor necrosis factor- α / S. R. Murphy [et al.] // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2013. – Vol. 304, № 2. – R130–R135.
185. Cornelius, D. C. Preeclampsia : from inflammation to immunoregulation / D.C. Cornelius // *Clinical Medicine Insights: Blood Disorders*. – 2018. – Vol. 11. – P. 1–6.
186. Costantine, M. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy / M. Costantine // *Frontiers in pharmacology*. – 2014. – Vol. 5. – P. 65.
187. Current and emerging pharmacotherapy for emergency management of preeclampsia / A. G. Cox [et al.] // *Expert Opin Pharmacother.* – 2019. – Vol. 20, № 6. – P. 701–712.
188. Dadelszen, P. Classification of the hypertensive disorders of pregnancy / P. Dadelszen, D. A. Campos, W. Barivalala // *The FIGO Textbook of Pregnancy*

- Hypertension: an Evidence-Based Guide to Monitoring, Prevention and Management. – London : Global Library of Women’s Medicine, 2016. – P. 33–61.
189. D-dimer in preeclampsia : systematic review and meta-analysis / M. D. B. Pinheiro [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2012. – Vol. 414. – P. 166–170.
190. Detecting coagulability status by thromboelastography in women with the history of preeclampsia and inherited thrombophilia / M. Bulbul [et al.] // *Clin Exp Obstet Gynecol*. – 2015. – Vol. 42, № 4. – P. 462–468.
191. Disseminated intravascular coagulation in the HELLP syndrome : how much do we really know? / K. Haram, J. Mortensen, S. Mastrolia, F. Erez // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2017. – Vol. 30, № 7. – P. 779–788.
192. Effects of obesity, physical activity, and cardiorespiratory fitness on blood pressure, inflammation, and insulin resistance in the National Health and Nutrition Survey 1999–2002 / C. Y. Lin [et al.] // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. – 2010. – № 20. – P. 713–719.
193. Elevated fibrinogen, von Willebrand factor, and factor VIII confer resistance to dilutional coagulopathy and activated protein C in normal pregnant women / K. A. Tanaka [et al.] // *British journal of anaesthesia*. – 2019. – Vol. 122, № 6. – P. 751–759.
194. Elevated plasma TFPI activity causes attenuated TF-dependent thrombin generation in early onset preeclampsia / K. Egan [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2017. – Vol. 117, № 8. – P. 1549–1557.
195. El-Sayed, A. A. F. Preeclampsia : a review of the pathogenesis and possible management strategies based on its pathophysiological derangements / A. A. F. El-Sayed // *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2017. – Vol. 56, № 5. – P. 593–598.
196. Endothelial dysfunction and preeclampsia : role of oxidative stress / C. Lissette, C. Prada, C. Riano-Medina, M. Lopez // *Frontiers in physiology*. – 2014. – Vol. 5. – P. 372.

197. Endothelial dysfunction in human essential hypertension / I. Mordi, N. Mordi, C. Dellella, N. Tzemos // *Journal of Hypertension*. – 2016. – Vol. 34, № 8. – P. 1464–1472.
198. Endothelial-driven increase in plasma thrombin generation characterising a new hypercoagulable phenotype in acute heart failure / B. Popovic [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2019. – Vol. 274. – P. 195–201.
199. Erez, O. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: insights in pathophysiology, diagnosis and management / O. Erez, S. A. Mastrolia, J. Thachil // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2015. – Vol. 213, № 4. – P. 452–463.
200. Essential Guide to Blood Coagulation. Second Edition. / In J. P. Antovic, M. Blomback (eds.). – Chichester : Wiley Blackwell, 2013. – 202 p.
201. Establishing reference intervals for D-dimer to trimesters / S. Ercan, S. Ozkan, N. Yucel, A. Orcun // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2015. – Vol. 28, № 8. – P. 983–987.
202. Establishment of reference intervals for complete blood count parameters during normal pregnancy in Beijing / A. Li, S. Yang, J. Zhang, R. Qiao // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 2017. – Vol. 31, № 6. – e22150.
203. Evaluation of Lp-PLA2 mass, vitronectin and PAI-1 activity levels in patients with preeclampsia / O. B. Ekmekci [et al.] // *Archives of gynecology and obstetrics*. – 2015. – Vol. 292, № 1. – P. 53–58.
204. Ezihe-Ejiofor, J. A. Anticlotting mechanisms 1 : physiology and pathology / J. A. Ezihe-Ejiofor, N. Hutchinson // *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. – 2013. – Vol. 13, № 3. – P. 87–92.
205. Fibrinogen levels among pregnant women of African descent in Sokoto north western Nigeria / A. Okwesili [et al.] // *Front Biomed Sci*. – 2016. – Vol. 1, – № 2. – P. 7–11.
206. First Korean case of factor V Leiden mutation in pregnant woman with a history of recurrent pregnancy loss / S. H. Han [et al.] // *Journal of Genetic Medicine*. – 2019. – Vol. 16, № 1. – P. 23–26.

207. First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of pre-eclampsia / A. O. Odibo [et al.] // *Placenta*. – 2011. – Vol. 32, № 8. – P. 598–602.
208. Free protein s reference ranges in gravidas without hereditary and acquired thrombophilia / A. Basaran [et al.] // *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. – 2015. – Vol. 31, № 2. – P. 286–291.
209. Frolich, M. A. Thrombopoietin in normal pregnancy and preeclampsia / M. A. Frolich, S. Datta, S. B. Corn // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 1998. – Vol. 179, № 1. – P. 100–104.
210. George, E. M. Endothelin : key mediator of hypertension in preeclampsia / E. M. George, J. P. Granger // *Am. J. Hypertens*. – 2011. – Vol. 24, № 29. – P. 964–969.
211. Godo, S. Endothelial functions / S. Godo, H. Shimokawa // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2017. – Vol. 37, № 9. – e108–e114.
212. Gong, J. M. Reference Intervals of Routine Coagulation Assays During the Pregnancy and Puerperium Period / J. M. Gong, Y. Shen, Y. X. He // *J Clin Lab Anal*. – 2016. – Vol. 30, № 6. – P. 912–917.
213. Goulopoulou, S. Molecular mechanisms of maternal vascular dysfunction in preeclampsia / S. Goulopoulou, S. T. Davidge // *Trends in molecular medicine*. – 2015. – Vol. 21, № 2. – P. 88–97.
214. Grand, B. E. Maternal issues in thrombosis and thrombophilia / B. E. Grand, L. S. Voto // *Textbook of Perinatal Medicine* / ed. A. Kurjak, F. A. Chervenak. – 3–rd ed. – New Delhi, London, Philadelphia, Panama : Jaypee Brothers Medical Publishers, 2015. – P. 1738–1743.
215. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function / P. Harrison [et al.] // *British journal of haematology*. – 2011. – Vol. 155, № 1. – P. 30–44.
216. Hartadi, M. H. Correlation between Serum Malondialdehyde and sVCAM-1 in Pediatric Thalassemic Patients with Hypercoagulation / M. H. Hartadi, L. Reniarti, H. M. Nataprawira // *Open Journal of Pediatrics*. – 2017. – Vol. 7, № 3. – P. 109–117.

217. Hemostasis and Thrombosis: Practical Guidelines in Clinical Management / In H. I. Saba, H. R. Roberts (eds.). – Chichester : Wiley Blackwell, 2014. – 328 p.
218. High-mobility group box 1 from hypoxic trophoblasts promotes endothelial microparticle production and thrombophilia in preeclampsia / Y. Hu [et al.] // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2018. – Vol. 38, № 6. – P. 1381–1391.
219. Hill, J. A. Muscle fundamental biology and mechanisms of disease / J. A. Hill, E. N. Olson. – Academic Press is an imprint of Elsevier, 2012. – P. 1329–1337.
220. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy American College of Obstetricians and Gynecologists [et al.] // Obstetrics and gynecology. – 2013. – Vol. 122, № 5. – P. 1122–1131.
221. Hypoxic trophoblast-derived sFlt-1 may contribute to endothelial dysfunction: implication for the mechanism of trophoblast-endothelial dysfunction in preeclampsia / Q. Zhou, F. Y. Qiao, C. Zhao, H. Y. Liu // Cell Biol. Int. – 2011. – Vol. 35. – P. 61–66.
222. Imoru, M. Altered Haemostatic Values During Pregnancy in North–West Nigeria: Do Maternal Age and Parity Play Any Role / M. Imoru, F. I. Buseri // J Hematol Thrombo Dis. – 2015. – Vol. 3, № 188. – P. 1–4.
223. Impact of antihypertensive treatment on maternal and perinatal outcomes in pregnancy complicated by chronic hypertension : a systematic review and meta-analysis / L. M. Webster [et al.] // J. Am. Heart Assoc. – 2017. – Vol. 6, № 5. – e005526.
224. Increased MPV is not a significant predictor for preeclampsia during pregnancy / S. Altınbas [et al.] // Journal of clinical laboratory analysis. – 2012. – Vol. 26, № 5. – P. 403–406.
225. Increased β -thromboglobulin in essential hypertension : interactions between arterial plasma adrenaline, platelet function and blood lipids / S. E. Kjeldsen [et al.] // Acta Medica Scandinavica. – 1983. – Vol. 213, № 5. – P. 369–373.

226. Islam, M. S. Hypertension: from basic research to clinical practice. Volume 2 (Advances in Internal Medicine): Springer, 1st ed. – 2017. – 631 p.
227. James, T. R. Are published standards for haematological indices in pregnancy applicable across populations: an evaluation in healthy pregnant Jamaican women / T. R. James, H. L. Reid, A. M. Mullings // BMC pregnancy and childbirth. – 2008. – Vol. 8, № 1. – P. 1–4.
228. Jim, B. Preeclampsia : pathogenesis, prevention, and long-term complications / B. Jim, S. A. Karumanchi // Semin Nephrol. –2017. – Vol. 37, № 4. – P. 386–397.
229. Johnson, J. Thrombopoietin in pre-eclampsia and HELLP syndrome / J. Johnson, D. Kniss, P. Samuels // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2001. – Vol. 185, № 6. – S83.
230. Jusuf, R. M. Spontaneous platelet aggregation in third trimester pregnancy at adam malik hospital, medan / R. M. Jusuf, H. P. Pasaribu, H. Hariman // Indonesian journal of clinical pathology and medical laboratory. – 2019. – Vol. 25, № 1. – P. 42–46.
231. Kalafat, E. Cardiovascular origins of preeclampsia / E. Kalafat, B. Thilaganathan // Curr Opin Obstet Gynecol. – 2017. – Vol. 29, № 6. – P. 383–389.
232. Karateke, A. Relation of platelet distribution width (PDW) and platelet crit (PCT) to preeclampsia / A. Karateke, R. K. Kurt, A. Baloglu // Ginekologia Polska. – 2015. – Vol. 86, № 5. – P. 372–375.
233. Taylor, R. N. Platelets, coagulation, and the liver. 4th Edition / R. N. Taylor [et al.] // Chesley's hypertensive disorders in pregnancy. – Academic Press, 2015. – P. 379–396.
234. Kingdom, J. C. P. Is heparin a placental anticoagulant in high-risk pregnancies? / J. C. P. Kingdom, S. Drewlo // The Journal of the American Society of Hematology. – 2011. – Vol. 118, № 18. – C. 4780–4788.
235. Koltan, S. O. The relation of mean platelet volume and platelet distribution width levels with the severity of preeclampsia / S. O. Koltan, B. A. Ulkumen, H. G. Pala // Perinatal Journal. – 2016. – Vol. 24, № 3. – P. 162–165.

236. Kwaan, H. Fibrinolysis : biochemistry, clinical aspects, and therapeutic potential / H. Kwaan, T. Lisman, R. L. Medcalf // *Seminars in thrombosis and hemostasis*. – 2017. – Vol. 43, № 2. – P. 113–114.
237. Lam, M. T. C. Intensive Care Unit issues in eclampsia and HELLP syndrome / M. T. C. Lam, E. Dierking // *International journal of critical illness and injury science*. – 2017. – Vol. 7, № 3. – P. 136–141.
238. Leeman, L. Hypertensive disorders of pregnancy / L. Leeman, L. T. Dresang, P. Fontaine // *Am Fam Physician*. – 2016. – Vol. 93, № 2. – P. 121–127.
239. Lifestyle in progression from hypertensive disorders of pregnancy to chronic hypertension in Nurses' Health Study II: observational cohort study / S. Timpka [et al.] // *BMJ*. – 2017. – Vol. 358. – j3024.
240. Longitudinal evaluation of markers of hemostasis in pregnancy / L. Hammerova, J. Chabada, J. Drobny, A. Batorova // *Bratislavské Lekárske Listy*. – 2014. – Vol. 115, № 3. – P. 140–144.
241. Machlus, K. R. Interpreting the developmental dance of the megakaryocyte: a review of the cellular and molecular processes mediating platelet formation / K. R. Machlus, J. N. Thon, Jr J. E. Italiano // *British journal of haematology*. – 2014. – Vol. 165, № 2. – P. 227–236.
242. Major, H. Platelet activation in preeclampsia: myth or fact / H. Major, R. Campbell, A. Weyrich // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. – 2015. – Vol. 212, № 1. – S318.
243. Markers of endothelial activation in preeclampsia / M. Prochazka [et al.] // *Clin Lab*. – 2015. – Vol. 61, № 1–2. – P. 39–46.
244. McDonald, E. A. The pro-inflammatory role of adiponectin at the maternal–fetal interface / E. A. McDonald, M. W. Wolfe // *Am. J. Reprod. Immunol*. – 2011. – Vol. 66. – P. 128–136.
245. Mean platelet volume values in preeclampsia : a systematic review and meta-analysis / I. Bellos [et al.] // *Pregnancy hypertension*. – 2018. – Vol. 13. – P. 174–180.

246. Miehle, K. Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia / K. Miehle, S. Holger, M. Fasshauer // *Clin Endocrinol.* – 2012. – Vol. 76, № 1. – P. 2–11.
247. Milosevic, D. Relationship between hematological parameters and glycemic control in type 2 diabetes mellitus patients / D. Milosevic, V. L. Panin // *Journal of Medical Biochemistry.* – 2019. – Vol. 38, № 2. – P. 164–171.
248. Mincheva-Nilsson L. Placenta-derived exosomes and syncytiotrophoblast microparticles and their role in human reproduction : immune modulation for pregnancy success / L. Mincheva-Nilsson, V. Baranov // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2014. – Vol. 72, № 5. – P. 440–457.
249. Misra, V. K. The Influence of Overweight and Obesity on Longitudinal Trends in Maternal Serum Leptin Levels During Pregnancy / V. K. Misra, S. Trudeau // *Obesity.* – 2011. – Vol. 192. – P. 416–421.
250. Mohamed, A. O. Physiological changes in some hematological and coagulation profile among Sudanese healthy pregnant women / A. O. Mohamed, K. M. Hamza, A. M. Babker // *Int. J. Med. Sci. Public. Health.* – 2016. – Vol. 5, № 3. – P. 525–528.
251. Moiz, B. A. Review of hemostasis in normal pregnancy and puerperium / B. A. Moiz // *National Journal of Health Sciences.* – 2017. – Vol. 2, № 3. – P. 123–127.
252. Morphological changes of placental syncytium and their implications for the pathogenesis of preeclampsia / C. S. Roland [et al.] // *Cellular and molecular life sciences.* – 2016. – Vol. 73, № 2. – P. 365–376.
253. Myatt, L. Preeclampsia : syndrome or disease? / L. Myatt, J. M. Roberts // *Curr Hypertens Rep.* – 2015. – Vol. 17, № 11. – P. 83.
254. Obesity and preeclampsia : common pathophysiological mechanisms / P. Lopez-Jaramillo [et al.] // *Frontiers in Physiology.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1838.
255. Omorogiuwa, A. Assessment of platelet profile of healthy volunteers in the trimesters of pregnancy in Benin City, Nigeria / A. Omorogiuwa, H. A. Aigborhuan // *Journal of Applied Sciences and Environmental Management.* – 2016. – Vol. 20, № 4. – P. 1075–1078.

256. Origin and levels of circulating microparticles in normal pregnancy : a longitudinal observation in healthy women / C. M. Radu [et al.] // *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. – 2015. – Vol. 75, № 6. – P. 487–495.
257. Osman, O. M. Inherited Thrombophilia and Early Recurrent Pregnancy Loss among Egyptian Women / O. M. Osman, N. N. Abulata // *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2015. – № 5. – P. 251–258.
258. Oxidative stress in pregnancy complicated by preeclampsia / S. San Juan-Reyes, L. M. Gomez-Olivan, H. Slas-Flores, O. Dublan-Garcia // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2020. – Vol. 681. – P. 108255.
259. Panteleev, M. A. Hemostasis and thrombosis beyond biochemistry : roles of geometry, flow and diffusion / M. A. Panteleev, N. M. Dashkevich, F. I. Ataullakhanov // *Thrombosis Research*. – 2015. – Vol. 136, № 4. – P. 699–711.
260. Pauli, J. M. Preeclampsia : short-term and long-term implications / J. M. Pauli, J. T. Repke // *Obstetrics and Gynecology Clinics*. – 2015. – Vol. 42, № 2. – P. 299–313.
261. Peer, P. Pre-eclampsia and the anaesthetist / P. Peer, K. Bhatia // *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. – 2016. – Vol. 17, № 7. – P. 331–336.
262. Petraglia, F. The changing prevalence of infertility / F. Petraglia, G. I. Serour, C. Chapron // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2013. – Vol. 123. – P. S4–S8.
263. Physiological changes in hematological parameters during pregnancy / S. Chandra [et al.] // *Indian journal of hematology and blood transfusion*. – 2012. – Vol. 28, № 3. – P. 144–146.
264. Physiological changes in pregnancy / P. Soma-Pillay [et al.] // *Cardiovascular journal of Africa*. – 2016. – Vol. 27, № 2. – P. 89–94.
265. Plasma D-dimer levels in preeclampsia / V. Manolov, B. Marinov, A. Maseva, V. Vasilev // *Akusherstvo i ginekologiya*. – 2014. – Vol. 53, № 2. – P. 15–18.

266. Platelet aggregation in healthy women during normal pregnancy-a longitudinal study / L. R. F. Blomqvist, A. M. Strandell, F. Baghaei, M. S. E. Hellgren // *Platelets*. – 2019. – Vol. 30, № 4. – P. 438–444.
267. Platelet count and platelet indices in women with preeclampsia / M. A. AlSheeha [et al.] // *Vascular health and risk management*. – 2016. – Vol. 12. – P. 477–488.
268. Platelet distribution width : a simple, practical and specific marker of activation of coagulation / E. Vagdatli, E. Gounari, E. Lazaridou, E. Katsibourlia // *Hippokratia*. – 2010. – Vol. 14, № 1. – P. 28–32.
269. Platelet function in preeclampsia – a systematic review and meta-analysis / C. Jakobsen, B. J. Larsen, J. Fuglsang, A. Hvas // *Platelets*. – 2019. – Vol. 30, № 5. – P. 549–562.
270. Platelet-and erythrocyte-derived microparticles trigger thrombin generation via factor XIIa / P. E. Van Der Meijden [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 2012. – Vol. 10, № 7. – P. 1355–1362.
271. Possomato-Vieira, J. S. Mechanisms of endothelial dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia / J. S. Possomato-Vieira, R. A. Khalil // *Advances in Pharmacology*. – 2016. – Vol. 77. – P. 361–431.
272. Predictive value of platelet indices in development of preeclampsia / S. Dadhich [et al.] // *J SAFOG*. – 2012. – Vol. 4, № 1. – P. 17–21.
273. Predictivity of mean platelet volume in severe preeclamptic women / S. Ozdemirci [et al.] // *Hypertension in pregnancy*. – 2016. – Vol. 35, № 4. – P. 474–482.
274. Preeclampsia : updates in pathogenesis, definitions, and guidelines / E. Phipps, D. Prasanna, W. Brima, B. Jim // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2016. – Vol. 11, № 6. – P. 1102–1113.
275. Preeclampsia and extracellular vesicles / S. I. Gilani, T. L. Weissgerber, V. D. Garovic, M. Jayachandran // *Current hypertension reports*. – 2016. – Vol. 18, № 9. – P. 68.

276. Preeclampsia and future cardiovascular health : a systematic review and meta-analysis / P. Wu [et al.] // *Circulation : Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2017. – Vol. 10, № 2. – e003497.
277. Preeclampsia and vascular function : a window to future cardiovascular disease risk / D. Enkhmaa [et al.] // *J. Womens Health*. – 2016. – Vol. 25, № 3. – C. 284–291.
278. Preeclampsia : are platelet count and indices useful for its prognostic? / L. G. Freitas [et al.] // *Hematology*. – 2013. – Vol. 18, № 6. – P. 360–364.
279. Preeclampsia : the role of persistent endothelial cells in uteroplacental arteries / I. Brosens [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2019. – Vol. 221, № 3. – P. 219–226.
280. Pregnancy and chronic kidney disease : a challenge in all CKD stages / G. B. Piccoli [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 5, № 5. – P. 844–855.
281. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review / I. F. Nevis [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – Vol. 6, № 11. – P. 2587–2598.
282. Protease inhibitors from marine actinobacteria as a potential source for antimalarial compound / L. Karthik [et al.] // *PloS one*. – 2014. – Vol. 9, № 3. – e90972.
283. Protease-activated-receptor 1 polymorphisms correlate with risk for unexplained recurrent pregnancy loss : a pilot study querying an association beyond coagulation / S. Grisar-Granovsky [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2015. – Vol. 185. – P. 13–18.
284. Protein Z in patients with pregnancy complications / F. Bretelle [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2005. – Vol. 193, № 5. – P. 1698–1702.
285. Protein Z, protein S levels are lower in patients with thrombophilia and subsequent pregnancy complications / M. J. Paidas [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2005. – Vol. 3, № 3. – P. 497–501.

286. Pughikumo, O. C. Platelet indices in pregnant women in Port Harcourt, Nigeria / O. C. Pughikumo, D. T. Pughikumo, C. Iyalla // *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. – 2015. – Vol. 14, № 3. – P. 28–31.
287. Racial/ethnic disparities in pregnancy-related deaths – United States, 2007–2016 / E. E. Petersen [et al.] // *Morbidity and Mortality Weekly Report*. – 2019. – Vol. 68, № 35. – P. 762–765.
288. Risk factors for pregnancy-associated stroke in women with preeclampsia / E. C. Miller [et al.] // *Stroke*. – 2017. – Vol. 48, № 7. – C. 1752–1759.
289. Risk of post-pregnancy hypertension in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy : nationwide cohort study / I. Behrens [et al.] // *BMJ*. – 2017. – Vol. 358. – j3078.
290. Role of protein S and tissue factor pathway inhibitor in the development of activated protein C resistance early in pregnancy in women with a history of preeclampsia / S. N. Tchaikovski [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2011. – Vol. 106, № 11. – P. 914–921.
291. Role of thromboelastography versus coagulation screen as a safety predictor in pre-eclampsia/eclampsia patients undergoing lower-segment caesarean section in regional anaesthesia / A. Ahmad [et al.] // *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. – 2016. – Vol. 66, № 1. – P. 340–346.
292. Rooplata, P. Hypercoagulable Thrombophilic Defect and Hyperhomocysteinemia with Recurrent Pregnancy Loss / P. Rooplata, N. Prasad // *Journal of Medical Sciences*. – 2016. – Vol. 2. – P. 50–52.
293. Sachdeva, M. *Obstetric and Gynecologic Nephrology* / M. Sachdeva, I. Miller. – Springer International Publishing, 291 p.
294. Schwartz, D. A. Hypertensive mothers, obstetric hemorrhage and infections: biomedical aspects of maternal death among indigenous women in Mexico and Central America / D. A. Schwartz // *Maternal death and pregnancy-related morbidity among indigenous women of Mexico and Central America : an anthropological, epidemiological and biomedical approach* / ed. D. A. Schwartz. – New-York : Springer, 2018. – P. 35–50.

295. Sergi, C. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss : a meta-analysis and systematic review of the causal association / C. Sergi, T. A. Jishi, M. Walker // Archives of gynecology and obstetrics. – 2015. – Vol. 291, № 3. – P. 671–679.
296. Severe preeclampsia : are hemostatic and inflammatory parameters associated? / M. B. Pinheiro [et al.] // Clinica chimica acta. – 2014. – Vol. 427. – P. 65–70.
297. Shah, D. A. Bioactive factors in uteroplacental and systemic circulation link placental ischemia to generalized vascular dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia / D. A. Shah, R. A. Khalil // Biochemical pharmacology. – 2015. – Vol. 95, № 4. – P. 211–226.
298. Shamshirsaz, A. A. Preeclampsia, hypoxia, thrombosis, and inflammation / A. A. Shamshirsaz, M. Paidas, G. Krikun // Journal of pregnancy. – 2012. – Vol. 2012. – P. 374047.
299. Significance of the platelet distribution width as a severity marker for the development of preeclampsia / S. W. Yang [et al.] // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2014. – Vol. 175. – P. 107–111.
300. Singh, A. Role of platelet distribution width (PDW) and plateletcrit in the assessment of nonthrombocytopenic preeclampsia and eclampsia / A. Singh, R. Varma // The Journal of Obstetrics and Gynecology of India. – 2018. – Vol. 68, № 4. – P. 289–293.
301. Sucker, C. The cell-based coagulation model / C. Sucker, R. B. Zotz // Perioperative hemostasis. – Berlin, Heidelberg : Springer, 2015. – P. 3–11.
302. Swanepoel, A. C. Ultrastructural analysis of platelets during three phases of pregnancy: a qualitative and quantitative investigation / A. C. Swanepoel, E. Pretorius // Hematology. – 2015. – Vol. 20, № 1. – P. 39–47.
303. Swystun, L. L. The role of leukocytes in thrombosis / L. L. Swystun, P. C. Liaw // Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 2016. – Vol. 128, № 6. – P. 753–762.
304. Szecsi, P. B. Haemostatic reference intervals in pregnancy / P. B. Szecsi // Thromb Haemost. – 2010. – Vol. 103, № 4. – P. 718–727.

305. Talbot, L. Physiology of pregnancy / L. Talbot, K. Maclennan // *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. – 2016. – Vol. 17, № 7. – P. 341–345.
306. Tamargo, J. Pharmacotherapy for hypertension in pregnant patients: special considerations / J. Tamargo, R. Caballero, E. Delpon // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2019. – Vol. 20, № 8. – P. 963–982.
307. Tannetta, D. Placental disease and the maternal syndrome of preeclampsia : missing links? / D. Tannetta, I. Sargent // *Curr Hypertens Rep*. – 2013. – Vol. 15, № 6. – P. 590–599.
308. The diagnostic efficacy of thrombelastography (TEG) in patients with preeclampsia and its association with blood coagulation / H. Lidan [et al.] // *Open Life Sciences*. – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. 335–341.
309. The global strategy for women's, children's and adolescents' health (2016-2030). – *Every Woman Every Child*, 2015. – 105 p. URL: <https://www.who.int/life-course/partners/global-strategy/globalstrategyreport2016-2030-lowres.pdf>.
310. The levels of five markers of hemostasis and endothelial status at different stages of normotensive pregnancy / M. Hayashi [et al.] // *Acta obstetrician et gynecologica Scandinavica*. – 2002. – Vol. 81, № 3. – P. 208–213.
311. The Obstetric Hematology Manual. Preface to the Second Edition / In S. Pavord, B. Hunt (eds.). – Cambridge: Cambridge University Press. – 2018. – 356 p.
312. The role of tissue factor in normal pregnancy and in the development of preeclampsia : a review / J. Prochazkova, L. Slavik, J. Ulehlova, M. Prochazka // *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. – 2015. – Vol. 159, № 2. – P. 192–196.
313. The significance of platelet count, mean platelet volume and platelet width distribution in preeclampsia / E. A. Alkholy, E. A. Farag, A. M. Behery, M. M. Ibrahim // *AAMJ*. – 2013. – Vol. 11, № 1. – P. 200–213.
314. The use of D-dimer with new cutoff can be useful in diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy / M. Kovac [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2010. – Vol. 148, № 1. – P. 27–30.

315. Therapeutics targeting the fibrinolytic system / H. Lin [et al.] // *Experimental & Molecular Medicine*. – 2020. – Vol. 52, № 3. – P. 367–379.
316. Thromboelastographic analysis of haemostasis in preeclamptic and normotensive pregnant women / E. K. I. Murray [et al.] // *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. – 2018. – Vol. 29, №. 6. – P. 567–572.
317. Thrombophilia and pregnancy complications / L. Simcox, L. Ormesher, C. Tower, I. Greer // *International journal of molecular sciences*. – 2015. – Vol. 16, № 12. – P. 28418–28428.
318. Thrombophilic mutations and polymorphisms, alone or in combination, and recurrent spontaneous abortion / F. L. Lino [et al.] // *Clin Appl Thromb Hemost*. – 2015. – Vol. 21, № 4. – P. 365–372.
319. Thrombosis prediction based on reference ranges of coagulation-related markers in different stages of pregnancy / A. Sekiya [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2017. – Vol. 23, № 7. – P. 844–850.
320. Trimester pattern of change and reference ranges of hematological profile among Sudanese women with normal pregnancy / D. A. Rayis [et al.] // *Clinics and practice*. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 888.
321. Trimester-specific coagulation and anticoagulation reference intervals for healthy pregnancy / C. Cui [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2017. – Vol. 156. – P. 82–86.
322. Troponin I and D-Dimer levels in preeclampsia and eclampsia : prospective study / M. Bozkurt [et al.] // *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. – 2015. – Vol. 42, № 1. – P. 26–31.
323. Udenze, I. C. Early pregnancy plasminogen activator inhibitor-1 levels in Nigerian women and its relationship with preeclampsia / I. C. Udenze, A. P. Arikawe, C. C. Makwe // *Nigerian Journal of Clinical Practice*. – 2017. – Vol. 20, № 5. – P. 517–522.
324. Update of syncytiotrophoblast derived extracellular vesicles in normal pregnancy and preeclampsia / D. Tannetta [et al.] // *J Reprod Immunol*. – 2017. – Vol. 119. – P. 98–106.

325. Van Cott, E. M. Effects of the blood-collection tube material and long-term storage on platelet activation parameters on the ADVIA 120/2120 hematology system / E. M. Van Cott, S. R. Fletcher, A. Kratz // *Laboratory hematology : official publication of the International Society for Laboratory Hematology*. – 2005. – Vol. 11, № 1. – P. 71–75.
326. Van De Craen, B. The biochemistry, physiology and pathological roles of PAI-1 and the requirements for PAI-1 inhibition in vivo / B. Van De Craen, P. J. Declerck, A. Gils // *Thrombosis research*. – 2012. – Vol. 130, № 4. – P. 576–585.
327. Yucel, B. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume, red cell distribution width and plateletcrit in preeclampsia / B. Yucel, B. Ustun // *Pregnancy Hypertension : An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. – 2017. – Vol. 7. – P. 29–32.
328. Zaidi, A. Physiology of haemostasis / A. Zaidi, L. Green // *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. – 2019. – Vol. 20, № 3. – P. 152–158.