

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И МАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Е.Г. Сюндюкова, Б.И. Медведев, С.Л. Сашенков, Л.Ф. Зайнетдинова, Ю.А. Яковлева, Л.Б. Тарасова, А.Ю. Канайкина

Цель исследования – изучение показателей системы гемостаза и системного воспалительного ответа у беременных с умеренной и тяжелой ПЭ. В исследовании «случай-контроль» участвовали 14 женщин без преэклампсии (контрольная группа), 16 – с умеренной преэклампсией и 14 – с тяжелой. Изучены показатели гемостаза (Д-димер, протромбиновый индекс, антитромбин III, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, XIIa-зависимый и эуглобулиновый фибринолиз, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), агрегация тромбоцитов с АДФ, адреналином, коллагеном) и системного воспаления (hsCRP, эндотоксин). При умеренной преэклампсии зарегистрировано снижение количества тромбоцитов ($180,00 \pm 5,15 \times 10^9/\text{л}$) и повышение их индуцированной агрегации (с АДФ $57,52 \pm 1,35\%$, АДФ $0,5447 \pm 0,11\%$, адреналином $70,89 \pm 1,10\%$, коллагеном $82,73 \pm 1,71\%$), выявлены маркеры активации гемостаза (увеличение Д-димера $1971,88 \pm 391,99$ нг/мл, фибриногена $6,68 \pm 0,26$ г/л, снижение активности антитромбина III $97,96 \pm 4,00\%$) и системного воспаления (повышение hsCRP $6,42 \pm 0,85$ мг/л, эндотоксина $8,46 \pm 0,67$ EU/ml). Тяжелая преэклампсия в сравнении с умеренной характеризуется более выраженным снижением количества тромбоцитов ($155,57 \pm 6,45 \times 10^9/\text{л}$) со склонностью к дезагрегации тромбоцитов (повышение агрегации с адреналином $73,95 \pm 2,92\%$, снижение – с АДФ $0,5252 \pm 0,16\%$), значительными гиперкоагуляционными сдвигами (увеличение Д-димера – $1653,71 \pm 234,52$ нг/мл, РФМК – $15,39 \pm 1,10$ мг%, фибриногена – $6,57 \pm 0,15$ г/л, снижение активности антитромбина III – $91,74 \pm 4,29\%$, замедление эуглобулинового и XIIa-зависимого фибринолиза $298,36 \pm 12,17$ и $18,19 \pm 1,77$ мин соответственно) и повышением маркеров воспалительного ответа (hsCRP $8,02 \pm 1,02$ мг/л, эндотоксина $9,52 \pm 0,81$ EU/ml). Установлены положительные корреляционные связи уровня hsCRP и эндотоксина с показателями коагуляционного (Д-димер, РФМК, фибриноген), сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (количество тромбоцитов, агрегация тромбоцитов с АДФ), противосвертывающей системы (XIIa-зависимый фибринолиз), и отрицательные корреляционные связи с активностью антитромбина III. Маркеры системного воспаления (hsCRP, эндотоксин) и показатели системы гемостаза (Д-димер, РФМК, фибриноген, количество тромбоцитов, агрегация тромбоцитов с АДФ, XIIa-зависимый фибринолиз, антитромбин III) можно использовать в качестве критериев тяжести преэклампсии.

Ключевые слова: преэклампсия, показатели системного воспаления, система гемостаза.

Введение. Преэклампсия (ПЭ) – тяжелое осложнение беременности, которое является одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Этиология ПЭ до настоящего времени остается предметом дискуссий, ведущие концепции развития данного осложнения базируются на процессах неполноценного ремоделирования спиральных артерий с формированием эндотелиальной дисфункции и синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), которые приводят к полиорганной недостаточности [4, 5, 7, 8, 23].

На сегодняшний день большинством исследователей признано, что ключевым звеном патогенеза ПЭ, определяющим его клинические проявления, является эндотелиальная дисфункция [1, 5, 7, 14, 23]. При длительном воздействии повреждаю-

щих факторов, таких как воспаление, ишемия (в том числе плацентарная), происходит постепенное истощение компенсаторной «дилатирующей» способности эндотелия, при этом преимущественным ответом эндотелиальных клеток становится гиперпродукция вазоконстрикторных медиаторов [5, 7, 11]. В этом случае общая направленность реакций эндотелиоцитов в ответ на воздействие гиперпродукции цитокинов носит прокоагулянтный характер. Обычно патогенетические сдвиги в системе прокоагуляции – антикоагуляции развиваются одновременно или с некоторым запаздыванием относительно других изменений во внутрисосудистой среде, в том числе системной воспалительной активации эндотелия, лейкоцитов и различных белково-плазменных факторов [7, 17].

Роль активаторов эндотелия при ПЭ могут

выполнять различные субстанции, в том числе эндотелиальные антитела, перикиси липидов, адгезивные молекулы, цитокины, фрагменты ворсин синцитиотрофобласта [5, 7, 11]. Одним из показателей персистирующей дисфункции эндотелия являются повышенные значения hsCRP. Установлено, что чем выше CRP – тем глубже дисфункция эндотелия [19, 22].

На сегодняшний день изучение показателей системы гемостаза и системного воспаления, как маркеров эндотелиальной дисфункции, несомненно, актуально, так как эти параметры могут быть использованы в качестве предикторов ПЭ и критериев ее тяжести.

Целью нашего исследования является изучение показателей системы гемостаза и системного воспалительного ответа у беременных с умеренной и тяжелой ПЭ.

Материалы и методы исследования. Нами проведено исследование «случай – контроль» 44 беременных женщин, которые получали стационарное лечение в родильном доме Клиники Южно-Уральского государственного медицинского университета. Критерием включения беременных в исследование явилось информированное согласие женщины на участие в исследовании. Критерии исключения: онкологические заболевания, ВИЧ-инфекция, туберкулез, тяжелая соматическая патология, психические заболевания, хронический алкоголизм, наркомания. План исследования соответствует законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций, а также одобрен этическим комитетом Южно-Уральского государственного медицинского университета. Изучены особенности течения беременности и исходы родов. Клинико-лабораторное исследование всех беременных проводилось в третьем триместре беременности.

В зависимости от наличия/отсутствия гестационного осложнения ПЭ и степени ее тяжести [4] выделены: 1-я группа (контрольная) – 14 женщин, течение беременности которых не осложнилось развитием ПЭ; 2-я группа – 16 беременных с умеренной ПЭ; 3-я группа – 14 пациенток с тяжелой ПЭ. Средний возраст женщин 1-й группы составил $27,00 \pm 1,67$ лет, 2-й – $27,63 \pm 1,05$, 3-й – $30,36 \pm 1,64$. На момент включения в исследование беременные препараты фолиевой кислоты не принимали.

У всех беременных, которые участвовали в исследовании, определены: Д-димер (Turbo D-Dimer – экспресс-метод) – твердофазный хемилюминесцентный иммуноферментный анализ (сэндвич) с использованием моноклональных мышинных антител к Д-димеру с использованием анализатора IMMULITE 2000 (DPC, США); протромбиновый индекс (ПТИ) – определение времени свертывания плазмы при добавлении тромбoplastина и хлорида кальция (Tcoag, Ирландия); антитромбин III – ме-

тод на основании использования синтетического хромогенного субстрата и инактивации фактора Ха («Технология-Стандарт», Барнаул); активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – коагулометрический метод с использованием синтетических фосфолипидов с добавлением тонкоизмельченного кремния в качестве активатора («Технология-Стандарт», Барнаул); фибриноген – оптический метод, регистрирующий образование сгустка при добавлении тромбина, имидазольный буфер (Tcoag, Ирландия); XIII-зависимый фибринолиз (мин) – мануальный метод («Технология-Стандарт», Барнаул); эуглобулиновый фибринолиз (мин) – мануальный метод («Технология-Стандарт», Барнаул); растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) – мануальный метод с добавлением в плазму крови раствора фенолтролина («Технология-Стандарт», Барнаул); оценка агрегации тромбоцитов на оптическом агрегометре ChronoLOG (США): с аденозин-5'-дифосфорной кислотой динатриевой солью (АДФ) 5 мкг/мл («Технология-Стандарт», Барнаул); коллегеном (лиофино высушенная фракция из богатой коллагеном ткани человека) 20 мг/мл («Технология-Стандарт», Барнаул); адреналином (эпинефрин) 10 мкг/мл («Технология-Стандарт», Барнаул); высокочувствительный С-реактивный белок (hsCRP) – иммунотурбидиметрический метод с латексным усилением (DiaSys, Германия); эндотоксин – LAL-тест хромогенный метод определения по конечной точке (Hucult biotech, США).

Все статистические расчеты были выполнены с помощью пакетов программ: SPSS 12.1, Statistica for Windows 6.0, STADIA 6.3 prof. Для определения средних тенденций использовали методы описательной статистики с получением оценок математических ожиданий, дисперсий и мод всех переменных во всех обследуемых группах. Для оценки различий между группами обследуемых применен аппарат проверки статистических гипотез с использованием критерия Манна – Уитни при уровне значимости критерия 0,05. Для изучения степени корреляционной зависимости между показателями использовался непараметрический корреляционный анализ с расчетом коэффициента непараметрической корреляции Спирмена.

Результаты исследования. Согласно данным литературы процессы воспаления и коагуляции тесно связаны между собой и играют ключевую роль в развитии многих заболеваний. Активация свертывающей системы крови в ответ на воспаление служит защитным механизмом, однако при ССВО теряет свое адаптивное значение. При ССВО замыкается порочный круг процессов воспаления и коагуляции, которые, действуя в совокупности и взаимно активируя друг друга, формируют тяжелейшую клиническую картину вплоть до развития полиорганной недостаточности [7].

По данным ряда авторов [7], прокоагуляционным изменениям при ПЭ предшествуют изменения

Проблемы здравоохранения

адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов. Действительно, при изучении числа тромбоцитов у обследованных нами беременных оказалось (табл. 1), что у пациенток с ПЭ данный показатель был достоверно ниже в сравнении с контрольной группой, наиболее низким он был при тяжелой ПЭ.

Согласно данным литературы при ПЭ время жизни тромбоцитов существенно снижено, что может способствовать развитию тромбоцитопении. Кроме того, повышение размеров тромбоцитов при ПЭ также свидетельствует об их ускоренном метаболизме и быстром разрушении [7]. Нами установлено (см. табл. 1), что при умеренной ПЭ повышена индуцированная (с АДФ, адреналином, коллагеном) агрегация тромбоцитов в сравнении с нормативными показателями во время беременности, показатели агрегации тромбоцитов с АДФ и коллагеном были статистически значимо выше аналогичных контрольной группы. В сравнении с нормой при беременности при тяжелой ПЭ зарегистрировано повышение агрегации тромбоцитов с адреналином (см. табл. 1). Обращает на себя внимание отсутствие достоверных отличий показателей агрегации тромбоцитов пациенток с тяжелой ПЭ и беременных группы контроля. Агрегация

тромбоцитов с АДФ 0,5 при тяжелой ПЭ оказалась достоверно меньше в сравнении с аналогичным показателем при умеренной ПЭ (см. табл. 1). По литературным данным при развитии ПЭ кроме тромбоцитопении с выраженным анизоцитозом обнаружены повышение количества функционально активных тромбоцитов, усиление их адгезивно-агрегационной способности [26]. Благодаря адгезии активированных лейкоцитов к тромбоцитам происходит запуск цитокинового каскада, активируются как система гемостаза, так и воспалительный ответ [7, 9, 11, 20]. В условиях системного воспаления под воздействием тромбина, эндотоксина, цитокинов происходит активация тромбоцитов и выброс стимуляторов агрегации [7]. Считается, что гиперагрегация тромбоцитов с АДФ говорит о повышении их первичной агрегации, гиперагрегация с ристомидином – о повреждении субэндотелия сосудов, а с коллагеном – характеризует фазу секреции (нарастание количества активированных кровяных пластинок) [12]. При тяжелой преэклампсии и эклампсии развивается тромбоцитопатия потребления, характеризующаяся гипоагрегацией и тромбоцитопенией [7]. Снижение агрегационных и адгезивных свойств этих

Таблица 1

Показатели гемостаза беременных контрольной и клинических групп

Показатель	1-я группа (n = 14)	2-я группа (n = 16)	3-я группа (n = 14)
Коагуляционный гемостаз			
ПТИ, %	97,71 ± 1,13	99,94 ± 1,75	104,93 ± 1,59
АЧТВ, с	27,93 ± 0,93	25,75 ± 0,85	25,16 ± 0,91
Д-димер, нг/мл	850,71 ± 87,52	1971,88 ± 391,99 p ₁₋₂ = 0,004	1653,71 ± 234,52 p ₁₋₃ = 0,043
РФМК, мг%	11,00 ± 1,06	14,53 ± 0,90	15,39 ± 1,10 p ₁₋₃ = 0,047
Фибриноген, г/л	5,82 ± 0,21	6,68 ± 0,26 p ₁₋₂ = 0,01	6,57 ± 0,15 p ₁₋₃ = 0,025
Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз			
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	201,43 ± 4,51	180,00 ± 5,15 p ₁₋₂ = 0,004	155,57 ± 6,45 p ₁₋₃ = 0,000 p ₂₋₃ = 0,003
Агрегация тромбоцитов с АДФ 5, %	64,58 ± 3,03	73,52 ± 1,35 p ₁₋₂ = 0,013	64,75 ± 3,46
Агрегация тромбоцитов с АДФ 0,5, %	2,60 ± 0,14	4,47 ± 0,11 p ₁₋₂ = 0,009	2,52 ± 0,16 p ₁₋₂ = 0,01
Агрегация тромбоцитов с адреналином, %	68,35 ± 1,27	70,89 ± 1,10	73,95 ± 2,92
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	76,34 ± 1,99	82,73 ± 1,71 p ₁₋₂ = 0,039	75,43 ± 3,77
Противосвертывающая система			
Антитромбин III, %	113,50 ± 4,15	97,96 ± 4,00 p ₁₋₂ = 0,017	91,74 ± 4,29 p ₁₋₃ = 0,002
XIIa-зависимый фибринолиз, мин	10,51 ± 0,95	12,79 ± 1,29	18,19 ± 1,77 p ₁₋₃ = 0,001 p ₂₋₃ = 0,017
Эуглобиновый фибринолиз, мин	256,29 ± 11,52	275,63 ± 10,35	298,36 ± 12,17 p ₁₋₃ = 0,049

Примечание. Здесь и в табл. 2 использован критерий Манна – Уитни.

клеток связано с падением чувствительности пластинок к индукторам, а также со снижением продукции тромбоцитов [16].

При развитии ПЭ одновременно с активацией тромбоцитарного звена формируются нарушения и в прокоагуляционном звене системы гемостаза [19]. Маркерами внутрисосудистой активации системы гемостаза являются РФМК, комплекс тромбин – антитромбин III, продукты деградации фибрина, D-димер, значительно превышающие аналогичные показатели у женщин с неосложненным течением беременности [2, 3, 6, 7, 25]. В результате нашего исследования, при ПЭ в сравнении с группой контроля отмечено увеличение маркеров активации гемостаза (см. табл. 1): показатель D-димер был повышен при умеренной и тяжелой ПЭ, РФМК – только при тяжелой ПЭ. По данным А.Д. Макацария (2011), уровень D-димера является прогностическим признаком нарастания тяжести ПЭ [7]. А. Portelinha et al. (2009) выявили повышение уровня D-димера у женщин, анамнез которых был отягощен наличием ПЭ [24]. L.M. Dusse et al. (2013) зарегистрировали повышение показателя D-димер только при тяжелой ПЭ [25]. Однако согласно результатам исследования Y. Xiong et al. (2011), в сравнении с нормотензивной беременностью при ПЭ показатель D-димер снижается [18]. Мы не выявили достоверных отличий данного показателя при ПЭ разной степени тяжести.

Уровень фибриногена у беременных с ПЭ (см. табл. 1) оказался выше физиологической нормы при беременности и превышал аналогичный показатель контрольной группы. Установлено, что по мере увеличения тяжести ПЭ нарастает уровень гиперфибриногенемии. Фибриноген, в свою очередь, способствует формированию воспалительного ответа: стимулирует экспрессию провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1 β на мононуклеарных клетках и активируют продукцию хемокинов эндотелиальными клетками и фибробластами. Считается, что эффекты фибриногена опосредованы через рецептор TLR-4, который одновременно служит рецептором к эндотоксину [7, 9]. Согласно данным современной литературы уровень фибриногена является одной из лабораторных детерминант, наиболее значимо связанных с осложненным течением беременности [7–9, 14].

В группах пациенток с ПЭ выявлены изменения и в противосвертывающей системе (см. табл. 1). В сравнении с контрольной группой при умеренной ПЭ отмечено снижение активности антитромбина III, при тяжелой ПЭ кроме снижения антитромбина III был замедлен эуглобулиновый и XIIIa-зависимый фибринолиз. Согласно данным литературы AT III обладает противовоспалительным действием: напрямую связывается с лейкоцитами и способствует снижению экспрессии рецепторов цитокинов и хемокинов, активирует экспрессию противовоспалительного цитокина IL-10. При развитии ССВО наблюдается уменьшение

активности всех естественных антикоагулянтов. Снижение уровня AT III при системном воспалении связано с повышенным потреблением антикоагулянтных факторов в условиях активации коагуляционного каскада, разрушением под действием эластазы (продукта активированных нейтрофилов), а также с нарушением его синтеза, что является проявлением негативной острофазовой реакции при воспалении. При нарастании тяжести ПЭ также происходит истощение и уменьшение активности антикоагулянтного звена гемостаза, в том числе снижается уровень AT III, уменьшается фибринолитическая активность за счет выраженного дисбаланса между активатором плазминогена (t-PA) и высоким уровнем его ингибитора (PAI-1) [5, 7, 9]. Результаты нашего исследования о снижении уровня AT III при ПЭ согласуются с данными Y. Xiong et al. (2011) [18], С. Demir et al. (2010) [21].

Таким образом, при ПЭ отмечена постоянная активация тромбоцитарного и прокоагуляционного звеньев системы гемостаза с развитием хронического ДВС-синдрома, который является одной из главных причин интравиллезного тромбоза, нарушения маточно-плацентарного кровотока, возникновения плацентарной и полиорганной недостаточности [15].

В результате генерализованного спазма артериол и образования тромбоцитарно-фибриновых микротромбов происходит нарушение микроциркуляции и транскапиллярного обмена, развивается гипоксия. Эти процессы приводят к формированию мультиорганных повреждений [7].

Согласно литературным данным в основе развития ПЭ лежит механизм, включающий формирование эндотелиальной дисфункции вследствие дислипидемии, активации ПОЛ и нарушения баланса антиоксидантов, формирования ССВО [4, 7, 8, 13, 23]. Мы изучили уровень маркеров системного воспалительного ответа (hsCRP, эндотоксин) при ПЭ (табл. 2).

Установлено, что указанные показатели у пациенток с ПЭ оказались достоверно выше в сравнении с группой контроля (см. табл. 2), уровень маркеров ССВО был наибольший при тяжелой ПЭ. Мы решили изучить степень корреляционной связи показателей системы гемостаза с уровнем маркеров системного воспалительного ответа (hsCRP, эндотоксин) (табл. 3).

Установлены положительные корреляционные связи уровня hsCRP и эндотоксина с показателями коагуляционного (D-димер, РФМК, фибриноген), сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (количество тромбоцитов, агрегация тромбоцитов с АДФ), противосвертывающей системы (XIIIa-зависимый фибринолиз), и отрицательные корреляционные связи с активностью антитромбина III. Результаты нашего исследования еще раз подтверждают тесную взаимосвязь свертывающей системы крови и процессов воспаления, играющих

Таблица 2

Уровень эндотоксина и hsCRP у беременных контрольной и клинических групп

Маркер	1-я группа (n = 14)	2-я группа (n = 16)	3-я группа (n = 14)
Эндотоксин, EU/ml	5,12 ± 1,16	8,46 ± 0,67 p ₁₋₂ = 0,047	9,52 ± 0,81 p ₁₋₃ = 0,022
hsCRP, мг/л	2,87 ± 0,33	6,42 ± 0,85 p ₁₋₂ < 0,000	8,02 ± 1,02 p ₁₋₃ < 0,000

Таблица 3

Корреляционные связи показателей системы гемостаза с уровнем маркеров ССВО беременных контрольной и клинических групп

Показатель	hsCRP, мг/л	Эндотоксин, EU/ml
Д-димер, нг/мл	(r = 0,605, p = 0,000)	(r = 0,363, p = 0,018)
Фибриноген, г/л	(r = 0,421, p = 0,004)	(r = 0,384, p = 0,012)
Антитромбин III, %	(r = -0,541, p = 0,000)	(r = -0,281, p = 0,072)
РФМК, мг%	(r = 0,461, p = 0,002)	(r = 0,415, p = 0,006)
XIIa-зависимый фибринолиз, мин	(r = 0,448, p = 0,002)	(r = 0,292, p = 0,061)
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	(r = -0,502, p = 0,001)	(r = -0,374, p = 0,012)
Агрегация тромбоцитов с АДФ 0,5, %	(r = 0,441, p = 0,004)	(r = 0,273, p = 0,093)
Агрегация тромбоцитов с АДФ 5, %	(r = 0,387, p = 0,012)	(r = 0,105, p = 0,526)

ключевую роль в развитии и нарастании тяжести ПЭ. Описанные нами изменения показателей системы гемостаза и маркеров ССВО при ПЭ, безусловно, являются проявлениями эндотелиальной дисфункции [5, 7, 10, 11, 19, 22].

Таким образом, показатели коагуляционного (Д-димер, РФМК, фибриноген) и сосудистотромбоцитарного гемостаза (количество тромбоцитов, агрегация тромбоцитов с АДФ), противосвертывающей системы (XIIa-зависимый фибринолиз, антитромбин III) и маркеры системного воспаления (hsCRP, эндотоксин) можно использовать в качестве критериев тяжести ПЭ.

Выводы

1. При умеренной ПЭ зарегистрировано снижение количества тромбоцитов и повышение их индуцированной (с АДФ, адреналином, коллагеном) агрегации, выявлены маркеры активации гемостаза (увеличение Д-димера, фибриногена, снижение активности антитромбина III) и системного воспаления (повышение hsCRP, эндотоксина).

2. Тяжелая ПЭ в сравнении с умеренной характеризуется более выраженным снижением количества тромбоцитов со склонностью к дезагрегации (повышение агрегации с адреналином, снижение с АДФ 0,5), значительными гиперкоагуляционными сдвигами (увеличение Д-димера, РФМК, фибриногена, снижение активности антитромбина III, замедление эуглобулинового и XIIa-зависимого фибринолиза) и повышением маркеров воспалительного ответа (hsCRP, эндотоксина).

3. Установлены положительные корреляционные связи маркеров системного воспаления (hsCRP, эндотоксин) с показателями коагуляционного (Д-димер, РФМК, фибриноген), сосудистотромбоцитарного гемостаза (количество тромбоцитов, агрегация тромбоцитов с АДФ), противосвертывающей системы (XIIa-зависимый фибринолиз), и отрицательные корреляционные связи

с активностью антитромбина III, что свидетельствует о возможности использования указанных показателей в качестве маркеров тяжести ПЭ.

Литература

1. Акушерские осложнения при различных формах артериальной гипертензии у беременных / В.Ф. Долгушина, В.С. Чулков, Н.К. Вереина, С.П. Сеницын // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 10. – С. 33–39.
2. Вереина, Н.К. Динамика показателей гемостаза при физиологически протекающей беременности / Н.К. Вереина, С.П. Сеницын, В.С. Чулков // *Клин. лаб. диагностика*. – 2012. – № 2. – С. 43–45.
3. 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 (40). – С. 28–33.
4. Гипертензия во время беременности. Преэклампсия. Эклампсия. Клинический протокол / Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздравсоцразвития России. – М., 2012. – 44 с.
5. Джобоева, Е.М. Дисфункция эндотелия и система гемостаза у беременных из групп высокого риска. Системный подход к диагностике и терапии (клинические рекомендации) / Е.М. Джобоева, Ю.Е. Доброхотова. – М.: ООО «Телер», 2013. – 128 с.
6. Макаров, О.В. Приобретенные и наследственные факторы тромбофилии в развитии осложнений беременности / О.В. Макаров, С.Б. Керчелаева, Л.А. Озолия. – М.: Медицина, 2006. – 120 с.
7. Макацария, А.Д. Тромбгеморрагические осложнения акушерско-гинекологической практики

ке: рук. для врачей / А.Д. Макацария. – М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2011. – 1056 с.

8. Медведев, Б.И. Клинико-биохимические предикторы развития преэклампсии / Б.И. Медведев, Е.Г. Сюндюкова, С.Л. Сашенков // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 5. – С. 30–35.

9. Неотложные состояния в акушерстве: рук. для врачей / В.Н. Серов, Г.Т. Сухих, И.И. Баранов, А.В. Пырегов. – М.: ГЕОТАР-медиа, 2011. – 784 с.

10. Особенности структуры, анамнеза и исходы беременности при артериальной гипертензии / В.С. Чулков, С.П. Синицын, Н.К. Вереина, Н.В. Уразова // *Экология человека*. – 2009. – № 10. – С. 49–54.

11. Преэклампсия: рук. / под ред. акад. РАМН Г.Т. Сухих, проф. Л.Е. Мурашко. – М.: ГЕОТАР-медиа, 2010. – 576 с.

12. Репина, М.А. Коррекция нарушений гемостаза при беременности, осложненной гестозом / М.А. Репина, Т.М. Корзо, Л.П. Папаян // *Акушерство и гинекология*. – 1998. – № 5. – С. 39–46.

13. Сюндюкова, Е.Г. Полиморфизм PAI-1 675 4G/5G и маркеры системного воспалительного ответа при преэклампсии / Е.Г. Сюндюкова // *Врач-аспирант*. – 2014. – № 12 (62). – С. 299–305.

14. Чулков, В.С. Клиническое течение беременности, состояние гемостаза и функция эндотелия у пациенток с артериальной гипертензией и факторами риска тромбогенных осложнений / В.С. Чулков, С.П. Синицын, Н.К. Вереина // *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. – 2010. – № 3. – С. 9–12.

15. Чулков, В.С. Течение беременности и родов, показатели гемостаза у женщин с избыточной массой тела и ожирением / В.С. Чулков, С.П. Синицын, Н.К. Вереина // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – № 1. – С. 22–26.

16. Шмаков, Р.Г. Сравнительная оценка адаптационных изменений системы гемостаза и морфофункциональных характеристик тромбоцитов во время беременности / Р.Г. Шмаков, А.В. Са-

вушкин, В.М. Сидельникова // *Акушерство и гинекология*. – 2003. – № 3. – С. 17–21.

17. Юрченко, Л.Н. Системное воспаление и система гемостаза в акушерской патологии / Л.Н. Юрченко, В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев. – Екатеринбург: УрО РАН, 2004. – С. 17–72.

18. Alternations of Maternal and Cord Plasma Hemostasis in Preeclampsia before and after Delivery / Y. Xiong, S.F. Zhou, R. Zhou et al. // *Hypertens Pregnancy*. – 2011. – № 30 (3). – P. 347–358.

19. C-Reactive Protein at the Interface between Innate Immunity and Inflammation. Expert. Rev / A. Peisajovich, L. Marnell, C. Mold, T.W. Du Clos // *Clin. Immunol.* – 2008. – № 4 (3). – P. 379–390.

20. Current CHS and NHBPEP Criteria for Severe Preeclampsia Do Not Uniformly Predict Adverse Maternal or Perinatal Outcomes / J. Menzies, L.A. Magee, Y.C. Macnab et al. // *Hypertension in Pregnancy*. – 2007. – № 26 (4). – P. 447–462.

21. Demir, C. Natural Coagulation Inhibitors and Active Protein C Resistance in Preeclampsia / C. Demir, I. Dilek // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2010. – № 65 (11). – P. 1119–1122.

22. Devaraj, S. The Evolving Role of C-Reactive Protein in Atherothrombosis / S. Devaraj, U. Singh, I. Jialal // *Clin. Chem.* – 2009. – № 55 (2). – P. 229–238.

23. Endovascular Trophoblast and Preeclampsia: A reassessment. Pregnancy Hypertension / R. Pijnenborg, L. Vercruyse, M. Hanssens, I. Brosens // *An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. – 2011. – Vol. 1, Iss. 1. – P. 66–71.

24. Haemostatic Factors in Women with History of Preeclampsia / A. Portelinha, A.S. Cerdeira, L. Belo et al. // *Thromb. Res.* – 2009. – № 124 (1). – P. 52–56.

25. Is There a Link between Endothelial Dysfunction, Coagulation Activation and Nitric Oxide Synthesis in Preeclampsia? / L.M. Dusse, P.N. Alpoim, B.A. Lwaleed et al. – 2013. – № 415. – P. 226–229.

26. Kazmi, R.S. Platelet Function in Preeclampsia / R.S. Kazmi, A.J Cooper, B.A. Lwaleed // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2011. – Vol. 37, № 2. – P. 131–136.

Сюндюкова Елена Геннадьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск), seg269@mail.ru.

Медведев Борис Иванович, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск), seg269@mail.ru.

Сашенков Сергей Львович, доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск), sashensl@yandex.ru.

Зайнетдинова Лариса Фоатовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск), sea-gull6@yandex.ru.

Яковлева Юлия Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск), yakovlevoi@mail.ru.

Тарасова Людмила Бернардовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск), alex_tar74@mail.ru.

Канайкина Анна Юрьевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск), kanaikinaayu@mail.ru.

Поступила в редакцию 11 января 2014 г.

HEMOSTASIS SYSTEM INDICES AND SYSTEMIC INFLAMMATION MARKERS IN PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA

E.G. Syundyukova, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation, seg269@mail.ru,
B.I. Medvedev, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation, seg269@mail.ru,
S.L. Sashenkov, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation, sashensl@yandex.ru,
L.F. Zaynetdinova, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation, sea-gull6@yandex.ru,
Yu.A. Yakovleva, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation, yakovlevoi@mail.ru,
L.B. Tarasova, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation, alex_tar74@mail.ru,
A.Yu. Kanaykina, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation, kanaikinaayu@mail.ru

Objective: to study the hemostasis system indices and systemic inflammatory response in pregnant women with moderate and severe preeclampsia. In the study "case-control" there were 14 women without preeclampsia (control group), 16 women with moderate preeclampsia and 14 – with severe one. We have studied hemostasis indices (D-dimer, prothrombin index, antithrombin III, activated partial thromboplastin time, fibrinogen, XIIa-dependent and euglobulin fibrinolysis, soluble fibrin-monomeric complex, thrombocyte aggregation with ADP, adrenalin, collagen) and systemic inflammation (hsCRP, endotoxin). In moderate preeclampsia we registered decrease in thrombocyte count ($180.00 \pm 5.15 \times 10^9/l$) and increase in their induced aggregation (with ADP – $573.52 \pm 1.35\%$, ADP – $0.5447 \pm 0.11\%$, adrenalin – $70.89 \pm 1.10\%$, collagen – $82.73 \pm 1.71\%$), we also revealed the hemostasis activation markers (D-dimer increasing – 1971.88 ± 391.99 ng/ml, fibrinogen increasing – 6.68 ± 0.26 g/l, antithrombin III activity decreasing – $97.96 \pm 4.00\%$) and the markers of systemic inflammation (rising of hsCRP – 6.42 ± 0.85 mg/l, endotoxin – 8.46 ± 0.67 EU/ml). Compared with moderate preeclampsia the severe one is characterized by more expressed thrombocyte count ($155.57 \pm 6.45 \times 10^9/l$) with thrombocyte disaggregation predisposition (increasing of aggregation with adrenalin – $73.95 \pm 2.92\%$, decreasing – with ADP $0.5 - 2.52 \pm 0.16\%$), significant hypercoagulation shifts (increase of D-dimer – 1653.71 ± 234.52 ng/ml, soluble fibrin-monomeric complex – 15.39 ± 1.10 mg%, fibrinogen – 6.57 ± 0.15 g/l, decreasing of antithrombin III activity – $91.74 \pm 4.29\%$, retardation of euglobulin and XIIa-dependent fibrinolysis 298.36 ± 12.17 min and 18.19 ± 1.77 min accordingly) and rising of inflammatory response markers (hsCRP 8.02 ± 1.02 mg/l, endotoxin 9.52 ± 0.81 EU/ml). We found out positive correlation relationships of hsCRP-level and endotoxin with coagulation hemostasis indices (D-dimer, soluble fibrin-monomeric complex, fibrinogen), vascular-thrombocytic hemostasis (thrombocyte count, thrombocyte aggregation with ADP), anticoagulative system (XIIa-dependent fibrinolysis) and negative correlation relationships with antithrombin III activity. Systemic inflammation markers (hsCRP, endotoxin) and hemostasis system indices (D-dimer, soluble fibrin-monomeric complex, fibrinogen, thrombocyte count, thrombocyte aggregation with ADP, XIIa-dependent fibrinolysis, antithrombin III) may be used as the criteria of preeclampsia severity.

Keywords: preeclampsia, systemic inflammation indices, hemostasis system.

References

1. Dolgushina V.F., Chulkov V.S., Vereina N.K., Sinitsyn S.P. [Obstetric Complications in Various Forms Arterial Hypertension in Pregnant Women]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology], 2013, no. 10, pp. 33–39 (in Russian).
2. Vereina N.K., Sinitsyn S.P., Chulkov V.S. [Dynamics of Hemostasis During Physiological Pregnancy]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical Laboratory Diagnostics], 2012, no. 2, pp. 43–45 (in Russian).
3. Vereina N.K., Chulkov V.S. [Hemostatic Condition in Women with Chronic Hypertension in Different Trimesters of Pregnancy]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya* [Regional Circulation and Microcirculation], 2011, vol. 10, no. 4(40), pp. 28–33 (in Russian).
4. *Nauchnyy tsentr akusherstva, ginekologii i perinatologii im. V.I. Kulakova*. [Health Ministry of Russia. Institute for Family Health. The "Mother and Child". Hypertension During Pregnancy. Preeclampsia. Eclampsia. Clinical protocol]. Moscow, 2012. 44 p.

5. Dzhoboeva E.M., Dobrokhotova Yu.E. *Disfunktsiya endotelii i sistema gemostaza u beremennykh iz grupp vysokogo riska. Sistemnyy podkhod k diagnostike i terapii (klinicheskie rekomendatsii)* [Endothelial Dysfunction and Hemostasis System in Pregnant Women at High Risk. Systematic Approach to Diagnosis and Therapy (Clinical Guidelines)]. Moscow, Limited Liability Company Teler Publ., 2013. 128 p.
6. Makarov O.V., Kerchelaeva S.B., Ozolynya L.A. *Priobretennye i nasledstvennye faktory trombofilii v razviti oslozheniy beremennosti* [Acquired and Inherited Thrombophilia Factors in the Development of Pregnancy Complications]. Moscow, Medical Publ., 2006. 120 p.
7. Makatsaria A.D. *Trombogemorragicheskie oslozheniya akushersko-ginekologicheskoy praktike: Rukovodstvo dlya vrachey* [Thrombohemorrhagic Complications Obstetric Practice: a Guide for Physicians]. Moscow, Medical Information Agency Publ., 2011. 1056 p.
8. Medvedev B.I., Syundyukova E.G., Sashenkov S.L. [Clinical-biochemical Predictors of Preeclampsia Development]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology], 2013, no. 5, pp. 30–35 (in Russian).
9. Serov V.N., Sukhikh G.T., Baranov I.I., Pyregov A.V. *Neotlozhnye Sostoyaniya v Akusherstve: Rukovodstvo dlya Vrachey* [Threatening Conditions in Obstetrics: a Guide for Physicians]. Moscow, GEOTAR Media Publ., 2011. 784 p.
10. Chulkov V.S., Sinitsyn S.P., Vereina N.K., Urazova N.V. [Features of the Structure, History and Pregnancy Outcomes in Hypertension]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2009, no. 10, pp. 49–54 (in Russian).
11. Sukhikh G.T., Murashko L.E. *Preeklampsiya: rukovodstvo* [Preeclampsia: Manual]. Moscow, GEOTAR Media Publ., 2010, 576 p.
12. Repina M.A., Korzo T.M., Papayan L.P. [Correction of Hemostatic Disorders in Pregnancy Complicated by Preeclampsia]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology], 1998, no. 5, pp. 39–46 (in Russian).
13. Syundyukova E.G. [Polymorphism of PAI-1 675 4G/5G and Markers of Systemic Inflammatory Response in Preeclampsia]. *Vrach-aspirant* [Doctor-graduate Student], 2014, no. 12(62), pp. 299–305 (in Russian).
14. Chulkov V.S., Sinitsyn S.P., Vereina N.K. [The Clinical Course of Pregnancy, the State of Hemostasis and Endothelial Function in Patients with Hypertension and Risk Factors Thrombogenic Complications]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* [Russian Bulletin Obstetrician], 2010, no. 3, pp. 9–12 (in Russian).
15. Chulkov V.S., Sinitsyn S.P., Vereina N.K. [During Pregnancy and Childbirth, Hemostasis in Women with Overweight and Obesity]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology], 2011, no. 1, pp. 22–26 (in Russian).
16. Shmakov R.G., Savushkin A.V., Sidel'nikova V.M. [Comparative Evaluation of Adaptive Changes in the Hemostatic System and the Morphological and Functional Characteristics of Platelets During Pregnancy]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology], 2003, no. 3, pp. 17–21 (in Russian).
17. Yurchenko L.N., Chereshev V.A., Gusev E.Yu. *Sistemnoe vospalenie i sistema gemostaza v akusherskoy patologii* [Systemic Inflammation and Hemostasis System in Obstetric Pathology]. Ekaterinburg, Ural branch of the Russian academy of sciences Publ., 2004, pp. 17–72.
18. Xiong Y., Zhou S.F., Zhou R., Yang D., Xu Z.F., Lou Y.T., Guo Q.S., Hu R., Peng T., Ma D., Li X.T. Alternations of Maternal and Cord Plasma Hemostasis in Preeclampsia before and after Delivery. *Hypertens Pregnancy*, 2011, no. 30(3), pp. 347–358.
19. Peisajovich A., Marnell L., Mold C., Du Clos T.W. C-Reactive Protein at the Interface between Innate Immunity and Inflammation. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2008, no. 4(3), pp. 379–390.
20. Menzies J., Magee L.A., Macnab Y.C., Ansermino J.M., Li J., Douglas M.J., Gruslin A., Kyle P., Lee S.K., Moore M.P., Moutquin J.M., Smith G.N., Walker J.J., Walley K.R., Russell J.A., von Dadelszen P. Current CHS and NHBPEP Criteria for Severe Preeclampsia Do Not Uniformly Predict Adverse Maternal or Perinatal Outcomes. *Hypertension in Pregnancy*, 2007, no. 26(4), pp. 447–462.
21. Demir C., Dilek I. Natural Coagulation Inhibitors and Active Protein c Resistance in Preeclampsia. *Clinics (Sao Paulo)*, 2010, no. 65(11), pp. 1119–1122.
22. Devaraj S., Singh U., Jialal I. The Evolving Role of C-Reactive Protein in Atherothrombosis. *Clin. Chem.*, 2009, no. 55(2), pp. 229–238.
23. Pijnenborg R., Vercruysse L., Hanssens M., Brosens I. Endovascular Trophoblast and Preeclampsia: A reassessment. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health.*, 2011, vol. 1, iss. 1, pp. 66–71.
24. Portelinha A., Cerdeira A.S., Belo L., Braga J., Tejera E., Pinto A., Pinto F., Areias M.J., Patrício B., Rebelo I. Haemostatic Factors in Women with History of Preeclampsia. *Thromb. Res.*, 2009, no. 124(1), pp. 52–56.
25. Dusse L.M., Alpoim P.N., Lwaleed B.A., de Sousa L.P., Carvalho Md., Gomes K.B. Is There a Link between Endothelial Dysfunction, Coagulation Activation and Nitric Oxide Synthesis in Preeclampsia? 2013, no. 415, pp. 226–229.
26. Kazmi R.S., Cooper A.J., Lwaleed B.A. Platelet Function in Preeclampsia. *Semin. Thromb. Hemost.* 2011, no. 37(2), pp. 131–136.

Received 11 January 2014