

Роль системного воспаления в развитии кардиоваскулярной и акушерской патологии

М.Б. Игитова, Е.В. Воробьева, И.В. Осипова, Н.П. Гольцова

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава. Барнаул, Алтайский край, Россия

System inflammation role in cardiovascular and obstetric pathology

M.B. Igitova, E.V. Vrobieva, I.V. Osipova, N.P. Gol'tsova

Altay State Medical University. Barnaul, Altay Region, Russia

В последние годы заметно возросло понимание значимости воспалительного компонента в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а традиционные факторы риска (ФР) кардиоваскулярной патологии были существенно дополнены результатами изучения роли провоспалительных медиаторов в развитии атеросклероза. Отчетливо прослеживается общность клинических ФР атеросклероза и типичных акушерских осложнений — гестозов и хронической плацентарной недостаточности. Высокоинформативным предиктором развития атеросклеротических осложнений служит маркер внутрисосудистого воспаления — С-реактивный белок, определяемый методом высокочувствительного анализа (hsCRP). Исследования этого маркера при гестационных осложнениях немногочисленны и противоречивы, и на сегодняшний день не существует четкого представления о роли системной воспалительной реакции в физиологии и патологии беременности.

Ключевые слова: С-реактивный белок, воспаление, атеросклероз, беременность, акушерские осложнения.

Recently, the role of inflammatory component in cardiovascular disease (CVD) pathogenesis has been widely accepted, and traditional CVD risk factors (RFs) were supplemented by the evidence on pro-inflammatory mediators' role in atherosclerosis pathogenesis. At the same time, there is an overlap between clinical RFs of atherosclerosis and typical obstetric complications — gestoses and chronic placental insufficiency. Highly informative predictor of atherosclerotic complications is a marker of intravascular inflammation — highly sensitive C-reactive protein (hsCRP). The studies on hsCRP in obstetric complications are scarce and contradictory, and at the moment, there is no clear hypothesis of systemic inflammation role in pregnancy physiology and pathology.

Key words: C-reactive protein, inflammation, atherosclerosis, pregnancy, obstetrics complications.

На протяжении XX века преобладали представления об атеросклерозе как о заболевании, обусловленном преимущественно нарушением метаболизма и транспорта липидов [10,12]. В 1948г в г. Фремингем, штат Массачусетс, США, под эгидой Национального Института Сердца, было начато масштабное изучение сердечно-сосудистого здоровья населения США. В настоящее время исследование охватывает три поколения людей и не имеет себе равных по продолжительности и величине когорты. За годы тщательного наблюдения за участниками исследования были выявлены основные факторы риска (ФР), ведущие к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ): повышенное артериальное давление (АД), дислипидемия (ДЛП), курение, ожирение и др. [41]. Аналогичные факторы рассматриваются и в качестве

преморбидного фона для развития типичных акушерских осложнений, формирующих в настоящее время основные показатели материнской и перинатальной заболеваемости и смертности: гестозов второй половины беременности и хронической плацентарной недостаточности [4,11,13,27].

Общность ФР свидетельствует о наличии причинно-следственной взаимосвязи между акушерскими осложнениями и ССЗ и, вероятно, некоторого сходства их патогенеза, что косвенно подтверждено результатами ряда эпидемиологических, клинико-лабораторных и патоморфологических исследований. Наиболее тяжелое акушерское осложнение — преэклампсия (гестоз второй половины беременности) ассоциировано с повышением частоты развития кардиоваскулярной патологии в дальнейшей

жизни и увеличением смертности от нее. В результате мета-анализа клинических исследований, охвативших > 198 тыс. женщин с указанием на преэклампсию в анамнезе, была установлена прямая взаимосвязь между риском ССЗ и тяжестью гестоза [16]. Морфологические изменения в сосудах у беременных с гестозом подобны таковым при начальных формах атеросклероза, и не исключено, что в основе развития этих процессов лежит аналогичный патогенетический механизм [4].

В последние годы заметно выросло понимание значимости воспалительного компонента в патогенезе ССЗ, а традиционные ФР кардиоваскулярной патологии были существенно дополнены результатами изучения роли провоспалительных медиаторов в развитии атеросклероза. Не вызывает сомнения, что существенную роль в атерогенезе, включая инициацию, развитие повреждения сосудистой стенки, нестабильность атеромы и возникновение тромботических осложнений, играет воспаление [12,46]. Воспалительная концепция патогенеза ССЗ предполагает, что атеросклероз — это длительное, вялотекущее хроническое воспаление в интиме сосуда. Еще в XIX веке Р. Вирхов предположил, что “атероматоз интимы аорты есть хроническое воспаление”. Исследования последних десятилетий подтвердили эту точку зрения, и в настоящее время прогрессирование атеросклероза, особенно патогенез его осложненных форм, связывают не только с воздействием на сосудистый эндотелий липопротеинов низкой плотности (ЛНП), но и с развитием воспалительного ответа в пораженной области сосудистой стенки [2,10,44].

Хотя воспалительная теория атерогенеза основана на обнаружении в крови пациентов повышенных концентраций маркеров системной воспалительной реакции, пока не существует единого мнения об их роли в патогенезе атеросклероза, поскольку не установлено, являются ли эти вещества непосредственными участниками развития наблюдаемых изменений, или их повышение служит только индикатором воспаления, сопровождающего атеросклеротический процесс [12]. Новейшие фундаментальные исследования позволили определить, что увеличение концентрации медиаторов воспалительного ответа в биологических средах организма наблюдается при состояниях, в развитии которых роль воспаления ранее либо вообще не рассматривалась, либо не считалась определяющей (ожирение, гипергликемия, эмоциональный стресс и др.) [8]. Установлено, что во время беременности локальные процессы воспаления также играют ключевую роль, участвуя в регуляции плацентации. Показано, что в течение первых недель беременности децидуальную ткань матки инфильтрирует большое количество функциональных фагоцитов и лимфоцитов [29]; были обнаружены косвенные признаки повышения функциональной активности нейтрофилов

при физиологической беременности [17]. Известно также, что даже на нормальную беременность организм женщины реагирует иммунным воспалительным ответом и активацией системы комплемента [3,49]. Это указывает на то, что локальные воспалительные процессы в матке не ограничиваются областью повреждения (местом инвазии плодного яйца), и даже благоприятное течение беременности сопровождается формированием синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) в организме матери. Однако механизм формирования системного воспаления в ответ на нормально протекающую беременность не до конца ясен, а природа биологических закономерностей, лежащих в основе инициации однотипной системной воспалительной реакции при влиянии экзогенных инфекционных и неинфекционных эндогенных факторов, остается вопросом, который пока не решен. Не исключено, что развитие эндогенного ССВО провоцируется эпизодами гибели клеток вследствие иммунного конфликта между тканями матери и плодного яйца [9]. Следовательно, системная воспалительная реакция материнского организма на беременность может быть обусловлена естественными причинами генетической “чужеродности” плода, а филогенетически древние механизмы воспаления, регулируемые эндогенными гуморальными медиаторами, реализуются по единому механизму, вне зависимости от этиологии провоцирующего фактора. Согласно такому взгляду, неспецифическое воспаление рассматривается как единая многокомпонентная биологическая реакция, которая формируется *in vivo* в ответ на нарушение “чистоты внутренней среды” многоклеточного организма и появления в ней эндогенных патогенов [8].

В настоящее время все больше данных свидетельствуют о том, что при выраженной воспалительной реакции со стороны материнского организма возникают предпосылки для развития акушерских осложнений [4,13,18]. Поскольку взаимодействие между клетками трофобласта и материнскими тканями является ключевым моментом первого триместра беременности, неадекватный воспалительный ответ может служить одной из причин ее самопроизвольного прерывания, о чем косвенно свидетельствуют результаты изучения секреции провоспалительных цитокинов при невынашивании беременности. Установлено, что устранение дефицита прогестерона увеличивает количество регуляторных цитокинов, блокирующих воспалительный процесс, и способствует улучшению прогноза [6]. Вероятно, эволюционная целесообразность гестационных воспалительных изменений обусловлена необходимостью ликвидации нездорового потомства путем спонтанного аборта для поддержания генетической полноценности биологического вида [13]. Это подтверждается экспериментальными работами, в ходе кото-

рых установлены особенности процесса имплантации при патологии развития эмбрионов в виде отсутствия транскрипции генов, регулирующих ангиогенез, и быстрого возрастания транскрипции генов провоспалительных цитокинов [55]. Опубликованы данные, что усиление активности апоптоза периферических мононуклеаров (лимфоцитов и моноцитов) при беременности создает предпосылки для развития агрессивных реакций материнских клеток в отношении тканей плода и плаценты, приводя к формированию синдрома задержки роста плода [7].

Наиболее информативными маркерами воспаления в организме являются белки острой фазы. История их изучения началась в 1930 г с открытия В. Тиллетом и Т. Френсисом С-реактивного белка (СРБ, CRP), принадлежащего к эволюционно древнему, жизненно важному семейству белков — пентраксинов. Молекула СРБ состоит из пяти одинаковых субъединиц, нековалентно связанных между собой [1,5]. Физико-химические свойства и специфические особенности пентамера позволяют считать его своеобразным вектором, активирующим функции всех клеток рыхлой соединительной ткани, которые непосредственно реализуют биологическую функцию воспаления [9].

Синтез СРБ запускается и контролируется целым рядом медиаторов, наиболее значимыми из которых являются цитокины. Промотор гена СРБ содержит регуляторные элементы, взаимодействующие с интерлейкинами (ИЛ) [5]. Регуляция синтеза белка осуществляется как на уровне транскрипции, так и на посттрансляционном уровне. Основным местом синтеза СРБ служат гепатоциты, повышение уровня белка начинается через 3 — 6 ч после изменения гомеостаза. Кроме того, функцию синтеза и секреции СРБ осуществляют мононуклеарные клетки периферической крови (моноциты и лимфоциты), активированные липополисахаридами грамотрицательных бактерий, ИЛ-1, ИЛ-6 и фактором некроза опухоли — альфа (ФНО α) [35].

СРБ — это мультифункциональный белок острой фазы, играющий важную роль в защите организма от чужеродных агентов при воспалениях, некрозах и аутоиммунных процессах. Исследования функциональной активности СРБ показали, что он способен связывать широкий спектр лигандов — компонентов микроорганизмов, токсинов, частиц поврежденных тканей, препятствуя их распространению. Продукты такого взаимодействия активируют систему комплемента по классическому пути, стимулируя процессы фагоцитоза и удаляя вредные продукты [1]. СРБ в значительных количествах поглощается нейтрофилами. Результатом протеолиза СРБ в фагосомах нейтрофилов становится выделение иммуноактивных низкомолекулярных пептидов, которые модулируют различные функции ней-

трофилов и макрофагов. Влияние СРБ на моноциты носит более выраженный провоспалительный характер, чем влияние на нейтрофилы. Учитывая решающую роль моноцитов в регуляции иммунных и неспецифических защитных реакций, опосредованное моноцитами влияние СРБ может не ограничиваться областью воспалительного очага, а принимать системный характер. Участие СРБ в аутоиммунных процессах реализуется через связывание с лигандами (фибронектином, ЛНП и др.), где данный белок выполняет функцию своеобразного “пластыря”, обеспечивая либо экранирование аутоантигенных детерминант, либо их разрушение, сопровождающееся утратой антигенных свойств [5].

Концентрация СРБ при воспалении увеличивается значительно — в десятки и сотни раз. Благодаря прямой связи между изменением уровня СРБ, тяжестью и динамикой клинических проявлений, данный белок является наиболее чувствительным и специфичным клинико-лабораторным индикатором воспаления и некроза, получившим широкое распространение при мониторинге и контроле эффективности лечения бактериальных и вирусных инфекций, хронических воспалительных, онкологических заболеваний, хирургических осложнений. Различные патологические состояния по-разному повышают уровни СРБ. Вирусные инфекции, метастазирование опухолей, вялотекущие хронические заболевания повышают концентрации СРБ до 10–30 мг/л. При бактериальных инфекциях, обострении хронических воспалительных заболеваний, повреждении тканей при хирургических операциях, остром инфаркте миокарда (ОИМ) его количество возрастает до 40–100 мг/л. Тяжелые генерализованные инфекции, ожоги, сепсис повышают СРБ почти запредельно — до 300 мг/л и более [1,12].

В современном акушерстве изучение биохимических посредников, являющиеся индикаторами воспаления, в т.ч. СРБ, необходимо для прогноза изменений в шейке матки в продромальной фазе преждевременных родов [32]. Было установлено увеличение содержания СРБ в околоплодных водах у женщин с клинической картиной угрозы прерывания беременности [54]; высокий уровень СРБ в крови матери может быть следствием асептического воспаления хориона или амниотической жидкости [34]. Определение этого маркера в ряде случаев позволяет предположить наличие латентного очага инфекции и оказывается полезным для уточнения этиологии осложненного течения беременности. В частности, при исследовании концентраций СРБ у 150 беременных с анемией было установлено, что хроническая инфекция является фактором, способствующим развитию данного осложнения при отсутствии железодефицитного состояния [57].

Значительное повышение концентрации маркеров воспалительного ответа, в т.ч. СРБ, достаточно четко указывает как на диагноз, так и на эффективность лечения. Однако результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют, что столь привычная ассоциация понятий воспаление — инфекция уже не может быть признана достаточной. Процессы асептического воспаления протекают в организме почти постоянно и являются частью биологической функции гомеостаза — поддержания динамического постоянства внутренней среды. Считается, что воспаление является неспецифической реакцией организма, которая формируется в ответ на появление во внеклеточной среде не только экзогенных (инфекционных), но и эндогенных патогенов — макромолекул белка, которые по физико-химическим параметрам не являются физиологичными компонентами сыворотки крови. Любой эндогенный патоген, который не может быть профильтрован через гломерулярную мембрану нефрона, будет удален путем фагоцитоза. Основное доказательство биологической реакции воспаления — активации фагоцитов — провоцируется также деструкцией тканей, аутоиммунными процессами, острым и хроническим стрессом вследствие психоэмоциональных воздействий, чрезмерной физической нагрузки (ФН), гипоксии, интоксикации и т. д. Механизм развития воспалительной реакции под действием эндогенных (асептических) и экзогенных (инфекционных) патогенов является единым [8]. Согласно данной концепции, невысокие концентрации СРБ, постоянно присутствуют в кровотоке, не являясь специфическим указанием именно на инфекционный процесс. Считается, что повышение СРБ в плазме крови в пределах 10 мг/л как “субклинический интервал” связано с инициированием накопления в межклеточной среде флогенов (инициаторов воспаления) — эндогенных молекул большой молекулярной массы, не имеющих функционального значения. Инфицирование же организма экзогенными бактериальными патогенами большой молекулярной массы является причиной повышения концентрации СРБ > 10 мг/л и возрастания ее в острой фазе воспаления многократно (“клинический интервал”) [9].

Представления о диагностических возможностях СРБ существенно расширились после первых публикаций в 1994–1997 гг. об открытии и использовании нового высокочувствительного метода измерения его концентраций (hs — high sensitive, hsCRP). Метод позволяет определять базовую концентрацию белка — уровень, стабильно выявляемый у практически здоровых лиц и у пациентов при отсутствии острого воспалительного процесса или вне обострения заболевания. Интервал физиологических (“нормальных”) значений СРБ в сыворотке крови сформирован при обследовании здоровых

добровольцев, доноров и представителей разных популяций [8]. Работы, проведенные в разных областях клинической медицины, показали, что уровень СРБ у здоровых людей не превышает 5 мг/л, но в большинстве случаев регистрируется более низкая экспрессия hsCRP, подверженная возрастной динамике: от 0,17–0,20 мг/л у детей 8–12 лет до 0,47–1,34 мг/л у взрослых 18–60 лет; при этом половые различия отсутствовали [5,8].

Массовые измерения уровней СРБ методом высокочувствительного анализа, проведенные в последнее десятилетие для целей лабораторной клинической диагностики, привели к новым представлениям о его диагностической ценности. Установлено, что повышение базового уровня hsCRP наблюдается при диабете (СД), артериальной гипертензии (АГ), интоксикации, уремии, низкой физической активности (НФА), депрессии, приеме оральных контрацептивов, заместительной гормонотерапии (ЗГТ) в постменопаузе [1,37,39,51]. На уровень СРБ влияют и социально-экономические факторы, однако механизм, ответственный за социодемографическую обусловленность, пока не ясен [43]. Регрессия сывороточных концентраций hsCRP в процессе лечения пациентов рассматривается в качестве критерия эффективности терапии [20,36,38,50].

Многочисленными исследованиями установлено, что измерения базовых уровней СРБ имеют прогностическое значение. С середины 1990-х годов активно изучается значение определения hsCRP как предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [24]. Малоактивное воспаление, которое обнаруживают по изменению hsCRP, позволяет прогнозировать риск развития атеросклеротических осложнений, в частности ОИМ и инсульта (МИ), при этом подчеркивается, что чем выше содержание hsCRP, тем больше вероятность сердечно-сосудистой катастрофы [1,14,46]. В ряде крупных, проспективных, эпидемиологических исследований выявлена также значимость определения hsCRP для оценки риска развития АГ у лиц с нормальным артериальным давлением (АД) [22,30,52]. Современные представления об участии данного белка в патогенезе вышеперечисленных видов патологии предполагают, что уровень hsCRP отражает хроническое внутрисосудистое воспаление, наличие которого проспективно свидетельствует о риске заболеваний и их осложнений. Поэтому в оценке риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), АГ, а также СД у видимо здоровых людей уровень СРБ в настоящее время рассматривается, наряду с традиционными ФР, как независимый предиктор заболеваний и их осложнений [2,12,15,19,28,33,40,43,44]. Американская кардиологическая ассоциация (American Heart Association) рекомендует следующие критерии оценки соотношения уровня hsCRP и кардиоваскулярного риска:

hsCRP < 1 мг/л — риск низкий; 1–3 мг/л — риск средний и > 3 мг/л — риск высокий [2,12,46]. Эксперты считают, что данный тест может быть использован у всех практически здоровых взрослых лиц с целью выделения группы пациентов, которым необходимо проведение превентивного лечения. Наряду с этим, определение hsCRP может стимулировать пациента к изменению образа жизни и отказу от вредных привычек. Дозированные ФН, нормализация массы тела (МТ), некоторые варианты диеты, даже использование витаминов и умеренный прием алкоголя приводят к снижению уровня hsCRP и кардиоваскулярного риска, хотя не все исследования подтверждают практическую значимость подобного рода мероприятий [14,21,23,31,42,53].

Большое количество научно-практических исследований, посвященных клинко-диагностическому значению определения СРБ, объясняется как его высокой информативностью, так и длительной, перешагнувшей 75-летний рубеж, историей применения в медицинской практике, которая изобилует неожиданными результатами и открывает новые возможности применения этого, казалось бы, хорошо известного, теста [12]. Однако определение hsCRP для прогнозирования, оценки степени риска осложнений и эффективности проводимого лечения используется главным образом в кардиологии, но не в иных разделах клинической медицины [9]. В то же время интересной находкой оказалось повышение базового уровня СРБ в плазме крови при состоянии, которое по своей природе не является патологическим — физиологической беременности на всем ее протяжении [25,58]. Наблюдения авторов, основанные на результатах обследования 116 пациенток в возрасте 18–40 лет, также позволили установить, что уже в ранние сроки беременности (7–12 неделя) концентрация hsCRP в сыворотке крови — $4,45 \pm 0,20$ мг/л, значительно превышает уровень белка у небеременных женщин — $1,17 \pm 0,35$ мг/л ($p < 0,01$). Обязательным условием для проведения исследования являлось отсутствие у женщин активных очагов инфекции, для определения концентрации СРБ использовался метод иммунотурбидиметрии с помощью стандартных наборов реактивов производства фирмы Dia-Sys (Германия). Следовательно, клинко-диагностическое значение исследования концентрации СРБ в кровотоке, безусловно, существенно больше имеющих на сегодняшний день представлений. В частности, целесообразность изучения данного маркера при беременности определяется необходимостью понимания базисных механизмов формирования акушерской и перинатальной патологии, что требует, прежде всего, исследования физиологических процессов, характеризующих изменения в организме женщины, обусловленные беременностью, одним из которых является малоизученный системный воспалительный ответ.

Определенное сходство патогенеза акушерской и кардиоваскулярной патологии, косвенно подтвержденное результатами эпидемиологических, клинко-лабораторных и морфологических исследований, диктует целесообразность изучения маркеров воспалительного ответа как для прогнозирования и доклинической диагностики, так и для оценки степени тяжести гестационных осложнений.

Единичные работы, исследующие экспрессию СРБ при беременности, указывают на то, что увеличение его содержания является тестом нежелательных последствий. Повышение уровня hsCRP в крови беременных > 5,3 мг/л является ФР развития инсулинорезистентного гестационного СД, формирование которого не ассоциировано с индексом МТ [48].

Исследования позволили установить диагностическую ценность определения hsCRP при осложненном течении ранних сроков гестации: у женщин с частичной отслойкой плодного яйца экспрессия СРБ была существенно выше ($7,12 \pm 0,79$ мг/л), чем при физиологическом течении первого триместра беременности ($4,38 \pm 0,24$ мг/л, $p < 0,05$).

Масштабное исследование с участием беременных было проведено в рамках проекта Viva в 1999–2002 гг. в Массачусетсе (США), где было установлено, что повышенный (в сравнении с контролем) уровень СРБ в ранние сроки беременности может служить прогностическим признаком ее досрочного прерывания. При этом наиболее высокие показатели имели женщины с минимальным сроком гестации (5–19 недель), а экспрессия СРБ > 8 мг/л достоверно указывала на высокий риск невынашивания беременности [47]. Несколько иные результаты были получены при установлении прямой связи между физиологическим повышением уровня СРБ при беременности и сроком гестации (в среднем 7–9 мг/л к 22 неделям). В 95 % случаев неосложненной беременности концентрация СРБ была относительно высокой, но не > 15 мг/л [58].

В современной научной литературе имеются единичные работы, рассматривающие hsCRP в качестве предиктора и маркера степени тяжести гестоза второй половины беременности. Отмечено повышение уровня СРБ у беременных с АГ [45], а использование многофакторного анализа показало, что при преэклампсии и эклампсии уровень АД достоверно коррелирует с содержанием СРБ [56].

В ходе проспективного исследования, проведенного для уточнения роли воспаления в патогенезе гестоза, установлено, что повышение концентрации hsCRP в I триместре беременности ($4,6$ мг/л vs $2,3$ мг/л в контроле) в дальнейшем сопряжено с риском развития преэклампсии у женщин с избыточной МТ [59]. Однако данные литературы свидетельствуют, что уровень СРБ

всегда ассоциирован со степенью ожирения (достоверное и независимое взаимоотношение между СРБ и ожирением установлено в процессе диетотерапии и снижения МТ) и дают основания полагать, что секретируемый адипоцитами ИЛ-6 является фактором стимуляции синтеза СРБ гепатоцитами [9].

Таким образом, на основании анализа имеющейся отечественной и зарубежной литературы, можно заключить, что системный воспалительный ответ является важной составляющей патогенеза гестоза и невынашивания беременности. Но четкого представления о его роли в механизме формирования акушерских осложнений на сегодняшний день не существует, поскольку элементы системного воспаления прослеживаются даже при физиологической беременности. Одновременно выявляемые изменения убедительно свидетельствуют, что патологическая беременность может развиваться вследствие декомпенсации систем, регулирующих воспалительный ответ в организме матери. Объективным, хотя и косвенным маркером этих процессов, является повышение экспрессии неспецифического, высокочувствительного индикатора — СРБ в субклиническом интервале.

В настоящее время метод определения hsCRP получил широкое распространение в клинической медицине (но не в акушерстве) в силу ряда причин: метод прост и применим даже в амбулаторных усло-

виях; результаты определения hsCRP в свежей, хранившейся и даже замороженной плазме (сыворотке) практически не различаются. В отличие от короткоживущих цитокинов, для которых характерны суточные колебания концентраций, уровни СРБ стабильны из-за длительного периода полувыведения данного белка из организма. Метод определения hsCRP стандартизован (имеются стандарты, аттестованные ВОЗ, и надежные контрольные материалы) [1].

Помимо высокой информативности, определение hsCRP имеет экономические преимущества и может использоваться для скрининг-обследования. Существующие экспресс-тесты для измерения уровня hsCRP, позволяющие получить результат через 3 мин. (лабораторные тесты — через 24–48 ч), создают возможность разгрузить больничные лаборатории и значительно уменьшают стоимость исследования [26].

Дальнейшее изучение роли системного воспаления в физиологии и патологии беременности является перспективным направлением развития современной акушерской науки и практики. Более тонкое понимание патогенеза гестационных осложнений позволит осуществлять эффективную превентивную коррекцию акушерской патологии, основанную на четких и достоверных представлениях о времени развития и механизмах возникновения патологических изменений в организме женщины.

Литература

1. Вельков В.В. С-реактивный белок — “золотой маркер”, многозначительный и незаменимый. Новое в клинической лабораторной диагностике атерогенеза: С-реактивный белок, холестерин, аполипопротеины. Пушкино: ОНТИ ПНЦ РАН 2005; 47 с.
2. Верткин А.Л., Е.А. Прохорович, Т.В. Кульниченко. Роль статинов в лечении больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Фарматека 2006; 20(135): 63–9.
3. Киншт Д.Н., Верещагин Е.И., Пасман Н.М., Верещагин И.П. Поздний гестоз как системная воспалительная реакция. Вестн. интенс тер 1999; 2: 23–8.
4. Макария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. М.: МИА 2006; 448 с.
5. Полевщиков А.В., Назаров П.Г. С-реактивный белок и сывороточный амилоид Р: роль в иммунорегуляции. Иммунология 1998; 4: 4–11.
6. Радзинский В.Е., Запертова Е.Ю. Прогестерон-обусловленные изменения провоспалительных цитокинов при привычном невынашивании беременности. Ж акуш жен бол 2004; 53(вып. 4): 59–61.
7. Сотникова Н.Ю., Кудряшова А.В., Посисеева Л.В., Веденеева М.В. Регуляция FAS-индуцированного апоптоза мононуклеарных клеток периферической крови и плаценты при задержке развития плода. Цитокины и восп 2006; 5(3): 10–5.
8. Титов В.Н., Осипов С.Г. Атеросклероз. Роль эндогенного воспаления, белков острой фазы и жирных кислот. Москва 2003; 279 с.
9. Титов В.Н. С-реактивный белок — тест нарушения “чистоты” межклеточной среды организма при накоплении “биологического мусора” большой молекулярной массы. Клин лаб диаг 2008; 2: 3–14.
10. Фомин В.В., Козловская Л.В. С-реактивный белок и его значение в кардиологической практике. Cons med 2003; 5(5): 247–50.
11. Чембарцева И.В. Течение и исходы родов у женщин с экстрагенитальной и акушерской патологией. Наука производству 2005; 4: 38–9.
12. Шевченко О.П. Высокочувствительный анализ С-реактивного белка и его применение в кардиологии. Лаборат мед 2003; 6: 3–6.
13. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. Петрозаводск: ИнтелТек 2002; 432 с.
14. Ajani UA, Ford ES, Mokdad AH. Dietary Fiber and C-Reactive Protein: Findings from National Health and Nutrition Examination Survey Data. J Nutr 2004; 134: 1181–5.
15. Azadbakht L, Kimiagar M, Mehrabi Y, et al. Cardiovascular and Metabolic Risk. Soy Consumption, Markers of Inflammation, and Endothelial Function. A cross-over study in postmenopausal women with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2007; 30: 967–73.
16. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. BMJ 2007; 335: 974–85.
17. Belo L, Santos-Silva A., Rocha S, et al. Fluctuations in C-reactive protein concentration and neutrophil activation during normal human pregnancy. Eur. J Obst Gynec Reprod Biol 2005; 123: 46–51.
18. Bretelle F, Sabatier F, Shojai R, et al. Avancées dans la physiopathologie de la pré-éclampsie: place de la réponse inflammatoire. Gynec Obst Fert 2004; 32(6): 482–9.

19. Brooks N, Layne E, Gordon PL, et al. Strength training improves muscle quality and insulin sensitivity in Hispanic older adults with type 2 diabetes. *Int J Med Sci* 2006; 4(1): 19–27.
20. Campia U, Matuskey LA, Panza JA. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation with pioglitazone improves endothelium-dependent dilation in nondiabetic patients with major cardiovascular risk factors. *Circulation* 2006; 113(6): 867–75.
21. Carroll MF, Schade D.S. Timing of antioxidant vitamin ingestion alters postprandial proatherogenic serum markers. *Circulation* 2003; 108(1): 24–31.
22. Chae CU, Lee RT, Rifai N, et al. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001; 38: 399–403.
23. Chan DC, Watts GF, Barrett P.H. Effect of atorvastatin and fish oil on plasma high-sensitivity C-reactive protein concentrations in individuals with visceral obesity. *Clin Chem* 2002; 48(6) Pt.1: 877–83.
24. Cook NR, Buring JE, Ridker P.M. The Effect of Including C-Reactive Protein in Cardiovascular Risk Prediction Models for Women. *Ann Intern Med* 2006; 145: 21–9.
25. Coussons-Read ME, Okun ML, Nettles CD. Psychosocial stress increases inflammatory markers and alters cytokine production across pregnancy. *Brain, Behav Imm* 2007; 21(3): 343–50.
26. Dahler-Eriksen BS, Lauritzen T, Lassen JF, et al. Near-patient test for C-reactive protein in general practice: assessment of clinical, organizational, and economic outcomes. *Clin Chem* 1999; 45(4): 478–85.
27. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330: 565.
28. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, et al. Low-Grade Systemic Inflammation and the Development of Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 1799–805.
29. Egawa H, Fujiwara H, Hirano T, et al. Peripheral blood mononuclear cells in early pregnancy promote invasion of human choriocarcinoma cell line, BeWo cells. *Hum Reprod* 2002; 17(2): 473–80.
30. Engstrom G, Janson L, Berglund G, et al. Blood pressure increase and incidence of hypertension in relation to inflammation-sensitive plasma proteins. *Arterios Thromb Vas Biol* 2002; 22: 2054–8.
31. Erlinger TP, Miller ER, Charleston J, Appel LJ. Inflammation modifies the effects of a reduced-fat low-cholesterol diet on lipids: results from the DASH-sodium trial. *Circulation* 2003; 108(2): 150–4.
32. Facchinetti F, Paganelli S, Vetrurini P, et al. Mediatory biochimici delle modificazioni cervicali nel parto pretermine. *G Ital Obstet e Ginecol* 2006; 28(1–2): 11–5.
33. Folsom AR, Grundy SM, Ballantyne CM. C-Reactive Protein: Basic and Clinical Research Needs. *NHLBI Workshop Report*, July 10–11, 2006.
34. Gojnic M, Fazlagic A, Pervulov M, et al. The significance of C-reactive protein in the diagnosis of fetal tachycardia and therapy of chorioamnionitis. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2005; 32(2): 114–6.
35. Haider DG, Leuchten N, Schaller G, et al. C-reactive protein is expressed and secreted by peripheral blood mononuclear cells. *Clin exper immun* 2006; 146(3): 533–9.
36. Hsu PY, Lin CL, Yu CC, et al. Ultrapure dialysate improves iron utilization and erythropoietin response in chronic hemodialysis patients – a prospective cross-over study. *J Nephrol* 2004; 17(5): 693–700.
37. Hudgins LC, Parker TS, Levine DM, et al. A single intravenous dose of endotoxin rapidly alters serum lipoproteins and lipid transfer proteins in normal volunteers. *J Lipid Res* 2003; 44(8): 489–98.
38. Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Vascular and metabolic effects of combined therapy with ramipril and simvastatin in patients with type 2 diabetes. *Hypertension* 2005; 45(6): 1088–93.
39. Koh KK, Schenke WH, Wacławski VA, et al. Statin attenuates increase in C-reactive protein during estrogen replacement therapy in postmenopausal women. *Circulation* 2002; 105(13): 1531–3.
40. Kon H, Nagano M, Tanaka F, et al. Association of Decreased Variation of R-R Interval and Elevated Serum C-Reactive Protein Level in a General Population in Japan. *Intern Heart J* 2006; 47(6): 867–76.
41. Lahoz C, Schaefer EJ, Cupples LA, et al. Apolipoprotein E genotype and cardiovascular disease in the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 2001; 154(3): 529–37.
42. McVeigh BL, Dillingham BL, Lampe JW, Duncan AM. Effect of soy protein varying in isoflavone content on serum lipids in healthy young men. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(2): 244–51.
43. Nazmi A, Victora CG. Socioeconomic and racial/ethnic differentials of C-reactive protein levels: a systematic review of population-based studies. *BMC Public Health* 2007; 7: 212.
44. Pai JK, Pischon T, Ma J, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Eng J Med* 2004; 351(25): 2599–610.
45. Paternoster DM, Fantinato S, Stella A, et al. C-reactive protein in hypertensive disorders in pregnancy. *Clin Appl Thromb/Hemost* 2006; 12(3): 330–7.
46. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2003; 107: 499–511.
47. Pitiiphat W, Gillman MW, Joshipura KJ, et al. Plasma C-Reactive Protein in Early Pregnancy and Preterm Delivery. *Am J Epidemiol* 2005; 162(11): 1108–13.
48. Qiu C, Sorensen TK, Luthy DA, Williams MA. A prospective study of maternal serum C-reactive protein (CRP) concentrations and risk of gestational diabetes mellitus. *Paed Perin Epid* 2004; 18(5): 377–84.
49. Redman CWG, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 499–506.
50. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352(1): 20–8.
51. Ropponen A, Aittomäki K, Tikkanen MJ, Ylikorkala O. Levels of serum C-reactive protein during oral and transdermal estradiol in postmenopausal women with and without a history of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1): 142–6.
52. Sesso HD, Buring JE, Blake GJ, et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003; 290: 2945–51.
53. Sierksma A, van der Gaag MS, Kluft C, Hendriks HF. Moderate alcohol consumption reduces plasma C-reactive protein and fibrinogen levels; a randomized, diet-controlled intervention study. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56(11): 1130–6.
54. Tarim E, Bagis T, Kilicdag EB, et al. Are amniotic fluid C-reactive protein and glucose levels, and white blood cell counts at the time of genetic amniocentesis related with preterm delivery? *J perinat med* 2005; 33(6): 524–9.
55. Tayade C, Black GP, Fang Y, Croy BA. Differential gene expression in endometrium, endometrial lymphocytes, and trophoblasts during successful and abortive embryo implantation. *J Immunol* 2006; 176(1): 148–56.
56. Ustun Y, Engin-Ustun Y, Kamaci M. Association of fibrinogen and C-reactive protein with severity of preeclampsia. *Eur J obst, gynec reprod biol* 2005; 121(2): 154–8.
57. Van den Broek NR, Letsky EA. Etiology of anemia in pregnancy in south Malawi. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(Suppl. 1): 247S–56.
58. Watts DH, Krohn MA, Wener MH, Eschenbach DA. C-Reactive Protein in Normal Pregnancy. *Obst Gynec* 1991; 77: 176–80.
59. Wolf M, Kettyle E, Sandler L, et al. Obesity and Preeclampsia: The Potential Role of Inflammation. *Obst Gynec* 2001; 98: 757–62.

Поступила 26/05–2008