

## **РОЛЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ ТЯЖЕЛЫХ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИЕЙ**

*Курлович И. В., Зубовская Е. Т., Бурьяк Д. В., Панкратова О. А.,  
Демидова Р. Н., Капора Т. Ч., Юркевич Т. Ю.*

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр "Мать и дитя"»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** С целью уточнения характера воспалительного процесса в генезе тяжелых акушерских осложнений обследована 31 беременная женщина с умеренной и тяжелой степенью преэклампсии, эклампсией, HELLP-синдромом, атипичным гемолитико-уремическим синдромом и 30 пациенток с физиологически протекающей беременностью.

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование: гематологические и биохимические показатели, субпопуляционный состав Т-лимфоцитов, уровень цитокинов (ФНО $\alpha$ , интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-8), апоптоз индуцирующий фактор, эндотелин-1, фактор Виллебранда, количество эндотелиоцитов и шизоцитов, агрегационная функция тромбоцитов.

Выявлены отличительные особенности воспалительного процесса у беременных женщин с тяжелыми осложнениями. Угнетение процесса фагоцитоза по результатам отрицательной активации гранулоцитов, отсутствия моноцитоза и снижение НК-клеток свидетельствует о вос-

палительном процессе неинфекционного генеза. Триггером воспаления у беременных женщин с тяжелыми осложнениями является тканевая дисфункция органов, дистония микроциркуляторного гемостаза, связанная с высоким уровнем цитокинов (ЦК), нарушением синтеза белков в печени и дисферментемией. На основании корреляционной связи цитокинов и агрегационной функции тромбоцитов можно предположить участие тромбоцитов в воспалительном процессе.

**Ключевые слова:** беременные женщины, тромботическая микроангиопатия, клинико-лабораторные показатели, воспалительный процесс.

**Введение.** Проблема тяжелых акушерских осложнений (преэклампсия (ПЭ), эклампсия, HELLP-синдром, тромбоэмболические осложнения различной локализации) по-прежнему остается острой и актуальной, при этом структура основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности практически не меняется. Преэклампсия/эклампсия на фоне прогрессивного роста частоты возникновения тяжелой ПЭ, преждевременные роды, недоношенность новорожденного продолжают оставаться в числе ведущих причин. Выхаживание детей, родившихся раньше срока, требует огромных материальных затрат и высокого профессионализма медицинского персонала [1]. Сложные патофизиологические механизмы развития осложнений беременности свидетельствуют о необходимости новых подходов к ведению таких пациенток [2].

Несмотря на многообразие существующих теорий ПЭ, в основе патогенетической составляющей лежит системная воспалительная реакция, которая может быть результатом как инфекционного генеза, так и неинфекционного в результате эндогенной активации клеток врожденного иммунитета, таких как моноциты и гранулоциты, и чрезмерной продукции провоспалительных цитокинов, способствующих тканевому стрессу и дисфункции органов [2].

Длительный контакт матери и плода может приводить к активации воспалительных процессов, связанных с преждевременными родами без признаков системных инфекций [3]. Современные исследования показывают, что при развитии как системных инфекций, так и «стерильных» воспалений отмечается самое раннее повышение неспецифических маркеров воспаления — провоспалительных цитокинов. Уровень фактора некроза опухоли-альфа (ФНО $\alpha$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-10

(ИЛ-10) повышаются и достигают пика через 2–4 ч. После этого начинает увеличиваться пресепсин, прокальцитонин, которые достигают максимума повышения через 8–12 ч. В зависимости от динамики и течения воспалительного процесса они повышаются или снижаются. Главный маркер острой фазы воспаления как «стерильного», так и инфекционного характера С-реактивный белок (СРБ) достигает пика через 12–24 ч от начала заболевания [3].

Согласно данным научной литературы [1] многочисленные патологические процессы в организме сопровождаются состоянием воспаления и гиперкоагуляции. Активация свертывающей системы крови в ответ на воспаление служит защитным механизмом. Однако если степень активации перестает быть адекватной, то защитный механизм становится патологическим. Взаимосвязь активации гемостаза и развитие острого воспаления формируют тяжелую клиническую картину вплоть до полиорганной недостаточности.

Цитокины участвуют в ключевых событиях острого и хронического воспаления, вызывают значительные изменения в метаболизме клеток, приводящих к повреждению тканей. Ответственными за первоначальную воспалительную реакцию являются нейтрофилы, моноциты, макрофаги, эозинофилы, тромбоциты и эндотелиальные клетки.

От функции цитокинов зависит функциональная активность Т-лимфоцитов на всех этапах их дифференцировки. Так, Т-клетки памяти (СД 4+ и СД8+) активируют макрофаги и таким образом способствуют повышенной секреции макрофагами ФНО $\alpha$  и ИЛ-1.

С наступлением беременности синтез провоспалительных цитокинов увеличивается, происходит сдвиг дифференцировки Т-хелперов в сторону Th-2 клеток, продуцирующих провоспалительные цитокины.

Основными источниками цитокинов в зоне маточно-плацентарного комплекса являются клетки иммунной системы как со стороны матери, так и плода [4]. Цитокины, в том числе ИЛ-1 $\beta$  и ФНО $\alpha$ , играют базисную роль в реализации механизмов иммунного ответа матери и плода — поддерживают функциональную активность иммунокомпетентных клеток и баланс иммунной системы. Однако гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8) при воспалении и относительная недостаточность синтеза противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов приводит к дисбалансу иммунной системы.

В последнее время интенсивно изучаются функциональные особенности эндотелия сосудов при различной патологии и роль цитокинов в развитии воспаления и дисфункции эндотелия. Цитокины иммунной системы на фоне сниженной неспецифической резистентности и адаптивного иммунитета являются одним из универсальных патогенетических механизмов дисфункции эндотелия и апоптоза и могут характеризовать тяжесть воспалительного процесса [5].

Диагностика причин воспаления инфекционного и неинфекционного характера и оценка адаптивной реакции иммунной системы матери остается недостаточно освещенной темой в акушерской практике.

**Цель работы** — оценка характера воспалительного процесса на основании маркеров воспаления у беременных женщин в патогенезе развития тяжелых осложнений.

**Материалы и методы.** Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 61 беременной женщины во II–III триместрах беременности. В основную группу (1-я) включена 31 пациентка с умеренной и тяжелой степенью ПЭ, эклампсией, с HELLP- синдромом, атипичным гемолитико-уремическим синдромом. В группу сравнения (2-я) вошло 30 пациенток с физиологически протекающей беременностью.

Возраст и антропометрические данные основной группы были сопоставимы с данными группы сравнения. Возраст женщин основной группы составил 31 (28; 35) год, группы сравнения — 29 (26; 31,5) лет.

В группе сравнения и у 98,3 % случаев основной группы отмечалась своевременная

(до 12 недель беременности) постановка на учет в женскую консультацию и нахождение под медицинским наблюдением врача-акушера-гинеколога на протяжении всей беременности.

Беременным женщинам исследуемых групп проведено клиничко-лабораторное обследование. Гематологические показатели были выполнены на анализаторе Pentra-60, биохимические тесты — на анализаторе Конелаб-30, субпопуляционный состав Т-лимфоцитов — на проточном цитофлуориметре Beckman Coulter. Уровень цитокинов, фактор Виллебранда (ФВ), апоптоз индуцирующий фактор (АИФ), АДАМТС-13, эндотелин-1 (ЭТ-1) исследовали методом ИФА. Количество эндотелиоцитов считали в двух камерах Горяева в 20 мкл плазмы крови, количество шизоцитов — в мазках периферической крови. Агрегационную функцию тромбоцитов определяли оптическим методом на анализаторе тромбоцитов АТ 2110 (СОЛАР, Республика Беларусь) с применением индукторов агрегации (ООО «ТЕХНОЛОГИЯ-СТАНДАРТ, РФ).

Статистический анализ проводился при помощи компьютерного программного обеспечения Microsoft Excel 2010 с использованием программы параметрических и непараметрических методов. Результаты исследования в таблицах представлены в виде  $M$  и квартильного размаха, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** Согласно анамнестическим данным у беременных женщин с тяжелыми осложнениями наблюдались сопутствующие заболевания: сердечно-сосудистой (18,1 %), эндокринной (16,4 %) и мочевой (11,2 %) систем. Признаков системных инфекций у пациенток обеих групп не выявлено. Среди инфекций, передаваемых половым путем, во время беременности у двух (3,33 %) женщин основной группы выявлен хламидиоз и у одной (1,67 %) — уреоплазмоз.

Нарушение маточно-плацентарного кровотока наблюдалось у 41,6 % беременных женщин с осложнениями и 3,3 % пациенток группы сравнения. Структурные изменения плаценты выявлены у 22 % пациенток основной группы.

Анализируя сроки родоразрешения беременных женщин основной группы, выявлено, что в большинстве случаев роды были преждевременными (70,6 %). Медиана срока родоразрешения составила 240 (197; 258) дней. Показаниями для досрочного родоразрешения явились нарастание тяжести ПЭ, отсутствие эффекта от лечения, декомпенсация хронической плацентарной недостаточности, HELLP-синдром, эклампсия, атипичный гемолитико-уремический синдром, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

Исследование показателей метаболического профиля беременных женщин является важным для оценки характера течения беременности и выявления риска осложнений. Комплексное обследование пациенток указывает на своевременность диагностики соматических заболеваний, сопутствующих беременности и способных неблагоприятно отразиться на течении беременности.

Результаты биохимических показателей обследованных женщин представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Биохимические показатели сыворотки крови у беременных женщин исследуемых групп [Me (Q25; Q75)]

Показатель	Результат		p
	1-я группа (n = 31)	2-я группа (n = 30)	
Общий белок, г/л	54,0 (51,0; 61,0)	70,0 (68,0; 74,0)	0,0000
Альбумин, г/л	31,0 (28,0; 36,0)	39,5 (37,0; 41,0)	0,0000
СРБ, мг/л	18,15 (7,95; 29,80)	3,20 (1,10; 5,50)	0,00000
Трансферрин, мкмоль/л	31,43 (27,00; 36,00)	40,50 (36,03; 48,00)	0,00541
Общий белок/СРБ	2,40 (2,23; 5,21)	22,58 (12,50; 63,00)	0,00000
Альбумин/СРБ	1,33 (0,69; 2,75)	11,80 (7,20; 31,00)	0,00000
Трансферрин/СРБ	3,06 (1,03; 4,46)	10,71 (6,06; 37,02)	0,00000
Ферритин, мкг/л	67,0 (39,50; 128,0)	42,0 (31,0; 53,0)	0,00975
Гаптоглобин, мг/дл	35,00 (16,9; 62,73)	141,25 (57,50; 147,50)	0,00003
Глюкоза, ммоль/л	4,40 (3,70; 5,50)	4,25 (3,90; 4,70)	0,5940
Общий билирубин, мкмоль/л	9,0 (6,0; 13,0)	9,5 (8,0; 11,0)	0,3817
Связанный билирубин, мкмоль/л	5,3 (5,2; 74,0)	4,7 (4,1; 5,5)	0,0378
АлАТ, Е/л	25,0 (18,0; 55,0)	15,0 (13,0; 18,0)	0,0000
АсАТ, Е/л	34,0 (28,0; 52,0)	23,0 (21,0; 26,0)	0,0000
ЛДГ, Е/л	596,0 (434,0; 763,0)	352,5 (322,5; 394,0)	0,00005
ЩФ, Е/л	109,0 (87,0; 128,0)	145,0 (126,0; 175,0)	0,00012
ПЩФ, нг/л	98,0 (69,5; 197,0)	1101,0 (340,0; 1523,0)	0,00035
ПЩФ/ЩФ	1,125 (0,770; 1,834)	6,760 (1,940; 11,000)	0,00071
ГГТП, Е/л	29,0 (21,0; 41,0)	15,0 (14,0; 19,0)	0,0000
КК, Е/л	109,5 (55,0; 197,0)	59,0 (47,0; 78,0)	0,0077
МВ КК, Е/л	18,0 (9,0; 44,0)	8,5 (5,0; 11,0)	0,0032
α-Амилаза	30,5 (21,0; 49,0)	66,0 (60,0; 78,0)	0,0000
Мочевина, ммоль/л	5,5 (3,4; 7,1)	3,6 (3,0; 4,0)	0,00103
Креатинин, мкмоль/л	76,0 (67,0; 99,0)	64,5 (53,0; 70,0)	0,00002
Железо, мкмоль/л	13,35 (11,05; 21,35)	11,60 (10,30; 16,90)	0,2616
Триацилглицерины, ммоль/л	3,03 (2,54; 4,285)	3,21 (2,41; 4,10)	0,6430
Свободный гемоглобин, г/л	0,135 (0,10–0,17)	0,070 (0,06–0,10)	0,00026
ОХС, ммоль/л	6,15 (4,40; 7,00)	7,8 (6,85; 8,45)	0,00009
α-ХС, ммоль/л	1,49 (1,23; 1,98)	2,48 (2,19; 2,63)	0,00005
β-ХС, ммоль/л	3,320 (2,42; 4,445)	4,375 (4,125; 5,105)	0,00000
Прогестерон, нмоль/л	174,0 (55,0; 408,8)	1676,4 (1375,8; 1971,1)	0,00000
Прогестерон/ОХС	37,64 (23,42; 95,07)	225,91 (193,95; 284,54)	0,00000

Полученные результаты биохимических параметров сыворотки крови у беременных женщин с осложненным течением свидетельствуют об особенностях ряда показателей.

У беременных женщин основной группы на фоне гипопроteinемии (снижение уровня общего белка в 1,30 раза, альбумина — в 1,27 раза, трансферрина — в 1,29 раза, гаптоглобина в 4,03 раза) отмечается острый воспалительный процесс — повышение содержания СРБ в 5,78 раза, повышение уровня ферритина в 1,60 раза.

Белки плазмы крови являются многофункциональными компонентами, особенно альбумин, который выполняет основную транспортную и детоксикационную функции, и его снижение в кровотоке может привести к развитию эндотоксикоза.

Отчетливо показывают дефицит белков сыворотки крови коэффициенты (соотношения) количества протеинов сыворотки крови к острофазному СРБ. Так, соотношение общий белок/СРБ был снижен в 3,1 раза, альбумин/СРБ в 2,5 раза, трансферрин/СРБ в 4,2 раза, ферритин/СРБ в 3,6 раза у пациенток основной группы по отношению к таковым беременных женщин группы сравнения.

Таким образом, полученные расчетные коэффициенты выявляют более глубокие нарушения белкового спектра и могут служить предикторами воспалительного процесса с признаками развития эндогенной интоксикации.

Нарушение функционального состояния печени у пациенток основной группы проявлялось увеличением активности аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз (АсАТ, АлАТ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП). Повышение активности лактат-

дегидрогеназы (ЛДГ) сочеталось с внутрисосудистым гемолизом (увеличение уровня свободного гемоглобина в сыворотке крови), что указывает на механическое повреждение эритроцитов, характерное для вариантов тромботической микроангиопатии (ПЭ и эклампсии).

Среди нарушений ферментного спектра сыворотки крови у пациенток с тяжелыми осложнениями особое внимание привлекает исследование активности общей щелочной фосфатазы (ЩФ) и ее плацентарного изофермента (ПЩФ).

Формирование и рост плаценты во многом зависит от активности щелочной фосфатазы (ЩФ). Так, ЩФ участвует в клеточном росте, дифференцировке тканей, а также зрелости плода, что дает возможность по ее уровню оценить функциональную активность плаценты.

Активность ЩФ была снижена в 1,42 раза у 89,7 % беременных женщин основной группы, уровень ПЩФ — в 5,65 раза у 72,0 %, индекс активности ПЩФ (ПЩФ/ЩФ) был снижен у 87,5 % в 3,86 раза в сравнении с пациентками с физиологической беременностью. Хроническая плацентарная недостаточность в данной группе пациенток в стадии декомпенсации и субкомпенсации наблюдалась у 81,5 % случаев.

К маркерам эндотелиальной дисфункции и нарушения тромборезистентности относятся провоспалительные цитокины, СРБ, эндотелин, молекулы адгезии, ФВ и др. В комплексной оценке сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у беременных женщин были проведены исследования содержания основных показателей маркеров функциональной активности тромбоцитов, представленные в таблице 2.

Таблица 2 — Маркеры дисфункции эндотелия и уровень цитокинов у беременных женщин исследуемых групп [Ме (Q25; Q75)]

Показатель	Результат		p
	1-я группа (n = 31)	2-я группа (n = 30)	
ФВ, нг/мл	8,80 (0,70; 12,22)	11,14 (3,50; 20,78)	0,689
АДАМТС-13, нг/мл	7,56 (3,41; 9,53)	7,46 (6,48; 8,36)	0,9693
АДАМТС-13 / ФВ	0,57 (0,29; 1,09)	0,32 (0,07; 0,90)	0,1680

Окончание табл. 2

Показатель	Результат		p
	1-я группа (n = 31)	2-я группа (n = 30)	
ЭТ-1, пг/мл	66,53 (43,03; 108,32)	57,14 (42,01; 65,16)	0,1960
ИЛ-1β, пг/мл	17,74 (7,08; 28,17)	11,14 (6,01; 13,08)	0,0095
ИЛ-8, пг/мл	67,06 (57,53; 90,82)	41,74 (31,10; 47,67)	0,00025
ФНОα, пг/мл	18,46 (5,30; 36,53)	4,08 (3,08; 5,05)	0,00001
ФНОα / ЭТ-1	0,34 (0,13; 0,77)	0,08 (0,06; 0,10)	0,00012
АИФ, нг/мл	0,39 (0,24; 0,62)	0,22 (0,09; 0,26)	0,00001
Эндотелиоциты, клеток в 20 мкл плазмы	8,63 (5,00; 15,00)	2,00 (0,00; 3,00)	0,0000

Функциональная активность ФВ в нормальном кровотоке регулируется металлопротеиназой АДAMTC-13. Крупные фрагменты молекулы ФВ расщепляются под действием фермента АДAMTC-13, синтезируемого эндотелием кровеносных сосудов, при этом снижается адгезия и агрегация тромбоцитов и ограничивается рост тромба в микроциркуляторном русле.

Соотношения АДAMTC-13/ФВ у пациенток между группами оказалось практически равнозначным, что может свидетельствовать о компенсаторной секреции контролирующего фермента металлопротеиназы АДAMTC-13 в ответ на повышение уровня ФВ.

Одним из наиболее значимых регуляторов функционального состояния эндотелия сосудов является вазоконстрикторный пептид эндотелин-1. В нормальных условиях ЭТ-1 синтезируется в небольшом количестве в эндотелиальных клетках, на мембране клеток синцитиотрофобласта, гепатоцитов, тканевых базофилах и др.

Продукция цитокинов и ЭТ-1 взаимосвязана, соотношение ФНОα/ЭТ-1 у беременных женщин основной группы было в 5,07 раза выше, чем в группе пациенток без осложнений.

На фоне высокого уровня ФНОα количество десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови у беременных женщин с тяжелыми осложнениями было повышено. Полученные данные свидетельствуют о дестабилизации микроциркуляторного звена гемостаза и дисфункции эндотелия сосудов.

Среди большинства клинико-лабораторных исследований показатели периферической крови принято считать объективными диагностическими критериями физиологических метаболических и патофизиологических процессов.

Результаты общеклинического анализа крови у обследованных беременных женщин представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Результаты общеклинического анализа крови у беременных женщин исследуемых групп [Me (Q25; Q75)]

Показатель	Результат		p
	1-я группа (n = 31)	2-я группа (n = 30)	
Лейкоциты (WBC), ×10 <sup>9</sup> /л	11,37 (8,80; 14,43)	9,96 (8,65; 11,67)	0,0514
Эритроциты (RBC), ×10 <sup>12</sup> /л	3,64 (3,15; 4,22)	4,02 (3,82; 4,30)	0,0083
Гемоглобин (HGB), г/л	109,65 (96,40; 125,00)	120,75 (116,5; 128,60)	0,0087
Гематокрит HCT, %	32,30 (27,73; 37,70)	36,26 (34,40; 38,70)	0,0191
MCV, фл	90,66 (87,7; 93,19)	89,50 (86,00; 93,38)	0,5519
MCH, пг	30,89 (28,80; 32,08)	30,56 (29,30; 32,20)	0,9486
MCHC, г/л	340,4 (330,00; 346,30)	338,15 (333,00; 345,0)	0,8775

Окончание табл. 3

Показатель	Результат		p
	1-я группа (n = 31)	2-я группа (n = 30)	
RDW, %	13,03 (12,18; 14,48)	13,75 (12,90; 15,35)	0,1193
Тромбоциты (PLT), ×10 <sup>9</sup> /л	171,0 (131,0; 244,0)	221,0 (195,0; 265,0)	0,0224
Ретикулоциты, %	1,65 (1,10; 2,50)	1,00 (0,80; 1,00)	0,0041
Лимфоциты (LYMPH), % ×10 <sup>9</sup> /л	15,0 (10,0; 24,0) 1,868 (1,184; 2,573)	17,5 (13,0; 22,0) 1,678 (1,264; 2,910)	0,6649 0,4761
Нейтрофилы сегментоядерные, % (GRAN), ×10 <sup>9</sup> /л	67,0 (62,0; 78,0) 7,312 (5,935; 10,120)	67,5 (66,0; 71,0) 6,490 (4,000; 11,000)	0,7635 0,1124
палочкоядерные, % ×10 <sup>9</sup> /л	8,0 (5,0; 11,0) 0,871 (0,531; 1,426)	7,5 (4,0; 11,0) 0,639 (0,432; 1,272)	0,6228 0,2300
Эозинофилы, % ×10 <sup>9</sup> /л	1,00 (1,0; 2,0) 0,124 (0,102; 0,204)	1,00 (1,0; 1,0) 0,105 (0,083; 0,141)	0,8544 0,0877
Моноциты, % ×10 <sup>9</sup> /л	4,0 (3,0; 6,0) 0,487 (0,355; 0,598)	4,0 (2,0; 6,0) 0,380 (0,224; 0,545)	0,7301 0,2132
СОЭ	35,0 (28,0; 42,50)	37,5 (32,0; 43,0)	0,5511

Анализируя показатели общеклинического анализа крови, у беременных женщин основной группы выявлен умеренный лейкоцитоз без активации нейтрофилов, не отмечено повышения количества незрелых (палочкоядерных) гранулоцитов и моноцитов. Для инфекционного воспаления обычно характерным является активация нейтрофилов со сдвигом в сторону палочкоядерных и/или юных гранулоцитов.

Полученные данные общего анализа крови у беременных женщин с осложнениями могут свидетельствовать о причине воспаления неинфекционного характера и отсутствия бактериального очага воспаления как такового. При анализе клеток красной крови у пациенток основной группы выявлено достоверное снижение количества эритроцитов, концентрации гемоглобина, гематокритной величины и повышенное количество ретикулоцитов. Полученные результаты указывают на анемию беременных женщин легкой и средней степени, которая наблюдалась в 14,6 % случаях у пациенток основной группы и 12,0 % в группе сравнения.

Количество тромбоцитов у женщин с осложненным течением беременности было снижено. В мазках периферической крови шизоциты были обнаружены у двух пациенток основной группы (у одной — с аГУС и

одной — с HELLP-синдромом), что является одним из патогенетических составляющих тромботической микроангиопатии (ТМА).

Таким образом, гематологические параметры, полученные в стандартном анализе крови, могут предоставить возможность суждения о воспалительной реакции. Отсутствие нейтрофилеза и моноцитоза у беременных женщин с осложненным течением дает предварительную характеристику состояния начальной неспецифической (врожденной) иммунной системы.

Катаболическая направленность ЦК у беременных женщин снижает уровень общего холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности, при этом нарушается процесс фагоцитоза вследствие угнетения нейтрофилов, С3, С4 и иммуноглобулинов G, повышается уровень СРБ. Нейтрофилы, натуральные киллеры, макрофаги, эозинофилы, тучные клетки продуцируют цитокины. Нейтрофилы являются не только эффекторами неспецифической резистентности, но и активными модуляторами клеточного и гуморального звена иммунитета путем продукции иммунорегуляторных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО $\alpha$ . Активация эндотелия является важным звеном иммунного ответа на воспаление (таблица 4).

Таблица 4 — Показатели Т-клеточного и гуморального звена иммунной системы у беременных женщин исследуемых групп [Me (Q25; Q75)]

Показатель	Результат		p
	1-я группа (n = 31)	2-я группа (n = 30)	
Т-лимфоциты (CD3+), % ×10 <sup>9</sup> /л	78,55 (73,30; 81,90) 1,02 (0,79; 1,80)	75,80 (71,50; 78,80) 1,07 (0,90; 1,40)	0,133 0,934
Т-хелперы CD3+ CD4+, % ×10 <sup>9</sup> /л	49,6 (41,30; 51,40) 0,70 (0,47; 1,10)	43,40 (39,2; 48,7) 0,60 (0,50; 0,80)	0,099 0,512
Цитотоксические Т-лимфоциты CD3+ CD8+, % ×10 <sup>9</sup> /л	26,0 (19,90; 31,30) 0,37 (0,28; 0,60)	26,7 (24,10; 32,10) 0,39 (0,30; 0,56)	0,225 0,461
ИРИ	1,87 (1,38; 2,40)	1,60 (1,29; 2,10)	0,202
НК-клетки (CD3–CD16+ CD56), % ×10 <sup>9</sup> /л	6,0 (4,10; 12,50) 0,10 (0,08; 0,17)	10,8 (7,50; 13,20) 0,16 (0,10; 0,25)	0,050 0,034
(CD4 + CD8) / NK	13,90 (6,39; 20,0)	7,40 (4,17; 10,30)	0,013
В-лимфоциты (CD19+), % ×10 <sup>9</sup> /л	10,80 (9,30; 14,10) 0,16 (0,09; 0,27)	8,00 (7,40; 10,90) 0,14 (0,10; 0,19)	0,090 0,400
IgA, г/л	1,69 (1,26; 1,88)	2,35 (1,54; 10,10)	0,059
IgG, г/л	6,15 (5,20; 7,60)	9,165 (8,19; 11,24)	0,000
IgM, г/л	1,17 (1,11; 1,47)	1,29 (1,05; 1,44)	0,821
С3, мг/дл	107,0 (95,0; 120,0)	134,0 (125,0; 146,5)	0,000
С4, мг/дл	17,5 (10,7; 23,5)	27,2 (23,0; 32,0)	0,000

Как видно из данных таблицы, исследование показателей гуморального иммунитета показало, что у беременных женщин с ПЭ выявлен дисбаланс в иммунной системе. Уровень IgG был снижен в 1,49 раз у 81,3 % пациенток основной группы. О снижении гуморального иммунитета у беременных женщин с ПЭ показывает также индекс отношения лимфоцитов к сегментоядерным нейтрофилам: у пациенток с тромботическими осложнениями он составил 0,484, а у беременных женщин с ПЭ — 0,255. Таким образом, лейкоцитарный индекс, отражающий взаимоотношение гуморального и клеточного звеньев иммунной системы, у пациенток с ПЭ был снижен в 1,88 раза.

Белки системы комплемента (С3, С4) были значительно снижены у беременных женщин основной группы, что, вероятно, обусловлено воспалительным процессом, прежде всего высоким уровнем цитокинов. Нарушение активации системы комплемента является важным звеном осложненного течения беременности (ПЭ, эклампсии, HELLP-синдрома).

Тромбоциты являются чувствительными клетками организма, участвуют в иммунных

и аллергических реакциях. Установлено, что при многих воспалительных процессах до 50 % и более всех имеющихся в кровотоке лейкоцитов присоединяют к себе кровяные пластинки, при этом значительно усиливается функциональная способность тромбоцитов к агрегации [6]. В научной литературе недостаточно освещена роль тромбоцитов в воспалительном процессе у женщин при тяжелом течении беременности.

Функциональная активность тромбоцитов была исследована с применением наиболее широко используемых в практике индукторов агрегации клеток (таблица 5).

На основании полученных результатов агрегационной функции тромбоцитов и уровня цитокинов у беременных женщин с осложнениями установлена умеренная положительная корреляционная связь между показателями

Так, с уровнем ИЛ-1β коррелировала скорость агрегации тромбоцитов с минимальной концентрацией АДФ 0,5 мкмоль/л, степень агрегации с АДФ 1,5 мкмоль/л и с уровнем коллагеном. С уровнем ИЛ-8 выявлена коррекция со скоростью агрегации тромбоцитов с АДФ 0,5 мкмоль/л. Наиболее



частая взаимосвязь функциональной активности тромбоцитов выявлена с уровнем ФНО $\alpha$ : скорость агрегации тромбоцитов с

АДФ 1,5 мкмоль/л, скорость и степень агрегации с адреналином, время агрегации с 0,5 и 1,5 мкмоль/л АДФ.

Таблица 5 — Показатели функциональной активности (агрегация) тромбоцитов у беременных женщин с осложнениями [Me (Q25; Q75)]

Показатель агрегации	Индукторы агрегации				
	АДФ, мкмоль/л		Адреналин, 5 мкмоль/л	Коллаген, 20,0 мкмоль/л	Ристомин, 1,2 нг/мл
	0,5	1,5			
Скорость, %/мин	36,2 (27; 45,2)	42,3 (30,8; 55,2)	8,3 (5,4; 12,6)	5 (3,4; 9,4)	85,2 (70,0; 93,4)
Степень, %	46,4 (35; 59,9)	63,8 (50,6; 80,3)	43,8 (20,0; 75,9)	86,0 (72,0; 100,0)	91,4 (87,0; 100,0)
Время, мин	6,5 (3,3; 9,1)	5,3 (4,1; 7,3)	10,3 (9,3; 13,6)	8,5 (7,4; 9,8)	9,3 (7,3; 9,7)

Положительная корреляционная связь С-реактивного белка выявлена со скоростью агрегации тромбоцитов с ристоминном.

Таким образом, анализируя показатели скорости, степени и времени агрегации тромбоцитов и их корреляционной связи с

медиаторами воспаления можно судить об участии тромбоцитов в воспалительном процессе у беременных женщин с тяжелыми осложнениями.

Также определена взаимосвязь активности тромбоцитов с уровнем медиаторов воспаления (таблица 6).

Таблица 6 — Корреляционная связь показателей агрегационной функции тромбоцитов и цитокинов у беременных женщин с осложнениями (r)

Показатель агрегации тромбоцитов	Цитокины, пг/мл		
	ИЛ-1 $\beta$	ИЛ-8	ФНО $\alpha$
Скорость агрегации, %/мин			
АДФ 0,5 мкмоль/л	0,315	0,387	-0,146
АДФ 1,5 мкмоль/л	0,013	-0,07	0,391
Адреналин 5 мкмоль/л	0,160	-0,080	0,451
Степень агрегации, %			
АДФ 1,5 мкмоль/л	0,323	-0,090	0,104
Адреналин 5 мкмоль/л	-0,069	-0,098	0,300
Коллаген 20,0 мкмоль/л	0,383	0,049	0,055
Время агрегации, мин			
АДФ 0,5 мкмоль/л	-0,137	0,0139	0,453
АДФ 1,5 мкмоль/л	0,025	-0,060	0,308

Полученные результаты исследования функциональной активности тромбоцитов и их взаимосвязь с цитокиновым спектром и С-реактивным белком доказывают роль тромбоцитов в воспалительном процессе у беременных женщин с тяжелыми осложнениями.

**Заключение.** Клинико-лабораторные исследования, проведенные беременным женщинам с тяжелыми акушерскими осложнениями, ассоциированными с тромбоци-

ческой микроангиопатией, показывают, что воспалительный процесс может быть неинфекционного генеза. Угнетение процесса фагоцитоза по результатам отрицательной активации гранулоцитов, отсутствия моноцитоза и снижения ЦК-клеток подтверждает наличие воспалительного процесса неинфекционного генеза. Триггером воспаления является тканевая дисфункция органов, дистония микроциркуляторного гемостаза, связанная с высоким уровнем ци-

токинов, нарушением синтеза белков в печени и дисферментемией. На основании корреляционной связи цитокинов и агрегационной функции тромбоцитов выявлено участие тромбоцитов в воспалительном процессе.

Исключение бактериальных и вирусных инфекций у беременных женщин при наличии неинфекционного воспаления доказывает нецелесообразность антибиотикотерапии, что необходимо учитывать при ведении таких пациенток.

#### Список цитированных источников

1. Новые технологии в решении проблем преэклампсии / Н. А. Никитина [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2022. — № 10. — С. 5–13.
2. Каттаходжаева, М. Х. Показатели эндотелиальной дисфункции и маркеры системного воспаления у беременных при преэклампсии / М. Х. Каттаходжаева, Д. Ф. Гайбуллаева // RE-HEALTH J. — 2020. — № 2/2 (6). — С. 10–13.
3. Вельков, В. В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин / В. В. Вельков. — М. : Диакон, 2015. — 117 с.
4. Айламазян, Э. К. Роль иммунной системы фетоплацентарного комплекса в механизме преждевременного прерывания беременности / Э. К. Айламазян, О. В. Павлов, С. А. Сельков // Акушерство и гинекология. — 2004. — Т. 32. — С. 9–11.
5. Цитокины иммунной системы в патогенезе дисфункции эндотелия и апоптоза у беременных с тяжелыми осложнениями / И. В. Курлович [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа = Reproductive Health. Eastern Europe // Междунар. науч.-практ. журнал. — 2022. — Т. 12, № 5. — С. 547–556.
6. Кузник, Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б. И. Кузник. — Чита : Экспресс-издательство, 2010. — 832 с.

## The role of the inflammatory process in the pathogenesis of severe obstetric complications associated with thrombotic microangiopathy

*Kurlovich I., Zubovskaya A., Buryak D., Pankratova O., Dziamidava R., Kapora T., Yurkevich T.*

*Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Republic of Belarus*

In order to clarify the nature of the inflammatory process in the genesis of severe obstetric complications, 31 pregnant women with moderate and severe preeclampsia, eclampsia, HELLP syndrome, atypical hemolytic-uremic syndrome and 30 women with physiologically occurring pregnancy were examined.

A comprehensive clinical and laboratory examination was carried out: hematological and biochemical parameters, the subpopulation composition of T-lymphocytes, the level of cytokines (TNF- $\alpha$ , Interleukin-1 $\beta$ , interleukin-8), apoptosis-inducing factor, endothelin-1, Willebrand factor, the number of endotheliocytes and schizocytes, platelet aggregation function.

Distinctive features of the inflammatory process in pregnant women with severe complications were revealed. The inhibition of the phagocytosis process based on the results of negative activation of granulocytes, the absence of monocytosis and a decrease in NK cells indicates an inflammatory process of non-infectious genesis. The trigger of inflammation in pregnant women with severe complications is tissue dysfunction of organs, dystonia of microcirculatory hemostasis associated with high levels of cytokines, impaired protein synthesis in the liver and dysfermentemia. Based on the correlation of cytokines and platelet aggregation function, it is possible to assume the involvement of platelets in the inflammatory process.

**Keywords:** pregnant women, thrombotic microangiopathy, clinical and laboratory parameters, inflammatory process.

*Поступила 26.06.2023*