МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

На правах рукописи

ЯБЛОКОВА Маргарита Евгеньевна

ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

14.01.01 – Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
В.М. Гурьева

Москва – 2019 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
ГЛАВА 1. Гипертензивные осложнения беременности при сахарном диабете (обзор литературы)	10
1.1. Проблема сахарного диабета в акушерстве	10
1.2. Беременность при сахарном диабете	11
1.3. Преэклампсия, ее последствия и возможности профилактики	14
1.4. Частота гипертензивных осложнений при различных типах сахарного диабета и факторы, ее определяющие	17
1.5. Липидный обмен	20
1.5.1. Особенности липидного обмена при беременности	20
1.5.2. Особенности липидного обмена при сахарном диабете	22
1.5.3. Особенности липидного обмена при преэклампсии	25
1.6. Система комплемента	28
1.6.1. Система комплемента при беременности	31
1.6.2. Система комплемента при сахарном диабете	33
1.6.3. Система комплемента при преэклампсии	35
1.6.4. Связь липидного обмена и системы комплемента	38
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования	40
2.1. Клиническая характеристика пациентов	40
2.2. Методы исследования	43
2.3. Статистический анализ данных	45
ГЛАВА 3. Характеристика анамнеза, течения беременности и исходов у беременных с сахарным диабетом различных типов	47
3.1. Характеристика анамнеза у пациенток с сахарным диабетом	47
3.2. Течение беременности и перинатальные исходу у беременных в контрольной группе	50
3.3. Особенности течения беременности, родов и акушерские и перинатальные исходы у пациенток с сахарным диабетом	50

ГЛАВА 4. Характеристика анамнеза, течения и исходов беременности у пациенток с сахарным диабетом при различных типах гипертензивных осложнений гестации	58
4.1. Характеристика анамнеза у пациенток с гипертензивными осложнениями	59
4.2. Особенности течения беременности, родов и акушерские и перинатальные исходы у пациенток с гипертензивными осложнениями	62
4.3. Суточное мониторирование артериального давления	70
4.4. Профилактика преэклампсии	73
ГЛАВА 5. Особенности липидного обмена и системы комплемента у беременных с гипертензивными осложнениями на фоне сахарного диабета различных типов	75
5.1. Гестационный сахарный диабет	75
5.2. Сахарный диабет 1 типа	78
5.3. Сахарный диабет 2 типа	79
5.4. Сравнение по типам сахарного диабета	80
5.5. Хроническая артериальная гипертензия	87
5.6. Гестационная артериальная гипертензия	89
5.7. Преэклампсия	91
5.8. Сравнение по типам гипертензивного осложнения	92
ГЛАВА 6. Обсуждение результатов	101
Выводы	120
Практические рекомендации	121
Алгоритм ведения беременности при сахарном диабете 2 типа	122
Список сокращений и условных обозначений	124
Список литературы	125

ВВЕДЕНИЕ
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность темы исследования

Рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) приводит к увеличению числа беременных, страдающих различными типами диабета. Беременность, протекающая на фоне нарушений углеводного обмена, имеет риск акушерских осложнений, который значительно выше, чем в общей популяции (Sullivan S.D., Umans J.G., Ratner R., 2011). Так же важной акушерской проблемой являются плохие перинатальные исходы от матерей с СД (Максимова О.В., 2008; Lauszus F., 2006; Takahiro S., 2014; Barbour L., 2014; Kothari D., 2014).

Одними из наиболее клинически значимых осложнений беременности при СД являются гипертензивные, такие, как гестационная артериальная гипертензия (ГАГ) и преэклампсия, которые являются одной из основных причин досрочного родоразрешения, перинатальной и материнской заболеваемости и смертности (Айламазян, Э.К. 2008; Евсюкова И.И., 2009). Частота их при сахарном диабете в 2–4 раза выше, чем в популяции и составляет от 12,8% до 20% по данным зарубежных авторов (Sibai B.M., 2000; Ekbom P., 2001; Clausen T., 2005; Gonzalez-Gonzalez N.L., 2008; Takahiro S., 2014; Sullivan S.D., 2011). Существующие методы профилактики и лечения гипертензивных осложнений беременности мало эффективны. Поэтому для практической медицины является чрезвычайно актуальным поиск подходов, позволяющих снизить частоту ГАГ и преэклампсии у пациенток с СД.

Степень разработанности темы

В отечественной литературе отсутствуют современные данные о частоте гипертензивных осложнений беременности при различных типах СД, публикации такого рода в России изданы 20 и более лет назад. В этих работах частота гипертензивных осложнений беременности при СД составляет около 70% (Коваленко Т.С., 2000). Не установлено, каково влияние гипертензивных осложнений беременности

и хронической артериальной гипертензии (ХАГ) на ее исход для плода и новорожденного. Не разработаны прогностические факторы риска развития гипертензивных осложнений беременности при СД.

Несмотря на то, что основные звенья патогенеза преэклампсию в настоящее время изучены, остается неясным, какие именно факторы обуславливают ее высокую частоту при СД. Учитывая, что генез гипергликемии при СД 1 типа, СД 2 типа и ГСД различается, можно предположить, что и механизмы развития гипертензивных осложнений беременности при различных типах диабета различны.

В настоящее время показано, что важную роль в генезе преэклампсии играют нарушения липидного обмена и комплемента (Brown S.H., 2016; Maged M., 2015; Crovetto F., 2016), которые более выражены при сахарном диабете. Однако особенности липидного обмена и функционирования комплемента у беременных с различными типами диабета при наличии или отсутствии гипертензивных осложнений не изучены.

Высокая частота гипертензивных осложнений и плохие перинатальные исходы при сахарном диабете у матери, а также отсутствие данных о генезе гипертензивных осложнений у этого контингента беременных послужили поводом для проведения настоящего исследования.

Цель исследования

Улучшение исходов беременности при сахарном диабете у матери путем оптимизации подходов к профилактике и лечению гипертензивных осложнений беременности у этих женщин.

Задачи исследования

1. Изучить частоту встречаемости преэклампсии и ГАГ при различных типах СД
2. Выявить факторы риска развития гипертензивных осложнений при различных типах сахарного диабета.

3. Изучить перинатальные и акушерские исходы у женщин с различными типами СД при наличии гипертензивных осложнений беременности
4. Оценить роль нарушений липидного обмена и активности комплемента в патогенезе гипертензивных осложнений у беременных с СД
5. Разработать алгоритм ведения и наблюдения беременных с СД

Научная новизна исследования

Показано значение нарушений липидного обмена в патогенезе гипертензивных осложнений беременности при СД

Впервые оценена активность системы комплемента у беременных с сахарным диабетом.

Показана прогностическая значимость ТАГ в развитии гипертензивных осложнений беременности при всех типах СД.

Предложена концепция механизма развития гипертензивных осложнений беременности при недостаточной компенсации диабета.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенной работы выявлены факторы риска развития гипертензивных осложнений у беременных с различными типами СД, оптимизирован подход к прогнозированию, профилактике и ведению данного контингента беременных, что в свою очередь позволило улучшить перинатальные исходы.

Методология и методы исследования

Для реализации поставленной цели и задач ретроспективно обследованы 1124 беременные и 250 проспективно. Исследование проводилось на базе ГБУЗ МО МОНИИАГ за период с 2012 по 2017 гг. В основу деления на группы проспективно обследованных пациенток был положен тип сахарного диабета. I группа – 147 пациенток с ГСД, II группа – 67 пациенток с СД 1 типа, III группа – 36 пациенток с СД 2 типа. Для исследования была сформирована контрольная группа, состоящая из 30 пациенток без экстрагенитальных заболеваний и физиологично протекающей

беременностью. Так же среди проспективно обследованных беременных были выделены 3 подгруппы в зависимости от типа гипертензивного осложнения: 1 подгруппа – 56 беременных с ХАГ, 2 подгруппа- 28 пациенток с ГАГ, 3 подгруппа- 26 пациенток с преэклампсией.

Объем обследования включал стандартные клинические, лабораторные, ультразвуковые и морфологические методы исследования. Исследование показателей липидного обмена и системы комплемента было проведено у 73 пациенток из основной группы и у 30 пациенток контрольной группы.

Положения, выносимые на защиту

1. У беременных с СД 2 типа частота ХАГ в 2 раза выше, чем при других формах нарушений углеводного обмена, в связи с чем данная категория пациенток должна относится к группе высокого риска преэклампсии.
2. Частота преэклампсии при всех формах прегестационных нарушений углеводного обмена в 2 раза выше, чем при ГСД.
3. Нарушение углеводного обмена сопровождается повышенной активацией системы комплемента. Увеличение активности системы комплемента в 1,5–2 раза является патогенетически значимым гуморальным нарушением, характерным для присоединения преэклампсии у такой группы пациенток, и это обуславливает высокую частоту гипертензивных осложнений среди беременных с сахарным диабетом.
4. Возможная схема патогенеза гипертензивных осложнений беременности при СД: недостаточная компенсация углеводного обмена с частыми гипергликемиями приводит к гликированию ЛПНП, что приводит к гиперактивации системы комплемента и формированию МАК, и в последующем вызывает поражение эндотелия, характерное для преэклампсии. Кроме того, гипергликемия приводит к инактивации CD59, который ингибирует образование МАК, что является дополнительным фактором развития преэклампсии.
5. Возможной причиной высокой частоты преэклампсии у пациенток с СД является увеличение уровня ТАГ, которое характерно для больных СД.

Степень достоверности и апробации результатов

Степень достоверности полученных результатов достигнута за счет статистической обработки материала непараметрическими методами (U-критерии Манна-Уитни, Уилкоксона, Колмогорова-Смирнова, Фишера, хи-квадрат) при помощи пакета оригинальных программ, разработанного д.физ-мат.н., в.н.с. ИПМ им. М.В. Келдыша РАН Котовым Ю.Б. (2004). Различия распределений считали достоверными при $p<0,05$.

Материалы диссертации были доложены на VIII Всероссийском диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет – пандемия XXI века» (Москва, 2018 г.), III Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. Весенние чтения» (Москва, 2018г), XXV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2018г), Российской научно-практической конференции с международным участием «Снегиревские чтения» (Москва, 2018 г.), международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы нефрологии и заместительной почечной терапии» (Москва-Тверь-Москва, 2018 г.), конгрессе Open Issues In Thrombosis and Hemostasis (Санкт-Петербург, 2018).

Апробация диссертации состоялась на заседании Учёного Совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» 5 июня 2018 года.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором предложена концепция диссертационного исследования, по результатам которого была разработана возможная схема патогенеза преэклампсии при СД. Автором лично проведен сбор клинического материала, анализ анамнестических данных, клинических наблюдений и результатов исследования за период с 2015 по 2017 гг., а также участие в обследовании, ведении беременности и родо-

разрешении пациенток с различными типами нарушений углеводного обмена. Автором лично создана электронная база медицинских данных, так же выполнена часть статистической обработки, написание и оформление диссертации.

Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение

Результаты диссертации внедрены в практику и используются в акушерских и научно-консультативном отделениях ГБУЗ МО МОНИИАГ, отделении терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ, родовспомогательных и терапевтических учреждениях Московской области.

Публикации

По результатам выполненных исследований опубликовано 6 печатных работ, 3 из них – в научных журналах, рекомендованных Перечнем ВАК Минобрнауки РФ. По материалам диссертации получен патент на изобретение «Способ оценки характера аутоиммунной реакции организма человека на множественно модифицированные липопротеины низкой плотности в литическом тесте».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 160 печатных страниц и состоит из введения, обзора литераткры, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, Библиография включает 327 литературных источников, из них 147 отечественных, 180 зарубежных. Работа иллюстрирована 33 рисунками и 33 таблицами

ГЛАВА 1.

Гипертензивные осложнения беременности при сахарном диабете (обзор литературы)

1.1 Проблема сахарного диабета в акушерстве

Количество человек, страдающих СД, увеличивается с каждым годом и в данное время составляет 7% от населения всего мира. По данным ВОЗ число людей с диабетом возросло с 108 миллионов в 1980 году до 422 миллионов в 2014 году и по прогнозам в 2030 году СД займет 7 место в структуре причин смертности в мире [210]. Рост заболеваемости данной патологией в мире так же приводит к увеличению числа женщин репродуктивного возраста среди больных СД, количество которых составляет около 40%. В 0,2–0,3% беременностей протекает на фоне уже выявленного ранее диабета, а в 1–14% беременностей выявлен ГСД [49, 52, 53, 72]. Рост количества женщин репродуктивного возраста, страдающих СД, говорит об актуальности проблемы, связанной с ведением беременности у такой группы пациенток [50]. Несмотря на достижения современной эндокринологии, а также экономические затраты на обеспечение помощи данной группе пациентов, снизить заболеваемость и количество осложнений не удается [51, 142]. В связи с этим ВОЗ определил СД как эпидемию неинфекционного генеза.

Беременность, протекающая на фоне нарушений углеводного обмена, имеет риск неблагоприятных исходов, который значительно выше, чем в общей популяции [5]. Гипергликемия на любом сроке связана с повышенным риском осложнений, как для матери, так и для ребенка. Риск пороков развития плода и смертности в 2 раза и в 5 раз соответственно выше, чем в общей популяции. На ранних сроках беременности гипергликемия, как тератогенный фактор, приводит к фетоплацентарной недостаточности по некоторым данным в 100% случаев, к макросомии и диабетической фетопатии в 40–88% [6, 28, 29, 30, 67, 83, 163]. Попытки информирования женщин о необходимости планирования беременности остаются безуспешными. Так же наличие избыточной массы тела и ожирения затрудняют ведение данной группы пациенток, оказывая влияние на формирование макросомии и

диабетической фетопатии [77, 81, 137]. При макросомии перинатальная заболеваемость и смертность выше в 5–10 раз, чем в общей популяции. Этими факторами обусловлены такие высокие показатели неудовлетворительных перинатальных исходов. Одними из наиболее клинически значимых осложнений беременности при СД являются гипертензивные, такие как ГАГ и преэклампсия [3, 58, 121, 126, 246]. Частота их при СД в 2–4 раза выше, чем в популяции и составляет от 12,8% до 20% по данным зарубежных авторов [309, 306, 220].

По мнению Евсюковой И.И и Кошелевой Н.Г., частота гипертензивных осложнений во время беременности у таких пациенток еще выше и составляет – 62–70%. По данным зарубежных исследований среди беременных с предгестационным СД отмечается высокая частота преждевременных родов – в 8 раз выше, чем у женщин без нарушений углеводного обмена [299]. Одна из самых частых причин досрочного разрешения является преэклампсия. Даже при доношенном сроке гестации при наличии нарушений углеводного обмена частота осложнений в родах, таких как слабость родовой деятельности и острая гипоксия плода, выше, чем в общей популяции и достигает по данным некоторых авторов 18%. Частота дистоции плечиков достигает 6,3%, а нарушение мозгового кровообращения травматической этиологии наблюдается у 20% детей, родившихся у матерей с прегестационным СД [14, 103, 123, 124, 138].

В российской литературе отсутствуют данные о частоте гипертензивных осложнений беременности при различных типах СД, эти показатели позволили бы сформировать возможные группы риска развития такого тяжелого осложнения беременности как преэклампсия.

1.2. Беременность при сахарном диабете

Беременность является диабетогенным состоянием или состоянием резистентности к инсулину. По мере прогрессирования беременности чувствительность к инсулину снижается приблизительно до 50–60% к концу беременности. Значительная часть этого обусловлена различными плацентарными медиаторами [130, 132]. При нормально протекающей беременности резистентность к инсулину компенсируется увеличением секреции инсулина.

Все большее число беременностей осложняется диабетом, будь то СД 1 типа, СД 2 типа или ГСД. В 1823 году в Берлине впервые был описан случай ГСД, который закончился материнской и перинатальной смертностью, но термин ГСД был применен спустя почти 140 лет и автором явился O'Sullivan. В 1920-х годах у женщин с СД 1 перинатальная смертность достигала 40%. Прогресс в лечении диабета привел к существенному снижению неблагоприятных результатов, но, к сожалению, по сравнению с общей популяцией риски неблагоприятных исходов беременности остаются выше при всех формах СД. У 75–85% беременных с СД отмечаются различные гестационные осложнения. Пациентки должны быть обследованы на предгравидарном этапе, так как длительный диабет вызывает макро и микрососудистые нарушения, а также сопутствующие воспалительные заболевания, которые влияют на течение и исходы беременности [10, 48, 60, 77]. Наличие осложнений диабета, таких диабетической нефропатия и ретинопатия, являются неблагоприятными прогностическими признаками исходов беременности [25, 279].

ХАГ по данным зарубежных авторов встречается у 5% пациенток с СД и коррелирует с повышенным риском преждевременных родов, преэклампсией, гипотрофией и перинатальной смертностью. Терапия ХАГ должна быть своевременной, что снижает прогрессирование тяжелой гипертензии [18, 41, 42, 60, 95, 131, 139]. Российскими авторами предложен подбор терапии с учетом суточной кривой по данным СМАД [13, 41, 42].

Беременность у женщин с заболеванием почек приводит к прогрессированию диабетической нефропатии [61, 143, 144, 181]. Существующая ранее диабетическая нефропатия повышает риск антенатальной гибели плода, внутриутробной задержки роста плода, преждевременных родов и гипертензивных осложнений беременности [45, 89, 99, 100, 235]. По данным российских авторов диабетическая фетопатия чаще встречается при ХБП С2 и не развивается на более тяжелых стадиях, задержка роста плода преобладает у женщин с тяжелыми стадиями ХБП [46, 47].

ГСД является наиболее распространенным типом СД при беременности, в США это ежегодно у 135000 пациенток, что связывают с увеличением материнского возраста и частоты ожирения.

У женщин с предгестационными формами СД имеется повышенный риск пороков развития сердца и центральной нервной системы у новорожденных 4,2–9,4%. Ряд исследований показали, что самый высокий риск у пациенток с плохим гликемическим контролем. Так же отсутствие компенсации в углеводном обмене на предгестационном этапе в последующем увеличивает риск самопроизвольного выкидыша [80, 110, 112, 116, 118, 133]. Жесткий гликемический контроль может свести к минимуму эти риски [54, 55]. Однако в России среди населения до 65 лет только у 22% с СД 1 типа и у 38% с СД 2 типа гликированный гемоглобин меньше 7% [56].

Все формы СД могут являться причиной неблагоприятных материнских и перинатальных исходов за счет осложнений, которые влияют на процесс родов [22]. Макросомия обуславливает высокий родовой травматизм за счет дистоции плечиков и травмы плечевого сплетения, а так же часто сопутствует гипертрофии миокарда. По данным российских авторов частота макросомии при ГСД составляет 12,5%, а перелом ключицы встречается у 19% новорожденных [29]. Беременность у пациенток с СД часто сопровождается многоводием, которое во многих случаях может быть причиной преждевременных родов. При всех типах СД отмечается высокая частота преждевременных родов [98]. Так же к досрочному родоразрешению и связанных с этим осложнений недоношенности приводит высокий процент гипертензивных осложнений, что часто является показанием к экстренному родоразрешению независимо от срока гестации и прогноза для плода [32, 98].

При СД 1 типа был описан высокий риск смерти ребенка в течение 1 года жизни по сравнению с общей популяцией. Так же у таких пациенток более 50% антенатальных потерь коррелировали с неоптимальной компенсацией углеводного обмена. Среди причин данного осложнения были задержка внутриутробного роста, преэклампсия, острая гипоксия плода, отслойка плаценты, врожденные аномалий и кетоацидоз [78, 85, 87, 90].

У данной группы пациенток высок процент гипертензивных осложнений, что так же приводит к досрочному родоразрешению и связанных с этим осложнений недоношенности [84].

И, наконец, антенатальная гибель плода значима выше при предгестационном СД [19, 20, 213]. Перинатальная смертность по некоторым данным достигает 20% при СД 1 типа, 4,7% при 2 типе СД и 9,5% при ГСД. Ранняя неонатальная смертность увеличивается в 3-4 раза при наличии нарушений углеводного обмена [84].

Для пациенток с СД характерен высокий риск неонатальных осложнений . У новорожденных высокий риск респираторного дистресс-синдрома и нарушений обмена веществ, гиперинсулинемия, гипогликемия, полицитемия, гипербилирубинемия и гипокальциемия [32, 57, 59, 66]. Гипертрофическая кардиомиопатия может приводить к сердечной недостаточности у новорожденного. В первые сутки жизни ребенка возможна тяжелая гипогликемия, вызванная эмбриональной гиперплазией поджелудочной железы, в ответ на хроническую гипергликемию матери [8, 66, 146].

Улучшение исходов у пациенток с СД связан с контролем гликемии начиная с предгравидарного этапа [59]. Тем не менее, вызывает озабоченность увеличение количества женщин с не диагностированным СД 2 типа, что в большей степени обусловлено ожирением [23, 35, 36, 38, 39].

Диабет во время беременности становится все более распространеннным. Существуют разногласия относительно факторов риска и подходов к наблюдению таких пациенток.

1.3. Преэклампсия, ее последствия и возможности профилактики

Преэклампсия определяется как впервые выявленная артериальная гипертензия и протеинурия [2, 300]. Она остается одной из ведущих причин перинатальной заболеваемости и смертности, в структуре материнской смертности занимает 3 место, уступая кровотечениям и инфекционным осложнениям [79, 102, 105, 111, 120]. По скромным подсчетам, это осложнение отвечает за 76 000 материнских и 500 000 младенческих смертей каждый год [9, 33,114, 122, 315]. Известно, что у пациенток после перенесенной преэклампсии существенно возрастают риски появления тяжелых заболеваний таких как гипертоническая болезнь в 3 раза [250], сер-

дечно-сосудистых заболеваний в 2 раза [156, 169] и терминальная почечная недостаточность в 14 раз [323]. Обзоры отдаленных последствий преэклампсии представлены в таблице 1.1.

Таблица 1.1 – Крупнейшие обзоры отдаленных последствий преэклампсии

Заболевания	Исследования	Риск
Гипертоническая болезнь	Мета-анализ 3,488,160 женщин в течение 14,1 года после преэклампсии[162] Исследование когорты, основанное на регистре 500,000 женщин в течение 29 лет [250]	Относительный риск 3.70 (95% CI, 2.70-5.05) Абсолютный риск 3.61 (95% CI, 3.43-3.80)
Сердечно-сосудистые заболевания	Мета-анализ 3,488,160 женщин в течении 11.7-года после преэклампсии [162] Исследование, основанное на наблюдении 115 женщин с непрошедшей после родов гипертензией на протяжении 5-10 лет [169]	Относительный риск 2.16 (95% CI, 1.86-2.52) Абсолютный риск~2
Инсульт	Мета-анализ 3,488,160 женщин в течении 10.4-лет после преэклампсии[162] Мета-анализ 116,175 женщин [125]	Относительный риск 1.81 (95% CI, 1.45-2.27) Относительный риск 2.03 (95% CI, 1.54-2.67)
Терминальная стадия почечной недостаточности	Регистр норвежской базы данных 570,675 женщин в течении 29 лет [317] Исследование когорты 26,000 женщин около 11 лет [323]	Абсолютный риск 3.7/100,000 женщин Отношение рисков 14.0 (95% CI, 9.43-20.7)
Смертность	Проспективное исследование 14,403 женщин [262] Ретроспективное исследование 670,000 женщин более 8 лет [245]	Относительный риск 2.14 (95% CI, 1.29-3.57) Относительный риск 3.7 (95% CI, 1.1-12.1)

Исследованиями было показано, что снижение маточно-плацентарного кровотока вследствие недостаточной инвазии цитотрофобласта в стенку спиральных артерий матки приводит к массивной дисфункции материнского эндотелия и сопровождается увеличением продукции эндотелина, тромбоксана и продуктов перекисного окисления, возрастает чувствительность к ангиотензину II и снижается выработка вазодилятаторов типа оксида азота и простациклина [88, 93, 94, 115, 117, 232]. Однако пусковые моменты и детали патогенеза преэклампсии остаются на сегодняшний день не совсем ясными [50, 2, 7, 34, 58, 82, 190, 192,309,310].

Лечение преэклампсии состоит в профилактике судорожных приступов, медикаментозном контроле гипертонии, сохранении почечной функции и своевременному родоразрешению [107, 119, 220, 294, 306]. В клинической практике на сегодняшний день не разработаны методы лечения, которые были бы эффективны при тяжелой преэклампсии, что приводит к экстренному родоразрешению по жизненным показаниям со стороны матери или плода, независимо от срока гестации и прогноза для плода [104, 183]. Тяжелые формы преэклампсии являются значимой причиной досрочного родоразрешения [200].

Предлагаемые в настоящее время методы профилактики преэклампсии не совершенны. Эффективность таких способов, как диета с пониженным содержанием соли, мочегонные средства, антиоксиданты, была опровергнута в больших исследованиях [115, 117, 239, 186, 274, 288, 318]. Применение препаратов кальция с целью профилактики преэклампсии показало свою эффективность только у пациенток с низким потреблением кальция [221, 220].

Патогенетически обоснованным для профилактики развития преэклампсии является применение препаратов, улучшающих микроциркуляцию и предупреждающих массивное поражение эндотелия, ишемию плаценты, развитие вазоконстрикции, которые отмечаются при преэклампсии и могут приводить и к полиорганной недостаточности. Одним из таких направлений терапии являются антиагреганты и антикоагулянты, препятствующие чрезмерной активации тромбоцитарного звена гемостаза, гиперкоагуляции и развитию обусловленной этим полиорганной ишемии [21, 24, 65, 68, 147]. Такая профилактика у беременных группы риска преэклампсии позволяет уменьшить частоту этого осложнения на 12–17%, и, соответственно, снизить перинатальную и материнскую смертность, частоту досрочного родоразрешения [183, 285, 314]. Однако эффективность такой профилактики невысока [174, 198, 286] и на сегодняшний день проводится ряд исследовательских работ в этом направлении [162, 169, 250]. В основном все исследования, посвященные такому виду профилактики, основываются на группе пациенток, без указания

у какого количества из них была в анамнезе тяжелая преэклампсия. Возможно применение антикоагулянтов и антиагрегантов наиболее эффективно у женщин с тяжелой преэклампсией в анамнезе и требует дальнейшего изучения.

1.4. Частота гипертензивных осложнений при различных типах сахарного диабета и факторы, ее определяющие

Частота гипертензивных осложнений отличается при различных типах диабета. Так, присоединение гестоза более чем у 70% беременных с СД 1 типа отмечает Евсюкова И.И. [58], у 51% – Ганчар Е.П. с соавт. у 60% – Панкратова О.А. [106]. В исследованиях, проведенных в ГБУЗ МО МОНИИАГ, частота гестоза при СД 1 типа составила 62–70% [69].

При диабетической нефропатии частота ХАГ у беременных с СД I типа составила 42%, преэклампсия развилась у 41% беременных [162]. При обследовании 36 беременных с СД 1 типа и диабетической нефропатией обнаружено, что гипотензивная терапия потребовалась 53% из них в первой половине беременности и 97% в III триместре [1]. Высокое диастолическое давление в III триместре сопровождалось достоверным повышением риска досрочного родоразрешения [91, 203, 256]. Наличие диабетической нефропатии является неблагоприятным фактором во время беременности.

Частота преэклампсии достоверно повышается при наличии поздних осложнений диабета и наличии микроальбуминурии [44, 199, 307], и при увеличении тяжести диабета по классификации White (класс В – 11%, С – 22%, класс Д – 21%, класс F – 36%,) [193, 317]. Наиболее частая причина досрочного родоразрешения у пациенток с СД, особенно с микроальбуминурией выявленной на ранних сроках, является преэклампсия [44]. Высокий риск присоединения преэклампсии у пациенток с диабетической нефропатии и диабетической ретинопатии отмечает Hanson U. [323]. На взаимосвязь между наличием поздних осложнений СД и развитием тяжелых форм гестоза указывает Коваленко Т.С. (2000) [69].

Клинические наблюдения показывают, что недостаточная компенсация СД может являться фактором риска преэклампсии. Temple R.C. (2006) установил, что

HbAlc в 24 недели гестации был достоверно выше у женщин с развитием этого осложнения. Однако не отмечено взаимосвязи между уровнем HbAlc при планировании беременности и присоединением гестоза в дальнейшем [151]. По мнению ряда авторов (Hanson U., Коваленко Т.С.) одним из основных факторов риска развития преэклампсии является неудовлетворительная компенсация диабета в ранние сроки беременности [162, 244, 323]. Вместе с тем, некоторые авторы указывают, что компенсация диабета в ранние сроки гестации не оказывает воздействия на развитие гипертензионных осложнений во время беременности [262].

По мнению Lauszus FF. (2001), при СД I типа развитие преэклампсии достоверно связано со степенью протеинурии и уровнем давления при СМАД. Женщины с преэклампсией в I триместре имели более высокое давление по данным СМАД, чем без преэклампсии. В данной работе отмечено, что граничные значения АД были достаточно низкими – наибольшая диагностическая значимость и чувствительность метода была при среднесуточном систолическом АД более 122 и среднесуточным диастолическим – более 74 мм рт. ст. Риск развития преэклампсии был выше при сочетании протеинурии и повышенных значений СМАД [243].

Использовать СМАД для прогноза преэклампсии предлагает Flores L. с соавторами. Наиболее достоверен такой прогноз при СД I типа в случае систолического АД в ночные часы более 105 мм рт. ст. в первой половине беременности (чувствительность 85% и специфичность 92%). Данный автор предлагает использование СМАД для прогноза преэклампсии у этого контингента беременных [203].

Вместе с тем Sibai BM., рассмотрев данные СМАД и показатели протеинурии у 136 беременных с СД I типа, пришел к выводу, что показатели СМАД не могут быть использованы для прогноза преэклампсии при СД I типа [299].

Carr D.B. (2006) описывает важность коррекции гипертонии у беременных с СД I типа и диабетической нефропатией. Автором установлено, что отсутствие терапевтической компенсированности гипертонии в ранние сроки гестации у таких

женщин повышает риск досрочного родоразрешения. Критерием уровня АД взято среднее АД 100 мм рт. ст. При превышении этого показателя риск досрочного родоразрешения до 32 недель составляет 38% [181].

В последние годы отмечается значительное увеличение числа беременных с СД 2 типа, однако количество публикаций по данному вопросу ограничено в связи с относительно новым характером проблемы. Для этого контингента беременных характерны: поздний репродуктивный возраст, ожирение, артериальная гипертония, большое количество других соматических заболеваний, отягощенный акушерский анамнез и отсутствие поздних осложнений диабета [40, 44, 145]. Частота присоединения преэклампсии, по мнению многих авторов, превышает таковую среди женщин с 1 типом диабета [44, 288, 318, 174]. Так, по данным Гурьевой В.М. с соавторами (2015) частота преэклампсии при СД 2 типа составляет 16,7% [43, 44], Морохотовой Л.С. – 25% [96].

Такое акушерское осложнение, как ГСД, также сопровождается увеличением частоты преэклампсии и ГАГ [173, 174]. Вместе с тем частота гипертензивных нарушений беременности при ГСД, по данным различных авторов, очень различна. Некоторыми авторами указано, что течение беременности при ГСД осложняется развитием гестоза в 25–30% случаев [198, 20], а по мнению Аметова А.С. и соавт. (1995) и Ведмедя А.А. и соавт. (2009)– в 60–65% случаев) [20, 32]. Вместе с тем, Ostlund I. и соавт. [269] приводят данные о развитии тяжелых форм преэклампсии у этого контингента беременных только в 2,9%, а Baschat A. [157] при обследовании 162 беременных с ГСД установили частоту умеренной преэклампсии 3,7% и тяжелой – в 1,9% случаев. Такие значительные расхождения литературных данных могут быть связаны с использованием различных классификаций гипертензивных осложнений беременности, а также от диагностических критериев ГСД.

Частота развития преэклампсии выше при состояниях, сопровождающиеся инсулинорезистентностью (ГСД, морбидное ожирение, синдром поликистозных яичников) [63, 64]. Гиперинсулинемия и гиперлипидемия в сочетании с высоким уров-

нем ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), лептина и фактора некроза опухоли-α во время беременности способствуют развитию преэклампсии, а в дальнейшем – кардиоваскулярных осложнений [188; 109].

В патогенезе развития гипертензивных осложнений при ГСД важную роль играет гиперинсулинемия, которая повышает активность симпатоадреналовой системы, и как следствие, приводит к увеличению реабсорбции натрия и воды в проксимальных почечных канальцах, способствует пролиферации гладкомышечных клеток в стенках сосудов, блокирует активность Na-K-АТФазы и Ca-Mg-АТФазы, и увеличивает внутриклеточное содержание Na^{+} и Ca^{++}, увеличивая чувствительность сосудов к вазоконстрикторным агентам [267].

Существует теория о связи преэклампсии с липидным обменом и системой комплемента. В Baylor College of Medicine, Houston, Texas в 2017 году начато большое исследование, посвященное активации системы комплемента при преэклампсии [315].

Роль липидного обмена в патогенезе преэклампсии показана в исследовании, посвященному оценке липидного состава плаценты после преэклампсии, где достоверно увеличивалось содержание ТАГ в плаценте после преэклампсии p=0,0001 [170]. Таким образом, частота гипертензивных осложнений беременности увеличена при всех типах СД, однако механизмы развития гипертензии при беременности могут быть различными при разных типах СД. Возможно, они связаны с нарушениями липидного обмена, который является неотъемлемой частью углеводного обмена и требует дальнейшего изучения.

1.5. Липидный обмен

1.5.1. Особенности при беременности

Во время беременности происходят метаболические изменения, в том числе и в липидном обмене, так как Холестерин используется в плаценте для синтеза гормонов и предшественников желчных кислот. Холестерин и свободные жирные кислоты очень важны для эмбрионального клеточного мембранного синтеза. Холестерин важен для поддержания текучести клеточных мембран, а свободные жирные

кислоты требуются для синтеза фосфолипидов [196]. С I и до III триместра происходит увеличение ТАГ приблизительно на 300% и общее количество холестерина на 25–50%, ЛПНП на 70% [159, 295, 313, 325, 168].

Плод способен как к самостоятельному синтезу липидов, так и к использованию материнских. Несмотря на большую потребность в липидах, у плода нет свободного трансплацентарного транспорта материнских липопротеинов [75, 219]. Плацента обладает действием липазы (LPL, фосфолипазы А2, внутриклеточной липазы), что является необходимым для обеспечения энергетической потребности плода.

Доказано, что путем транспорта через плаценту обеспечивается половина потребности плода в свободных жирных кислотах. Данная потребность увеличивается по мере роста срока беременности и является гормонозависимым процессом [157]. Одним из основных внутритканевых источников жирных кислот в плаценте служат ТАГ, содержащиеся в ЛПНП, расщепляющиеся до свободных жирных кислот под действием липопротеинлипазы, локализованной на материнской поверхности плаценты [188].

Ни фосфолипиды, ни ТАГ из материнской крови не попадают непосредственно плоду. В механизмах транспорта жирных кислот, вероятно, принимает участие альфа-фетопротеин, который способен связывать полиненасыщенные жирные кислоты, особенно арахидоновую кислоту с высокой афинностью [109]. Именно арахидоновая кислота, по данным Ogburn P.L. [267], наиболее интенсивно транспортируется через плаценту, и она является одним из субстратов для синтеза сурфактанта.

Рост уровня липидов при нормальной беременности начинается с 8 недели гестации. Во время беременности, инсулинорезистентность и увеличенный уровень эстрогенов обуславливают физиологическую гиперлипидемию. С 12 недели гестации происходит увеличение уровня ЛПВП, в то время как увеличение холестерина, содержащегося в ЛПНП, и увеличение ТАГ происходит в течение II и III триместров [179]. ТАГ гидролизируются ферментом Липопротенлипазой, которая

находится на поверхности эндотелия внепеченочных тканей. Ее активность снижается в III триместре, что ведет к снижению поступления ТАГ в адипоциты матери для обеспечения потребностей плода [254]. Многочисленные исследования показывают корреляцию между повышенным уровнем ТАГ и макросомией даже при удовлетворительном контроле гликемии [218].

В последнем триместре также увеличиваются процессы распада ТАГ, находящихся в жировой ткани матери [208], в результате одним из образованных продуктов являются кетоновые тела. Они могут использоваться плодом в качестве окислительного топлива и в качестве субстратов для синтеза липидов в мозге [297]. Кетогенез у беременных женщин усилен и кетоновые тела способны свободно проходить через плаценту, что характерно для физиологичной беременности, но также может вызвать серьезные эмбриональные осложнения. Например, большие обзоры показали взаимосвязь между материнский кетонемией и сокращением коэффициента умственного развития (IQ) у детей в возрасте от 3 до 5 лет [233].

В течение III триместра физиологической беременности общая инсулинорезистентность увеличивается на 50%, что способствует липолизу, глюконеогенезу и кетогенезу [17, 97]. Инсулин оказывает ингибирующее действие на активность липопротеинлипазы и чувствительной липазы (HSL-фермент с липолитической активностью) в жировой ткани. Кроме того, инсулин ингибирует печеночный глюконеогенез и кетогенез [35].

1.5.2. Особенности липидного обмена при сахарном диабете

У людей с нарушением углеводного обмена и частыми гипергликемиями происходит модификация белков, которая выражается в неферментативном гликировании. Такая модификация происходит и у здорового населения, но в гораздо меньшей степени, как считает Денисенко Т.В. (1990).

Неферментативное гликирование отмечается для многих белков, включая гемоглобин, белки мембран эритроцитов, белки хрусталика глаза, коллаген, альбумин, фибриноген, трансферрин, глобулины, миелины, а также все классы липопротеидов. Этот процесс ведет к изменению физиологических функций гликированных белков. При диабете гликирование не обладает избирательным действием,

этому подвергаются практически все белки, но степень гликирования для разных белков неодинакова и зависит от их структуры.

Важную роль во взаимосвязи патогенеза диабета и атеросклероза могут играть гликированные липопротеины. Так, липопротеины, выделенные из крови больных СД, содержали 33-кратный избыток глюцитолизиновых остатков на 1 мг белка липопротеинов по сравнению с нормой, от 2 до 5% лизиновых остатков апо-В у больных диабетом обнаруживается в гликированном виде.

В последние годы исследования показывают, что наличие модифицированных липопротеинов принято считать ведущим звеном патогенеза атеросклероза [62]. В организме могут иметь место перекисная, протеолитическая, иммунная и другие виды модификаций липопротеинов. Иммунная модификация — это образование в организме иммунных комплексов ЛПНП-аутоантитело. Несколько исследований подтверждают, что содержание в крови циркулирующих иммунных комплексов, содержащих ЛПНП, приводит к развитию атеросклеротического повреждения в стенке сосуда [16, 167]. Химическая модификация приводит к гликированию апоВ и апоЕ частиц, за счет этого нарушается взаимодействие с соответствующими рецепторами, увеличивается поглощение ЛНП макрофагами, увеличивается агрегация тромбоцитов [324]. Поэтому скорость метаболизма напрямую зависит от степени гликирования модифицированных ЛПНП [167, 31].

Модифицированные липопротеины захватываются макрофагами и превращаются в ксантомные клетки, которые обнаруживаются при гистологическом исследование атеросклеротической бляшки. Кроме метаболических изменений, гликирование липопротеидов имеет иммунологические последствия, так как модификация липопротеинов, происходящая при гликировании, может быть причиной, приводящей к появлению у липопротеинов аутоантигенных свойств [15, 290].

У женщин во время любой беременности существует инсулинорезистентность, которая становится более выраженной при наличии диабета, что проводит к увеличению ненасыщенных жирных кислот и кетоновых тел [240, 230]. Так же при наличии СД беременность протекает с поврежденным материнским метаболизмом липидов, что влияет на количество и тип липидов, доступных для транспорта через

плаценту и проникновению к эмбриону. Данные показали непосредственную связь между уровнем ТАГ у матери в течение III триместра и неонатальным весом при рождении [153, 196, 236, 237] у женщин с уровнем глюкозы в пределах целевых значений и ГСД.

Концентрация ТАГ натощак в III триместре беременности считают более надежным методом прогнозирования веса новорожденного, чем цифры гликемии натощак [237, 238]. Различные исследования во время беременности у пациенток с диабетом установили гипертриглицеридемию на протяжении всей беременности по сравнению с нормальной беременностью [172, 197, 293, 224, 284], хотя есть также исследования где не было найдено различий в уровнях ТАГ по сравнению с беременными без нарушений углеводного обмена [173, 240, 263, 284].

Некоторые авторы предложили оценку количества ТАГ в I триместре, с целью прогнозирования гестационного нарушения толерантности к глюкозе [242].

Исследования, посвященные уровню общего холестерина у беременных с СД, весьма противоречивы. Таким образом, в таких исследованиях получен низкий уровень Холестерина [224], в других неизменный [240, 253] и наоборот повышенный уровень Холестерина [293]. При сравнении результатов исследований, проведенных в I и II триместрах, данные так же противоречивы [240, 293, 224, 253, 284].

Некоторые авторы также обнаружили более низкий уровень холестерина, содержащегося в ЛПНП во II и III триместры у женщин с СД [293, 224, 242], тогда как другие не нашли никаких различий [224, 284]. Есть исследования, где не было найдено значительной разницы в уровнях показателей липидного обмена у беременных с СД по сравнению с контролем [253, 284], даже отмечалось снижение уровня ЛПНП и холестерина, содержащегося в ЛПВП и это коррелировало с увеличением маленьких плотных ЛПНП [284, 277]. Маленькие, плотные ЛПНП характеризуются устойчивостью к инсулину и доказано, что они связаны с повышенным риском заболевания коронарных артерий [284].

Другие авторы не нашли различия в уровнях ЛПВП и холестерина содержащегося в ЛПНП у женщин с СД по сравнению со здоровыми беременными [240,

253, 284]. Нужно отметить, что эти противоречащие результаты могут быть связаны со степенью компенсации, сроком беременности и типом СД.

Таким образом, при 1 типе СД недостаток инсулина ведет к повышенному липолизу и высвобождению жирных кислот из жировой ткани. При СД 2 типа отмечается увеличение маленьких и плотных ЛПНП, так же за счет инсулинорезистентности жировой ткани антилиполитическое действие инсулина снижается и в кровоток высвобождается большое количество жирных кислот, что описано в работе Нгуен Зань Хань (2015).

1.5.3. Особенности липидного обмена при преэклампсии.

Более 80 лет назад было впервые описано нарушение метаболизма липидов и гипертриацилглицеринемия при преэклампсии [168]. Известно, что факторами риска развития преэклампсии являются ожирение, СД и артериальная гипертензия [26, 27, 70, 141, 278, 296]. Во время любой беременности происходит увеличение уровня липидов. При наличии факторов риска у беременных с преэклампсией происходят более резкие изменения в липидном профиле, чем при нормальной беременности. У пациенток с преэклампсией имеются значительные различия в показателях липидного спектра, по сравнению со здоровыми беременными. Именно тяжелая преэклампсия провоцировала наиболее значительные увеличение СЖК в пуповинной крови по сравнению с нормой в 2,44 раза ($p<0,05$) [72].

Циркулирующие липиды имеют разнообразные эффекты на функцию эндотелиальных клеток. Дислипидемия часто связана с дисфункцией этих клеток [304]. Исследования показали зависимую от концентрации связь между повышенным уровнем ТАГ и риском преэклампсии. Некоторые авторы определили проатерогенный липидный профиль за месяц до клинических проявлений преэклампсии (повышение ТАГ, снижение ЛПВП, и появление маленьких плотных ЛПНП) [249].

Belo L. и др. отмечали, что у проатерогенного липидного профиля дополнительно усиливаются атерогенные свойства, что обуславливалось увеличением ТАГ и уменьшением размеров и плотности ЛПНП. Выводы данного исследования основаны на исследовании уже после постановки диагноза преэклампсия [159]. Другие авторы нашли связь между увеличенными уровнями ТАГ во время беременности

на ранних сроках с умеренной, но не тяжелой, преэклампсии [278]. Wiznitzer A. и др. [326] подтвердили эту связь на большом исследовании (n=9911). Липидный профиль был оценен у женщин без сердечно-сосудистых заболеваний до наступления, во время и после беременности.

В своем исследование Baines A. и др. обнаружили, что дислипидемия во время II триместра связана с легким течением преэклампсии, однако в этом исследований забор проб проводился без учета приема пищи, который сам по себе приводит к увеличению липидных фракций в организме [154]. Очевидная погрешность в этом исследовании подчеркивает необходимость исследования с корректной системой сбора проб.

В Израиле проведено исследование, включившее женщин (n=27,721) без диабета, ожирения и сердечно сосудистых заболеваний, а также были исключены пациентки, у которых в предыдущие беременности была преэклампсия. У пациенток был исследован липидный профиль, начиная с предгравидарного этапа, и проводился каждый триместр. Было выявлено, что у женщин с высоким уровнем ТАГ риск РЭ составил 20,2% против 9,6% в группе с более низким уровнем ТАГ. При комплексной оценке ТАГ с ЛПВП выявлено, что у женщин, имеющих высокий уровень ТАГ и низкий уровень ЛПВП риск составил 24,7% против 9,1% в группе с низким уровнем ТАГ и высоким уровнем ЛПВП [158].

Корреляцию между дислипидемией и преэклампсией можно объяснить множеством механизмов. Например, увеличение липидных фракций таких как ТАГ ведет к их накоплению в эндотелиальных клетках и уменьшению выработки простациклина, что в последствии приводит к эндотелиальной дисфункции [326]. Другим объяснением может быть инсулинорезистентность, которая вызывает компенсаторное увеличение концентрации инсулина, уменьшение деятельности липопротеинлипазы и увеличению ТАГ, и в последствии ведет к эндотелиальной дисфункции [231]. Это подтверждается определением повышенного количества инсулина и липидов спустя годы после родов у женщин с преэклампсией [326].

У женщин с преэклампсией определяются увеличение отношение свободных жирных кислот к альбумину и увеличение липолитической активности, таким образом приводящее к повышенному внедрению свободных жирных кислот в эндотелий, которые далее этерифицируются в ТАГ [200, 248]. Поэтому некоторые авторы предположили, что при гипертензивных осложнениях во время беременности адипоциты более восприимчивы к липолизу, что бы объяснило связь между дислипидемией и преэклампсией. Оказалось, что чувствительность адипоцитов к инсулину была снижена, хотя скорость липолиза не изменялась. Поэтому объяснение корреляции между дислипидемией и преэклампсией за счет дисрегуляции липолитических ферментов требует дальнейшего изучения [254].

При преэклампсии патологическое поражение артериол плаценты имеют поразительное сходство с атеросклеротическим поражениями коронарных артерий, демонстрирующих фибриноидный некроз стенки сосуда, агрегаты тромбоцитов и накопления липидов в макрофагах (ксантомные клетки) [155, 280, 195, 217, 298]. Дислипидемия может нарушать инвазию трофобластов, тем самым способствуя каскаду патофизиологических процессов, которые приводят к преэклампсии. Повышенный уровень ТАГ приводит к изменению размеров и плотности ЛПНП до более атерогенных фракций, которые так же могут способствовать эндотелиальной дисфункции посредством стимуляции синтеза тромбоксана эндотелиальными клетками и увеличения кальция в гладких мышцах сосудов, в том числе и плацентарных. Lorentzen B. предположил в своем обзоре, что липиды, в особенности свободные жирные кислоты, могут увеличивать чувствительность материнских эндотелиальных клеток к плацентарным факторам, таким как пероксиды и мембранные фрагменты, приводящие к материнской сосудистой дисфункции [247].

В Австралии проведено небольшое исследование, включившее 23 пациентки с преэклампсией и 68 без преэклампсии. Гистологически было выявлено, что в плацентах от пациенток с преэклампсией имелось более высокое содержание липидов (на 40% больше ТАГ $p=0,001$ и на 33% больше сложных эфиров холестерина $p=0,004$) [200].

Все исследования, посвященные липидному обмену при беременности у пациенток с нарушением углеводного обмена, включали только пациенток с ГСД. Так же отсутствуют исследования у пациенток с гипертензивными осложнениями при 1 и 2 типе СД. Не смотря на малочисленные исследования, отмечена зависимость между наличием преэклампсии и изменениями липидного обмена, в связи с этим требует дальнейшего исследования.

1.6. Система комплемента

Система комплемента (СК) – это главный компонент врожденной иммунной системы, она обеспечивает мощную и эффективную защиту хозяина от болезнетворных микроорганизмов. В конце девятнадцатого века впервые было описан «комплемент» – компонент сыворотки, идентично антителам участвующий в лизисе бактерий и эритроцитов [182, 167, 321]. Термин комплемент был введен Полом Эрлихом в 1899 г. СК находится в состоянии постоянной небольшой активации, которая может быть усилена за счет каскада реакций. В настоящее время известно, что с СК входит приблизительно 50 белков с протеолитическими каскадами реакций жестко регулируемыми, конечным этапом которых является производство молекул с разнообразными биологическими функциями [182, 211, 234, 270, 289, 321, 322]. Существуют мембранные факторы контроля комплемента, которые ограничивают активацию этой системы, такие как рецептор комплемента 1 (CR1), CD55, CD46 и CD59.

Долго считалось, что СК предоставляет защиту от микроорганизмов, но в настоящее время доказаны ее важные и разнообразные роли в других физиологических и гомеостатических процессах, такие как апоптоз, регенеративные процессы, гемостаз, модуляция гуморального и клеточного иммунного ответа [282]. Кроме того, нарушение баланса в системе комплемента между активацией и инактивацией вовлечено в патогенез нескольких болезней и болезненных состояний. К ним относятся аутоиммунные заболевания, реакция отторжения аллотрансплантата, пароксизмальная ночная гемоглобинурия и др. Есть исследования, подтверждающие роль гиперактивации системы комплемента при нарушениях углеводного обмена и гипертензивных состояниях во время беременности [257, 305]

Растворимые белки системы комплемента синтезируются, прежде всего, гепатоцитами, хотя значительное количество также синтезируются моноцитами, макрофагами и некоторыми эпителиальными клетками в желудочно-кишечном и мочевом трактах, эндотелиальными клетками [211] и содержатся в сыворотке крови во фракции b-глобулинов. Активация комплемента происходит по трем различным путям: классический, альтернативный и лектиновый. У каждого пути есть свой пусковой агент. Активация осуществляется в 2 основных этапа: запуск активации, завершающийся формированием C3/C5 конвертаз и лизис клеток. Пути активации отличаются только первой фазой. В дополнение к трем путям активации, есть также обходные механизмы активации, такие как прямое протеолитическое расщепление C5 [211].

Пути активации

Классический путь (КП) активируется иммунными комплексами антиген-антитело через C1q белок системы комплемента, который узнает Fc-участок антител в IgM или IgG1, IgG3 и в меньшей степени IgG2. Так же C1q может связываться с другими молекулами, как эндогенными (С-реактивный белок (СРБ), холестерин-соержащими липидами), так и экзогенными (липид А бактериального ЛПС, некоторые вирусные белки). Конечным этапом является формирование конвертазы классического пути (C4bC2aC3b), которая расщепляет C5 в C5b и C5a с инициированием заключительного этапа активации системы комплемента. И C3a и C5a известны как анафилатоксины и сильные биологические молекулы с разнообразными функциями, включая воспаление, модуляцию адаптивного иммунитета, репарация и заживления. Не все изотипы антител связывают C1q и активируют комплемент. IgM очень эффективный в активации, а некоторые подклассы IgG являются слабыми активаторами. Активация СК может также произойти независимо от антител, и C1q может связываться непосредственно с определенными микробными эпитопами или эпитопами апоптотических и некротических клеток. C1q может также связать с поверхностью клеток через молекулы распознавания образов, такие как СРБ, белок острой фазы, который связывается с поверхностью инфекционных аген-

тов или раненными клетками и активирует классический путь [260, 259, 206]. Взаимодействие может также произойти между каскадом коагуляции и системы комплемента, поскольку фактор XII (FXIIa) в активном состоянии взаимодействуйте с C1 и активируйте классический путь [207, 283]

Активация лектинового пути приводит к формированию той же самой C3 конвертазы, как в классическом пути (C4bC2a). Каталитические последовательности активации лектинового пути напоминает классический путь, но с использованием различных молекул распознавания и различных связанных сывороточных протеаз. В лектиновом пути, маннозасвязывающий лектин (MBL) или фиколины распознают структуры углеводов такой как N-ацетилглюкозамин или маннозу, но не сиаловую кислоту или галактозу, которые обеспечивают селективное обнаружение бактериальных, вирусных, грибковых и паразитарных клеток [228, 229]. MBL структурно и функционально подобен C1, и связывание MBL (или фиколины) с углеводами лигандов активирует MBL-связанные сериновые протеазы (MASP-1, MASP-2 и MASP-3), которые производят C4bC2a аналогичным комплексу C1.

В отличие от классического и лектинового путей, альтернативный путь постоянно активен и зависит от медленного непосредственного гидролиза C3, но очень малых количествах (0,5% от всего количества C3) [319].

Независимо от того, как активирован комплемент, считается, что альтернативный путь составляет приблизительно 80% синтезированных компонентов комплемента, и является крупным фактором воспаления [184, 191].

Терминальные стадии активации системы комплемента

Все три пути активации сходятся при формировании C3 и C5 конвертаз, последняя из которых расщепляет C5, что приводит к синтезу анафилатоксина C5a и большого фрагмента C5b, который начинает терминальные стадии активации комплемента.

C5b способен связываться с C6. Получающийся комплекс C5b-6 спонтанно связывается с C7 (C5b-7), и после формирования комплекса становится возможным их связывание с липидным слоем [271, 272, 276, 273].

Комплекс C5b-7 связывается с C8, освобождает гидрофобные места, что создает более сильную связь с липидными слоями и формирует поры в мембране. Наконец, C5b-8 связывает C9, который открывает поры в мембране и далее связывает участки C9. Таким образом, C5b-8 связывает и полимеризирует несколько молекул C9, результатом является трансмембранная пора, через которую осуществляется цитолиз, известная как мембранный комплекс нападения (MAC, C5b-9n).

В дополнение к классическому, альтернативному и лектиновому путям, теперь известно, что СК может быть активирована через другие пусковые механизмы. Лучшее описание такого взаимодействия – перекрестная связь между комплементом, коагуляцией и фибринолизом. Как описано выше, XIIa в состоянии активировать классический путь системы комплемента. Кроме того, тромбин, как показывали, и расщеплял C3 [187, 152] и также действовал как C5 конвертаза, следовательно, обходя начальные этапы активации комплемента [127,227]. Так же описано, что плазмин и калликреин расщепляют C3 и активируют его фрагменты [152, 283, 311, 212].

Недавние исследования, изучающие активацию комплемента в патофизиологии тромбических микроангиопатий, свидетельствуют, что тромбоцитопеническая пурпура (TTP), атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) и типичный, вызванный Шига токсином, гемолитико-уремический синдром (ГУС) вызваны нарушением активации системы комплемента [266].

1.6.1. Система комплемента при беременности

Плод и плацента экспрессируют отцовские антигены и таким образом они являются чужеродными для материнской иммунной системы. Это требует специальной защиты от материнской иммунной системы, и точный механизм защиты плода продолжает исследоваться.

Трофобласт является единственной клеткой, находящейся в контакте с материнской кровью, таким образом, это – важное место для контроля активации комплемента эндогенными факторами. Беременность — это состояние, при котором активация системы комплемента не должна воздействовать на плод, но в тоже

время СК должна так же активироваться, чтобы защитить мать и плод от инфекций. Компоненты комплемента синтезируются не только печенью, но и плацентой.

СК очень важна для физиологичного течения беременности, для развития плаценты и, следовательно, для нормального роста и развития плода. Многочисленные изменения в иммунной системе обеспечивают нормальную инвазию трофобласта и эмбриональное развитие. Активированный С3 участвует в активности фагоцитов трофобласта у мышей [150].

Bulla R. и др. продемонстрировали, что эндотелиальные клетки в децидуальной ткани секретируют C1q во время беременности и C1q контактировал между эндоваскулярными трофобластами, внедряющимися в спиральные артерии и эндотелием в децидуальной ткани. С4 не обнаружен совместно локализованным с C1q, что указывает на то, что C1q не инициирует активацию комплемента в этом месте [175]. Исследования in vitro показывают, что C1q, вероятно, является мостом, обеспечивающим сцепление эндотелиальных клеток децидуальной ткани и эндоваскулярными трофобластами. MBL, как известно, подавляет это взаимодействие [149]. Кроме того, MBL увеличивается во время нормальной беременности по сравнению с небеременными женщинами [316], есть предположение, что он может играть роль в ограничении инвазии трофобласта в спиральные артерии.

Очевидная важность продукции C1q в инвазии трофобластов в плаценте человека подтверждается аномальной плацентацией у мышей с дефицитом C1q [149, 175,176]. Изменения циркулирующих белков системы комплемента могли бы стать легкодоступными биомаркерами для прогнозирования неблагоприятных исходов беременности, если бы мы понимали, что является «нормальным» для беременности. Более ранние исследования демонстрируют увеличение С3 в сыворотке у беременных по сравнению с небеременными женщинами [258].

При исследовании С3 во время беременности отмечалось его снижение в I триместре и увеличение во II и III триместрах. После родов С3 возвращался к уровню до беременности [154]. Более ранние исследования противоречивы и не отмечают изменений в течение гестации [275]. Последние исследования Derzsy Z. и

др. проводились с использованием более современных методов обследования здоровых небеременных и беременных женщин. Измерялись уровни циркуляции компонентов комплемента и продуктов активации C4d, C3a, sC5b-9 вместе с регулятором Фактором H. Целью исследования было определение зависимости увеличения воспаления за счет активации комплемента и было ли оно связано с беременностью [194]. При нормальной беременности на 36–37 неделе гестации концентрации C4d, C3a, sC5b-9, C3, C9 и фактор H были выше, чем у небеременных женщин, тогда как C1-INH был ниже. При увеличении sC5b-9, а также увеличение отношений C4d / C4 и C3a / C3 и увеличивало активацию комплемента через классический или лектиновый путь при нормальной беременности без значительного изменения в альтернативном пути. Этому исследованию соответствуют данные работы Richiani K., демонстрирующие повышенные C3a и C5a во время беременности [281].

В исследованиях Buurma A. зарегистрировано наличие CD46, CD55 и CD59 в плаценте при нормальной беременности [180]. Другие исследования отмечали распределение факторов комплемента CD46, CD55 и CD59 на синцитиотрофобластах и ворсинчатых цитотрофобластах, которые определялись во всех триместрах [246, 222, 223, 226, 265].

Несмотря на присутствие факторов регуляции комплемента в плаценте, определенная активация комплемента все еще происходит при нормальной беременности. В работе Bulla R. и др. было показано, что клетки трофобласта выделенные в I триместре секретируют C3 и C4-белок и имеют мРНК для компонентов комплемента C6-9, с особенно высокой мРНК для C7 [175]. Предположительно, эти компоненты обеспечивают врожденную иммунную защиту от инфекций.

Более поздние исследования Lokki A.I. и др., и Buurma A. и др. продемонстрировали наличие C1q и C9 вместе с C3d, C4BP и фактором H в нормальной плаценте [180, 246].

1.6.2. Система комплемента при сахарном диабете

До сих пор полностью не понятны клеточные и молекулярные механизмы повреждения органов и тканей при длительной гипергликемии. Распространенная гипотеза, объясняющая механизмы, которые могут лежать в основе патогенеза

осложнений СД, включает перепроизводство активных форм кислорода, увеличение потока через полиольный путь, гиперактивность гексозаминового пути, вызывающего внутриклеточное образование продвинутых конечных продуктов гликирования, и активацию изоформ протеинкиназы С. Кроме того, экспериментальные и клинические данные, представленные в последние десятилетия, описывают взаимосвязь между системой комплемента, комплементарными регуляторными белками и патогенезом осложнений СД в том числе и гипертензивных состояний и атеросклероза.

Исследования, которые поддерживают роль системы комплемента в патогенезе сосудистых осложнений при диабете, малочисленны. Они акцентируют роль комплекса мембранной атаки (МАК) и CD59, закрепленного на внеклеточной клеточной мембране как ингибитора образования МАК, так как гипергликемия приводит к инактивации CD59. Поэтому увеличивается образование МАК, что ведет к активации внутриклеточной сигнализации и индукции выделения провоспалительных, протромботических цитокинов [209]. Так же есть исследование, в котором показано гликирование белка комплемента С3, после чего нарушается его опсонизирующая функция [225].

Несколько исследований показали связь между уровнем гликемии и системой комплемента. Tang S. и др. показал более активную секрецию и экспрессию генов С3 и при воздействии 75 мМ глюкозы активировались С4 мРНК [308]. Другое исследование было проведено на человеческих нейтрофилах, их инкубировали с глюкозой, в результате сократился фагоцитоз С3b до 42,5–73,2%. Повышенные концентрации глюкозы могут ингибировать рецептор комплемента и Fc-рецептор [291]. Таким образом, эти исследования подтверждают наличие дефицита активности комплемента при гипергликемии, однако существуют и противоречащие им работы.

Доказательства потенциальной роли комплемента в патогенезе осложнений СД, за счет его гиперактивации, были первоначально обеспечены идентификацией активированных комплементарных белков в биопсированных или резецированных органах-мишенях при СД [287, 327, 201, 202]. Вопрос, являются ли связанными с

СД обнаруженные элементы СК в органах-мишенях причинами патогенных процессов или лишь побочным следствием СД и его осложнений, все еще неясен и поэтому заслуживает дальнейшего изучения.

Исследования in vitro и на животных, по-видимому, предполагают, что лектиновый путь может активироваться повышенными уровнями MBL, вызванными гипергликемией, и связыванием MBL с фруктозелизином – продуктом не энзиматического присоединения глюкозы к селективным α- или ε-аминогруппам в белках [204, 268].

Увеличение осаждения МАК активирует пути внутриклеточной сигнализации, включая увеличение производства активных форм кислорода и индуцирует выделение провоспалительных, протромботических цитокинов и факторов роста. Интересно отметить, что помимо цитотоксических эффектов, встраивание МАК в мембраны клеток сосудистого эндотелия приводит к высвобождению факторов роста, способных также при длительном воздействии индуцировать гипертрофию и тромбогенную трансформацию сосудистой стенки [320, 301, 261, 189, 264]. Эти взаимозависимые механизмы вместе, возможно синергически, способствуют воспалению, пролиферации и тромбозу, которые характерно наблюдаются в органах-мишенях диабетических осложнений [171].

Исследования, посвящённые связи между нарушениями углеводного обмена и системой комплемента, именно во время беременности, практически отсутствуют.

1.6.3. Система комплемента при преэклампсии

Многие ученые искали доказательства связи материнского гуморального ответа на эмбриональный и плацентарные антигены при преэклампсии. Результаты в настоящее время неокончательные и дискуссионные. Интерес был сосредоточен на системе комплемента, как части гуморальной иммунологической защиты, при преэклампсии. Еще в 1931 году было описано, что компоненты активации СК возвращались к нормальному уровню после родоразрешения в связи с эклампсией [215]. Однако в 1939 в другой работе не было выявлено изменений СК при преэклампсии

[312]. Увеличение факторов СК (например С3) при преэклампсии по сравнению с контрольной группой были описаны в исследовании Tedder J.M. и др. (1975).

При анализе количества C1q в плаценте у мышей снижение его количества коррелировало с нарушением инвазии трофобластов [302]. Derzsy Z. и др. выявили увеличение соотношений C3a / C3 и увеличение sC5b-9 при преэклампсии по сравнению с нормальной беременностью, а также значительное снижение C3 [194]. Все эти меры подтверждают вывод о том, что чрезмерная активация комплемента происходит при преэклампсии, это приводит к истощению C3. Они также обнаружили, что увеличение активации литического пути (sC5b-9) связано с задержкой роста плода. Soto E. и др. сравнили продукты активации комплемента C3a, C4a и C5a при преэклампсии против беременностей с задержкой роста плода. Только при преэклампсии отмечалось увеличение C5a [303]. Оба этих исследования оценивали продукты активации комплемента после 20 недель беременности, когда наблюдались признаки преэклампсии.

Чтобы определить, были ли продукты активации комплемента на ранней стадии беременности прогностическими и/или причиной преэклампсии, Lynch A.M. и его коллеги измеряли продукты активации комплемента на протяжении всей беременности [251]. Они сообщили об увеличенном Факторе Bb, предполагающем чрезмерную активацию альтернативного пути на ранней стадии беременности, и это увеличение было связано с развитием на поздних сроках гестации. Прогностические различия в C3a или sC5b-9 не были обнаружены. В продолжающемся исследовании были добавлены другие группы пациенток, включая с гипертонической болезнью, преждевременными родами, преждевременным излитием вод, антенатальной гибелью и задержкой роста плода. В этом анализе женщины с самыми высокими показателями C3a составили группу пациенток с трехкратно увеличенным риском неблагоприятных исходов беременности. [252]. Преэклампсия и преждевременные роды имели корреляцию с высокими уровнями C3a на ранней стадии беременности.

У пациентов с тяжелой преэклампсией были обнаружены увеличенные продукты активации комплемента C5a и sC5b-9 также в плазме и моче [177, 178]. Мочевая экскреция sC5b-9 была существенно выше при тяжелой преэклампсии, но была минимальной или отсутствовала при хронической артериальной гипертензии и у здоровых беременных. Кроме того, обнаружение sC5b-9 в моче коррелировало с антиангиогенным состоянием, характеризующимся повышенным sFlt-1 и уменьшенным PlGF и VEGF [214].

В более поздних исследованиях были изучены изменения в факторах, регулирующих активность комплемента, чтобы определить, связано ли снижение их в плаценте частично с увеличением активации комплемента при преэклампсии по сравнению с обычной беременностью. Мутации в факторах, регулирующих активацию комплемента, были обнаружены у 8–18% женщин с преэклампсией [292].

Участие компонентов начальных этапов активации комплемента в преэклампсии обусловлено фактом, что дефицит C4A или C4B в два раза выше у пациентов с ранней преэклампсией по сравнению с обычными беременными [246]. У здоровых беременных отмечались: высокий уровень C4, осаждение и понижение концентрации C4BP, контрастируя с низкой концентрацией C4 и высокой концентрацией C4BP при преэклампсии [246]. C4BP наблюдался в апоптотических фрагментах и синцитиотрофобластах в большом количестве. Напротив, Buurma A. наблюдал увеличенное количеств C4d на синцитиотрофобластах при преэклампсии [180].

Различия в CD46, CD55 и CD59 с помощью иммуногистохимии не были обнаружены при нормальной беременности и при преэклампсии [246]. Однако мРНК для CD55 (DAF, фактор ускорения распада) и CD59, но не CD46, были значительно повышены в плаценте беременных с преэклампсией [180, 246].

В целом эти исследования указывают на дисрегуляцию активации комплемента в плаценте при преэклампсии в ответ на плацентарную недостаточность и повреждение с повышением факторов регуляции комплемента в попытке сохранить активацию комплемента в балансе.

1.6.4. Связь липидного обмена и системы комплемента

Метаболизм модифицированные ЛПНП, за счет захвата макрофагами с образованием ксантомных клеток, регулируется с помощью различных цитокинов и сигнальных молекул, однако, такая трансформация макрофагов приводит к дисбалансу продукции цитокинов про- и противовоспалительного профиля [205].

В российском исследовании показано, что модифицированные ЛПНП активируют экспрессию гена С3, а также непосредственно его секрецию в макрофагах [241]. Опосредованная модифицированные ЛПНП стимуляция экспрессии гена С3 контролируется Х-рецепторами печени. Также было установлено, что мЛПНП стимулируют секрецию С3, в то время как С3а повышает поглощение модифицированные ЛПНП и экспрессию С3 макрофагами. Эти данные показывают связь между липидным обменом и СК в процессах атерогенеза.

Под воздействием модифицированные ЛПНП СК превращается из защитника организма в убийцу, так как ее постоянная активация способствует развитию и прогрессированию хронического воспалительного процесса в целом и атеросклероза в частности.

В литературе нет исследований, посвященных СК у пациенток с 1 и 2 типом СД во время беременности, которые могли бы пролить свет на тяжелые гипертензивные осложнения беременности. По данным литературы должна быть связь между нарушениями липидного обмена и показателями СК, так как классический путь может активироваться липидами.

Заключение

Таким образом, отмечается высокая частота гипертензивных осложнений и плохих перинатальных исходов при СД у матери, однако в настоящее время не установлена причина высокой частоты преэклампсии при всех формах СД у беременных. Остается неясным, каково влияние гипертензивных осложнений беременности и ХАГ на ее исход для плода и новорожденного. Не разработаны прогностические факторы риска развития гипертензивных осложнений беременности при

СД. Особенности липидного обмена и функционирования комплемента у беременных с различными типами диабета при наличии или отсутствии гипертензивных осложнений остаются не изученными.

ГЛАВА 2.

Материалы и методы исследования

Работа выполнялась на базе Московского областного НИИ акушерства и гинекологии (директор МОНИИАГ – д.м.н., профессор Петрухин В.А.). Лабораторное обследование пациенток проводилась на базе МОНИИАГ (руководитель – д.м.н. Будыкина Т.С.): клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи, и в клинической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (руководитель лаборатории – к.х.н. Шойбонов ББ.). Статистическая обработка материала проводилась совместно с ведущим научным сотрудником ИПМ им. М.В. Келдыша РАН – д.ф.-м.н. Ю.Б.Котовым [73,74].

Постановка диагноза экстрагенитальных заболеваний или его уточнение, а также лечение у беременных с эндокринологической патологией проводилось эндокринологом МОНИИАГ д.м.н. Бурумкуловой Ф.Ф., у беременных с патологией почек – нефрологами МОНИКИ, при остальных экстрагенитальных заболеваниях – кардиологом МОНИИАГ д.м.н. Мравяном С.Р. и терапевтом МОНИИАГ к.м.н. Федосенко Л.И.

Оценка тяжести преэклампсии осуществлялась на момент родоразрешения по данным заключительного диагноза, использовалась классификация преэклампсии в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями МЗ РФ [2].

Диагноз ФПН ставился по результатам радиоиммунологического анализа уровня гормонов ФПК в крови, данных КТГ, УЗИ и допплерометрии [113].

2.1. Клиническая характеристика пациентов

Основную группу составили 250 пациентки со всеми формами СД. Пациентки были разделены на 3 группы в зависимости от типа сахарного диабета: ГСД, СД I и II типа (рисунок 2.1).

Контрольную группу составили 30 беременных в возрасте 25–40 лет без гипертензивных осложнений и СД, а также с нормальной массой тела, оцененной с помощью ИМТ.

Мы использовали индекс массы тела (таблица 2.1), рассчитанный по формуле:

$I = \frac{m}{h^2}$, где m — масса тела в килограммах, h — рост в метрах. Размерность индекса массы тела – кг/м^2. Для расчета индекса массы тела мы использовали предгравидарный вес беременных.

Таблица 2.1- Классификация ИМТ

Индекс массы тела	**Соответствие между массой и ростом**
18,5—25	Норма
25—30	Избыточная масса тела
30—35	Ожирение первой степени
35—40	Ожирение второй степени
40 и более	Ожирение третьей степени

I группа состояла из 147 беременных с ГСД. Инсулинотерапия проводилась 59 пациенткам, 88 пациенткам была назначена диета с целью коррекции углеводного обмена.

II группа состояла из 67 беременных с СД 1 типа. Длительность заболевания СД составила от 6 до 16 лет у 50%

III группа состояла из 36 беременных с СД 2 типа. Длительность заболевания СД составила от 1 до 5 лет.

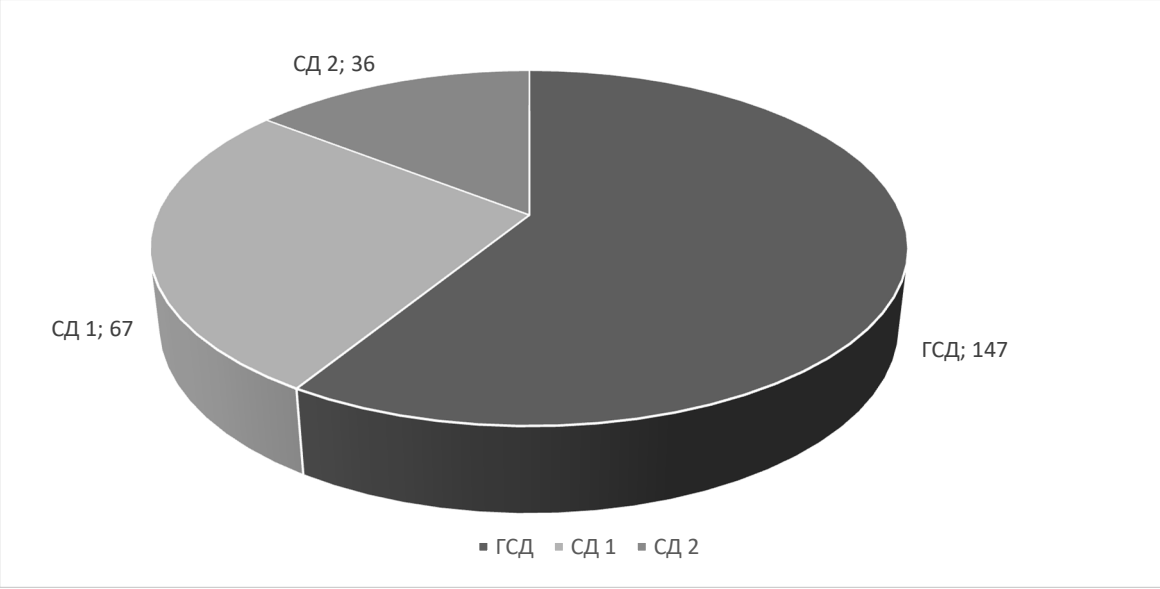


Рисунок 2.1- Распределение пациенток в зависимости от типа сахарного диабета

Для определения частоты гипертензивных осложнений беременности при различных типах с СД в работу дополнительно были включены 1124 пациентки со всеми типами диабета, наблюдавшиеся и родоразрешенные в МОНИИАГ в период с 2012 по 2017 гг.

Для выявления факторов риска развития гипертензивных осложнений беременности и выявления особенностей течения у пациенток с различными типами СД мы разделили беременных основной группы на подгруппы в зависимости от типа гипертензивных осложнений (рисунок 2.2):

1а подгруппа – беременность протекала на фоне ХАГ – 56 пациентки (50,9%);

2а подгруппа – беременность протекала с ГАГ – 28 пациенток (25,5%);

3а подгруппа – пациентки с преэклампсией – 26 женщин (23,6%), в этой подгруппе у 11 пациенток преэклампсия развивалась на фоне ХАГ.

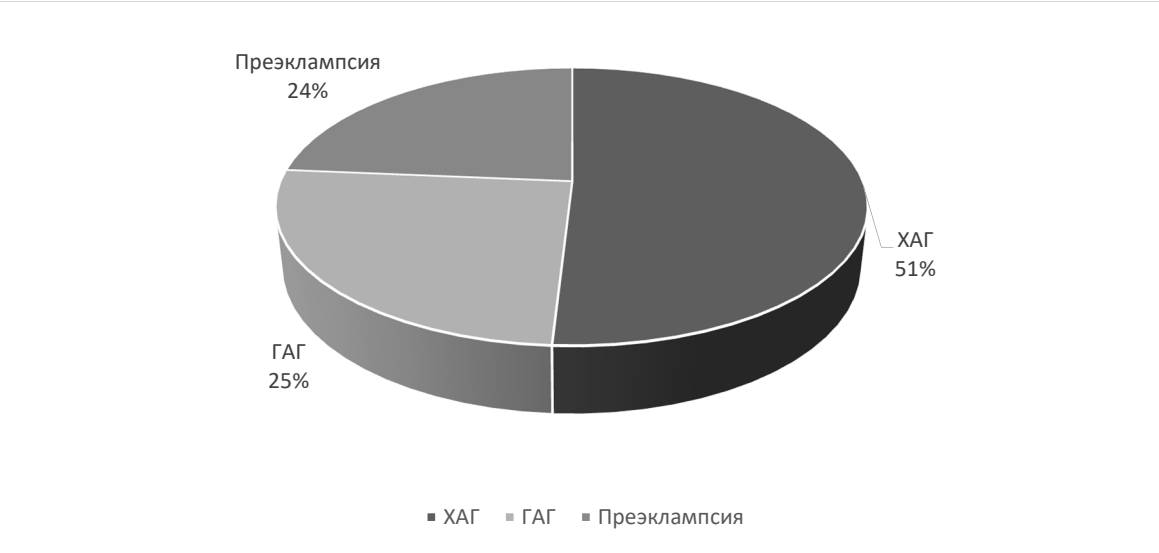


Рисунок 2.2- Распределение пациенток в зависимости от вида гипертензивных нарушений

Всем беременным были проведены общеклинические обследования (таблица 2.2). СМАД был проведен 46 пациенткам с различными типами гипертензивных осложнений беременности.

Анализ липидного спектра и активности системы комплемента был проведен 73 пациенткам из основной группы из них у 27(40%) был ГСД, у 28(41%) СД 1 типа и у 18(19%) с СД 2 типа.

Таблица 2.2- Объем проведенных исследований

Вид исследования	**Количество**
Общеклинические исследования	2040
Исследование липидного профиля	339
Исследование системы комплемента	310
Суточное мониторирование АД	46

2.2 Методы исследования

Обследование, лечение и родоразрешение беременных с СД проводилось на базе отделений ГБУЗ МО МОНИИАГ. С целью решения поставленных задач всем пациенткам проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, а также проведен анализ показателей липидного обмена и активности системы комплемента.

Для диагностики ожирения и определения его степени использовали критерии ВОЗ (1997г.) на основании вычисления предгравидарного ИМТ по формуле Кетле.

Оценка тяжести преэклампсии проводилась на день родоразрешения по данным заключительного диагноза, в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями МЗ РФ (2016 г.) [2].

Состояние новорожденного оценивалось на протяжении первых 7 дней жизни. Беременным проводилось общеклиническое обследование: клинический анализ крови, коагулограмма, биохимический анализ крови, гликированный гемоглобин, клинический анализ мочи и суточный анализ мочи на белок. 10 пациенток обследованы и во II и в III триместрах.

Клинический анализ крови проводился на автоматическом гематологическом анализаторе МЕК-7222К фирмы Nihon Kohden (Япония).

Общий анализ мочи и суточный анализ мочи на белок, кетоны и глюкозу выполнялся на автоматическом анализаторе Aution eleven модель AE-4020 фирмы Arkray (Япония).

Биохимическое исследование крови, оценку гликированного гемоглобина и анализ мочи на МАО осуществляли при помощи автоматического прибора AU-400 фирмы Olympus (Япония).

Для определения глюкозы плазмы крови, в том числе при исследовании гликемического профиля и при проведении орального глюкозотолерантного теста с 75г глюкозы, использовался автоматический анализатором Super GL фирмы Dr.Muller (Германия).

Гемостазиологическое исследование осуществляли клоттинговым и хромогенным методами на автоматизированном коагулометре Sysmex CS-2000i (Япония).

Биохимические показатели (холестерин, ТАГ, холестерин содержащийся в ммЛПНП, СРБ) исследовались методом ИФА. Литическая активность ммЛПНП и иммунных комплексов ммЛПНП определялась с помощью оценки их степени лизиса стандартизированных эритроцитов человека за счёт определения оптической плотности на фотометре (патент № 2 577719). Пути активации системы комплемента и окисленные ЛПНП исследовались методом ИФА (реактивы Euro Diagnostica, Sweeden). Уровень содержания ммЛПНП определяли с использованием поливинилпирролидона с молекулярной массой 35000. Определение общей активности системы комплемента проводилось серологическим методом. Определение титра гетофильных антител в сыворотке крови проводилось по методу Пауля-Буннелля, комплементактивирующих свойств гетерофильных антител путем инкубации стандартизированных эритроцитов барана в течение 30±5 мин с 0,8% сывороткой и с последующим измерением степени лизиса эритроцитов (патент номер №2247381).

Для проведения СМАД использованы носимые автоматические мониторы артериального давления АВРМ-02 и АВРМ-02о, рег № 2001/325(Венгрия), которые удовлетворяли требованиям международных протоколов AAMI/ANSI, BHS, ESH.

Для сохранения данных и их последующего анализа использован персональный компьютер с установленной программой Mbl54, обслуживающей монитор.

СМАД проводилось в условиях стационара (клиники патологии беременных, отделении интенсивной терапии). Интервалы между измерениями в дневное время составляли 15 минут, в ночное – 30 минут.

Для сохранения данных СМАД и их последующего анализа использован персональный компьютер с установленной программой Mbl54 с базой данных ABPMBASE, обслуживающей монитор. Для статистической обработки (вычисление показателей АД в различных группах беременных, выработка диагностических и прогностических критериев) результаты измерений АД были экспортированны из базы данных ABPMBASA и подвергнуты статистической обработке.

Степень ночного снижения АД (суточный индекс) рассчитывался в процентах, использована классификация суточных кривых АД, которая выделяет четыре типа: нормальная (оптимальная) степень ночного снижения АД, недостаточная степень ночного снижения АД, повышенная степень ночного снижения, устойчивое повышение ночного АД [289].

Для клинической оценки суточных показателей АД использована классификация суточных кривых АД, которая выделяет четыре типа суточных кривых: нормальный, тахисистолический, брадидиастолический и систо-диастолический типы [216, 271].

2.3. Статистический анализ данных

Для всех беременных и их новорожденных была составлена формализованная индивидуальная карта, куда заносились данные анамнеза, течения беременности и родов, данные лабораторных исследований. Наряду с количественными оценивались и качественные параметры. Некоторые из них носили статический характер, некоторые – динамический.

Сформированные таким образом данные вносились в базу данных формата «Excel».

Для обработки данных мы использовали непараметрические методы математической статистики, так как распределение числовых параметров было далеко от

нормального распределения и параметрические методы вывели бы ложные корреляции. Преимущество выбранного нами метода является нечувствительность к виду распределения параметров. В качестве непараметрических методов статистической обработки нами были выбраны критерии Уилкоксана-Манна-Уитни, Хи-квадрат, Краскела-Уоллиса. Мы провели попарное сравнение параметров в группах. Некоторые из этих методов заменяют значения признака рангами. Для описания распределения, не являющегося нормальным, мы использовали медиану и квартили. База данных была подвергнута статистической обработке в программе statistica, также использован пакет оригинальных программ, разработанных ведущим научным сотрудником Института прикладной математики им. М.В. Келдыша РАН доктором физико-математических наук Ю.Б. Котовым (2004) [73] совместно с которым проводилась статистическая обработка результатов.

В результате нами получены параметры, достоверно различающихся в сравниваемых подгруппах.

ГЛАВА 3.
ХАРАКТЕРИСТИКА АНАМНЕЗА, ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ИСХОДОВ У БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ

3.1. Характеристика анамнеза у пациенток с сахарным диабетом

Был проведен статистический анализ возраста пациенток в основной группе в зависимости от типа СД. Из представленной таблицы 3.1 видна корреляция встречаемости ГСД и СД 2 типа с увеличением возраста пациентки. При СД 1 типа отмечается более молодой возраст пациенток (медиана 28,8 p=0,05) по сравнению с другими типами нарушения углеводного обмена.

Таблица 3.1- Распределение пациенток по возрасту пациенток с различными типами сахарного диабета

Возраст					
Группы	<20(%)	20-25 лет (%)	26-30 лет (%)	31-35лет (%)	>36 лет (%)
ГСД	1(0,7%)	11 (7,5%)	48(31,8%)	49(33%)	40 (27%)
СД 1	1(1,5%)	14(20,5%)	28(41%)	18(27%)	6(9%)
СД 2	0	2(5,5%)	6(16,5%)	12(33,5%)	16(44,5%)

Во всех группах отмечалась высокая частота экстрагенитальной патологии у 78% было сочетание нескольких заболеваний (таблица 3.2). Стоит отметить большое количество женщин с избыточной массой тела и ожирением при ГСД и СД 2 типа. При 2 типе СД женщин с нормальным ИМТ не было.

Отмечается высокая частота артериальной гипертензии при всех типах СД. Самая высокая частота артериальной гипертензии при СД 2 типа 18 (50%) p<0,05.

Заболевания органов зрения, не связанные с СД, были у 27 (18%) при ГСД, у 13 (19%) при 1 типе СД и у 7 (19%) при СД 2 типа.

Заболевания щитовидной железы были у 22 (14,8%) в 1 группе, у 24 (35,5%) во 2 группе и у 4 (11%) в 3 группе. Заболевания щитовидной железы встречались в 2 раза чаще при СД 1 типа, чем при других формах нарушения углеводного обмена ($p<0,05$). У пациенток с заболеваниями щитовидной железы во время беременности была достигнута медикаментозная компенсация.

Таблица 3.2 - Характеристика экстрагенитальной патологии у беременных с сахарным диабетом

Заболевания	**1 группа (ГСД) n=147**	**2 группа (СД 1) n=67**	**3 группа (СД 2) n=36**	**Всего n=250**
Избыточна масса тела	53 (36%)	1(1,5%)	12(33,3%)	66 (26,4%)
Ожирение 1 степени	25 (18%)	3(4,4%)	11(30,5%)	39 (15,6%)
Ожирение 2 степени	9 (8%)	0	5(13,7%)	14 (5,6%)
Ожирение 3 степени	8 (5,5%)	0	8(22,5%)	16 (6,4%)
Артериальная гипертензия	33(22,4%)	19(28,3%)	18(50%)	70(28%)
Антифосфолипидный синдром	2 (1,4%)	0	0	2 (0,8%)
Наследственная тромбофилия	11 (7,4%)	4 (5,9%)	1 (2,8%)	16 (6,4%)
Врожденный порок сердца	4 (2,7%)	1 (1,4%)	0	5 (2%)
Пролапс митрального клапана	4 (2,7%)	2 (3%)	0	6 (2,4%)
Варикозная болезнь	8 (5,4%)	7(10,4%)	10 (27,8%)	25 (10%)
Заболевания щитовидной железы	22 (14,8%)	24(35,5%)	4(11%)	50(20%)
Миастения	0	1 (1,5%)	0	1 (0,4%)
Заболевания органов зрения	27(18%)	13(19%)	7(19%)	57 (22,8%)
Хронический пиелонефрит	10 (6,8%)	19 (28,3%)	4 (11,1%)	33(13,2%)
Туберкулез легких в анамнезе	0	1 (1,5%)	0	1(0,4%)
ХБП	0	17 (25,4%)	3 (8,3%)	20 (8%)
Диабетическая ретинопатия	0	12 (17,9%)	2 (5,5%)	14(5,6%)
Диабетическая нефропатия	0	16 (23,9%)	2 (5,5%)	18(7,2%)
Синдром диабетической стопы	0	2 (3%)	0	2(0,8%)
Диабетическая полинейропатия сенсорно-моторная форма	0	15 (22,4%)	3 (8,3%)	18(7,2%)

Из приведенных данных следует, что была высокая частота экстрагенитальной патологии при всех типах СД, в большинстве случаев она была сочетанной, но достоверных отличий в группах не было.

Данная беременность была первой у 58 (23%), остальные 192 (76,8%) составляли повторнобеременные, у 12 (4,8%) женщин было больше 3 беременностей.

Как видно из таблицы 3.3, акушерско-гинекологический анамнез характеризовался наличием большого количества возрастных первородящих женщин и высокую частоту самопроизвольных выкидышей в анамнезе.

Тяжелая преэклампсия в анамнезе была у 5 (3,5%) в 1 группе, у 7 (10,5%)во 2 группе и у 5 (13,9%) в 3 группе. При СД 1 и 2 типа это осложнение встречалось в анамнезе в 3 раза чаще чем при ГСД (p=0,001), что подтверждает наши данные о большей частоте преэклампсии у пациенток с предгестационном диабетом.

Таблица 3.3 - Акушерско-гинекологический анамнез у беременных с сахарным диабетом

	1 группа (ГСД) n=147	**2 группа (СД 1) n=67**	**3 группа (СД 2) n=36**
Эктопия шейки матки	49 (33,3%)	5 (7,5%)	5(13,9%)
Воспалительные заболевания органов малого таза	6 (4%)	1(1,5%)	0
Миомы матки	14 (9,5%)	2 (3%)	1 (2,8%)
Бесплодие	14(9,5%)	2 (3%)	1 (2,8%)
ЭКО	4 (2,7%)	0	0
Первобеременные	35 (23,8%)	16(23,9%)	7(19,4%)
Первородящие	56 (38%)	31 (4,2%)	9 (25%)
Самопроизвольные выкидыши	38 (25,9%)	15 (22,4%)	7(19,4%)
Пожилые первородящие	35 (23,8%)	9 (13,4%)	11(30,5%)
Многорожавшие	9 (6,1%)	2 (3%)	1 (2,8%)
Перинатальные потери в анамнезе	7 (4,8%)	4 (6%)	3 (8,3%)
Тяжелая преэклампсия в анамнезе	5(3,5%)	7(10,5%)	5(13,9%)

Перинатальные потери в прошлом имели место у 14 (5,6%) беременных, в 1 группе у 7 (4,8%), во 2 группе у 4 (6%) и в 3 группе у 3 (8,3%).

Самопроизвольные выкидыши встречались одинаково часто при всех формах СД: у 38 (25,9%) с ГСД, у 15 (22,4%) с СД 1 типа и у 7 (19,4%) с СД 2 типа.

3.2. Течение беременности и перинатальные исходы у беременных в контрольной группе

В данной группе пациенток не было осложнений течения беременности. Все пациентки были родоразрешены в доношенном сроке с благоприятным исходом. У 21 пациентки роды прошли через естественные родовые пути. У 9 – путем операции кесарева сечения, причиной которого стали: у 6 – рубец на матке после предыдущих операций кесарева сечения, у 2 – неправильные положения плода, у 1 – заключения смежных специалистов. Все дети родились в удовлетворительном состоянии и не потребовали переводов другие лечебные учреждения.

3.3. Особенности течения беременности, родов и акушерские и перинатальные исходы у пациенток с сахарным диабетом

Все беременные были взяты на учет в женскую консультацию по месту жительства в сроки от 4-х до 32-х недель. Медиана в I группе составила 11 недель (7; 22), во II группе – 8 (6; 11), в III группе – 12 (8;25). Достоверной разницы выявлено не было.

Во всех группах отмечалась высокая частота осложнений течения настоящей беременности, которые подробно представлены в таблице 3.4.

Было выявлено, что хроническая ФПН достоверно чаще наблюдалась при наличии преэклампсии (p=0,05).

Таблица 3.4 - Осложнения беременности у пациенток с сахарным диабетом

Осложнения	Всего (n=250)	I группа (ГСД) (n=147)	II группа (СД 1) (n=67)	III группа (СД 2) (n=36)
Угроза прерывания беременности	90 (36%)	61 (41,5%)	11 (16,4%)	18 (50%)
Токсикоз	51 (20,4%)	30 (20,4%)	16 (23,9)	5 (13,9%)
Анемия	21 (8,4%)	8 (5,4%)	10 (14,9%)	3 (8,3%)
Гестационная АГ	20 (8%)	9 (6,1%)	6 (8,9%)	5 (13,9%)
Преэклампсия	26 (10,4%)	6 (4%)	12 (17,9%)	8 (22,2%)
- умеренная **- тяжелая**	12 (4,8) 14 (5,6%)	3 (2%) 3 (2%)	5 (7,4%) 7(10,4%)	4 (11,1%) 4 (11,1%)
Бессимптомная бактериурия	3 (1,2%)	2 (1,7%)	1 (7,1%)	0
Обострение хронического пиелонефрита	22 (8,8%)	9 (6,1%)	10(14,9%)	3 (8,3%)
Маловодие	4 (1,6%)	4 (2,7%)	0	0
Многоводие	44 (17,6%)	24 (16,3%)	13 (19,4%)	7 (19,4%)
ФПН	52 (20,8%)	27 (18,4%)	17 (25,4%)	8 (22,2%)

Так же у пациенток во время беременности отмечались инфекционные заболевания и осложнения.

ОРВИ чаще наблюдались у беременных II группы – у 5 (7%), и реже в I и III группах – у 5 (3%) и 1 (2,7%). Герпесвирусная инфекция была отмечена только в I группе – у 2 (4,9%) беременных, что потребовало лишь местного лечения.

Как видно из таблицы 3.1 обострение хронического пиелонефрита встречалось чаще при СД 1 типа, у 10 (15%) p=0,05.

С помощью анализа течения экстрагенитальной патологии во время беременности было обнаружено, что наиболее значимую роль в развитии гипертензивных осложнений у пациенток с СД 1 типа играет обострение хронического пиелонефрита (p=0,05).

Нами проведено родоразрешение 250 беременных, из них 147 с ГСД, 67 с СД 1 типа и 36 беременных с СД 2 типа.

Через естественные родовые пути были родоразрешены 119 (47,6%) беремен-

ных, оперативные роды 131 (52,4%) из них 1 (0,4%) путем наложения акушерских щипцов, 2 (0,8%) вакуум экстракция плода и 128 (51,2%) путем операции кесарева сечения.

Следует отметить увеличение частоты абдоминального родоразрешения у беременных предгестационным СД (p<0,05), что видно на рисунке 3.1. Вакуум экстракция плода и наложение акушерских щипцов было при ГСД.

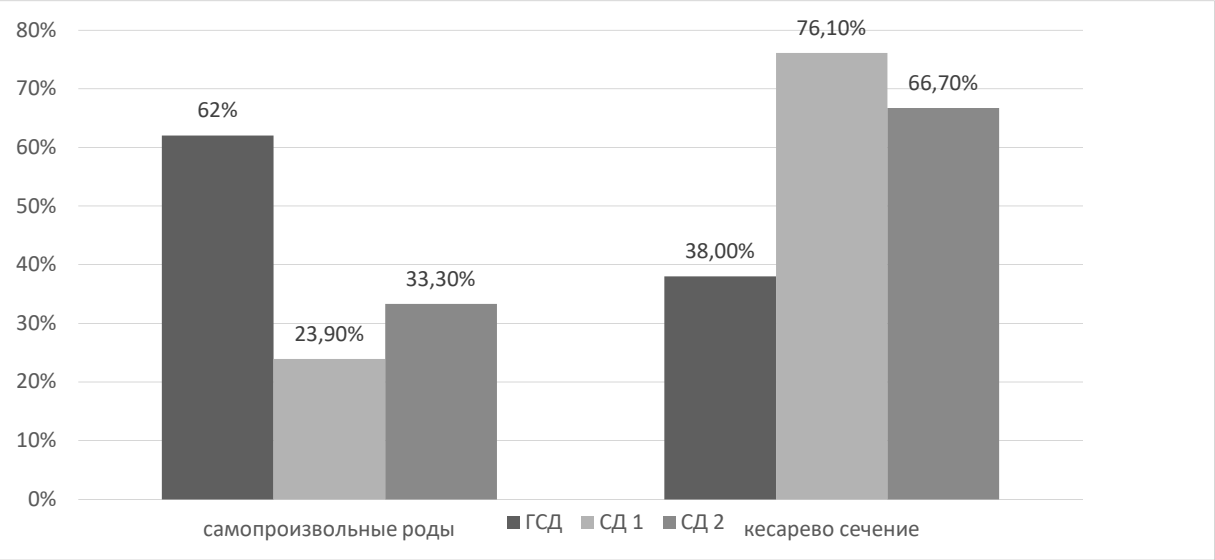


Рисунок 3.1- Методы родоразрешения в зависимости от типа сахарного диабета

Через естественные родовые пути в 2 раза больше родоразрешено пациенток с ГСД, чем при других нарушениях углеводного обмена (p<0,05). В 1 группе самопроизвольные роды произошли у 91 (62%), во 2 группе у 16 (23,9%) и в 3 группе у 12 (33,3%).

При анализе осложнений течения родов существенных различий между группами получено не было (таблица 3.5.).

Путем операции кесарева родоразрешено 53 (36%) пациентки с ГСД, 51 (76%) пациентки с СД 1 типа и 24 (66,7%) пациентки с СД 2 типа. Большинство беременных родоразрешено в плановом порядке: в 1 группе 39 (73,5%), во 2

группе 32 (55,5%) и в 3 группе 15 (57%). Экстренных родоразрешений при предгестационном диабете больше, чем в группе с ГСД, соответственно 64(44%) беременных и в 1 группе 14 (26,5%).

Таблица 3.5 - Осложнения родов

	1 группа (ГСД)	**2 группа (СД 1)**	**3 группа (СД 2)**
Дородовое излитие вод	16 (11%)	6(8,8%)	3(21%)
Слабость родовой деятельности	4(2,9%)	3(4,4%)	1(2%)
Повышение АД в родах	11(7%)	9(13%)	6(16%)
Острая гипоксия плода	3(2%)	0	0
Патологическая кровопотеря	2(2,9%)	0	0

Показания к родоразрешению путем операции кесарева сечения были сочетанные (таблица 3.6), основными являлись рубец на матке после операции кесарева сечения 57 (26%).

Таблица 3.6 - Показания к оперативному родоразрешению у пациенток с сахарным диабетом

	1 группа	**2 группа**	**3 группа**
Рубец на матке	22(15%)	27(41%)	8(22%)
Острая гипоксия плода	3(2%)	9(3%)	6(16%)
Преэклампсия	5(3,5%)	11(16%)	7(20%)
Экстрагенитальная патология	2(1,4%)	6(9%)	3(8%)
Слабость родовой деятельности	5(3,5%)	3(4,5%)	1(2,7%)
Предлежание плаценты	2(1,4%)	1(1,5%)	0
Миома матки больших размеров	3(2,1%)	1(1,5%)	0
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	1(0,7%)	1(1,5%)	0
Неправильное положение плода	2(1,4%)	5(14%)	3(8%)

При СД 1 типа абдоминальных родоразрешений в связи с рубцом на матке было больше в 2 раза, чем при других формах СД ($p<0,05$). Тяжелая преэклампсия,

как показание к кесареву сечению, преобладала при предгестационном диабете и составляла при 1 типе СД 16% и 20% при 2 типе СД.

При анализе метода родоразрешения в зависимости от типа СД мы выявили, что высокая частота абдоминальное родоразрешения при СД 1 и 2 типа была связана с наличием рубцов на матке после тяжелой преэклампсии в анамнезе (p=0,05).

Количество преждевременных родов во 2 группе было 13 (19%), в 3 группе 6 (16%) и было достоверно выше, чем в 1 группе 7 (4,8%) (p<0,05). В 1 группе основным показанием к досрочному родоразрешению было угроза разрыва матки по рубцу. Во 2 и 3 группе основным показанием к досрочному родоразрешению была тяжелая преэклампсия.

Мы проследили исходы беременности у 250 женщин с различными формами СД. При этом у 1 пациентки (0,4%) отмечена неразвивающаяся беременность в сроке 16 недель. После 30 недель родоразрешены 244 пациентки. В представленном рисунке 3.2 видно, что основная часть новорожденных родилась с массой тела от 3000 до 4000 г (66,4%). Роды крупным плодом произошли в 20 пациенток (8%). Масса тела новорожденных от 1000–2000 г отмечалась у 3 пациенток, родоразрешенных в сроке 26–30 недель, что является нормой для данного срока гестации.

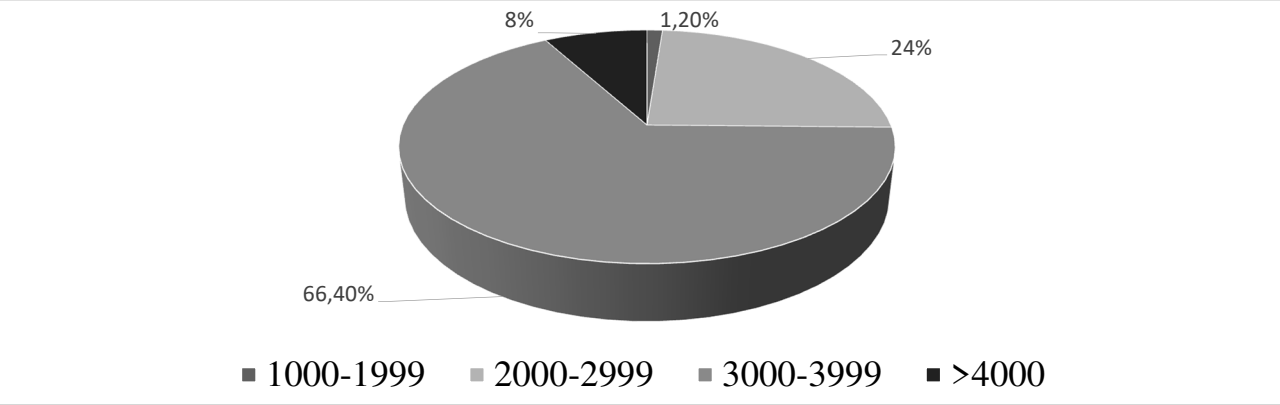


Рисунок 3.2 - Масса новорожденных (г) от матерей с различными формами СД

Масса детей более 4000 г чаще встречалась в группе пациенток с ГСД 14 (9,5%) (p<0,05), что возможно связано с недостаточной компенсацией диабета. Масса новорожденных от 1000-2000г наблюдалась у 3 пациенток, у 2 (3%) пациенток с СД первого типа столь низкая масса тела была обусловлена сроком гестации в момент родоразрешения 26–30 недель, а у 1 пациентки (0,7%) с ГСД – тяжелой ФПН. Распределение новорожденных по массе тела, в зависимости от типа СД, представлено в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Распределение новорожденных по массе тела, в зависимости от типа сахарного диабета

Масса тела новорожденных	**1 группа (ГСД)**	**1 группа (СД 1)**	**2 групп (СД 2)**	**Всего**
1000-1999	1 (0,7%)	2 (3%)	-	3 (1,2%)
2000-2999	29 (19,7%)	14 (20,9%)	17 (47,2%)	60 (24%)
3000-3999	103 (70%)	46 (68,7%)	17 (47,2%)	166(66,4%)
>4000	14 (9,6%)	4 (6%)	2 (5,6%)	20 (8%)

У 22 (8,8%) пациенток с различными типами СД, независимо от срока была диагностирована задержка роста плода. У 10 пациенток (6,8%) с ГСД, у 5 – с СД I типа (7,4%) и у 7 – с СД II типа (19,5%), как видно из таблицы 3.8

Таблица 3.8 - Перинатальные исходы у пациенток с различными типами сахарного диабета

	Всего	**1 группа (ГСД)**	**2 группа (СД 1)**	**3 группа (СД 2)**
Диабетическая фетопатия	55 (22%)	23 (15,6%)	26 (38,8%)	6 (16,7%)
Макросомия плода	13 (5,2%)	5 (3,4%)	5 (7,5%)	3 (8,3%)
Крупный плод	14 (5,6%)	8 (5,4%)	4 (5,9%)	2 (5,5%)
Гипотрофия новорожденного	14 (5,6%)	4 (2,7%)	7 (10,4%)	3 (8,3%)

Самая высокая частота диабетической фетопатии отмечалась при СД I типа у 26 (38,8%), по сравнению с другими группами (p<0,05). При статистическом

анализе достоверных различий в частоте макросомий плода у пациенток с различными формами нарушения углеводного обмена выявлено не было. При прегестационном СД отмечается более частая гипотрофия новорожденных по сравнению с пациентками с ГСД.

У 223 исследуемых (89,2%) нами пациенток был удовлетворительный исход беременности для матери и плода (родоразрешение в доношенном сроке гестации, рождение здорового ребенка или ребенка с незначительными отклонениями в течении раннего неонатального периода и не потребовало перевода в другие лечебные учреждения). Группу неудовлетворительных исходов (таблица 3.9), составили 26 детей (10,4%), которые были переведены на второй этап выхаживания: 20 (8%) – в связи с недоношенностью, 2 (0,8%) – по поводу инфекционных осложнений, 4 (1,6%)– в связи с незрелостью.

Таблица 3.9 - Неудовлетворительные исходы беременности в зависимости от типа сахарного диабета

	Всего	**Группа 1 (ГСД)**	**Группа 2 (СД 1)**	**Группа 3 (СД 2)**
Недоношенность	20 (8%)	4 (2,7%)	11 (16,4%)	5 (7,4%)
Незрелость	4 (1,6%)	1 (0,7%)	2 (3%)	1 (2,7%)
Инфекционные осложнения	2 (0,8%)	1 (0,7%)	1 (1,5%)	-

Стоит отметить, что недоношенных детей, которые потребовали перевода на второй этап выхаживания, было больше в 2 раза у пациенток с СД I типа – 11 (16,4%), по сравнению с пациентками в других группах (p=0,05). Других достоверных различий выявлено не было.

В таблице 3.10 представлена оценка по шкале Апгар новорожденных у пациенток с нарушением углеводного обмена, из которой видно, что детей с асфиксией при рождении больше в группе пациенток с СД II типа, по сравнению с другими группами.

Таблица 3.10 - Оценка по шкале Апгар на 5 минуте

	Всего	**1 группа (ГСД)**	**2 группа (СД 1)**	**3 группа (СД 2)**
8 баллов и выше	235 (92,8%)	142 (96,7%)	60 (89,5%)	30 (83,3%)
3-6 баллов	17 (6,8%)	5 (3,7%)	6 (8,6%)	6 (16,7%)

Заключение: проведенный нами анализ выявил, что увеличение возраста и избыточная масса тела является фактором риска развития ГСД и СД1 типа. Наличие любого типа СД сочетается с высокой частотой самопроизвольных выкидышей. При наличии СД любого типа имеет место высокая частота абдоминальных родоразрешений.

ГЛАВА 4.
ХАРАКТЕРИСТИКА АНАМНЕЗА, ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ГЕСТАЦИИ

Для определения частоты гипертензивных осложнений беременности при различных типах с СД в работу были включены 1124 пациентки со всеми типами диабета, наблюдавшиеся и родоразрешенные в МОНИИАГ в период с 2012 по 2018 гг.

Таблица 4.1 - Гипертензивные осложнения у беременных с различными типами сахарного диабета

	ГСД	**СД 1**	**СД 2**
Общее количество	815	232	77
АГ	113 (13,8%)	28 (12%)	28 (36,3%)
ГАГ	89 (11%)	19 (8%)	7 (9%)
Преэклампсия	35 (4,3%)	24 (10,3%)	10 (12,9%)

По данным таблицы 4.1 видно, что частота хронической АГ при ГСД и СД 1 типа практически не отличается и составляет около 12–13%. При СД 2 типа частота этой патологии примерно в три раза выше. Вместе с тем частота преэклампсии примерно одинакова при наличии предгестационного диабета (10–13%) и существенно ниже при гестационном. Это наблюдение свидетельствует о том, что в генезе преэклампсии имеет значение не столько наличие хронической АГ, сколько наличие предгестационного диабета и какие-то его неблагоприятные влияния в ранние сроки беременности, поскольку ГСД развивается, как правило, после 15–20 недель гестации. Можно предполагать, что развитию преэклампсии при диабете 1 и 2 типов приводит гипергликемия, имеющая место в ранние сроки, и какие-то другие метаболические нарушения, характерные для больных с диабетом.

4.1 Характеристика анамнеза у пациенток с гипертензивными осложнениями

Был проведен статистический анализ возраста пациенток в зависимости от типа гипертензивных осложнений беременности. По данным таблицы 4.2 видна корреляция частоты гипертензивных осложнений с возрастом пациенток. Таким образом, риск гипертензивных осложнений выше у пациенток старше 36 лет (медиана 37.1, p=0,05), по сравнению с другими возрастными категориями.

Таблица 4.2 - Распределение пациенток с гипертензивными осложнениями беременности по возрасту

	Возраст				
Группы	<20(%)	20-25 лет (%)	26-30 лет (%)	31-35лет (%)	>36 лет (%)
ХАГ	-	9 (16%)	15 (26,8%)	15(26,8%)	17 (30,4%)
ГАГ	-	7 (25,6%)	6 (21,4%)	6 (21,4%)	9 (31,6%)
Преэклампсия	1 (3,8%)	5 (20 %)	5(20%)	6 (23%)	9 (33,2%)
Всего	**1 (0,9%)**	**21 (19%)**	**26 (23,6%)**	**27 (24,%)**	**35 (31,8)**

Во всех группах у всех пациенток отмечалась высокая частота экстрагенитальной патологии, у 80% было сочетание нескольких заболеваний (таблица 4.3). Стоит отметить большое количество женщин с избыточной массой тела и ожирением при преэклампсии у 50%, по сравнению с другими видами гипертензивных осложнений беременности p=0,05.

Преэклампсия у половины пациенток осложнила течение беременности на фоне ХАГ p<0,05.

Заболевания органов зрения, не связанные с СД, были у 5 (9%) при ХАГ, у 5 (19%) при ГАГ и у 3 (11,5%) при преэклампсии. Частота заболеваний органов зрения была достоверно выше при ГАГ по сравнению с ХАГ

Заболевания щитовидной железы были у 5 (9%) в 1а подгруппе, у 2 (7%) во 2а подгруппе и у 9 (35%) в 3а подгруппе. Заболевания щитовидной железы встречались в 3 раза чаще при преэклампсии, чем при других гипертензивных осложнениях беременности (p<0,05). У пациенток с заболеваниями щитовидной железы во время беременности была достигнута медикаментозная компенсация.

Таблица 4.3 - Характеристика экстрагенитальной патологии у беременных с гипертензивными осложнениями

Заболевания	**1а подгруппа (ХАГ) n=56**	**2а подгруппа (ГАГ) n=28**	**3а подгруппа (преэклампсия) n=26**	**Всего n=110**
Избыточна масса тела	10 (18%)	1(4%)	9(35%)	20 (18,2%)
Ожирение 1 степени	2 (4%)	1 (3,5%)	3 (11,5%)	6 (5,4%)
Ожирение 2 степени	3 (5%)	0	1 (4%)	4 (3,6%)
Ожирение 3 степени	1 (2%)	0	1 (4%)	2 (1,8%)
Артериальная гипертензия	0	0	11(42%)	70(28%)
Врожденный порок сердца	2 (4%)	-	2 (8%)	4 (3,6%)
Варикозная болезнь	8 (15%)	2(7%)	2 (8%)	12 (10,9%)
Заболевания щитовидной железы	5 (9%)	2(7%)	9(35%)	16(14,5%)
Миастения	1(1,8%)	0	0	1 (0,9%)
Заболевания органов зрения	5(9%)	5 (19%)	3(11,5%)	13 (11,8%)
Хронический пиелонефрит	3 (5,3%)	4 (14,2%)	7 (27%)	14(12,7%)
Туберкулез легких в анамнезе	0	1 (3,5%)	0	1(0,9%)
ХБП	8(15 %)	5 (19%)	9 (35%)	22(20%)

Стоит отметить, что частота ХБП при преэклампсии 35% это выше в 2 раза, чем при других гипертензивных осложнениях (p<0,05).

Хронический пиелонефрит был у 3 (5,3%) в 1 группе, у 4 (14,2%) во 2 группе и у 7 (27%) в 3 группе. При преэклампсии хронический пиелонефрит встречается в 2 раза чаще при ХАГ и ГАГ p=0,05. Как можно отметить из таблицы 4.4 ХАГ и преэклампсия встречались чаще, чем в группе с ГАГ.

Таблица 4.4 - Осложнения диабета у беременных с гипертензивными осложнениями

Заболевания	**1а подгруппа (ХАГ) n=56**	**2а подгруппа (ГАГ) n=28**	**3а подгруппа (преэклампсия) n=26**	**Всего n=110**
Диабетическая ретинопатия	8(15%)	4 (14,2%)	3 (11,5%)	15(13,6%)
Диабетическая нефропатия	8(15 %)	1 (3,5%)	3 (11,5%)	12(10,9%)
Синдром диабетической стопы	2(4%)	0	0	2(1,8%)
Диабетическая полинейропатия сенсорно-моторная форма	10 (18%)	4 (14,2%)	3 (11,5%)	17(15,4%)

Из приведенных данных следует, что была высокая частота экстрагенитальной патологии во всех подгруппах, в большинстве случаев она была сочетанной, но достоверных отличий в группах не было.

Данная беременность была первой у 17 (15,5%), остальные 93 (84,5%) составляли повторнобеременные, у 5 (4,5%) женщин было больше 3 беременностей.

Как видно из таблицы 4.5, акушерско-гинекологический анамнез характеризовался наличием большого количества самопроизвольных выкидышей в анамнезе: у 15 (26,8%) при ХАГ, у 7 (25%) при ГАГ и у 7 (27%) при преэклампсии.

Тяжелая преэклампсия в анамнезе была у 5 (3,5%) в 1 группе, у 7 (10,5%) во 2 группе и у 5 (13,9%) в 3 группе. При СД 1 и 2 типа это осложнение встречалось в анамнезе в 3 раза чаще, чем при ГСД (p=0,001), что связано с большей частотой преэклампсии у пациенток с предгестационном диабетом.

Как видно из таблицы 4.5. при преэклампсии частота ХБП 35%, что в 2 раза выше при других видах гипертензивных осложнений и возможно является фактором риска развития преэклампсии.

Таблица 4.5 - Акушерско-гинекологический анамнез у беременных с гипертензивными осложнениями

	1а подгруппа (ХАГ) n=56	2а подгруппа (ГАГ) n=28	3а подгруппа (преэклампсия) n=26
Эктопия шейки матки	8 (15%)	2(7%)	2 (8%)
Воспалительные заболевания органов малого таза	5(9%)	5 (19%)	3(11,5%)
Миомы матки	8 (15%)	2(7%)	2 (8%)
Бесплодие	8 (15%)	1 (3,5%)	2 (8%)
ЭКО	3 (5,3%)	1 (3,5%)	0
Первобеременные	8 (14,3%)	5 (19%)	4 (16%)
Первородящие	8 (14,3%)	5 (19%)	7 (27%)
Самопроизвольные выкидыши	15 (26,8%)	7 (25%)	7 (27%)
Пожилые первородящие	5 (9%)	6 (21,5%)	3 (11,5%)
Многорожавшие	3 (5,3%)	1 (3,5%)	1 (4%)
Перинатальные потери в анамнезе	3 (5,3%)	2(7%)	3(11,5%)
Тяжелая преэклампсия в анамнезе	1(1,8%)	0	5(5%)

Перинатальные потери в прошлом имели место у 14 (5,6%) беременных, в 1а подгруппе у 7 (4,8%), во 2а подгруппе у 4 (6%) и в 3а подгруппе у 3 (8,3%).

4.2 Особенности течения беременности, родов и акушерские и перинатальные исходы у пациенток с гипертензивными осложнениями

Все беременные были взяты на учет в женскую консультацию по месту жительства в сроки от 4-х до 32-х недель. Медиана в Iа подгруппе составила 9 недель (7; 13), во IIа подгруппе – 11 (8; 16), в IIIа подгруппе – 8 (6;32). Достоверной разницы выявлено не было.

Во всех подгруппах отмечалась высокая частота осложнений течения настоящей беременности, которые подробно представлены в таблице 4.6.

Было выявлено, что хроническая ФПН достоверно чаще наблюдалась при наличии преэклампсии, а критическое состояние плода – при ГАГ (p=0,0001). Исследование количества околоплодных вод показало, что при тяжелой преэклампсии достоверно чаще регистрировалось маловодие, при гестационной АГ – многоводие, нормальное количество вод встречалось у беременных, не имеющих гипертензивных осложнений (p=0,035).

Таблица 4.6 - Осложнения беременности у беременных с гипертензивными осложнениями

	Всего (n=110)	**Ia подгруппа (ХАГ) (n=56)**	**IIa подгруппа (ГАГ) (n=28)**	**IIIa подгруппа (преэклампсия) (n=26)**
Угроза прерывания беременности	31 (28,2%)	11 (19,6%)	9 (32,1%)	11 (42,3%)
Токсикоз	22 (20%)	11 (19,6%)	6 (21,4)	5 (19,2%)
Анемия	16 (14,5%)	8 (14,3%)	5 (17,9%)	3 (11,5%)
Бессимптомная бактериурия	3 (2,7%)	2 (3,6%)	1 (3,6%)	0
Обострение хронического пиелонефрита	14 (12,7%)	3 (5,3%)	4 (14,2%)	7 (27%)
Маловодие	7 (6,3%)	4 (7,1%)	1 (3,6%)	2 (7,7%)
Многоводие	12 (10,9%)	3 (5,3%)	4 (14,2%)	5 (19,2%)
ФПН	21 (18,2%)	8 (14,3%)	5 (17,9%)	8 (30,7%)

Так же у пациенток во время беременности отмечались инфекционные заболевания и осложнения.

ОРВИ чаще наблюдались у беременных Ia подгруппы – у 4 (7,1%), и реже в IIa и IIIa подгруппах – у 5 (3%) и 1 (2,7%). Герпесвирусная инфекция была отмечена только в IIa подгруппе – у 1 (3,6%) беременных, что потребовало лишь местного лечения.

Как видно из таблицы 4.5 обострение хронического пиелонефрита было у3 (5,3%) пациенток с ХАГ, у 4 (14,2%) с ГАГ и у 7 (27%) с преэклампсией.

С помощью анализа течения экстрагенитальной патологии во время беременности было обнаружено, что наиболее значимую роль в развитии преэклампсии у пациенток с СД играет обострение хронического пиелонефрита (p=0,05).

Нами проведено родоразрешение 110 беременных, из них 56 с ХАГ, 28 с ГАГ и 26 с преэклампсией.

Через естественные родовые пути были родоразрешены 43 (39%) беременных, оперативные роды 66 (60%) и у 1 (0,9%) отмечена неразвивающаяся беременность в сроке 16 недель.

Следует отметить увеличение частоты абдоминального родоразрешения у беременных с гестационными гипертензивными нарушениями (p<0,05), что видно на рисунке 4.1.

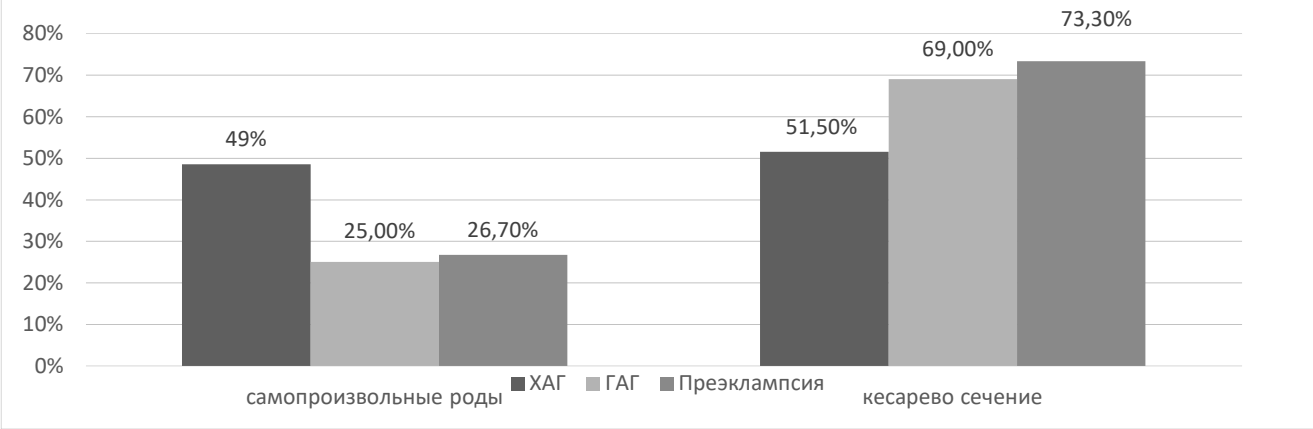


Рисунок 4.1- Методы родоразрешения при различных типах гипертензивных осложнений

Через естественные родовые пути в 2 раза больше родоразрешено пациенток с ХАГ (p<0,05). В 1а подгруппе самопроизвольные роды произошли у 27 (50%), во 2 группе у 9 (32,1%) и в 3 группе у 7(27%).

При анализе осложнений течения родов существенных различий между группами получено не было (таблица 4.7).

Таблица 4.7 - Осложнения родов у пациенток с гипертензивными осложнениями

	1а подгруппа (ХАГ) n=56	**2а подгруппа (ГАГ) n=28**	**3а подгруппа (преэклампсия n=26**
Дородовое излитие вод	11 (19,6%)	4 (14,3%)	3 (11,5%)
Слабость родовой деятельности	4 (7,1%)	3 (11%)	-
Повышение АД в родах	15(26,8%)	4 (14,3%)	5 (19,2%)
Острая гипоксия плода	3(5,3%)	1 (3,6%)	0
Патологическая кровопотеря	2(3,6%)	0	0

Путем операции кесарева сечения родоразрешено 28 (50%) пациенток с ХАГ, 19 (68,7%) пациентки с ГАГ и 19 (73%) пациентки с преэклампсией. Большинство беременных родоразрешено в плановом порядке (в 1а подгруппе 21 (75%), во 2а подгруппе 8 (42%) и в 3а подгруппе 8 (42%). Экстренных родоразрешений при гипертензии, развившейся на фоне беременности, больше, чем в группе с ХАГ, соответственно 58% беременных и в 1а подгруппе 7 (25%). Показания к абдоминальному родоразрешению были сочетанные (таблица 4.8), основным являлся рубец на матке после операции кесарева сечения 38 (34,5%). Стоит отметить, что в 3а подгруппе так же часто встречалась тяжелая преэклампсия, которая потребовала родоразрешения путем операции кесарева сечения p=0,05.

При анализе метода родоразрешения в зависимости от типа гипертензивных осложнений мы выявили, что высокая частота абдоминальное родоразрешения во всех группах была связана с наличием рубцов после тяжелой преэклампсии в анамнезе (p=0,05).

Преждевременные роды были только при преэклампсии 5 (19,2%). При других видах гипертензивных осложнений все дети родились после 37 недель гестации.

Таблица 4.8 - Показания к оперативному родоразрешению у пациенток с гипертензивными осложнениями

	1а подгруппа (ХАГ) n=56	**2а подгруппа (ГАГ) n=28**	**3а подгруппа (преэклампсия) n=26**
Рубец на матке	20(36,4%)	12 (43,7%)	8 (29%)
Острая гипоксия плода	5(9%)	-	1 (3,8%)
Преэклампсия	-	-	7(23,5%)
Экстрагенитальная патология	-	1 (3,5%)	1 (3,8%)
Слабость родовой деятельности	-	-	1 (3,8%)
Предлежание плаценты	1(1,8%)	-	-
Миома матки больших размеров	-	1(3,5%)	-
Недостаточная биологическа готовность организма к родам	-	2(7%)	1 (%)
Неправильное положение плода	2(3,5%)	2 (7%)	-

Мы проследили исходы беременности у 110 женщин с различными формами гипертензивными осложнениями. При этом у 1 пациентки (0,9%) с ХАГ отмечена неразвивающаяся беременность в сроке 16 недель. В представленном рисунке 4.2 видно, что основная часть новорожденных родилась с массой тела от 3000 до 4000 г – 53 новорожденных (48%). Роды крупным плодом произошли у 13 пациенток (8%). Масса тела новорожденных от 1000–2000 г отмечалась у 3 пациенток (2,7%), родоразрешенных в сроке 26–30 недель, что является нормой для данного срока гестации.

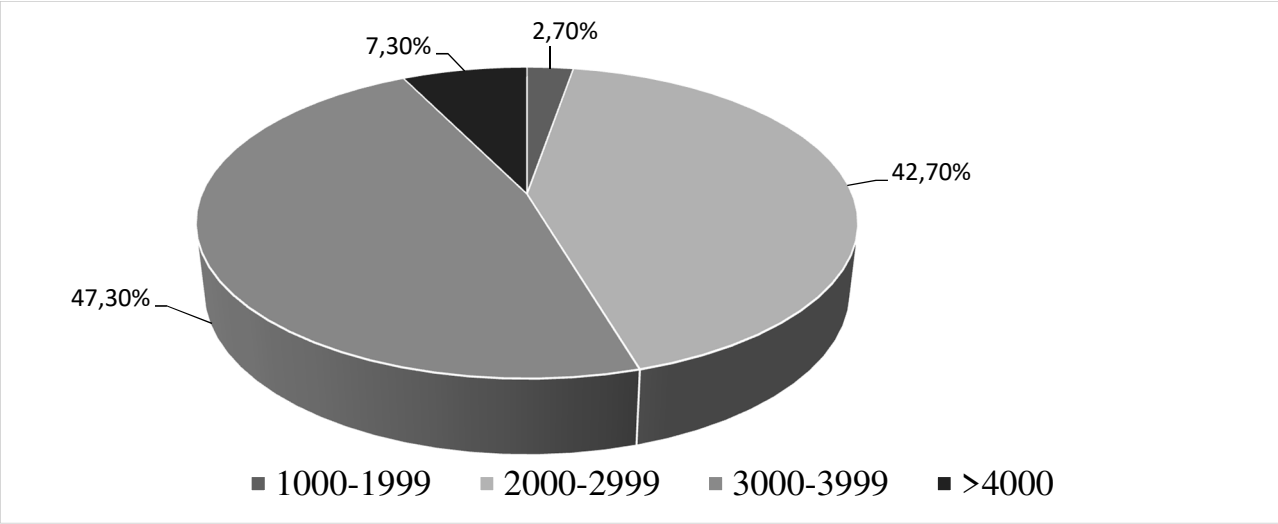


Рисунок 4.2 - Масса новорожденных (г) от матерей с различными формами гипертензивных осложнений

Масса детей более 4000г чаще встречалась в группе пациенток с ГАГ 5 (18%) ($p<0,05$), по сравнению с другими гипертензивными осложнениями. Масса новорожденных от 1000–2000 г наблюдалась у 3 пациенток, у 2 (7,69%) пациенток с преэклампсией столь низкая масса тела была обусловлена сроком гестации в момент родоразрешения 26–30 недель, а у 1 пациентки (3,85%) с преэклампсией – в связи с тяжелой ФПН. Распределение новорожденных по массе тела, в зависимости от типа СД, представлено в таблице 4.9.

Таблица 4.9 -Распределение новорожденных по массе тела в зависимости от типа гипертензивного осложнения

Масса тела новорожденных	**1а подгруппа (ХАГ)**	**2а подгруппа (ГАГ)**	**3а подгруппа (преэклампсия)**	**Всего**
1000-1999	-	-	3 (11,5%)	3 (2,7%)
2000-2999	27 (48%)	4 (13,3%)	16 (61,5%)	47 (42,7%)
3000-3999	26 (46%)	19 (68,7%)	7 (27%)	52 (47,3%)
>4000	3 (6%)	5 (18%)	-	8 (7,3%)

Стоит отметить высокую частоту СЗРП коррелирующую с преэклампсией у пациентов с СД. У 3 (6%) с ХАГ, у 2 (6,7%) – ГАГ и у 5 (19,2%) с преэклампсией, как видно из таблицы 4.10.

Таблица 4.10 - Перенатальные исходы у пациенток с различными формами гипертензивных осложнений

	Всего	**1а подгруппа (ХАГ)**	**2а подгруппа (ГАГ)**	**3а подгруппа (преэклампсия)**
Диабетическая фетопатия	13 (11,8%)	3 (6%)	5 (17,8%)	5 (19,2%)
Макросомия плода	13 (5,2%)	3 (6%)	5 (17,8%)	1 (3,8%)
Крупный плод	4 (3,6%)	3 (6%)	4 (14,3%)	-
Гипотрофия новорожденного	7 (6,3%)	2 (3,6%)	-	5 (19,2%)
ЗРП	10 (9%)	3 (6%)	2 (6,7%)	5 (19,2%)

Самая высокая частота диабетической фетопатии отмечалась при гестационных гипертензивных осложнениях у 10 (18,8%), по сравнению с пациентками страдающих ХАГ ($p<0,05$). Макросомия плода встречалась чаще при ГАГ – 5 (17,8%), по сравнению с другими подгруппами 4 (4,4%). Гипотрофия в 3 раза чаще встречается при преэклампсии – 5 (19,2%), чем в других подгруппах ($p<0,05$).

У 97 исследуемых (88%) нами пациенток был удовлетворительный исход беременности для матери и плода (родоразрешение в доношенном сроке гестации, рождение здорового ребенка или ребенка с незначительными отклонениями в течении раннего неонатального периода) и не потребовало перевода в другие лечебные учреждения. Группу неудовлетворительных исходов (таблица 4.11), составили 12 детей (11%), которые были переведены на второй этап выхаживания: 7 (6%) – в связи с недоношенностью, 2 (1,8%) – по поводу инфекционных осложнений, 3 (2,7%) – в связи с незрелостью.

Таблица 4.11 - Неудовлетворительные исходы беременности в зависимости от типа гипертензивного осложнения

	Всего	**1а подгруппа (ХАГ)**	**2а подгруппа (ГАГ)**	**3а подгруппа (преэклампсия)**
Недоношенность	8 (7,2%)	2 (3,5%)	1 (3,5%)	5 (19,2%)
Незрелость	5 (4,5%)	1 (1,7%)	2 (7%)	2 (7,7%)
Инфекционные осложнения	8 (7,2%)	5 (8,9%)	3(10,7%)	-

Стоит отметить, что детей, которые потребовали перевода на второй этап выхаживания, было больше в 2 раза у пациенток с преэклампсией – 5 (19,2%), по сравнению с пациентками в других группах (p=0,05). Других достоверных различий выявлено не было.

В таблице 4.12 представлена оценка по шкале Апгар новорожденных у пациенток с различными гипертензивными осложнениями из которой видно, что детей с асфиксией при рождении больше в группе пациенток с гипертензивными осложнениями, развившимися во время беременности, по сравнению с другими группами.

Таблица 4.12 - Оценка новорожденного по шкале Апгар на 5 минуте у пациенток с гипертензивными осложнениями

	Всего	**1а подгруппа**	**2а подгруппа**	**3а подгруппа**
8 баллов и выше	92 (83,6%)	53 (94,6%)	25 (89,5%)	21 (80,8%)
3-6 баллов	17 (15,5%)	2 (3,5%)	3 (10,5%)	5 (19,2%)

Заключение: частота ХАГ при ГСД и СД 1 типа составляет 12–13%, при СД 2 типа 36%. Частота преэклампсии при ШСД 4,3%, при 1 типе СД 10,3% и 12,9% при 2 типе СД. Увеличение возраста и наличие ожирения является факто-

ром риска развития гипертензивных осложнений беременности (p=0,03). Неблагоприятные прогностические признаки развития преэклампсии — это наличие ХБП и хронического пиелонефрита у пациенток с СД. Данные заболевания почек увеличивают риск гипертензивных осложнений беременности в 2 раза (p=0,05).

4.3. Суточное мониторирование артериального давления

СМАД был проведен 38 пациенткам с различными типами СД и гипертензивными осложнениями беременности.

С целью выявления прогностически неблагоприятных параметров по СМАД мы разделили пациенток в зависимости от типа суточной кривой и от типа ночного снижения артериального давления [40, 41].

Нормальный тип суточной кривой был у 15 пациенток, тахисистолический – у 5, брадидиастолический – у 10 и систоло-диастолический – у 8.

В таблице 4.13 представлена характеристика пациенток в зависимости от типа суточной кривой. Как видно из таблицы для большинства пациенток с хронической и гестационной артериальной гипертензией характерен нормальный тип суточной кривой – у 10 (21%) и 6 (12%) пациенток соответственно (p=0,05). Для преэклампсии не характерен нормальный тип суточной кривой, для таких пациенток более характерна систоло-диастолическая и брадидиастолическая кривая – у 4 (10,5%).

Абдоминальное родоразрешение было почти у половины пациенток при всех типах суточной кривой. При нормальном и брадидиастолическом типе суточной кривой основным показанием к абдоминальному родоразрешению было наличие рубца на матке после операции кесарева сечения – у 48% пациенток, показаний со стороны плода и тяжесть преэклампсии в данной группе не было.

При тахисистолическом типе суточной кривой у 3 (60%) из 4 (80%) выполненных абдоминальных родоразрешений было в связи с критическим состоянием плода. При систоло-диастолическом типе суточной кривой основным показанием к абдоминальному родоразрешению было критическое состояние плода у 3 (37%) беременных.

Таблица 4.13 - Гипертензивные осложнения беременности и типы сахарного диабета при различных типах суточной кривой от общего количества проведенного СМАД

	Нормальный	**Тахисистолический**	**Брадидиастолический**	**Систоло-диастолический**
ГСД	8(21%)	0	3(7,8%)	1(2,6%)
СД 1	4(10,5%)	5(13,1%)	4(10,5%)	6(15,7%)
СД 2	3(7,8%)	0	3(7,8%)	1(2,6%)
Всего	**15(39%)**	**5(13,1%)**	**10(26,3%)**	**8(21%)**
ХАГ	9(23,6%)	3(7,8%)	6(15,7%)	3(7,8%)
ГАГ	5(13,1%)	0	0	1(2,6%)
преэклампсия	1(2,6%)	2(5,2%)	4(10,5%)	4(10,5%)
Всего	**15(39%)**	**5(13,1%)**	**10(26,3%)**	**8(21%)**

Как видно из таблицы 4.14 ФПН встречалась у половины пациенток с тахисистолическим и систоло-диасталическим типом суточной кривой. Статистической достоверности между типом суточной кривой и перинатальными исходами выявлено не было (p> 0,05).

Таблица 4.14 - Родоразрешение и исходы в зависимости от типа суточной кривой

	Нормальный (N=15)	**Тахисистолический (N=5)**	**Брадидиастолический (N=10)**	**Систоло-диастолический (N=8)**
Кесарево сечение	7(46%)	4(80%)	6(60%)	5(62,5%)
Роды через естественные родовые пути	8(54%)	1(20%)	4(40%)	3(37,5%%)
Диабетическая фетопатия	3(20%)	5(100%)	0	3(37,5%%)
ФПН	4(26,6%)	2(40%)	6(60%)	4(50%)
СЗРП	2(13,3%)	0	0	1(12,5%)
Острая гипоксия плода	0	3(60%)	0	3(37%)

При разделении пациенток в зависимости от типа ночного снижения у 17 пациенток был тип dipper, у 18 – non dipper, у 3 – night-peaker. Over dipper типа ночного снижения у обследованных нами пациенток не было.

Таблица 4.15 - Гипертензивные осложнения беременности и типы сахарного диабета при различных типах ночного снижения от общего количества проведенного СМАД

	Dipper N=17	**non dipper N=18**	**night peaker N=3**
ГСД	9(23,6%)	4(10,4%)	0
СД 1	7(41,1%)	10(26,3%)	2(5,2%)
СД 2	1(2,6%)	4(10,4%)	1(2,6%)
ХАГ	6(15,7%)	15(39,4%)	0
ГАГ	6(15,7%)	0	0
Преэклампсия	5(13,1%)	3(5,2%)	3(5,2%)

Как видно из таблицы 4.15 non dipper тип ночного снижения характерен для хронической артериальной гипертензии и этот тип был у 15 (39,4%) пациенток.

Таблица 4.12 - Родоразрешение и исходы в зависимости от типа суточной кривой

	Dipper N=17	**non dipper N=18**	**night peaker N=3**
Кесарево сечение	8(47%)	11(61%)	3(100%)
Роды через естественные родовые пути	9(53%)	7(38,8%)	0
Диабетическая фетопатия	4(23,5%)	5(27%)	2(66,6%)
ФПН	4(23,5%)	9(59%)	3(100%)
СЗРП	0	1(5,5%)	2(66,6%)
Острая гипоксия плода	2(11,7%)	4(22%)	0

Наиболее тяжело протекающим гипертензивным осложнениям характерен night peaker тип ночного снижения артериального давления, пациентки в этой группе были родоразрешены в связи с тяжестью преэклампсии в сроках 33–34 недели, однако статистической достоверности не получено, возможно в связи с малочисленностью этой группы ($p>0,05$) (таблица 4.16).

При анализе данных СМАД установлено, что ФПН наиболее часто встречалась при брадидиастолическим типов кривой, при преэклампсии преобладали систоло-диастолический и брадидиастолический варианты. Также наиболее часто брадидиастолический вариант суточной кривой АД имел место при СД 1 типа.

Недостаточное ночное снижение АД также чаще отмечалось при СД 1 типа. Скорее всего, это связано с тем, что в обследованной когорте беременных с СД 1 типа было много пациенток с большим стажем диабета и диабетическим поражением почек, в том числе с ХБП 2–3 стадий. Недостаточное ночное снижение АД чаще имелось у беременных с ХАГ, что свидетельствует о том, что эти изменения не развиваются за короткое время, и, по-видимому, свидетельствует о наличии системного сосудистого поражения. Также наличие СЗРП отмечалось лишь при отсутствии ночного снижения или при night peaker-типе суточной кривой АД ($p>0,05$), что косвенно свидетельствует о взаимосвязи ФПН и диабетического поражения почек.

Заключение: таким образом, такие параметры СМАД, как тип суточной кривой АД и ночное снижение, в нашем исследовании не показали клинически значимой диагностической ценности. Однако следует учитывать, что возможно именно небольшой объем исследования не позволил нам получить достоверные выводы.

4.4. Профилактика преэклампсии

С целью профилактики акушерских осложнений 18 пациенткам с различными типами СД назначали гепаринотерапию, из них 3 (16%) пациентки получали нефракционированный гепарин и 15(84%) фракционированный. Начало гепаринотерапии было в I триместре у 14 пациенток, у 2 в прегравидарном этапе и у 2 в III триместре. У всех пациенток был подкожный метод введения. Максимальная суточная доза варьировала от 10 до 50 тысяч ЕД.

Среди пациенток, получающих гепарин, у 6 (32%) была преэклампсия в анамнезе с перинатальными потерями. Поэтому наиболее частым показанием для

его применения была профилактика присоединения гипертезивных осложнений беременности.

Умеренная преэклампсия возникла в 2 (10,6%) наблюдениях у пациенток с началом гепаринотерапии в III триместре, но данное осложнение не явилось показанием к досрочному и абдоминальному родоразрешению. Тяжелой преэклампсии у пациенток, получающих гепарин, не было.

В 4 наблюдениях дети родились с признаками ЗВУР и/или гипотрофии, остальные дети родились с нормальной массой для гестационного срока и в удовлетворительном состоянии.

При статистическом анализе выявлено, что применение гепарина у таких пациенток достоверно снижает частоту тяжелой преэклампсии p=0,001.

Заключение: полученные нами данные говорят о возможной положительной роли гепаринотерапии в профилактике гипертензивных осложнений беременности, однако в данном исследовании группа, получавшая гепарин, очень мала, поэтому необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности применения гепарина с этой целью.

ГЛАВА 5.
ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ

Мы провели сравнение показателей общего холестерина, ТАГ, ммЛПНП, окисленных ЛПНП, холестерина, содержащегося в ЛПНП и холестерина, содержащегося в иммунных комплексах ммЛПНП, анализ общей активности системы комплемента, активность лектинового и альтернативного путей активации системы комплемента при различных формах гипертензивнеых осложнений беременности – при ХАГ, ГАГ и преэклампсии у женщин с различными типами диабета и в контрольной группе. Так же мы исследовали СРБ, уровень гетерофильных антител и их способности активировать СК.

5.1. Гестационный сахарный диабет

Проведенный анализ не выявил достоверных различий показателей холестерина между пациентками без диабета и с ГСД. Медиана для группы контроля составила 6,37 ммоль/л, а для ГСД 6,69 ммоль/л (таблица 5.1).

Уровень ТАГ достоверно был в выше у беременных с ГСД, по сравнению с контрольной группой (p=0,0001). Медианы для беременных с ГСД составила 1,826ммоль/л, а в группе контроля 1,07 ммоль/л (таблица 5.1).

Уровень ммЛПНП был достоверно выше при ГСД p 0,001. Медиана в контрольной группе 20,9 ЕД и в группе с ГСД 28,9 ЕД (таблица 5.1).

Концентрация холестерина, содержащегося в ммЛПНП, был достоверно выше по сравнению с контрольной группой p=0,02(x^2=4,7). Медианы составили в 1 группе 1,895 ммоль/л и 1,32 ммоль/л в группе контроля (таблица 5.1).

Таблица 5.1 - Показатели липидного профиля у беременных с сахарным диабетом

	Контрольная группа			**ГСД**			**СД 1**			**СД 2**		
	Me	Q_1	Q_3	Me	Q_1	Q_3	Me	Q_1	Q_3	Me	Q_1	Q_3
Холестерин (ммоль/л)	6,37	5,6	7,6	6,7	5,7	8,5	7,1	6,2	8,5	6,2	4,8	7,78
ТАГ (ммоль/л)	1,08*	0,79	1,3	1,8*	1,2	2,1	1,3*	1,0	2,0	2,3*	1,5	2,8
Холестерин в ммЛПНП (ммоль/л)	1,3	1,08	1,8	1,93*	1,39	2,6	1,44	1,03	2,2	1,13	0,9	2,3
Лит. Актть ммЛПНП %	25	15,5	64	18	10	88	43	17	91	41	10	96
Холестерин в ИК-ммЛПНП (ммоль/л)	0,77*	0,37	1,09	0,5	0,25	0,9	0,6*	0,2	1,0	0,28*	0,24	0,57
Лит. Актть ИК-ммЛПНП %	25	12	60,5	20	9	84	23	10	76	7*	3	10,5
ммЛПНП (ЕД)	16,3*	20,9	28,5	29,5	24	38,7	28,4	19,7	39,5	30,4	20,85	39,9
Окисленные ЛПНП(ЕД)	0	0	0,04	0,005	0	0,03	0,03	0	0,09	0,01	0	0,03

Примечание: Me – медиана, Q1 – 25 перцентиль, Q3 – 75 перцентиль, * – $p<0,05$.

Литическая активность ммЛПНП достоверно не отличалась. Медианы у пациенток с ГСД составила 17,5% и в контрольной группе 25% (таблица 5.1).

Уровень холестерина в ИК-ммЛПНП статистически достоверных отличий с группой контроля не было выявлено. Медианы составили в группе контроля 0,74 ммоль/л и 0,49 ммоль/л у пациенток с ГСД (таблица 5.1).

Литическая активность ИК-ммЛПНП достоверно не отличалась. Медианы у пациенток с ГСД составила 20% и в контрольной группе 25% (таблица 5.1).

Окисленные ЛПНП достоверно не отличались от контрольной группой. Медианы составили 0 мкг/мл (таблица 5.1).

Уровень общей активности СК был выше чем в контрольной группе p=0,05. Медиана для группы контроля составила 57%, а для ГСД 68% (x^2=3,77) (таблица 5.2).

Таблица 5.2 - Показатели системы комплемента у беременных с сахарным диабетом

	Группа сравнения			**ГСД**			**СД 1**			**СД 2**		
	Me	Q_1	Q_3	Me	Q_1	Q_3	Me	Q_1	Q_3	Me	Q_1	Q_3
Общая активность СК %	51*	27	65	68*	20	63	82,5*	63	91	94*	81	98
Лектиновый путь %	65	18	126	63	20	102	37,5	1	90	30	4	69
Альтернативный путь %	72	48	86	78	58	87	58*	40	75	54	43	87
СРБ	6,9*	5,2	8,6	5,2	4,1	6,6	4,3	2,6	7,7	5,5*	8,6	10

Примечание: Me- медиана, Q1- 25 перцентиль, Q3- 75 перцентиль, *-p<0,05, СРБ- с-реактивный белок, СК-система комплемента.

Активность лектинового пути в этой группе достоверно не отличалась от контроля. Медианы составили 68% при ГСД против 65% (таблица 5.2).

Показатель активности альтернативного пути в 1 группе достоверно не отличался от контрольной. Медиана в этой группе 77% против 72% в контроле (таблица 5.2).

Комплемент активирующая активность гетерофильных антител у пациенток с ГСД достоверно не отличался от контроля. Медиана составила 58% против 84% в контрольной группе (таблица 5.2).

Титр гетерофильных антител достоверно не отличался от контрольной группы. Медианы составили 1:16 в обеих группах (таблица 5.2).

Уровень СРБ белка был достоверно ниже, чем в контрольной группе p=0,01, и медиана составила 5,15мг/л (x^2=6,24) против 7,4мг/л (таблица 5.2).

5.2. Сахарный диабет 1 типа

Проведенный анализ не выявил достоверных различий показателей холестерина с контрольной группой. Медиана для группы контроля составила 6,37 ммоль/л, а для 2 группы 7,1 ммоль/л (таблица 5.1).

Уровень ТАГ достоверно был в выше у беременных с СД 1 типа по сравнению с контрольной группой (p=0,007). Медианы для беременных в этой группе составила 1,3 ммоль/л, в группе контроля 1,07 ммоль/л (таблица 5.1).

Уровень ммЛПНП был достоверно выше в этой группе, чем в контрольной группе p=0,02. Медиана в контрольной группе 20,9 ЕД и во 2 группе 28,4 ЕД (таблица 5.1).

Концентрация холестерина, содержащегося в ммЛПНП достоверно не отличались. Медианы составили в 2 группе 1,44 ммоль/л и 1,32 ммоль/л в группе контроля (таблица 5.1).

Литическая активность ммЛПНП достоверно не отличалась. Медианы у пациенток с СД 1 типа составила 43% и в контрольной группе 25% (таблица 5.1).

В уровне холестерина в ИК-ммЛПНП статистически достоверных отличий с группой контроля не было выявлено. Медианы составили в группе контроля 0,74 ммоль/л и 0,62 ммоль/л у пациенток во 2 группе (таблица 5.1).

Литическая активность ИК-ммЛПНП достоверно не отличалась. Медианы у пациенток в этой группе составила 23% и в контрольной группе 25% (таблица 5.1).

Окисленные ЛПНП достоверно не отличались с контрольной группой. Медианы в этой группе составила 0,03 мкг/мл и 0 мкг/мл в контрольной (таблица 5.1).

Уровень общей активности СК был выше, чем в контрольной группе. Медиана для группы контроля составила 57%, а для СД 1 типа 82,5% p=0,003 (x^2=3,77) (таблица 5.2).

Активность лектинового пути в этой группе достоверно не отличалась от контроля. Медианы составили 68% против 37,5% во 2 группе (таблица 5.2).

Показатель активности альтернативного пути при СД 1 типа достоверно не отличался от контрольной. Медиана в этой группе 58,5% против 72% в контроле (таблица 5.2).

Комплемент активирующая активности гетерофильных антител у пациенток во 2 группе достоверно не отличался от контроля. Медиана составила 77% против 84% в контрольной группе (таблица 5.2).

Титр гетерофильных антител достоверно не отличался от контрольной группы. Медианы составили 1:16 против 1:24 в этой группе (таблица 5.2).

Уровень СРБ был достоверно ниже, чем в контрольной группе p=0,03, и медиана составила 4,35мг/л (x^2=6,24) против 7,4мг/л (таблица 5.2).

5.3. Сахарный диабет 2 типа

Достоверных различий показателей холестерина с контрольной группой не выявлено. Медиана для группы контроля составила 6,37 ммоль/л, а для 3 группы 6,33 ммоль/л (таблица 5.1).

Уровень ТАГ достоверно был в выше в 3 группе по сравнению с контрольной группой (p 0,00001). Медианы для беременных в этой группе составила 2,465 ммоль/л, в группе контроля 1,07 ммоль/л (таблица 5.1).

Уровень ммЛПНП был достоверно выше в этой группе, чем в контрольной группе p=0,009. Медиана в контрольной группе 20,9 ЕД и в 3 группе 30,65 ЕД (таблица 5.1).

Концентрация холестерина, содержащегося в ммЛПНП достоверно не отличались. Медианы составили: в 3 группе 1,27 ммоль/л и 1,32 ммоль/л в группе контроля (таблица 5.1).

Литическая активность ммЛПНП достоверно не отличалась. Медианы у пациенток с СД 2 типа составила 28% и в контрольной группе 25% (таблица 5.1).

Уровень холестерина в ИК-ммЛПНП был достоверно ниже в этой группе, чем в контрольной p=0,006 (H=7,29). Медианы составили в группе контроля 0,74 ммоль/л и 0,3 ммоль/л у пациенток в 3 группе (таблица 5.1).

Литическая активность ИК-ммЛПНП был достоверно ниже у пациенток с СД 2 типа, чем в контрольной p=0,00001. Медианы у пациенток в этой группе составила 7% и в контрольной группе 25% (таблица 5.1).

Окисленные ЛПНП достоверно не отличались с контрольной группой. Медианы в этой группе составила 0,01 мкг/мл и 0 мкг/мл в контрольной (таблица 5.1).

Уровень общей активности СК был достоверно выше, чем в контрольной группе. Медиана для группы контроля составила 57%, а для СД 2 типа 82,5% p=0,003 (x^2=3,77) (таблица 5.2).

Активность лектинового пути в этой группе достоверно не отличалась от контроля. Медианы составили 68% против 46% во 2 группе (таблица 5.2).

Показатель активности альтернативного пути при СД 2 типа достоверно не отличался от контрольной. Медиана в этой группе 58,5% против 61% в контроле (таблица 5.2).

Комплемент активирующая активности гетерофильных антител у пациенток в 3 группе достоверно не отличался от контроля. Медиана составила 77% против 84% в контрольной группе (таблица 5.2).

Титр гетерофильных антител достоверно не отличался от контрольной группы. Медианы составили 1:16 против 1:8 в этой группе (таблица 5.2).

Уровень СРБ достоверно не отличался от контрольной группы, и медиана составила 7,9 мг/л в 3 группе против 7,4 мг/л (таблица 5.2).

5.4. Сравнение по типам сахарного диабета

Проведенный анализ не выявил достоверных различий показателей Холестерина между пациентками с различными формами СД (рис. 5.1). Норма для женщин во вне беременности такой же возрастной категории, как нами обследованные, составляет 3,16–6,27 ммоль/л.

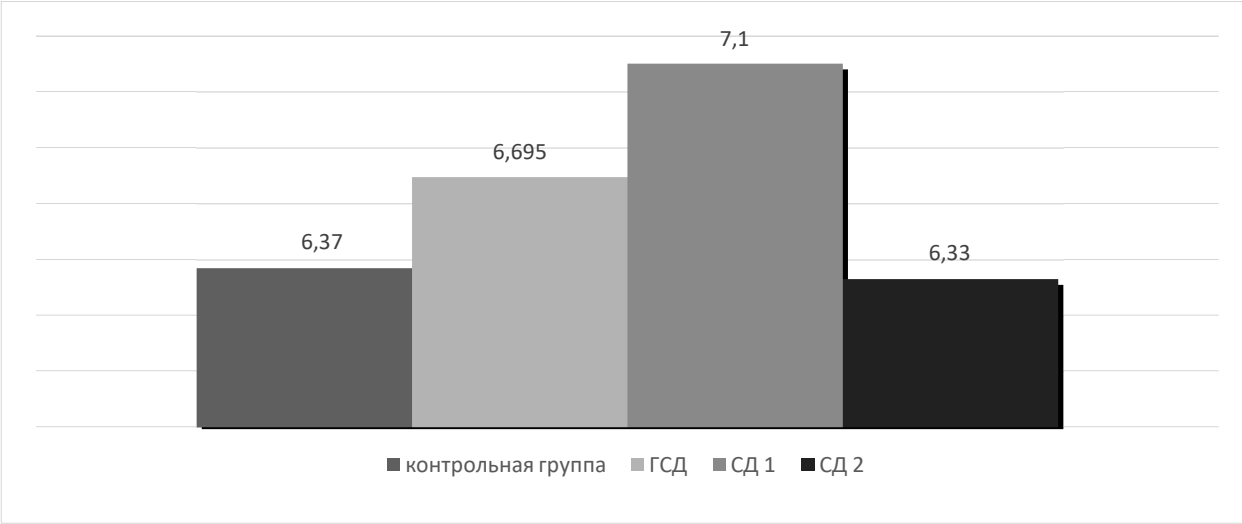


Рисунок 5.1 – Уровень общего холестерина в исследуемых группах, медианы(ммоль/л)

Уровень ТАГ был достоверно выше при всех формах СД, а также был достоверно самым высоким при СД 2 типа, по сравнению с ГСД(p=0,05) и СД 1 типа(p=0,006) (рис. 5.2). Норма для женщин во вне беременности 0,6-1,7ммоль/л.

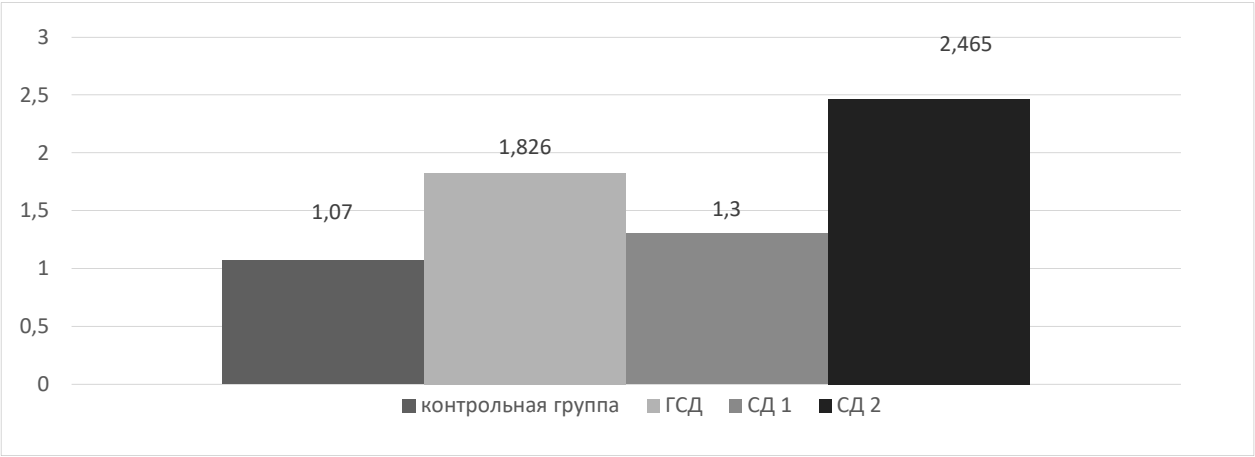


Рисунок 5.2 – Уровень триацилглицеринов в исследуемых группах, медианы (ммоль/л)

Уровень ммЛПНП был достоверно выше при всех формах СД по сравнению с контрольной. Между группами достоверных различий найдено не было.

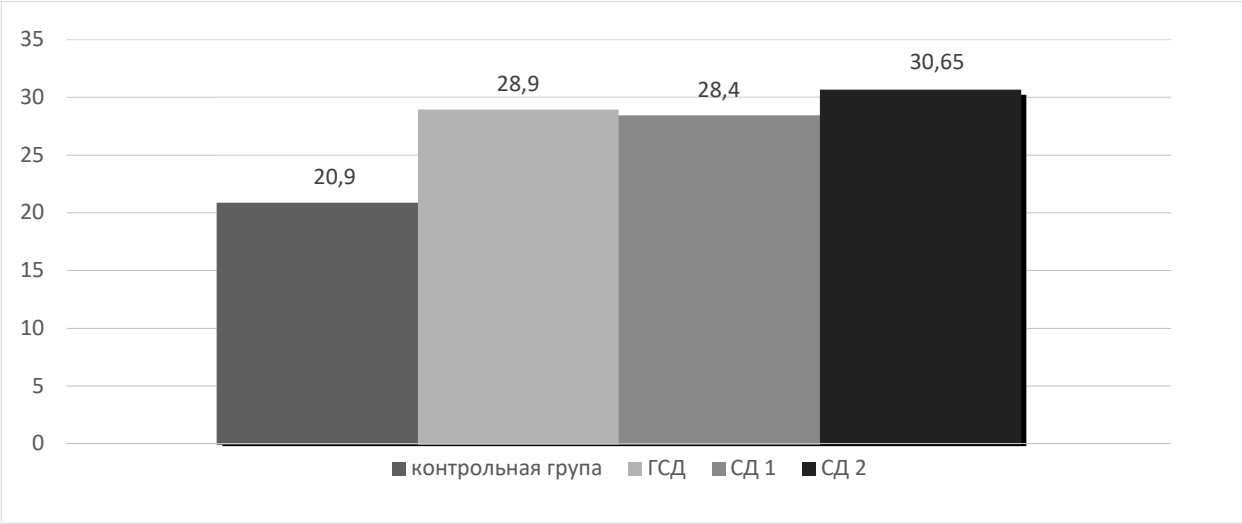


Рисунок 5.3 – Уровень ммЛПНП в исследуемых группах, медианы (ЕД)

Концентрации холестерина, содержащегося в ммЛПНП, достоверно не отличались между группами (рис. 5.4).

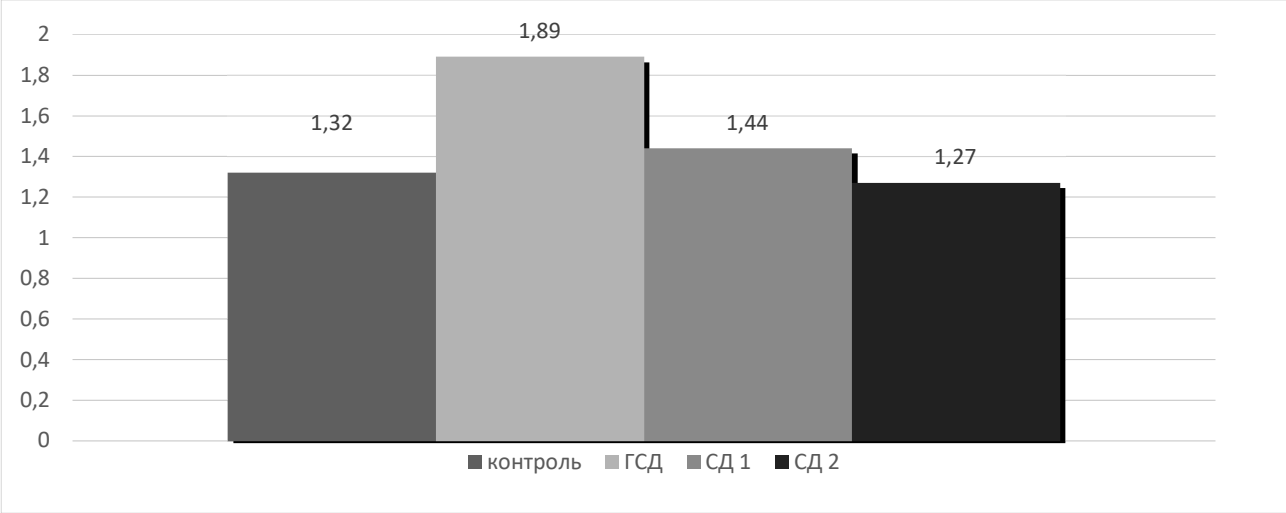
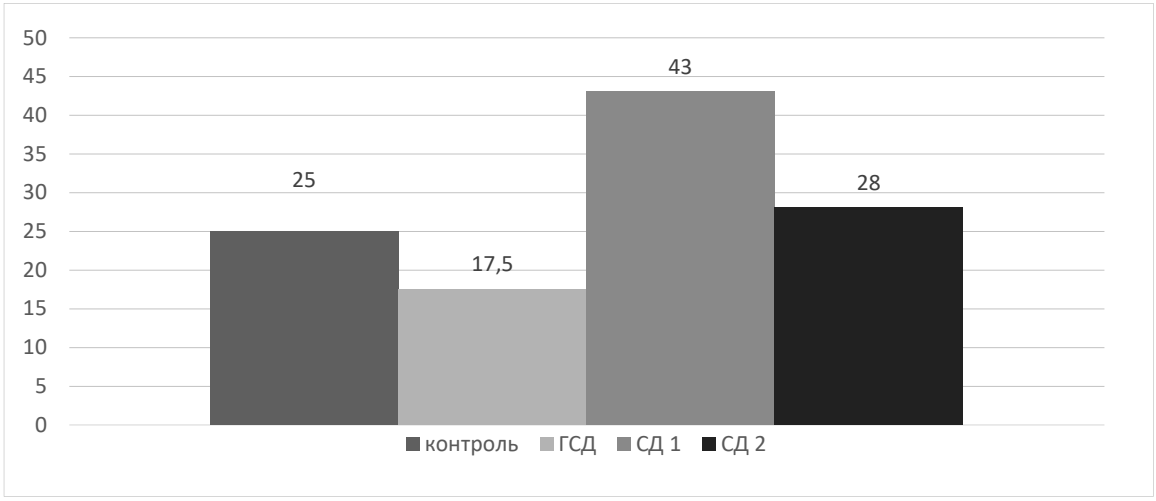


Рисунок 5.4 – Уровень холестерина ммЛПНП в исследуемых группах, медианы(ммоль/л)

Литическая активность ммЛПНП между группами достоверно не отличалась (рис 5.5).



.

Рисунок 5.5 - Литическая активность ммЛПНП в исследуемых группах, медианы (%)

Уровень холестерина в ИК-ммЛПНП был достоверно ниже при СД 2 типа, чем в 2 группе p=0,03(x^2=4,48) и контрольной p=0,007(H=7,299) (рис. 5.6).

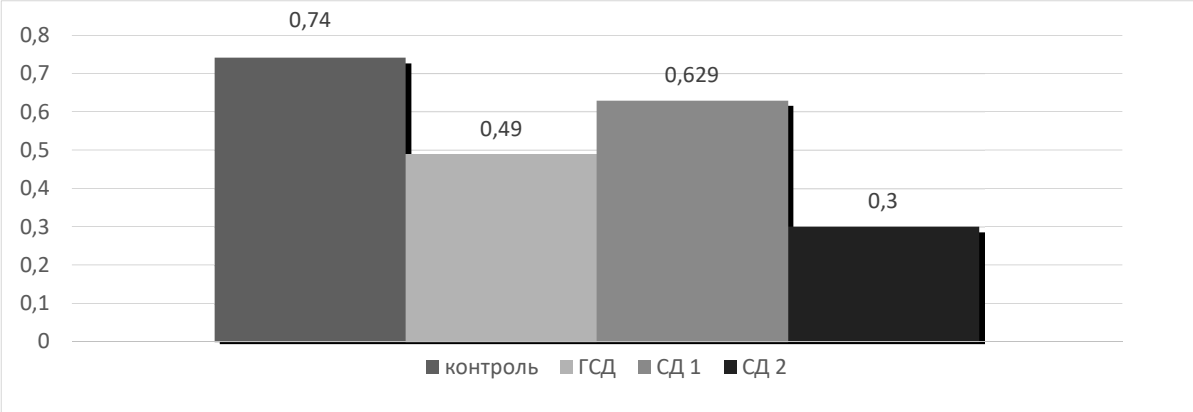


Рисунок 5.6 – Уровень холестерина в ИК-ммЛПНП в исследуемых группах, медианы (моль/л)

Литическая активность ИК-ммЛПНП было достоверно ниже в 3 группе по сравнению с контрольной группой p=0,0006 (x^2=11,65), с 1 группой p=0,0007 (x^2=11,5) и со 2 группой p=0,001 (x^2=10,78) (рис. 5.7).

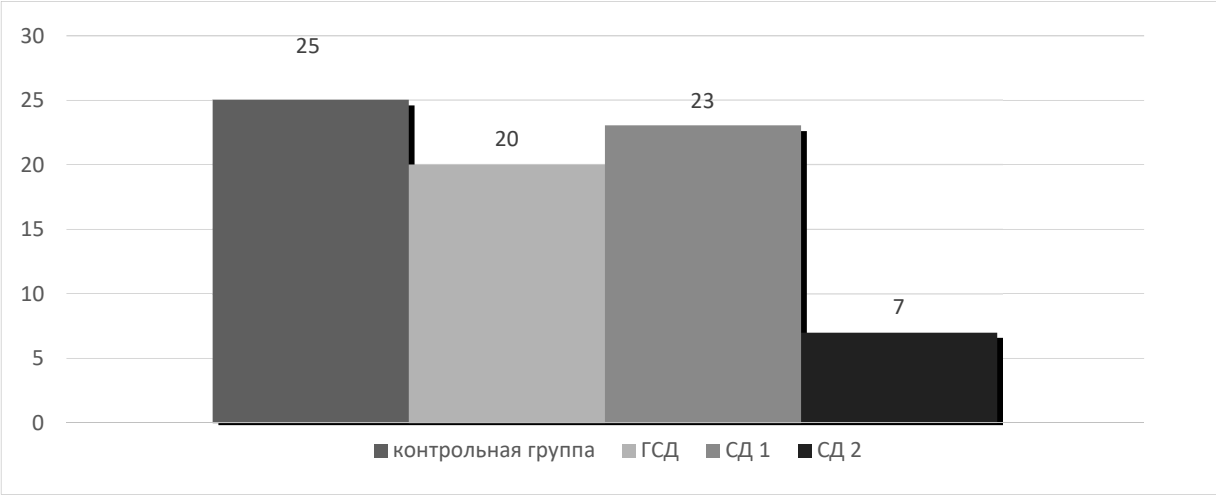


Рисунок 5.7 - Литическая активность ИК-ммЛПНП в исследуемых группах, медианы (%)

Окисленные ЛПНП достоверно не отличались во всех группах и были в пределах 0–0,03 мкг/мл. Уровень общей активности СК достоверно отличался при всех формах СД. Самый высокий показатель был при СД 2 типа по сравнению с ГСД p=0,003 (x^2=8,4) и с СД 1 типа p=0,03 (x^2=4,4). Самый низкий показатель в 3 группе соответствовал медиане контрольной группы. При ГСД общая активность СК была достоверно ниже чем при СД 1 типа p=0,05 (x^2=3,6) (рис. 5.8).

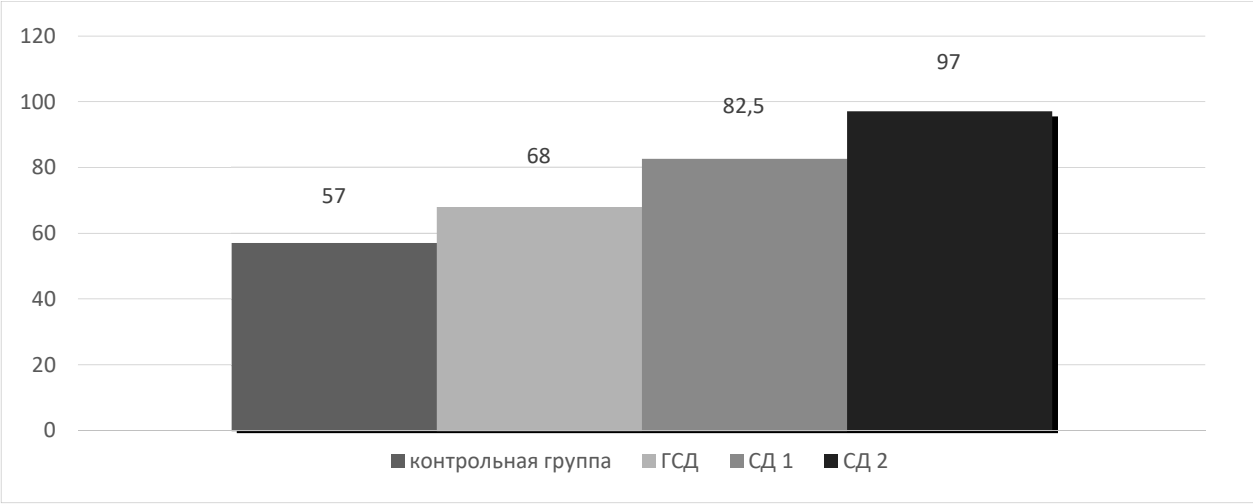


Рисунок 5.8 - Общая активность системы комплемента в исследуемых группах, медианы (%)

Активность лектинового пути достоверно не отличалась при различных формах нарушения углеводного обмена (рис 5.9).

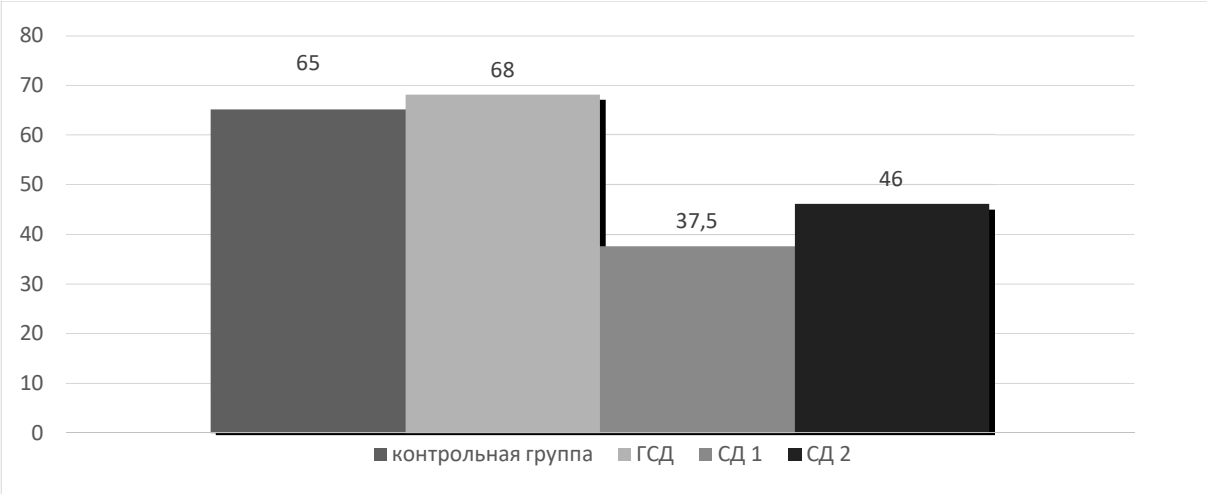


Рисунок 5.9 Лектиновый путь активации системы комплемента в исследуемых группах, медианы (%)

Показатель активности альтернативного пути достоверно отличался только между 1 и 2 группами. Во 2 группе медиана была достоверно ниже p=0,05 (x^2=3,6) (рис 5.10).

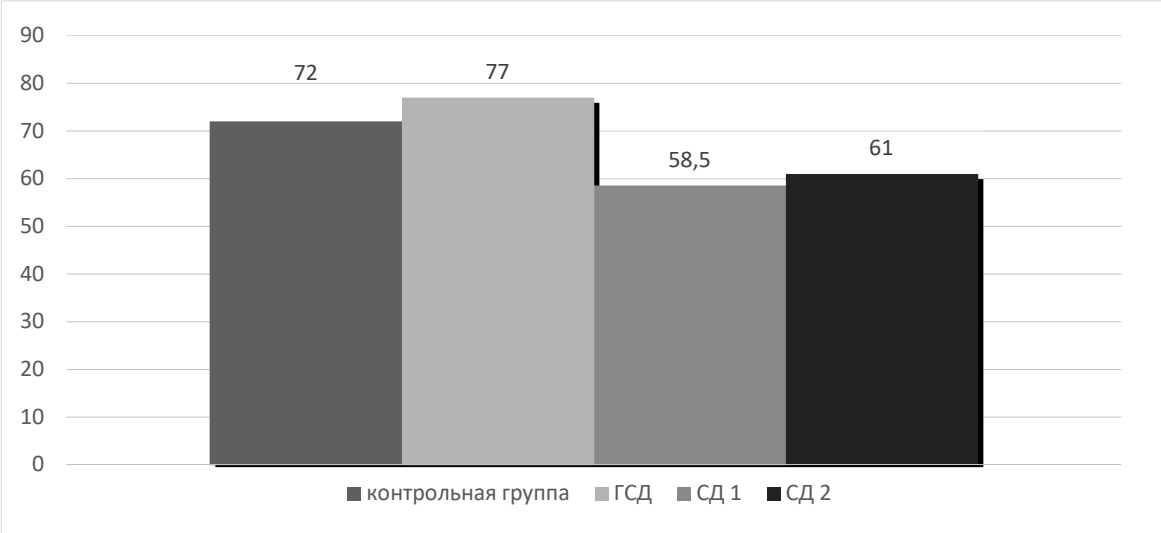


Рисунок 5.10 - Альтернативный путь активации системы комплемента в исследуемых группах, медианы (%)

Комплемент активирующая активности гетерофильных антител не отличалась между группами (рис. 5.11).

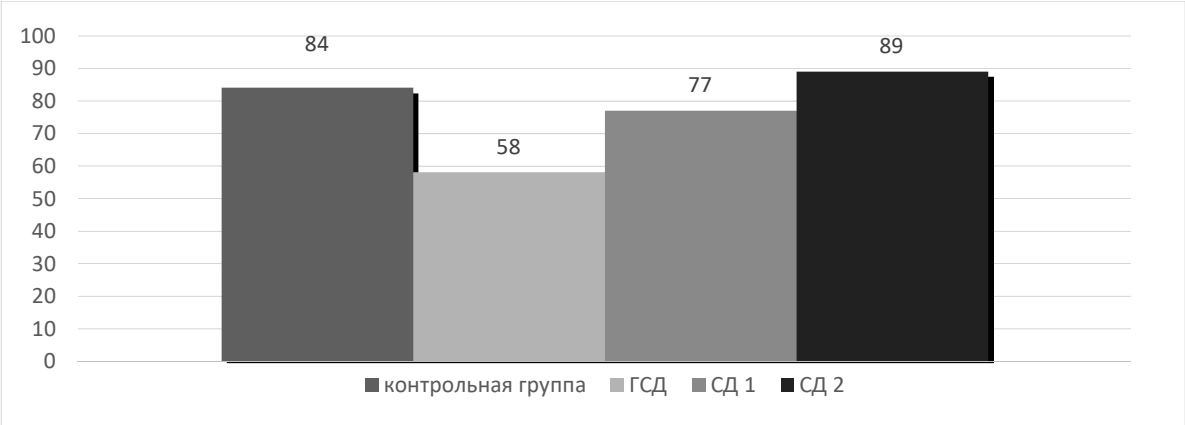


Рисунок 5.11 - Комплемент активирующая активность гетерофильных антител в исследуемых группах, медианы (%)

Титр гетерофильных антител был ниже при СД 2 типа, чем при 1 типе p=0,02(x^2=5) (рис 5.12).

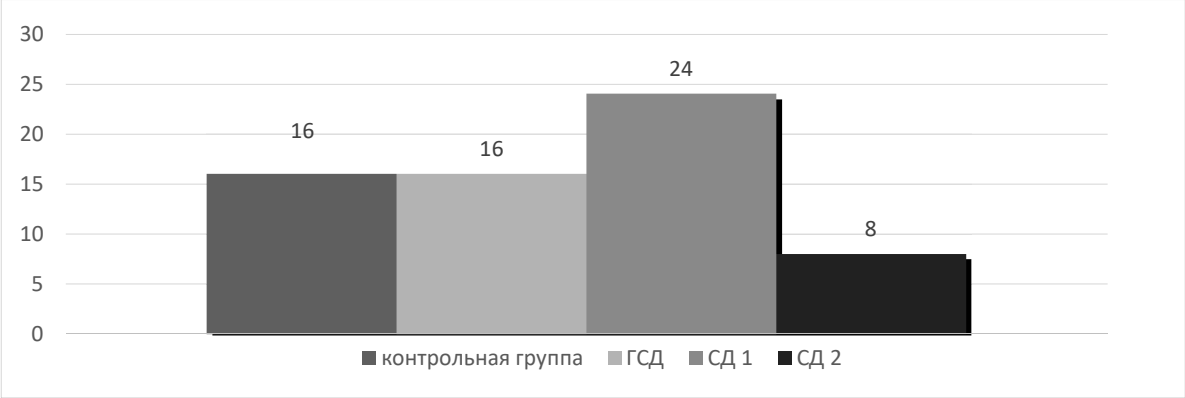


Рисунок 5.12 - Титр гетерофильных антител в исследуемых группах, медианы (1:)

Уровень СРБ достоверно самым низким во 2 группе по сравнению с 3 группой p=0,01 (x^2=6,3) и с контрольной группой p=0,03 (x^2=4,3). Самый высокий уровень был в 3 группе и достоверно отличался от 1 группы p=0,01(x^2=5,5) и 2 группы (рис. 5.13).

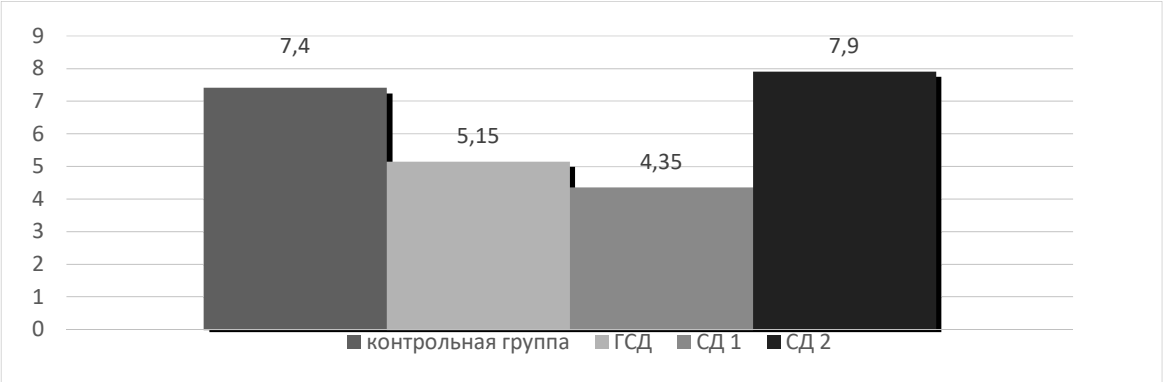


Рисунок 5.13- Уровень с-реактивного белка в исследуемых группах, медианы (мг/л)

5.5. Хроническая артериальная гипертензия

Проведенный анализ не выявил достоверных различий показателей Холестерина с контрольной группой. Медиана для группы контроля составила 6,56 ммоль/л, а для 1а группы 6,61 ммоль/л (таблица 5.3).

Уровень ТАГ достоверно был в выше по сравнению с контрольной группой p=0,001. Медианы для этой группы составила 1,63 ммоль/л в контрольной группе 1,18 ммоль/л (таблица 5.3).

Достоверных различий в показателях ммЛПНП выявлено не было. Медиана в контрольной группе 23 ЕД и в группе с хронической артериальной гипертензией 28,45 ЕД (таблица 5.3).

Концентрация холестерина, содержащегося в ммЛПНП, была достоверно выше, чем в контрольной группе p=0,03(H=4,6). Медианы составили: в 1 группе 1,95 ммоль/л и 1,32 ммоль/л в группе контроля (таблица 5.3).

Литическая активность ммЛПНП достоверно не отличалась. Медианы у пациенток с ХАГ составила 28,5% и в контрольной группе 43% (таблица 5.3).

Уровень холестерина в ИК-ммЛПНП был достоверно ниже в этой группе, чем в контрольной p=0,006(H=7,36). Медианы составили в группе контроля 0,78 ммоль/л и 0,43 ммоль/л у пациенток в 1 группе (таблица 5.3).

Таблица 5.3 - Показатели липидного профиля у беременных с гипертензивными осложнениями беременности

	Контрольная группа			**ХАГ**			**ГАГ**			**Преэклампсия**		
	Me	Q_1	Q_3	Me	Q_1	Q_3	Me	Q_1	Q_3	Me	Q_1	Q_3
Холестерин (ммоль/л)	6,6	5,7	8,2	6,8	5,6	8,3	6,4	5,7	7,1	6,3	5,4	8,2
ТАГ (ммоль/л)	1,18*	0, 9	1,6	1,5	1,2	2,1	1,8	1,2	2,7	1,8	1,2	2,5
Холестерин в ммЛПНП (ммоль/л)	1,3	1,08	1,9	1,9*	1,139	2,3	1,4	1,07	2,1	1,5	0,8	2,5
Лит. Актть ммЛПНП %	43	18	79	36*	10	90	10	42	91	40	15	94
Холестерин в ИК-ммЛПНП (ммоль/л)	0,8*	0,5	1,19	0,39	0,22	0,7	0,3	0,18	0,82	0,52	0,25	0,7
Лит. Актть ИК-ммЛПНП %	41*	14	91	13	9	55	8	6	15	20	9,25	43
ммЛПНП (ЕД)	23,4*	18	35	28	22	35	24,7	19,7	38	33,5*	20,8	54,5
Окисленные ЛПНП(ЕД)	0	0	0,03	0,0	0,01	0,06	0,02	0	0,04	0,01*	0	0,03

Примечание: Me – медиана, Q1 – 25 перцентиль, Q3 – 75 перцентиль, * – $p<0,05$.

Литическая активность ИК-ммЛПНП был достоверно ниже у пациенток с ХАГ, чем в контрольной p=0,01. Медианы у пациенток в этой группе составила 14% и в контрольной группе 39% (таблица 5.3).

Окисленные ЛПНП достоверно не отличались с контрольной группой. Медианы составили: в этой группе 0,01 мкг/мл и в группе контроля 0мкг/мл (таблица 5.3).

Уровень общей активности СК был выше, чем в контрольной группе p=0,002. Медиана для группы контроля составила 57%, а для пациенток с ХАГ 84% (x^2=9) (таблица 5.4).

Таблица 5.4 - Показатели системы комплемента у беременных с гипертензивными осложнениями беременности

	Группа сравнения			**ХАГ**			**ГАГ**			**Преэклампсия**		
	Me	Q_1	Q_3	Me	Q_1	Q_3	Me	Q_1	Q_3	Me	Q_1	Q_3
Общая активность СК %	57*	26	80	86	69	94	82	62	93	75	55	93
Лектиновый путь %	59	12	121	52	16	97	44	2,5	115	62	7	101
Альтернативный путь %	71	47	82	62	45	84	72	44	83,5	50	42	98
СРБ	6,9*	5,2	8,1	6,2	3,6	9,6	5,5*	4	6	4,3*	2,66	7,5

Примечание: Me- медиана, Q1- 25 перцентиль, Q3- 75 перцентиль, *-p <0,05, СРБ- с-реактивный белок, СК-система комплемента.

Активность лектинового пути в этой подгруппе достоверно не отличалась от контроля. Медианы составили 49,5% против 51,5% в контроле (таблица 5.4).

Показатель активности альтернативного пути в 1а подгруппе достоверно не отличался от контрольной. Медиана в этой группе 66% против 71% в контроле (таблица 5.4).

Комплемент активирующая активность гетерофильных антител достоверно не отличался от контроля. Медиана составила 46% против 84% в контрольной группе (таблица 5.4).

Титр гетерофильных антител был достоверно ниже, чем в контрольной группе p=0,02(x^2=5,3) Медианы составили 1:16 в контрольной группе и 1:8 у пациенток с ХАГ (таблица 5.4).

Уровень СРБ достоверно не отличался с контролем, и медиана составила 6,1мг/л против 6,9мг/л (таблица 5.4).

5.6. Гестационная артериальная гипертензия

Уровень холестерина достоверно не отличался. Медиана для группы контроля составила 6,37 ммоль/л, а для 2а группы 6,64 ммоль/л (таблица 5.3).

Показатели ТАГ достоверно был в выше в этой группе по сравнению с контрольной группой p=0,007. Медианы для беременных этой группы составила 2,09 ммоль/л, в группе контроля 1,18 ммоль/л (таблица 5.3).

Уровень ммЛПНП достоверно не отличался. Медиана в контрольной группе 23 ЕД и во 2а группе 24,7 ЕД (таблица 5.3).

Концентрация холестерина, содержащегося в ммЛПНП, достоверно не отличались по сравнению с контрольной. Медианы составили: во 2 группе 1,56 ммоль/л и 1,32 ммоль/л в группе контроля (таблица 5.3).

Литическая активность ммЛПНП была достоверно ниже, чем в контрольной группе p=0,01. Медианы у пациенток с ГАГ составила 12% и в контрольной группе 43% (таблица 5.3).

Уровень холестерина в ИК-ммЛПНП был достоверно ниже в этой группе, чем в контрольной p=0,01(H=5,46). Медианы составили в группе контроля 0,78 ммоль/л и 0,38 ммоль/л у пациенток во 2 группе (таблица 5.3).

Литическая активность ИК-ммЛПНП был достоверно ниже у пациенток с ГАГ, чем в контрольной группе p=0,05. Медианы у пациенток в этой группе составила 8% и в контрольной группе 39% (таблица 5.3).

Окисленные ЛПНП достоверно не отличались с контрольной группой. Медианы в этой группе составила 0,02 мкг/мл и 0 мкг/мл в контрольной (таблица 5.3).

Уровень общей активности СК был выше, чем в контрольной группе p=0,01(H=5,95). Медиана для группы контроля составила 57%, а для пациенток с ГАГ 82% (таблица 5.4).

Активность лектинового пути в этой подгруппе достоверно не отличалась от контроля. Медианы составили 44% против 51,5% в контроле (таблица 5.4).

Показатель активности альтернативного пути в 2а подгруппе достоверно не отличался от контрольной. Медиана в этой группе 72% против 71% в контроле (таблица 5.4).

Комплемент активирующая активность гетерофильных антител достоверно не отличался от контроля. Медиана составила 80% против 84% в контрольной группе (таблица 5.4).

Титр гетерофильных антител достоверно не отличался от контрольной группы. Медианы составили 1:16(таблица 5.4).

Уровень СРБ был достоверно ниже, чем в контроле p=0,0075(x^2=7,1), и медиана составила 5,5 мг/л против 6,9 мг/л (таблица 5.4).

5.7. Преэклампсия

Достоверных различий показателей холестерина с контрольной группой не выявлено. Медиана для группы контроля составила 6,37 ммоль/л, а для 3а группы 6,5 ммоль/л (таблица 5.3).

Уровень ТАГ достоверно был в выше в 3а группе по сравнению с контрольной группой p=0,01. Медианы для беременных с преэклампсией составила 1,98 ммоль/л, в группе контроля 1,18 ммоль/л (таблица 5.3).

Уровень ммЛПНП был достоверно выше в этой группе, чем в контрольной группе p=0,04. Медиана в контрольной группе 23 ЕД и в 3а группе 33,5 ЕД (таблица 5.3).

Концентрация холестерина, содержащегося в ммЛПНП, достоверно не отличались у пациенток в этой группе по сравнению с контрольной группой. Медианы составили: в 3 группе 1,46 ммоль/л и 1,32 ммоль/л в группе контроля (таблица 5.3).

Литическая активность ммЛПНП достоверно не отличалась в этой группе по сравнению с контролем. Медианы у пациенток с преэклампсией составила 43% и в контрольной группе 30,5% (таблица 5.3).

Уровень холестерина в ИК-ммЛПНП достоверно не отличался по сравнению с контрольной группой. Медианы составили в группе контроля 0,78 ммоль/л и 0,57 ммоль/л у пациенток в 3 группе (таблица 5.3).

Литическая активность ИК-ммЛПНП достоверно не отличалась в этой группе по сравнению с контролем. Медианы у пациенток с преэклампсией составила 17% и в контрольной группе 39% (таблица 5.3).

Окисленные ЛПНП были достоверно выше по сравнению с контрольной группой p=0,05. Медианы в этой группе составила 0,03 мкг/мл и 0 мкг/мл в контрольной (таблица 5.3).

Уровень общей активности СК был выше, чем в контрольной группе p=0,01(H=5,86). Медиана для группы контроля составила 57%, а для пациенток с преэклампсией 82% (таблица 5.4).

Активность лектинового пути в этой подгруппе достоверно не отличалась от контроля. Медианы составили 62% против 51,5% в контроле (таблица 5.4).

Показатель активности альтернативного пути в 3а подгруппе достоверно не отличался от контрольной. Медиана в этой группе 53,5% против 71% в контроле (таблица 5.4).

Комплемент активирующая активность гетерофильных антител достоверно не отличался от контроля. Медиана составила 89,5% против 84% в контрольной группе (таблица 5.4).

Титр гетерофильных антител достоверно не отличался от контрольной группы. Медианы составили 1:16 (таблица 5.4).

Уровень СРБ был достоверно ниже, чем в контроле p=0,04(H=3,8), и медиана составила 4 мг/л против 6,9 мг/л (таблица 5.4).

5.8. Сравнение по типам гипертензивных осложнений

Проведенный анализ не выявил достоверных различий показателей холестерина между пациентками с различными типами гипертензивных осложнений (рис.

5.14). Норма для женщин во вне беременности, такой же возрастной категории как нами обследованные, составляет 3,16–6,27 ммоль/л.

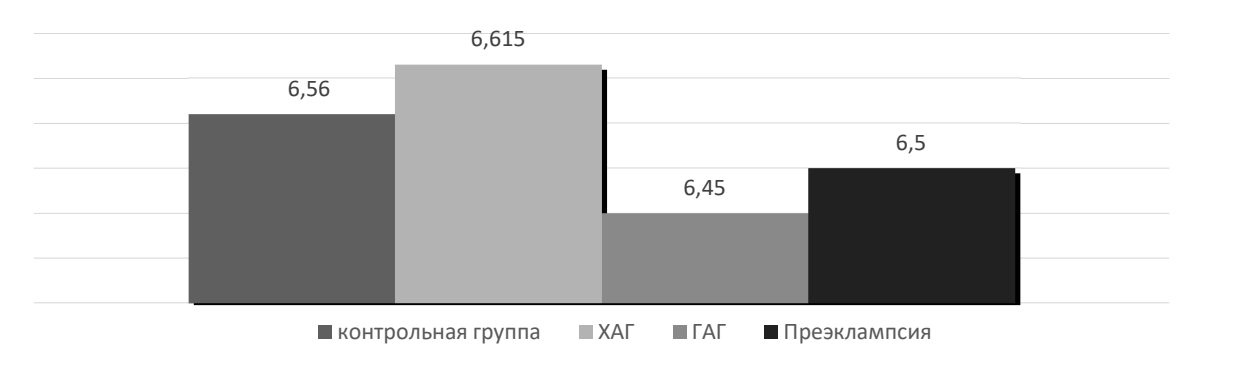


Рисунок 5.14 - Уровень общего холестерина в исследуемых подгруппах, медианы (ммоль/л)

Уровень ТАГ был достоверно выше при всех гипертензивных осложнениях по сравнению с контрольной группой p=0,01, достоверных различий между группами не найдено (рис. 5.15). Норма для женщин во вне беременности 0,6–1,7 ммоль/л.

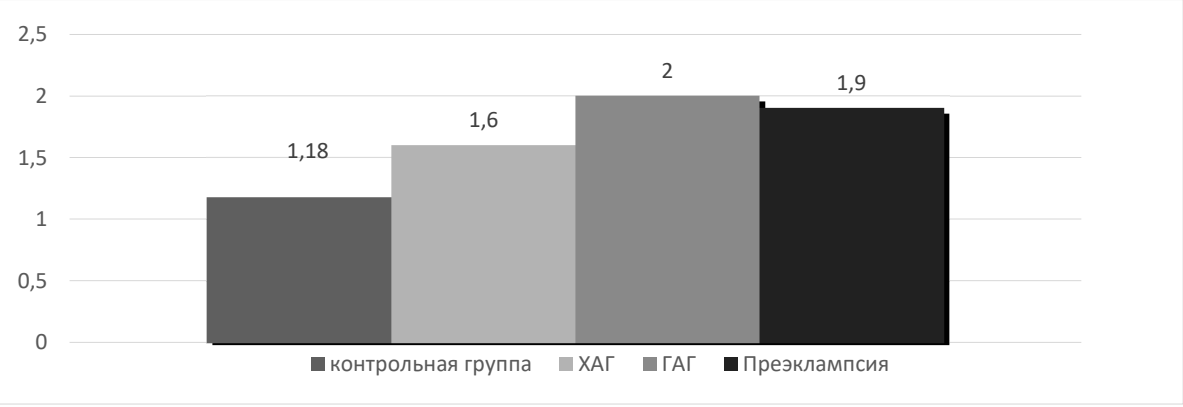


Рисунок 5.15 - Уровень триацилглицеринов в исследуемых подгруппах, медианы (ммоль/л)

Уровень ммЛПНП был достоверно выше только у пациенток с преэклампсией по сравнению с группой без гипертензивных осложнений p=0,04 (рис. 5.16).

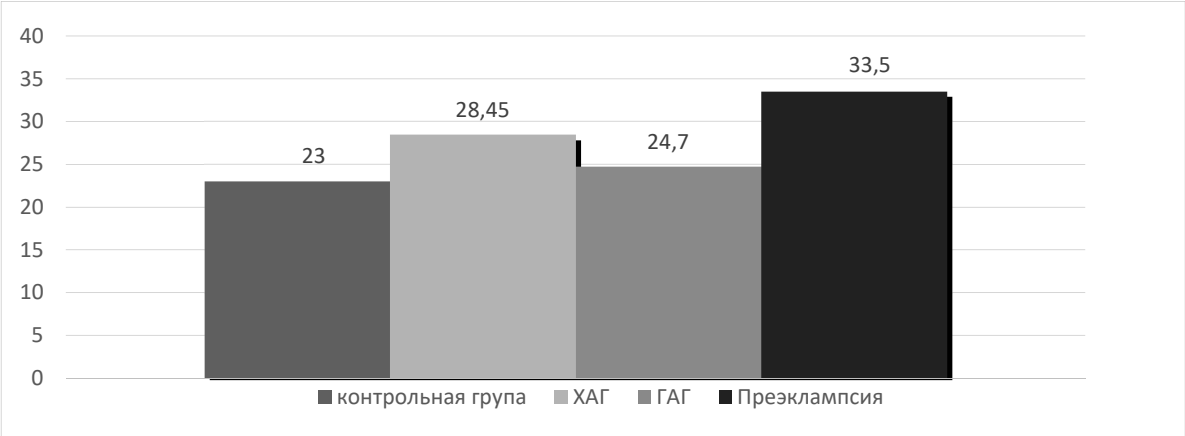


Рисунок 5.16 - Уровень ммЛПНП в исследуемых подгруппах, медианы (ЕД)

Концентрация холестерина, содержащегося в ммЛПНП, была достоверно самой высокой в группе с ХАГ по сравнению с контрольной группой p=0,03 (H=4,6), с пациентками у которых была ГАГ p=0,04 (x^2=3,92) и группой пациенток с преэклампсией p=0,04 (H=3,93). Между 2 и 3 группой достоверных различий не выявлено (рис. 5.17)

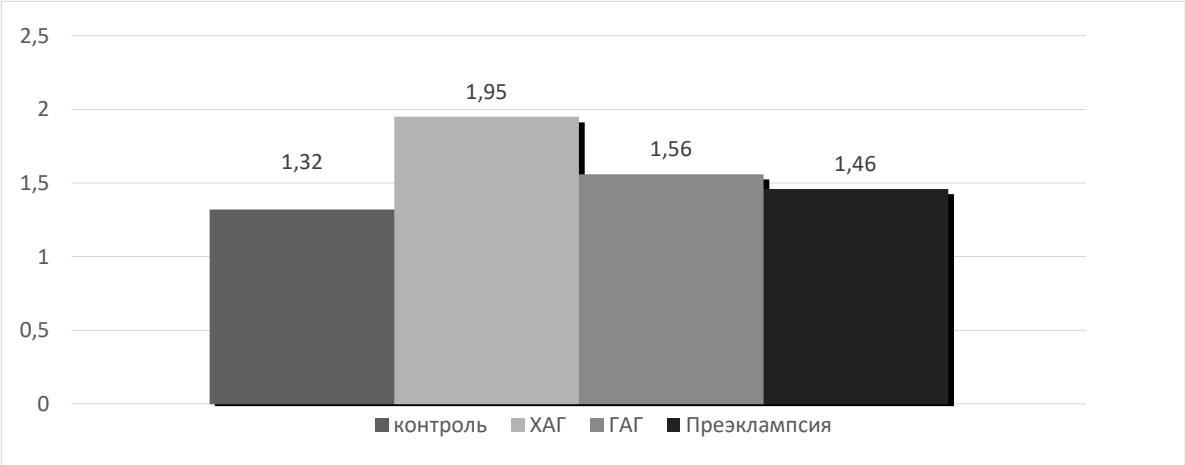


Рисунок 5.17 – Уровень холестерина ммЛПНП в исследуемых подгруппах, медианы (ммоль/л)

Литическая активность ммЛПНП между группами достоверно не отличалась (рис 5.18).

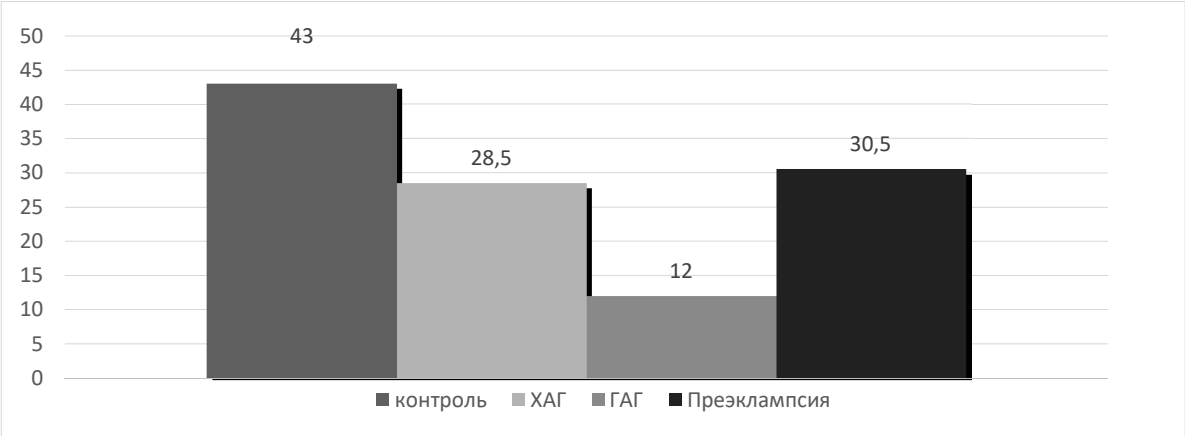


Рисунок 5.18 - Литическая активность ммЛПНП в исследуемых подгруппах, медианы (%)

Уровень холестерина в ИК-ммЛПНП достоверно не отличался между пациентками с различными типами гипертензивных осложнений (рис 5.19).

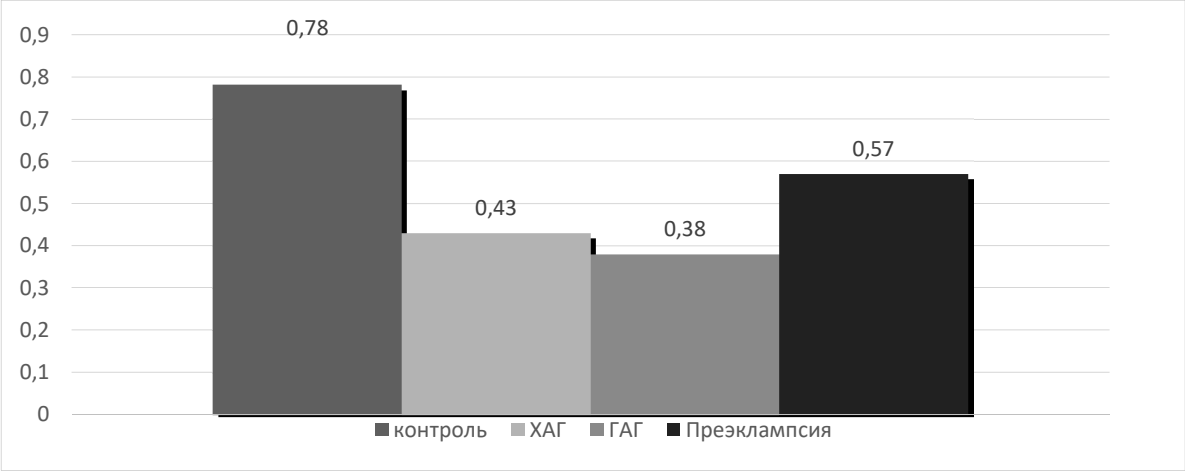


Рисунок 5.19 – Уровень холестерина в ИК-ммЛПНП в исследуемых подгруппах, медианы (моль/л)

Литическая активность ИК-ммЛПНП достоверно не отличалась между группами с гипертензивными осложнениями (рис. 5.20).

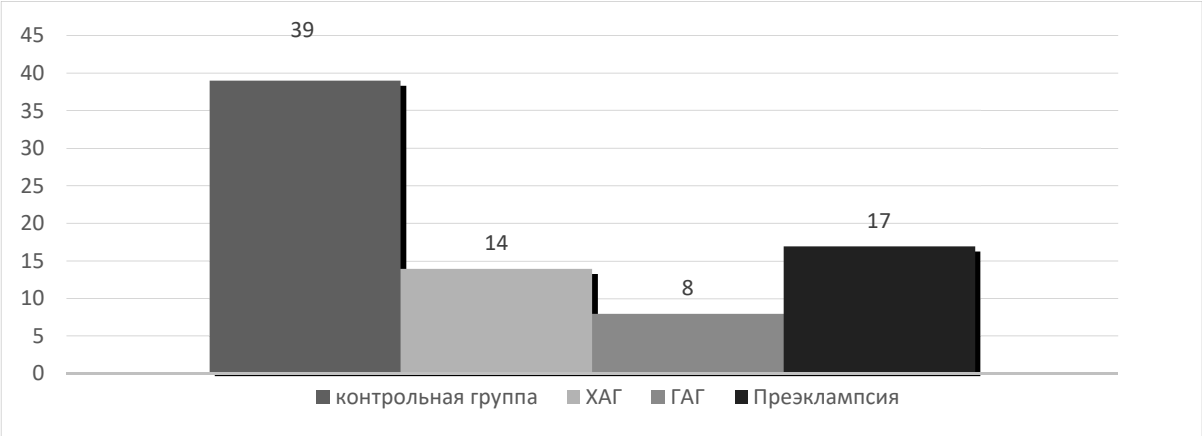


Рисунок 5.20 - Литическая активность ИК-ммЛПНП в исследуемых группах, медианы (%)

Окисленные ЛПНП были достоверно выше при преэклампсии по сравнению с группой без гипертензивных осложнений p=0,05. В остальных группах достоверных различий нет (рис. 5.21).

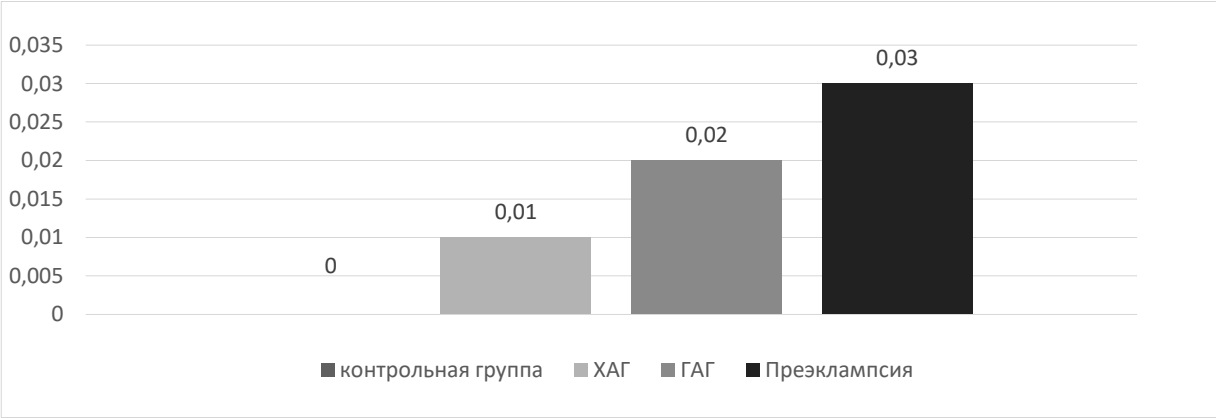


Рисунок 5.21 – Уровень окисленных ЛПНП в исследуемых подгруппах, медианы (мкг/мл)

Уровень общей активности СК достоверно не отличался между различными типами гипертензивных осложнений. Во всех подгруппах этот показатель был выше, чем в контроле (рис. 5.22).

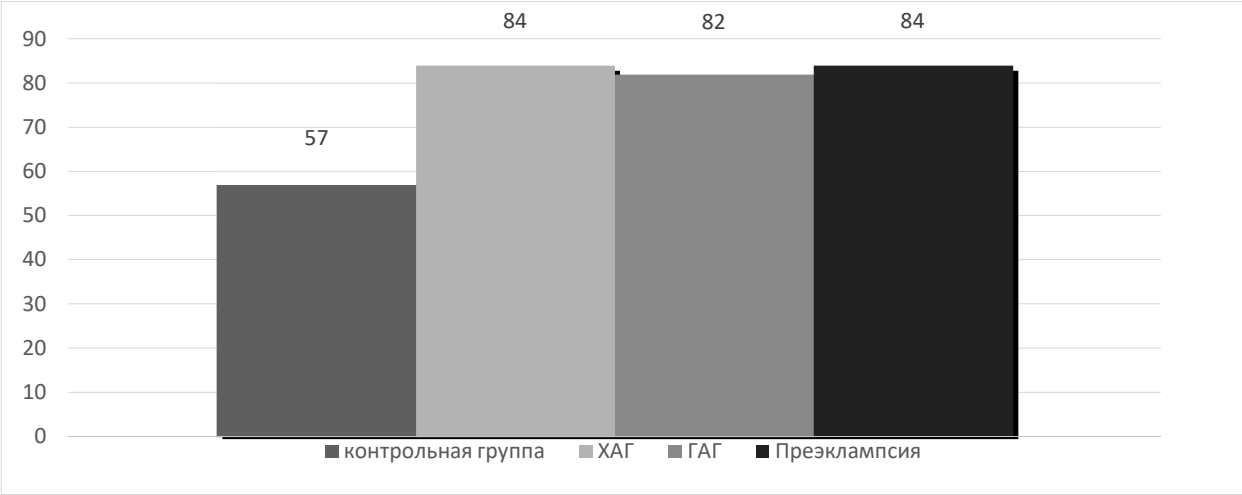


Рисунок 5.22 - Общая активность системы комплемента в исследуемых подгруппах, медианы (%)

Активность лектинового пути достоверно не отличалась во всех подгруппах (рис 5.23).

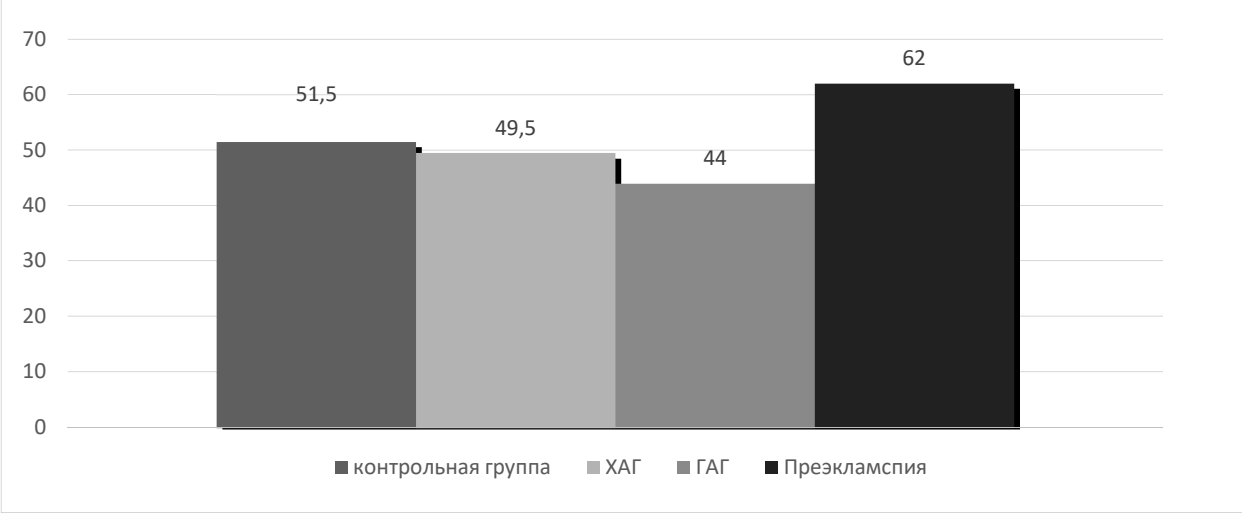


Рисунок 5.23 - Лектиновый путь активации системы комплемента в исследуемых подгруппах, медианы (%)

Показатель активности альтернативного пути достоверно не отличался при всех гипертензивных состояниях (рис 5.24).

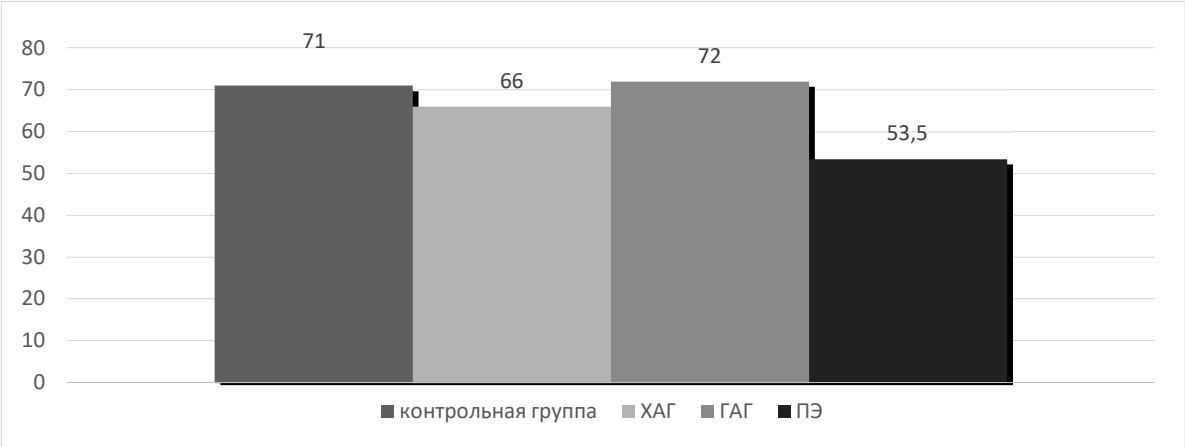


Рисунок 5.24 - Альтернативный путь активации системы комплемента в исследуемых подгруппах, медианы (%)

Комплемент активирующая активность гетерофильных антител была достоверно выше при гипертензивных осложнениях во время беременности, чем при ХАГ p=0,02(H=5,0) (рис. 5.25).

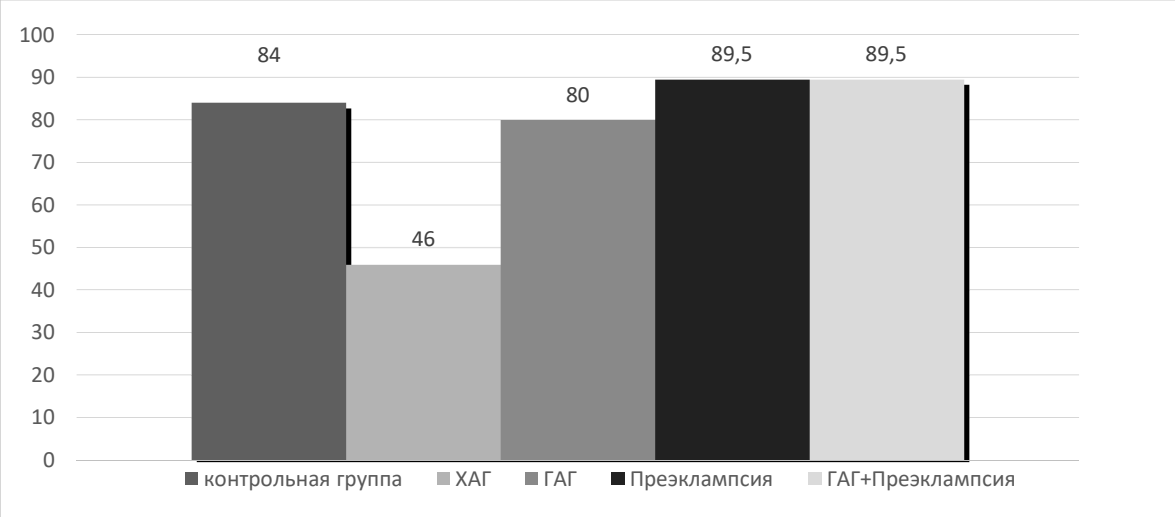


Рисунок 5.25 - Комплемент активирующая активность гетерофильных антител в исследуемых подгруппах, медианы (%)

Титр гетерофильных антител был ниже при ХАГ, чем при гипертензивных осложнениях во время беременности p=0,005(H=5) (рис. 5.26).

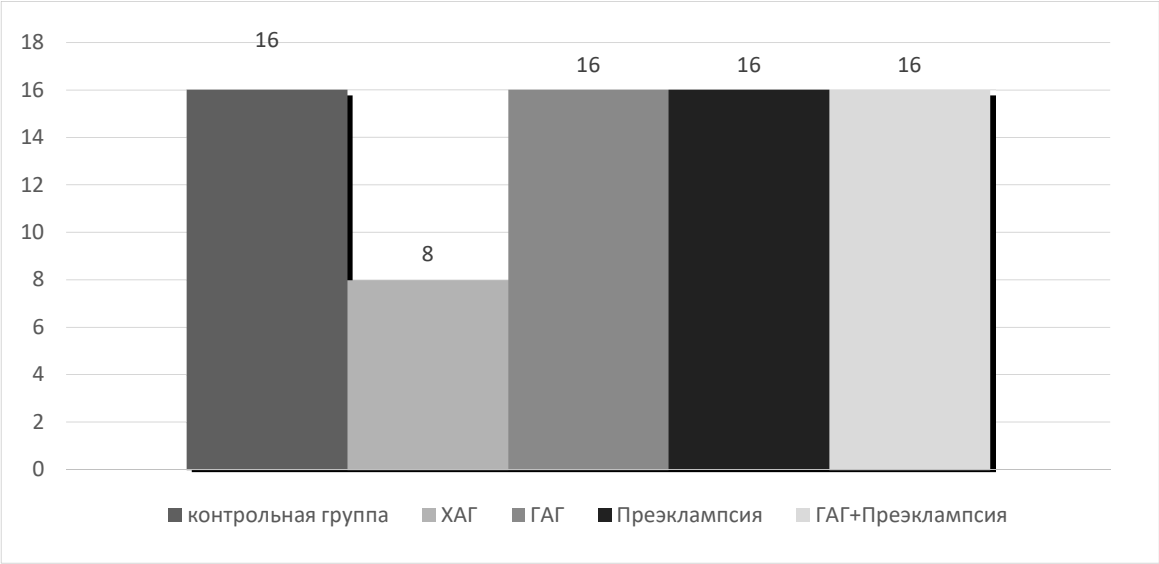


Рисунок 5.2- Титр гетерофильных антител в исследуемых подгруппах, медианы (1:)

Уровень СРБ достоверно не отличался в исследуемых подгруппах (рис. 5.27).

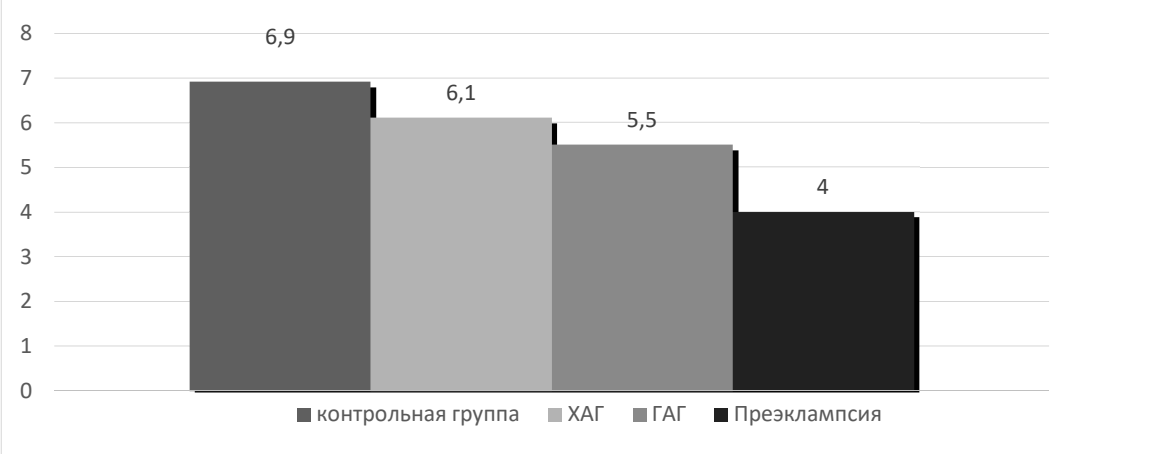


Рисунок 5.27- Уровень с-реактивного белка в исследуемых подгруппах, медианы (мг/л)

Заключение: при всех формах нарушений углеводного обмена отмечались высокие показатели ТАГ, и самые высокие показатели были в группе СД 2 типа. Так же при СД 2 типа отмечалась самая высокая общая активность системы комплемента. Уровень ммЛПНП был одинаково высокий у всех пациенток с СД, что говорит об общности процесов влияющих на липидный обмен.

При всех гипертензивных осложнениях отмечалось увеличение ТАГ по сравнению с группой контроля. Уровень ммЛПНП был выше только при наличии преэклампсии. Так же отмечалась повышенная активность системы комплемента у всех пациенток с гипертензивными осложнениями.

ГЛАВА 6.
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема гипертензивных осложнений у беременных с нарушением углеводного обмена остается актуальной, даже не смотря на достижение современного акушерства. Количество женщин репродуктивного возраста страдающих СД увеличивается с каждым годом. Сочетание СД и гипертензивных осложнений может не только приводить к материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, но и к сердечно-сосудистым осложнениям, терминальной почечной недостаточности в последующие годы жизни женщины [169, 250, 317, 323].

По данным литературы, наличие нарушений углеводного обмена увеличивает риск развития гипертензивных осложнений во время беременности, таких как преэклампсия в 2–4 раза [309, 306, 220]. В целом гипертензивные осложнения встречаются в 2–4 раза чаще при СД любого типа, по сравнению с общей популяцией, и составляет от 12,8 до 20% по данным различных авторов [309, 306, 220]. Существует множество исследований, посвященных влиянию гипертензивных осложнений беременности на организм матери и плода, но патогенез, этиология, методы прогнозирования и профилактики отсутствуют. Поэтому преэклампсия остается в лидерах причин материнской смертности во всем мире и частота этого осложнения не снижается [210, 44].

По этой причине, целью нашего исследования было улучшение исходов беременности при СД, путем оптимизации подхода к профилактике и лечению гипертензивных осложнений беременности у пациенток с нарушением углеводного обмена.

Для решения поставленных задач мы провели проспективное изучение течения беременности, раннего неонатального периода при различных формах нарушений углеводного обмена и различных видах гипертензивных осложнений беременности, а также ретроспективное изучение течение беременности.

Ретроспективный анализ течения беременности у 1124 беременных с различными формами нарушения углеводного обмена показал, что риск развития преэклампсии при ГСД – 4,3%, при 1 типе СД 10% и 12% при 2 типе СД. Хроническая артериальная гипертензия встречалась при ГСД у 13%, при СД 1 типа у 12% и у 36% при 2 типе СД. Это подтверждается и литературными данными, преэклампсии выявляется, по данным российских авторов в 2,9–3,7% беременностей с ГСД [104], по данным ГБУЗ МО МОНИИАГ, при СД 1 типа составляет от 18 до 24%, при СД 2 типа – от 16,9 до 34% [44]. В нашем исследовании частота преэклампсии примерно одинакова при различных формах предгестационного диабета (10–13%) и существенно ниже при гестационном (4,3%). Это наблюдение свидетельствует о том, что в генезе преэклампсии имеет значение не столько наличие хронической АГ, сколько наличие диабета в периконцепционный период. Возможно, к развитию преэклампсии при диабете 1 и 2 типов приводит гипергликемия, имеющая место в ранние сроки гестации, и метаболические нарушения, в частности, липидного обмена, характерные для больных с диабетом.

У беременных с СД 2 типа частота ХАГ в 2 раза выше, чем при других формах нарушений углеводного обмена, в связи с чем данная категория пациенток должна относится к группе высокого риска преэклампсии.

Частота преэклампсии при всех формах прегестационных нарушений углеводного обмена в 2 раза выше, чем при ГСД.

Беременность протекала на фоне ожирения и избыточной массы тела при ГСД у 67,5% женщин, при СД 1 типа у 7%. При 2 типе СД у 60% было ожирение и у 40% избыточная масса тела. При ГСД и СД 2 типа отмечается более старший возраст пациенток по сравнению с 1 типом СД. Мы выявили, что фактором риска развития ГСД является возраст пациенток старше 30 лет (p=0,05). Возраст и ожирение относятся к факторам риска развития ГСД, что подтверждается литературными данными и нашими результатами [165, 278].

У пациенток ГСД отмечалась высокая частота отеков, вызванных беременностью -у 81,5% беременных, при СД 1 типа у 40%. У пациенток с СД 2 типа частота отеков была в пределах 10%.

При всех видах нарушения углеводного обмена отмечались неблагоприятные признаки его влияния на плод.

Диабетическая фетопатия при ГСД встречалась у 15,6%, при 1 типе СД 38,8% и у 16,7% при 2 типе. ФПН осложняла течение беременности у 18,4% беременных с ГСД, у 25% с 1 типом СД и у 22% пациенток с 2 типом СД. Макросомия встречалась одинаково часто при всех формах нарушения углеводного обмена и была в пределах 5–8%. Согласно данным русскоязычной литературы диабетическая фетопатия встречается у 40–60% беременных с ГСД и у 75% при СД 1 типа [11, 12, 108] возможно это противоречит нашим данным, потому что эти данные получены в 2007 году.

Наиболее высокая частота абдоминальных родоразрешений была у пациенток с СД 1 типа и была в 76% беременностей, при ГСД и 2 типе частота абдоминальных родоразрешений была в пределах 37–66%. Основными показаниями были в группе СД 1 и типа – в 41% несостоятельный рубец на матке после операции кесарева сечения и у 16% преэклампсия, при ГСД – рубец на матке после операции кесарева сечения 15%.

У половины пациенток с ХАГ было абдоминальное родоразрешение. У всех пациенток был удовлетворительный исход для матери и плода.

При ГАГ частота абдоминальных родоразрешений составила 69%. У всех пациенток был удовлетворительный исход для матери и плода. При ГАГ и преэклампсии следует отметить высокую частоту диабетической фетопатии – 18% и многоводия – 14–19%, что позволяет предположить недостаточную компенсацию диабета у этих женщин. Вместе с тем, все пациентки этой группы родоразрешены в срок, что свидетельствует об отсутствии тяжелых акушерских и перинатальных осложнений. Обращает на себя внимание, что в структуре показаний к кесареву сечению отсутствуют показания со стороны плода, это свидетельствует об относительно компенсированном течении ФПН.

Самый высокий показатель абдоминальных родоразрешений при преэклампсии и составляет 73%. В 29% беременностей показанием к кесареву сечению являлась тяжелая преэклампсия и в 29% рубец матке. В этой группе преждевременные роды

были в сроке от 33 до 37 недель у 29%, такие дети были переведены на 2 этап выхаживания. В литературе описана частота преждевременных родов при преэклампсии у пациенток без СД, которая составляет 27%, что согласуется с нашими данными [127].

Согласно исследованию некоторых авторов, частота абдоминальных родоразрешений при преэклампсии – 28%, при ХАГ – 30% [135]. Это исследование проведено у женщин без СД, возможно с этим связана высокая частота абдоминальных родоразрешений у наших пациенток. По данным других источников частота может достигать 100% в зависимости от тяжести преэклампсии [127].

Увеличение возраста женщин, зачатия на фоне ожирения, ХБП и хронический пиелонефрит являются факторами риска развития гипертензивных осложнений беременности у пациенток с СД, что не противоречит данным литературы [54, 42, 71, 67, 101, 128, 129, 136, 140].

На сегодняшний момент вопросы этиологии и патогенеза гипертензивных осложнений беременности остаются дискуссионными. Есть исследовательские работы, которые установили определенное сходство сосудистых поражений при атеросклерозе и преэклампсии [4]. В связи с этим можно предположить, что нарушения липидного обмена играют важную роль в развитии преэклампсии. Это подтверждается множеством исследований [4, 159, 255, 158], в том числе в работе по оценке липидного состава плаценты после преэклампсии, где достоверно увеличивалось содержание ТАГ в плаценте после преэклампсии p=0,0001 [170]. Исследование Нгуен Зань Хань (2015 г.) показало нарушения липидного обмена при всех формах СД.

Возможной причиной высокой частоты преэклампсии у пациенток с СД является увеличение уровня ТАГ, которое характерно для больных СД.

В последних исследованиях показано, что ведущим звеном патогенеза атеросклероза принято считать наличие в крови модифицированных липопротеинов низкой плотности – это липопротеины с измененной структурой, за счет которой происходит смена их метаболизма в сторону проатерогенного.

В российском исследовании показано, что модифицированные ЛПНП активируют экспрессию гена С3, а также непосредственно его секрецию в макрофагах, в то время как С3а повышает поглощение модифицированных ЛПНП и экспрессию С3 макрофагами [241]. Эти данные показывают связь между липидным обменом и системой комплемента в процессах атерогенеза.

В результате воздействия модифицированных ЛПНП на систему комплемента происходит ее постоянная активация, что возможно способствует развитию и прогрессированию хронического воспалительного процесса в целом и атеросклероза в частности. Можно предположить, что подобный механизм лежит в основе развития преэклампсии, в частности у беременных с СД. Вместе с тем, в литературе отсутствуют данные об активности комплемента у беременных с диабетом, и нет (или очень мало) публикаций, освещающих роль модифицированных ЛПНП у этого контингента беременных, их взаимосвязи с гипертензивными осложнениями при беременности.

Поэтому целью нашего проспективного исследования было изучение роли некоторых фракций липидного обмена и активности СК у пациенток с СД.

Существуют противоречивые сведения об уровне фракций липидного обмена во время беременности при нарушении углеводного обмена. В частности, уровень Холестерина во II и III триместрах, по мнению некоторых исследователей, увеличивался при преэклампсии [293]. Работы других авторов показываю неизменный уровень Холестерина [253, 284]. В данных исследованиях не было информации о типе диабета и степени компенсации, что возможно объясняет такие противоречивые результаты.

При анализе наших данных мы не увидели достоверных отличий в уровне общего Холестерина между пациентками с СД и здоровыми беременными, также не было разницы между различными формами нарушения углеводного обмена. Уровень Холестерина не менялся при появлении гипертензивных осложнений, даже в группе пациенток с ХАГ.

Есть противоречивые исследования, которые описывают увеличение количества Холестерина [293] при СД в одних работах и неизменный в других [240, 253].

Согласно нашим результатам не Холестерин связан с гипертензивными осложнениями беременности при СД, а уровень ТАГ, что объясняется самим патогенезом нарушений углеводного обмена. Таким образом, при 1 типе СД недостаток инсулина ведет к повышенному липолизу и высвобождению жирных кислот из жировой ткани. При 2 типе СД отмечается увеличение маленьких и плотных ЛПНП, так же за счет инсулинорезистентности жировой ткани антилиполитическое действие инсулина снижается и в кровоток высвобождается большое количество жирных кислот, как считает Нгуен Зань Хань (2015 г.).

Самый высокий уровень ТАГ при СД 2 типа, по сравнению с другими формами нарушения углеводного обмена, возможно, является причиной самой высокой частоты преэклампсии, что подтверждается нашими данными и другими исследованиями [44].

В исследованиях посвященным преэклампсии и ТАГ выявлена корреляции между увеличенными уровнями ТАГ во время беременности на ранних сроках с преэклампсией и развитием ГСД [278, 326]. В литературе описано большое исследование (n=27,721), где у женщин без нарушений углеводного обмена, ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний и без преэклампсии в анамнезе обследовали профиль с предгравидарного этапа и каждый триместр беременности. Было выявлено, что у женщин с высоким уровнем ТАГ риск преэклампсии составил 20,2% против 9,6% в группе с более низким уровнем ТАГ [158].

Исследования ммЛПНП у беременных и у пациентов с СД не проводились. Есть исследования, посвященные различным видам модификаций ЛПНП, в основном они описывают окисленные ЛПНП. Данные по уровню окисленных ЛПНП противоречивы, и некоторые авторы отмечали их увеличение при преэклампсии. Обследование таким женщинам проводилось в III триместре. В данном исследовании нет информации о том, через какое время развивалась клиническая картина преэклампсии, или забор крови проводился уже во время установленного диагноза [160, 161, 164, 166].

В некоторых исследованиях проводилось исследование уровня окисленных ЛПНП у пациентов с ишемическим инсультом, результаты которого показали, что

концентрация окисленных ЛПНП не связана с объемом очага поражения, тяжестью заболевания и летальным исходом, что требует пересмотра патофизиологической роли таких ЛПНП в эндотелиальных поражениях. Полученные результаты позволяют предположить, что ЛПНП обладают стресс-протективным действием, нейтрализуя продукты окислительного стресса путем взаимодействия с ними и образования окисленных-ЛПНП [86].

Исследования гликированных ЛПНП очень малочисленны и при беременности отсутствуют вовсе. В существующих исследованиях описывают увеличение количества гликированных ЛПНП при неудовлетворительной компенсации диабета и их корреляцию с осложнениями диабета, а также с гликированном гемоглобином [167, 31].

У пациенток с ГСД отмечалось увеличение ТАГ (p=0,0001), увеличение ммЛПНП (p=0,02) по сравнению с женщинами без нарушений углеводного обмена. Так же при ГСД отмечалась меньшая литическая активность ИК-ммЛПНП чем при СД 2 типа (p=0,0006).

Повышение уровня ТАГ и ммЛПНП в этой группе возможно связано с высокой частотой гипергликемии вследствии меньшей приверженности пациентки к контролю гликемии. Уровень ммЛПНП и Холестерина, содержащегося в ммЛПНП, мы полагаем, так же связан с гипергликемией, что ведет к химической модификации ЛПНП за счет неферментативного гликирования апо Е и апо В частиц. За счет этого нарушается взаимодействие ммЛПНП с одноименными рецепторами. Поэтому от степени их гликирования напрямую зависит скорость их метаболизма.

У беременных с СД 1 типа было отмечено увеличенное количество ТАГ (p=0,007) и ммЛПНП (p=0,02) по сравнению со здоровыми беременными.

Повышение уровня ТАГ в этой группе может быть связано как с частыми гипергликемиями в результате неудовлетворительной компенсации, так и с недостатком инсулина с преобладанием процессов липолиза и высвобождения в кровеносное русло ТАГ. Высокий уровень ммЛПНП, так же как и при ГСД, связан с гипергликемией и химической модификацией ЛПНП.

При СД 2 типа отмечалось увеличение ТАГ (p=0,00001) и ммЛПНП (p=0,009) по сравнению с контрольной группой. У пациенток в этой группе был самый высокий показатель ТАГ, чем при других формах нарушения углеводного обмена (p=0,05; p=0,006).

Высокий уровень ТАГ, по-видимому, связан с инсулинорезистентностью у данной группы пациенток, за счет чего увеличивается липолиз в висцеральной жировой ткани, и это ведет к высвобождению СЖК в кровоток в сочетании с гиперинсулнемией в печени, вследствие чего происходит образование большого количества ЛПНП и ТАГ. Увеличение ммЛПНП при СД 2 типа, мы считаем, связано с теми же процессами, что и при других видах нарушения углеводного обмена. Ввиду большого количества инсулина при СД 2 типа снижается активность липопротеинлипазы, находящейся на эндотелии сосудов. Эта теория не противоречит литературным данным [250].

Снижение активности липопротеинлипазы, в свою очередь, ведет к снижению гидролиза ЛПОНП, что приводит к увеличению уровня липопротеинов богатыми ТАГ, поэтому обмен холестерина из ЛПНП в ЛПВП идет более активно, что объясняет сниженный уровень Холестерина, содержащегося в ИК ммЛПНП (p=0,006) по сравнению со здоровыми беременными.

Возможно снижение литической активности ИК-ммЛПНП (p=0,0001) при СД 2 типа связано с накоплением ТАГ во всех видах ЛПНП, в том числе и ммЛПНП, что подтверждается снижением количества холестерина в ИК-ммЛПНП. Нгуен Зань Хань (2015 г.) описывает увеличение ЛПНП-III, которые становятся маленькими и плотными за счет снижения содержания холестерина и увеличения ТАГ, что подтверждает наши данные.

Одинаково высокий уровень ммЛПНП при всех формах СД возможно говорит об общности их модификации в пользу нашей теории о гликировании ЛПНП. Так же это объясняет одинаково низкие показатели окисленных ЛПНП при нарушении углеводного обмена. Литературнын данные об уровне окисленных ЛПНП у беременных с СД отсутствуют.

При ХАГ увеличивалось содержание ТАГ (p=0,001) и холестерина, содержащегося в ммЛПНП, по сравнению с беременными без гипертензивных нарушений (p=0,006). Отмечалось снижение холестерина в ИК-мм ЛПНП (p=0,006) и литической активности ИК-мм ЛПНП(p=0,01).

Так как эта группа включала пациенток, длительно страдающих артериальной гипертензии, то изменения, происходящие в организме, можно назвать хроническими. Мы предполагаем, что у данной группы пациенток высока частота атеросклероза, который возникает в связи с повреждением эндотелия. Повреждение эндотелия вызвано за счет большего насыщения ЛПНП ТАГ. Это происходит благодаря гипертриглицеринемии и вытеснению Холестерина, что объясняет снижение содержания холестерина в ИК ммЛПНП.

Возможно высокое содержание холестерина в ммЛПНП является результатом, в большей степени, накопления ТАГ в ЛПНП-3 (маленьких плотных), по-видимому, такая модификация ЛПНП обладает большими аутоантигенными свойствами, образуя иммунные комплексы. Это объясняется тем фактом, что уровень ммЛПНП при ХАГ и у беременных группы сравнения не отличался. Насыщенные ТАГ ЛПНП образовывали иммунные комплексы, поэтому оставшиеся ммЛПНП (не соединенные с иммунными комплексами), содержали большое количество холестерина, а в ИК-ммЛПНП мы видели его снижение.

Именно высокое содержание ТАГ в ЛПНП обуславливает их токсичность, так как высокий уровень холестерина в ммЛПНП не изменял литическую активность. Мы предполагаем, что литическая активность ИК-ммЛПНП снижается при их более атерогенном характере за счет накопления ТАГ, однако в нашем исследовании мы не измеряли количество ТАГ в ммЛПНП.

У пациенток с ГАГ отмечалось увеличение ТАГ (p=0,007), снижение литической активность ммЛПНП (p=0,05) и уровня холестерина ИК-ммЛПНП по сравнению с группой сравнения (p=0,01). Уровень ммЛПНП при ГАГ достоверно не отличался от группы сравнения.

Мы предполагаем, что гипертриглицеринемия, обусловленная нарушением углеводного обмена, приводит к вытеснению холестерина из ЛПНП в ЛПВП, об этом

говорит снижение количества холестерина в ИК-ммЛПНП. Снижение литической активности ИК-ммЛПНП и литической активности ммЛПНП возможно говорит о том, что при гестационной и хронической артериальной гипертензии существует общий патогенез. Возможно, под ГАГ может скрываться хроническая гипертензия.

При преэклампсии увеличивался уровень ТАГ (p=0,01), ммЛПНП (p=0,04) и окисленных ЛПНП (p=0,05) по сравнению с группой сравнения.

Возможно, именно за счет гликированных ЛПНП увеличено количество ммЛПНП, так как количество окисленных ЛПНП увеличено, но в меньшей степени.

Высокий уровень ТАГ при преэклампсии подтверждается и другими исследованиями, в том числе, их увеличение показано в плаценте[170]. Другие авторы нашли связь между увеличенными уровнями ТАГ во время беременности на ранних сроках с умеренной, но не тяжелой преэклампсией [278]. Некоторые авторы подтвердили эту связь на большом исследовании (n=9911) [326]. Это исследование подтвердило взаимосвязь между увеличением ТАГ и увеличением риска развития преэклампсии и ГСД. Возможно, существуют патофизилогические различия между преэклампсией, резвившийся на ранних и более поздних сроках гестации.

Корреляцию между дислипидемией и преэклампсией можно объяснить множеством механизмов. Например, увеличение липидных фракций могут вызвать окислительный стресс через эндотелиальную дисфункцию, то есть, уменьшение высвобождения простациклина, приводящее к накоплению эндотелиальными клетками ТАГ [326]. С другой стороны, сама инсулнорезистентность может быть связана с развитием преэклампсии. Она вызывает компенсаторное увеличение концентрации инсулина, уменьшение деятельности липопротеинлипазы и увеличение ТАГ [231]. Спустя годы после родов у женщин с преэклампсией в анамнезе и без СД отмечается увеличение инсулина и уровня липидов [326].

Другое объяснение включает дисрегуляцию липопротеинлипазы, таким образом, приводя к дислипидемии. У женщин с преэклампсией определяются увеличенное

соотношение свободных жирных кислот к альбумину и увеличение липолитической активности, таким образом, приводящее к повышенному внедрению свободных жирных кислот в эндотелий, которые далее этерифицируются в ТАГ [200, 248].

По-видимому, при ХАГ и преэклампсии, ТАГ утилизируется разными способами. ТАГ утилизируются при ХАГ в большей степени за счет ЛПНП 3 (маленьких, плотных, богатых ТАГ), чем через другие модификации ЛПНП. При преэклампсии ТАГ утилизируется через модифицированные ЛПНП, в том числе и окисленные. Мы не нашли достоверных отличий в уровне холестерина, содержащегося в ммЛПНП при ХАГ и преэклампсии, так как анализ показывает количество холестерина, содержащееся во всех ммЛПНП.

Циркулирующие липиды имеют разнообразные эффекты на функцию эндотелиальных клеток. Дислипидемия часто связана с дисфункцией этих клеток [304]. Исследования показали связь между повышенным уровнем ТАГ и риском преэклампсии [304]. Эти исследования подверждают наши результаты.

Некоторые авторы определили проатерогенный липидный профиль за месяц до клинических проявлений преэклампсии (повышение ТАГ, снижение ЛПВП, и появление маленьких плотных ЛПНП) [249]. При преэклампсии патологическое поражение артериол плаценты имеет поразительное сходство с атеросклеротическим поражениями коронарных артерий, демонстрирующих фибриноидный некроз стенки сосуда, агрегаты тромбоцитов и накопления липидов в макрофагах (ксантомные клетки) [280, 195, 217, 298].

Дислипидемия может нарушать инвазию трофобластов, тем самым способствуя каскаду патофизиологических процессов, которые приводят к преэклампсии. Повышенный уровень ТАГ приводит к изменению размеров и плотности ЛПНП до более атерогенных фракций, которые так же могут способствовать эндотелиальной дисфункции посредством стимуляции синтеза тромбоксана эндотелиальными клетками и увеличения кальция в гладких мышцах сосудов, в том числе и плацентарных. В одном исследовании описано, что липиды увеличивают чувствительность эндотелиальных клеток к плацентарным факторам, таким как пероксиды и

мембранные фрагменты, приводящим к материнской сосудистой дисфункции [247].

Полученные результаты говорят о важной роли ТАГ, но не холестерина в патогенезе преэклампсии, уровень холестерина не менялся ни при нарушениях углеводного обмена, ни при наличии гипертензивных осложнений. В связи с полученными нами результатами частота ХАГ ГСД и СД 1 типа практически не отличается и составляет около 12–13%. При СД 2 типа частота этой патологии примерно в три раза выше. Однако частота преэклампсии примерно одинакова при наличии прегестационного диабета (10–13%) и существенно ниже при ГСД.

Мы считаем, что в развитии преэклампсии имеет значение не столько наличие ХАГ, сколько наличие прегестационного диабета и возможно другие неблагоприятные факторы, воздействующие именно в ранние сроки гестации, поскольку ГСД развивается, как правило, после 15–20 недель гестации. Можно предполагать, что к развитию преэклампсии при диабете 1 и 2 типов приводит гипергликемия, имеющая место в ранние сроки, и нарушения липидного обмена, характерные для больных с диабетом.

Возможно, высокая частота преэклампсии (в 3–5 раз выше, чем в популяции) при СД у беременных обусловлена именно повышением уровня ТАГ.

Одинаково высокие показатели ммЛПНП при всех формах СД говорят об общности их модификации. Увеличение гликированных ммЛПНП при преэклампсии возможно является одним из ключевых моментов ее патогенеза.

Окисленные ЛПНП не были повышены при нарушении углеводного обмена, что подтверждает нашу гипотезу о модификации ЛПНП у таких пациенток за счет их гликирования. Повышение окисленных ЛПНП при преэклампсии можно объяснить, как результат эндотелиальной дисфункции на этапе уже начавшейся преэклампсии, но до клинических проявлении, что обусловлено забором крови у таких пациенток не более чем за 14 суток до манифестации преэклампсии. Так как активные формы кислорода образуются при ишемии тканей, в нашем случае плаценты, впоследствии они соединяются с ЛПНП. Это объясняет, что окисленные ЛПНП являются следствием уже начавшегося каскада патологических процессов,

происходящих при преэклампсии. В работах, посвященных сердечно-сосудистым осложнениям и атеросклерозу подтверждается увеличение окисленных ЛПНП после или в момент «катастрофы» [86].

По полученным нами данным можно предполагать, что недостаточная компенсация диабета в первой половине беременности приводит к гипертензивным осложнениям беременности, таким как преэклампсия.

Таким образом, можно предположить следующую схему патогенеза преэклампсии у пациенток с СД: при гипергликемии происходит модификация ЛПНП – не ферментативное гликирование апопротеина Е и апопротеина В, нарушается взаимодействие с одноимёнными рецепторами, происходит захват таких ЛПНП макрофагами за счет скавендж рецепторов, такие макрофаги превращаются в ксантомные клетки, которые приводят к повреждению эндотелия.

Липопротеинлипаза, находящаяся на эндотелии сосудов, активируется гепарином и ингибируется инсулином. Она необходима для удаления из кровеносного русла ТАГ за счет их поступления в адипоциты. Поэтому применение препаратов гепарина, возможно, перспективно у пациенток СД, где активность липопротеинлипазы снижена.

Существуют множество исследований, подтверждающих, что нарушение инвазии трофобластов способствует каскаду патофизиологических событий, которые приводят к развитию преэклампсии [185, 148].

Можно предположить, что дислипидемия, вызванная различными этиологическими факторами, может нарушать инвазию трофобластов. Эта гипотеза подтверждается тем фактом, что накопление ТАГ в эндотелиальных клетках сопровождается уменьшением высвобождения простациклина. По-видимому это связано с тем, что один из этапов синтеза ТАГ и простациклна является общим.

В последних работах показана связь между нарушениями углеводного обмена и нарушениями в иммунной системе, и посвящены такие исследования СК, которая является основным гуморальным механизмом реакции воспаления [287, 291, 308, 327].

В нашем исследовании при ГСД увеличивалась общая активность системы СК (p=0,05) и снижение СРБ (p=0,010) по сравнению с беременными без нарушений углеводного обмена.

Высокий уровень общей активности СК ГСД, по сравнению с женщинами без диабета, обусловлен повышенной активацией классического пути СК, который может активироваться не только комплексами антиген-антитело. Повышенная активация именно классического пути системы комплемента объясняется отсутствием достоверных различий в активности лектинового и альтернативного пути. Белок классического пути активации СК - C1q так же может активироваться липидами, СРБ, кардиолипинами. По полученным нами результатам можно предположить, что гиперактивация системы комплемента вызвана повышенным количеством липидов у таких пациенток [206, 259, 260].

При СД 1 типа так же увеличивалась общая активность системы комплемента (p=0,003) и снижался СРБ (p=0,03) по сравнению с беременными без нарушений углеводного обмена.

У беременных с СД 2 типа был самый высокий уровень общей активности системы комплемента по сравнению с группой сравнения (p=0,003), беременными с ГСД (p=0,003) и СД 1 типа (p=0,03). Самый низкий показатель в этой группе соответствовал медиане контрольной группы. При ГСД общая активность системы комплемента была достоверно ниже, чем при СД 1 типа p=0,05.

При всех видах нарушений углеводного обмена отмечался высокий уровень общей активности системы комплемента по сравнению с беременными без диабета, при 2 типе СД активность системы комплемента была выше, чем при других типах нарушений углеводного обмена. Такая же зависимость прослеживалась в уровне ТАГ, что возможно объясняет высокую активацию классического пути, который может запускаться липидами.

Нарушение углеводного обмена сопровождается повышенной активацией системы комплемента. Увеличение активности системы комплемента в 1,5–2 раза является патогенетически значимым гуморальным нарушением, характерным для

присоединения преэклампсии у такой группы пациенток, и это обуславливает высокую частоту гипертензивных осложнений среди беременных с сахарным диабетом.

Высокая активность системы комплемента у беременных с СД дает возможность говорить об одинаковых патологических процессах, происходящих в организме при СД. Поэтому мы предполагаем, что частые гипергликемии при неудовлетворительной компенсации СД, подвергает неферментативному гликированию белки, в том числе это касается и факторов, регулирующих активность системы комплемента, таких как CD59. Функция этого белка заключается в инактивации мембранатакующих комплексов, который является конечным продуктом активации комплемента. Гликирование CD59 ведет к его инактивации и, как следствие, увеличению мембранатакующих комплексов.

Доказательства потенциальной роли комплемента в развитии осложнений СД, в том числе и гипертензивных, за счет его гиперактивации, были подтверждены наличием активированных форм белков системы комплемента в органах мишенях [287, 327, 201, 202]. Но все еще неясно является это причиной или следствием.

В исследовании лектинового пути у небеременных женщин с диабетом было показано увеличение активности этого пути [204, 286]. Правда, в работе не указано, какая форма нарушения углеводного обмена имела место.

Основываясь на приведенных выше исследованиях, возникает предположение о модели диабетических осложнений, в которой тонкий баланс между активацией и инактивацией комплемента нарушается комплексом гликированных CD59 и активаторов классического пути липидами.

Возможно, увеличение отложения мембранатакающего комплекса приводит не только к поражению органов мишеней, но и к нарушению инвазии трофобластов.

Увеличение осаждения мембранатакающих комплексов активирует пути внутриклеточной сигнализации, включая увеличение производства активных форм кислорода, и индуцирует выделение провоспалительных, протромботических цитоки-

нов и факторов роста. Эти взаимозависимые механизмы вместе, возможно синергически, способствуют воспалению, пролиферации и тромбозу, которые характерно наблюдаются в органах-мишенях диабетических осложнений [171].

Нами не были найдены работы, посвященные СК у беременных с различными типами СД.

Таким образом, можно предполагать, что беременность, наступившая на фоне неудовлетворительной компенсации диабета, может осложниться ГАГ или преэклампсии, так как гипергликемия приводит и к дислипидемии, и в последующем гиперактивации СК, поэтому происходит нарушение инвазии трофобластов, и его ишемия в последующем (что объясняется повышением уровня окисленных ЛПНП).

Уровень СРБ был достоверно самым низким при СД 1 типа (p=0,01). Самый высокий уровень был при СД 2 типа (p=0,01) по сравнению с другими видами нарушения углеводного обмена.

Снижение СРБ у пациенток с СД 1 типа можно объяснить высокой частотой ХБП, и как следствием, протеинурией, по-видимому, возможна экскреция С-реактивного белка с мочой.

Увеличение СРБ при 2 типе СД возможно связано с аутоиммунным характером ожирения, что подтверждается исследованиям русских авторов, посвященных проблеме ожирения у женщин[70].

При анализе активности СК у беременных с ХАГ отмечалось увеличение общей активности СК (p=0,002) по сравнению с беременными без гипертензивных осложнений. Разницы в активности лектинового и альтернативного пути не было.

Уровень СРБ не менялся при наличии ХАГ.

Возможно, длительная гипертензия носит провоспалительный характер, что объясняется высокой общей активностью системы комплемента. Так как достоверных различий между беременными без гипертензиивных осложнений и с прегестационной гипертензией в уровне активности лектинового и альтернативного пути не было, то мы предполагаем высокую общую активность за счет классического пути

активации. Как известно классический путь может активироваться липидами, а гиперлипидемия характерна для людей с гипертонической болезнью [270, 86]. Возможно поэтому мы получили высокую активность системы комплемента у беременных с ХАГ.

При ГАГ отмечается увеличение общей активности системы комплемента (p=0,01), по сравнению с беременными без гипертензивных осложнений, что говорит о воспалительном характере гипертензии. Так же активность лектинового пути и альтернативного не увеличивалась.

Отмечалось снижение СРБ при ГАГ (p=0,007), что наводит на мысль о маскировке под этим состоянием преэклампсии.

При преэклампсии отмечалось увеличение общей активности СК (p=0,01) по сравнению с беременными без гипертензивных нарушений, так же происходило снижение уровня СРБ (p=0,04). Изменения активности в лектиновом и альтернативном пути мы не увидели. Снижение СРБ мы связываем с протеинурией при преэклампсии.

Полученные нами данные говорят об увеличении активности комплемента при всех видах гипертензивных осложнений. Отсутствие изменений в лектиновом и альтернативном путях говорят о задействовании классического пути активации СК. В литературе описаны исследования, посвященные различным путям активации комплемента в патогенезе преэклампсии, однако результаты до настоящего времени неокончательные и дискуссионные [151, 152].

В некоторых исследованиях проводился анализ активности системы комплемента у пациенток с ХАГ, где было выявлено повышение активности систем комплемента, но в меньшей степени, чем при преэклампсии [152], что полностью совпадает с полученными нами результатами. Часть работ показывают высокую активность альтернативного пути СК при преэклампсии [151]. В нашей работе не было достоверно значимых различий и в лектиновом пути, и в альтернативном, что, по-видимому, связано с возможностью гликирования участвующих в них белков, как например показано в исследованиях [225, 308, 291].

Все работы, посвященные гипертензивным осложнениям во время беременности и системе комплемента, не включали пациенток с СД, поэтому наши данные противоречат.

Мы считаем, что увеличение активности системы комплемента происходило за счет классического пути, что подтверждено в исследовании плацент на мышах, где было выявлено увеличение C1q при нарушении инвазии трофобластов [302]. Кроме того, в другом исследовании показана корреляция активности системы комплемента с антиангиогенным состоянием, характеризующимся повышенным sFlt-1 и уменьшенным PlGF и VEGF [214]. Возможно, мутации в факторах, регулирующих активацию комплемента, могли бы быть другой теорией патогенеза гипертензивных осложнений, однако генетические мутации были обнаружены у 8–18% женщин с преэклампсией [292].

Все эти данные подтверждают вывод о том, что чрезмерная активация комплемента происходит при преэклампсии. Повышенная активация комплемента предшествует симптомам и может быть прогностически значимым маркером, играя этиологическую роль в этом процессе.

Наличие гипертензивных осложнений беременности у беременных с СД (АГ и/или преэклампсии) сопровождается увеличением общей активности системы комплемента, наиболее выраженное у женщин с СД 2 типа. Можно предположить, что это связано с высоким процентом женщин с ожирением в этой группе, так как жировая ткань является источником ацетилирования стимулирующего белка, который идентичен одной из фракций комплемента (C3a).

Таким образом, можно предложить следующую концепцию патогенеза развития гипертензивных осложнений при беременности у женщин с СД различных типов, которая основывается на следующих механизмах:

– гипергликемия приводит к образованию модифицированных ЛПНП, которые захватываются макрофагами преобразовываются в пенистые клетки и повреждают эндотелий, вызывая преэклампсию;

– у пациенток с СД за счет гликирования факторов, регулирующих активацию комплемента, происходит их инактивация и увеличение активности комплемента, что приводит к аутовоспалению, и в последующем к преэклампсии;

– увеличение модифицированных ЛПНП может вызывать окислительный стресс через эндотелиальную дисфункцию, то есть, уменьшение простациклина, что влияет на процесс инвазии трофобластов и в последующем приводит к преэклампсии, декомпенсации ФПН, к острой гипоксии плода.

Таким образом, для снижения частоты гипертензивных осложнений беременности представляется целесообразным:

– мероприятия по снижению ммЛЛНП (достижение нормогликемии как можно раньше, лучше за 2–3 месяца до зачатия);

– в группах высокого риска развития преэклампсии применение гепарина в связи с его стимулирующем действием на липопротеинлипазу, которая гидролизует липопротеины, тем самым оказывая протективный эффект на эндотелий. Использование гепарина целесообразно проводить с ранних сроков гестации так как его протективный эффект работает с ранних сроков и необходим для физиологичной инвазии трофобласта.

ВЫВОДЫ

1. Частота развития преэклампсии при ГСД 4,3%, при СД 1 типа 10% и 12% при СД 2 типа. ГАГ развивается у 11% пациенток с ГСД, у 8% при СД 1 типа и у 9% женщин с СД 2 типа. ХАГ встречается при ГСД у 13%, при СД 1 типа у 12% и у 36% при 2 типе СД.
2. Факторами риска развития гипертензивных осложнений беременности у пациенток с СД являются: возраст старше 36 лет, наличие ХБП ($p<0,05$).
3. Увеличение ТАГ в сыворотке более чем 1,6 ммоль/л во время беременности является фактором риска развития гипертензивных осложнений беременности при всех типах СД ($p=0,01$).
4. Среди всех гипертензивных осложнений беременности наиболее неблагоприятный с перинатальных позиций является преэклампсия, при которой преобладает досрочное родоразрешение (19,2%), ЗВУР и/или гипотрофия (19,2%) и диабетическая фетопатия (19%) ($p<0,05$).
5. У пациенток с СД во время беременности отмечается повышенная активность системы комплемента по сравнению с беременными без СД и без гипертензивных осложнений. Присоединение преэклампсии и ГАГ сопровождается еще большим увеличением активности комплемента (в 1,5–2 раза).
6. Применение гепарина у пациенток с СД достоверно снижает риск развития гипертензивных осложнений беременности при назначении его в I триместре ($p<0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Беременным с прегестационными формами диабета и наличии ХБП и/или пиелонефрита необходима профилактика преэклампсии
2. В профилактике преэклампсии при СД важное значение имеет компенсация диабета, начиная с предгравидарного этапа и на протяжении всей беременности.
3. На этапе планирования беременности или в I триместре целесообразно определение ТАГ. При уровне более 1,6ммоль/л беременная относится в группу высокого риска развития преэклампсии.
4. При ведении беременных группы высокого риска развития преэклампсии следует: проводить тщательный контроль показателей АД (ведение дневника самоконтроля АД, суточное мониторирование АД), по показаниям гипотензивная терапия, регулярный контроль суточной протеинурии, а также профилактическое назначение антикоагулянтов и антиагрегантов.
5. С целью профилактики преэклампсии применение гепарина целесообразно начинать с I или начала II триместра.

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Планирование беременности при прегестационном диабете

Достижение целевых показателей гликемии (отмена пероральных противодиабетических препаратов, перевод на ИТ, рекомендации по физической активности и снижению веса).
Диагностика и лечение ХАГ, санация хронических очагов инфекции.
Исключение возможных тератогенных факторов (лекарственные препараты, противопоказанные при беременности, курение и другое).
Обследование липидного профиля, при ТАГ больше 1,6 ммоль/л целесообразно назначение антикоагулянтов, антиагрегантов.
Регуляция менструального цикла, гормональная поддержка 2-й фазы, назначение фолиевой кислоты, антиоксидантов и препаратов йода.

Ведение беременных с СД в I триместре

Достижение целевых показателей гликемии.
Совместное ведение беременных с СД акушером-гинекологом, эндокринологом и терапевтом.
При не соответствии целевым значениям показателях углеводного обмена или манифестации СД в I триместре проводить скрининг в 10-14 недель с целью выявления ВПР у плода.
Еженедельный контроль массы тела.
Определение уровня ТАГ, при показателях больше 1,6 ммоль/л целесообразно назначение антикоагулянтов и антиагрегантов.
Контроль показателей АД. По показаниям (амбулаторное измерение > 130/80 мм.рт.ст., когда более 1/3 всех измерений при самоконтроле АД > 130/80 мм.рт.ст., при проведении СМАД среднесуточные показатели > 126/78 мм.рт.ст.) следует ставить вопрос о назначении систематической гипотензивной терапии.
Профилактика ФПН (антикоагулянты, антиагреганты, метаболлические средства).

Ведение беременных с СД во II триместре

Достижение целевых показателей гликемии.
Осмотр акушером-гинекологом 1 раз в 3 недели до 32 недель.
Еженедельный контроль массы тела. Прибавка массы тела к концу II триместра у женщин с прегестационным ИМТ менее 30 не должна превышать 7 кг, при ИМТ более 30 прибавка веса не должна превышать 3-4 кг.
Контроль показателей АД. По показаниям (амбулаторное измерение > 130/80 мм.рт.ст., когда более 1/3 всех измерений при самоконтроле АД > 130/80 мм.рт.ст., при проведении СМАД среднесуточные показатели > 126/78 мм.рт.ст.) следует ставить вопрос о назначении систематической гипотензивной терапии.
Контроль суточной протеинурии 1 раз в 3 недели.
УЗИ у беременных с СД с целью контроля роста плода и его жизнеспособности, диагностики ДФ, ФПН проводится в соответствии с приказом МЗ от 17.01. № 25н (дополнение к приказу 572н), раздел 2.8.1.

Ведение беременных с СД в III триместре

Осмотр акушером-гинекологом не реже 1 раза в 2 недели.
Достижение целевых показателей гликемии.
Самоконтроль АД, ведение дневника самоконтроля АД.
Еженедельный контроль массы тела. Прибавка при ИМТ менее 30 не должна превышать 400 г в неделю, при ИМТ более 30 – не более 100 г в неделю или снижение веса. При более быстром наборе веса показано снижение суточной калорийности рациона с исключением разгрузочных дней! При наличии ожирения целесообразна стабилизация массы тела в течение всей беременности.
УЗИ в 36-38 для определения состояния плода, его зрелости и решения вопроса о методе родоразрешения. Допплерометрия после 36 недель – не реже 1 раза в 5-7 дней. Кардиотокография до 36 недель – не реже 1 раза в неделю, после 36 недель – не реже 2 раз в неделю.
При высоком риске родоразрешения до 35 недель проводить профилактику РДС новорожденного дексаметазоном, с более тщательным контролем гликемии и увеличением дозы инсулина в этот период.
Госпитализация для родоразрешения проводится в акушерские стационары 3-го уровня, при отсутствии осложнений в 36-37 недели или в более ранние сроки по показаниям.

Родоразрешение беременных с СД
Родоразрешение при СД с гипертензивными осложнениями целесообразно проводить не позднее 38-39 недель гестации. Показания к кесареву сечению – общепринятые в акушерстве, а также тазовое предлежание плода, масса плода 4000 г и более, наличие выраженных признаков ДФ при массе плода 3600 г и более. Подготовка к самопроизвольным родам осуществляется любыми существующими на сегодняшний день методами. В родах проводить постоянный КТГ контроль за внутриутробным состоянием плода и характером родовой деятельности, у женщин с ожирением целесообразно применение прямой КТГ; Контроль гликемии 1 раз каждые 2-2,5 часа, при симптомах гипогликемии – чаще. Гликемия 7,0 ммоль/л и выше требует назначения внутривенного введения короткого инсулина 2-4 ЕД ежечасно (инфузоматом или болюсно) до тех пор, пока уровень гликемии не достигнет 3,9-6,9 ммоль/л.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФС – антифосфолипидный синдром

ВПР – внутриутробный порок развития

ГАГ – гестационная артериальная гипертензия

ГСД – гестационный сахарный диабет

ЗРП – задержка роста плода

ИМТ – индекс массы тел

ИК-ммЛПНП- иммунные комплексы, содержащие множественные модифицированные липопротеины низкой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ммЛПНП – множественная модифицированные липопротеины низкой плотности

ОРСТ – общеравномерносуженный таз

СД – сахарный диабет

СК-система комплемента

СМАД-суточное мониторирование артериального давления

СРБ-С-реактивный белок

ТАГ-триацилглицерины

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФПН – фетоплацентарная недостаточность

ХАГ – хроническая артериальная гипертензия

ХБП – хроническая болезнь почек

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авраменко Т.В. Прогнозирование риска развития преэклампсии у беременных с сахарным диабетом 1-го типа и сопутствующей диабетической нефропатией: роль генетических факторов / Авраменко Т.В., Грибанов А.В., Россоха З.И. // Международный эндокринологический журнал. – 2015. – № 8 (72). – С. 14-24.
2. Адамян Л.В. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и в послеродовом периоде. / Артымук Н.В., Башмакова Н.В., Белокриницкая Т.Е., Беломестнов С.Р., Братищев С.Р., Вученович Ю.Д., Краснопольский В.И., Куликов А.В., Левит А.Л., Никитина Н.А., Петрухин В.А., Пырегов А.В., Серов В.Н., Сидорова И.С., Филиппов О.С., Ходжаева З.С., Холин А.М. Шешко Е.Л., Шифман Е.М., Шмаков Р.Г.// Клинические рекомендации (протокол лечения). 15/4/10/2-3483 от 07.06.2016 г. М. 2016. 72 с.
3. Айламазян, Э.К. Гестоз: теория и практика / Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. // М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 271 с.
4. Айламазян Э.К. Гестоз и атеросклероз: общность патогенетических механизмов / Соколов Д. И., Сельков С. А.// Журнал акушерства и женских болезней, vol. LVIII, no. 1, 2009, pp. 4-15.
5. Айламазян Э.К. Акушерство: Национальное руководство / Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Г.М. Савельева // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 476-483.
6. Айламазяна Э.К. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины. Руководство для врачей /Айламазяна Э.К., Аржанова О.Н., Коган И.Ю., Абашова Е.И.// ГЭОТАР-Медия, 2017.
7. Акатьева А.С. Клинико-патогенетические особенности различных вариантов тяжелой преэклампсии / Акатьева А.С. // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата мед. наук. Москва. – 2015. – 27 с.
8. Аксенов А.Н. Особенности ранней постнатальной адаптации и ведения новорожденных, родившихся у матерей с гестационным сахарным диабетом / Аксенов А.Н.,

Бочарова И.И., Башакин Н.Ф., Троицкая М.В., Якубина А.А., Букина М.Ю., Бурумкулова Ф.Ф., Гурьева В.М. // Научно-практический медицинский журнал «Российский вестник акушера-гинеколога». – 2015. – № 4. – С. 75-80.

9. Анисимова Е.С. Влияние гестоза различной степени тяжести на состояние здоровья новорожденного ребенка / Анисимова Е.С., Сероштанова Э.Ю., Львов Н.И., Сероштанов Д.М. // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2015. – Том 5. – № 5. – С. 353.
10. Анкирская А.С. Микроэкология влагалища и профилактика акушерской патологии / Анкирская А.С. // Венеролог. – 2004. – № 5. – С. 54-59.
11. Арбатская Н.Ю. Роль диетотерапии в профилактике диабетической фетопатии у женщин с гестационным сахарным диабетом / Арбатская Н.Ю., Игнатова Н.Г., Кандалина В.В., Мельникова Е.П., Молдованова М.В. // Научно-практический медицинский журнал «Журнал акушерства и женских болезней». – 2013. – Том LXII. – № 3. – С. 9-15.
12. Аржанова О.Н. Особенности течения беременности и родов при сахарном диабете в современных условиях / Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г. // Научно-практический медицинский журнал «Журнал акушерства и женских болезней». – 2006. – Том LV. – № 1. – С. 12-16.
13. Ахведиани К.Н. Роль суточного мониторирования артериальногодавления в профилактике гестоза /Логутова Л.С, Гурьева В.М., Петрухин В.А., Капустина М.В., Коваленко Т.С..// Российский вестник акушера-гинеколога.-2007.-Т.77-№5.-С.39-43.
14. Ахетова Н.П. Диабет у беременных, риски для матери, плода и новорожденного / Ахетова Н.П. // Medicine. – 2015. – № 2. – С. 69-72.
15. Бабинцева Я.Д.. Атерогенез у человека- клинические аспекты циркулирующих иммунных комплексов /Сергеева А.М., Карагодин В.П., Орехов А.Н..// Клиническая медицина.- vol. 94.- № 5.- 2016.-С. 325-332.
16. Бабиянц А.Я. Значение измененной продукции эндотелийзависимых вазоактивных факторов в развитии перинатального поражения ЦНС у детей, рожденных женщинами с сахарным диабетом 1 типа / Бабиянц А.Я., Афонин А.А., Друккер Н.А. //

Электронный научный журнал «Современные проблемы науки и образования». – 2012. – № 3 – 8 с.

17. Балаболкин М.И. Инсулинорезистентность и ее значение в патогенезе нарушений углеводного обмена и сахарного диабета 2 типа / Балаболкин М.И. // Научно-практический медицинский журнал «Сахарный диабет». – 2002. - № 1. – С. 12-20.
18. Баранова Е.И. Прогностическое значение высокого артериального давления в период беременности / Баранова Е.И., Большакова О.О. // Научно-практический медицинский журнал «Артериальная гипертензия». – 2008. – № 1 (14). – С. 22-26.
19. Баринова И.В. Клинико-морфологическая характеристика фетоплацентарного комплекса при антенатальной смерти плода / Баринова И.В., Котов Ю.Б., Кондриков Н.И. // Научно-практический медицинский журнал «Российский вестник акушера-гинеколога». – 2013. – № 3 (13). – С. 14-19.
20. Баринова И.В. Патогенез и танатогенез плодовых потерь при антенатальной гипоксии / Баринова И.В. // Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора мед. наук. Москва. – 2015. – 46 с.
21. Бицадзе В.О. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности / Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенина Е.В., Казакова Л.А. // Научно-практический медицинский журнал «Практическая медицина». – 2012. – №9 (65). – С. 24-31.
22. Болотская Л.Л. 6-й Международный симпозиум «Диабет и беременность», 23–26 марта 2011 г., Зальцбург, Австрия / Болотская Л.Л., Есаян Р.М., Олейник О.В. // Научно-практический медицинский журнал «Сахарный диабет». – 2011. – № 2. – С. 131-132.
23. Бондаренко И.З. Лечение морбидного ожирения у взрослых / Бондаренко И.З., Бутрова С.А., Гончаров Н.П., Дедов И.И. и др. // Национальные клинические рекомендации. – Москва. – 2011. – 31 с.
24. Бондарь И.А. Изменения гемостаза у беременных с нарушениями углеводного обмена / Бондарь И.А., Малышева А.С. // Научно-практический медицинский журнал «Сахарный диабет». – 2013. – № 2 (59). – С. 77-81.

25. Боровик Н.В. Диабетические микрососудистые осложнения (ретинопатия и нефропатия) и беременность / Боровик Н.В., Потин В.В., Рутенбург Е.Л. // Научно-практический медицинский журнал «Журнал акушерства и женских болезней». – 2013. – Том LXII. – № 2. – С. 75-82.

26. Боровкова Е.И. Ведение беременности у пациенток с избыточным весом и ожирением / Боровкова Е.И. // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2010. – Том 4. – № 2. – С. 21-25.

27. Боровкова Е.И. Вероятность развития осложнений беременности у женщин с избыточным весом и ожирением / Боровкова Е.И., Макаров И.О., Байрамова М.А. // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2011. – Серия Медицина. – № S5. – С. 151-157.

28. Бурумкулова Ф.Ф. Применение препарата мильгамма у беременных с инсулинзависимым сахарным диабетом / Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А. // Проблемы репродукции. – 2000. – № 6.

29. Бурумкулова Ф.Ф. Гестационный сахарный диабет (эндокринологические, акушерские и перинатальные аспекты) / Бурумкулова Ф.Ф. // Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора мед. наук. Москва. – 2011. – 50 с.

30. Бурумкулова Ф.Ф. Диабетическая фетопатия и перинатальная патология при беременности, осложненной гестационным сахарным диабетом / Бурумкулова Ф.Ф., Троицкая М.В., Петрухин В.А., Башакин Н.Ф., Аксенов А.Н., Котов Ю.Б. // Научно-практический медицинский журнал «Лечение и профилактика». – 2013. – № 2 (6). – С. 125-132.

31. Бородачев Е.Н., Множественная модификация липопротеидов низкой плотности при сахарном диабете / Собенин И.А., Карагодин В.П., Бобрышев Ю.В., Орехов А.Н.// Патогенез.- 2013. - Т.11, №4. - С. 16-21

32. Ведмедь А.А. Особенности течения беременности, родов и состояния новорожденных у пациенток с гестационным сахарным диабетом/ Ведмедь А.А., Шапошникова Е.В..// Вестник Российского университета дружбы народов. 2009. – №7. – С.348–351.

33. Васильева Э.Н. Инфекции репродуктивной системы у женщин группы риска развития преэклампсии / Васильева Э.Н., Герасимова Л.И., Денисова Т.Г. // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – 7 с.

34. Волкова Е.В. Изменение уровня ангиогенных факторов у беременных с хронической артериальной гипертензией / Волкова Е.В., Джохадзе Л.С., Лысюк Е.Ю. // Научно-практический медицинский журнал «Клиническая медицина». 2013. – № 5 (1). – С. 91-96.

35. Гафарова Е.А.. Новый подход к своевременной диагностике сахарного диабета во время беременности/ Практическая медицина.- no. 3 (79).-2014.- С. 41-45.

36. Геворкян М.А. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины/ Геворкян М.А.// Ожирение и метаболизм. – 2008. – № 3. – С. 13-15.

37. Гориков И.Н. Состояние здоровья новорожденных от матерей с хроническим бронхитом вне обострения / Гориков И.Н., Нахамчен Л.Г., Костромина Н.О. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2010. – № 37. – С. 53-55.

38. Григорян О.Р. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом / Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. // Вестник репродуктивного здоровья. – 2011. – № 1. – С. 23-31.

39. Григорян О.Р. Современные аспекты предгравидарной подготовки у женщин с сахарным диабетом / Григорян О.Р., Андреева Е.Н. // Научно-практический медицинский журнал «Журнал акушерства и женских болезней». – 2013. – Том LXII. – № 1. – С. 79-89.

40. Гурьева И.В. Общее руководство Международной Диабетической Федерации по сахарному диабету 2 типа (краткое изложение) / Гурьева И.В. // Научно-практический медицинский журнал «Сахарный диабет». – 2007. – № 4. – С. 54-56.

41. Гурьева В.М. Артериальная гипертензия у беременных (клиника, диагностика, лечение) / Гурьева В.М. // Автореферат на соискание ученой степени доктора мед. наук. Москва. – 2008. – 47 с.

42. Гурьева В.М. Оптимизация антигипертензивной терапии у беременных с помощью суточного мониторирования артериального давления / Гурьева В.М., Петрухин В.А., Мравян С.Р., Котов Ю.Б. // Клиническая медицина. – 2008. – №1 (86). – С. 62-66.

43. Гурьева В.М. Осложнения беременности и перинатальные исходы у женщин с сахарным диабетом 2-го типа / Гурьева В.М., Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А., Коваленко Т.С., Морохотова Л.С., Башакин Н.Ф. // Научно-практический медицинский журнал «Российский вестник акушера-гинеколога». – 2013. - № 1. – С. 37-41.

44. Гурьева В.М. Акушерские и перинатальные исходы у беременных с сахарным диабетом 2-го типа / Гурьева В.М., Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А., Морохотова Л.С., Троицкая М.В. // Научно-практический журнал «Альманах клинической медицины». – 2015. – № 37. – С. 18-23.

45. Гурьева В.М. Осложнения беременности у женщин с сахарным диабетом и возможности их коррекции / Гурьева В.М., Бурумкулова Ф.Ф., Будыкина Т.С., Морохотова Л.С., Буйвало Т.А. // Альманах клинической медицины. – Март 2015. – № 37. – С. 24-31.

46. Гурьева В. М., Бурумкулова Ф. Ф., Петрухин В. А., Акушерские и перинатальные исходы у беременных с сахарным диабетом 2-го типа // Альманах клинической медицины. 2015. №37

47. Гурьева В. М. Акушерские и перинатальные исходы у беременных с сахарным диабетом 2-го типа/ Гурьева В. М., Бурумкулова Ф. Ф., Петрухин В. А.// Альманах клинической медицины. -2015. -№37. -С. 18-23

48. Данилова Е.В. Влияние папилломавирусной инфекции на течение беременности / Данилова Е.В., Царегородцева М.В., Седая Л.В., Ефимушкина О.А., Шутикова Н.В. // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 38. – С. 28-32.

49. Дедов И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. 5-й выпуск / Дедов И.И., Шестакова М.В. (ред.) // Приложение к журналу сахарный диабет № 3 – 2011. – 72 с.

50. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. М.: ООО Издательство «Медицинское информационное агентство». 2011. 808 с.

51. Дедов И.И. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа / Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б. и др. // Научно-практический медицинский журнал «Сахарный диабет». – 2011. – №4. – С. 6-17.

52. Дедов И.И. Проект Российского консенсуса «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» / Дедов И.И., Краснопольский В.И.. // Научно-практический медицинский журнал «Российский вестник акушера-гинеколога». – 2012. – №5. – С. 4-9.

53. Дедов И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. 7-й выпуск / Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. // М.: УП ПРИНТ., 2015. – 168 с.

54. Демидова И.Ю. Актуальные проблемы компенсации сахарного диабета при беременности / Демидова И.Ю., Арбатская Н.Ю., Мельникова Е.П. // Научно-практический медицинский журнал «Сахарный диабет». – 2009. – № 4. – С. 32-36.

55. Демидова Т.Ю. Актуальные проблемы оптимизации и индивидуализации управления сахарным диабетом 2 типа / Демидова Т.Ю. // Русский медицинский журнал. – 2009. – Том 17. – № 10. – С. 698-701.

56. Древаль А.В. Распространенность сахарного диабета 2 типа и нарушений углеводного обмена среди взрослого населения Московской области / Древаль А.В., Мисникова И.В., Барсуков И.А. и др. // Ожирение и метаболизм. – 2008. – № 2. – С. 11-16.

57. Евсюкова И.И. Состояние новорожденных детей в современных условиях лечения их матерей, больных сахарным диабетом / Евсюкова И.И. // Научно-практический медицинский журнал «Журнал акушерства и женских болезней». – 2006. – Том LV. – № 1. – С. 17-20.

58. Евсюкова, И.И. Сахарный диабет: беременные и новорожденные /Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г. — М.,2009. — 271с.

59. Есаян Р.М. Роль компенсации углеводного обмена у беременных с сахарным диабетом 1 типа в развитии перинатальных осложнений / Есаян Р.М., Григорян О.Р., Пекарева Е.В. // Научно-практический медицинский журнал «Сахарный диабет». – 2009. – № 4. – С. 23-27.

60. Жукова Е.М. Лечение артериальной гипертензии у беременных / Жукова Е.М., Комарова Ю.Ю. // Juvenis scientia. – 2016. – № 1. – С. 25-28.

61. Захарова Е.В. Течение хронических заболеваний почек при беременности / Захарова Е.В. // Consilium Medicum Ukraina. – 2008. – Том 2. – №8. – С. 4-9.

62. Звенигородская Л. А., Чурикова А. А. Роль модифицированных липопротеинов в развитии атерогенной дислипидемии // ЭиКГ. 2011. №11.

63. Калинкина О.Б. Особенности течения гестоза у женщин с избыточной массой тела и ожирением / Калинкина О.Б., Спиридонова Н.В. // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 10 (2). – С. 247–249.

64. Калинкина О.Б. Многофакторный анализ риска развития акушерских и перинатальных осложнений у пациенток с ожирением и избыточной массой тела / Калинкина О.Б., Спиридонова Н.В., Юнусова Ю.Р., Аравина О.Р. // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Том 17. – № 5 (3). – С. 793-797.

65. Кашежева А.З. Гипергомоцистеинемия - реальный источник тромбофилических нарушений при беременности, осложненной инсулиннезависимым сахарным диабетом / Кашежева А.З. // Научно-практический медицинский журнал «Тромбоз, гемостаз и реология». – 2005. – № 4 (24). – С. 12-16.

66. Килина А.В. Антенатальное развитие и течение адаптационного периода новорожденных, родившихся у матерей с гестационным сахарным диабетом / Килина А.В., Колесникова М.Б. // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Том 7. – № 2. – С. 111-113.

67. Коваленко Т.В. Диабетическая фетопатия / Коваленко Т.В. // Научно практический медицинский журнал «Практическая медицина». – 2008. – № 3 (27). – С. 48-50.

68. Козловская Н.Л. Состояние эндотелия и тромбоцитов у беременных с хроническим гломерулонефритом и лечебные возможности ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола/ Козловская Н.Л., Сидорова И.С., Рогов В.А., Шилов Е.М., Гордовская Н.Б., Артемьева В.Б. Крылова М.Ю.// Терапевтический архив.-2004.- 76 (12).- С.58-64.

69. Коваленко Т.С. Беременность и инсулинзависимый сахарный диабет: прогностические критерии гестоза и исход для плода//Автореферат диссертации кандидата медицинских наук. — М. — 2000. — 24 с.

70. Комшилова К.А. Беременность и ожирение / Комшилова К.А., Дзгоева Ф.Х. // Ожирение и метаболизм. – 2009. – № 4. – С. 9-13.

71. Костенко И.В. Структура развития факторов риска, распространенность, диагностика и методы лечения гестационного сахарного диабета (обзор). / Костенко И.В., Рогожина И.Е., Суханкина Г.В., Рыжкина С.А. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – № 2 (7). – 534-541.

72. Котлова Е.В. Клинико-патогенетическое значение нарушений липидного метаболизма в развитии гипоксии плода при преэклампсии / Котлова Е.В. // Автореферат на соискание ученой степени кандидата мед. наук. Самара. – 2015. – 23 с.

73. Котов Ю.Б. Методы формализации профессионального знания врача в задачах медицинской диагностики / Котов Ю.Б. // Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора физ.-мат. наук. Москва. – 2002. – 48 с.

74. Котов Ю.Б. Новые математические подходы к задачам медицинской диагностики / Котов Ю.Б. // М.: Едиториал УРСС, 2004. – 328 с.

75. Коханов А.В. Пять параметров фермента щелочной фосфатазы в сыворотках крови беременных женщин и их значение для диагностики плацентарной недостаточности / Коханов А.В., Ямпольская И.С., Бисалиева Р.А., Мамиев О.Б., Мясянкин А.А. // Научный журнал «Фундаментальные исследования». – 2014. – № 10 (8) – С. 1509-1513.

76. Краснопольский В.И. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин / Краснопольский В.И., Серова О.Ф., Туманова В.А., Зароченцева Н.В. и др. //

Научно-практический медицинский журнал «Российский вестник акушера-гинеколога». – 2004. – № 5.

77. Краснопольский В.И. Антенатальная ультразвуковая диагностика диабетической фетопатии и макросомии / Краснопольский В.И., Петрухин В.А., Чечнева М.А., Лысенко С.Н., Ермакова Л.Б. // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – 2014. – № 1. – С. 51-53.

78. Крастелева И.М. Перинатальная гипоксия, ассоциированная с внутриутробными инфекциями: современное состояние проблемы / Крастелева И.М. // Научно-практический медицинский журнал «Охрана материнства и детства». – 2010. – Том 15. – № 1. – С. – 85-90.

79. Куликов А.В. Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии/ Куликов А.В., Шифман Е.М// Клинические рекомендации. Протоколы лечения. Медицина. 2017. С. 66-133.

80. Кузенкова Т.В. Особенности ранних сроков гестации у беременных с сахарным диабетом / Кузенкова Т.В., Горгидзе А.О., Златовратская Т.В. и др. // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2009. – № 6. – С. 162-169.

81. Курмангали Ж.К. Значение автоматизированной антенатальной кардиотокографии для оценки функционального состояния плодов, имеющих задержку развития / Курмангали Ж.К., Укыбасова Т.М., Бапаева Г.Б., Аймагамбетова Г.Н. // Научно-практический медицинский журнал «Журнал акушерства и женских болезней». – 2012. – Том LXI. – № 4. – С. 55-60.

82. Курочка М.П. Патогенез, прогнозирование и доклиническая диагностика преэклампсии / Курочка М.П. // Автореферат на соискание ученой степени доктора мед. наук. Ростов-на-Дону. – 2014. – 48 с.

83. Логутова Л.С. Фетоплацентарная недостаточность и перинатальные осложнения у беременных с железодефицитной анемией / Логутова Л.С., Ахведиани К.Н., Петрухин В.А. и др. // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 19. – С. 1215.

84. Логутова Л.С. Экстрагенитальная патология и беременность / Логутова Л.С. // Москва: Литтерра, 2013. – 533 с.

85. Лукьяненко Ю.Н. Регуляторно-адаптивный статус женщин с сахарным диабетом на 37-38 неделях беременности / Лукьяненко Ю.Н. // Электронный научный журнал КубГАУ. – 2015. – № 113 (09). – С. 445-466.

86. Лянг О. В. Значимость окисленных липопротеинов низкой плотности в прогнозе течения ишемического инсульта./ Лянг О. В., Черничук О. В., Жирова И. А.// Лабораторная служба. -2018.-7(1).-С.25-29

87. Ляпин В.М. Синцитиальные узелки в ворсинах плаценты при преэклампсии / Ляпин В.М., Туманова У.Н., Щеголев А.И. // Электронный научный Журнал «Современные проблемы науки и образования». – 2015. – № 4.

88. Ляпин В.М. Хорионические кисты в плаценте при преэклампсии / Ляпин В.М., Туманова У.Н., Щеголев А.И. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – 8 с.

89. Макаров О.В. Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью / Макаров О.В., Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Копылова Ю.В. // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. – Том 7. - № 3. – С. 13-19.

90. Малюжинская Н.В. Оценочная шкала прогнозирования риска развития детского церебрального паралича у новорожденных / Малюжинская Н.В., Клиточенко Г.В., Тонконоженко Н.Л., Кривоножина П.С. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2014. – № 4 (52). – С. 20-23.

91. Мацынин А.Н. Особенности липидного обмена у беременных / Мацынин А.Н. // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Том 16. – № 2-1 (62). – С. 145-147.

92. Мелкадзе Е.В. Прогнозирование перинатальных исходов у беременных с угрозой прерывания во II триместре гестации / Мелкадзе Е.В. // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата мед. наук. Самара. – 2014. – 19 с.

93. Милованов А.П. Патология системы мать – плацента – плод: Руководство для врачей / Милованов А.П. // М: Медицина. – 1999. – 448 с.

94. Минасян А.М. Активность перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты у беременных с хроническим пиелонефритом в фазе ремиссии, осложненным преэклампсией / Минасян А.М., Хрипунова Г.И., Шляхова И.Ю. // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – № 2 (1). – С. 40-41.

95. Морохотова Л.С, Сидорова АА, Гурьева ВМ, Бурумкулова ФФ. Гипертензивные осложнения у беременных с сахарным диабетом/ Морохотова Л.С, Сидорова АА, Гурьева ВМ, Бурумкулова ФФ // Сборник тезисов. VI Всероссийский конгресс эндокринологов; Москва, 27-31 мая 2012 г. М.; 2012. с. 156

96. Морохотова Л.С. Акушерские и перинатальные осложнения у беременных с сахарным диабетом 2 типа. Автореферат дисс. кандид. мед. наук. М. 2018. С. 24.

97. Мулярчик, О.В. Этиопатогенетические аспекты изменений углеводного обмена при физиологически протекающей беременности и гестационном сахарном диабете / О.В. Мулярчик, З.В. Забаровская, О.В. Тишковская // БГМУ. - Информация. - БмЖ. - 2002. - №2

98. Накоренок А.А. Осложнения беременности и родов при различных типах сахарного диабета/ Накоренок А.А., Л.Н.Ермолина, А.М.Морозова// Материалы V Всероссийского диабетологического конгресса. – М., 2010. – С.456.

99. Никольская И.Г. Тактика ведения беременности при хронической почечной недостаточности: осложнения и исходы / Никольская И.Г., Новикова С.В., Микаелян А.В., Гурьева В.М. и др. // Научно-практический медицинский журнал «Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология». – 2014. – №1 (11).

100. Никольская И.Г. Осложнения и исходы беременности при хронической почечной недостаточности / Никольская И.Г., Прокопенко Е.И., Новикова С.В., Будыкина Т.С. и др. // Научно-практический медицинский журнал «Альманах клинической медицины». – 2015. – №37. – С. 52-69.

101. Никольская И.Г. Беременность при обструктивном пиелонефрите / Никольская И.Г., Базаев В.В., Бычкова Н.В. и др. // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 31. – С. 38-43.

102. Оразмурадов А.А. Современные возможности прогнозирования перинатальной заболеваемости / Оразмурадов А.А., Кибардина Н.В., Князев С.А. и др. // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина. – 2010. – № 5. – С. 13-21.

103. Павлова Н.Г. Неврология плода – возможности и перспективы исследования / Павлова Н.Г., Константинова Н.Н. // Научно-практический медицинский журнал «Журнал акушерства и женских болезней». – 2003. – Том LII. – № 2. – С. 86-94.

104. Павлюкова С.А. Особенности гормонально-метаболического гомеостаза у родильниц с сахарным диабетом /С.А.Павлюкова //Белорусский медицинский журнал. 2006. - Т.3. - № 17. -С.68-69.

105. Пальчик А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. 4-е издание, исправленное и дополненное / Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. // Москва: «МЕДпресс-информ». – 2013. – 288 с.

106. Панкратова О.А. Перинатальные исходы у женщин с сахарным диабетом 1 типа. Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. Сборник научных трудов. Минск. 2011. С. 149-155.

107. Петрухин В.А. Опыт применения мифепристона с целью медикаментозной подготовки шейки матки к родам / Петрухин В.А., Коваленко Т.С., Ахведиани К.Н., Капустина М.В., Магилевская Е.В. // Медицинский журнал. – 2013. – № 8. – С. 44-47.

108. Петрухин В.А. Гестационный сахарный диабет: факторы риска, контроль гликемии и профилактика диабетической фетопатии/ Петрухин В.А., Куликов И.А., Бурумкулова Ф.Ф., Котов Ю.Б. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2007. - Т. 7. - № 3. - С. 47-51.

109. Погорелова Т.Н. МЕТАБОЛИЗМ, ТРАНСПОРТ И СОСТАВ ЛИПИДОВ В ПЛАЦЕНТЕ / Погорелова Т.Н., Линде В.А., Гунько В.О., Крукиер И.И., Селютина С.Н. // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 2-26. – С. 5832-5836;

110. Потин В.В. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины / Потин В.В., Боровик Н.В., Тиселько А.В. // Научно-практический медицинский журнал «Журнал акушерства и женских болезней». – 2006. – Том LV. – № 1. – С. 85-90.

111. Радзинский В.Е. Акушерский риск. Максимум информации – минимум опасности для матери и младенца / Радзинский В.Е., Князев С.А., Костин И.Н. // Москва: Эксмо. – 2009. – 288 с.

112. Радзинский В.Е. Неразвивающаяся беременность. Методические рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины) / Радзинский В.Е. и др. // М.: Редакция журнала Status Praesens. – 2015. – 48 с.

113. Редман К. Предотвратить неверную расшифровку КТГ плода / Редман К., Моулден М. // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2014. – № 6 (23). – С. 83-89.

114. Рогалева Т.Е. Роль иммунных механизмов в патогенезе перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных от матерей с гестозами / Рогалева Т.Е., Белокриницкая Т.Е., Федосеева Т.А., Терешков П.П. // Научно-практический медицинский журнал «Сибирский медицинский журнал». – 2008. – № 1. – С. 40-43.

115. Сабитов Р.Ш. Расстройства обмена железа при беременности / Сабитов Р.Ш., Лукач В.Н., Орлов Ю.П. // Омский научный вестник. – 2013. – № 1 (118). – С. 45-47.

116. Сазонова А.И. Эффективность и безопасность применения препаратов метформина при беременности для лечения гестационного сахарного диабета: современный взгляд на проблему / Сазонова А.И., Есаян Р.М., Колегаева О.И., Гарданова Ж.Р. // Научно-практический медицинский журнал «Сахарный диабет». – 2016. – №19 (2). – С. 164-170.

117. Салов И.А. Зависимость тканевой оксигенации от уровня гемоглобина у беременных и рожениц с анемией / Салов И.А., Лысенко Л.В., Маршалов Д.В., Петренко А.П. // Фундаментальные исследования. – 2014. – №4. – С. 163-166.

118. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием. Методические пособия и клинические протоколы. 3-е издание / Сидельникова В.М. // Москва «МЕДпресс-информ». – 2013г. – 228 с.

119. Серов В.Н. Гестоз – современная лечебная тактика//Русский медицинский журнал. — 2005. — Т.13. — № 1. — С.2-6.

120. Серов В.Н. Профилактика материнской смертности// Русский медицинский журнал. — 2008. — Т.16. — №1. — С. 1-5.

121. Слободина А.В. Факторы риска развития тяжелой преэклампсии. / Слободина А.В., Рудакова Е.Б., Долгих В.Т., Толкач В.П., Толкач А.Б., Нейман Т.П. // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 5. – С. 68-71.

122. Смирнова Е.В. Факторы риска развития преэклампсии разной степени тяжести и исходы беременности / Смирнова Е.В., Панова И.А. // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2016. – № 3 (21). – С. 54-55.

123. Снопков В.Н. Прогноз развития нарушений периода ранней неонатальной адаптации у детей от матерей с табакозависимостью / Снопков В.Н., Иванов В.А., Мишустин В.Н., Кислюк Г.И. // Научные ведомости. – 2013. – № 11 (154). – Выпуск 22/1. – С. 195-198.

124. Солодкова И.В. Дети от матерей с сахарным диабетом. Сахарный диабет у новорожденных. Клинические рекомендации / Солодкова И.В., Мельникова Л.Н., Паршина Н.В., Петренко Ю.В., Федосеева Т.А., Будыкина Т.С., Аксенов А.Н., Троицкая М.В., Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А. // 2016. – 22 с.

125. Суплотова Л.А. Эпидемиологические аспекты сахарного диабета 2 типа с манифестацией заболевания в молодом возрасте / Суплотова Л.А., Бельчикова Л.Н., Рожнова Н.А. // Научно-практический медицинский журнал «Сахарный диабет». – 2012. – № 1. – С. 11-13.

126. Сюндюкова Е.Г. Значение соматической и акушерско-гинекологической патологии в развитии преэклампсии / Сюндюкова Е.Г., Медведев Б.И., Сашенков С.Л. и др. // Вестник ЮУрГУ. – 2013. – Том 13. – № 1. – С. 102-107.

127. Сюндюкова Е.Г. Структура акушерской патологии у беременных с преэклампсией"/ Сюндюкова Е.Г., Медведев Б.И., Сашенков С.Л., Яковлева Ю.А.,

Канайкина А.Ю., Черных С.Л., и Сафроненкова И.А.. // Человек. Спорт. Медицина, vol. 13.- № 1.- 2013-С. 90-95.

128. Таджиева В.Д. Новые подходы к лечению пиелонефрита у беременных с сахарным диабетом / Таджиева В.Д., Трубникова Л.И., Корнилова Т.Ю., Умеджанова Г.К. // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2014. – №4. – С 57-61.

129. Татарова Н.А. Роль условно-патогенной микрофлоры в развитии преждевременных родов и поздних абортов / Татарова Н.А., Петрова С.В., Сохадзе Х.С. // Медицинский вестник Юга России. – 2011. – № 2. – С. 106-108.

130. Тезиков Ю.В. Информативность предикторов больших акушерских синдромов у беременных с эмбриоплацентарной дисфункцией / Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Фролова Н.А. и др. // Аспирантский вестник Поволжья. – 2015. – № 5-6 (I). – С. 48-55.

131. Терехова А.Л. Оптимизация ведения больных с сахарным диабетом 2 типа в общетерапевтическом стационаре / Терехова А.Л. // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата мед. наук. Москва. – 2015. – 34 с.

132. Терехова Н.В. Клинико-морфологические аспекты плацентарной недостаточности при сахарном диабете / Терехова Н.В. // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата мед. наук. Москва. – 1999г. – 24 с.

133. Толмачева М.Р. Ошибки ведения ранних сроков беременности у пациенток с сахарным диабетом на догоспитальном этапе / Толмачева М.Р., Кудлай И.С., Кудинов М.Н. и др. // Электронное периодическое издание «Научный вестник здравоохранения Кубани» - vestnik.kkb2-kuban.ru. – 8 с.

134. Ушакова Г.А. Современные подходы к оценке сердечного ритма плода (обзор литературы) / Ушакова Г.А., Петрич Л.Н. // Мать и дитя в Кузбассе. – 2016. – № 1 (64). – С. 14-21.

135. Фаткуллина И. Б. Структура показаний к операции кесарево сечение при артериальной гипертензии / Фаткуллина И. Б.// Acta Biomedica Scientifica, № 3.- 2010.- С. 156-158.

136. Фадеева Н.И. Экстрагенитальные заболевания у пациенток, досрочно родоразрешенных по поводу преэклампсии и/или задержки роста плода / Фадеева Н.И.,

Бурякова С.И., Белинина А.А. // Казанский медицинский журнал. – 2014. – № 5 (95). – С. 636-641.

137. Федорова М.В. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия / Федорова М.В., Краснопольский В.И., Петрухин В.А. // М.: Медицина, 2001. – 288 с.

138. Цинзерлинг В.А. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений / Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. // Практическое руководство для врачей. – Санкт-Петербург: «Элби СПб», 2002. – С. 353.

139. Чернов Д. Диабет и беременность: обзор западных клинических рекомендаций. 118 с.

140. Чернявская Л.В. Современные представления о течении беременности, осложненной пиелонефритом / Чернявская Л.В., Никольская И.Г., Новикова С.В., Микаелян А.В. // Научно-практический медицинский журнал «Российский вестник акушера-гинеколога». – 2009. – Том 9. – № 5. – С. 30-34.

141. Чулков В.С. Прогностическое значение гипергомоцистеинемии у беременных с хронической артериальной гипертензией / Чулков В.С., Вереина Н.К., Синицын С.П. // Научно-практический медицинский журнал «Артериальная гипертензия». – 2011. – № 4 (17). – С. 379-383.

142. Чухарева Н.А. Беременность и три основные проблемы современных женщин: ожирение, диабет и артериальная гипертензия (в помощь практикующему врачу) / Чухарева Н.А., Рунихина Н.К., Клименченко Н.И. // Consilium medicum. – 2014. – Том 16. – № 6. – С. 5-8.

143. Шехтман М.М. Акушерская нефрология / Шехтман М.М. // М.: Триада-Х, 2000. – 256 с.

144. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных .М., «Триада-Х», 2003, 135С.

145. Шлейсснер Э. Гипертензивные заболевания во время беременности и преэклампсия / Шлейсснер Э. // Вятский медицинский вестник. – 2010. – № 3. – 14 с.

146. Эсмурзиева З.И. Состояние здоровья детей от матерей, больных сахарным диабетом / Эсмурзиева З.И., Кузьменко Л.Г. // Здоровье и образование в XXI веке. – 2014. – № 1 (16). – 8 с.

147. Якимова А.В. Антитромботическая терапия как средство улучшения перинатальных исходов у женщин с плацентарной недостаточностью (обзор литературы) / Якимова А.В., Макаров К.Ю., Соколова Т.М. // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология.- 50/2015.- С. 6-10.

148. Agostinis C. MBL interferes with endovascular trophoblast invasion in pre-eclampsia / Agostinis C., Bossi F., Masat E., Radillo O., Tonon M., De Seta F., Tedesco F., Bulla R. //Clinical & developmental immunology. -2012; 2012:484321.

149. Agostinis C. An alternative role of C1q in cell migration and tissue remodeling: contribution to trophoblast invasion and placental development / Agostinis C., Bulla R., Tripodo C., Gismondi A., Stabile H., Bossi F., Guarnotta C., Garlanda C., De Seta F., Spessotto P., Santoni A., Ghebrehiwet B., Girardi G., Tedesco F. // J Immunol.- 2010; 185:4420–9.

150. Albieri A. A possible role for activated complement component 3 in phagocytic activity exhibited by the mouse trophoblast / Albieri A., Kipnis T., Bevilacqua E. // Am J Reprod Immunol. -1999; 41:343–52

151. Al-Nasiry S. Metabolic syndrome after pregnancies complicated by pre-eclampsia or small for gestational age: a retrospective cohort / Al-Nasiry S., Ghossein-Doha C., Polman S. // BJOG.- 2015;122:1818-23.

152. Amara U. Molecular intercommunication between the complement and coagulation systems / Amara U. // J. Immunol.- 2010; 185:5628–36

153. Arthur M. Maternal serum dyslipidemia occurs early in pregnancy in women with mild but not severe preeclampsia / Arthur M. // American Journal of Obstetrics & Gynecology - Volume 201.- Issue 3.- 293.e1 - 293.e4

154. Baines M.G. Studies of complement levels in normal human pregnancy / Baines M.G., Millar K.G., Mills P. // Obstet Gynecol.- 1974; 43:806–10.

155. Balan A. The effects of pravastatin on the normal human placenta: Lessons from ex-vivo models / Balan A., Szaingurten-Solodkin I., Shani S.S., Feinshtein V., Huleihel M. // PLOS ONE.-February 15, 2017

156. Barbour LA. Changing perspectives in pre-existing diabetes and obesity in pregnancy: maternal and infant short- and long-term outcomes / Barbour LA. // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.- 2014 Aug;21(4):257-63.

157. Baschat A.A. Fetal responses to placental insufficiency: an update / Baschat A.A. // BJOG– 2004 – Vol. 111, № 10,– P. 1031–1041

158. Baumfeld Y. Pre-Conception Dyslipidemia Is Associated with Development of Preeclampsia and Gestational Diabetes Mellitus / Baumfeld Y., Novack L, Wiznitzer A // PLoS One. - 2015;10(11)

159. Belo L. Changes in LDL size & HDL concentration in normal and preeclamptic pregnancies / Belo L., Caslake M., Gaffney D., // Atherosclerosis.- 2002;-162(2):425–432.

160. Belo L. Lipid Levels Including Oxidized LDL in Women with History of Preeclampsia / Belo L., Caslake M., Santos-Silva A., Castro E.M. // Hypertension in pregnancy–Volume 29, 2010 - №1— P. 93-100.

161. Belo L. LDL size, total antioxidant status and oxidised LDL in normal human pregnancy: a longitudinal study. / Belo L., Caslake M., Santos-Silva A., Castro E.M., Pereira-Leite L., Quintanilha A., Rebelo I. //Atherosclerosis 2004;- P. 391–399.

162. Bellamy L. Preeclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis / Bellamy L., Casas J.P., Hingorani A.D., Williams D.J. //BMJ.-2007; -Vol.335.-9747

163. Bodnar L. Severe obesity, gestational weight gain, and adverse birth outcomes / Bodnar L., Siega-Riz A., H. Simhan, K.Himes, B. Abrams. // American Journal Clinical Nutrition. – 2010. – Vol.91. – № 6. – P.1642–1648.

164. Berliner J.A. The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis / Berliner J.A., Heinecke J.A.// FreeRadic Biol Med 1996.- Vol.20.- P.707 -727

165. Boriboonhirunsarn D. Adverse pregnancy outcomes in gestational diabetes mellitus / Boriboonhirunsarn D., Talungjit P., Sunsaneevithayakul P.//Journal Medical Association Thai. – 2006. – Vol.89. – Suppl. 4. – P.23–28.

166. Boyd H.C. Direct evidence for a pritein recognized by a monoclonal antibody against oxidatively-modified LDL in atherosclerotic lesions from a Watanabe heritable

hiperlipidemic rabbit / Boyd H.C., Gown A.M., Wolfbauer G. // American Journal Pathology -1989.-Vol.135.- P.815-825.

167. Bossola M. OxPL/ apoB, lipoprotein(a) and OxLDL biomarkers and cardiovascular disease in chronic hemodialysis patients / Bossola M., Tazza L., Luciani G., Tortorelli A., Tsimikas S. // Journal Nephrology 2011;- 24 (5).- P.581—588.

168. Boyd E.M.Blood lipids in preeclampsia / Boyd E.M., Kingston C.M.// American Journal Obstetric Gynecology.- 1936.-32.-P.937-944.

169. Breetveld N. Cardiovascular disease risk is only elevated in hypertensive, formerly preeclamptic women / Breetveld N., Ghossein-Doha C., Van Kuijk S. // BJOG. -2015.-122.-P.1092-1100.

170. Brown S.H. A Lipidomic Analysis of Placenta in Preeclampsia: Evidence for Lipid Storage / Brown S.H., Eather S.R., Freeman D.J., Meyer B.J., Mitchell T.W. // PLoS ONE.-11(9)-2016.

171. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. /Brownlee M.// Diabetes. -2005.-54.-P.1615–1625.

172. Brisson D. The ‘‘hypertriglyceridemic waist’’ phenotype and glucose intolerance in pregnancy / Brisson D., Perron P., Guay S.P., Gaudet D., Bouchard L. // CMAJ.-182(15).- 2010.- P.722–725.

173. Bryson C. Association between gestational diabetes and pregnancy-induced hypertension / Bryson C. // American Journal Epidemiology – 2003. –Vol. 158. –P. 1148–1153.

174. Bujold E. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis / Bujold E., Roberge S., Lacasse Y. // Obstetric Gynecology.- 2010.-116.-P.402-414.

175. Bulla R. Decidual endothelial cells express surface-bound C1q as a molecular bridge between endovascular trophoblast and decidual endothelium/ Bulla R., Agostinis C., Bossi F., Rizzi L., Debeus A., Tripodo C., Radillo O., De Seta F., Ghebrehiwet B., Tedesco F.// Molecular Immunology. – 2008.- 45.-P.2629–2640

176. Bulla R. The complement system at the embryo implantation site: friend or foe?/ Bulla R., Bossi F., Tedesco F.// Frontiers in immunology.- 2012.- 3.-P.55.

177. Burwick R.M. Urinary excretion of c5b-9 in severe preeclampsia: tipping the balance of complement activation in pregnancy / Burwick R.M., Fichorova R.N., Dawood H.Y., Yamamoto H.S., Feinberg B.B. // Hypertension.- 2013.- 62.-P.1040–1045.

178. Burwick R.M. Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome / Burwick R.M.//Placenta. – 2013.- 34.-P.201–203.

179. Butte N.F. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus / Butte N.F. // American Journal Clinical Nutrition.- 71 (Suppl. 5).- 2000.- P.1256–1261.

180. Buurma A. Preeclampsia is characterized by placental complement dysregulation / Buurma A., Cohen D., Veraar K., Schonkeren D., Claas FH., Bruijn JA., Bloemenkamp KW., Baelde HJ. // Hypertension. -2012.- 60.-P.1332–1337.

181. Carr D.B. Diabetic nephropathy in pregnancy: suboptimal hypertensive control associated with preterm delivery / Carr D.B., Koontz G.L., Gardella C., Holing E.V., Brateng D.A., Brown Z.A., Easterling T.R. //American journal Hypertension.- 2006.- 19(5).- P.513-519.

182. Carroll M.C. Complement and the immune response / Carroll M.C., Fischer M.B. // Current Opinion Immunology.- 1997.- 9.-P.64– 69.

183. Catalano P. Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus / P.Catalano, J.Kirwan, S.Haugel-de Mouzon, J.King //Journal Nutition.- 2003. - Vol.133. - P.1674-1683.

184. Chapitis J. Multiple sedimenting species of properdin in human serum and interaction of purified properdin with the third component of complement / Chapitis J., Lepow I.H. // J. Exp. Med. -1976.- 143.-P.241–257.

185. Chen L. The study on correlation of c-myc expression with vascular smooth muscle cell proliferation in uterine sriral arteries of pregnancy induced hypertension / Chen L., Yao Y., Yang M. // Zhonghua. Fu. Chan. Ke. Za. Zhi. — 2000. — Vol. 35. — № 3. — P. 142—144.

186. Churchill D. Diuretics for preventing pre-eclampsia / Churchill D., Beevers GD., Meher S., Rhodes C. / Cochrane Database Syst Rev.- 2007.- (1):CD004451

187. Clark A. Evidence for non-traditional activation of complement factor C3 during murine liver regeneration / Clark A.//Mol. Immunol. -2008.-45.-P.3125–3132.

188. Coleman R.A. Synthesis and release of fatty acids by human trophoblast cells in cuiture / Coleman R.A., Haynes E.B. // J. Lipid Res.– 987.– Vol. 28.– P. 1335–1341.

189. Cole D.S. Beyond lysis: how complement influences cell fate / Cole D.S., Morgan B.P // Clin. Sci. - 2003. - V.104 (5). - P. 455-466.,

190. Conz P.A. Physiopathology of pre-eclampsia / Conz P.A., Catalano C. //G Ital Nefrol. 2003 Jan-Feb;20(1):15-22.

191. Cortes C. Local release of properdin in the cellular microenvironment: role in pattern recognition and amplification of the alternative pathway of complement/ Cortes C., Ohtola J.A., Saggu G., Ferreira V.P. // Front. Immunol. -2012.- 3.-P.412.

192. Cross JC. The genetics of pre-eclampsia: a feto-placental or maternal problem? / Cross JC. // Clin Genet. -2003. -64(2).-P.96-103.

193. Cundy T. Hypertensive disorders of pregnancy in women with Type 1 and Type 2 diabetes / Cundy T., Slee F., Gamble G., Neale L. //Diabet Med. -2002.-19(6)- P.482-489.

194. Derzsy Z. Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia / Derzsy Z., Prohaszka Z., Rigo J. Jr, Fust G., Molvarec A. // Mol Immunol.-2010.- 47.- P.1500–1506.

195. DeWolf F. The ultrastructure of acute atherosis in hypertensive pregnancy./ DeWolf F., Robertson W.B., Brosens I. //Am J Obstet Gynecol -1975.-123.-P.164-174.

196. Di Cianni G. Maternal triglyceride levels and newborn weight in pregnant women with normal glucose tolerance / Di Cianni G. Miccoli R, L. Volpe. // Diabet. Med.- 22 (1).-2005.-P. 21–25.

197. Di Cianni G. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes / Di Cianni G., Miccoli R., L. Volpe, C. Lencioni, S. // Diabetes Metab. Res. Rev. -19 (4) -2003.-P. 259–270.

198. Dodd J.M. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction / Dodd J.M., McLeod A., Windrim R.C., Kingdom J. // Cochrane Database Syst Rev.- 2010.-(6):CD006780.

199. Ekbom P. Urinary albumin excretion and 24-hour blood pressure as predictors of pre-eclampsia in Type I diabetes / Ekbom P., Damm P., Nøgaard K., Clausen P., Feldt-Rasmussen U., Feldt-Rasmussen B., Nielsen L.H., Molsted-Pedersen L., Mathiesen E.R. //Diabetologia. -2000.-43(7).-P.927-931.

200. Endresen M.J. Increased lipolytic activity and high ratio of free fatty acids to albumin in sera from women with preeclampsia leads to TG accumulation in cultured endothelial cells / Endresen M.J., Lorentzen B., Henriksen T.// Am. J. Obstet. Gynecol.- 167.-1992.-P. 440–447.

201. Falk R.J. Ultrastructural localization of the membrane attack complex of complement in human renal tissues / Falk R.J., Sisson S.P., Dalmasso A.P., Kim Y., Michael A.F.//Kidney Dis. -1987. -9(2).- P.121-128.

202. Falk R.J. Neoantigen of the polymerized ninth component of complement. Characterization of a monoclonal antibody and immunohistochemical localization in renal disease / Falk R.J., Dalmasso A.P., Kim Y., Tsai C.H., Scheinman J.I., Gewurz H. //Clin Invest.- 1983.-72(2).-P.560-73.

203. Flores L. Usefulness of ambulatory blood pressure monitoring in pregnant women with type 1 diabetes / Flores L., Levy I., Aguilera E., Martinez S., Gomis R., Esmatjes E. //Diabetes Care.- 1999.-22(9).-P.1507-1511.

204. Fortpied J. Binding of mannose-binding lectin to fructosamines: a potential link between hyperglycaemia and complement activation in diabetes / Fortpied J., Vertommen D., Van Schaftingen E. // Diabetes Metab Res Rev. - 2010 May.- 26(4).-P.254-260.

205. Galkina E. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis / Galkina E, Ley K. // Annu Rev Immunol. -2009.-27.- P.165-197.

206. Gewurz H. C-reactive protein and the acute phase response / Gewurz H., Mold C., Siegel J., Fiedel B. // Adv. Intern. Med. – 1982.- 27.-P.345–372

207. Ghebrehiwet B. Activation of the classical pathway of complement by Hageman factor fragment / Ghebrehiwet B., Silverberg M., Kaplan A.P. // J. Exp. Med.- 1981.-153.-P.665–676.

208. Ghio A. ADVANCES IN CLINICAL CHEMISTRY TRIGLYCERIDE METABOLISM IN PREGNANCY/ Ghio A., Bertolotto A., Resi V., Volpe L. and Di Cianni G. // Adv. Clinical Chem.-VOL. 55.- 2011.-P.133-153.

209. Ghosh, P. Role of Complement and Complement Regulatory Proteins in the Complications of Diabetes / Ghosh, P., Sahoo, R., Vaidya, A., Chorev, M., & Halperin, J. A. // Endocrine Reviews.- 2015.-36(3).- P.272–288.

210. Global report on diabetes 2016. // World Health Organization.- 2016

211. Goldsby R. Chapter 2: Cells and Organs of the Immune System / Goldsby R., Kindt T.J., Osborne B.A., Kuby J. // Immunology.- 5th Edition- W. H. Freeman and Company, New York.- 2003- P.24-56.

212. Goldberger G. NH2-terminal structure and cleavage of guinea pig pro-C3, the precursor of the third complement component / Goldberger G.// J. Biol. Chem. -1981.- 256.-P.12617–12619.

213. Gonzalez-Gonzalez NL. Factors influencing pregnancy outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus /Gonzalez-Gonzalez NL., Ramirez O., Mozas J., Melchor J., Armas H., Bartha JL. //Acta Obstet Gynecol Scand. -2008.-87(1).-P.43-49.

214. Guseh S.H. Urinary Excretion of C5b-9 is Associated With the Anti-Angiogenic State in Severe Preeclampsia / Guseh S.H., Feinberg B.B., Dawood H.Y., Yamamoto H.S., Fichorova R.N., Burwick R.M. //Am J Reprod Immunol. -2015.-73(5).-P.437-444.

215. Gynak A. Untersuchungen iiber den Komplementgehalt des Schwangerenserums unter physiologischen und pathologischen Verhlltnissen / Gynak A. // 144.-P. 302.-1931.

216. Hanson U. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancies in Sweden / Hanson U., Persson B. //Acta Obstet Gynecol Scand. -1998.-77(6).-P.620-624.

217. Haust MD. Fat-containing uterine smooth muscle cells in "toxemia": Possible relevance to atherosclerosis?/ Haust MD., Heras J.L., Harding P.G. // Science -1977.-195.-P.1353-1354.

218. Herrera E. Disturbances in lipid metabolism in diabetic pregnancy – Are these the cause of the problem? / Herrera E., Ortega-Senovilla H. // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.- 24.- 2010.-P. 515–525.

219. Herrera E. Maternal-fetal transfer of lipid metabolites, in: R.A. Polin, W.W. Fox, S.H. Abman (Eds.) / Herrera E., Lasuncio´n M.A.// Fetal and Neonatal Physiology.-2004.- P. 375–388.

220. Hiilesmaa V. Glycaemic control is associated with pre-eclampsia but not with pregnancy-induced hypertension in women with type I diabetes mellitus / Hiilesmaa V., Suhonen L., Teramo K. // Diabetologia. -2000.-43(12).-P.1534–1539.

221. Hofmeyr G.J. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems / Hofmeyr G.J., Lawrie T.A., Atallah A.N., Duley L., Torloni M.R.// Cochrane Database Syst Rev.- 2014.-(6):CD001059.

222. Holmes C.H. Preferential expression of the complement regulatory protein decay-accelerating factor at the fetomaternal interface during human pregnancy/ Holmes C.H., Simpson K.L., Wainwright S.D., Tate C.G., Houlihan J.M., Sawyer I.H., Rogers I.P., Spring F.A., Anstee D.J., Tanner M.J. // J Immunol. -1990.- 144.-P.3099–3105.

223. Holmes C.H. Complement regulatory proteins at the feto-maternal interface during human placental development: distribution of CD59 by comparison with membrane cofactor protein (CD46) and decay accelerating factor (CD55) / Holmes C.H., Simpson K.L., Okada H., Okada N., Wainwright S.D., Purcell D.F., Houlihan J.M.. // Eur J Immunol. -1992.- 22.-P.1579–1585.

224. Hollingsworth D.R. Pregnancy-associated hypertriglyceridemia in normal and diabetic women. Differences in insulin-dependent, non-insulin-dependent, and gestational diabetes / Hollingsworth D.R.// Diabetes 31.- 1982.-P. 1092–1097.

225. Hostetter MK. Handicaps to host defense. Effects of hyperglycemia on C3 and Candida albicans/ Hostetter MK. // Diabetes -1990.-39.-P.271–275.

226. Hsi B.L. Differential expression of complement regulatory proteins on subpopulations of human trophoblast cells / Hsi B.L., Hunt J.S., Atkinson J.P. // Journal of reproductive immunology.- 1991.-19.-P.209– 223.

227. Huber-Lang M. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway / Huber-Lang M. // Nat. Med. -2006.-12.-P.682–687.

228. Iobst S.T. Binding of sugar ligands to Ca(2+)- dependent animal lectins. I. Analysis of mannose binding by site-directed mutagenesis and NMR/ Iobst S.T., Wormald M.R., Weis W.I., Dwek R.A., Drickamer K. // J. Biol. Chem. -1994.- 269.-P.15505–15511.

229. Iobst S.T. Binding of sugar ligands to Ca(2+)-dependent animal lectins. II. Generation of high-affinity galactose binding by site-directed mutagenesis / Iobst S.T., Drickamer K. // J. Biol. Chem. -1994.-269.-P.15512–15519.

230. Jovanovic L. The diabetes in early pregnancy study: beta-hydroxybutyrate levels in type 1 diabetic pregnancy compared with normal pregnancy, NICHD-Diabetes in Early Pregnancy Study Group [DIEP) / Jovanovic L., Metzger B.E., R.H. Knopp.// National Institute of Child Health and DevelopmentDiabetes Care 21-1998.-P. 1978–1984.

231. Kaaja R. Serum lipoproteins, insulin, and urinary prostanoid metabolites in normal and hypertensive pregnant women / Kaaja R., Tikkanen M.J., Viinikka L., Ylikorkala O. // Obstet. Gynecol. -85.- 1995.- P.353–356.

232. Kakigano A. Drug Repositioning for Preeclampsia Therapeutics by In Vitro Screening: Phosphodiesterase-5 Inhibitor Vardenafil Restores Endothelial Dysfunction via Induction of Placental Growth Factor / Kakigano A.,Tomimatsu T., Mimura K., Kanayama T., Fujita S., Minato K., Kumasawa K, Taniguchi Y., Kanagawa T., Endo M., Ishihara T., Namba T., Mizushima T.// Reprod Sci. -2015.-22(10).-P.1272-80.

233. Kalhan S.C. Protein metabolism in pregnancy / Kalhan S.C. // Am. J. Clin. Nutr. -71 (5).- 2000.- P.1249–1255.

234. Kemper C. Complement nomenclature 2014 / Kemper C., Pangburn M.K., Fishelson Z. // Mol. Immunol.- 2014.- 61.-P.56–58.

235. Kimmerle R. Pregnancies in women with diabetic nephropathy: long-term outcome for mother and child / Kimmerle R., Zass R.P., Cupisti S., Somville T., Bender R., Pawlowski B., Berger M. //Diabetologia. -1995.-38(2).-P.227-235.

236. Klingler M. Analysis of FA contents in individual lipid fractions from human placental tissue / Klingler M., Demmelmair H., Larque E., Koletzko B. //Lipids. -2003.-38(5).-P.561-566.

237. Kitajima M. Maternal serum triglyceride at 24–32 weeks' gestation and newborn weight in nondiabetic women with positive diabetic screens / Kitajima M., Oka S., I. Yasuhi. // Obstet. Gynecol.- 97.- 2001.-P. 776–780.

238. Knopp R.H. Prediction of infant birth weight by GDM screening tests. Importance of plasma triglyceride, / Knopp R.H., Magee M.S., C.E. Walden. //Diabetes Care 15.-1992.- P.1605–1613.

239. Knuist M. Low sodium diet and pregnancy-induced hypertension: a multicentre randomised controlled trial / Knuist M., Bonsel G.J., Zondervan H.A., Treffers P.E. // Br J Obstet Gynaecol.- 1998.-105.-P.430-434.

240. Montelongo A. Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women / Montelongo A., Lasuncion M.A., Pallardo L.F.,. Herrera E. //Diabetes 41.-1992.- P. 1651–1659.

241. Kothari H.V. Cholesterol ester hydrolase in homogenates and lysosomal fractions of human aorta / Kothari H.V., Bonner M.J., Miller B.F. // Biochim Biophys Acta.- 1970.-202(2).-P.325-31.

242. Koukkou E. Serum lipid, lipoprotein and apolipoprotein changes in gestational diabetes mellitus: a cross-sectional and prospective study / Koukkou E., Watts G., Lowy C. // J Clin Pathol.- 1996.- 49.-P.634–637.

243. Lauszus F.F. Ambulatory blood pressure as predictor of preeclampsia in diabetic pregnancies with respect to urinary albumin excretion rate and glycemic regulation / Lauszus F.F., Rasmussen O.W., Lousen T., Klebe T.M., Klebe J.G. //Acta Obstet Gynecol Scand. -2001.0-80(12).-P.1096-1103.

244. Levine R.J. Pre-eclampsia, soluble fms-like tyrosine kinase 1, and the risk of reduced thyroid function: nested case-control and population based study / Levine R.J., Vatten L.J., Horowitz G.L.. // BMJ.-2009.-339.-P.4336.

245. Lisonkova S. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia / Lisonkova S., Sabr Y., Mayer C., Young C., Skoll A., Joseph K.S. // Obstet Gynecol. -2014.-124.-P.771-781.

246. Lokki A.I. Complement activation and regulation in preeclamptic placenta / Lokki A.I., Heikkinen-Eloranta J., Jarva H., Saisto T., Lokki M.L., Laivuori H., Meri S.// Frontiers in immunology.- 2014.- 5.-Article 312.

247. Lorentzen B. Plasma Lipids and Vascular Dysfunction in Preeclampsia / Lorentzen B., Henriksen T. // SEMINARS IN REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY.- Volume 16.- 1998.-P. 33-37.

248. Lorentzen B. Fatty acid pattern of esterified and free fatty acids in sera of women with normal and pre-eclamptic pregnancy / Lorentzen B., Drevon C.A., Endresen M.J., Henriksen T. // BJOG.- 102.-1995.-P. 530–537.

249. Lorentzen B. Fasting serum free fatty acids and triglycerides are increased before 20 weeks of gestation in women who later develop preeclampsia / Lorentzen B.. Endresen M., Clausen T., Henriksen T. //Hypertens. Pregnancy.-13.- 1994.-P.103–109.

250. Lykke J.A. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother / Lykke J.A., Langhoff-Roos J., Sibai B.M., Funai E.F., Triche E.W., Paidas M.J. // Hypertension. -2009.-53.-944-951.

251. Lynch A.M. Complement activation fragment Bb in early pregnancy and spontaneous preterm birth / Lynch A.M., Gibbs R.S., Murphy J.R., Byers T., Neville M.C., Giclas P.C., Salmon J.E., Van Hecke T.M., Holers V.M. // Am J Obstet Gynecol.- 2008.-199:354.e1–8.

252. Lynch A.M. Early elevations of the complement activation fragment C3a and adverse pregnancy outcomes / Lynch A.M., Gibbs R.S., Murphy J.R., Giclas P.C., Salmon J.E., Holers V.M.// Obstet Gynecol.- 2011.- 117.-P.75–83.

253. Marseille-Tremblay C. Impact of maternal circulating cholesterol and gestational diabetes mellitus on lipid metabolism in human term placenta / Marseille-Tremblay C., Ethier-Chiasson M., Forest J.C. et al. // Mol Reprod Dev.- 2008.-75.-P.1054–1062.

254. Martin-Hidalgo A. Lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase activity and mRNA in rat adipose tissue during pregnancy / Martin-Hidalgo A., Holm C., P. Belfrage, et al.// Am. J. Physiol.- 266.- 1994.- P.930–935.

255. Mass K.L. Maternal serum dyslipidemia occurs early in pregnancy in women with mild but not severe preeclampsia / Mass K.L., BakerA.M. et al.// American Journal of Obstetrics & Gynecology.- 2009.-Volume 201.- Issue 3.- P.293– 293.

256. McDonald S.D. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses / McDonald S.D., Malinowski A., Zhou Q., Yusuf S., Devereaux PJ. // Am Heart J.- 2008.-156.-P. 918-930.

257. Metschnikoff E. Sur la lutte des cellule de l'organisme contre l'invasion des microbes / Metschnikoff E. // Ann Inst Pasteur. -1887; -1.-P.321.

258. Millar K.G. C 1 3 and IgG levels in mothers and babies at delivery / Millar K.G., Mills P. // Obstet Gynecol.- 1972.- 39.-P.527–532.

259. Mold C. C-reactive protein reactivity with complement and effects on phagocytosis / Mold C., Du Clos T.W., Nakayama S., Edwards K.M., Gewurz H. // Ann. N. Y. Acad. Sci.- 1982.- 389.-P.251–262.

260. Mold C. Regulation of complement activation by C-reactive protein / Mold C., Gewurz H., Du Clos T.W. // Immunopharmacology.- 1999.-42.-P. 23–30.

261. Mollnes T.E. Complement in inflammatory tissue damage and disease / Mollnes T.E., Song W.C., Lambris J.D. // Trends Immunol. Today. - 2002. - V. 23 (2). -P. 61-66.,

262. Mongraw-Chaffin M.L. Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort / Mongraw-Chaffin M.L., Cirillo P.M., Cohn B.A. // Hypertension. -2010.-56.-P.166-171.

263. Montelongo A. Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women / Montelongo A., Lasuncion M.A., Pallardo L.F., Herrera E. // Diabetes.- 41.- 1992.-P. 1651–1659.

264. Nauta A.J. A regulatory role for complement in innate immunity and autoimmunity / Nauta A.J., Roos A., Daha M.R. // Int. Arch. Allergy Immunol. -2004. - V. 134 (4). - P. 310-323.

265. Nishikori K. The change of membrane complement regulatory protein in chorion of early pregnancy / Nishikori K., Noma J., Hirakawa S., Amano T., Kudo T. // Clinical immunology and immunopathology. -1993.- 69.-P.167–174.

266. Noris M. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. / Noris M., Mescia F., Remuzzi G. // Nat. Rev. Nephrol. – 2012 – 8 – P. 622–633.

267. Ogburn P.L. Lipid metabolism in human placental culture / Ogburn P.L., Rejeshwari M., Turner S.J. // Amer. J. Obstet Genecol.– 1998 – Vol. 172.– P. 648–655

268. Ostergaard JA. Diabetes-induced changes in mannan-binding lectin levels and complement activation in a mouse model of type 1 diabetes. / Ostergaard JA., Bjerre M., Dagnaes-Hansen F., Hansen TK., Thiel S., Flyvbjerg A., Scand J. // Immunol. – 2013 - 77(3) – P. 187-194

269. Ostlund I. Repeated random blood glucose measurements as universal screening test for gestational diabetes mellitus. / Ostlund I., Hanson U. // Asta Obstet Gynecol Scand. – 2004 – Vol.83. – P.46–51.

270. Paul, W. Fundamental Immunology. Lippincott; Williams and Wilkins: 2003.

271. Podack ER. The C5b-9 complex: subunit composition of the classical and alternative pathway-generated complex. / Podack ER., Kolb WP., Muller-Eberhard HJ. // J. Immunol. – 1976 – 116 – P. 1431–1434.

272. Podack ER. Membrane attack complex of complement: generation of high-affinity phospholipid binding sites by fusion of five hydrophilic plasma proteins. / Podack ER., Biesecker G., Müller-Eberhard HJ. //Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 1979 – 76 – P. 897–901.

273. Podack ER. Binding of desoxycholate, phosphatidylcholine vesicles, lipoprotein and of the S-protein to complexes of terminal complement components. / Podack ER., Müller-Eberhard HJ. // J. Immunol. - 1978 – 121 – P. 1025–1030

274. Poston L. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. / Poston L., Briley AL., Seed PT., Kelly FJ., Shennan AH., // Lancet. – 2006 – 367 – P. 1145-1154.

275. Prall RH. Serum complement in eclamptogenic toxemia. / Prall RH., Kantor FS. // Am J Obstet Gynecol. – 1966 – 95 – P. 530–533.

276. Preissner KT. The membrane attack complex of complement: relation of C7 to the metastable membrane binding site of the intermediate complex C5b-7. / Preissner KT., Podack ER., Müller-Eberhard HJ. // J. Immunol. – 1985 – 135 – P. 445–451.

277. Qiu C. Association of gestational diabetes mellitus and low-density lipoprotein (LDL) particle size. / Qiu C., Rudra C., Austin MA., Williams MA. // Physiol Res. – 2007 – 56 – P. 571–578

278. Ray J.G. Brief overview of maternal triglycerides as a risk factor for pre-eclampsia. / Ray J.G, Diamond P., Singh G., Bell C.M., // BJOG. – 2006 - 113 (4) – P. 379–386.

279. Reece EA. Pregnancy performance and outcomes associated with diabetic nephropathy. / Reece EA., Leguizamon G., Homko C. // Am journal Perinatol. - 1998 - 15(7) – P. 413-421

280. Redman CWG. Current topic: Pre-eclampsia and the placenta. / Redman CWG. // Placenta. – 1991 – 12 – P. 301-308

281. Richani K. Normal pregnancy is characterized by systemic activation of the complement system. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine / Richani K., Soto E., Romero R., Espinoza J., Chaiworapongsa T., Nien JK., Edwin S., Kim YM., Hong JS., Mazor M. // The official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. – 2005 – 17 – P. 239–45

282. Ricklin D.. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. / Ricklin D., Hajishengallis G., Yang K., Lambris JD. // Nat. Immunol. – 2010 – 11 – P. 785–797

283. Rittirsch D. Harmful molecular mechanisms in sepsis. / Rittirsch D., Flierl MA., Ward PA. // Nat. Rev. Immunol. – 2008 – 8 – P. 776–787

284. Rizzo M. Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in women with gestational diabetes. / Rizzo M., Berneis K., Altinova AE. et al. // Diabet Med. – 2008 – 25 – P. 1406–1411

285. Roberge S. Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis. / Roberge S., Demers S., Nicolaide K.H., Bureau M., Cote S. Bujold E. // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2016 – 47 – P. 548–553.

286. Rodger MA. Meta-analysis of lowmolecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. / Rodger MA., Carrier M., Le Gal G. et al // Blood. – 2014 – 123 – P. 822-828

287. Rosoklija GB. Local activation of the complement system in endoneurial microvessels of diabetic neuropathy. / Rosoklija GB., Dwork AJ., Younger DS., Karlikaya G., Latov N., Hays A.P. // Acta Neuropathol.- 2000 - 99(1) – P. 55-62

288. Rumbold AR. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. / Rumbold AR., Crowther CA., Haslam RR., Dekker GA., Robinson JS. and ACTS Study Group. // N Engl J Med. – 2006 – 354 – P. 1796-1806.

289. Rus H. The role of the complement system in innate immunity. / Rus H., Cudrici C., Niculescu F. // Immunol. Res. – 2005 – 33 – P. 103–112.

290. Saha S. Crosstalk Between Glycoxidative Modification of Low-Density Lipoprotein, Angiotensin II-Sensitization, and Adrenocortical Aldosterone Release. / Saha S., Bornstein SR., Graessler J., Kopprasch S. // Horm Metab Res. – 2015 - 47(11) – P. 855-860.

291. Saiepour D. Hyperglycemia-induced protein kinase C activation inhibits phagocytosis of C3b- and immunoglobulin g-opsonized yeast particles in normal human neutrophils. / Saiepour D., Sehlin J., Oldenborg PA. // Exp Diabesity Res. – 2003 – 4 – P. 125–132

292. Salmon JE. Mutations in complement regulatory proteins predispose to preeclampsia: a genetic analysis of the PROMISSE cohort. / Salmon JE., Heuser C., Triebwasser M., Liszewski MK., Kavanagh D., Roumenina L., Branch DW., Goodship T., Fremeaux-Bacchi V., Atkinson JP .//PLoS medicine. – 2011 - 8:el 001013

293. Sanchez-Vera I. Changes in plasma lipids and increased low-density lipoprotein susceptibility to oxidation in pregnancies complicated by gestational diabetes: consequences of obesity. / Sanchez-Vera I., Bonet B., Viana M. et al // Metabolism. – 2007 – 56 – P. 1527– 1533.

294. Sasser JM. Emerging drugs for preeclampsia-the endothelium as a target. / Sasser JM., Murphy SR., Granger JP. // Expert Opin Emerg Drugs. – 2015 - 20(4) – P. 527-450

295. Sattar N. Lipoprotein subfraction changes in normal pregnancy: threshold effect of plasma triglyceride on appearance of small, dense low density lipoprotein. / Sattar N., Greer IA., Louden J., Lindsay G., McConnell M., Shepherd J., Packard CJ. // J Clin Endocrinol Metab. – 1997 – 82 –P. 2483–2491.

296. Seely E. Insulin resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension. / Seely E. Solomon C. // J Clin Endocrinol Metab. – 2003. – Vol.88. – P. 2393–2398.

297. Shambaugh G.E., Metzger B.E., J.A. Radosevich, Nutrient metabolism and fetal brain development, in: E. Herrera, R.H. Knopp (Eds.), Shambaugh G.E., Metzger B.E., J.A. Radosevich // Perinatal Biochemistry, CRC Press, Boca Raton. - 1992 - P. 213–231.

298. Sheppard BL. An ultrastructural study of uteroplacental spiral arteries in hypertensive and normotensive pregancy and fetal growth retardation. / Sheppard BL., Bonnar J. // Br J Obstet Gynaecol. – 1981 – 88 –P. 695-705

299. Sibai BM. Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units / Sibai BM., Caritis S., Hauth J., Lindheimer M., VanDorsten JP., MacPherson C., Klebanoff M., Landon M., Miodovnik M., Paul R., Meis P., Dombrowski M., Thurnau G., Roberts J., McNellis D. //Am journal Obstet Gynecol.- 2000 – Feb - 182(2) – P. 364-369

300. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia / Sibai BM. //Obstet Gynecol. -2003 - 102(1) – P. 181-192

301. Sim R.B.. Serine proteases of the complement system / Sim R.B., Laich A. // BiochemSoc. Trans. - 2000 - V. 28 (5). - P. 545-550.

302. Singh J. Role of Complement Component C1q in the Onset of Preeclampsia in Mice / Singh J., Ahmed A. // Hypertension – 2011 – 58 – P. 716-724

303. Soto E. Preeclampsia and pregnancies with small-for-gestational age neonates have different profiles of complement split products. / Soto E., Romero R., Richani K., Espinoza J., Chaiworapongsa T., Nien JK., Edwin SS., Kim YM., Hong JS., Goncalves LF., Yeo L., Mazor M., Hassan SS., Kusanovic JP. // Journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. – 2010 – 23 – P. 646–657.

304. Stewart DJ. Hyperlipidemia and endothelial dysfunction. / Stewart DJ., Monge JC. // Curr Opin Lipidol – 1993 – 4 – P. 319-324

305. Stover C. Dual role of complement in tumour growth and metastasis (Review) / Stover C. // Int. J. Mol. Med. – 2010 – 25 – P. 307–313.

306. Sullivan SD.. Hypertension complicating diabetic pregnancies: pathophysiology, management, and controversies./ Sullivan SD., Umans JG., Ratner R. // J Clin Hypertens (Greenwich). – 2011 - 13(4) – P. 275–84.

307. Takahiro S. Pregnancy outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes mellitus in a retrospective multi-institutional study in Japan / Takahiro S., Sugiyama T., Kurakata M. Saito M, Sugawara J., Yaegashi N., Sagawa N., Sanaka M., Akazawa S., Anazawa S., Waguri M, Sameshima H., Hiramatsu Y., Toyoda N. //. Endocrine Journal. – 2014 - 61 (8)- P. 759-764

308. Tang S. Regulation of complement C3 and C4 synthesis in human peritoneal mesothelial cells by peritoneal dialysis fluid. / Tang S., Leung JC., Chan LY., et al. // Clin Exp Immunol – 2004 – 136 – P. 85–94.

309. Temple RC. Glycaemic control throughout pregnancy and risk of pre-eclampsia in women with type I diabetes / Temple RC., Aldridge V., Stanley K., Murphy HR. //BJOG.-2006 - 113(11) – P. 1329-1332.

310. Temple RC. Glycaemic control throughout pregnancy and risk of pre-eclampsia in women with type I diabetes / Temple RC., Aldridge V., Stanley K., Murphy HR. //BJOG.-2006 - 113(11) – P. 1329-1332.

311. Thoman ML. C3d-K, a kallikrein cleavage fragment of iC3b is a potent inhibitor of cellular proliferation. / Thoman ML., Meuth JL., Morgan EL., Weigle WO., Hugli TE. // J. Immunol. – 1984 – 133 – P. 2629 –2633.

312. Thomson S. Blood complement in acute glomerulonephritis and toxaemia of pregnancy. / Thomson S., Arnott WM., Matthew GD. // Lancet 2 – 1939 –P. 734

313. Toescu V. Oxidative stress and normal pregnancy. / Toescu V., Nuttall SL., Martin U., Kendall MJ., Dunne F. // Clin Endocrinol (Oxf) – 2002- 57 - P. 609– 613.

314. Trapani A Jr. Perinatal and Hemodynamic Evaluation of Sildenafil Citrate for Preeclampsia Treatment: A Randomized Controlled Trial. / Trapani A Jr., Gonçalves LF., Trapani TF., Vieira S., Pires M., Pires MM. // Obstet Gynecol. - 2016 – 128- (2) - P. 253-259.

315. URL: https://www.preeclampsia.org/

316. Van de Geijn FE. Mannose-binding lectin levels during pregnancy: a longitudinal study. / Van de Geijn FE., Roos A., de Man YA., Laman JD., de Groot CJ., Daha MR., Hazes JM., Dolhain RJ. // Hum Reprod. – 2007 - 22 – P. 362–371.

317. Vikse BE. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. / Vikse BE., Irgens LM., Leivestad T., Skjaerven R., Iversen B. // M N Engl J Med. – 2008 – 359 - P. 800-809

318. Villar J. World Health Organisation multicentre randomised trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. / Villar J., Purwar M., Merialdi M., et al. // BJOG. – 2009 – 116.- P.780-788.

319. Volanakis JE. Complement factor D, a novel serine protease / Volanakis JE, Narayana SV. // Protein Sci. -1996 – 5. P. 553–564.

320. Volankis J.E.The human complement system in health and disease / Volankis J.E., Frank M.M. // Mircel Dekker. - Inc, New York, - 1998 – P. 581

321. Walport MJ. Complement. First of two parts. / Walport MJ. // N. Engl. J. Med. - 2001 – 344. P. 1058–1066

322. Walport MJ. Complement. Second of two parts / Walport MJ. // N. Engl. J. Med. - 2001 – 344. P. 1140–1144

323. Wang IK. Association between hypertensive disorders during pregnancy and end-stage renal disease: a population-based study. / Wang IK., Muo CH., Chang YC. // Canadian Medical Association journal – 2013 – 185. P. 207-213

324. Watanabe J. Enhancement of platelet aggregation by low-density lipoproteins from IDDM patients / Watanabe J., Wohltmann H.J., Klem R.L., Colwell J.A., Lopes Virella M.F. / / Diabeles. — 1988. — Vol. 37. — P. 1652—1657.

325. Winkler K. Low density lipoprotein (LDL) subfractions during pregnancy: accumulation of buoyant LDL with advancing gestation. / Winkler K., Wetzka B., Hoffmann MM., Friedrich I., Kinner M., Baumstark MW., Wieland H., Marz W., Zahradnik HP. // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2000. – 85. P. 4543–4550.

326. Wiznitzer A. Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study / Wiznitzer A., Mayer A., Novack V. // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2009. - 201 (5) 482.e1–482.

327. Zhang J, Complement activation and decreased levels of glycosylphosphatidylinositol-anchored complement inhibitors in human and experimental diabetic retinopathy / Zhang J., Gerhardinger C., Lorenzi M. // Diabetes VOL. 51. DECEMBER – 2002. - 51 (12). – P. 3499-3504