

13. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis / T.E. McAlindon, R.R. Bannuru, M.C. Sullivan [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. — 2014. — Vol. 22(3). — P.363—388 (DOI: 10.1016/j.joca.2014.01.003).
14. Цветкова, Е.С. Современная фармакотерапия остеоартроза коленных суставов: особенности симптоматического и болезньюмодифицирующего действия. Сообщение 1. Особенности симптоматического действия современных препаратов при остеоартрозе коленных суставов / Е.С. Цветкова, Н.Г. Иониченок, Л.Н. Денисов // Научно-практическая ревматология. — 2015. — Т. 53(1). — С.63—68.
15. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis / T.E. Towheed, L. Maxwell, T.P. Anastassiades [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2005. — № 2. — P.2946.
16. Metaanalysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip / S. Reichenbach, R. Sterchi, M. Scherer [et al.] // Ann. Intern. Med. — 2007. — № 146(8). — P.580—590 (DOI: 10.7326/0003—4819—146—8—200704170—00009).
7. Dominick KL, Ahern FM, Gold CH, Heller DA. Health-related quality of life and health service use among older adults with osteoarthritis. Arth Rheum. 2004; 51: 326—331.
8. Loeser R, Goldring S, Scanzello C, Goldring M. Osteoarthritis; a Disease of the Joint as an Organ. Arth Rheum. 2012; 64 (6): 1697—1707.
9. Goldring MB, Marcu KB. Cartilage homeostasis in health and rheumatic diseases. Arth Res Ther. 2009; 11: 224.
10. Pulai JI, Chen H, Im HJ. NF- κ B mediates the stimulation of cytokine and chemokine expression by human articular chondrocytes in response to ibronectin fragments. J Immunol. 2005; 174: 5781—5788.
11. Brenn D, Richter F, Schaible H. Sensitization of unmyelinated sensory fibers of the joint nerve to mechanical stimuli by interleukin-6 in the rat: an inflammatory mechanism of joint pain. Arth Rheum. 2007; 56 (1): 351—359.
12. Lila AM. Osteoartroz kolennyh sustavov: lechenie s pozicij dokazatel'noj mediciny [Osteoarthritis of the knee: treatment with evidence-based medicine]. Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti [New St. Petersburg medical statements]. 2006; 1 (35): 38—44.

REFERENCES

1. Nasonova EL. Revmatologija: klinicheskie rekomendacii. [Rheumatology: clinical guidelines]. M: GJeOTAR—Media [GEOTAR Media]. 2010; 752 p.
2. Turovskaja EF, Alekseeva LI, Filatova EG. Sovremennye predstavlenija o patogeneticheskix mehanizmah boli pri osteoartroze. Nauchno—praktich revmatol [Scientific and Practical Revmatol]. 2014; 52 (4): 438—444.
3. Folomeeva OM, Lobareva LS, Ushakova MA. Invalidnost', obuslovlennaja revmaticeskimi zabolevanijami, sredi zhitelej Rossijskoj Federacii [The disability caused by rheumatic diseases among the inhabitants of the Russian Federation]. Nauchno—praktich revmatol [Scientific and Practical revmatol]. 2001; 1: 15—21.
4. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2013; 21 (9): 1145—1153.
5. Lee YC, Nassikas N, Clauw DJ. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. 2011; 13 (2): 211.
6. Ayis S, Dieppe P. The natural history of disability and its determinants in adults with lower limb musculoskeletal pain. J Rheumatol. 2009; 36: 583—591.
13. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2014; 22 (3): 363—388. DOI: 10.1016/j.joca.2014.01.003
14. Cvetkova ES, Ionichenok NG, Denisov LN. Sovremennaja farmakoterapija osteoartroza kolennyh sustavov: osobennosti simptomaticheskogo i bolezni—modificirujushhego dejstvija: Soobshhenie 1; Osobennosti simptomaticheskogo dejstvija sovremennyh preparatov pri osteoartroze kolennyh sustavov [Modern pharmacotherapy of osteoarthritis of the knee: features symptomatic and disease-modifying effect: report 1; Features symptomatic action of modern drugs for osteoarthritis of the knee]. Nauchno—prakticheskaja revmatologija [Scientific and practical rheumatology]. 2015; 53 (1): 63—68.
15. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 18 (2): 2946.
16. Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, et al. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. Ann Intern Med. 2007; 146 (8): 580—590. DOI: 10.7326/0003—4819—146—8—200704170—00009.

© Ж.Е. Пахомова, М.С. Комилова, 2016

УДК 618.36-007.281-039.11-07

DOI: 10.20969/vskm.2016.9(1).51-57

ОЦЕНКА ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКЕ НОРМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ

ПАХОМОВА ЖАННА ЕВГЕНЬЕВНА, докт. мед. наук, профессор, Городской родильный комплекс № 6, Республика Узбекистан, 100047, Ташкент, ул. Шахрисабзская, 83, тел. (+9-98-71)-236-27-62, e-mail: pahomovaje@mail.ru

КОМИЛОВА МАСТУРА САФАРОВНА, старший научный сотрудник-исследователь, Городской родильный комплекс № 6, Республика Узбекистан, 100047, Ташкент, ул. Шахрисабзская, 83, тел. (+9-98-71)-236-27-62, e-mail: pahomovaje@mail.ru

Реферат. Цель исследования — изучить характер эндотелиальной дисфункции в фетоплацентарном комплексе при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты (ПОНРП) у беременных без гипертензивного синдрома. **Материал и методы.** Под наблюдением находилось 67 беременных со сроком гестации 28—41 нед с ПОНРП без гипертензивного синдрома и их новорожденные. 1-ю группу составили 35 первородящих беременных, 2-ю — 32 повторнородящих женщины, 3-ю (контрольную группу) — 20 здоровых беременных с физиологическим течением беременности. В крови у беременных и их новорожденных методом иммуноферментного анализа определяли: ЭТ-1, VEGF, PLGF, IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α . **Результаты и их обсуждение.** У 25 (37,3%) беременных с ПОНРП встречались воспалительные заболевания органов малого таза; хламидии, ВПГ, ЦМВ,

уреаплазма — у 51 (76,1%). Угроза прерывания беременности имела место у 32 (47,8%), рвота беременных — у 16 (23,9%), острые респираторные инфекции — у 39 (58,2%), фетоплацентарная недостаточность — у 31 (46,3%). При обследовании установлено повышение ЭТ-1, VEGF и снижение PLGF в крови у беременных с ПОНРП по сравнению со здоровыми беременными. Оценка прогностической значимости показателей эндотелиальной дисфункции показала (ЭТ-1, VEGF, PLGF) высокую чувствительность, специфичность и точность. Также в крови у беременных отмечено увеличение цитокинов по сравнению с группой контроля: IL-1 β — в 2,7—3,0 раза; IL-6 — в 7,3—8,0 раза; TNF- α — в 2,4—2,6 раза; снижение IL-10 в 1,4—1,5 раза. **Заключение.** Таким образом, фетоплацентарная система является саморегулируемой. При развитии эндотелиальной дисфункции наступают процессы декомпенсации и фетоплацентарная система не может продолжать самообеспечение, тогда возникают различные осложнения: нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока, задержка развития плода, прерывание беременности, ПОНРП. Оценка маркеров эндотелиальной дисфункции при ПОНРП обеспечивает возможность прогнозирования отслойки плаценты на доклиническом этапе, что дает возможность своевременно начать лечебно-профилактические мероприятия.

Ключевые слова: маркеры эндотелиальной дисфункции, цитокины, отслойка плаценты.

Для ссылки: Пахомова, Ж.Е. Оценка дисфункции эндотелия фетоплацентарного комплекса при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты / Ж.Е. Пахомова, М.С. Комилова // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 1. — С. 51—57.

EVALUATION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION OF THE FETOPLACENTAL COMPLEX IN PREMATURE ABRUPTION OF NORMALLY POSITIONED PLACENTA

PAKHOMOVA ZHANNA E., D. Med. Sci., professor, City maternity facility № 6, Republic of Uzbekistan, 100047, Tashkent, Shahrisabki str., 83, tel. (+9-98-71)-236-27-62, e-mail: pahomovaje@mail.ru

KOMILOVA MASTURA S., senior research worker, City maternity facility № 6, Republic of Uzbekistan, 100047, Tashkent, Shahrisabki str., 83, tel. (+9-98-71)-236-27-62, e-mail: pahomovaje@mail.ru

Abstract. Aim — to study a character of endothelial dysfunction in the fetoplacental complex in premature abruption of normally positioned placenta (PANPP) in pregnant women without hypertensive syndrome. **Material and methods.** We followed-up 67 pregnant women with a term of gestation of 28—41 weeks with PANPP and without a hypertensive syndrome and their newborns. Group 1 comprised 35 primipara Group 2—32 multipara women and Group 3 (a control group) included 20 healthy pregnant women with a physiological course of pregnancy. ELIZA method was used to test the blood of pregnant women and their newborns for ET-1, VEGF, PLGF, IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α . **Results and discussion.** Pregnant women with PANPP had inflammatory diseases of the small pelvis organs, viz. chlamydias, HSV, CMV in 25 (37,3%), ureaplasma — in 51 (76,1%). Abortion threat took place in 32 (47,8%), vomiting of pregnant — in 16 (23,9%), acute respiratory infections — in 39 (58,2%), fetoplacental insufficiency — in 31 (46,3%). On examination a rise in ET-1, VEGF and a decrease in PLGF was noted in the blood of pregnant women with PANPP in comparison with healthy pregnant women suggesting on an endothelium lesion in the uterus and placenta vascular walls, possibly, promoting a manifestation of PANPP clinic. Evaluation of prognostic value of endothelial dysfunction showed (ET-1, VEGF, PLGF) high sensitivity, specificity and accuracy. It was also found that the blood of pregnant women had increased cytokines in comparison with the control group: IL-1 β was 2,7—3,0 times higher; IL-6 — 7,3—8,0 times higher; TNF- α — 2,4—2,6 times higher and there was a 1,4—1,5 fold fall in IL-10. **Conclusion.** Thus, the fetoplacental system is self-regulated. In development of endothelial dysfunction processes of decompensation occur and fetoplacental system cannot continue its self-provision and then various complications happen, such as a disorder the uterine placental-fetal blood flow, delay in fetal development, abortion and PANPP. Evaluation of markers of endothelial dysfunction in PANPP will provide a possibility of prognosis of placental detachment at the preclinical stage and that will enable the obstetrician to begin treatment-and-prophylactic actions in due time.

Key words: endothelial dysfunction markers, cytokines, placental detachment.

For reference: Pakhomova ZHE, Komilova MS. Evaluation of endothelial dysfunction of the fetoplacental complex in premature abruption of normally positioned placenta. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (1): 51—57.

Введение. Одна из основных функций эндотелия состоит в сбалансированном выделении регуляторных субстанций, определяющих целостную работу системы кровообращения. Среди них есть факторы, контролирующие сокращение и расслабление мышц сосудистой стенки, рост клеток, регулирующих воспаление, участвующих в свертывании и фибринолизе. Существует два варианта физиологической секреторной активности эндотелия — базальная, или постоянная (синтез оксида азота — NO, простаглицлина), и стимулированная секреция, т.е. выделение биологически активных веществ на стимуляцию или повреждении эндотелия (фактор Виллебранда, активатор тканевого

плазминогена — t-PA и др.). К другому варианту секреторной активности эндотелия относится выделение биологически активных веществ, почти не синтезируемых в физиологических условиях и резко увеличивающихся при повреждении эндотелия (эндотелин-1, E-селектин и др.) [1, 12, 13].

Известно, что работа эндотелия представляется как баланс противоположно действующих начал: усиление-ослабление сосудистого тонуса; агрегация-деагрегация клеток крови; увеличение-уменьшение числа сосудистых клеток. Результат функции эндотелия определяется концентрацией синтезируемых веществ, между которыми существуют строгая зависимость и закономерность.

При нарушении функции и структуры эндотелия резко меняется спектр выделяемых им биологически активных веществ. Эндотелий начинает секретировать агреганты, коагулянты, вазоконстрикторы. При неблагоприятных условиях (гипоксия, многоплодная беременность, нарушения обмена веществ и др.) эндотелий становится инициатором (или модулятором) многих патологических процессов в организме [1, 2, 12, 13].

Эндотелиальная дисфункция при патологических состояниях беременности (преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность, внутриутробное инфицирование) характеризуется изменением уровня продукции эндотелиальных факторов в фетоплацентарном комплексе по сравнению с физиологически протекающей беременностью [3, 4, 5, 14]. Основными признаками развития эндотелиальной дисфункции являются нарушение эндотелинзависимой вазодилатации (снижение простаглицина, оксида азота, брадикинина); повышение чувствительности сосудов к вазоактивным веществам; снижение тромборезистентных свойств сосудов (нарушение синтеза тромбомодулина, тканевого активатора плазминогена, гиперкоагуляция); активация факторов воспаления (супероксидные радикалы, провоспалительные цитокины); дисрегуляция факторов роста (фактор роста плаценты, сосудисто-эндотелиальный фактор роста), повышение сосудистой проницаемости [15, 16, 17].

Установлено повышение антиангиогенных факторов роста (sflt-1, эндоглин) при хронической артериальной гипертензии. У беременных с хронической артериальной гипертензией и осложненным течением беременности (преждевременные роды, отслойка плаценты, синдром задержки развития роста плода) имеет место повышение коэффициента sflt-1/PLGF (соотношение растворимой fms-подобной тирозинкиназы к плацентарному фактору роста) [3, 6]. Причем установленные изменения факторов роста эндотелия при тяжелой преэклампсии сохраняются и после родоразрешения — на 1—2-е сут после родов [7]. Имеются предположения, что дисфункция эндотелия у матери при преэклампсии вызвана дисбалансом уровней сосудистых факторов роста. Изменения концентрации sflt-1, сосудисто-эндотелиального (VEGF) и плацентарного (PLGF) факторов роста в плазме или сыворотке крови могут быть обнаружены до развития симптомов преэклампсии [4, 18]. Низкий уровень плацентарного фактора роста в сыворотке крови у беременных с многоплодием является прогностически неблагоприятным признаком для развития преждевременных родов, плацентарной недостаточности, преэклампсии [8].

В литературе имеются рекомендации [7, 9] для диагностики развития возможных гестационных осложнений с учетом эндотелиальной дисфункции. Так, И.В. Савельева и соавт. [9] рекомендуют определять уровень PLGF у беременных еще в I триместре с целью прогноза преэклампсии и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты: чем ниже уровень PLGF в I триместре, тем раньше необходимо начинать комплекс мероприятий, направленных на профилактику этих осложнений.

Изучение эндотелина-1 при гестационном сахарном диабете показало его высокий уровень на фоне этого заболевания. Этот уровень зависит от степени компенсации диабета и имеет наибольшее значение у пациентов на инсулинотерапии. Также этим во многом объясняется высокая частота преэклампсии, гипоксии плода и другие осложнения во время беременности [19].

Ряд исследователей полагают, что плацента является пусковым механизмом для возникновения повреждения эндотелиальных клеток. Ишемизированная плацента продуцирует различные факторы, которые способны вызвать повреждение эндотелиальных клеток и привести к дисбалансу сосудистых факторов роста, что способствует дальнейшему прогрессивному нарастанию плацентарной недостаточности [3, 4].

В последние годы многочисленные исследования ученых все чаще указывают на значимость системного воспалительного ответа в развитии таких осложнений беременности, как привычная потеря беременности, преждевременные роды, синдром плацентарной недостаточности, задержка внутриутробного роста плода, внутриутробная инфекция, преэклампсия. Факторами, реализующими системную воспалительную реакцию (СВР), являются провоспалительные цитокины, продукты оксидативного стресса, липиды, нейтрофилы и тромбоциты. Развитие воспалительного каскада приводит к нарушению процессов плацентации и последующим осложнениям беременности. Рост концентрации таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли α (TNF- α), интерферон γ (IFN- γ), ассоциируется с преждевременными родами, преэклампсией. Снижение уровня противовоспалительных цитокинов интерлейкина 4 (IL-4) и интерлейкина 10 (IL-10) — со спонтанными абортами в I триместре беременности [10, 17].

Таким образом, для нормального развития и функционирования плаценты важно равновесие между различными механизмами ангиогенеза, а также баланс между процессами ангиогенеза и апоптоза, который поддерживается соотношением проангиогенных и антиангиогенных факторов, секретлируемых как самими эндотелиальными клетками, так и клетками микроокружения. Изменение баланса цитокинов и сосудистых факторов роста в микроокружении эндотелиальных клеток лежит в основе патологических нарушений плацентации и гестации на различных сроках беременности и преждевременных родов [11, 20].

Цель исследования — изучить характер эндотелиальной дисфункции в фетоплацентарном комплексе при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты у беременных без гипертензивного синдрома.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 67 беременных со сроком гестации 28—41 нед с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП) без гипертензивного синдрома и их новорожденные. Из них 1-ю группу составили 35 первородящих беременных, 2-ю группу — 32 повторнородящих женщины,

3-ю (контрольную группу) — 20 здоровых беременных с физиологическим течением беременности и с аналогичным сроком гестации.

Критериями исключения из исследования были: гипертензивный синдром, тяжелые соматические заболевания, многоплодная беременность, предлежание плаценты, аномалии матки, миома матки.

В сыворотке крови у беременных и в пуповинной крови у их новорожденных методом иммуноферментного анализа определяли эндотелин-1 (ЭТ-1), сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF), плацентарный фактор роста (PLGF), уровень цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-10, фактор некроза опухоли α (TNF- α) на иммуноферментном анализаторе (Shanghai Kehua Laboratory System Co. Ltd; KHBst-360) с использованием набора тест-систем (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью пакета универсальных программ Excel и Statistica v.6 с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов.

Результаты и их обсуждение. Возраст 48 (71,6%) беременных с ПОНРП был от 21 до 30 лет. Существенных возрастных отличий у первородящих и повторнородящих беременных с ПОНРП не установлено. Среди беременных с ПОНРП домохозяйек было 37 (55,2%) и рабочих 17 (25,4%). У 42 (62,7%) беременных было среднее и у 21 (31,3%) высшее образование.

Беременность была доношенной у 46 (68,7%) и недоношенной у 21 (31,3%). Причем у повторнородящих недоношенная беременность была в 1,5 раза чаще, чем у первородящих. Беременных с ПОНРП с легкой степенью тяжести было 3 (4,5%), со средней степенью тяжести — 56 (83,6%), с тяжелой степенью — 8 (11,9%).

Следует отметить, что 1-е место среди соматических заболеваний у беременных с ПОНРП занимала ЖДА — 29 (43,3%), 2-е — заболевания щитовидной железы — 23 (34,3%), 3-е — варикозная болезнь — 14 (20,9%), 4-е — хронический тонзиллит — 8 (11,9%) и хронический пиелонефрит — 8 (11,9%), 5-е — вирусный гепатит — 7 (10,4%). Различные оперативные вмешательства в анамнезе были у 4 (6,0%) беременных. Анализ соматических заболеваний среди беременных в 1-й группе показал, что ЖДА была ниже, чем во 2-й группе беременных, в 1,2 раза, заболевания щитовидной железы — в 1,6 раза, варикозная болезнь — 1,3 раза.

Обращает на себя внимание, что среди беременных с ПОНРП воспалительные заболевания органов малого таза были у 25 (37,3%) человек. Причем носители инфекции, передаваемой половым путем [хламидии, вирус простого герпеса (ВПГ); цитомегаловирус (ЦМВ); уреаплазма], составляли 51 (76,1%). Следует сказать, что у первородящих женщин вышеуказанные инфекции встречались в 2 раза чаще, чем у повторнородящих. Также следует обратить внимание, что искусственные аборты имели место у 12 (17,9%) женщин. Анализ акушерского анамнеза показал следующее: самопроизвольные выкидыши

были у 4 (6,0%), неразвивающаяся беременность — у 3 (4,5%) женщин.

Течение беременности на фоне угрозы прерывания беременности I и II половины протекало у 32 (47,8%). Причем в 1-й группе первородящих беременных угроза I половины беременности встречалась у 18 (51,4%), тогда как во 2-й группе — у 11 (34,4%) беременных. Угроза II половины беременности чаще встречалась во 2-й группе у 14 (43,8%) женщин по сравнению с беременными 1-й группы — 12 (34,3%). Токсикоз I половины был у 16 (23,9%) женщин. Причем у первородящих рвота беременных встречалась в 1,5 раза чаще, чем у повторнородящих.

Также у 39 (58,2%) беременных отслойке плаценты предшествовали острые респираторные инфекции (ОРИ), бронхопневмония, которые одинаково встречались в обеих группах. Фетоплацентарная недостаточность (ФПН) до развития клиники ПОНРП была у 31 (46,3%). Причем в обеих группах ее частота была почти одинаковой: 45,7 и 46,9% соответственно. Поперечное положение имело место у 2 (3,0%), тазовое предлежание — у 2 (3,0%), многоплодная беременность была у 2 (3,0%).

Клиника ПОНРП возникала без родовой деятельности у 34 (50,7%), у 12 (17,9%) — в латентную фазу и у 20 (29,9%) — в процессе родов. Кроме того, у 1 (1,5%) беременной ПОНРП была спровоцирована индукцией родов окситоцином.

При определении показателей эндотелиальной дисфункции обнаружено, что у первобеременных и повторнобеременных с ПОНРП установлено достоверное увеличение ЭТ-1 до (1,21 \pm 0,69) fmol/ml и (1,16 \pm 0,65) fmol/ml по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$, $p < 0,05$ соответственно).

Достоверных отличий содержания ЭТ-1 в 1-й и 2-й группах не установлено. Установлено достоверное увеличение VEGF до (14,2 \pm 0,73) пг/мл ($p < 0,001$) и снижение PLGF до (182,8 \pm 8,24) пг/мл ($p < 0,001$) в крови у первобеременных женщин по сравнению с контрольной группой. У повторнобеременных также VEGF был достоверно повышен до (13,8 \pm 0,63) пг/мл ($p < 0,001$), а PLGF достоверно снижен до (204,5 \pm 11,9) пг/мл ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. Достоверные различия показателей факторов роста у беременных в 1-й и 2-й группах не обнаружены.

В пуповинной крови уровень ЭТ-1 был достоверно повышен только в группе первобеременных женщин до (1,10 \pm 0,06) fmol/ml ($p < 0,01$).

Тогда как VEGF был повышен у новорожденных в обеих группах до (12,6 \pm 0,71) пг/мл ($p < 0,001$) и до (11,7 \pm 0,50) пг/мл ($p < 0,001$) соответственно, а PLGF был у новорожденных обеих групп снижен до (173,6 \pm 9,34) пг/мл ($p < 0,001$) и до (192,3 \pm 8,92) пг/мл ($p < 0,001$) (табл. 1).

Таким образом, ПОНРП активизирует функцию эндотелия, сосудистые и плацентарные факторы роста. Повышение ЭТ-1, VEGF и снижение PLGF в крови у беременных с ПОНРП по сравнению со здоровыми беременными свидетельствует о поражении эндотелия в стенках сосудов матки и плаценты, вероятно, способствующего манифестации клиники ПОНРП. Оценка прогностической значи-

Показатели эндотелиальной дисфункции у беременных с ПОНРП и у новорожденных

Показатель	1-я группа (n=35)		2-я группа (n=32)		3-я группа (n=20)	
	Беременная	Пуповина	Беременная	Пуповина	Беременная	Пуповина
ЭТ-1, fmol/ml	1,21±0,69***	1,10±0,06**	1,16±0,065*	1,07±0,047	0,952±0,05	0,895±0,04
VEGF, пг/мл	14,2±0,73***	12,6±0,71***	13,8±0,63***	11,7±0,50***	9,6±0,47	8,72±0,38
PLGF, пг/мл	182,8±8,24***	173,6±9,34***	204,5±11,9***	192,3±8,92***	345,6±18,2	318,9±13,7

Примечание: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ — различия по отношению к контрольной группе.

Содержание цитокинов в крови у беременных с ПОНРП и у их новорожденных

Цитокины (пг/мл)	1-я группа (n=35)		2-я группа (n=32)		3-я группа (n=20)	
	Беременная	Пуповина	Беременная	Пуповина	Беременная	Пуповина
TNF- α	69,7±4,12**	84,5±5,17**	63,2±4,11**	76,8±4,66**	26,7±2,57	28,9±2,76
IL-1 β	80,4±4,57**	68,6±4,36**	73,2±4,93**	64,1±3,79**	27,1±2,33	23,4±1,75
IL-6	58,2±3,37**	49,6±3,30**	53,1±3,93**	41,8±2,74**	7,3±0,52	3,5±0,34
IL-10	6,3±0,40**	13,9±0,88**	7,1±0,45*	12,7±0,78**	9,8±0,89	5,6±0,45

Примечание: * $p<0,01$; ** $p<0,001$ — различия по отношению к контрольной группе.

мости показателей эндотелиальной дисфункции установила, что чувствительность ЭТ-1 составила 92,6%, VEGF — 94,3%, PLGF — 93,6%; специфичность — 88,0, 85,4, 88,9%, точность — 88,9, 87,6, 87,6% (соответственно).

Как видно из табл. 2, все провоспалительные цитокины у беременных с ПОНРП в обеих группах достоверно повышены по сравнению с группой контроля.

Наибольшего повышения достиг уровень IL-1 β по сравнению с группой контроля. Так, IL-1 β увеличен в 1-й группе до (80,4±4,57) пг/мл, во 2-й — до (73,2±4,93) пг/мл ($p<0,001$; $p<0,001$) по сравнению с 3-й группой — (27,1±2,33) пг/мл. Содержание IL-6 составило в 1-й группе (58,2±3,37) пг/мл и во 2-й группе — (53,1±3,93) пг/мл ($p<0,001$; $p<0,001$) по сравнению с контрольной группой. Количество TNF- α было повышено в обеих группах до (69,7±4,12) пг/мл ($p<0,001$) и до (63,2±4,11) пг/мл ($p<0,001$) соответственно по сравнению с контрольной группой.

Тогда как противовоспалительный IL-10 несколько снизился в обеих группах у беременных с ПОНРП по сравнению с контрольной группой — (6,3±0,40) пг/мл и (7,1±0,45) пг/мл ($p<0,001$; $p<0,01$) соответственно. Сравнительная оценка этих показателей в группах первородящих и повторнородящих существенных изменений не обнаружила.

В пуповинной крови содержание IL-1 β повысилось до (68,6±4,36) пг/мл ($p<0,001$) в 1-й группе и до (64,1±3,79) пг/мл ($p<0,001$) — во 2-й группе. Содержание TNF- α увеличилось до (84,5±5,17) пг/мл ($p<0,001$) и до (76,8±4,66) пг/мл ($p<0,001$) в группах соответственно. Уровень IL-6 повысился до (49,6±3,30) пг/мл ($p<0,001$) и до (41,8±2,74) пг/мл ($p<0,001$) соответственно в группах. Содержание IL-10 было увеличено до (13,9±0,88) пг/мл ($p<0,001$) в 1-й группе и до (12,7±0,78) пг/мл ($p<0,001$) — во 2-й группе.

Таким образом, ПОНРП существенно инициирует изменения уровня цитокинов в крови у матери и

ее новорожденного. Так, в крови у беременных отмечено увеличение провоспалительных цитокинов по сравнению с группой контроля: IL-1 β — в 2,7—3 раза; IL-6 — в 7,3—8 раз; TNF- α — в 2,4—2,6 раза и снижение противовоспалительного цитокина IL-10 в 1,4—1,5 раза. Однонаправленность изменений изученных показателей свидетельствует о едином функционировании фетоплацентарного комплекса, что обеспечивает компенсаторные возможности этой системы, для обеспечения жизнеспособности и нормального развития внутриутробного плода. Таким образом, фетоплацентарная система является саморегулируемой. При развитии эндотелиальной дисфункции наступают процессы декомпенсации, и фетоплацентарная система не может продолжать самообеспечение, наступают различные осложнения: нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока, задержка развития плода, прерывание беременности, ПОНРП. Правильность оценки тяжести отслойки плаценты и выбор адекватной тактики ведения беременных с ПОНРП и факторами ее риска во многом зависят от наличия лабораторных маркеров клиники отслойки, что может служить основой для начала лечебных и профилактических мероприятий.

Выводы:

1. Факторами риска развития ПОНРП являются инфекция, передаваемая половым путем (хламидии, ВПГ, ЦМВ, уреаплазма), воспалительные заболевания половых органов, острые респираторные инфекции во время беременности, токсикоз I половины беременности (рвота беременных), угроза прерывания беременности, фетоплацентарная недостаточность.

2. Преждевременная отслойка плаценты развивается на фоне выраженной эндотелиальной дисфункции в фетоплацентарном комплексе, что сопровождается повышением в крови у беременных эндотелина 1 в 1,3 раза, сосудисто-эндотелиального фактора роста — в 1,5 раза и снижением плацентарного фактора роста в 1,9 раза.

3. Реакция системного воспалительного ответа характеризуется повышением уровня TNF- α в 2,6 раза, IL-1 β — в 3 раза, IL-6 — в 8 раз и снижением IL-10 в 1,5 раза.

4. Маркерами эндотелиальной дисфункции при ПОНРП можно считать содержание в крови у беременной ЭТ-1 [(1,16 \pm 0,65) fmol/ml и выше]; VEGF [(13,8 \pm 0,63) пг/мл и выше]; IL-6 [(53,1 \pm 3,37) пг/мл и выше]; PLGF [(204,5 \pm 11,9) пг/мл и ниже].

5. Оценка маркеров эндотелиальной дисфункции при ПОНРП обеспечит возможность прогнозирования отслойки плаценты на доклиническом этапе и своевременного начала лечебно-профилактических мероприятий.

Прозрачность исследования. Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы плана НИР «Охрана материнства и детства» № 01.1500213. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оксидативный стресс в генезе акушерских осложнений / Л.В. Ванько, В.Ф. Сафронова, Н.К. Матвеева, Г.Л. Сухих. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 264 с.
2. Прогнозирование плацентарной недостаточности при многоплодной беременности на основании определения фактора роста плаценты / С.В. Баринов, Е.В. Рогова, Т.В. Кадцына, И.В. Шамина // Акушерство и гинекология. — 2015. — № 7. — С.43—47.
3. Волкова, Е.В. Роль сосудистых факторов роста в патогенезе плацентарной недостаточности / Е.В. Волкова, Ю.В. Копылова // Акушерство, гинекология, репродукция — 2013. — № 2. — С.29—33.
4. Липатов, И.С. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2011. — Т. 7, № 1. — С.52—59.
5. Роль маркеров эндотелиальной дисфункции в диагностике отслойки хориона / И.А. Невзорова, А.Т. Егорова, А.Б. Салмина, Н.В. Жирова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2014. — Т. 13, № 6. — С.49—53.
6. Макаров, О.В. Перспективы диагностики и прогнозирования преэклампсии / О.В. Макаров, Е.Н. Волкова, Л.С. Джохадзе // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2012. — № 1. — С.35—42.
7. Оценка эффективности терапии преэклампсии в зависимости от тяжести гестационной дисфункции эндотелия / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина, А.Л. Унанян [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2013. — № 3. — С.4—8.
8. Значение фактора роста плаценты в генезе осложнений при многоплодной беременности / Е.В. Рогова, С.В. Баринов, Т.И. Долгих, И.В. Савельева // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2012. — № 6. — С.7—9.

9. Савельева, И.В. Роль фактора роста в прогнозе развития тяжелых гестационных осложнений у беременных с метаболическим синдромом / И.В. Савельева, С.В. Баринов, Е.В. Рогова // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2012. — № 1. — С.16—19.
10. Ломова, Н.А. Синдром системного воспалительного ответа и беременность (обзор литературы) / Н.А. Ломова, Н.В. Орджоникидзе, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 1. — С.23—27.
11. Сухих, Е.Т. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложненной беременности / Е.Т. Сухих, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 1. — С.128—136.
12. Oxidative stress and the induction of cyclooxygenase enzymes and apoptosis in the murine placenta / C. Burdon, C. Mann, T. Cindrova-Davies [et al.] // Placenta. — 2007. — Vol. 28, № 7. — P.724—733.
13. Nitric oxide synthesis in placenta is increased in intrauterine growth restriction and fetal hypoxia / A. Tikvica, Ju.M. Kusan, I. Pintaric [et al.] // Coll. Antropol. — 2008. — Vol. 32, № 2. — P.565—570.
14. Wang, A. Preeclampsia: role of angiogenic factors in its pathogenesis / A. Wang // Physiology (Bethesda). — 2009. — Vol. 124. — P.147—158.
15. Forbes, K. Maternal growth factor regulation of human placental development and fetal growth / K. Forbes, M. Westwood // J. Endocrinol. — 2010. — Vol. 207, № 1. — P.1—16.
16. Lamarca, B. The role of immune activation in contributing to vascular dysfunction and the pathophysiology of hypertension during preeclampsia / B. Lamarca // J. Minerva Ginecol. — 2010. — Vol. 62, № 2. — P.105—120.
17. Cytokine production by peripheral blood mononuclear cells of women with a history of preterm birth / M.R. Peltier, D.S. Faux, S.D. Hamblin [et al.] // J. Reprod. Immunol. — 2010. — Vol. 84, № 1. — P.111—116.
18. Lamarca, B. Endothelial dysfunction. An important mediator in the pathophysiology of hypertension during pre-eclampsia / B. Lamarca // J. Minerva Ginecol. — 2012. — Vol. 64, № 4. — P.309—320.
19. George, E.M. Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia / E.M. George, J.P. Granger // Am. J. Hypertens. — 2011. — Vol. 24, № 9. — P.964—969.
20. Ekman-Ordeberg, G. Preterm Cervical Ripening in humans / G. Ekman-Ordeberg, A. Dubicke // Facts Views Vis Obgyn. — 2012. — Vol. 4, № 4. — P.245—253.

REFERENCES

1. Van'ko LV, Safronova BF, Matveeva NK, Suhih GL. Oksidativnyj stress v geneze akusherskih oslozhnenij [An oxidative stress in genesis of obstetric complications]. M: GEHOTAR-Media. 2010; 264 p.
2. Barinov SV, Rogova EV, Kadcyna TV, SHamina IV. Prognozirovanie placentarnoj nedostatochnosti pri mnogoplodnoj beremennosti na osnovanii opredeleniya faktora rosta placenty [Forecasting of placental insufficiency at polycarpous pregnancy on the basis of definition of a factor of growth of a placenta]. Akush I gin [Obstet and Gynecol]. 2015; 7: 43—47.
3. Volkova EV, Kopylova YUV. Rol' sosudistyh faktorovrosta v patogeneze placentarnoj nedostatochnosti [Rol of vascular factors of growth in pathogenesis of placental insufficiency]. Akusherstvo Ginekologiya Reprodukcija [Obstet Gynecol Reprod J]. 2013; 2: 29—33.
4. Lipatov IS, Tezikov YUV. Prognozirovaniei diagnostika placentarnoj nedostatochnosti na osnove markerov ehndotelia'noj disfunkcii, decidualizacii, apoptoza i kletочноj proliferacii [Forecasting and diagnostics

- of placental insufficiency on the basis of markers of endothelial dysfunction, a desidualization, apoptosis and cellular proliferation]. *Saratovskij nauchno-med Zhurn [Saratov Journal of Medical Scientific]*. 2011; 7 (1): 52–59.
5. Nevzorova IA, Egorova AT, Salmina AB, Zhirova NV. Rol' markerov ehndotelial'noj disfunkcii v diagnostike otslojki horiona [Rol of markers of endothelial dysfunction in diagnostics of an otsojka of a horion]. *Vopr ginek, akush i perinat [Gynecol, Obstet and Perinatol]*. 2014; 6 (13): 49–53.
 6. Makarov OV, Volkova EN, Dzhohadze LS. Perspektivy diagnostiki i prognozirovaniya preehklampsii [Prospects of diagnostics and forecasting of a preeklampsiya]. *Ross vestn akush-gin [Russian Bulletin of Obstetric-gynaecologist]*. 2012; 1: 35–42.
 7. Sidorova IS, Nikitina NA, Unanyan AL, Rzaeva AA, Kinyakin VV. Ocenka effektivnosti terapii preehklampsii v zavisimosti ot tyazhesti gestacionnoj disfunkcii ehndoteliya [Otsenka of efficiency of therapy of a preeklampsiya depending on weight of gestational dysfunction an endoteliya]. *Ross vestn akush-gin [Russian Bulletin of Obstetric-gynaecologist]*. 2013; 3: 4–8.
 8. Rogova EV, Barinov SV, Dolgih TI, Savel'eva IV. Znachenie faktora rosta placenty v geneze oslozhnenij pri mnogoplodnoj beremennosti [Znachenie of a factor of growth of a placenta in genesis of complications at polycarpous pregnancy]. *Ross vestn akush-gin [Russian Bulletin of Obstetric-gynaecologist]*. 2012; 6: 7–9.
 9. Savel'eva IV, Barinov SV, Rogova EV. Rol' faktorarosta v prognoze razvitiya tyazhelyh gestacionnyh oslozhnenij u beremennyh s metabolicheskim sindromom [Rol of growth factor in the forecast of development heavy gestational complications at pregnant women with a metabolic syndrome]. *Ross vestn akush-gin [Russian Bulletin of Obstetric-gynaecologist]*. 2012; 1: 16–19.
 10. Lomova NA, Ordzhonikidze NV, Van'ko LV. Sindrom sistemnogo vospalitel'nogo otveta I beremennost' (obzorliteratury) [Sindr of the system inflammatory answer and pregnancy (review of literature)]. *Akush i gin [Obstet and Gynecol]*. 2012; 1: 23–27.
 11. Suhil ET, Van'ko LV. Immunnye faktory v ehtiologii i patogenezе oslozhnennoj beremennosti [Immune factors in an etiology and pathogenesis of the complicated pregnancy]. *Akush i gin [Obstet and Gynecol]*. – 2012; 1: 128–136.
 12. Burdon C., Mann C., Cindrova–Davies T. et al. Oxidative stress and the induction of cyclooxygenase enzymes and apoptosis in the murine placenta. *Placenta*. 2007; 28 (7): 724–733.
 13. Tikvica A, Kusan Jukic M, Pintaric I et al. Nitric oxide synthesis in placenta is increased in intrauterine growth restriction and fetal hypoxia. *Coll Antropol*. 2008; 32(2): 565–570.
 14. Wang A. Preeclampsia: role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda)*. 2009; 124: 147–158.
 15. Forbes K, Westwood M. Maternal growth factor regulation of human placental development and fetal growth. *J Endocrinol*. 2010; 207 (1): 1–16.
 16. Lamarca B. The role of immune activation in contributing to vascular dysfunction and the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. *J Minerva Ginecol*. 2010; 62 (2): 105–120.
 17. Peltier MR, Faux DS, Hamblin SD et al. Cytokine production by peripheral blood mononuclear cells of women with a history of preterm birth. *J Reprod Immunol*. 2010; 84 (1): 111–116.
 18. Lamarca B. Endothelial dysfunction. An important mediator in the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. *J Minerva Ginecol*. 2012; 64 (4): 309–320.
 19. George EM, Granger JP. Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia. *Am J Hypertens*. 2011; 24 (9): 964–969.
 20. Ekman-Ordeberg G, Dubicke A. Preterm Cervical Ripening in humans. *Facts Views Vis Obgyn*. 2012; 4 (4): 245–253.

© Л.Б. Постникова, И.А. Доровской, В.А. Костров, И.В. Долбин, А.Л. Гудим, 2016

УДК 612.2:613.84

DOI: 10.20969/vskm.2016.9(1).57-63

ФИЗИЧЕСКАЯ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ И ПОКАЗАТЕЛИ КАРДИОПУЛЬМОНАЛЬНОГО НАГРУЗОЧНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ У ЗДОРОВЫХ КУРЯЩИХ И НЕКУРЯЩИХ МОЛОДЫХ МУЖЧИН

ПОСТНИКОВА ЛАРИСА БОРИСОВНА, докт. мед. наук, доцент, главный внештатный специалист-пульмонолог МЗ Нижегородской области, руководитель Городского пульмонологического консультативного центра ГБУЗ НО «Городская больница № 28», Россия, 603035, Нижний Новгород, ул. Чаадаева, 7, e-mail: plbreath@mail.ru
ДОРОВСКОЙ ИВАН АЛЕКСАНДРОВИЧ, врач-терапевт ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», Россия, 603000, Нижний Новгород, ул. Чернышевского, 22, e-mail: fiatlux2008@rambler.ru
КОСТРОВ ВЛАДИМИР АЛЕКСАНДРОВИЧ, канд. мед. наук, доцент, консультант, врач-пульмонолог ГБУЗ НО «Городская больница № 28», Россия, 603035, Нижний Новгород, ул. Чаадаева, 7
ДОЛБИН ИГОРЬ ВАЛЕНТИНОВИЧ, докт. мед. наук, доцент, консультант, врач-кардиолог ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», Россия, 603000, Нижний Новгород, ул. Чернышевского, 22
ГУДИМ АНДРЕЙ ЛЕОНИДОВИЧ, врач-терапевт ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», Россия, 603000, Нижний Новгород, ул. Чернышевского, 22

Реферат. Цель исследования — изучить уровень физической активности и показатели кардиопульмонального нагрузочного тестирования (КПНТ) у здоровых курящих и некурящих молодых мужчин. **Материал и методы.** У 130 некурящих и 29 курящих здоровых молодых мужчин провели оценку физической активности и показатели КПНТ с помощью диагностического комплекса Quark CPET фирмы «COSMED» (Италия), используя модифицированный протокол Viscс. **Результаты и их обсуждение.** Сравнительный анализ физической подготовки курящих и некурящих молодых мужчин установил статистически значимое снижение физической выносливости 68,97% курящих молодых мужчин. За упражнение «бег на 1000 метров» они имели оценку «удовлетворительно», среди некурящих мужчин только 22,31% имели такую же оценку. Оценка «отлично» в 4 раза чаще встречалась у