

На правах рукописи

ИВАНЕЦ Татьяна Юрьевна

**ЛАБОРАТОРНЫЙ МОНИТОРИНГ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**

14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва - 2018

Работа выполнена в ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант: **Сухих Геннадий Тихонович**
Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Официальные оппоненты: **Козлов Антон Владимирович**
Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ России

Будыкина Татьяна Сергеевна
Доктор медицинских наук, руководитель клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ МО МОНИИАГ

Кащеева Татьяна Константиновна
Доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории пренатальной диагностики наследственных и врождённых заболеваний ФГБНУ "НИИ АГиР им. Д.О. Отта"

Ведущая организация: ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « 26 » апреля 2018 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: <http://cardioweb.ru/>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Сергиенко Игорь Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Бесплодие долгое время оставалось проблемой, которую в лучшем случае можно было констатировать, но почти невозможно решить. Отсутствие эффективных способов лечения приводило к тому, что не более трех бесплодных пар из десяти, имеющих репродуктивные нарушения, могли рассчитывать на появление собственного ребенка. Лишь внедрение в клиническую практику методов вспомогательной репродукции, основанных на оплодотворении *in vitro* («вне организма»), позволило сделать вывод о принципиальном решении проблемы бесплодия. Первая беременность после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона в полость матки (ЭКО и ПЭ) у человека была получена в 1976 году, а первое рождение ребенка «из пробирки» произошло в 1978 (Stephoe P.C., Edwards R.G., 1976; Steptoe P.C., Edwards R.G., 1978). С тех пор во всем мире зарегистрировано более четырех миллионов беременностей, полученных с помощью данного метода. Классический метод ЭКО, или ЭКО и ПЭ, стал основой для развития целого ряда подходов, которые в настоящее время объединены общим термином «вспомогательные репродуктивные технологии» (ВРТ). Современные ВРТ насчитывают более 10 методов, и их количество продолжает увеличиваться. Поскольку во всех случаях речь идет не об одноэтапном лечении бесплодия, а о последовательности этапов, основанных на применении широкого спектра методов, принято говорить не о методе, а о программе ЭКО и ПЭ (Кулаков В.И., Леонов Б.В., 2000).

Особенности течения беременности у пациенток программы ЭКО и ПЭ обусловлены, с одной стороны, факторами бесплодия, а с другой – массивной гормонотерапией, применяемой в протоколах стимуляции суперовуляции и при поддержке на ранних сроках гестации (Кулаков В.И., Леонов Б.В., 2000; Hornstein M., 2009). В результате все начальные процессы адаптации материнского организма и формирование фетоплацентарной системы происходят на фоне нефизиологических концентраций эстрогенов и прогестерона. В современной литературе имеются указания на то, что течение

беременности, наступившей после использования ВРТ, сопровождается повышенной частотой различных осложнений (Jackson R.A. et al., 2004; Jackson R.A. et al., 2006).

Лабораторная медицина является фундаментальным компонентом диагностики в области акушерства и перинатологии. Различные лабораторные тесты используются для постановки диагноза, скрининга, мониторинга течения беременности и состояния плода (Gronowski A.M., 2004). Физиологические и метаболические изменения во время беременности возникают как следствие гормональной перестройки и отражаются на результатах многих биохимических, гормональных, гематологических и гемостазиологических лабораторных тестов. Оценка этих результатов требует использования адекватных референсных интервалов – в противном случае существует вероятность того, что окажутся пропущенными значимые изменения или же значения определяемых показателей будут неправильно интерпретированы как проявление патологического процесса (James D. et al., 2011).

Результаты проведения программ ВРТ в значительной степени зависят не только от качества предшествующего обследования супружеской пары и коррекции выявленных нарушений, препятствующих наступлению беременности, но и тесным образом связаны с ведением гестационного процесса (Кулаков В.И., Леонов Б.В., 2000; Щедрина Р.Н., 2012).

Представляется, что подробный анализ различий лабораторных показателей при спонтанной и ЭКО-беременности в случае неосложненного течения гестационного процесса позволит вплотную подойти к проблемам повышения эффективности программы ЭКО и ПЭ, а также разработать адекватный алгоритм лабораторного мониторинга беременности, полученной в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий.

Степень разработанности темы исследования. В настоящее время не существует однозначного представления о референсных значениях лабораторных маркеров у беременных женщин в динамике гестационного процесса. Как правило, референсные интервалы для многих лабораторных

показателей приводятся для здоровых мужчин или здоровых небеременных женщин. Однако во время беременности претерпевают изменения многие биологические маркеры, и интерпретация результатов лабораторного обследования должна проводиться с осторожностью (Ramsay M., 2011; Liu J. et al., 2012). В публикациях различных авторов приводятся данные гематологических (Milman N. et al., 2007; Lurie S. et al., 2008), гемостазиологических (Liu J. et al., 2012; Cui C. et al. 2017), гормональных и биохимических исследований (Larsson A. et al., 2008) с расчетом специфических референсных интервалов у беременных, но все исследования имеют свои ограничения, кроме того приходится учитывать, что внедрение новых лабораторных методов, их разнообразие, а также происходящая в последнее время переоценка «нормальных значений» требуют периодического пересмотра референсных интервалов для лабораторных показателей при беременности (Grasbeck R., 2004). Кроме того, согласно рекомендациям Международной Ассоциации клинической химии (IFSS) и Института клинических лабораторных стандартов (CLSI, США) каждая лаборатория должна определить собственные валидированные референсные интервалы исследуемых параметров, используя конкретные методы и лабораторное оборудование (Solberg H.E., 2004).

Другой аспект проблемы референсных значений для беременных связан с широким развитием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и увеличением процента беременностей, полученных в результате проведения программы ЭКО и ПЭ. Показано, что гормональная регуляция и течение беременности, наступившей в результате использования ВРТ, имеют ряд особенностей в сравнении со спонтанной беременностью (Кулаков В.И., Леонов Б.В., 2000; Grigorescu V. et al., 2014).

Частота венозных тромбозов в процессе реализации программы ЭКО и ПЭ по разным оценкам составляет 0,08-0,11% всех циклов лечения (Chan W.S., 2006). Величина этого риска аналогична величине риска венозного тромбоза во время физиологической беременности и представляет собой по меньшей мере

10-кратное увеличение базового риска венозных тромбоэмболических событий у женщин репродуктивного возраста (Lindquist P., 1999). В сочетании с растущим использованием ВРТ частота этих осложнений, вероятно, тоже может возрастать.

Отмечается повышенный интерес к результатам пренатального скрининга у пациенток программ ВРТ. Получены противоречивые данные о зависимости уровня биохимических маркеров скрининга первого триместра от способа получения беременности (Gjerris A.C. et al., 2009; Sahraravand M. et al., 2016), а также о частоте хромосомных аномалий плода при использовании ВРТ по сравнению с самопроизвольной беременностью (Bettio D., 2008; Pandey S. et al., 2012). По мере накопления дополнительной информации о сывороточных маркерах широко обсуждается вопрос о внесении поправок в расчеты риска хромосомной патологии в случае ЭКО-беременности для снижения количества ложноположительных результатов (Engels M.A.J. et al., 2013).

Показано, что в случае индуцированной беременности имеет место дисбаланс ангиогенных и антиангиогенных факторов (Lee M.S. et al., 2015). Эти изменения были отмечены даже в случае отсутствия признаков плацентарной дисфункции, в том числе преэклампсии и синдрома задержки развития плода, что свидетельствует о необходимости более тщательного наблюдения за течением беременности, полученной в результате реализации программы ВРТ.

Таким образом, исследования в области вспомогательных репродуктивных технологий ведутся достаточно интенсивно, но остается ряд дискуссионных вопросов, препятствующих формулировке современного представления о клинико-лабораторных особенностях течения беременности, наступившей в результате реализации программы ЭКО и ПЭ.

Все сказанное выше определяет актуальность темы диссертационного исследования.

Цель исследования: Разработать референсные интервалы и оптимизировать алгоритм клинико-лабораторного мониторинга гестационного процесса на основании сравнительного анализа результатов гормональных,

биохимических, гематологических и гемостазиологических лабораторных исследований при спонтанной беременности и беременности, наступившей в результате реализации программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Задачи исследования:

1. Получить референсные интервалы для биохимических, гематологических и гемостазиологических лабораторных показателей в зависимости от срока физиологической неосложненной беременности.
2. Провести сравнительный анализ гормональных показателей и биохимических маркеров пренатального скрининга в динамике физиологической и ЭКО-беременности.
3. Провести сравнительный анализ гематологических и гемостазиологических показателей в динамике физиологической беременности и беременности, наступившей в результате реализации программы ЭКО и ПЭ.
4. Провести сравнительный анализ биохимических показателей в динамике физиологической и ЭКО-беременности.
5. Оценить диагностическую значимость определения ангиогенных маркеров преэклампсии и сформировать их референсные интервалы в динамике беременности (самопроизвольной и после ЭКО и ПЭ), а также выявить зависимость уровня данных маркеров от степени тяжести преэклампсии.
6. Оценить необходимость коррекции референсных интервалов для лабораторных показателей при мониторинге ЭКО-беременности и алгоритма лабораторного обследования при спонтанной неосложненной беременности и беременности, полученной в результате применения ВРТ.

Научная новизна. Впервые в РФ были разработаны референсные интервалы для рутинных биохимических, гематологических и гемостазиологических лабораторных показателей, используемых в настоящее время в рамках стандартов лабораторного обследования женщин с неосложненной физиологической беременностью, и обоснована необходимость

использования полученных референсных интервалов у данной группы пациенток с целью корректной интерпретации результатов.

Впервые проведена комплексная сравнительная оценка данных клинико-лабораторного обследования при неосложненной индуцированной и физиологической беременности. Показано, что значимые различия отдельных лабораторных показателей отмечаются только на протяжении первого триместра на фоне достоверно более высоких концентраций половых гормонов у пациенток программы ЭКО и ПЭ.

Показана необходимость коррекции референсных интервалов в первом триместре ЭКО-беременности для таких показателей, как общее количество лейкоцитов, количества тромбоцитов, уровня фибриногена, фактора Виллебранда, D-димера, АЛТ, АСТ, ЛДГ, креатинина, а также 17-гидроксипрогестерона во втором триместре.

Выявлены особенности динамики уровня биохимических маркеров, определяемых в рамках проведения пренатального скрининга, в случае беременности, наступившей в результате применения ВРТ.

Определена роль ангиогенных и антиангиогенных биохимических маркеров (плацентарного фактора роста, растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и их соотношения) в прогнозировании развития и диагностике преэклампсии, в том числе и при беременности после ЭКО и ПЭ.

Практическая значимость. На основании проведенного исследования, для физиологической неосложненной беременности и для беременности, наступившей в результате реализации ВРТ, были разработаны референсные интервалы для 17 биохимических, 16 гематологических, 8 гемостазиологических показателей и маркеров пренатального скрининга.

Оптимизирован алгоритм лабораторного мониторинга как при спонтанной, так и при ЭКО-беременности.

Получены референсные диапазоны для ангиогенных и антиангиогенных маркеров преэклампсии и оценена их диагностическая значимость при умеренном и тяжелом течении заболевания.

Результаты настоящего исследования включены в национальные руководства «Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство; в 2 т.», под ред. В.В. Долгова, В.В. Меньшикова, 2012 г. в качестве отдельной главы «Лабораторный мониторинг при беременности», и «Акушерство: национальное руководство» под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, 2015г., в качестве отдельной главы «Лабораторные методы диагностики в акушерстве».

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Применение в рамках лабораторного обследования здоровых беременных женщин референсных интервалов, разработанных для общей популяции, снижает диагностическую значимость получаемых результатов исследования. Выраженность изменений лабораторных показателей, обусловленных физиологической перестройкой в организме беременной женщины, усиливается по мере увеличения гестационного срока, что следует учитывать при интерпретации результатов.

2. Беременность, наступившая в результате реализации программы ЭКО и ПЭ, имеет ряд особенностей гормонального фона и, как следствие, некоторых гематологических, гемостазиологических и биохимических лабораторных показателей по сравнению со спонтанной беременностью. Основные различия, связанные с гормональным дисбалансом, отмечаются в первом триместре и, при отсутствии исходной экстрагенитальной патологии, исчезают к началу второго триместра беременности.

3. Однонаправленная динамика уровня биохимических маркеров пренатального скрининга в I и II триместрах физиологической и индуцированной беременности позволяет использовать эти показатели для пренатальной диагностики врожденной патологии плода при беременности, наступившей в результате использования ВРТ. Сниженные значения PAPP-A и плацентарного фактора роста в I триместре беременности после ВРТ диктуют необходимость коррекции медиан этих показателей при расчете рисков у

пациенток программы ЭКО и ПЭ, что позволит уменьшить число ложноположительных результатов скрининга.

4. Динамика уровня плацентарного фактора роста и растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 в сыворотке крови при беременности, наступившей в результате использования ВРТ, не отличается от таковой при спонтанной беременности. Преэклампсия характеризуется снижением уровня PlGF и повышением уровня sFlt-1. Соотношение sFlt-1/PlGF является более значимым маркером преэклампсии, чем их раздельное определение, при этом степень увеличения соотношения прямо пропорциональна тяжести заболевания.

Возможные области применения и формы внедрения. Клиническая лабораторная диагностика, акушерство и гинекология, гематология, гемостазиология, терапия. Экономический эффект от внедрения будет определяться снижением частоты развития акушерских осложнений, сокращением затрат на лабораторное обследование беременных и терапию, а также сокращением длительности пребывания в стационаре.

Методология и методы исследования. Для достижения цели исследования, реализации поставленных задач и обоснования основных положений были использованы анализ тематической литературы, современные методы клинической лабораторной диагностики и методы статистической обработки данных. Работа выполнена в дизайне проспективного и ретроспективного исследования с использованием лабораторных, аналитических и статистических методов исследования.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Достоверность полученных результатов исследований определяется достаточным (репрезентативным) объемом выборок обследованных пациентов и качеством исследований, проведенных современными методами клинической лабораторной диагностики; кроме того, достоверность результатов подтверждена методами статистической обработки данных, адекватных поставленным задачам.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на XXII Международном конгрессе «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2009), Всероссийской конференции «Охрана репродуктивного здоровья – будущее России» (Белгород, 2010), V Всероссийском конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2013), 15th World Congress on human reproduction (Венеция, Италия, 2013), V Конгрессе с международным участием «Ранние строки беременности: от предгравидарной подготовки к здоровой гестации. Проблемы ВРТ» (Москва, 2015), IX Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2015), VIII Региональном научном форуме «Мать и Дитя» (Сочи, 2015), II Российском конгрессе лабораторной медицины (Москва, 2016), Юбилейном XX Форуме «Национальные дни лабораторной медицины России — 2016» (Москва, 2016), 24th European Congress Board and College of Obstetrics and Gynaecology (Турин, Италия, 2016), Республиканской конференции «Патология системы гемостаза: современные возможности диагностики, коррекции и мониторинга» (Уфа, 2017), XXII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Теория и практика клинической лабораторной диагностики» (Москва, 2017).

Результаты проведенной работы используются в практической деятельности ФБГУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. По теме диссертации опубликовано 26 работ, в том числе 19 статей - в рецензируемых научных журналах, определенных перечнем ВАК.

Личное участие автора. Автор принимал непосредственное участие в выборе направления исследования, разработке дизайна, определении цели и задач исследования, подборе и подготовке образцов биоматериала, проведении большей части лабораторных исследований. Автором выполнен статистический анализ, интерпретация и обобщение полученных данных.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 242 страницах машинописного текста, иллюстрирована 46 таблицами и 71 рисунком. Состоит из введения, основной части, включающей обзор

литературы, описание материалов и методов исследования, 5 глав результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 34 отечественных и 302 зарубежных источника.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

1.1. Общая клиническая характеристика пациенток и распределение их по группам

Исследование было выполнено на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России в период с 2010 по 2017 гг. Лабораторные исследования были проведены в клинко-диагностической лаборатории Центра.

С целью получения референсных интервалов для гормональных, биохимических, гематологических и гемостазиологических лабораторных показателей в зависимости от срока самопроизвольной неосложненной беременности в качестве популяционного контроля использовали результаты лабораторного обследования 634 здоровых беременных женщин (средний возраст составил $29,9 \pm 4,7$ лет), наблюдавшихся в Центре. Контрольную группу составили 174 здоровых небеременных женщины активного репродуктивного возраста с регулярным менструальным циклом.

В основную группу вошли 178 пациенток, которые были успешно пролечены по программе ЭКО и ПЭ по поводу трубно-перитонеального фактора бесплодия. Средний возраст в данной группе составил $34,0 \pm 4,1$ года. Длительность бесплодия составила от двух до шести лет. Противопоказаний к наступлению беременности и родам выявлено не было. Все циклы ЭКО и ПЭ проводились по стандартным протоколам с агонистами или антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона. В исследование были включены только пациентки, у которых беременность наступила в результате переноса

эмбрионов в цикле стимуляции (в нативном цикле) и при отсутствии осложнений стимуляции суперовуляции. Беременности, наступившие в результате крио-переноса эмбрионов, не включались в данное исследование. Все женщины родили здоровых доношенных детей с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов на сроке 37-40 недель. Ранний послеродовый период у всех пациенток протекал без осложнений. Группу сравнения составили 70 небеременных женщин с длительным бесплодием, обследованных перед вступлением в программу ВРТ.

Критерии включения в исследование: возраст беременных от 20 до 40 лет; одноплодная беременность; благополучное течение и исход беременности, отсутствие осложнений в раннем послеродовом периоде.

Критерии исключения: многоплодная беременность; наличие в анамнезе тяжелой экстрагенитальной патологии, кровотечений или тромботических осложнений, артериальной гипертензии, протеинурии, преэклампсии; острые инфекционные и воспалительные заболевания в течении данной беременности.

Для решения поставленных в диссертационной работе 1, 3 и 4-й задач были сформированы подгруппы в зависимости от гестационного срока. У каждой пациентки в течение беременности были получены от 1 до 3 образцов венозной крови (табл. 1 и 2).

Таблица 1

Количество образцов, полученных в контрольной группе и в группе здоровых беременных женщин при проведении гематологических, коагулологических и биохимических исследований в течение беременности

Группа (подгруппа)	Гематологические исследования	Коагулологические исследования	Биохимические исследования
Здоровые небеременные женщины (контроль, n=174)	174	125	132
Здоровые беременные женщины (n=634):			
Всего образцов	1140	828	894
Подгруппа I (4-8 недель)	168	138	126
Подгруппа II (9-13 недель)	123	139	125
Подгруппа III (14-20 недель)	179	129	172
Подгруппа IV (21-27 недель)	205	140	136
Подгруппа V (28-34 недели)	288	145	203
Подгруппа VI (35-40 недель)	177	137	132

Таблица 2

Количество образцов, полученных в группе сравнения и у пациенток с беременностью после ЭКО и ПЭ при проведении гематологических, коагулологических и биохимических исследований

Группа (подгруппа)	Гематологические исследования	Коагулологические исследования	Биохимические исследования
Небеременные женщины с бесплодием (группа сравнения, n=70)	52	70	49
Пациентки с беременностью после ЭКО и ПЭ (n=178):			
Всего образцов	307	293	276
Подгруппа I (4-8 недель)	58	68	42
Подгруппа II (9-13 недель)	51	73	58
Подгруппа III (14-20 недель)	47	31	44
Подгруппа IV (21-27 недель)	58	36	56
Подгруппа V (28-34 недели)	44	44	40
Подгруппа VI (35-40 недель)	49	41	36

Для решения задачи 2 обследуемые пациентки в процессе пренатального скрининга I и II триместра были разделены на три и четыре подгруппы, соответственно, в зависимости от срока проведения скрининга (табл. 3 и 4).

Таблица 3

Распределение пациенток на подгруппы в зависимости от срока проведения биохимического скрининга I триместра спонтанной и ЭКО - беременности

Обследованная группа	Срок беременности (недели)		
	11	12	13
Спонтанная беременность (n=634)	163	349	122
Беременность после ЭКО и ПЭ (n=178)	62	82	34

Таблица 4

Распределение пациенток на подгруппы в зависимости от срока проведения биохимического скрининга II триместра спонтанной и ЭКО - беременности

Обследованная группа	Срок беременности (недели)			
	17	18	19	20
Спонтанная беременность (n=349)	85	91	79	94
Беременность после ЭКО и ПЭ (n=127)	22	49	35	21

Для решения задачи 5 были исследованы образцы венозной крови, полученные у 544 беременных. Из них в группу для формирования

референсных интервалов ангиогенных маркеров преэклампсии были отобраны 374 беременные женщины с неосложненной спонтанной беременностью.

Для уточнения диагностической значимости плацентарного фактора роста, растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и значения их соотношения при различной степени тяжести преэклампсии было обследовано 148 пациенток со спонтанной беременностью, осложнившейся преэклампсией различной степени тяжести (с умеренной – 56 пациенток, с тяжелой – 92) и развившейся с 20 по 40 неделю гестации. Диагноз «преэклампсия» был установлен на основании общепринятых критериев – гипертензия (давление $\geq 140/90$) и протеинурия (содержание белка в суточной моче $> 0,3$ г). Степень тяжести преэклампсии оценивали на основании объективных показателей и клинического состояния пациентки. В группу пациенток с умеренной преэклампсией вошли беременные с артериальным давлением 140-160/90 и протеинурией более 0,3 г, но менее 2 г/сут. В группу с тяжелой преэклампсией – беременные с артериальным давлением 160/110 и выше и протеинурией более 2 г/сут.

Для сравнительного анализа маркеров преэклампсии при физиологической беременности (n=374) и беременности после применения ВРТ в данной части исследования было обследовано 22 пациентки с неосложненной беременностью после ЭКО и ПЭ на сроке 20-38 недель гестации.

1.2. Материалы исследования

Материалом для исследования служили образцы венозной крови. Взятие крови осуществляли утром, натощак из периферической вены с помощью закрытых систем для взятия венозной крови «S-Monovette®» (SARSTEDT, Германия) с активатором свертывания либо с антикоагулянтами (K_3 ЭДТА, цитрат натрия 3,2%) в зависимости от вида анализа. Для проведения исследований использовались как свежие образцы цельной венозной крови, сыворотки и плазмы, так и аликвоты образцов сыворотки или плазмы, полученные в соответствии с правилами пробоподготовки и хранившиеся до анализа при температуре -20°C .

1.3. Лабораторные методы исследования

Определение хорионического гонадотропина человека (ХГч), эстрадиола (E_2), прогестерона (P), α -фетопротеина (АФП), плацентарного фактора роста (PIGF), растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) в сыворотке крови выполняли электрохемилюминесцентным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе «Cobas e411» (Roche Diagnostics GmbH, Германия). Уровень неконъюгированного (свободного) эстриола (E_3) определяли иммунохемилюминесцентным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе «IMMULITE®2000» (Siemens, США). Определение 17-ОН-прогестерона проводили твердофазным иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов «ДРГ 17- α -ОН-Прогестерон ИФА» (DRG Diagnostic, США).

Биохимические маркеры пренатального скрининга I триместра – свободную β -субъединицу ХГч (свободная β -ХГч), ассоциированный с беременностью плазменный протеин А (PAPP-A) и плацентарный фактор роста (PIGF) – определяли в сыворотке крови методом флуоресцентного иммунного анализа «с разрешением по времени» с использованием коммерческих наборов реактивов на автоматическом анализаторе «DELFLIA®Xpress» (PerkinElmer Inc., Финляндия).

Гематологические исследования проводили в цельной крови на гематологических автоматических анализаторах фирмы «Sysmex XT 2000i» и «Sysmex XT 4000i» (Sysmex, Япония) методом флуоресцентной проточной цитометрии. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определяли в цельной крови на автоматическом анализаторе «Roller R20PN» (Alifax, Италия).

Исследование системы гемостаза производили в цитратной плазме клоттинговыми, хромогенными и иммунотурбидиметрическими методами на автоматическом анализаторе «STA Compact» (Diagnostica Stago, Франция).

Биохимические исследования сыворотки крови выполнялись спектрофотометрическими и турбидиметрическими методами на автоматическом биохимическом анализаторе «BA-400» (Biosystems, Испания).

Статистический анализ полученных результатов производился с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и пакета статистических программ MedCalc® Software версия 14.8.1. Проверка вариационных рядов на нормальность проводилась с помощью теста Шапиро-Уилка. Для каждого показателя рассчитывались: среднее арифметическое значение (X_{cp}), стандартное отклонение (SD), медиана (P_{50}) и референсные интервалы ($P_{2,5}$ и $P_{97,5}$ перцентили) с 90% доверительным интервалом для верхнего и нижнего предела. Референсные интервалы вычислялись согласно руководству Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI, США) C28-A3 (исследование не менее 120 проб "здоровых" пациентов и обработка результатов методами непараметрической статистики). Сравнение рядов выполнялось непараметрическими методами (U-тест Манна-Уитни). Критерием статистической достоверности считали $p < 0,05$.

2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

2.1. Референсные интервалы лабораторных показателей в динамике физиологической беременности

Физиологические и метаболические изменения в организме беременной женщины являются результатом гормональной перестройки, ключевая роль в которой отводится эстрогенам и прогестерону, и направлены на физиологическую адаптацию и создание оптимальных условий для жизнедеятельности матери и плода (James D.K., Steer P.J., 2011). Большинство из них возникают вскоре после зачатия и продолжают до конца беременности. Поскольку эти изменения влияют на результаты многих лабораторных тестов, становится необходимым получение адекватных референсных интервалов.

Во время беременности в организме женщины происходят многочисленные гематологические изменения, наиболее значимые из которых— физиологическая анемия, лейкоцитоз, умеренная тромбоцитопения (Gronowski A. M., 2004). По нашим данным, средние значения таких показателей, как количество эритроцитов, концентрация гемоглобина и гематокрит, в крови

женщин с неосложненным течением беременности снижались, начиная со второй половины первого триместра, и достигали минимальных значений к 21-27 неделе гестации. К родам происходило незначительное повышение указанных показателей, но при этом они оставались достоверно ниже значений контрольной группы (табл. 5). Соответственно, интерпретация данных, указывающих на снижение уровня гемоглобина и количества эритроцитов у беременных женщин, требует осторожности при диагностировании анемий.

Основной фактор, влияющий на скорость оседания эритроцитов – белковый состав плазмы. Физиологическое увеличение СОЭ во время беременности и в послеродовом периоде объясняется повышением уровня плазменных глобулинов и фибриногена. По нашим данным, верхняя граница референсного интервала для СОЭ возрастала в среднем с 8 мм/час в первом триместре до 45 мм/час к моменту родов. Поскольку значительное изменение этого показателя в динамике физиологической беременности не позволяет его использовать в качестве маркера воспалительных процессов у беременных женщин, возникает вопрос о целесообразности определения СОЭ у данного контингента, особенно на поздних гестационных сроках.

Возможные причины снижения количества тромбоцитов во время беременности – увеличение объема циркулирующей плазмы, а также снижение образования и повышенное разрушение тромбоцитов из-за активации протромботических процессов. Полученные данные показали снижение нижней границы (2,5-й перцентиль) референсного интервала для общего количества тромбоцитов с $165-175 \times 10^9/\text{л}$ в первом триместре до $118 \times 10^9/\text{л}$ к концу неосложненной беременности (табл. 5).

Физиологическая беременность сопровождалась лейкоцитозом при отсутствии клинических признаков инфекционно-воспалительных заболеваний. Общее количество лейкоцитов в крови повышалось с первых недель беременности. С конца второго триместра средние значения этого показателя в подгруппах беременных составляли от $9,8 \times 10^9/\text{л}$ до $10,2 \times 10^9/\text{л}$ (табл. 5), а референсные интервалы находились в пределах $6,0 \times 10^9/\text{л}$ – $15,9 \times 10^9/\text{л}$.

Среднее ($X_{\text{ср}}$), медиана (P_{50}) и 95% референсный интервал ($P_{2,5}$ - $P_{97,5}$) для гематологических показателей в динамике физиологической неосложненной беременности

(в скобках приведены 90% доверительные интервалы для верхних и нижних пределов)

Показатель	Контрольная группа	Подгруппа I 4-8 недель	Подгруппа II 9-13 недель	Подгруппа III 14-20 недель	Подгруппа IV 21-27 недель	Подгруппа V 28-34 недель	Подгруппа VI 35-40 недель
Эритроциты ($10^{12}/л$)							
$X_{\text{ср}}$	4,32	4,30	4,10*	3,84*	3,69*	3,79*	3,92*
P_{50}	4,30	4,27	4,11*	3,81*	3,69*	3,78*	3,91*
$P_{2,5}$	3,90 (3,82-3,94)	3,65 (3,46 – 3,74)	3,46 (2,63 – 3,62)	3,26 (3,11 – 3,38)	3,15 (3,02 – 3,25)	3,22 (3,17 – 3,32)	3,27 (3,11 – 3,40)
$P_{97,5}$	4,87 (4,76 – 5,35)	4,92 (4,78 – 5,30)	4,70 (4,60 – 4,86)	4,56(4,45 – 4,89)	4,28 (4,13 – 4,46)	4,37 (4,30 – 4,57)	4,63 (4,48 – 4,87)
Гемоглобин (г/л)							
$X_{\text{ср}}$	129	128	126*	117*	114*	116*	118*
P_{50}	129	130	125*	118*	114*	116*	119*
$P_{2,5}$	117 (112 – 118)	106 (105 – 113)	103 (81 – 110)	91 (87 – 100)	96 (88-99)	96 (92 – 97)	97 (86-102)
$P_{97,5}$	141 (140 – 148)	145 (142 – 152)	145 (141 – 146)	138 (133 – 144)	132 (129 – 133)	136 (131 – 140)	139 (135 – 146)
Гематокрит (%)							
$X_{\text{ср}}$	38,3	36,8	35,6*	33,5*	33,0*	33,6*	34,4*
P_{50}	38,2	36,8	35,5*	33,7*	33,1*	33,7*	34,5*
$P_{2,5}$	33,8 (33,5 – 34,4)	31,9 (30,9 – 32,5)	29,6 (23,3 – 31,8)	28,2 (27,0 – 29,2)	28,6 (27,5 – 29,2)	28,4 (27,6 – 29,4)	29,5 (26,9 – 30,3)
$P_{97,5}$	42,4 (42,3 – 43,7)	41,2 (40,1 – 42,0)	40,7 (39,9 – 53,8)	38,5 (37,6 – 39,8)	37,5 (36,8 – 38,6)	38,7 (38,1 – 39,2)	39,5 (38,6 – 41,9)
Тромбоциты ($10^9/л$)							
$X_{\text{ср}}$	251	258	239*	232*	233*	225*	212*
P_{50}	244	256	241*	225*	229*	219*	206*
$P_{2,5}$	178 (171 – 179)	175 (166-181)	165 (129 – 171)	141 (113 – 154)	161 (145 – 164)	133 (123 – 141)	118 (107 – 128)
$P_{97,5}$	406 (405 – 419)	395 (339 – 452)	368 (327-447)	363 (334 – 447)	341 (324 – 347)	348 (325 – 372)	340 (308 – 397)
СОЭ (мм/ч)							
$X_{\text{ср}}$	2,93	4,65*	6,16*	9,87*	12,45*	16,79*	19,48*
P_{50}	2,50	3,00*	5,00*	8,00*	10,50*	15,00*	18,00*
$P_{2,5}$	2,00 (2,00 – 2,00)	2,00 (2,00 – 2,00)	2,00 (2,00-2,00)	2,00 (2,00-2,00)	2,10(2,00-3,00)	3,00 (2,00-5,00)	3,43 (2,00-6,00)
$P_{97,5}$	8,00 (7,00 – 8,00)	19,00 (16,00–25,0)	16,87 (15,0-23,0)	27,20 (24,0-40,0)	33,85 (28,0-43,0)	39,00 (33,0-44,0)	43,58 (36,6-54,7)

*- различие с показателем у небеременных женщин достоверно при $p < 0,05$

Таблица 5 (окончание)

Показатель	Контрольная группа	Подгруппа I 4-8 недель	Подгруппа II 9-13 недель	Подгруппа III 14-20 недель	Подгруппа IV 21-27 недель	Подгруппа V 28-34 недель	Подгруппа VI 35-40 недель
Лейкоциты ($10^9/л$)							
Хср	6,29	8,35*	8,65*	9,29*	9,91*	10,22*	9,78*
P ₅₀	6,22	8,02*	8,18*	9,00*	9,77*	9,94*	9,60*
P _{2,5}	4,05 (3,2-4,4)	5,41 (4,9 – 5,9)	5,15 (4,8 – 5,6)	5,14 (5,0 – 6,1)	6,45 (5,6 – 7,0)	6,62 (6,1 – 7,1)	6,02 (5,4 – 6,6)
P _{97,5}	8,97 (8,6- 9,7)	14,75 (12,1–14,9)	13,34 (12,7–13,8)	13,50 (13,0–16,1)	15,00 (14,2–15,3)	15,90 (14,7–16,3)	14,61 (13,9–20,7)
Нейтрофилы (%)							
Хср	55,1	66,3*	67,9*	69,6*	71,1*	70,9*	69,7*
P ₅₀	56,2	65,2*	68,6*	69,6*	72,0*	71,2*	70,1*
P _{2,5}	40,6 (37,7 – 40,8)	50,2 (49,4 – 54,0)	51,5 (46,1–56,2)	57,1 (53,4–58,4)	57,0 (52,3–61,1)	59,8(58,4–61,8)	55,4 (52,4–60,4)
P _{97,5}	72,8 (68,5 – 76,9)	83,1 (80,1 – 86,8)	79,7 (77,6–84,3)	81,8 (79,7- 84,0)	80,6 (79,9–81,9)	79,3 (78,8–81,1)	79,3 (77,9–82,3)
Нейтрофилы ($10^9/л$)							
Хср	3,47	5,53*	5,88*	6,46*	7,04*	7,24*	6,81*
P ₅₀	3,50	5,23*	5,61*	6,26*	7,03*	7,08*	6,73*
P _{2,5}	1,64 (1,53 – 1,65)	2,71 (2,67 – 2,92)	2,65 (2,37– 2,89)	2,93 (2,74 – 3,00)	3,68 (3,37 – 3,94)	3,96 (3,86 – 4,09)	3,34 (3,15 – 3,64)
P _{97,5}	6,53 (6,14 – 6,90)	12,25 (11,82 -12,8)	10,63(10,35-11,25)	11,05 (10,76-11,34)	12,09 (11,99-12,29)	12,61 (12,5-12,99)	11,58 (11,40-12,02)
Лимфоциты (%)							
Хср	33,8	24,3*	22,8*	21,1*	19,5*	19,2*	20,4*
P ₅₀	33,8	25,0*	22,8*	20,8*	19,0*	18,8*	19,6*
P _{2,5}	19,7 (15,8–21,9)	10,9 (9,1 – 12,4)	11,8 (10,8 15,1)	13,0 (10,3–13,6)	12,0(10,6– 13,1)	10,8(10,0– 12,9)	12,5 (11,8–13,7)
P _{97,5}	48,4 (47,4–51,9)	36,8 (33,2–37,5)	35,1 (36,1–45,2)	31,6 (30,0–38,3)	29,1 (28,3–30,3)	28,1 (27,1–29,3)	30,2 (28,7–36,4)
Лимфоциты ($10^9/л$)							
Хср	2,13	2,02*	1,98*	1,96*	1,93*	1,97*	2,00*
P ₅₀	2,11	2,01*	1,87*	1,87*	1,86*	1,87*	1,88*
P _{2,5}	0,80 (0,64 – 0,89)	0,59 (0,49 – 0,67)	0,61 (0,56 – 0,78)	0,67 (0,53 – 0,70)	0,78 (0,68 – 0,85)	0,72 (0,66 – 0,85)	0,75(0,71 – 0,83)
P _{97,5}	4,34 (4,25 – 4,66)	4,43 (4,02-5,53)	4,19 (4,02 - 6,02)	4,27 (4,05 - 5,17)	4,36 (4,25 - 4,55)	4,47 (4,31 - 4,66)	4,41 (4,20 – 5,32)
Моноциты (%)							
Хср	8,44	7,90	7,42*	7,06*	7,34*	8,14	8,58
P ₅₀	7,95	7,60	7,10*	7,00*	7,20*	8,00	8,40
P _{2,5}	4,80 (4,70 – 5,70)	5,02 (4,00 – 5,60)	4,82 (4,50 – 5,10)	4,30 (3,70 – 4,80)	4,62 (4,30 – 4,90)	5,12(4,80 – 5,50)	5,34 (4,90 – 5,70)
P _{97,5}	13,80 (13,1–15,1)	13,5 (11,10–14,2)	12,24 (10,90–13,6)	10,11 (9,70 – 11,6)	11,62 (10,20–12,8)	12,38 (11,30-13,0)	13,40 (12,10-16,10)
Моноциты ($10^9/л$)							
Хср	0,53	0,66*	0,64*	0,66*	0,73*	0,83*	0,84*
P ₅₀	0,49	0,61*	0,58*	0,63*	0,70*	0,80*	0,81*
P _{2,5}	0,19 (0,19-0,23)	0,27 (0,22 – 0,30)	0,25 (0,23 – 0,26)	0,22 (0,19 - 0,25)	0,30 (0,28 – 0,32)	0,34 (0,32 – 0,36)	0,32 (0,29-0,34)
P _{97,5}	1,24 (1,17-1,35)	1,99 (1,64 – 2,09)	1,63 (1,45-1,81)	1,36 (1,31-1,57)	1,74 (1,53-1,92)	1,97 (1,80 – 2,07)	1,96 (1,77-2,35)

*- различие с показателем у небеременных женщин достоверно при $p < 0,05$

При этом увеличение общего числа лейкоцитов происходило в основном за счет фракции зрелых нейтрофилов – их абсолютное и относительное число возрастало одновременно с общим количеством лейкоцитов и моноцитов. Следует отметить, что за счет лейкоцитоза и нейтрофилеза уменьшалось процентное содержание остальных фракций лейкоцитов (лимфоцитов, эозинофилов и базофилов) без изменения их абсолютного количества, что необходимо учитывать при интерпретации результатов анализа крови. Полученные результаты подтверждают ранее опубликованные данные о физиологических изменениях основных гематологических показателей при неосложненной беременности (Ramsay M., 2011).

Изменения в системе гемостаза являются уникальной особенностью гестационного процесса; они реализуются преимущественно за счет повышения уровня эстрогенов и рассматриваются как подготовка к ожидаемой кровопотере в родах.

Рутинные коагуляционные тесты, которые включают в себя определение протромбинового времени, АЧТВ, тромбинового времени и уровня фибриногена, играют значимую роль в диагностике различных типов нарушений коагуляции. Полученные нами данные продемонстрировали тенденцию к укорочению всех трех из исследуемых временных показателей одновременно с возрастанием срока неосложненной беременности (табл. 6). При этом часть результатов (с ориентацией на медиану и доверительный интервал) не выходила за пределы интервалов для здоровых небеременных женщин, что согласуется с данными различных авторов (Liu X.H. et al., 2009; Ворошилина Е.С. и др., 2015), которые интерпретируют эти изменения как физиологические и не имеющие существенного клинического значения.

В то же время основным доказательством протромботической активации во время физиологической беременности является изменение концентрации коагуляционных, фибринолитических и антикоагулянтных белков.

Среднее (Хср), медиана (P₅₀) и 95% референсный интервал (P_{2,5}-P_{97,5}) для показателей системы гемостаза в динамике физиологической неосложненной беременности

(в скобках приведены 90% доверительные интервалы для верхних и нижних пределов)

Показатель	Контрольная группа	Подгруппа I 4-8 недель	Подгруппа II 9-13 недель	Подгруппа III 14-20 недель	Подгруппа IV 21-27 недель	Подгруппа V 28-34 недель	Подгруппа VI 35-40 недель
Протромбиновое время (сек)							
Хср	13,4	13,6	13,3	12,5*	12,6*	12,5*	12,7*
P ₅₀	13,4	13,7	13,2	12,3*	12,4*	12,5*	12,6*
P _{2,5}	12,9 (12,7-13,0)	12,0 (11,3-12,5)	11,8 (10,7-12,2)	11,4 (11,4-11,6)	11,3 (11,2-11,9)	11,0 (10,9-11,2)	11,7 (11,5-11,7)
P _{97,5}	13,9 (13,9-14,0)	14,9 (14,6-15,7)	15,2 (15,0-15,5)	14,2 (13,7-14,3)	13,8 (13,6-13,9)	13,5 (13,4-13,5)	14,6 (14,4-14,9)
Протромбин по Квику (%)							
Хср	97	95	99	115*	112*	113*	113*
P ₅₀	97	93	100	118*	116*	110*	112*
P _{2,5}	89 (87-90)	78 (77-80)	75 (72-77)	87 (85-93)	91 (88-92)	95 (89-97)	85 (81-88)
P _{97,5}	105 (104-108)	125 (120-128)	133 (121-135)	143 (140-144)	129 (128-133)	145 (144-147)	139 (135-143)
АЧТВ (сек)							
Хср	38,0	35,4*	35,4*	31,3*	31,5*	30,6*	30,6*
P ₅₀	38,0	35,6*	34,5*	31,1*	30,6*	30,7*	29,9*
P _{2,5}	35,0 (33,9-35,0)	28,2(26,2-29,1)	28,4(25,9-29,1)	26,4(26,3-27,1)	24,9(24,6-27,3)	25,8(25,1-26,6)	27,3(24,6-27,8)
P _{97,5}	41,0 (41,0-42,4)	41,7(41,5-42,5)	42,0(41,0 -43,9)	39,1(36,7-40,1)	39,1(37,6-45,3)	35,2(34,7-35,3)	37,9(35,4-42,8)
Тромбиновое время (сек)							
Хср	16,0	15,2*	15,1*	15,0*	14,9*	14,9*	15,5
P ₅₀	15,7	15,4*	15,0*	15,1*	14,9*	14,7*	14,9*
P _{2,5}	15,0 (14,9-15,3)	13,6 (13,1-13,9)	13,5 (12,4-13,9)	13,3 (13,2-13,4)	13,7 (13,7-13,8)	13,0 (12,9-13,4)	13,0 (12,7--13,2)
P _{97,5}	18,0 (17,3-18,1)	16,8 (16,7-17,3)	17,0 (16,4-17,6)	17,2 (16,4-17,4)	17,3 (16,7-17,5)	16,7 (16,5-16,9)	16,4 (16,2-16,7)
Фибриноген (мг/дл)							
Хср	298	346*	375*	419*	446*	445*	477*
P ₅₀	302	335*	370*	429*	434*	416*	463*
P _{2,5}	215 (215-251)	244 (232-253)	255 (221-274)	284 (241-300)	326 (324-331)	347 (337-363)	340 (326-365)
P _{97,5}	345 (341-358)	528 (471-593)	555 (496-585)	614 (587-642)	674 (600-724)	690 (620-733)	630 (580-641)
Фактор Виллебранда (%)							
Хср	94	118*	142*	172*	199*	221*	246*
P ₅₀	93	118*	136*	148*	185*	215*	237*
P _{2,5}	85 (84-87)	67 (67-69)	93 (79-97)	76 (73-84)	97 (97-104)	158 (158-161)	148 (141-183)
P _{97,5}	108 (104-110)	184 (172-197)	238 (210-279)	325 (322-332)	331 (318-335)	305 (291-318)	362 (329-370)

*-различия достоверны при $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой

Таблица 6 (окончание)

Показатель	Контрольная группа	Подгруппа I 4-8 недель	Подгруппа II 9-13 недель	Подгруппа III 14-20 недель	Подгруппа IV 21-27 недель	Подгруппа V 28-34 недель	Подгруппа VI 35-40 недель
Антитромбин III (%)							
Хср	107	102	100*	99*	100*	104	95*
P ₅₀	105	102	99*	99*	99*	101	94*
P _{2,5}	89 (84-90)	81 (75-85)	76 (72-82)	80 (77-81)	81 (77-87)	80 (78-89)	76 (75-80)
P _{97,5}	122 (122-124)	119 (117-126)	123 (117-131)	122 (118-127)	128 (119-129)	125 (124-127)	117 (109-120)
Протеин С (%)							
Хср	109	100*	104*	108	99*	100*	105
P ₅₀	108	96*	103*	105	101*	101*	101*
P _{2,5}	98 (97-99)	75 (73-79)	81 (72-83)	75 (71-82)	81 (78-82)	85 (83-87)	85 (80-87)
P _{97,5}	134 (125-135)	132 (128-141)	133 (131-136)	133 (130-133)	118 (116-122)	114 (112-116)	120 (118-128)
D-димер (мкг/мл)							
Хср	0,26	0,32	0,37*	0,61*	0,76*	1,23*	1,26*
P ₅₀	0,28	0,27	0,39*	0,50*	0,65*	1,24*	1,20*
P _{2,5}	0,12 (0,11-0,12)	0,1 (0,05-0,12)	0,1(0,05-0,12)	0,12(0,1-0,16)	0,3(0,3-0,31)	0,45(0,45-0,51)	0,78 (0,77-0,8)
P _{97,5}	0,4 (0,38 – 0,41)	0,9 (0,74-1,12)	1,32 (0,9-1,43)	1,53(1,46-1,65)	2,03(1,66-2,1)	2,32(2,23-2,33)	2,13 (1,87-2,14)

*-различия достоверны при $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой

Согласно полученным результатам, уровни фибриногена и фактора Виллебранда в плазме крови непрерывно возрастали и к концу беременности превышали исходный уровень в 1,6 и 2,5 раза, соответственно (табл. 6). В данной ситуации использование уровня фибриногена в качестве одного из белков острой фазы воспаления становится малоинформативным.

Уровни двух физиологических антикоагулянтов, а именно протеина С и антитромбина, регулирующих генерацию тромбина, у здоровых беременных женщин были понижены и не подвергались существенным изменениям в динамике беременности.

D-димер является продуктом деградации фибрина, и его количественное определение в настоящее время используют для мониторинга фибринолитической активности. По нашим данным, уровень D-димера к концу физиологической беременности превышал таковой до беременности в 3-5 раз, при этом верхняя граница референсного интервала к моменту родов находилась в диапазоне 1,8-2,2 мкг/мл. Прогрессивный рост концентрации продуктов деградации фибрина, в частности D-димера, во время неосложненной беременности может свидетельствовать скорее о локализованном образовании и лизисе фибрина в маточно-плацентарном кровотоке, чем о состоянии системного диссеминированного внутрисосудистого свертывания (Момот А.П. и др., 2016), и тем самым указывать на наличие эффективных защитных механизмов, препятствующих тромбообразованию в период гестации. Перечисленные выше изменения требуют осторожности при интерпретации гемостазиограммы у беременных женщин, поскольку пока нет доказательств существования четкой зависимости между концентрацией маркеров активации коагуляции и риском развития тромботических осложнений при физиологической беременности (Bombeli T., 2001; Gronowski A.M., 2004).

Меняющийся при беременности гормональный профиль и перестройка обмена веществ, продиктованные необходимостью обеспечения жизнедеятельности плода, неизбежно ведут к физиологическим изменениям основных биохимических параметров, причем в большинстве случаев эти

изменения отражают физиологическую адаптацию организма женщины к повышенной нагрузке на ряд органов и систем.

Анализ функции гепатобилиарной системы не выявил изменений у беременных таких показателей, как концентрации в сыворотке крови основных печеночных ферментов (АЛТ и АСТ), ЛДГ, ГГТ и билирубина. Все значения данных параметров, даже если и имели векторы снижения или повышения в динамике гестационного процесса, оставались в пределах референсных интервалов для небеременных.

Напротив, уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) значительно возрастал к третьему триместру, в результате чего верхняя граница референсного интервала превышала исходные значения в 3,1 раза (табл. 7). Повышение концентрации ЩФ происходит за счет нескольких источников, основным из которых является плацента (40-60% всей ЩФ), что позволяет использовать данный маркер в диагностике патологических состояний фетоплацентарного комплекса.

Концентрация альбумина начинала снижаться уже в конце I триместра и достигала минимального (в 1,3-1,4 раза ниже исходного) уровня к концу беременности. Указанное снижение связано с физиологической гемодилюцией из-за увеличения объема плазмы. По этой же причине происходило снижение уровня общего белка в сыворотке крови (табл. 7), что необходимо учитывать при интерпретации результатов биохимического анализа у беременных.

Во время физиологической беременности повышенный уровень эстрогенов приводит – путем угнетения активности липазы – к увеличению синтеза холестерина и триглицеридов и, как следствие, к развитию гиперлипотеинемии. По нашим данным, в течение беременности происходило удвоение концентрации общего холестерина в сыворотке крови и трехкратное увеличение концентрации триглицеридов (табл. 7). Существенная физиологическая модификация метаболизма липидов и липопротеинов требует введения отдельных контрольных диапазонов для традиционных предикторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении всего периода гестации и осторожности при интерпретации результатов липидограммы у беременных.

Среднее (Хср), медиана (P₅₀) и 95% референсный интервал (P_{2,5}-P_{97,5}) для биохимических показателей в динамике физиологической неосложненной беременности

(в скобках приведены 90% доверительные интервалы для верхних и нижних пределов)

Показатель	Контрольная группа	Подгруппа I 4-8 недель	Подгруппа II 9-13 недель	Подгруппа III 14-20 недель	Подгруппа IV 21-27 недель	Подгруппа V 28-34 недель	Подгруппа VI 35-40 недель
Альбумин (г/л)							
Хср	41,4	39,8*	37,2*	34,6*	32,7*	32,1*	32,0*
P ₅₀	40,5	38,1*	38,1*	34,5*	32,8*	32,0*	32,3*
P _{2,5}	36,0 (35,5-36,5)	34,0(34,0-34,1)	28,8 (28,7-28,9)	28,0 (27,9-29,4)	26,4 (22,9-28,1)	25,1 (20,7-27,2) –	26,6 (26,6-27,0)
P _{97,5}	48,9 (48,1-49,1)	45,7 (45,2-45,7)	41,9 (41,0-42,5)	39,8 (38,3-45,0)	37,2 (36,4-37,6)	36,8 (35,9-42,9)	38,0 (34,9-38,1)
Общий белок (г/л)							
Хср	75,3	72,0*	70,8*	65,4*	64,5*	63,9*	63,7*
P ₅₀	73,6	71,3*	71,0*	65,8*	64,9*	64,0*	63,7*
P _{2,5}	65,5 (64,6-66,3)	65,8 (64,7-66,9)	61,7 (59,5-64,3)	54,5 (53,6-55,8)	54,9 (53,3-56,6)	56,4 (55,3-56,8)	55,8 (54,3-57,5)
P _{97,5}	85,0 (85,5-86,2)	78,3 (77,9-79,4)	79,0 (76,1-81,2)	72,5 (72,1-77,3)	73,3 (72,3-74,6)	71,7 (71,0-73,2)	71,2 (70,6-71,8)
АЛТ (Ед/л)							
Хср	16,4	13,8*	17,6*	19,9*	17,9*	16,9	14,8
P ₅₀	16,4	14,1*	17,8*	17,2*	16,3*	14,6	15,7
P _{2,5}	8,0 (7,1-8,4)	7,7 (7,6-8,6)	4,6 (2,0-5,4)	5,9 (1,9-7,6)	5,1 (2,0-8,9)	6,3 (1,7 – 6,7)	3,7 (3,4-5,3)
P _{97,5}	38,5 (32,3-40,4)	23,0 (22,1-23,2)	28,6 (28,6-28,7)	44,4 (41,5-45,1)	29,9 (29,0-32,2)	35,1 (33,1 – 35,5)	26,2 (23,6-26,5)
АСТ (Ед/л)							
Хср	17,2	17,4*	18,1*	21,7*	21,3*	20,2*	22,6*
P ₅₀	15,6	17,9*	17,6*	19,7*	20,6*	19,4*	22,1*
P _{2,5}	9,7 (9,4-10,5)	5,4 (5,1-5,5)	9,9 (9,8-10,9)	8,8 (7,3-11,8)	9,5 (7,9-10,8)	9,3 (5,1-9,7)	12,8 (12,2-14,8)
P _{97,5}	38,5 (32,3-40,4)	28,6 (27,5-29,0)	26,3 (24,8-34,0)	38,0 (35,6-41,7)	39,1 (33,1-39,8)	36,7 (31,0-37,2)	36,9 (31,0 -37,2)
Щелочная фосфатаза (Ед/л)							
Хср	59,9	50,6*	44,1*	53,2*	62,8*	104,1*	168,9*
P ₅₀	56,8	48,9*	42,1*	50,7*	61,0*	100,3*	161,9*
P _{2,5}	28,5 (27,0-31,5)	26,8 (26,8-28,8)	25,0 (25,0-28,9)	33,4 (30,8-34,3)	39,4 (34,0-41,5)	52,9 (40,0-55,8)	85,6 (80,5-94,1)
P _{97,5}	97,9 (96,5-98,7)	104,7 (102,0-104,7)	72,1 (69,5-72,1)	92,0 (83,4-101,0)	102,6 (90,4-113,1)	187,1 (176,0-200,5)	304,2 (256,3-310,)
γ-Глутамилтрансфераза (Ед/л)							
Хср	14,2	12,7*	10,8*	11,0*	10,1*	10,3*	11,7*
P ₅₀	14,0	10,8*	9,7*	9,1*	8,7*	9,0*	10,3*
P _{2,5}	4,8 (4,8-4,9)	2,1 (2,0-2,5)	2,9 (2,5-3,8)	3,6 (3,5-4,4)	2,7 (2,5-3,9)	2,0 (1,9-3,0)	4,5 (4,5-4,8)
P _{97,5}	26,7 (25,1-28,4)	24,1 (22,8-25,7)	22,7 (20,9-23,8)	23,3 (21,9-24,7)-	21,7 (20,2-23,2)	21,4 (20,3-22,6)	23,2 (21,9-24,6)

*- различие с показателем у небеременных женщин достоверно при p<0,05

Таблица 7 (окончание)

Показатель	Контрольная группа	Подгруппа I 4-8 недель	Подгруппа II 9-13 недель	Подгруппа III 14-20 недель	Подгруппа IV 21-27 недель	Подгруппа V 28-34 недель	Подгруппа VI 35-40 недель
Общий билирубин (мкмоль/л)							
Хср	10,6	10,1	8,9*	9,6*	9,3*	9,7*	10,9
P ₅₀	9,9	10,3	8,4*	9,0*	8,5*	8,9*	10,1
P _{2,5}	4,9 (4,8-5,2)	5,8 (5,0-6,6)	3,2 (3,2-3,9)	4,2 (3,8-4,6)	3,0 (2,4-3,4)	4,0 (3,4-4,3)	4,3 (4,0-5,8)
P _{97,5}	19,6 (19,3-20,5)	18,3 (17,5-19,1)	17,2 (16,2-18,2)	17,7 (16,9-18,6)	17,6 (16,6-18,6)	18,1 (17,3-19,0)	19,8 (18,7-20,9)
Общий холестерин (ммоль/л)							
Хср	4,31	4,36	5,07*	5,91*	6,64	7,47*	7,27*
P ₅₀	4,40	4,26	5,20*	5,78*	6,97	7,32*	7,30*
P _{2,5}	2,52 (2,5-3,10)	2,90 (2,82-3,16)	3,58 (3,58-3,70)	3,88 (3,40-4,42)	4,30 (4,00-4,89)	5,00 (4,32-5,28)	4,53 (4,51-5,7)
P _{97,5}	5,20 (5,11-5,25)	5,53 (5,36-5,70)	6,91 (6,15-6,91)	8,70 (7,92-8,82)	9,03 (8,10-9,04)	10,81 (10,19-11,39)	10,2 (9,90-10,02)
Триглицериды (ммоль/л)							
Хср	0,92	1,20*	1,36*	1,55*	2,22*	2,65*	3,10*
P ₅₀	0,80	1,11*	1,22*	1,50*	2,13*	2,73*	3,00*
P _{2,5}	0,40 (0,40-0,50)	0,50 (0,50-0,60)	0,52 (0,50-0,70)	0,71 (0,70-0,85)	1,00 (0,97-1,09)	1,29 (1,20-1,36)	1,38 (1,38-1,70)
P _{97,5}	1,83 (1,80-1,90)	2,08 (2,01-2,25)	2,50 (2,29-2,76)	2,72 (2,50-2,94)	3,85 (3,74-4,03)	4,13 (3,80-4,47)	4,79 (4,48-4,82)
Холестерин ЛПВП (ммоль/л)							
Хср	1,46	1,71*	1,96*	2,03*	2,07*	2,03*	1,96*
P ₅₀	1,44	1,71*	1,95*	2,01*	2,02*	2,01*	1,94*
P _{2,5}	1,06 (1,06-1,09)	1,32 (1,28-1,37)	1,46 (1,40-1,52)	1,25 (1,20-1,42)	1,30 (1,25-1,40)	1,32 (1,12-1,36)	1,25 (1,17-1,33)
P _{97,5}	1,94 (1,91-1,95)	2,10 (2,08-2,15)	2,46 (2,40-2,52)	2,86 (2,66-2,92)	2,87 (2,76-2,97)	2,85 (2,77-2,94)	2,67 (2,61-2,74)
Холестерин ЛПНП (ммоль/л)							
Хср	2,04	2,14	2,52*	2,82*	3,37*	3,96*	3,85*
P ₅₀	2,13	2,13	2,46*	2,67*	3,40*	3,93*	3,90*
P _{2,5}	1,03 (0,90-1,17)	1,03 (1,02-1,26)	1,09 (1,08-1,35)	1,58 (1,40-1,75)	1,75 (1,18-2,00)	2,31 (1,63-2,65)	2,08 (1,90-2,33)
P _{97,5}	3,04 (2,91-3,18)	3,14 (2,87-3,16)	3,81 (3,69-3,83)	4,24 (4,15-4,65)	5,04 (4,84-5,10)	6,03 (5,80-6,46)	6,27 (5,30-6,27)
Креатинин (мкмоль/л)							
Хср	71,1	63,0*	62,6*	58,7*	61,3*	60,5*	62,1*
P ₅₀	70,5	62,0*	59,4*	59,4*	60,2*	59,9*	61,9*
P _{2,5}	54,3 (53,9-54,8)	39,8 (37,0-42,5)	38,8 (35,9-41,7)	37,4 (35,0-39,7)	38,0 (35,1-40,8)	36,0 (33,6-38,4)	36,0 (33,9-36,7)
P _{97,5}	91,8 (90,1-94,3)	86,2 (83,5-89,0)	86,5 (83,6-89,3)	80,1 (77,8-82,4)	84,7 (81,9-87,6)	84,9 (82,5-87,2)	83,4 (78,7-89,6)
Мочевина (ммоль/л)							
Хср	3,70	3,16*	3,22*	3,11*	3,00*	3,05*	3,30*
P ₅₀	3,40	2,90*	3,30*	3,20*	3,00*	3,05*	3,25*
P _{2,5}	1,79 (1,57-2,02)	1,55 (1,50-1,60)	1,60 (1,41-1,61)	1,64 (1,47-1,79)	1,25 (1,20-1,46)	1,28 (1,11-1,46)	1,46 (1,26-1,65)
P _{97,5}	5,60 (5,37-5,82)	5,51 (5,42-5,60)	4,84 (4,64-5,03)	4,58 (4,43-4,74)	4,75 (4,54-4,97)	4,81 (4,64-4,98)	5,17 (4,95-5,34)

Также существует мнение, что повышенное содержание липопротеинов в плазме крови у беременных играет определенную роль в патофизиологическом процессе развития такого осложнения беременности, как преэклампсия, и ассоциируется с тяжестью данного заболевания. Гиперлипидемия может усиливать дисфункцию клеток сосудистого эндотелия, возможно, путем стимуляции в них процессов окислительного стресса (Сухих Г.Т., Мурашко Л.Е., 2010).

Согласно имеющимся данным, во время беременности, в связи с увеличением объема циркулирующей крови, на 40% возрастает сердечный выброс и, как следствие, усиливается почечный кровоток. В результате происходит увеличение скорости клубочковой фильтрации до 50% от исходного уровня, повышается скорость экскреции мочевины и креатинина, из-за чего беременные женщины, как правило, имеют относительно низкий уровень данных метаболитов в сыворотке крови, что подтвердилось результатами нашего исследования (табл. 7). При этом концентрации основных электролитов (натрия, калия, хлорида), отвечающих за поддержание гомеостаза, оставались неизменными в течение всей беременности.

Представленные выше данные свидетельствуют о том, что референсные значения гематологических, гемостазиологических и биохимических показателей, установленные в группе здоровых небеременных женщин, не подходят для интерпретации результатов, полученных у беременных.

2.2. Сравнительный анализ лабораторных показателей в динамике физиологической беременности и беременности после ЭКО и ПЭ

Для проведения адекватного сравнения представлялось необходимым начать анализ с характеристики исходного состояния женщин (до беременности). В основную группу были отобраны женщины с трубно-перитонеальным фактором бесплодия без сопутствующей патологии для исключения её влияния на течение беременности, полученной в результате ЭКО и ПЭ. Проведенный нами анализ четко продемонстрировал, что исходные (до начала реализации программы ЭКО и ПЭ) значения всех исследуемых

показателей у женщин, включенных в данное исследование, не отличались от таковых у здоровых небеременных женщин. Исключение составил возраст пациенток: $34,0 \pm 4,1$ года у пациенток с одноплодной индуцированной беременностью и $29,9 \pm 4,7$ лет в группе пациенток с самопроизвольной беременностью ($p < 0,05$).

Гормональные параметры при стимуляции суперовуляции отличаются от таковых при физиологическом (спонтанном) менструальном цикле (уровень эстрадиола и прогестерона в циклах стимуляции в несколько раз выше, чем в физиологических), что определяется реализацией основной задачи программы ЭКО и ПЭ – инициации одновременного созревания когорты фолликулов и что, в свою очередь, создает экстремальные условия для процесса имплантации эмбриона и последующего его развития.

Оценка функционирования фетоплацентарного комплекса в первом триместре как спонтанной, так и индуцированной беременности проводилась нами на основании данных о концентрациях хорионического гонадотропина, прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови. Как показали результаты, приведенные в таблице 8, начало беременности, полученной в циклах ЭКО и ПЭ, протекало на фоне достоверно более высоких концентраций данных гормонов. Так, уровень эстрадиола превышал таковой при спонтанной беременности в 4,2 раза, прогестерона – в 8 раз, а хорионического гонадотропина – почти в 2 раза.

Таблица 8

Уровни эстрадиола, прогестерона и хорионического гонадотропина в сыворотке крови при наступлении спонтанной беременности и беременности после ЭКО и ПЭ (среднее \pm SD)

	Спонтанная беременность (3-4 недели) n=128	ЭКО-беременность (14-й день после ПЭ) n=62
Эстрадиол (пмоль/л)	1189 \pm 358	4984 \pm 1348*
Прогестерон (нмоль/л)	48,9 \pm 10,6	391,2 \pm 101,1*
ХГч (МЕ/л)	310,0 \pm 180,0	586,8 \pm 221,3*

*- различие достоверно при $p < 0,05$ при сравнении со спонтанной беременностью

Дальнейшая динамика уровня ХГч в обеих группах пациенток была идентична. Различие состояло лишь в том, что у пациенток программы ЭКО и ПЭ уровень ХГч до 7-8 недели был в 1,4–2,3 раза выше, чем при физиологической беременности. Максимальные значения ХГч в обеих группах отмечались на сроке 8-9 недель. Затем по мере прогрессирования беременности концентрация гормона в крови постепенно снижалась.

В первые недели ЭКО-беременности концентрация эстрадиола в крови пациенток была в 4,2–4,5 раз выше, чем при спонтанной беременности ($p < 0,05$), что вызвано воздействием стимуляции. Значимые различия в уровне эстрадиола между двумя группами сохранялись до 8-9 недели беременности. Также в случае ЭКО-беременности наблюдались достоверно более высокие концентрации прогестерона на всем протяжении первого триместра, превышающие таковые при физиологической беременности в 6-8 раз.

Таким образом, было показано, что уровень гормональных показателей сыворотки крови, характеризующих формирование фетоплацентарного комплекса, при беременности после ЭКО и ПЭ в I триместре был достоверно выше, чем в группе пациенток с физиологической беременностью.

Сравнительный анализ гематологических показателей показал одинаковую динамику при физиологической беременности и при беременности, наступившей в результате реализации программы ЭКО и ПЭ. Исключение составило значимое ($p < 0,05$) повышение в первые недели ЭКО-беременности общего количества лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов и моноцитов, однако коррекция референсного интервала потребовалась только для общего числа лейкоцитов на гестационном сроке 4-8 недель, который составил $6,6 \times 10^9/\text{л}$ - $17,7 \times 10^9/\text{л}$ (референсный интервал при спонтанной беременности – $5,5 \times 10^9/\text{л}$ – $14,8 \times 10^9/\text{л}$) и количества тромбоцитов. Поскольку, согласно литературным данным, общее число лейкоцитов во время физиологической беременности возрастает (в основном за счет фракции зрелых нейтрофилов) под воздействием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, логично предположить, что лютеинизация не одного, как в естественном цикле,

а множества фолликулов, функционирование большого количества желтых тел и проводимая гормональная поддержка могут приводить к повышенному синтезу указанного фактора и, как следствие, к увеличению количества лейкоцитов и нейтрофилов в первые недели индуцированной беременности.

Для физиологического гестационного процесса характерно скорее развитие тромбоцитопении, чем тромбоцитоза. Однако в обследованной нами группе пациенток программы ЭКО и ПЭ отмечалось увеличение количества тромбоцитов в первые недели беременности по сравнению с группой спонтанной беременности (референсный интервал для количества тромбоцитов составил $214 \times 10^9/\text{л}$ - $415 \times 10^9/\text{л}$), что может быть результатом активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на фоне сохраняющегося влияния стимуляции. Минимальные значения количества тромбоцитов в данной группе пациенток наблюдались, как и при спонтанной беременности, на последних неделях гестации.

Изменения показателей системы гемостаза при индуцированной беременности представляются в определенной степени закономерными. Они обусловлены массивной гормональной терапией, направленной сначала на стимуляцию фолликулогенеза, а затем на поддержание гестационного процесса. При одинаковом исходном состоянии пациенток сравниваемых групп наиболее выраженные изменения в системе гемостаза отмечались в первые недели индуцированной беременности, когда ещё сохраняется влияние стимуляции и остается высоким риск развития тромботических осложнений. При этом до середины второго триместра на фоне повышенной концентрации половых гормонов сохранялись более высокие уровни фибриногена и фактора Виллебранда по сравнению с физиологической беременностью ($p < 0,05$), что потребовало коррекции референсных интервалов для данных показателей (табл. 9). Двукратное повышение уровня фактора Виллебранда в первые недели индуцированной беременности может служить неспецифическим маркером повреждения сосудистого эндотелия, которое обусловлено нефизиологическим уровнем половых гормонов в крови в сочетании с процессом имплантации.

Среднее (Х_{ср}), медиана (P₅₀) и 95% интервал (P_{2,5}-P_{97,5}) для уровней фибриногена и фактора Виллебранда в динамике ЭКО-беременности

Показатель	Группа сравнения	Подгруппы беременных					
		I	II	III	IV	V	VI
Фибриноген (мг/дл)							
Х _{ср}	285,1	432,4*	425,7*	438,9*	483,0*	483,8*	474,2*
P ₅₀	284,5	416,0*	416,0*	453,5*	464,0*	474,5*	464,0*
P _{2,5}	205,0	248,0	309,7	318,0	386,0	328,0	324,4
P _{97,5}	355,0	689,4	626,0	550,0	615,0	641,0	636,0
ФВ (%)							
Х _{ср}	90,1	168,4*	190,1*	182,8*	200,4*	202,5*	241,2*
P ₅₀	90,0	161,0*	176,0*	180,0*	196,0*	178,0*	228,0*
P _{2,5}	73,0	89,3	78,5	104,8	111,0	150,3	138,0
P _{97,5}	115,0	354,9	354,0	289,3	308,5	307,5	335,0

*- различие достоверно при $p < 0,05$ при сравнении с исходным уровнем (до беременности)

В дальнейшем степень указанных различий уменьшалась. Несмотря на то, что на 21-34 неделе гестации средние значения фибриногена и ФВ при ЭКО-беременности сохранялись на достоверно более высоком уровне, чем при спонтанной беременности, они не выходили за пределы полученных референсных интервалов для здоровых беременных (табл.6).

Принципиально важно различать высокий коагуляционный потенциал и патологическую активацию свертывания крови. Повышение активности большинства прокоагулянтов в крови, включая фибриноген, может рассматриваться только как фактор риска расстройства микроциркуляции. Для выявления признаков возможной активации системы свертывания и фибринолиза мы определяли уровень продукта деградации фибрина и одного из маркеров тромбинемии – D-димера. При оценке уровня D-димера были выявлены существенные различия между сравниваемыми группами беременных. Если при спонтанной беременности концентрация D-димера начинала возрастать постепенно, то в случае индуцированной беременности максимальные значения, превосходящие исходный уровень в 6 раз, отмечались уже в первые недели беременности, что свидетельствует об активации внутрисосудистого свертывания на фоне высокой концентрации половых гормонов в крови (табл. 10). Достоверно более высокий уровень данного показателя сохранялся до середины второго триместра, что потребовало

коррекции соответствующих референсных интервалов для трех подгрупп пациенток программы ЭКО. После 20 недели и вплоть до родов данный показатель был сопоставим с таковым при спонтанной беременности.

Таблица 10

Среднее ($X_{ср}$), медиана (P_{50}) и 95% интервал ($P_{2,5}-P_{97,5}$) для уровня D-димера в динамике ЭКО-беременности

Показатель	Группа сравнения	Подгруппы беременных					
		I	II	III	IV	V	VI
D-димер (мкг/мл)							
$X_{ср}$	0,26	1,54*	0,75*	0,73*	0,85*	1,17*	1,35*
P_{50}	0,25	1,23*	0,54*	0,57*	0,75*	1,23*	1,33*
$P_{2,5}$	0,10	0,15	0,13	0,20	0,38	0,36	0,74
$P_{97,5}$	0,49	3,97	2,84	1,79	1,78	2,26	2,08

*- различие достоверно при $p < 0,05$ при сравнении с исходным уровнем (до беременности)

Анализ антикоагулянтной активности протеина С выявил более высокие значения данного показателя с первых недель и далее на протяжении всей ЭКО-беременности по сравнению как с исходным уровнем, так и со значениями при спонтанной беременности ($p < 0,05$). Расчет референсных интервалов для данных подгрупп пациенток представлялся нецелесообразным, поскольку в интервалы, полученные спонтанную беременность, не укладывались значения лишь верхнего предела, а диагностическую информацию несет только снижение активности протеина С (Wu А.Н.В., 2006).

В более поздние сроки тромбогенные изменения остальных параметров гемостаза при спонтанной и при ЭКО-беременности были идентичными и отражали процесс естественного системного нарастания гемостатического и фибринолитического потенциала крови, направленного на благополучное течение беременности и снижение кровопотери в родах.

Следует отметить, что при сравнительном анализе таких показателей системы гемостаза, как протромбиновое время, АЧТВ, тромбиновое время и антитромбин, не было выявлено существенных различий между двумя группами пациенток. В целом, полученные данные свидетельствуют о необходимости тщательного мониторинга состояния системы гемостаза в течение первого триместра ЭКО-беременности для предупреждения тромботических осложнений и своевременной медикаментозной коррекции.

Гиперэстрогенное состояние, развивающееся при физиологической беременности, приводит к многочисленным изменениям в гепатобилиарной системе (Larsson A. et al., 2008), но при этом уровни аминотрансфераз, лактатдегидрогеназы и гамма-глутамилтрансферазы в крови у здоровых беременных, как правило, остаются в рамках референсных значений для небеременных женщин, что было подтверждено в нашем исследовании. Однако мы обнаружили, что выраженный гормональный дисбаланс на ранних сроках ЭКО-беременности сопровождается ферментемией, связанной, по-видимому, с воздействием на печень цитолитических факторов. Так, на сроке 4-8 недель беременности, наступившей в циклах программы ЭКО и ПЭ, верхняя граница 95% доверительного интервала для АЛТ составила 61,4 Ед/л, для АСТ – 52,5 Ед/л, для ЛДГ – 486 Ед/л, что, соответственно, в 2,6, 1,8 и 1,3 раза превышало верхнюю границу данных интервалов при физиологической беременности. При дальнейшем мониторинге этих показателей не было выявлено различий между сравниваемыми группами беременных.

Также необходимо отметить, что в первые недели ЭКО-беременности верхняя граница 95% интервала для уровня креатинина составила 99,0 мкмоль/л по сравнению с 86,2 мкмоль/л у здоровых беременных. Такое повышение концентрации креатинина в крови может быть связано с активацией биоэнергетических процессов и усилением белкового обмена. Несмотря на то, что в дальнейшем более высокие средние значения креатинина по сравнению с таковыми в контрольной группе выявлялись практически на всем протяжении индуцированной беременности, коррекции референсных интервалов не потребовалось.

Остальные биохимические показатели крови, включенные в наше исследование (альбумин, общий белок, мочевины, билирубин, параметры липидного профиля), у беременных после реализации программы ЭКО и ПЭ, как и у здоровых беременных женщин, претерпевали те или иные изменения, характерные для физиологической адаптации.

Стимуляция суперовуляции и повышенная гормональная нагрузка оказывают влияние на уровень синтезируемых трофобластом белков (свободная β -ХГч и РАРР-А), которые используются в качестве маркеров пренатального скрининга.

Учитывая тот факт, что в литературе интенсивно дискутируется вопрос о влиянии стимуляции суперовуляции на увеличение риска развития хромосомной патологии у детей, рожденных в результате реализации программы ЭКО и ПЭ (Hornstein M., 2009), мы сочли необходимым провести сравнительное исследование для решения вопроса о возможности использования указанных маркеров при проведении скрининга I триместра индуцированной беременности. Кроме того, мы включили в исследование определение уровня плацентарного фактора роста (PIGF), поскольку этот показатель в последнее время начал активно использоваться в рамках пренатального скрининга I триместра с целью прогнозирования преэклампсии, плацентарной недостаточности, синдрома задержки развития плода и т.п. (Akolekar R. et al., 2008).

Результаты определения перечисленных биохимических маркеров в сыворотке крови матери, полученные при скрининге первого триместра спонтанной беременности, представлены в таблице 11. Для всех параметров пренатального скрининга были рассчитаны медианы концентраций маркеров и соответствующие референсные интервалы. Представленные данные выражены как в абсолютных, так и в относительных (MoM) единицах (в единицах MoM измеряется отношение индивидуального уровня биологического маркера к референсному значению медианы (P_{50}), установленной для данной популяции).

Было показано, что концентрация свободной β -субъединицы ХГч достоверно снижалась, а концентрация РАРР-А и плацентарного фактора роста достоверно возрастала с 11 по 13 неделю. При этом медианы, выраженные в MoM, не различались для всех параметров и не зависели от срока гестации.

Таблица 11

Медиана (P_{50}) и 95% референсный интервал ($P_{2,5}$ - $P_{97,5}$) для концентраций свободной β -субъединицы ХГч (нг/мл), РАРР-А (Ед/л) и плацентарного фактора роста (пг/мл) в сыворотке крови при скрининге I триместра спонтанной беременности

Показатель	Срок беременности (недели)		
	11 (n=163)	12 (n=349)	13 (n=122)
Свободная β - субъединица ХГч (нг/мл)			
P_{50}	50,2	42,2*	38,4**
$P_{2,5}$	18,8	13,2	8,9
$P_{97,5}$	121,2	92,9	86,5
Свободная β -субъединица ХГч (MoM)			
P_{50}	1,10	1,05	1,06
$P_{2,5}$	0,50	0,40	0,40
$P_{97,5}$	2,48	2,37	2,54
РАРР-А (Ед/л)			
P_{50}	1,85	2,73*	3,78**
$P_{2,5}$	0,63	0,62	1,34
$P_{97,5}$	4,16	5,73	8,78
РАРР-А (MoM)			
P_{50}	1,03	1,04	1,05
$P_{2,5}$	0,40	0,40	0,41
$P_{97,5}$	2,39	2,33	2,33
PIGF (пг/мл)			
P_{50}	20,0	24,5*	27,9**
$P_{2,5}$	9,60	11,6	13,7
$P_{97,5}$	33,8	42,0	48,6
PIGF (MoM)			
P_{50}	1,00	0,99	0,98
$P_{2,5}$	0,53	0,40	0,51
$P_{97,5}$	1,55	1,76	1,64

*- различия достоверны при $p < 0,05$ при сравнении со значениями в сроке 11 недель

** - различия достоверны при $p < 0,05$ при сравнении со значениями в сроке 12 недель

Анализ рассматриваемых показателей у пациенток программы ЭКО и ПЭ, проведенный в рамках скрининга первого триместра, показал, что медиана концентрации свободной β -субъединицы ХГч в крови пациенток с ЭКО-беременностью была достоверно выше, чем при спонтанной беременности, на сроке 11 и 12 недель. При этом значения, выраженные в MoM, не различались ни между группами, ни в динамике внутри групп. В противоположность этому, анализ уровня ассоциированного с беременностью плазменного протеина А показал, что при индуцированной беременности значения данного показателя были статистически ниже, чем при спонтанной беременности, а значения

медианы МоМ для PAPP-A в группе ЭКО составили 0,86 и 0,87 против 1,04 и 1,05 при спонтанной беременности на сроках 12 и 13 недель, соответственно.

При сравнении уровня плацентарного фактора роста в двух исследуемых группах было выявлено, что в группе пациенток ЭКО и ПЭ и значение медианы, и расчетное значение в МоМ были достоверно ниже, чем в контрольной группе, независимо от срока обследования. Значения МоМ для плацентарного фактора роста составили 0,84, 0,82 и 0,70 против 1,00, 0,99, 0,98 при физиологической беременности на сроках 11, 12 и 13 недель, соответственно.

Причины различий в уровне определяемых скрининговых маркеров при сравнении спонтанной и индуцированной беременности остаются неясными, и их изучению в последние годы уделяется большое внимание. Не исключается влияние изменений метаболизма фетоплацентарного комплекса, возникающих под действием избыточной гормональной нагрузки, формирования большого числа желтых тел и избыточной продукции ингибина А, который подавляет секрецию PAPP-A (Tul N., 2006). Существует также предположение, что относительно низкие значения PAPP-A при неосложненной индуцированной беременности могут быть результатом метаболических нарушений, связанных с бесплодием у матери (Maumon R., 2004). Причиной более высоких значений свободного β -ХГч на сроке 11-13 недель, как и в первые недели ЭКО-беременности, может быть использование препаратов синтетических гестагенов, применяемых для поддержки беременности в рамках программы ЭКО и ПЭ и способных вызвать активацию синтеза ХГч.

В любом случае описанные изменения требуют повышенного внимания и должны учитываться при расчете риска хромосомной патологии плода в рамках пренатального скрининга для снижения числа ложноположительных результатов у пациенток с нормальным кариотипом и неосложненным течением беременности.

Следующим этапом работы была сравнительная оценка уровня биохимических маркеров патологии плода, определяемых в рамках скрининга

второго триместра, при спонтанной беременности и беременности, полученной в результате реализации программы ЭКО и ПЭ.

В результате не было выявлено достоверных различий в уровнях ХГч, АФП и эстриола в сыворотке крови в период с 17 до 20 недели гестации. Как при спонтанной, так и при ЭКО-беременности уровень ХГч снижался, а концентрации АФП и эстриола возрастали одновременно с увеличением срока.

Кроме того, в рамках биохимического скрининга во втором триместре нами проводилось определение дополнительного маркера в сыворотке крови матери– 17- α -гидроксипрогестерона (17-ОП), включенного в пренатальную диагностику врожденных пороков развития в качестве патогенетического маркера врожденной гиперплазии коры надпочечников. Средние значения концентрации 17-ОП в крови здоровых женщин не зависели от срока беременности и определялись в пределах от 6,9 до 7,8 нмоль/л.

Концентрация 17-ОП у пациенток программы ЭКО и ПЭ была достоверно выше, чем у здоровых беременных женщин. Кроме того, верхняя граница 95% доверительного интервала в случае ЭКО-беременности соответствовала более высокой концентрации данного гормона, что требует осторожности при интерпретации результатов в этой группе пациенток (табл. 12).

Таблица 12

Среднее ($X_{\text{ср}}$), медиана (P_{50}) и 95% интервал ($P_{2,5}$ - $P_{97,5}$) концентрации 17-ОН-прогестерона (нмоль/л) в сыворотке крови при спонтанной и ЭКО-беременности

	Срок беременности (недели)			
	17	18	19	20
Спонтанная беременность				
$X_{\text{ср}}$	7,1	6,9	7,4	7,8
P_{50}	6,8	6,8	6,9	8,0
$P_{2,5}$	5,0	5,1	4,4	5,2
$P_{97,5}$	11,2	10,5	12,9	12,2
ЭКО-беременность				
$X_{\text{ср}}$	11,8*	11,5*	11,7*	11,1*
P_{50}	8,1*	9,3*	10,2*	9,3*
$P_{2,5}$	4,4	4,7	5,3	4,8
$P_{97,5}$	15,7	18,4	19,7	15,9

*- различие достоверно при $p < 0,05$ при сравнении со спонтанной беременностью на том же сроке

Важно отметить, что при реализации программы ЭКО и ПЭ на фоне контролируемой стимуляции суперовуляции происходит значительное увеличение уровня 17-ОН-прогестерона в крови женщины. Orvieto P. и соавт. (2008) показали, что в циклах стимуляции существует корреляция между уровнями 17-ОП, эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови и количеством получаемых ооцитов, и предлагают использовать данный гормон как маркер развития синдрома гиперстимуляции. По-видимому, высокие значения 17-ОН-прогестерона во II триместре могут быть обусловлены остаточным влиянием стимуляции и повышенным уровнем прогестерона в крови у пациенток с индуцированной беременностью.

2.3 Диагностическая значимость определения плацентарного фактора роста и растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 в качестве маркеров преэклампсии

В настоящее время идет поиск маркеров, определение которых позволило бы предотвратить поздние акушерские осложнения (Cuckle Y., 2016). К числу самых тяжелых осложнений беременности, родов и послеродового периода относится преэклампсия, составляющая одну из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. В патогенезе преэклампсии центральную роль играет эндотелиальная дисфункция, возникающая в результате нарушения плацентарного васкулогенеза (Сухих Г.Т., Мурашко Л.Е., 2010). По мнению ряда исследователей, причиной эндотелиальной дисфункции во время беременности является нарушение баланса в материнском кровотоке про- и антиангиогенных факторов. Наиболее высокочувствительными и специфическими маркерами преэклампсии в настоящее время считаются растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1), представляющая собой один из вариантов рецепторов сосудисто-эндотелиального фактора роста, и плацентарный фактор роста, а также их соотношение (Verlohren S. et al., 2010; Rana S. et al., 2013).

Полученные данные показали, что при неосложненном течении физиологической беременности концентрация плацентарного фактора роста

возрастала в период с 11 до 33 недели беременности и затем снижалась вплоть до момента родов. В то же время уровень растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 у здоровых беременных женщин начинал достоверно увеличиваться только с 34 недели и достигал максимальных значений на сроке 37-40 недель, что, по-видимому, отражает процесс адаптации эндотелия сосудистой стенки, направленный на предотвращение массивного кровотечения в период родов. Соотношение sFlt-1/PlGF имело максимальные значения в периоды 11-14 и 37-40 недель, а минимальные значения - в период с 22 до 32 недели гестации. Полученные результаты позволили сформировать референсные интервалы для концентраций плацентарного фактора роста и растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1, а также их соотношения в динамике физиологической беременности с 11 по 40 неделю (табл. 13).

Таблица 13

Медиана (P_{50}) и 95% референсный интервал ($P_{2,5}$ - $P_{97,5}$) концентраций PlGF, sFlt-1 и значения их соотношения на разных сроках неосложненной физиологической беременности

Недели беременности	PlGF, пг/мл	sFlt-1, пг/мл	sFlt-1/ PlGF
11-14	43,4 22,0 – 108,2	1568,5 753,4 – 2883,8	34,2 17,2 – 81,5
15-19	158,2 91,8 – 487,1	1774,0 730,7 – 4488,1	11,1 2,1 – 26,3
20-23	334,1 106,2 – 1138,6	1357,0 468,8 – 2781,8	4,2 1,8-14,3
24-28	450,8 206,7 – 2094,6	1800,0 742,5 – 5289,9	3,6 1,3 – 8,8
29-33	649,4 240,5 – 1555,4	1857,0 950,8 – 6751,7	2,6 1,1 – 8,3
34-36	376,9 138,3 – 2005,0	2639,0 1230,3 – 6170,5	6,2 0,8 – 29,8
37-40	219,1 97,5 – 853,5	4095,0 2232,3 - 7527,6	18,3 3,1 – 52,4

При сравнительном анализе динамики уровня маркеров преэклампсии не было выявлено различий между исследуемыми группами. Показано, что 90% значений, полученных в группе с индуцированной беременностью, располагались в пределах референсных интервалов, рассчитанных для спонтанной неосложненной беременности. Однако на всех сроках

беременности после ЭКО и ПЭ уровень PIGF был достоверно снижен, что может быть обусловлено особенностями формирования фетоплацентарного комплекса. При этом значения соотношения sFlt-1/PIGF были сопоставимы с таковыми при физиологической беременности. Отметим, что все проанализированные случаи ЭКО-беременности протекали без осложнений и закончились своевременно рождением здорового ребенка.

Согласно принятым критериям верификации референсных интервалов, значения трех маркеров (плацентарного фактора роста, растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и их соотношения), полученные для физиологической беременности, могут быть использованы также и при диагностике преэклампсии в случае беременности, наступившей в результате реализации программы ЭКО и ПЭ.

Для оценки диагностической значимости уровней PIGF, sFlt-1 и их соотношения были обследованы 148 пациенток со спонтанной беременностью, осложнившейся развитием преэклампсии различной степени тяжести (с умеренной – 56 пациенток, с тяжелой – 92) в период с 20 по 40 неделю гестации. Было установлено, что после 20-й недели гестации при развитии преэклампсии уровень плацентарного фактора роста был ниже в 3-4 раза при умеренной и в 8-9 раз при тяжелой преэклампсии, а уровень sFlt-1 – соответственно в 3-4 и 4-6 раз выше, чем при неосложненной беременности.

При более детальном сравнении двух групп с умеренной и тяжелой преэклампсией было выявлено, что достоверно более значимым маркером тяжести преэклампсии является именно соотношение растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и плацентарного фактора роста (табл. 14).

Так, если разница в уровнях определяемых маркеров при умеренной и тяжелой преэклампсии была достоверной для парного их определения лишь на сроках 24 - 36 недель, то разница в соотношении sFlt/PIGF оказалась достоверной на всем протяжении тестирования, т.е. с 20 до 40 недели. Максимальный дисбаланс маркеров был характерен для тяжелой преэклампсии, развивающейся на сроке до 34 недель.

Уровни ангиогенных маркеров в сыворотке крови и их соотношение при умеренной и тяжелой преэклампсии в зависимости от срока беременности

	Умеренная преэклампсия		Тяжелая преэклампсия		p
	n	Медиана (25-75%)	n	Медиана (25-75%)	
Плацентарный фактор роста, пг/мл					
20-23 недели	10	109,0 (93,9–124,2)	11	38,9 (29,6-103,8)	0,02
24-28 недель	10	140,7 (130,9-185,6)	25	46,2 (27,3-83,2)	0,0001
29-33 недели	13	161,0 (137,9–294,4)	30	71,4 (41,9-123,9)	0,0036
34-36 недель	11	124,0 (58,7-172,7)	16	68,6 (56,5-78,3)	0,05
37-40 недели	24	107,9 (74,1–141,8)	13	73,2 (55,4-112,7)	0,09
Растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1, пг/мл					
20-23 недели	10	4194,0 (3358,0-5112,5)	11	5732,0 (3168,8-8046,5)	0,15
24-28 недель	10	6087,5 (4671,0-13154,5)	25	9887,0 (7562,8-14789,5)	0,08
29-33 недели	13	6799,0 (4923,0-7095,8)	30	11918,0 (9197-15151)	<0,0001
34-36 недель	11	9067,0 (7391,3-10743,3)	16	11513 (9972,0-13672,5)	0,03
37-40 недели	24	9745,0 (7556,5-11748,0)	13	10996,0 (8466,0-15429,8)	0,32
Соотношение sFlt/PlGF					
20-23 недели	10	37,6 (30,1-50,0)	11	165,9 (61,5-205,1)	0,05
24-28 недель	10	36,0 (28,1-90,6)	25	258,2 (95,2-438,6)	0,0008
29-33 недели	13	29,7 (20,8-39,2)	30	179,6 (108,4-266,6)	<0,0001
34-36 недель	11	73,1 (60,4-147,6)	16	161,2 (135,3-210,0)	0,0028
37-40 недели	24	87,8 (74,1 – 106,9)	13	159,1 (109,2-221,1)	0,0056

Таким образом, проведенное исследование показало обоснованность и целесообразность использования изученных маркеров для прогнозирования и диагностики преэклампсии как при спонтанной беременности, так и при беременности, наступившей в результате использования ВРТ.

ВЫВОДЫ

1. Полученные референсные интервалы для гормональных, гематологических, гемостазиологических и биохимических показателей, используемых в настоящее время в рамках стандартов лабораторного обследования здоровых беременных женщин, отражают физиологические изменения в организме женщины и не только отличаются от референсных диапазонов для небеременных, но и зависят от гестационного срока.
2. Начало беременности, полученной в циклах ЭКО и ПЭ, протекает на фоне более высоких концентраций половых гормонов и хорионического гонадотропина в сыворотке крови: уровень эстрадиола превышает

таковой при спонтанной беременности в среднем в 4 раза, прогестерона – в 6-8 раз, ХГч – в 1,4-2,3 раза.

3. Сравнительный анализ гематологических показателей показал значимое повышение в первые недели беременности, наступившей в результате реализации ВРТ, общего количества лейкоцитов, абсолютного числа нейтрофилов и моноцитов, количества тромбоцитов. Скорректированный референсный интервал для срока 4-8 недель ЭКО-беременности для общего количества лейкоцитов составил $6,6 \times 10^9/\text{л}$ – $17,7 \times 10^9/\text{л}$, для количества тромбоцитов – $214 \times 10^9/\text{л}$ - $415 \times 10^9/\text{л}$.
4. В первом триместре индуцированной беременности на фоне повышенного уровня половых гормонов концентрация фибриногена превышает таковую при спонтанной беременности в среднем в 1,3 раза, фактора Виллебранда – в 1,4, а D-димера – в 2,2-4,5 раза, что требует коррекции референсных интервалов для данных показателей.
5. Выраженный гормональный дисбаланс на ранних сроках беременности после ЭКО и ПЭ сопровождается ферментемией и повышенным уровнем креатинина. Верхняя граница референсного интервала для АЛТ, АСТ, ЛДГ и креатинина при индуцированной беременности на сроке 4-8 недель превышает таковую при спонтанной беременности в 2,6, 1,8, 1,3 и 1,2 раза, соответственно.
6. Для индуцированной беременности в сроке 11-13 недель при нормальном кариотипе плода характерен более высокий уровень свободной β -субъединицы ХГч и более низкие концентрации PAPP-A и плацентарного фактора роста в сыворотке крови, чем при спонтанной беременности. При этом динамика уровня указанных маркеров при беременности, наступившей в результате реализации программы ЭКО и ПЭ, совпадает с таковой при физиологической беременности.
7. Уровень биохимических маркеров PlGF, sFlt-1 и значения их соотношения зависят от срока гестации и могут использоваться для диагностики и предикции преэклампсии как при спонтанной

беременности, так и при беременности, наступившей в результате применения ВРТ. Соотношение sFlt-1/PlGF является более значимым маркером преэклампсии, чем раздельное определение этих факторов; при этом степень увеличения данного показателя коррелирует с тяжестью заболевания независимо от срока гестации. Максимальный дисбаланс маркеров характерен для тяжелой преэклампсии, развивающейся на сроке до 34 недель.

8. Сравнительный анализ результатов, полученных при спонтанной и при индуцированной беременности, показал необходимость коррекции в первом триместре ЭКО-беременности референсных интервалов таких показателей, как общее количество лейкоцитов, количество тромбоцитов, уровни фибриногена, фактора Виллебранда, D-димера, АЛТ, АСТ, ЛДГ, креатинина, а также 17-гидроксипрогестерона во втором триместре. В целом, беременность, наступившая в результате реализации программы ЭКО и ПЭ, при отсутствии исходной экстрагенитальной патологии у женщины и осложнений ВРТ, не нуждается в специфическом алгоритме лабораторного обследования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

– Полученные в настоящей работе референсные значения для 17 биохимических, 16 гематологических, 8 гемостазиологических показателей и маркеров пренатального скрининга рекомендуются для использования в других клиничко-диагностических лабораториях после валидации, соответствующей требованиям Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI); согласно этим требованиям, любая лаборатория может использовать публикуемые референсные интервалы как свои собственные, если при тестировании 20 образцов крови пациенток со сходными клиническими характеристиками не более 2 результатов выходят за границы данных референсных интервалов. Кроме того, должны учитываться особенности диагностического оборудования и реагентной базы.

– Определение скорости оседания эритроцитов в рамках клинического анализа крови у беременных, особенно во II и III триместрах, представляется нецелесообразным ввиду низкой диагностической значимости данного показателя.

– При расчете риска хромосомной патологии плода, выполняемом в рамках пренатального скрининга у пациенток программы ЭКО и ПЭ, требуется коррекция медиан показателей биохимических маркеров для снижения числа ложноположительных результатов у пациенток с нормальным кариотипом и неосложненным течением беременности.

– В течение первого триместра ЭКО-беременности необходим тщательный мониторинг состояния системы гемостаза и гепатобилиарной системы для предупреждения осложнений и своевременной медикаментозной коррекции, особенно у пациенток с исходной экстрагенитальной патологией.

– Для оценки риска и возможности предупреждения развития ранней или поздней преэклампсии целесообразно в рамках скрининговых программ диагностики внутриутробной патологии плода проводить определение уровня биохимических маркеров PlGF и sFlt-1 в сыворотке крови матери и расчет их соотношения. Рекомендуется широкое использование данных маркеров в практическом здравоохранении как при спонтанной, так и при индуцированной беременности на сроке 20-40 недель для комплексной диагностики и оценки степени тяжести преэклампсии, а также для решения вопроса о тактике ведения пациенток с данным осложнением беременности. Такой подход должен способствовать снижению частоты акушерских осложнений, улучшению перинатальных исходов и оптимизации использования ресурсов перинатальных центров.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**Статьи в научных журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий**

1. Некоторые биологические маркеры в акушерстве, перинатологии и неонатологии (обзор литературы) / **Т.Ю. Иванец**, М.Л. Алексеева, А.Н. Екимов, Е.В. Екимова, В.Г. Колодько, Т.С. Понкратова // **Проблемы репродукции.** -2011. - № 3. - С.16 - 25.
2. Информативность пренатального скрининга в I триместре при осложненном течении беременности / Н.А. Каретникова, М.Л. Алексеева, А.М. Стыгар, В.А. Бахарев, **Т.Ю. Иванец** // **Акушерство и гинекология.** - 2011 - №7-2. - С.24 - 28.
3. Пренатальный скрининг в 1-м триместре беременности, наступившей после использования вспомогательных репродуктивных технологий / Н.В. Александрова, О.А. Доронина, О.Р. Баев, **Т.Ю. Иванец** // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2012.- Т. 11. - №4. - С.57-61.
4. Маркеры преэклампсии в I и II триместрах беременности / **Т.Ю. Иванец**, М.Л. Алексеева, Е.А. Гончарова, З.С. Ходжаева, О.В. Вавина // **Проблемы репродукции.** – 2012. - №3. – С.83-87.
5. Диагностическая значимость определения альфа-фетопротеина в онкологии, перинатологии и неонатологии (обзор литературы) / **Т.Ю. Иванец**, М.Л. Алексеева, В.Г. Колодько // **Проблемы репродукции.** – 2012. - №6. – С.14-19.
6. Клинико-лабораторные исследования у больных с неврологическими осложнениями эклампсии / Е.М. Шифман, Г.П. Тихова, **Т.Ю. Иванец**, С.Е. Флока, Д.М. Акимова // **Акушерство и гинекология.** - 2012. - №2. - С.4-9.
7. Преждевременные роды при беременности, наступившей с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Пути профилактики / Н.В. Александрова, О.Р. Баев, **Т.Ю. Иванец** //

- Акушерство и гинекология.** - 2012. - №4-2. - С.33-38.
8. Неинвазивный скрининг беременных / В.А. Бахарев, Н.А. Каретникова, А.М. Стыгар, **Т.Ю. Иванец** // **Акушерство и гинекология.** - 2012 - №4-1. - С.26-31.
 9. Плацентарный фактор роста и fms-подобная тирозинкиназа-1 как маркёры преэклампсии в динамике беременности / **Т.Ю. Иванец**, М.Л. Алексеева, Н.С. Логинова, В.Г. Колодько, Д.М. Насонова, З.Ш. Хасьянова // **Клиническая лабораторная диагностика.** – 2013. - №8. – С.14-17.
 10. Поиск воспроизводимых биомаркеров для диагностики преэклампсии / Н.Л. Стародубцева, И.А. Попов, Е.Н. Николаев, **Т.Ю. Иванец**, М.Л. Алексеева, Н.С. Логинова, А.В. Николаева, О.В. Вавина, Г.Т. Сухих // **Акушерство и гинекология.** - 2013. - №2. - С.10-17.
 11. Влияние повышенной концентрации прогестерона в день введения триггера овуляции на исходы циклов ЭКО в протоколах с агонистами ГнРГ / Е.В. Митюрина, С.Г. Перминова, Э.Р. Дуринян, **Т.Ю. Иванец**, А.Н. Абубакиров // **Акушерство и гинекология.** - 2014. - №6. - С.53-59.
 12. Диагностическая значимость определения плацентарного фактора роста и растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 в качестве маркеров преэклампсии / **Т.Ю. Иванец**, М.Л. Алексеева, Н.Е. Кан, В.Л. Тютюнник, Э.Ю. Амирасланов, Д.М. Насонова, Н.Д. Фанченко // **Проблемы репродукции.** - 2015. - Т.21. - №4. - С.129-133.
 13. Скрининг ранней преэклампсии в I триместре беременности на основе комбинированной оценки материнского сывороточного плацентарного фактора роста и доплерометрии маточных артерий / А.М. Холин, З.С. Ходжаева, **Т.Ю. Иванец**, А.И. Гус // **Акушерство и гинекология.** - 2015. - №5. - С.42-48.
 14. Поиск новых маркеров преэклампсии / К.Т. Муминова, О.В. Вавина, Е.С. Полушкина, **Т.Ю. Иванец**, Ю.В. Беззубенко, С.О. Строкова, Р.Г.

- Шмаков, З.С. Ходжаева // **Акушерство и гинекология.** - 2016. - №3. – С.41-45.
- 15.Референсные интервалы для гемостазиологических лабораторных тестов в динамике физиологической беременности / **Т.Ю. Иванец**, М.А. Виноградова, Н.В. Долгушина // **Акушерство и гинекология.** – 2016. – №9. – С.50-59.
- 16.Референсные интервалы для основных параметров клинического анализа крови в динамике физиологической беременности. Сравнительный анализ с беременностью после ЭКО и ПЭ / **Т.Ю. Иванец**, Ю.В. Кесслер, В.Г. Колодько // **Клиническая лабораторная диагностика.** - 2017. - Т.62. - №1. - С.18-24.
- 17.Диагностика и лечение внутрпеченочного холестаза беременных. Клинические рекомендации // Н.И. Клименченко, З.С. Ходжаева, Р.Г. Шмаков, Т.А. Федорова, **Т.Ю. Иванец**, О.Р. Баев, С.В. Павлович, Н.Е. Кан, В.Л. Тютюнник, В.В. Зубков, Р.М. Есаян, В.С. Карцева // **Акушерство и гинекология.** - 2017. - №1. - С.112-119.
18. Изменения показателей плазменного звена гемостаза в дородовом и послеродовом периодах у женщин, родоразрешенных путем операции кесарева сечения / М.А. Шпилюк, Е.М. Кольцова, А.Н. Баландина, К.И. Грищук, О.С. Безнощенко, И.И. Серебрянский, А.В. Пырегов, Ф.И. Атауллаханов, **Т.Ю. Иванец**, Р.Г. Шмаков // **Тромбоз, гемостаз и реология.** - 2017. - Т.71. - №3. - С.88-94.
19. Прогнозирование преэклампсии в первом триместре беременности: валидация алгоритмов скрининга на российской популяции / А.М. Холин, К.Т. Муминова, И.С. Балашов, З.С. Ходжаева, П.И. Боровиков, **Т.Ю. Иванец**, А.И. Гус // **Акушерство и гинекология.** - 2017. - №8. - С.74-84.

Другие научные издания

- 20.Лабораторный мониторинг при беременности / Н.Д. Фанченко, **Т.Ю.**

- Иванец**, М.Л. Алексеева // Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство: в 2 т. / под ред. В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. - М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2012. –Т.1. - С.839 - 853.
21. Основные биохимические маркеры в мониторинге первого триместра беременности / **Т.Ю. Иванец**, М.Л. Алексеева, В.Г. Колодько // Справочник заведующего КДЛ. - 2012. - №1. - С.49-57.
22. Лабораторные методы диагностики в акушерстве / С.В. Апресян, **Т.Ю. Иванец** // Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. - 2-е изд., перераб. и доп.-М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2015. – С.70-109.
23. Основные аспекты лабораторной диагностики нарушений репродуктивной функции у женщин / Н.Д. Фанченко, **Т.Ю. Иванец** // Лаборатория. – 2012. - №4. – С.6-8.
24. Нарушение транспортной функции альбумина при преэклампсии / Д.М. Насонова, **Т.Ю. Иванец** // Справочник заведующего КДЛ. - 2015. - №6. - С.35-40.
25. Гематологические показатели при физиологической беременности / Ю.В. Кесслер, В.Г. Колодько, **Т.Ю. Иванец** // Справочник заведующего КДЛ. - 2016. - №9. - С.37-43.
26. Лабораторные показатели гемостаза при беременности после экстракорпорального оплодотворения / **Т.Ю. Иванец**, Ю.В. Кесслер, В.Г. Колодько // Справочник заведующего КДЛ. - 2017. - №3. - С.49-58.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АФП	альфа-фетопротеин
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ВРТ	вспомогательные репродуктивные технологии
ГГТ	гамма-глутамилтрансфераза
ДГА-С	дигидроэпиандростендион сульфат
Е2	эстрадиол
ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
ПВ	протромбиновое время
Р	прогестерон
ТВ	тромбиновое время
ТГ	триглицериды
ФВ	фактор Виллебранда
ХГч	хорионический гонадотропин человека
ХС	холестерин
ЩФ	щелочная фосфатаза
ЭКО-беременность	беременность, наступившая в результате реализации программы ЭКО и ПЭ
ЭКО и ПЭ	экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов в полость матки
17-ОП	17- α -гидроксипрогестерон
РАРР-А	ассоциированный с беременностью плазменный белокА
PlGF	плацентарный фактор роста
sFlt – 1	растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1