

РГП на ПХВ «Западно-Казахстанский государственный медицинский
Университет имени Марата Оспанова» МЗ РК

УДК 618.3

На правах рукописи

ГАЙДАЙ АНДРЕЙ НИКОЛАЕВИЧ

**Влияние гомоцистеина на развитие гипертензивных состояний
при беременности**

6D110100 - Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научный консультант
кандидат медицинских наук,
доцент
А.Б. Тусупкалиев,

Научный консультант
кандидат медицинских наук,
доцент
С.К. Бермагамбетова,

Научный консультант
PhD,
профессор
R. Aniuliene

Республика Казахстан
Актобе, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	3
ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	5
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	7
ВВЕДЕНИЕ.....	9
1 Современное состояние проблемы гипертензивных состояний при беременности.....	15
1.1 Эпидемиология гипертензивных состояний во время беременности...	15
1.2 Современные аспекты патогенеза гипертензивных состояний во время беременности.....	16
1.3 Гомоцистеин и его метаболизм в организме человека.....	20
1.4 Влияние гомоцистеина на организм человека и течение беременности.....	22
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	26
2.1 Организация исследования.....	26
2.2 Клиническая часть исследования.....	27
2.3 Лабораторные и инструментальные методы исследования.....	29
2.4 Статистическая обработка.....	31
3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
3.1 Уровень гомоцистеина при беременности.....	32
3.2 Гипертензивные состояния и уровень гомоцистеина при беременности.....	33
3.3 Уровень гомоцистеина при осложнениях беременности, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией.....	65
3.3.1 Гомоцистеин при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты.....	67
3.3.2 Гомоцистеин при преждевременных родах.....	68
3.3.3 Гомоцистеин при задержке внутриутробного роста плода.....	69
3.3.4 Гомоцистеин при маловодии.....	70
3.3.5 Гомоцистеин при многоводии.....	71
3.3.6 Гомоцистеин при антенатальной гибели плода.....	72
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	81
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	86
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	87
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	100

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

Закон Республики Казахстан. О науке: принят 18 февраля 2011 года, №407-IV (с изменениями и дополнениями по состоянию на 04.07.2018 г.).

Приказ Министра образования и науки Республики Казахстан. Об утверждении государственных общеобязательных стандартов высшего и послевузовского образования: утв. 17 июня 2011 года, №261.

ГОСТ 7.32-2017 (Межгосударственный стандарт). Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 15.101-98 (Межгосударственный стандарт). Система разработки и постановки продукции на производство. Порядок выполнения научно-исследовательских работ.

ГОСТ 8.417-2002. Государственная система обеспечения единства измерений. Единицы величин.

ГОСТ 7.1-2003. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления.

ГОСТ 7.12-93. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила.

Клинический протокол диагностики и лечения «Артериальная гипертензия у беременных»: утв. Экспертным советом РГП на ПВХ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития от 10 декабря 2015 года, №19.

Клинический протокол диагностики и лечения «Артериальная гипертензия у беременных»: утв. Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 27 декабря 2017 года, №36.

Клинический протокол диагностики и лечения «Оценка плода»: утв. Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 27 декабря 2017 года, №36.

Клинический протокол диагностики и лечения "Маловодие и многоводие": утв. Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 27 декабря 2017 года, №36.

Клинический протокол диагностики и лечения «Недостаточный рост плода (внутриутробная задержка развития плода)»: утв. Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Казахстан 4 июля 2014 года, №10.

Клинический протокол диагностики и лечения «Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты»: утв. Объединенной комиссией

по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 27 декабря 2017 года, №36.

Клинический протокол диагностики и лечения «Преждевременные роды»: утв. протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения Министерства Здравоохранения Республики Казахстан от 12 декабря 2013 года, №23.

Клинический протокол диагностики и лечения «Асфиксия при рождении»: утв. Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Казахстан протокол от 21 января 2014 года, №1.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

Ангиогенез – процесс образования новых кровеносных сосудов в органе или ткани.

Гипертензивные состояния во время беременности – это осложнения беременности характеризующиеся в основном повышенным артериальным давлением, включающие в себя артериальную гипертензию существовавшую до беременности, гестационную артериальную гипертензию, преэклампсию и эклампсию.

Гомоцистеин (англ. Homocysteine) – серосодержащая аминокислота с химической формулой $C_4H_9NO_2S$ с химическим названием 2-амино-4-меркаптобутановая кислота, молекулярная масса 135,181 г/моль и температурой плавления 232-233°C, образуется в результате метаболизма метионина.

Дородовой разрыв плодовых оболочек – спонтанный разрыв амниотических оболочек до начала регулярных сокращений матки.

Иммуноферментный анализ – лабораторный иммунологический метод качественного или количественного определения различных низкомолекулярных соединений, макромолекул, вирусов и прочего, в основе которого лежит специфическая реакция антиген-антитело.

Неонатальная асфиксия – это неспособность новорожденного начать или поддерживать нормальное самостоятельное дыхание сразу после рождения вследствие нарушения оксигенации во время схваток и родов.

Перинатальный период – период с 22 полной недели (154-го дня) внутриутробной жизни плода по 7-ой день включительно (168 часов) внеутробной жизни. Перинатальный период подразделяется на три подпериода: антенатальный – до момента регулярной родовой деятельности, интранатальный – от начала регулярной родовой деятельности до рождения плода; постнатальный – 7 дней после родов.

Преждевременные роды – роды в сроке беременности с 22 недель до 36 недель 6 дней беременности (154-258 дней).

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – это частичное или полное отделение нормально расположенной плаценты от стенок матки, которое происходит до рождения плода во время беременности или родов.

Ранний неонатальный период – период жизни новорожденного от момента рождения до 7 суток (168 часов) жизни.

Репродуктивное здоровье – это состояние полного физического, умственного и социального благополучия, характеризующее способность людей к зачатию и рождению детей, возможность сексуальных отношений без угрозы заболеваний, передающихся половым путем, гарантию безопасности беременности, родов, выживание и здоровье ребенка, благополучие матери,

возможность планирования следующих беременностей, в том числе и предупреждение нежелательных.

Репродуктивная система – это совокупность органов и процессов в организме, направленных на воспроизводство биологического вида.

Триместр беременности – период беременности продолжительность 13 недель (первый триместр – 0-13 недель, второй триместр 14-27 недель, третий триместр 28-40 недель).

Эндотелиальная дисфункция – это постоянное и прогрессирующее повреждение внутреннего слоя сосудов (эндотелия) и характеризуется дисбалансом между субстанциями, вырабатываемыми в эндотелии, которые отвечают за сужение и расширение сосудов.

Шкала Апгар – система быстрой балльной оценки новорожденного на первой и пятой минутах жизни, включающая оценку окраса кожных покровов, частоты сердечных сокращений, рефлексы, мышечный тонус и дыхание.

HELLP-синдром – осложнение беременности, характеризующееся гемолизом (**Hemolysis**), повышения активности ферментов печени (**Elevated Liver enzymes**) и тромбоцитопенией (**Low Platelet count**).

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
БПР	– бипариетальный размер
ВДМ	– высота дна матки
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВПР	– врожденные пороки развития
ВПС	– врожденный порок сердца
г/сут	– грамм в сутки
г/л	– грамм на литр
ГАГ	– гестационная артериальная гипертензия
ГЦ	– гомоцистеин
ГГЦ	– гипергомоцистеинемия
ДИ	– доверительный интервал
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ДРПО	– дородовый разрыв плодовых оболочек
ЖДА	– железодефицитная анемия
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт.
ЕАЭС	– Евразийский экономический союз
ЗВУР	– задержка внутриутробного роста плода
ИАЖ	– индекс амниотической жидкости
ИМВП	– инфекция мочевыводящих путей
ИППП	– инфекции передающиеся половым путем
ИФА	– иммунно-ферментный анализ
ИЦН	– истмико-цервикальная недостаточность
КТР	– копчико-теменной размер
МГц	– мегагерцы
МЗ	– Министерство здравоохранения
МГВ	– малая масса для гестационного возраста
мкл	– микролитр
мкмоль/л	– микромоль на литр
мм.рт.ст	– миллиметры ртутного столба
РНК	– рибонуклеиновая кислота
мРНК	– матричная рибонуклеиновая кислота
МС	– материнская смертность
НГЦ	– нормогомоцистеинемия
нм	– нанометр
ОЖ	– окружность живота
ОРИТН	– отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ПОНРП	– преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПЭ	– преэклампсия
СД	– сахарный диабет

СПКЯ	– синдром поликистозных яичников
ССС	– сердечнососудистая система
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЦНС	– центральная нервная система
ЭГЗ	– экстрагенитальные заболевания
AUC	– area under the curve (площадь под кривой)
IL	– интерлейкины
NO	– оксид азота
NO- синтаза	– синтаза оксида азота
ME	– международная единица
MTHFR	– methylenetetrahydrofolate reductase (метилентетрагидрофолатредуктаза)
OR	– odds ratio (отношение шансов)
sFlt-1	– soluble fms-like tyrosine kinase-1 (растворимая фмс-подобная тирозинкиназа-1)
PLGF	– placental growth factor (плацентарный фактор роста)
PAPP-A	– pregnancy-associated plasma protein-A (ассоциированный с беременностью плазменный протеин-A)
ROC	– receiver operating characteristics (рабочая характеристика приемника)
RR	– relative risk (относительный риск)
Se	– sensitivity (чувствительность)
Sp	– specificity (специфичность)
SAH	– S-аденозил-L-гомоцистеин
SPS	– раствор предварительной обработки
VEGF	– vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Охрана репродуктивного здоровья, материнства и детства всегда являлась приоритетной задачей любого цивилизованного государства. Каждая материнская смерть является трагедией как для ее семьи так и для государства. Более полумиллиона женщин умирает ежегодно от причин связанных с беременностью и 99% этих смертей происходит в странах с низким или средним уровнем дохода [1]. Одной из главных причин, ведущих к серьезным заболеваниям, длительной инвалидности и летальному исходу у матерей и младенцев, являются гипертензивные нарушения во время беременности [2, 3]. Около 9% беременностей осложняются гипертензивными состояниями [4], а их частота среди причин материнской смертности составляет 18%, что составляет 62000-77000 смертей в год [5] во всем мире. Каждая двадцатая женщина имевшая одно из гипертензивных состояний во время беременности, страдает от длительных и тяжелых осложнений и последствий [6], в частности нарушением функции почек и печени, хронической АГ, нарушением работы ЦНС [7, 8].

Систематические обзоры указывают на понятие гипертензии во время беременности как уровень артериального давления ≥ 140 мм.рт.ст. и/или диастолическое давление ≥ 90 мм.рт.ст. [9, 10] и подразделяют ее: легкая или умеренная АГ – это систолическое давление ≥ 140 мм.рт.ст. и/или диастолическое давление ≥ 90 мм.рт.ст. при двукратном измерении с интервалом не менее 30 минут. Тяжёлая АГ – это диастолическое давление ≥ 110 мм.рт.ст. при двукратном измерении с интервалом не менее 30 минут; или систолическое давление ≥ 160 мм.рт.ст. при двукратном измерении с интервалом не менее 30 минут. Протеинурия – это уровень белка в моче $>0,3$ г/сут или 0,3 г/л в двукратном анализе мочи, взятом через 4 часа [11–13].

Термин "гипертензивные состояния при беременности" включает в себя несколько нозологических единиц:

– хроническая АГ - это артериальная гипертензия диагностированная до беременности или до 20 недель беременности, сохраняющаяся более чем 6 недель после родов [10, р. 98; 11, р. 334,];

– гестационная АГ – это гипертензия возникающая после 20 недель беременности и сохраняющаяся не более 6 недель после родов [10, р. 98; 11, р. 335];

– легкая или умеренная ПЭ - полисистемный синдром проявляющийся легкой артериальной гипертензией и протеинурией не более чем 5 г/л, с незначительными или умеренными отеками или без таковых [10, р. 98; 11, р. 337];

– тяжелая ПЭ – это тяжелая артериальная гипертензия с протеинурией, с генерализованными или быстро нарастающими отеками или без таковых или артериальная гипертензия любой степени тяжести с протеинурией и с присоединением одного из симптомов: сильная головная боль, нарушение зрения, отек диска зрительного нерва, боль в эпигастральной области и/или тошнота, рвота, судорожная готовность, генерализованные отёки, олигоурия

(менее 30 мл/час или менее 500 мл мочи за 24 часа), болезненность при пальпации печени, количество тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$, повышение уровня печёночных ферментов (АЛТ или АСТ выше 70 МЕ/л), HELLP-синдром [10, p. 99; 11, p. 338];

– эклампсия – это наиболее тяжелая форма гипертензивных состояний при беременности, с присоединением генерализованных судорог, не связанных с неврологической или другой патологией [9, p. 154; 10, p. 98; 11, p. 338; 12-17].

Основными клиническими факторами риска для развития гипертензивных состояний во время беременности являются следующие показатели: возраст беременной старше 40 лет [18-20], сахарный диабет [21, 22], показатель ИМТ выше $30 \text{ кг}/\text{м}^2$ в первом триместре беременности [23-25], преэклампсия в семейном анамнезе [26-29], хроническая гипертензия [30-33], многоплодная беременность, аутоиммунные заболевания [34], хронические заболевания сердечнососудистой системы и почек [35].

В последние 10 лет появились данные о возможности определения факторов риска гипертензивных состояний и прогнозировать их при помощи лабораторных тестов. В некоторых современных исследованиях указывается на возможность прогнозирования гипертензивных состояний во время беременности на основании показателей PLFG, PAPP-A, VEGF, IL-6, sFlt-1 [36-42], NO, NO-синтазы, ГЦ, эндотелина [43-50]. Однако результаты последних систематических обзоров и мета-анализов указывают о неоднородности данных и отсутствие достаточных доказательств в исследованиях, изучавших указанные маркеры гипертензивных состояний во время беременности, что не позволяет рекомендовать их внедрение в клиническую практику [51, 52].

Экономические затраты при гипертензивных состояниях во время беременности обусловлены усиленным антенатальным наблюдением, включающим привлечение дополнительных методов обследования и смежных клинических специалистов, а так же гипертензивные состояния при беременности увеличивают частоту госпитализаций и интервенций, применение индукций родов, инструментальных и оперативных методов родоразрешения, анестезиологических пособий, увеличивают количество дней проводимых пациентами в стационаре, как за счет состояния матери так и новорожденного [53].

Современные принципы диагностики гипертензивных состояний во время беременности, а так же осложнений ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией выявляют факт развития данного осложнения в момент их клинических проявлений, в то время как современные методы ранней диагностики этих состояний малоинформативны или требуют больших экономических затрат. Данные научных исследований указывают на статистически достоверные показатели повышенного уровня ГЦ у женщин имевших в анамнезе гипертензивное состояние при беременности [54, 55], а так же показатель уровня ГЦ в доношенном сроке беременности при гипертензивных состояниях имеет более высокие статистически значимые показатели, чем при нормальных уровнях артериального давления [56].

Отсутствие на современном этапе достоверных и экономически выгодных методов ранней диагностики и прогнозирования гипертензивных состояний при беременности, а так же некоторых осложнений беременности, ассоциированных с эндотелиальной и плацентарной дисфункцией предполагает необходимость их поиска и разработки.

Цель исследования.

Оценить влияние ГЦ на развитие гипертензивных состояний во время беременности, а так же на развитие осложнений ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией.

Задачи исследования:

- 1) определить частоту гипертензивных состояний во время беременности.
- 2) определить уровень ГЦ и его изменения у беременных в трех триместрах беременности;
- 3) определить и сравнить уровни ГЦ у беременных с и без гипертензивных осложнений;
- 4) выявить связь между уровнем ГЦ и тяжестью гипертензивных состояний;
- 5) определить прогностические уровни ГЦ для ранней диагностики гипертензивных состояний;
- 6) выявить связь осложнений беременности, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией, с уровнем ГЦ и определить его прогностические уровни.

Объектами исследования являются беременные женщины проживающие на территории Актыубинской области в возрасте от 18 до 40 лет, с одноплодной беременностью, с ИМТ ниже 30, не имеющие сахарный диабет, аутоиммунных заболеваний, хронических заболеваний почек, хронических не компенсированных заболеваний внутренних органов, опухолевых заболеваний, аномалий внутренних и половых органов, ИЦН, не курящие и не употребляющие, алкоголя или наркотических веществ, а так же не имеющих в анамнезе хроническую артериальную гипертензию или гипертензивные состояния при предыдущих беременностях, а так же новорожденные рожденные от исследуемых матерей.

Предметом исследования являются лабораторные показатели уровня ГЦ в трех триместрах беременности и клинические проявления гипертензивных состояний, потерь беременности в первой ее половине, ЗВУР, преждевременных родов, ПОНРП, антенатальной гибели плода, маловодия и клиническая характеристика состояния новорожденных.

Теоретическая и практическая значимость тематики диссертации:

1. Определенная частота гипертензивных состояний во время беременности внесет вклад в данные по Республике Казахстан.
2. Определенный уровень ГЦ отразит его количественное содержание в сыворотке беременных женщин, что внесет вклад в данные по Республике Казахстан.
3. Анализ ГЦ в трех триместрах беременности поможет понять его количественное изменения в соответствии со сроком беременности.

4. Определенная связь между ГЦ и гипертензивными состояниями во время беременности внесет теоретический вклад в понимание патогенетических аспектов эндотелиальной дисфункции при гипертензивных состояниях, а так же позволит разработать методы ранней диагностики гипертензивных состояний.

5. Выявленная взаимосвязь между уровнем ГЦ и гипертензивными состояниями позволит разработать критерии диагностики тяжести гипертензивного состояния.

6. Полученные результаты исследования позволят выявить связь между ГЦ и другими осложнениями беременности и раннего неонатального периода.

Научная новизна результатов исследования:

1. Впервые изучены уровни ГЦ в трех триместрах беременности для женщин Республики Казахстан и найдены средние значения нормы для трех триместров.

2. Впервые определены прогностически значимые показатели ГЦ для гипертензивных состояний при беременности и разработаны методы диагностики тяжести гипертензивных состояний во время беременности на основании уровня ГЦ.

3. Впервые оценено влияние повышенного уровня ГЦ на развитие осложнений беременности, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией.

Основные положения диссертационного исследования, выносимые на защиту.

– частота гипертензивных состояний во время беременности составляет 11,6%, в том числе гестационная артериальная гипертензия 4,1%, легкая преэклампсия 3,14%, тяжелая преэклампсия 4,5%, эклампсия 0,6%;

– средний уровень ГЦ во время беременности в первом триместре составляет 9,62 мкмоль/л, во втором триместре 8,52 мкмоль/л, в третьем триместре 7,19 мкмоль/л;

– уровень ГЦ во время беременности меняет свои средние значения, которые снижаются на 25,2% в период с первого до третьего триместра беременности;

– уровень ГЦ в первом триместре беременности у женщин с гипертензивными состояниями в 1,9 раза выше, чем у беременных без гипертензивных состояний. Во втором и третьем триместрах беременности уровень ГЦ в 2,4 раза и 4 раза соответственно выше у беременных с гипертензивными состояниями;

– уровни САД, ДАД и протеинурии имеют слабую положительную корреляционную связь с уровнем ГЦ только в третьем триместре беременности. Уровень гомоцистеина во втором триместре беременности выше 12,56 мкмоль/л является признаком тяжелой преэклампсии, а уровень гомоцистеина выше 24,87 мкмоль/л предполагает развитие эклампсии. В третьем триместре беременности уровень гомоцистеина выше 15,4 мкмоль/л является достоверным признаком тяжелой преэклампсии, а уровень гомоцистеина выше 23,59 мкмоль/л предполагает развитие эклампсии;

– уровни ГЦ у беременных с гипертензивными состояниями не меняют свои значения в трех триместрах, в отличие от нормотензивных беременных, уровни ГЦ у которых снижаются с увеличением срока беременности;

– прогностически значимый уровень ГЦ определенный в первом триместре беременности для гипертензивных состояний составляет 9,55 мкмоль/л и увеличивает относительный риск в 8,3 раза, в том числе для легкой преэклампсии 10,58 мкмоль/л с увеличением риска в 4,8 раза, для тяжелой преэклампсии 11,93 мкмоль/л с повышенным риском развития осложнения в 14,9 раза;

– при спонтанных прерываниях беременности уровень ГЦ на 35,5% выше в сравнении с пролонгированными беременностями, при этом диагностически значимый уровень составляет 11,06 мкмоль/л, при котором относительный риск развития осложнения выше в 8,14 раза. Уровень ГЦ 11,39 мкмоль/л в третьем триместре беременности может быть использован как дополнительный метод диагностики ЗВУР;

– ГЦ определенный в трех триместрах беременности не имеет прогностической и диагностической ценности для ПОНРП, преждевременных родов, маловодия, многоводия и антенатальной гибели плода.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены на расширенном заседании научной проблемной комиссии Западно-Казахстанского Государственного медицинского университета имени Марата Оспанова.

Результаты проведенного исследования доложены на научно-практических конференциях:

1) международная научно-практическая конференция "Инновационные технологии охраны здоровья детей и репродуктивного здоровья", посвященной 25-летию Независимости Республики Казахстан (Актобе, 2016 - 9 сентября);

2) международная научно-практическая конференция "Интеграция, партнерство, инновации в медицинском образовании и науке", посвященной 60-летию Западно-Казахстанского Государственного медицинского университета имени Марата Оспанова (Актобе, 2016 - 5-6 октября);

3) XX международная научная конференция «Здоровье нации – XXI век» (Пермь, 1-7 мая 2016);

4) XVIII Международная конференция студентов и молодых ученых «Студенческая медицинская наука XXI века» (Витебск, 2018 - 14-15 ноября).

Сведения о публикациях.

По теме диссертации опубликованы 7 научных работ, из них 3 в журналах рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан, 1 в журнале индексируемый во Всероссийском институте научной и технической информации Российской академии наук, 1 в журнале индексируемом в базе данных Web of Science, получены 1 инновационный патент Министерства Юстиции Республики Казахстан, 1 патент на изобретение Евразийского патентного ведомства.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 99 страницах компьютерного текста согласно ГОСТ 7.32-2017, ГОСТ 7.12-93, ГОСТ 15.101-98, ГОСТ 8.417-2002. Диссертация состоит из введения, аналитического обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, заключения, выводов и практических рекомендаций.

Текст иллюстрирован 23 таблицами и 43 рисунками. Список использованных источников включает 190 источников, из них 9 на русском языке и 181 на английском языке.

Работа выполнена в рамках фрагмента «Тромбоцитарно-эндотелиальная дисфункция в патогенезе гипертензивных состояний при беременности» научно-технической программы «Разработка и научное обоснование новых технологий охраны репродуктивного здоровья» номер государственной регистрации 0107РК00477 финансируемой Министерством образования и науки Республики Казахстан. Конфликты интересов отсутствуют.

1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СОСТОЯНИЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

1.1 Эпидемиология гипертензивных состояний при беременности

Несмотря на отсутствие полного понимания, преэклампсия и эклампсия были признаны и описаны много веков назад. Существуют доказательства того, что древние цивилизации Китая, Египта и Индии признали и описали это заболевание, а также мрачный прогноз для матери и плода, который оно предвещает [56, р. 72].

Систематический обзор Всемирной организации здравоохранения показывает, что гипертензивные состояния во время беременности встречаются в 9% всех беременностей [3, р. 1072]. Частота преэклампсии при первой беременности составляет 4,1%, однако этот показатель увеличивается до 14,7% при одном случае преэклампсии во время предыдущей беременности и до 31,9% при двух случаях преэклампсии при предыдущих беременностях [57]. Гипертензивные состояния составляют 18% причин всех материнских смертей в развитых странах, 9% материнской смертности в Африке и Азии и до 26% в Латинской Америке и Карибском бассейне [3, р. 1068; 5, р. 16; 58]. В тех странах где материнская смертность высокая, большая часть материнских потерь связана эклампсией [1, р. 130].

Эпидемиологические показатели по гестационной гипертензии в различных странах неоднородны и на сегодняшний день нет исследований достаточно хорошего качества, чтобы однозначно выделить определенные показатели по распространенности гестационной гипертензии. Скорее всего это связано с мало значимыми клиническими проявлениями и осложнениями, присущих для гестационной гипертензии. Большой интерес исследователей привлекает преэклампсия и эклампсия. Так частота преэклампсии в странах Африканского региона составляет 4,0% находясь в диапазоне от 1,1% Республике Кот-Д'Ивуар до 9,3% в Южной Африке. [1, р. 133; 3, р. 1068; 5, р. 16; 58, р. 6]. В странах Америки частота преэклампсии находится в диапазоне от 0,8% в Канаде до 10% в Аргентине, в среднем 2,3% [1, р. 133; 3, р. 1068; 5, р. 16; 58, р. 6]. В странах Восточного Средиземноморья данный показатель составляет 1,2%, находится в диапазоне 0,7% в Мороко и 1,4% в Кувейте, однако нет достаточных данных чтобы судить о частоте преэклампсии данном регионе [1, р. 133; 3, р. 1068; 5, р. 16; 58, р. 6]. В Европейской регионе частота преэклампсии варьирует в пределах 0,9% в Испании и 15,6% в Турции, в среднем составляет 3,8% [1, р. 133; 3, р. 1068; 5, р. 16; 58, р. 6]. В странах Юго-Восточной Азии средний показатель преэклампсии 2,7%, где частота встречаемости варьирует между 1,9% в Таиланде и 8,6% в Индонезии. В странах Западно-Тихоокеанского региона преэклампсия встречается с частотой 4,2%, в диапазоне 1,7% в Республике Корея и 14,4% в Новой Зеландии [58, р. 6]. Средняя частота эклампсии в мире на сегодняшний день варьирует в пределах 0,02 до 0,5% от всех беременностей. Отмечено быстрое снижение частоты эклампсии в начале XX века в странах с высоким доходом с 0,3% к 1930 году до 0,03% и даже менее в последние десятилетия. Однако снижение

частоты эклампсии происходит за счет медицинских вмешательств, но естественная частота остается неизменной [59-61]. Частота эклампсии так, же как и преэклампсии неоднородна и отличается в разных странах и регионах мира. Так в странах Африканского региона составляет 2,7%, в диапазоне 1,0% в Республике Кот-Д'Ивуар и 4,0% в Нигерии. [58, р. 6; 61, р. 92]. В странах Америки эклампсия встречается в среднем в 1,1%, в диапазоне от 0,1% в Чили и 1,1 в Соединенных Штатах Америки. [1, р. 133; 3, р. 1068; 5, р. 16; 58, р. 6]. В странах Юго-Восточной Азии средний показатель эклампсии составляет 0,2%, где минимальный показатель в 0% в Кувейте и самый высокий 2,7% в Пакистане. [58, р. 6]. В странах Европы эклампсия встречается с частотой 0,1%, находясь в диапазоне 0% в Соединенном Королевстве и 1,2% в Турции. В странах Юго-Восточной Азии частоты эклампсии 1,3, от 0,3% в Таиланде, возрастая до 2,5% в Индонезии. Одна из низких частот эклампсии в странах Западно-Тихоокеанского региона 0,1%, где не нулевой показатель имеет Австралия 0,1% [58, р. 6; 61, р. 92].

Согласно статистическим данным МЗ Республики Казахстан частота гипертензивных состояний составляет 4,4%, находясь в диапазоне от 1,7% в Актыубинской и Южно-Казахстанской областях до 7,1% в Кустанайской области, однако не были обнаружены научно-исследовательские работы достаточно хорошего качества по изучению эпидемиологии гипертензивных состояний во время беременности в странах ЕАЭС в том числе и в Республике Казахстан.

Из полученных данных можно сделать вывод, что распространенность гипертензивных состояний во время беременности весьма разнообразна и зависит от региональных особенностей, социально-экономического состояния региона/страны, доступности медицинской помощи и качества антенатального ухода. В Республике Казахстан данные по распространенности гипертензивных состояний не освещались в научно-исследовательских работах и требуют дальнейшего изучения вопроса.

1.2 Современные аспекты патогенеза гипертензивных состояний во время беременности

Физиологическая беременность характеризуется значительной гемодинамической перестройкой и адаптацией сердечнососудистой системы [63]. Основные изменения включают увеличение сердечного выброса, увеличение объема циркулирующей крови за счет задержки натрия и воды, снижение артериального давления за счет снижения общего сосудистого сопротивления [62, 63, р. 342]. Механизм дилатации сосудов во время беременности до конца не изучен, однако некоторые исследования указывают на снижение чувствительности сосудов к ангиогенным факторам – ангиотензину II и норадреналину и повышению чувствительности к релаксирующему эндотелиальному фактору и оксиду азота [64, 65]. Еще одним физиологическим процессом, обеспечивающим нормальную перфузию плаценты является инвазия ворсин трофобласта и перестройка цитотрофобласта из эпителиального в эндотелиальный фенотип, что называется

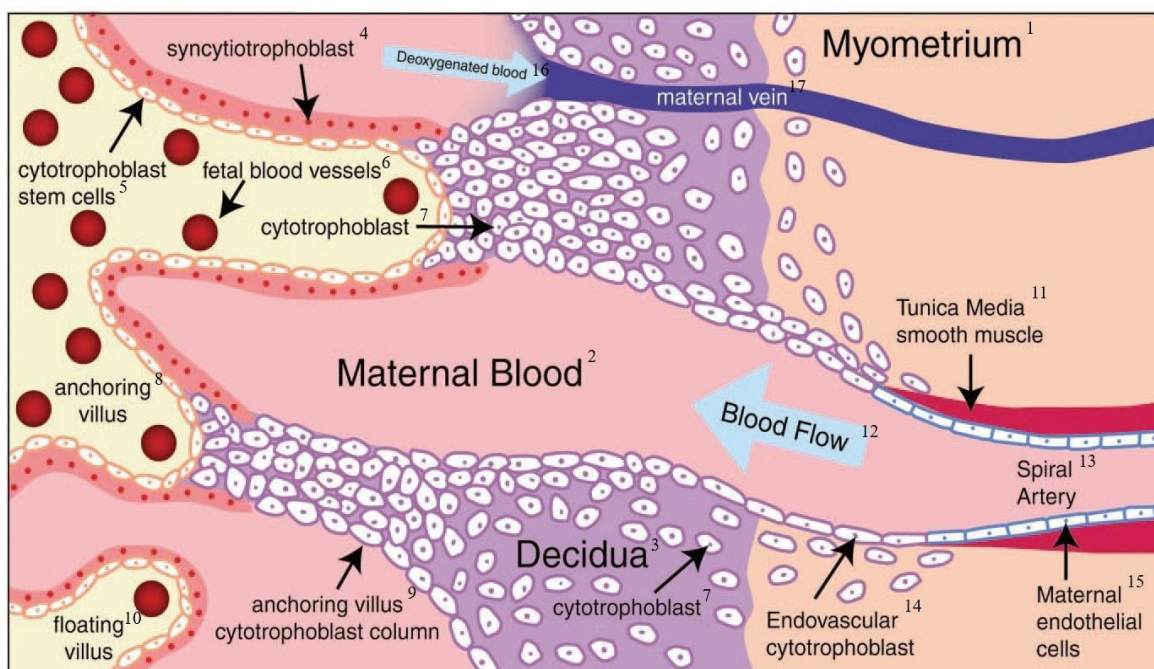
псевдоваскулогенезом [66]. В дальнейшем происходит ремоделирование спиральных артерий, что обеспечивает транспортировку кислорода в питательных веществ плоду [67]. При этом цитотрофобласт усиливает экспрессию сосудистых факторов роста: VEGF, PLGF [68, 69].

Не смотря на то, что клинические проявления гипертензивных состояний при беременности происходят после 20 недельного срока беременности, патогенетические и молекулярные события, приводящие к ее началу, происходят в начале беременности и именно присутствие трофобласта ассоциируется с развитием гипертензии при беременности [70].

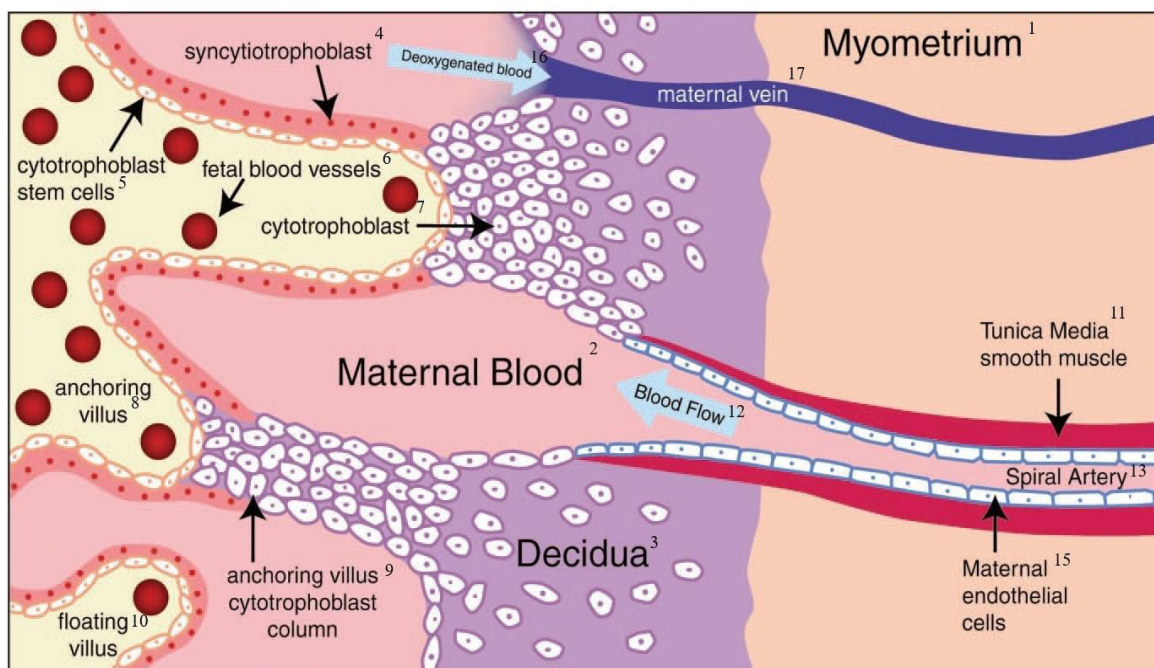
В настоящее время предложена теория двухэтапной модели развития гипертензивных состояний при беременности, а так же ЗВУР плода. В основе первого этапа лежит снижение плацентарной перфузии в связи с недостаточным ремоделированием спиральных артерий и эндотелиальной дисфункцией [71]. На втором этапе присоединяется реакция материнского организма, характеризующаяся мультисистемным ответом, нарушением функционирования эндотелия и усиленной продукции ангиогенных факторов [72].

При гипертензивных состояниях процесс псевдоваскуляризации происходит не полностью, что обеспечивает недостаточную вторую волну инвазии трофобласта, в результате чего формируется высоко-резистентный кровоток, а вазоконстрикция аркуатных артерий и проксимальных отделов спиральных артерий снижает перфузию межворсинчатого пространства [73], как указано на рисунке 1. Снижение перфузии межворсинчатого пространства приводит к циркуляторно-гипоксическим изменениям в плаценте и к формированию синдрома ишемии-реперфузии, что в свою очередь приводит к снижению выработки сосудистых факторов роста PLGF, VEGF, нарушается выработка NO и NO-синтазы, увеличивается выработка sFlt -1 и ангиогенных факторов эндотелина, тромбосана, интерлейкинов и активизации эндотелиальной дисфункции, что в дальнейшем приводит к тромбообразованию в микроциркуляторном русле [73, с. 5; 74, 75] (рисунок 1).

Норма



Преэклампсия



1 - миометрий; 2 - материнская кровь; 3 - децидуа; 4 - синцитиотрофобласт; 5 - стволовые клетки цитотрофобласта; 6 - кровеносные сосуды плода; 7 - цитотрофобласт; 8 - якорные ворсинки; 9 - столб цитотрофобласта якорных ворсин; 10 - плавающие (свободные) ворсины; 11 - средняя оболочка гладких мышц; 12 - ток крови; 13 - спиральная артерия; 14 - внутрисосудистый цитотрофобласт; 15 - материнские эндотелиальные клетки; 16 - дезоксигенированная кровь; 17 - материнская вена

Рисунок 1 - Схематический рисунок псевдоваскуляризации и инвазии трофобласта при нормальной беременности и преэклампсии

Примечание - Составлено по источнику [75, p. 24]

В результате этого развивается ацидоз, вызывающий внутриклеточное повышение концентрации Ca^{2+} и повреждение митохондрий, что приводит к нарушению процессов свободно-радикального окисления, повышенной продукции супероксидов и вторичных радикалов (перекиси водорода и пероксинитрита), которые обуславливают развитие окислительного стресса, а тканевой ацидоз способствует возбуждению вазомоторных центров и приводит к развитию генерализованного сосудистого спазма [75, р. 8; 76].

Генерализованный спазм сосудов влечет за собой гипоксию тканей, накопление в них недоокисленных продуктов обмена, повышение осмотического давления, усиление гидрофильности тканей. Вместе с тем рост осмотического давления приводит к возбуждению осморцепторов и к усилению секреции антидиуретического гормона, задержки жидкости в организме за счет увеличения канальцевой реабсорбции. При этом восстанавливается осмолярность межтканевой жидкости, однако происходит нарастание отеков. Следовательно, отеки при гипертензивных состояниях можно в какой-то степени считать компенсаторно-приспособительной реакцией, направленной на выравнивание гомеостаза [72, с. 4; 73, с. 6; 75, р. 9]. Вследствие перехода жидкости из сосудистого русла в межклеточное пространство развивается гиповолемия. Стимулируя систему ренин-ангиотензин, гиповолемия значительно усиливает секрецию альдостерона надпочечниками, тем самым увеличивая реабсорбцию натрия в почечных канальцах. Указанные изменения гомеостаза сопровождаются задержкой значительного количества жидкости и переходом ее в ткани, т.е. развитием отеков. Вместе с жидкостью из сосудистого русла мигрируют белки, особенно мелкодисперсные фракции – альбумины, что способствует развитию гипопроteinемии, которая ускоряет процесс выхода жидкости из сосудов за счет снижения онкотического давления [73, с. 6]. В результате уменьшения общего объема циркулирующей крови (ОЦК) происходит ее сгущение и, как следствие, замедление кровотока в артериолах и капиллярах, который в свою очередь становится прерывистым, повышается вязкость крови, агрегация форменных элементов. В результате изменения их осмотической резистентности наступает лизис эритроцитов с высвобождением кровяного тромбопластина и последующим развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Итак, ДВС-синдром замыкает порочный круг патофизиологических сдвигов: гипертензия - повреждение эндотелия - гипоксический синдром - отеки - гиповолемия - синдром ДВС - гипертензия [72, с. 4; 73, с. 6; 77-83].

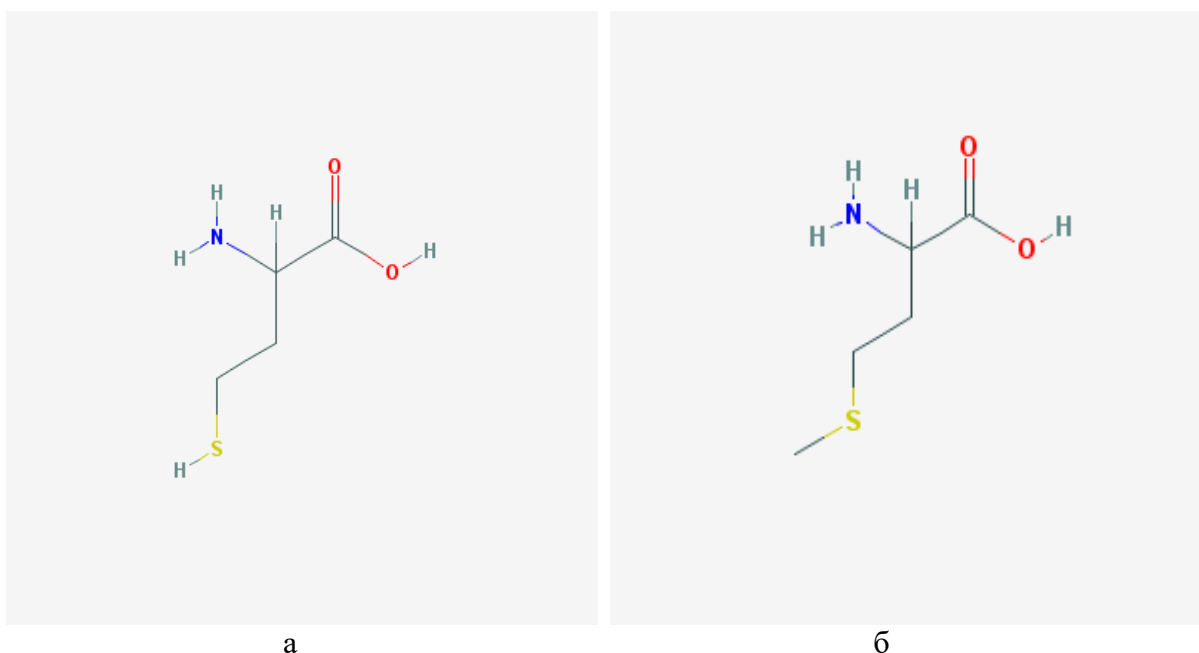
Выделение VEGF и PLGF для перестройки и васкуляризации плаценты происходит как в ворсинчатом так и в гладком хорионе, которые продуцируют большое количество мРНК [75, р. 6], в свою очередь синтез и восстановление ДНК происходит с участием фолатов и метиониновой группы [84]. Сбой в работе мРНК может быть вследствие перекисного окисления при предшествующем сбое синтеза и восстановления ДНК включающие двунитевые разрывы, мутацию гена или изменение экспрессии генов. Геном чувствителен к воздействию экзогенных (ионизирующее излучение, ультрафиолет, курение, химические факторы) и эндогенных факторов

(свободные радикалы) [85, 86]. Увеличение окислительного повреждения и метилирования ДНК при гипертензивных состояниях во время беременности может быть вызвано повышенным гомоцистеином в плазме [87-91], однако влияние повышенного уровня гомоцистеина при гипертензивных состояниях во время беременности понятен не до конца и требует дальнейшего изучения [92].

На сегодняшний день этиология и патогенез гипертензивных состояний во время беременности остаются открытым вопросом для современной науки. Большинство исследований указывают на нарушение инвазии ворсин трофобласта и эндотелиальную дисфункцию как основной патогенетический механизм предшествующих гипертензивных состояний, однако значительное количество факторов и неоднородность данных не позволяют сделать однозначные выводы о причинах и патогенезе данного осложнения и требуют дальнейшего научного изучения.

1.3 Гомоцистеин и его метаболизм в организме человека

Несмотря на то, что ГЦ впервые описали еще в 1932 году, основные публикации о связи повышенного содержания ГЦ с патологическими состояниями человека (сердечно-сосудистыми заболеваниями, патологиями беременности, нервно-психическими расстройствами) появились только в последние десятилетия [93-95]. ГЦ представляет собой серосодержащую небелковую аминокислоту, образованную в ходе образования незаменимой аминокислоты метионина, химические структуры которых указаны на рисунке 2 [96].



а - гомоцистеин; б - метионин

Рисунок 2 – Химическая структура

Примечание – Составлено по источнику [96, р. 132]

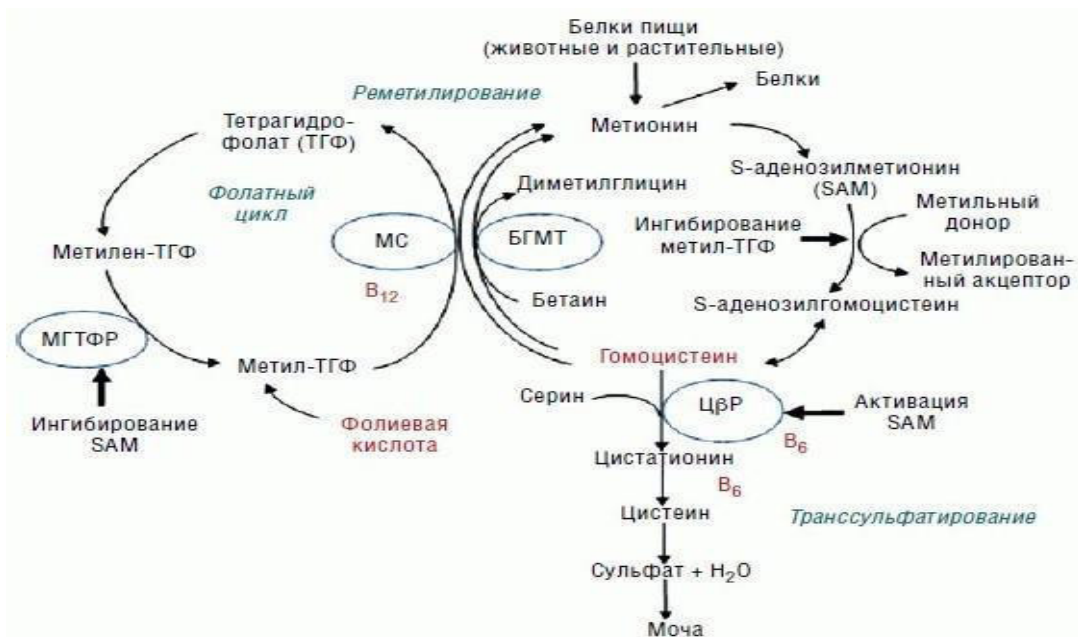
Внутриклеточный обмен ГЦ осуществляется энзиматическими путями, которые зависят от витаминов, принимающие участие в качестве кофакторов или косубстратов. ГЦ может быть обратно метилирован до метионина с использованием 5-метилтетрагидрофолата и метилкобаламина [97]. Метаболизм ГЦ стоит на пересечении двух путей [97, p. 131]:

- 1) деметилирование в метионин, для чего требуется фолаты и витамин В12;
- 2) транссульфилирование до цистеина, для чего требуется пиридоксаль-5'-фосфат.

Метионин-аденозилтрансфераза катализирует биосинтез S-аденозилметионина из метионина и АТФ [98]. Метионин-аденозилтрансфераза кодируется двумя генами: MAT1A кодирует метионин-аденозилтрансферазу I и III и экспрессируется в печени взрослых, тогда как MAT2A – экспрессирующая метионин-аденозилтрансферазу II присутствует почти во всех тканях [99, 100]. S-аденозилметионин отдает метильную группу, например, ДНК, РНК, белкам и нейротрансмиттерам. Каждая из этих реакций продуцирует S-аденозилгомоцистеин, который является мощным ингибитором большинства метилтрансфераз. Гидролаза гидролизует S-аденозилгомоцистеин до аденозина и гомоцистеина, а последние необходимо метаболизировать или транспортировать из клетки, чтобы предотвратить накопление S-аденозилгомоцистеина.

Имеются два пути реметилирования ГЦ с образованием метионина и один, на котором происходит перенос серы с образованием цистеина [101, 102]: на первом из путей реметилирования, катализируемом метионинсинтазой, в качестве кофактора действует кобаламин, а метильную группу отдает 5-метилтетрагидрофолат - главная форма фолата в плазме крови, возникающая в результате восстановления 5,10-метилентетрагидрофолата ферментом MTHFR; на другом пути реметилирования, который активен, главным образом, в печени, донором метильной группы является бетаин, а реакция катализируется бетаингомоцистеинметилтрансферазой при участии в качестве кофактора пиридоксаль-5'-фосфата, производного витамина В₆. Витамин В₆ также необходим для превращения цистатионина в цистеин и альфа-кетомасляную кислоту [103] (рисунок 3).

Молекула ГЦ сохраняется во время реакций реметилирования и трансметилирования, но в пути транссульфирования ГЦ необратимо распадается до цистеина. Его транссульфирование происходит благодаря действию двух витамина В₆-зависимых ферментов: цистатионин β-синтазы и цистатионина гамма-лиазы. Цистатионин β-синтаза катализирует конденсацию ГЦ и серина к цистатионину, а цистатионина гамма-лиазы впоследствии катализирует гидролиз цистатионина в цистеин и α-кетобутират (рисунок 3). Помимо своей роли в синтезе белка, еще цистеин является предшественником глутатиона, сильным антиоксидантом и основным соединением детоксикации многих ксенобиотиков [104].



SAM - S-аденозилметионин; ТГФ - тетрагидрофолат; БГМТ - бетаин-гомоцистеин метилтрансфераза; ЦβР - цистатин-β-синтаза; МС - метионин-синтаза; МТГФР - метилтетрагидрофолат редуктаза

Рисунок 3 - Схематическое отображение метаболизма ГЦ в организме человека

Примечание – Составлено по источнику [104, p. 33]

В большинстве тканей ГЦ либо реметилюруется через метионинсинтазу, либо выводится из клетки. Печень является основным органом деградации избытка метионина и поддержания ГЦ на адекватных уровнях с помощью уникального набора ферментов, включая метионин-аденозилтрансферазу, цистатионин β-синтазу, цистатионина гамма-лиазу, глицин-N-метилтрансферазу. Одним из основных механизмов регуляции является то, что высокие уровни S-аденозилметионина ингибируют МТНFR и активируют цистатионин β-синтазу [105].

Таким образом, избыток метионина приводит к более высоким уровням S-аденозилметионина при деградации гомоцистеина путем транссульфирования. И наоборот, если уровни метионина низки, например, во время голодания, низкие уровни S-аденозилметионина не активируют цистатионин β-синтазу и не ингибируют МТНFR, что приводит к сохранению гомоцистеина путем реметилюрования обратно в метионин.

1.4 Влияние гомоцистеина на организм человека и течение беременности

В плазме крови свободный (восстановленный) ГЦ присутствует в небольших количествах 1-2%. Примерно 20% находится в окисленном состоянии, преимущественно в виде смешанного дисульфида цистеинил-гомоцистеина и ГЦ. Около 80% ГЦ связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином, образуя дисульфидную связь с цистеином [106]. ГЦ является важным промежуточным звеном в метаболизме метионина и цистеина

[107]. В физиологических условиях путь реметилирования гомоцистеина направлен на сохранение метионина и рециркуляцию метилтетрагидрофолата, в результате чего метионин затем превращается в S-аденозилметионин, который служит в качестве донора для нескольких реакций с участием ДНК, РНК и белков [108].

Незначительное содержание ГЦ в плазме крови обычно является результатом его транспорта из клеток и в сочетании с транссульфированием помогает избежать токсического воздействия ГЦ на клетку [109]. При нарушении одного из механизмов регуляции внутриклеточной концентрации ГЦ, механизмы направленные на сохранение жизнеспособности клетки, высвобождают его в кровь, подвергая атаке ГЦ эндотелий сосудов [108, p. 223].

Существуют три основные причины ГГЦ:

– генетические дефекты ферментов метаболизма ГЦ - мутации гена 5,10-МТНFR 677C→T, которая вызывает снижение превращения гомоцистеина в метионин; мутации T133C, p.I278T и p.T191M в гене CBS цистатионин β-синтазы [110, 111];

– нарушение питания - вследствие чего наступает дефицит фолатов или витамина B12. Дефицит фолатов может возникать из-за мальабсорбционных синдромов, алкоголизма и заболеваний печени. Поскольку источником витамина B12 являются мясо и молочные продукты, вегетарианцы более подвержены дефициту B12 [112, 113];

– нарушение функции почек, хотя точный механизм накопления ГЦ у пациентов с почечной недостаточностью не полностью понят, в качестве вероятных причин были предложены нарушение клиренса и/или снижение экстраренального метаболизма [114, 115].

ГГЦ хорошо известный фактор риска сердечнососудистых [116, 117], почечных [118] и цереброваскулярных заболеваний [119]. ГГЦ приводит к повреждению эндотелия и является важным иницирующим событием увеличения окислительного стресса, усиливает продукцию активных форм кислорода, путем аутооксидации, катализируемого катионами меди и полученный супероксидный анион взаимодействует с NO с образованием пероксинитрата, который снижает биодоступность NO, а так же окислительный стресс активирует матричные металлопротеазы, вызывая нарушение метаболизма внеклеточного матрикса и увеличивает осаждение коллагена, в дальнейшем ведущее к сосудистому фиброзу [120-123].

Повреждение эндотелиальных клеток при ГГЦ приводит к уменьшению активированного белка C и необратимому ингибированию тромбомодулина, который способствует прокоагулянтному состоянию [124, 125], а так же к снижению фибринолитической активности [126], миграции лейкоцитов и адгезии тромбоцитов, что в дальнейшем приводит к микротромбированию и гипоксии тканей. Так же ГГЦ индуцирует экспрессию белков CD11B /CD18, которые образуют комплекс, обеспечивающий взаимодействие между воспалительными клетками и эндотелием, что вызывает повреждение и гибель эндотелиальных клеток [127-129].

Концентрации ГЦ вне беременности >15 мкмоль/л называются легкой гипергомоцистеинемией, от 15 до 30 мкмоль/л является умеренной, от 30 до 100 мкмоль/л принято считать средней степенью и более 100 мкмоль/л тяжелой гипергомоцистеинемией [130, 131]. Уровень ГЦ в разные периоды беременности неодинаков и значительно ниже чем у не беременных женщин [132-134]. Несколько авторов определили, что во время беременности ГЦ имеет тенденцию к снижению от исходного уровня и более низкий уровень определяется во втором триместре. Так в первом триместре ГЦ может варьировать по различным данным от 5,5 до 9,5 мкмоль/л предполагая дальнейшее не осложненное течение беременности и снижается во втором триместре беременности, затем имеет незначительное его повышение [135-138].

В 1993 г. впервые опубликовали данные исследований о связи высокого уровня ГЦ и спонтанными потерями беременности в первой ее половине (до 22 недель), где указывалось, что до 33% случаев потерь беременности связанных с высоким ГЦ [139, 140]. В других исследованиях были выявлены более высокие концентрации ГЦ при спонтанном аборте, при этом концентрация ГЦ была более 20,0 мкмоль/л [141-143]. Указывается связь мутаций гена МТНFR (677СТ) которые были связаны с высоким уровнем ГЦ ($11,47 \pm 4,66$ мкмоль/л) и спонтанными прерываниями беременности в сравнении с уровнем ГЦ у пациентов с нормальным генотипом ($7,04 \pm 1,99$ мкмоль/л) ($p < 0,05$) [144]. В нескольких систематических обзорах с мета-анализом получены данные о спонтанных абортах в первой половине беременности ассоциированные с полиморфизмами С677Т и А1298С гена МТНFR [145-147], однако в других систематических обзорах с мета-анализом отмечает отсутствие ассоциации ГЦ с мутацией гена МТНFR и не обнаруживают связи с потерями беременности в первой ее половине [148, 149]. Высокая токсичность ГЦ для эндотелия сосудов может приводить к его дисфункции, микротромбообразованию, нарушению перфузии плаценты и оксидативному стрессу, что приводит к нарушению кровообращения плода [150-152]. В исследованиях отмечается незначительное снижение веса при рождении у новорожденных, матери которых имели более высокие цифры ГЦ при контроле с группой исследуемых с весом ребенка более 10 перцентили [153-157]. В систематическом обзоре с мета-анализом указывает на увеличение риска ЗВУР при концентрациях ГЦ выше 95 перцентили OR 1,25 (95% ДИ: 1,09-1,44) [158]. В тоже время данные других исследований не обнаруживают какую либо взаимосвязь между ГЦ и ЗВУР [159-163]. Механизм действия ГЦ для развития преэклампсии на сегодняшний день все еще плохо изучен, однако высокие уровни ГЦ, по-видимому, изменяют выделения эндотелиального оксида азота, тем самым вызывая гипертонию и ишемию [164]. Некоторые проспективные когортные и случай-контроль исследования были направлены на попытку прогнозирования преэклампсии, путем определения ГЦ в первой половине беременности, другие исследования изучали содержание ГЦ в момент клинической манифестации преэклампсии и только в последних получены положительные результаты [165-170]. В других проспективных когортных и случай-контроль исследованиях не обнаруживает различия в уровне ГЦ у беременных с преэклампсией и без каких либо

гипертензивных осложнений [163, р. 807; 171]. Учитывая тромбогенность высокого уровня ГЦ можно предположить о его влиянии на увеличение риска ПОНРП, однако не получено никаких значимых данных в исследованиях при уровне ГЦ выше 15 мкмоль/л [172].

Таким образом, полученные данные о патогенезе гипертензивных состояний во время беременности, в том числе преэклампсии, метаболизме ГЦ и его влиянии на организм человека, в частности токсическое действие на эндотелиальные клетки с последующим развитием эндотелиальной дисфункции и микротромбообразованием, увеличение окислительного повреждения и метилирования ДНК, неоднородные данные в мире об уровнях ГЦ во время беременности и его влиянии на течение беременности и развитии осложнений, отсутствие научных данных об уровнях ГЦ во время беременности и осложнениях ассоциированные с ним в Республике Казахстан, дают повод считать о возможном влиянии ГЦ на течение беременности и развитие осложнений патогенетически связанных с плацентарной дисфункцией, в т.ч. гипертензивных состояний, спонтанных прерываний беременности, ЗВУР, ПОНРП в Республике Казахстан и требуют научного исследования вопроса.

В связи с перечисленными данными была выдвинута гипотеза:

H_1 : ГЦ непосредственно влияет на развитие гипертензивных состояний при беременности, при этом тяжесть течения гипертензии и ее форма может зависеть от уровня ГЦ, а так же ГЦ может приводить к развитию осложнений беременности, патогенетически связанных с эндотелиальной дисфункцией.

H_0 : ГЦ не влияет на развитие гипертензивных состояний и осложнения, связанных с эндотелиальной дисфункцией, при беременности.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Организация исследования

Дизайн исследования утвержден Локальным этическим комитетом от 28.12.2015г протокол №12 и представлен проспективным открытым одноцентровым когортным исследованием.

Рандомизация исследуемых проведена методом простой случайной выборки путем генерации случайных чисел.

Критерии включения: информированное согласие на участие в исследовании; возраст от 18 до 40 лет; одноплодная беременность; срок беременности до 14 недель.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании; многоплодная беременность; возраст младше 18 и старше 40 лет; сахарный диабет; хроническая артериальная гипертензия или преэклампсия анамнезе; индекс массы тела (ИМТ) выше 30; наличие аутоиммунных заболеваний; хронические заболевания почек; хронические не компенсированные заболевания внутренних органов; опухолевые заболевания; аномалии внутренних и половых органов; ИЦН; курение; употребление алкоголя или наркотических веществ.

Клиническая часть исследования проводилась на базах городских поликлиник и родовспомогательных медицинских учреждениях и одобрено Управлением здравоохранения Актыобинской области на основании служебного письма от 18.04.2016 г. №1-9/1719/1-3:

– в антенатальный и постнатальный периоды на базах городских поликлиник города Актобе: ГКП на ПХВ "ГП №3" 12 мкр. 51Д, ГКП на ПХВ "ГП №4" г. Актобе ул. Братьев Жубановых 293Б, ГКП на ПХВ "Каргалинская городская больница" г. Актобе, с. Каргалинское ул. Кургулова 19/Б, ГКП на ПХВ "Актыобинский областной консультативно-диагностический центр" г. Актобе ул. Богенбай-батыра 50;

– в антенатальный, интранатальный и ранний послеродовый периоды на базах родовспомогательных медицинских учреждениях: родильное отделение ГКП на ПХВ "Актыобинский медицинский центр" г. Актобе п. Жанаконьс 8Е, ГКП на ПХВ "Областной перинатальный центр г. Актобе" г. Актобе ул. Алтынсарина 3А, родильное отделение ГКП на ПХВ "Каргалинская городская больница" г. Актобе, с. Каргалинское ул. Кургулова 19/Б.

Лабораторная часть исследования проведена на базе клинической лаборатории ГКП на ПХВ "Областной перинатальный центр г. Актобе" г. Актобе, ул. Алтынсарина 3А.

Всего в исследование включено 413 беременных женщин, 79 из которых не закончили исследование, в том числе: 32 человека исключены из исследования из-за нарушения протокола и условий исследования; 27 человек выбыли из исследования из-за смены постоянного места жительства и невозможности дальнейшего клинического и лабораторного мониторинга; 20 человек отказались от продолжения участия в исследовании по собственной инициативе. Завершили исследование 334 беременные, данные которых подверглись анализу и интерпретации. Включенные в исследование

испытуемые подверглись наблюдению в течении всей беременности с первого триместра беременности (до полных 14 недель) и до 42 дней послеродового периода.

2.2 Клиническая часть исследования

После определения критериев включения и исключения, беременные были включены в исследование в сроке беременности до 14 недель. Проведен опрос, определены уровни артериального давления (САД и ДАД), ИМТ, оценка отеков, уровень исходного ГЦ, протеинурии, УЗИ плода. Далее исследуемые были обследованы в диапазоне сроков беременности 14-20, 20-24, 24-30, 30-34, 34-38, 40-42 недели, при этом срок от последнего обследования был не более 4 недель. При каждом обследовании проведены уточнение жалоб, оценка АД (САД и ДАД), отеков, ВДМ с 20 недель беременности, протеинурии. Уровни ГЦ были определены в 10-14, 20-24 и 30-34 недели беременности. Уровень тромбоцитов, АЛТ, АСТ был определен в случаях клинического проявления гипертензивного состояния (САД ≥ 140 мм.рт.ст., ДАД ≥ 90 мм.рт.ст.) для диагностики/дифференциальной диагностики тяжести и вида гипертензивного состояния. УЗИ плода для выявления ВПР проведено в сроках беременности 10-14, 18-20 недель. При подозрении на ЗВУР плода проводилась ультразвуковая фетометрия и определение ИАЖ для дифференциальной диагностики МГВ и ЗВУР. Новорожденные были оценены сразу при рождении и в течении 28 дней после родов, при этом определены оценка по шкале Апгар сразу после рождения, масса и рост, наличие ВПР, необходимость перевода в ОРИТ. В постнатальный период беременные были обследованы в течении 7 дней после родов, затем через 3 и 6 недель, где были оценены жалобы, уровни САД и ДАД, отеки, протеинурия, при наличии гипертензивных состояний уровень тромбоцитов, АЛТ, АСТ.

Контролировались следующие осложнения беременности:

- гипертензивные состояния: гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром [2,9-17];
- самопроизвольное прерывание беременности: самопроизвольный полный или неполный аборт в сроке до 22 недель беременности – спонтанное прерывание беременности (полная или не полная экспульсия эмбриона/плода) в сроке до 22 недель и несостоявшийся аборт (неразвивающаяся беременность) – прекращение развития эмбриона/плода [173];
- задержка внутриутробного роста плода [174];
- преждевременные роды [175];
- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;
- маловодие/многоводие;
- внутриутробная гибель плода;
- осложнения со стороны новорожденного: перевод ОРИТН, тяжелая неонатальная асфиксия, малая масса для гестационного возраста при рождении.

В исследовании были использованы следующие методы:

Опрос. Уточнение анамнеза жизни: наследственность, перенесенных острых заболеваний, наличие хронических заболеваний, репродуктивная

функция - менархе, длительность и регулярность менструации, начало половой жизни, наличие или перенесенных гинекологических заболеваний, самопроизвольных прерываний беременности, аборт, количества родов, течение предыдущих беременностей, родов и послеродового периода.

Уточнение жалоб: сильная головная боль, нарушение зрения, в виде мелкания мушек перед глазами, боль в эпигастральной области и/или правого подреберья, боль в области матки, тошнота, рвота, кровотечение из половых путей, снижения диуреза, схваткообразных, периодических или постоянных болей внизу живота или пояснице.

Физикальное обследование:

– измерение роста (см) стандартным ростомером (PM-1 "Диаконс", Россия) и массы тела электронными напольными весами (Scale Personal, Китай) (кг), определение ИМТ по формуле Кетле: масса (кг)/рост (м)² [176], проведено однократно в сроке беременности до 14 недель;

– измерение артериального давления стандартной методикой сфигмоманометром (CS Medica CS-106, Россия) в мм.рт.ст. в положении сидя или полусидя, не менее чем через 5 минут после отдыха, двукратно с периодичностью 5 минут [177, 178]. I тон Короткова отмечался как САД, V тон как ДАД. Первичное измерение АД проводилось на обеих руках, для исключения разности АД при заболеваниях сосудов. Измерение артериального давления проводилось каждый раз в сроках беременности до 14 недель, 14-20 недель, 20-24 недели, 24-30 недель, 34-38 недель, 40-42 недели;

– оценка отеков - пальцевая оценка отеков мягких тканей путем прижатия к кости. Контроль отеков проводился самим исследователем в сроках беременности до 14 недель, 14-20 недель, 20-24 недели, 24-30 недель, 34-38 недель, 40-42 недели или проводился самоконтроль исследуемым. Диагностический критерий тяжелой преэклампсии взят как быстро нарастающие отеки за 1-2 дня, отек области поясницы или генерализованные отеки (асцит, гидроторакс);

– измерение ВДМ - проведена измерительной сантиметровой лентой (см) от наиболее верхней точки дна матки до верхнего края лонного сочленения и регистрировалась в гравидограмму при каждом клиническом обследовании со срока беременности 20 недель. Клинически значимым являлось отклонение гравидограммы менее 10 перцентили или отсутствие динамики увеличения ВДМ в течении 4 недель [179];

– срок беременности (недели+дни) был определен по дате последней менструации: от первого дня последней менструации вычиталось три месяца и прибавлялось 7 дней. Полученный результат соответствовал 40 неделе беременности. По ультразвуковому исследованию плода (фетометрии): в первом триместре беременности (10-14 недель) был определен КТР, который был сравнен с табличными значениями, во втором триместре беременности (15-20 недель) проведено измерение БПР, ОЖ, длины бедренной кости и сравнены с табличными значениями [180]. При разнице между данными срока беременности по дате последней менструации и УЗИ первого триместра более 5 дней, срок беременности принимался по данным УЗИ первого триместра;

– оценка схваток: пальпаторное определение сокращений матки в течении 10 или 20 минут. Критериями регулярной родовой деятельности были 2 схватки за 10 минут или 4 схватки за 20 минут продолжительность более 20 секунд;

– оценка структурных изменений шейки матки путем влагиалищного исследования. Оценивалась длина шейки матки, консистенция, раскрытие маточного зева, расположение предлежащей части плода. Критериями начала родов было сглаживание и раскрытие шейки матки;

– оценка новорожденного при рождении: проводилась оценка по шкале Апгар, согласно рекомендациям ВОЗ: оценивались дыхание (крик или регулярное дыхание - 2 балла, нерегулярное или слабый крик - 1 балл, отсутствует - 0 баллов), окраска кожных покровов (розовая окраска всего тела - 2 балла, акроцианоз - 1 балл, генерализованная бледность или цианоз - 0 баллов), ЧСС (>100 ударов в минуту - 2 балла, <100 ударов в минуту - 1 балл, отсутствует - 0 баллов), рефлекторная возбудимость (активное возбуждение рефлексов - 2 балла, слабо выраженные - 1 балл, отсутствуют - 0 баллов), мышечный тонус (активные движения - 2 балла, снижен, некоторое сгибание конечностей - 1 балл, отсутствует - 0 баллов). Оценка проводилась к концу 1 и 5 минуты после рождения;

– антропометрия новорожденного: масса новорожденного (гр) измерена весами детскими "Саша" В1-15 (Масса-К, Россия). Длина тела новорожденного измерена стандартной измерительной сантиметровой лентой (см).

2.3 Лабораторные и инструментальные методы исследования

Определение протеинурии: проводился забор утренней средней порции мочи в стерильный контейнер (GlobalRoll, Китай). Определение уровня протеинурии проведено на анализаторе Uriscan Optima (YD Diagnostics, Южная Корея) измеренной в г/л. Клинически значимая протеинурия считалась 0,3 г/л или 0,3 г/сутки. Контроль уровня протеинурии проведен в 10-14 недель, 14-20 недель, 20-24 недели, 24-30 недель, 34-38 недель, 40-42 недели.

Определение АЛТ и АСТ: проводился забор 5,0 мл крови после ночного голодания в вакуумные пробирки AVATUBE с гелем активатором (ЭкоФармИнтернейшл, Казахстан), затем проведено количественное определение (МЕ/л) АЛТ и АСТ одноименными реактивами АЛТ и АСТ (Randox Reagents, Великобритания) на автоматическом биохимическом анализаторе RX Imola (Randox Reagents, Великобритания). Клинически значимыми для диагностики тяжелой преэклампсии и/или HELLP-синдрома считались показатели выше 70 МЕ/л. Уровень АЛТ и АСТ проведены при клиническом проявлении артериальной гипертензии для диагностики/дифференциальной диагностики тяжелой преэклампсии и/или HELLP-синдрома.

Определение уровня тромбоцитов: проводился забор крови 5,0 мл в вакуумные пробирки AVATUBE K-2 EDTA (ЭкоФармИнтернейшл, Казахстан), затем проведен количественный анализ уровня тромбоцитов в периферической крови на автоматическом анализаторе 5 DIFF MEK-7222 (NihonKoden, Япония) измеренные в $\times 10^9$ /л. Клинически значимыми для

диагностики тяжелой преэклампсии или HELLP-синдрома считались показатели $<100 \times 10^9$ /л. Уровень тромбоцитов определялся при возникновении гиперетнзивного состояния для диагностики/дифференциальной диагностики тяжелой преэклампсии и/или HELLP-синдрома.

Определение уровня ГЦ: забор крови проводился методом венепункции и сбором образца 5,0 мл в вакуумный контейнер AVATUBE (ЭкоФармИнтернейшнл, Казахстан) с гелем активатором, после ночного голодания; перед исследованием исключены за 14 дней прием фолатов, препаратов или биодобавок содержащих S-аденозил-L-метионин, курения или алкоголя; за 24 часа исключены были мясные и богатая белком еда, томатов. Проводилось центрифугирование образцов и отделение форменных элементов не позднее чем через 30 минут от забора образца крови. Хранение сыворотки проводилось при температуре -20°C не более 8 недель. Определение уровня ГЦ проведено методом иммуноферментного анализа с моноклональными антителами реактивами Homocysteine EIA microtitre plate ELISA (Axis-Shield Diagnostics Ltd, Великобритания) на автоматическом анализаторе Dialab ELX808IU (Dialab, Австрия) измеренным в мкмоль/л. Приготовление образца раствора (SPS) проводился непосредственно перед анализом, путем смешивания реагентов А (буфер анализа) 4,5 мл, В (аденозин) 0,25 мл и С (SAH-гидролаза) 0,25 мл на 10 образцов. После чего проводилось разведение: 25 мкл калибратора/образец/контроль: 25 мкл калибратора/образец/контроль+500 мкл SPS, перемешивание и инкубирование в течении 30 минут при температуре $37,0^{\circ}\text{C}$. После чего добавлялись 500 мкл реагента D (ингибитор фермента), образцы перемешивались и инкубировались в течении 15 минут при комнатной температуре ($18-25^{\circ}\text{C}$). После этого добавлялся реагент E (аденозиндезаминаза), образцы перемешивались и инкубировались в течении 5 минут при комнатной температуре ($18-25^{\circ}\text{C}$). После чего полученный раствор прокапывали в лунки SAH покрытых стрипов микропланшета. После этого добавлялся реагент F (a-SAH антитело) 200 мкл в каждую лунку и проводилось инкубирование в течении 30 минут при комнатной температуре ($18-25^{\circ}\text{C}$), затем промывались буфером для промывки трижды по 400 мкл. Следующим этапом добавлялись 100 мкл реагента G (ферментный конъюгат) в каждую лунку и после инкубации в течении 20 минут при комнатной температуре ($18-25^{\circ}\text{C}$) добавлялся реагент H (тетраметилбензидин) в каждую лунку, после чего проводилась инкубации в течении 20 минут при комнатной температуре ($18-25^{\circ}\text{C}$). Далее добавлялся реактив S (Стоп-раствор) 100 мкл в каждую лунку, производилось встряхивание и считывание при длине волны 450 нм в течении 15 минут. Уровень ГЦ определялся у исследуемых трижды в сроках беременности до 14 недель, в 20-24 и 30-34 недели.

Ультразвуковое исследование плода: проводилось трансабдоминальное сканирование на аппарате Mindray DC N6 конвексным датчиком C5-Z с диапазоном центральной частоты 2,5/3,1 МГц, определены параметры фетометрии: бипариетальный размер, окружность живота и длина бедренной кости измеренные в сантиметрах (см) и ИАЖ (см). Данные были сравнены с

табличными значениями фетометрии плода [181] и ИАЖ [182]. Клинически значимые показатели для диагностики ЗВУР считались данные массы плода менее 10 перцентили и ИАЖ менее 5,0 см интерпретированы как маловодие (олигогидрамнион), более 20,0 см интерпретированы как многоводие (полигидрамнион). Ультразвуковое исследование проведено в сроке беременности 10-14, 20-24, 30-34 недель, а так же при подозрении на малую массу плода для гестационного возраста.

2.4 Статистическая обработка

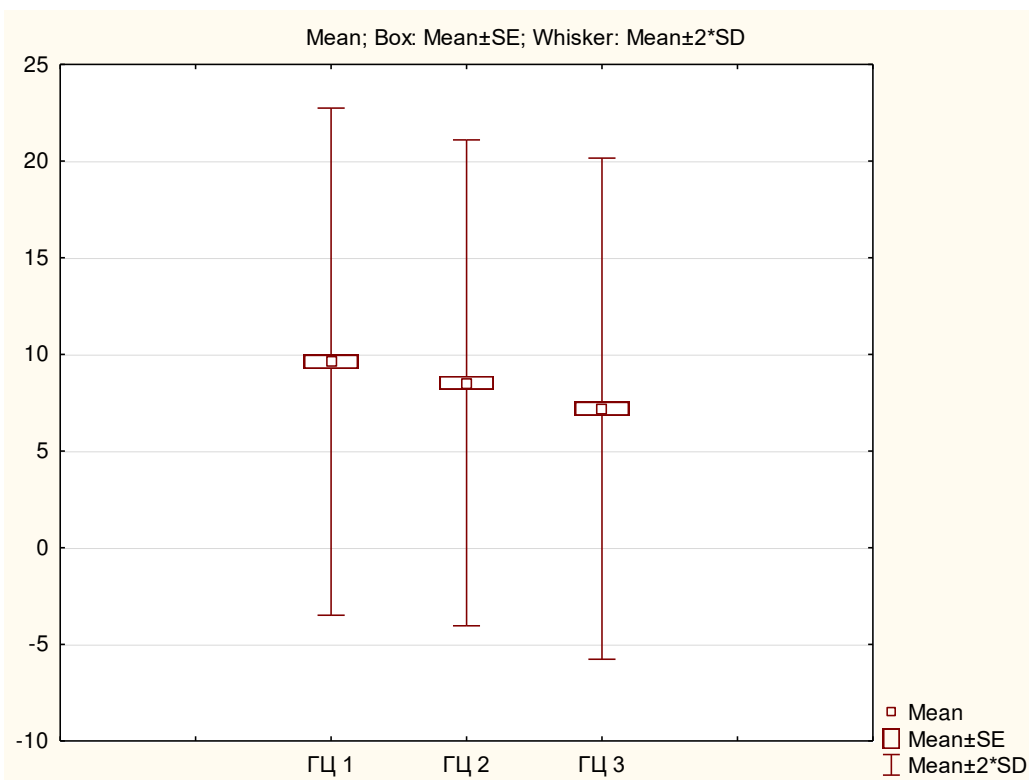
Объем выборки рассчитан программой статистической обработки Epi Info™ 7.2.0.1 (CDC USA) методом Sample Size Calculation из расчета исходных данных полученных из литературных источников [183-186] по параметрам частот встречаемости высокого уровня ГЦ и нормального уровня ГЦ, проверена Power Calculation при ДИ 95% программой Statistica 12.0 (StatSoft Inc.). Все данные исследования дублировались в цифровом формате в программе Microsoft Excel 2007 и были защищены от несанкционированного доступа и копирования, после чего были перенесены в программу статистической обработки Statistica 12.0 (StatSoft Inc.) и SPSS 17.0 (Predictive Solutions Inc.). Персональные данные исследуемых были скрыты, путем присвоения идентификационного номера каждому исследуемому. Для количественных данных вид распределения определен тестом Shapir-Wilk. Для данных с нормальным распределением определены средние значения со стандартным отклонением, 95% доверительные интервалы, для данных с распределением отличным от нормального, определены медиана и 25 и 75-интерквартильные размахи. Оценка статистической значимости для парных независимых переменных с нормальным распределением проведена t-тестом Student, для данных с ненормальным распределением проведен U-тест Mann-Whitney, для зависимых переменных нескольких групп проведен тест ANOVA. Оценка связи между количественными переменными с нормальным распределением определена методом линейной корреляции Pearson, с ненормальным распределением определен методом ранговой корреляции Spearman. Для качественных данных определены доли %, доверительные интервалы методом Уилсона, критерий χ^2 с поправкой Йейтса, для малых групп проведен двухсторонний точный тест Fisher, определен относительный риск (RR). Для определения диагностической ценности и прогнозирования заболевания построены ROC-кривые с вычислением AUC, определены уровни отсечки (cut-off), Se (чувствительность) и Sp (специфичность).

3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Уровень гомоцистеина при беременности

Всего в исследование включено 334 беременные женщины в сроке беременности до 14 недель. Средний уровень ГЦ в первом триместре у всех исследуемых составил $9,62 \pm 6,55$ (6,08-7,11) мкмоль/л, во втором триместре $8,52 \pm 6,28$ (5,83-6,81) мкмоль/л, в третьем триместре $7,19 \pm 6,48$ (6,01-7,03) мкмоль/л.

Показатель среднего уровня ГЦ в первом триместре беременности был на 11,4% выше, чем уровень ГЦ во втором триместре и имел статистические различия ($p < 0,05$ t-тест Student). Уровень ГЦ во втором триместре беременности имел более высокий показатель в сравнении с ГЦ определенным в третьем триместре беременности на 15,6% и был статистически различим ($p < 0,05$ t-тест Student). В течении всей беременности было отмечено снижение ГЦ на 25,2% с статистически достоверной разницей показателей ($p < 0,05$ ANOVA тест) (рисунок 4)



ГЦ 1 - уровень ГЦ в сроке 10-14 недель; ГЦ 2 - уровень ГЦ в сроке 20-24 недели; ГЦ 3 - уровень ГЦ в сроке 30-34 недели

Рисунок 4 – Уровни гомоцистеина в трех триместрах беременности у исследуемых

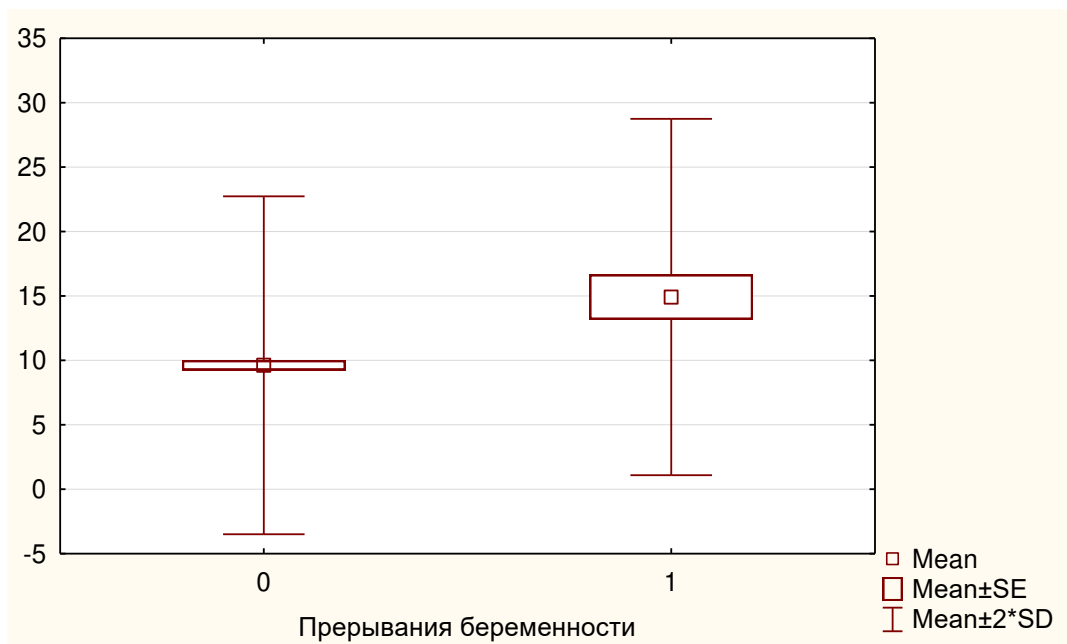
В первой половине беременности у 4,8% (16) исследуемых произошло самопроизвольное прерывание беременности в виде самопроизвольного аборта или погибшего плодного яйца, в результате чего окончательному анализу подверглись 318 исследуемых.

Чаще всего прерывания беременности происходило в конце первого или в начале второго триместров беременности, в среднем в сроке беременности $14,3 \pm 3,28$ недели, что можно объяснить нарушением псевдоваскуляризации и эндотелиальной дисфункцией во время второй волны инвазии трофобласта, которая может быть обусловлена высокими исходными уровнями ГЦ. Уровень ГЦ был в 1,5 раза выше у беременных с самопроизвольным ее прерыванием и составил $14,92 \pm 6,91$ мкмоль/л, в сравнении с исследуемыми с пролонгированными беременностями, у которых средний уровень ГЦ составлял $9,62 \pm 6,55$ мкмоль/л $p < 0,05$ (таблица 1, рисунок 5).

Таблица 1 – Самопроизвольное прерывание беременности в ее первой половине

Течение беременности	Срок гестации (недели)	Уровень ГЦ (мкмоль/л)
Самопроизвольное прерывание беременности n=16	$14,3 \pm 3,28$ (2,45-5,08)	$14,92 \pm 6,91$ (5,10-10,7)
Пролонгированные беременности n=318	-	$9,62 \pm 6,55$ (6,08-7,11)
p-значение		0,0018 ¹

Примечание – 1 - t-тест Стьюдента



0 - пролонгированные беременности; 1- потери беременности

Рисунок 5 – Уровни ГЦ при потерях беременности и пролонгированных беременностях

3.2 Гипертензивные состояния и уровень гомоцистеина при беременности

В зависимости от развития гипертензивного состояния исследуемые были разделены на 2 группы: I группа - беременные с гипертензивными состояниями n=37; II группа - беременные без гипертензивных состояний n=281.

Средний возраст исследуемых в I группе составил $28,51 \pm 5,1$ лет во II группе $28,09 \pm 4,34$ лет. Наследственность в семейном анамнезе по артериальной гипертензии была отягощена в I группе в 18,9% случаях, во II группе в 12,4% ($p > 0,05$). Во второй группе так же встречался сахарный диабет в семейном анамнезе в 4,3% случаев, что не отмечалось в первой группе. Социальный статус включающий в себя работающих 46% и не работающих 54% (в т.ч. студенты 8%) в I группе и не был статистически различим внутри группы ($p > 0,05$), во второй группе работающие составили 49,1%, не работающие 50,9% (в т.ч. студенты 6,4%), так же не различались внутри группы ($p > 0,05$). Средний возраст наступления менархе в обеих группах составил 13 лет, ($p > 0,05$) в I группе не наблюдалось случаев нарушения менструального цикла, во II группе у 2,1% исследуемых отмечалось нарушение менструального цикла. Из гинекологических заболеваний чаще всего в обеих группах встречались эрозия шейки матки 24,3 и 25,3%, инфекции передающиеся половым путем 2,7% и 2,9%, а так же бесплодие 2,7 и 1,8% в I и II группе соответственно. Хронические экстрагенитальные заболевания чаще всего представляли случаи ЖДА и в отдельных случаях встречались гепатит В, миопия, тонзиллит, холецистит. Первые роды встречались в 22% повторные роды в 78% у исследуемых в обеих группах. Предыдущие беременности у исследуемых I группы закончились медицинскими абортами 43% и самопроизвольными абортами в 24,3% случаев, во II группе данные показатели встречались по 23,1% случаев. Средние значения ИМТ не превышали порогового значения предожирения ($ИМТ > 25$) и составили 23,01 в I группе и 22,3 во II группе. Срок окончания настоящей беременности в обеих группах чаще всего был 39 недель.

Группы были сопоставимы и статистически не различимы по возрасту, семейному анамнезу по артериальной гипертензии, социальному статусу (работающее, не работающее, студенты), возрасту наступления менархе и характеру менструальной функции, хроническим экстрагенитальным и гинекологическим заболеваниям, паритету родов, абортам и самопроизвольным прерываниям беременности, ИМТ и сроку родоразрешения $p > 0,05$ (таблица 2), что говорит об однородности данных в группах, отсутствия влияния факторов риска развития гипертензивных состояний на результаты исследования.

Таблица 2 – Общая характеристика групп исследуемых

Показатель	I группа n=37	II группа n=281	p-значение
1	2	3	4
Возраст (лет)	$28,51 \pm 5,1$ (4,14-6,62)	$28,09 \pm 4,34$ (4,0-4,7)	0,590 ¹
<i>Социальный статус:</i>			
Работающие	46,0% (n=17) (31,04-61,62)	49,1% (n=138) (43,32-54,93)	0,712 ²
Не работающие	46,0% (n=17) (31,04-61,62)	44,5% (n=125) (38,78-50,3)	0,867 ²
Студенты	8,0% (n=3) (2,8-21,3) $p > 0,05^3$	6,4% (n=18) (4,09-9,9) $p > 0,05^3$	0,690 ³

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4
<i>Наследственность:</i> АГ в семейном анамнезе	18,9% (n=7) (9,5-34,2)	12,4% (n=35) (9,1-16,8)	0,406 ²
СД в семейном анамнезе	-	4,3% (n=12) (2,5-7,3)	
Менархе (лет)	13,0 (13,0-14,0)	13,0 (13,0-14,0)	0,350 ⁴
<i>Менструальный цикл:</i> Норма	100% (n=37)	97,9% (n=275) (95,41-99,01)	0,368 ²
Нарушен	-	2,1% (n=6) (0,99-4,59)	
<i>Хронические ЭГЗ:</i> Гепатит В	-	1,1% (n=3) (0,3-3,09)	-
Миопия	2,7% (n=1) (0,4-13,8)	0,7% (n=2) (0,01-2,5)	0,310 ³
Тонзиллит	-	0,3% (n=1) (0,06-1,9)	
ЖДА	5,4% (n=2) (1,5-17,7%)	2,9% (n=8) (1,4-5,5)	0,612 ³
Холецистит	-	1,1% (n=3) (0,3-3,09)	
<i>Гинекологические заболевания:</i> Эрозия шейки матки	24,3% (n=9) (13,36-40,11)	25,3% (n=71) (20,55-30,66)	0,887 ²
ИППП	2,7% (n=1) (0,48-13,82)	2,9% (n=8) (1,45-5,52)	0,718 ³
Бесплодие	2,7% (n=1) (0,48-13,82)	1,8% (n=5) (0,76-4,1)	0,529 ³
СПКЯ	-	0,7% (n=2) (0,19-2,55)	
Внематочная беременность	-	1,4% (n=4) (0,55-3,6)	
<i>Паритет родов:</i> Первородящие	21,6% (n=8) (11,39-37,19)	21,7% (n=61) (17,29-26,89)	0,841 ²
Повторнородящие	78,4% (n=29) (62,81-88,61)	78,3% (n=220) (73,11-82,71)	
Аборты в анамнезе	43,0% (n=10) (15,4-43,0)	22,8% (n=64) (18,26-28,03)	0,565 ²
Выкидыши в анамнезе	24,3% (n=9) (13,36-40,11)	23,1% (n=65) (18,58-28,4)	0,862 ²
ИМТ (кг/м ²)	23,01 (20,7-27,01)	22,3 (20,54-24,43)	0,137 ⁴

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4
Срок родоразрешения (недели)	39,0 (38,0-40,0)	39,0 (38,0-40,0)	0,574 ⁴
Примечания: 1 - t-тест Стьюдента для независимых групп; 2 - тест χ^2 с поправкой Йейтса; 3 - точный тест Fisher; 4- U-тест Mann-Whitney			

Уровни САД у исследуемых I группы имели более высокие показатели в сравнении со II группой, начиная с I триместра беременности и до манифестации гипертензивного состояния. Причем в I группе с прогрессированием беременности уровни САД имели тенденцию к нарастанию и были статистически различимы ($p < 0,05$). Клинические проявления повышенного уровня САД (≥ 140 мм.рт.ст.) чаще всего определялись с 34 недель беременности (таблица 3).

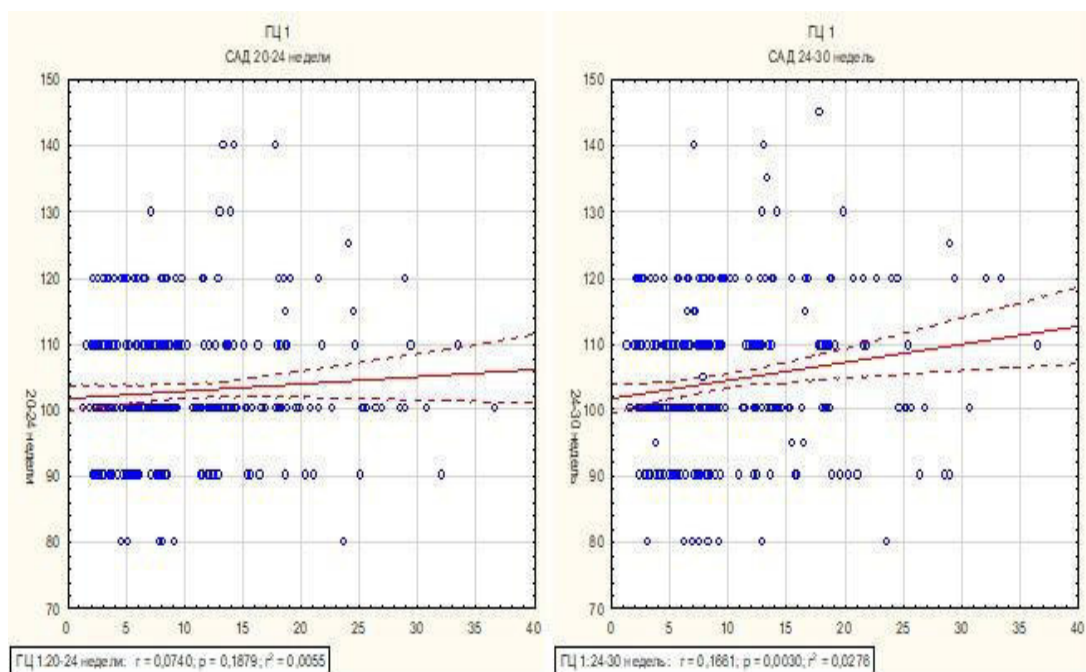
Таблица 3 – Уровень систолического артериального давления у исследуемых в течении всей беременности

Срок гестации при измерении САД	I группа n=37 Ме (25 и 75 перцентили)	II группа n=281 Ме (25 и 75 перцентили)	p-значение U-тест
10-14 недель (мм.рт.ст.)	100,0 (100,0-110,0)	100,0 (90,0-110,0)	0,012
14-20 недель (мм.рт.ст.)	110,0 (100,0-110,0)	100,0 (100,0-110,0)	0,004
20-24 недели (мм.рт.ст.)	110,0 (100,0-120,0)	100,0 (100,0-110,0)	<0,0002
24-30 недель (мм.рт.ст.)	120,0 (110,0-120,0)	100,0 (100,0-110,0)	<0,05
30-34 недели (мм.рт.ст.)	130,0 (120,0-140,0)	100,0 (100,0-110,0)	<0,05
34-38 недели (мм.рт.ст.)	140,0 (140,0-150,0)	110,0 (100,0-110,0)	<0,05
40-42 недели (мм.рт.ст.)	142,5 (140,0-162,5)	110,0 (100,0-120,0)	<0,05
Friedman ANOVA тест	$p < 0,05$	$p > 0,05$	

Учитывая проявление гипертензивных состояний во время беременности после 20 недель, корреляционная зависимость между ГЦ и уровнем АД была рассчитана для САД, ДАД и протеинурии с 20 недель беременности. При этом уровень САД до срока 30 недель беременности не имел корреляционной связи с ГЦ определенным в первом триместре беременности и втором триместрах беременности ($r < 0,2$) (таблица 4, рисунок 6, 7).

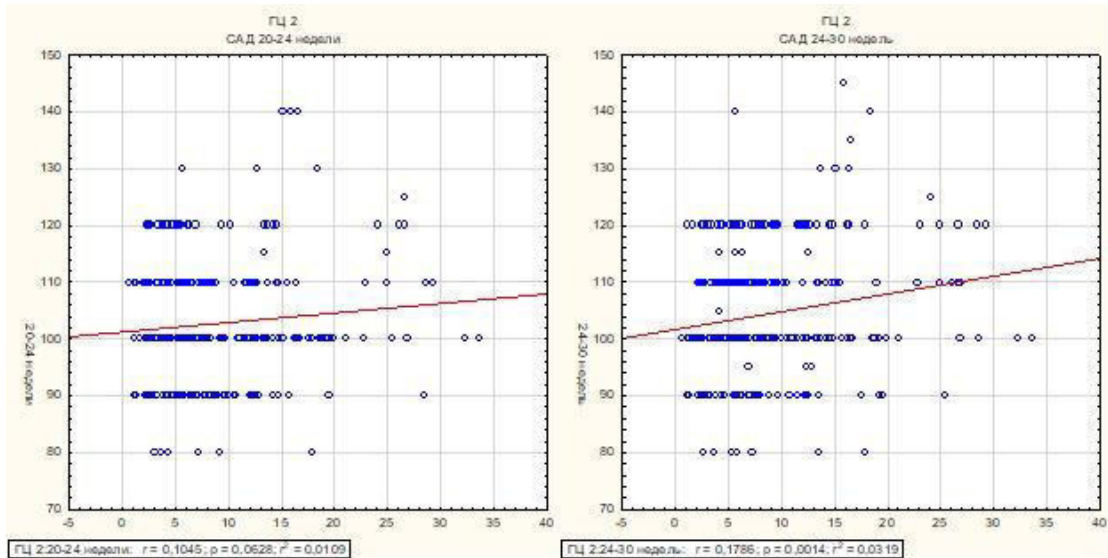
Таблица 4 – Коэффициенты корреляции между САД и ГЦ

Срок гестации при измерении САД	Коэффициент корреляции (r) ¹	p-значение ¹	Коэффициент корреляции (r) ²	p-значение ²
20-24 недели	0,074	0,187	0,104	0,062
24-30 недель	0,166	0,003	0,178	0,001
Примечания: 1 - ГЦ первого триместра; 2 - ГЦ второго триместра				



ГЦ 1 - уровень ГЦ в 10-14 недель

Рисунок 6 – Графики корреляционной зависимости САД в 20-24 и 24-30 недель и ГЦ первого триместра



ГЦ 2 - уровень ГЦ в 20-24 недели

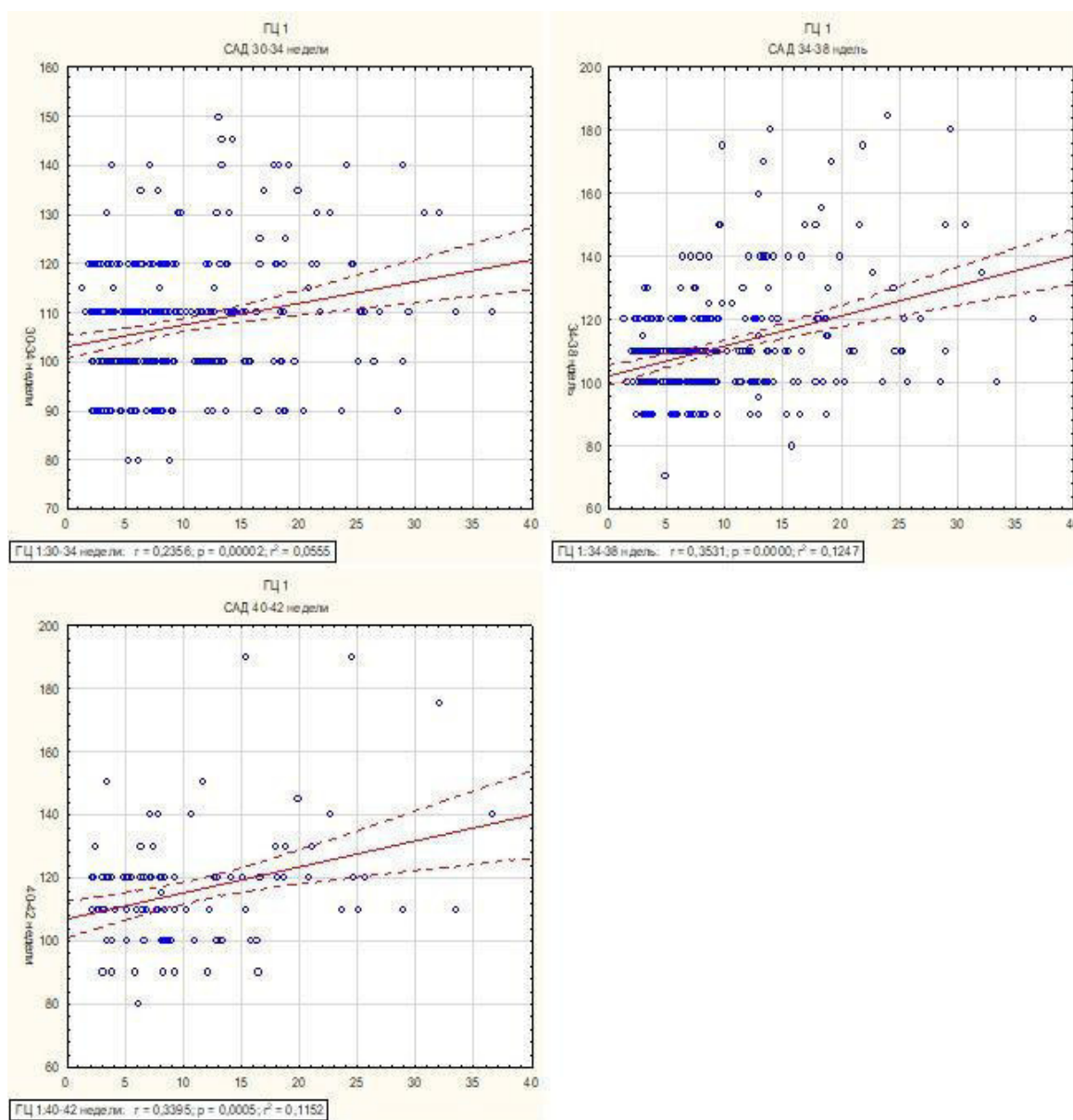
Рисунок 7 - Графики корреляционной зависимости САД в 20-24 и 24-30 недель и ГЦ второго триместра

Однако после 30 недель беременности уровень САД имел положительную корреляцию слабой силы ($r > 0,2 < 0,5$, $p < 0,05$) с уровнем ГЦ определенного как в первом, во втором так и в третьем триместрах беременности (таблица 5, рисунок 8, 9 и 10), при этом наиболее высокие показатели коэффициента корреляции наблюдались между САД и ГЦ определенного в третьем триместре беременности.

Таблица 5 – Коэффициенты корреляции между САД и ГЦ после 30 недель беременности

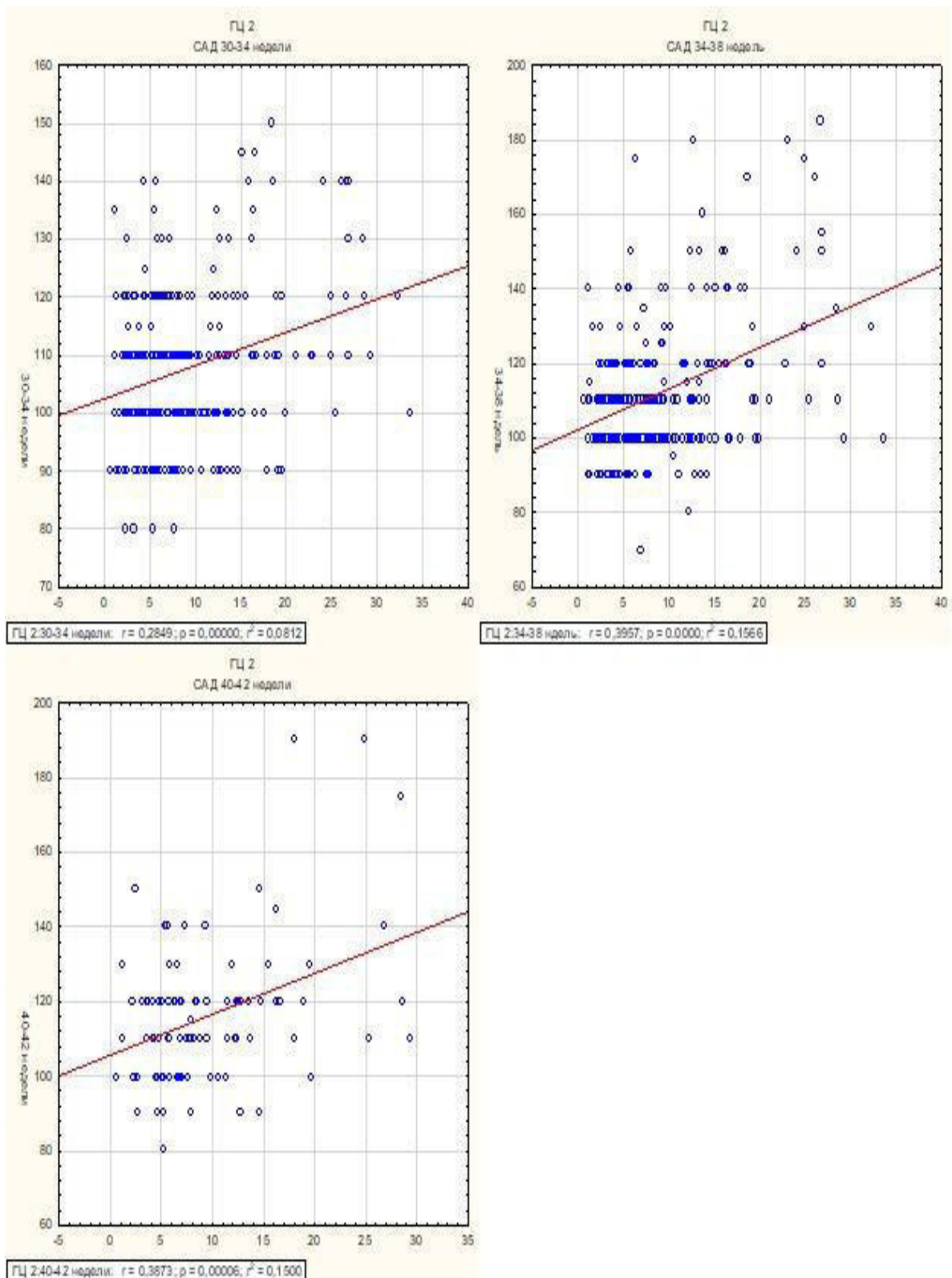
Срок гестации при измерении САД	Коэффициент корреляции (r) ¹	p ¹	Коэффициент корреляции (r) ²	p ²	Коэффициент корреляции (r) ³	p ³
30-34 недели	0,235	<0,05	0,284	<0,05	0,3	<0,05
34-38 недель	0,353	<0,05	0,395	<0,05	0,434	<0,05
40-42 недели	0,339	<0,05	0,387	<0,05	0,448	<0,05

Примечания:
 1 - ГЦ первого триместра;
 2 - ГЦ второго триместра;
 3 - ГЦ третьего триместра.



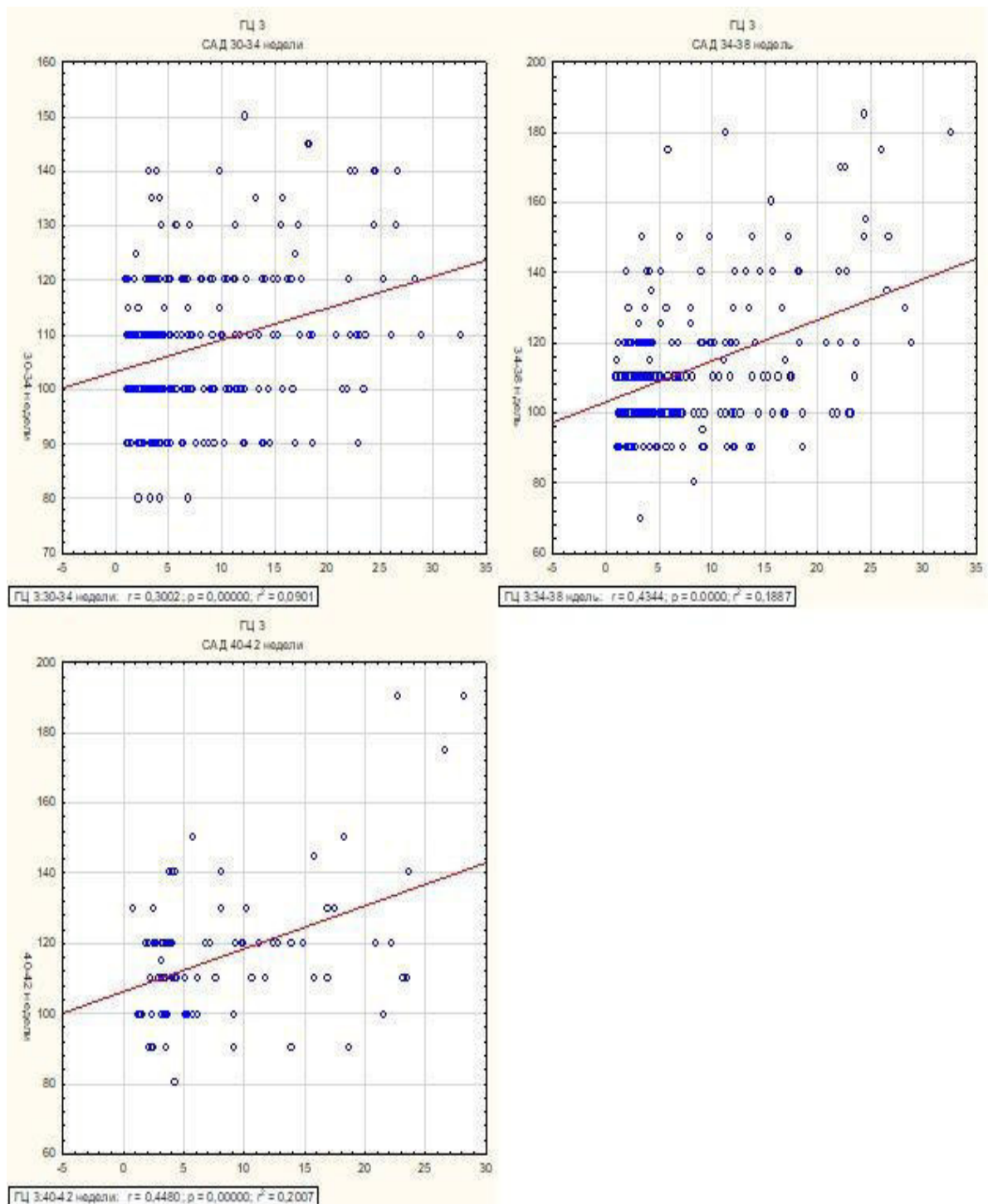
ГЦ 1 - уровень ГЦ в 10-14 недель

Рисунок 8 – Графики корреляционной зависимости САД в 30-34, 34-38 недель и 40-42 недели и ГЦ первого триместра



ГЦ 2 - уровень ГЦ в 20-24 недели

Рисунок 9 - Графики корреляционной зависимости САД в 30-34, 34-38 недель и 40-42 недели и ГЦ второго триместра



ГЦ 3 - уровень ГЦ в 30-34 недели

Рисунок 10 – Графики корреляционной зависимости САД в 30-34, 34-38 недель и 40-42 недели и ГЦ третьего триместра

Уровни ДАД у исследуемых I и II групп в первом триместре беременности был статистически не различим $p > 0,05$, однако в I группе с прогрессированием беременности уровни ДАД имели тенденцию к нарастанию и были статистически различимы ($p < 0,05$) от II группы. Клинические проявления повышенного уровня ДАД (≥ 90 мм.рт.ст.) чаще всего определялись с 34 недель беременности (таблица 6).

Таблица 6 – Уровень диастолического артериального давления у исследуемых в течении всей беременности

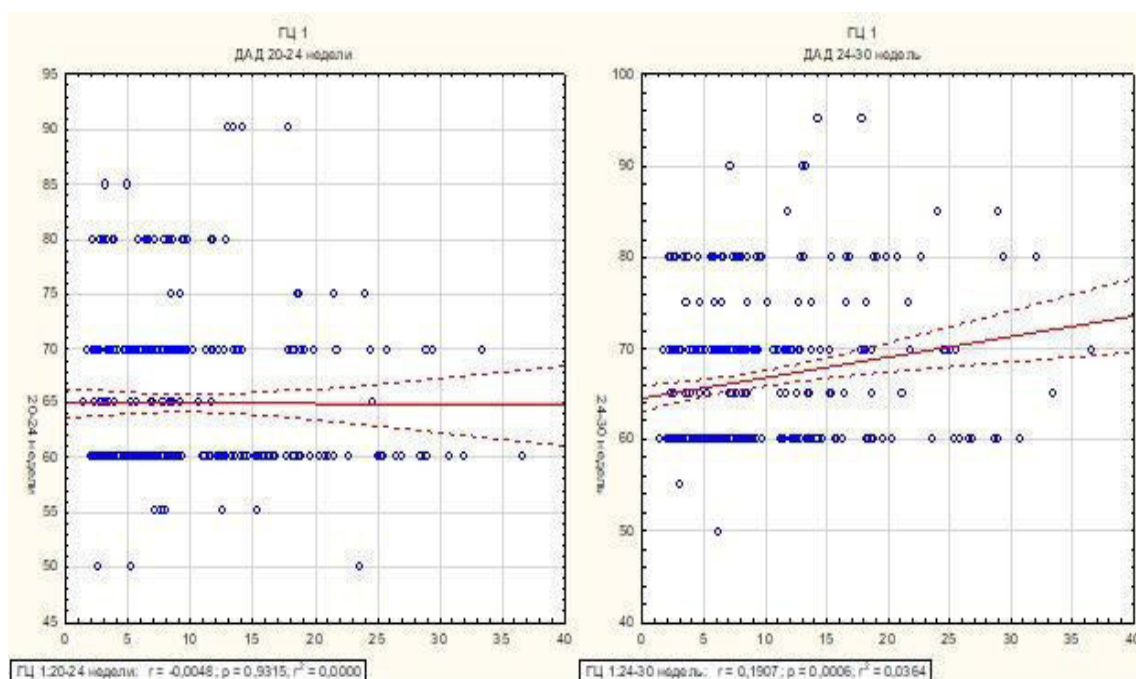
Срок гестации при измерении ДАД	I группа n=37 Me (25 и 75 перцентили)	II группа n=281 Me (25 и 75 перцентили)	p-значение U-тест
10-14 недель (мм.рт.ст.)	60,0 (60,0-70,0)	60,0 (60,0-70,0)	0,051
14-20 недель (мм.рт.ст.)	70,0 (60,0-70,0)	60,0 (60,0-70,0)	0,001
20-24 недели (мм.рт.ст.)	70,0 (60,0-80,0)	60,0 (60,0-70,0)	0,003
24-30 недель (мм.рт.ст.)	80,0 (70,0-80,0)	60,0 (60,0-70,0)	<0,05
30-34 недели (мм.рт.ст.)	85,0 (75,0-90,0)	67,5 (60,0-70,0)	<0,05
34-38 недели (мм.рт.ст.)	90,0 (90,0-95,0)	70,0 (60,0-75,0)	<0,05
40-42 недели (мм.рт.ст.)	92,0 (90,0-105,0)	70,0 (70,0-80,0)	<0,05
Friedman ANOVA тест	p<0,05	p>0,05	

Так же как и уровень САД в сроке беременности до 30 недель уровень ДАД не было отмечено корреляционной зависимости с уровнем ГЦ определенным в первом и во втором триместрах беременности ($r<0,2$) (таблица 7, рисунок 11, 12).

Таблица 7 – Коэффициенты корреляции между ДАД и ГЦ

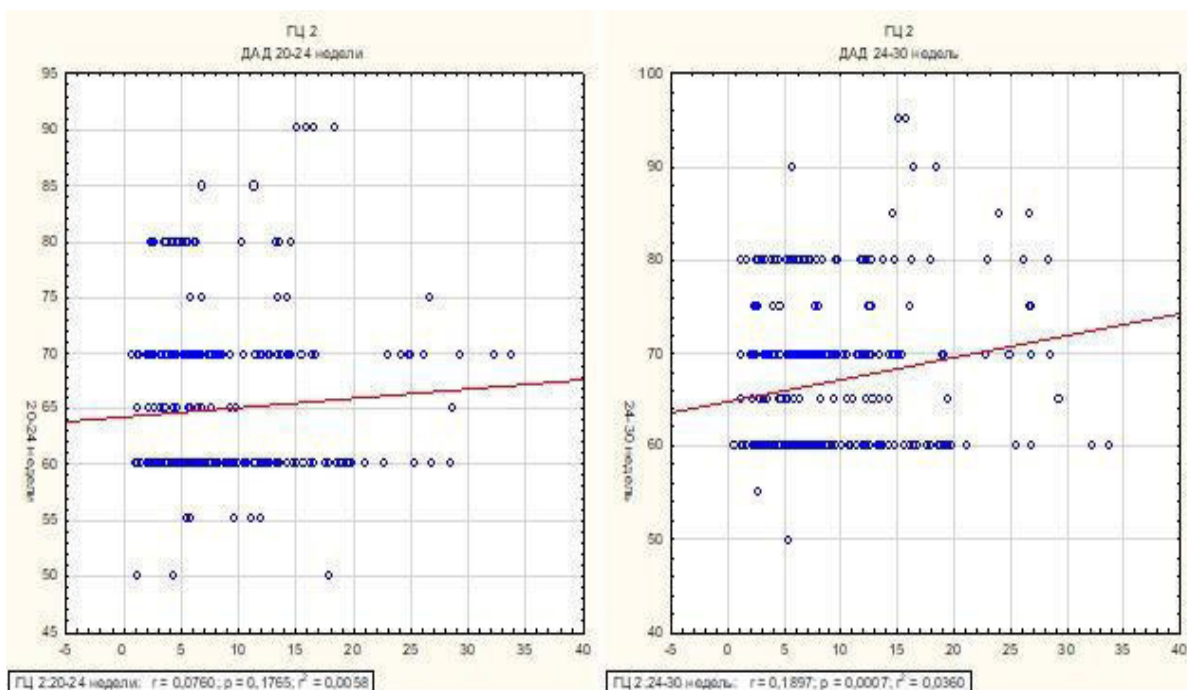
Срок гестации при измерении ДАД	Коэффициент корреляции, (r) ¹	p-значение ¹	Коэффициент корреляции, (r) ²	p-значение ²
20-24 недели	0,048	0,931	0,076	0,005
24-30 недель	0,19	<0,05	0,18	0,036

Примечания:
1 - ГЦ первого триместра;
2 - ГЦ второго триместра



ГЦ 1 - уровень ГЦ в 10-14 недель

Рисунок 11 – Графики корреляционной зависимости ДАД в 20-24 и 24-30 недель и ГЦ первого триместра



ГЦ 2 - уровень ГЦ в 20-24 недели

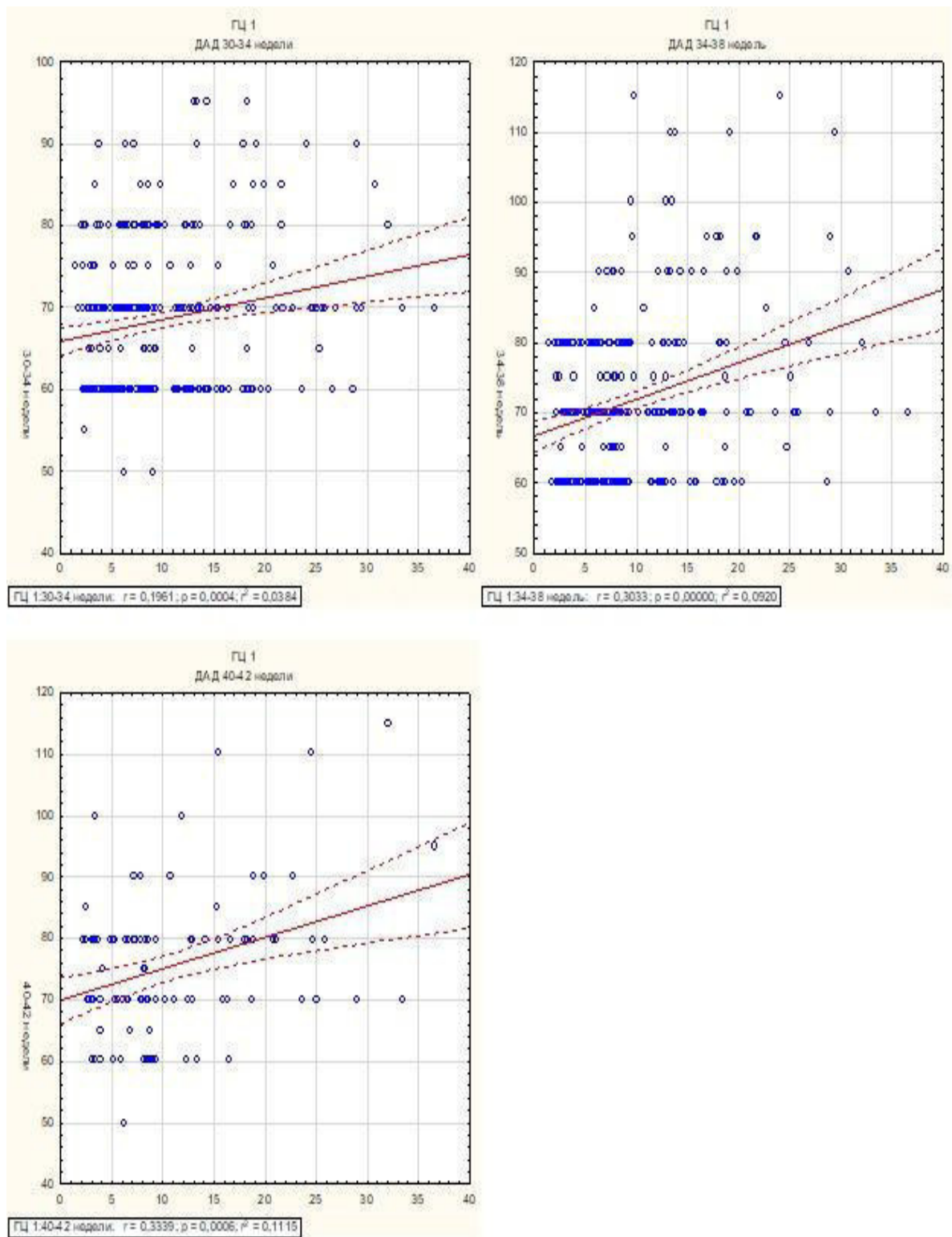
Рисунок 12 – Графики корреляционной зависимости ДАД в 20-24 и 24-30 недель и ГЦ второго триместра

После 30 недель беременности отмечается слабая положительная корреляционная связь между уровнем ДАД и ГЦ определенного в первом, во втором и третьем триместрах беременности ($r > 0,2 < 0,5$, $p < 0,05$), при этом уровень коэффициента корреляции возрастает с возрастанием срока беременности (таблица 8, рисунок 13, 14, 15).

Таблица 8 – Коэффициенты корреляции между ДАД и ГЦ

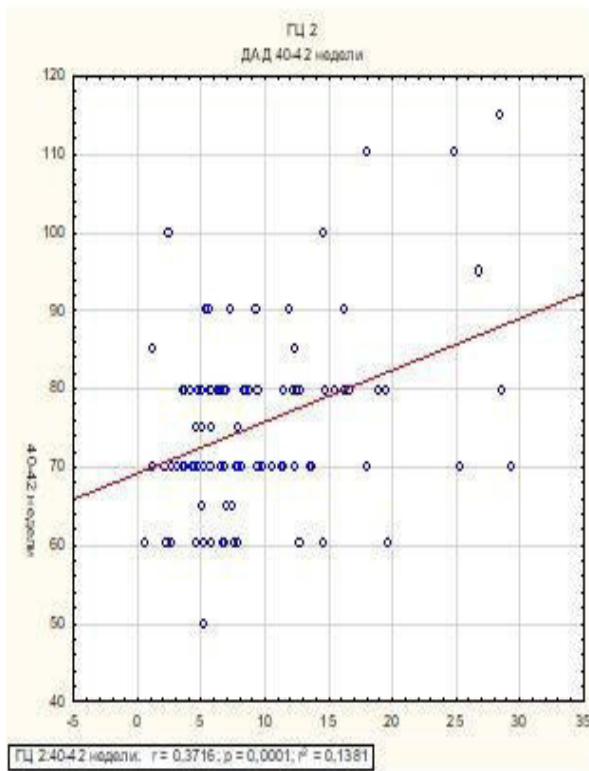
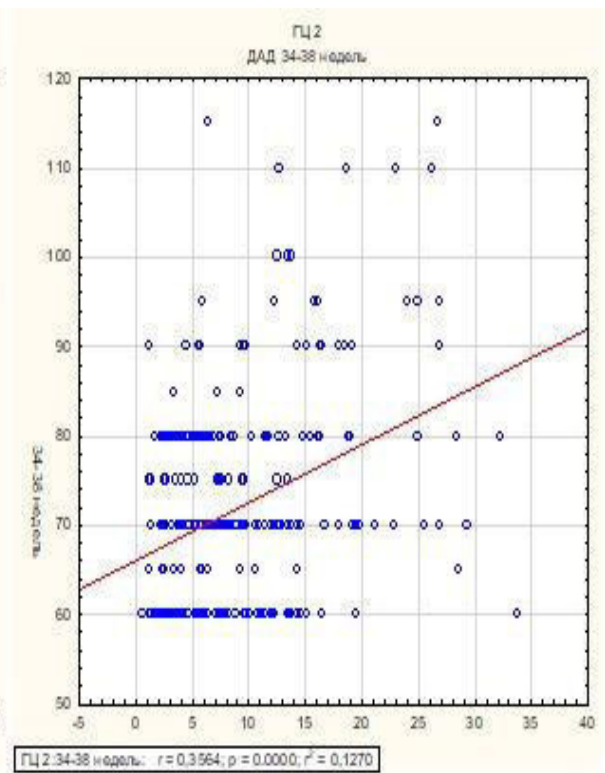
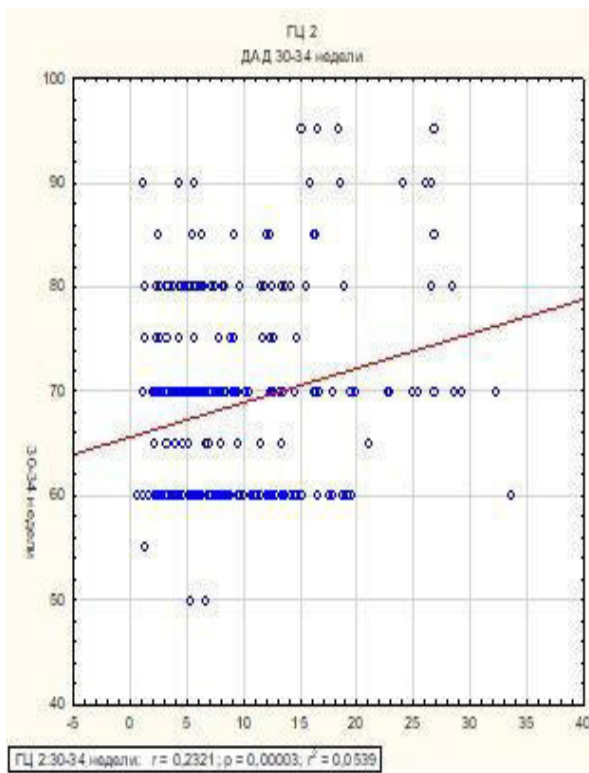
Срок гестации при измерении ДАД	Коэффициент корреляции (r) ¹	p ¹	Коэффициент корреляции (r) ²	p ²	Коэффициент корреляции (r) ³	p ³
30-34 недели	0,196	<0,05	0,232	<0,05	0,258	<0,05
34-38 недель	0,303	<0,05	0,356	<0,05	0,387	<0,05
40-42 недели	0,333	<0,05	0,371	<0,05	0,414	<0,05

Примечания:
 1 - ГЦ первого триместра;
 2 - ГЦ второго триместра;
 3 - ГЦ третьего триместра.
 ГЦ 1 - уровень ГЦ в 10-14 недель



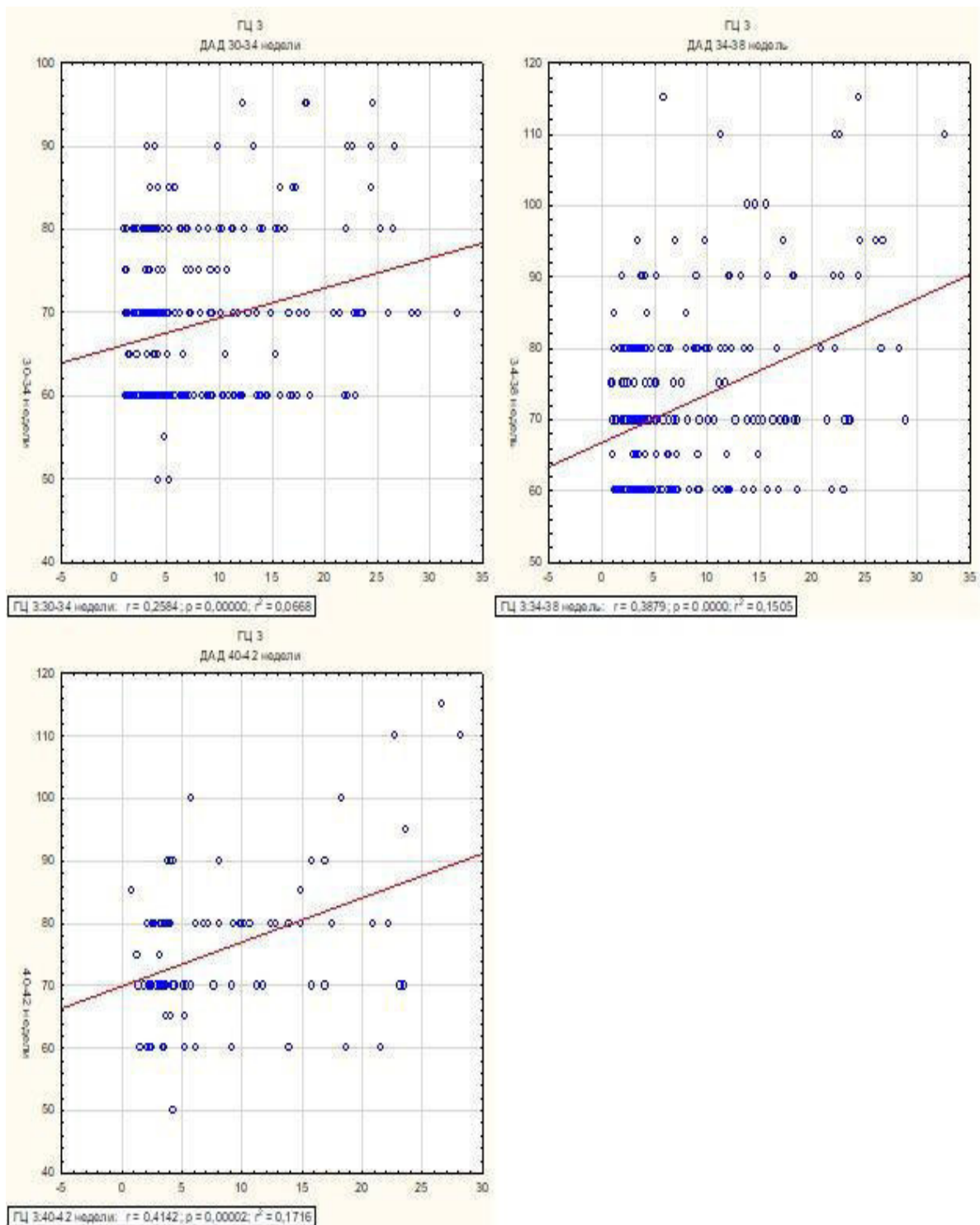
ГЦ 1 - уровень ГЦ в 10-14 недель

Рисунок 13 – Графики корреляционной зависимости ДАД в 30-34, 34-38 недель и 40-42 недели и ГЦ первого триместра



ГЦ 2 - уровень ГЦ в 20-24 недели

Рисунок 14 – Графики корреляционной зависимости ДАД в 30-34, 34-38 недель и 40-42 недели и ГЦ второго триместра



ГЦ 3 - уровень ГЦ в 30-34 недели

Рисунок 15 – Графики корреляционной зависимости ДАД в 30-34, 34-38 недель и 40-42 недели и ГЦ третьего триместра

Уровень протеинурии, использованный для диагностики и/или дифференциальной диагностики гипертензивных состояний и их тяжести, у исследуемых в обеих группах, до второй половины беременности, был статистически не различим ($p > 0,05$). После 24 недель беременности в I группе можно обнаружить более высокую протеинурию, в сравнении со II группой,

однако данный показатель оставался ниже клинически значимых уровней (<0,3 г/л) до 34 недель беременности (таблица 9).

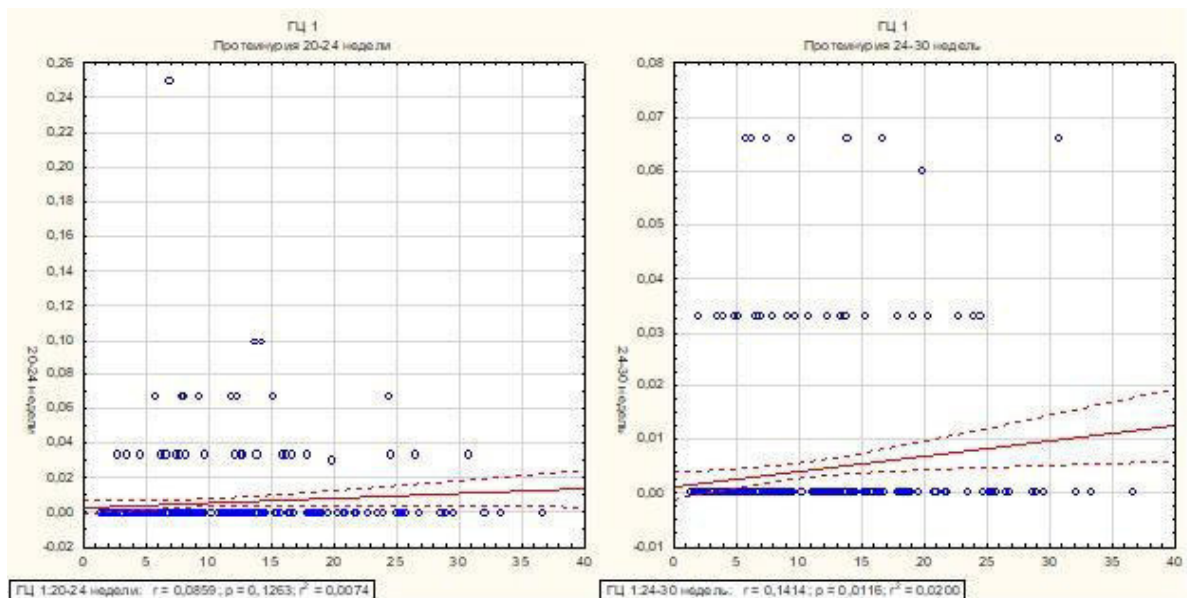
Таблица 9 – Уровень протеинурии у исследуемых

Срок гестации при определении протеинурии	I группа n=37 (г/л)	II группа n=281 (г/л)	p-значение t-тест
10-14 недель	0,007±0,017 (0,0143-0,022)	0,005±0,014 (0,013-0,015)	0,501
14-20 недель	0,008±0,01 (0,011-0,018)	0,004±0,014 (0,013-0,016)	0,179
20-24 недели	0,007±0,02 (0,017-0,027)	0,005±0,02 (0,018-0,022)	0,45
24-30 недель	0,014±0,02 (0,018-0,029)	0,002±0,01 (0,009-0,011)	<0,05
30-34 недели	0,031±0,04 (0,033-0,053)	0,003±0,129 (0,011-0,014)	<0,05
34-38 недели	0,786±1,23 (0,6-1,6)	0,002±0,124 (0,011-0,013)	<0,05
40-42 недели	1,21±1,72 (1,206-3,03)	0,002±0,009 (0,008-0,011)	<0,05
ANOVA тест	p=0,02	p=0,166	

Было выявлено, что уровень протеинурии в сроке до 30 недель не имеет корреляционной зависимости с уровнем ГЦ определенного в первом и втором триместрах беременности ($r < 0,2$) (таблица 10, рисунок 16, 17).

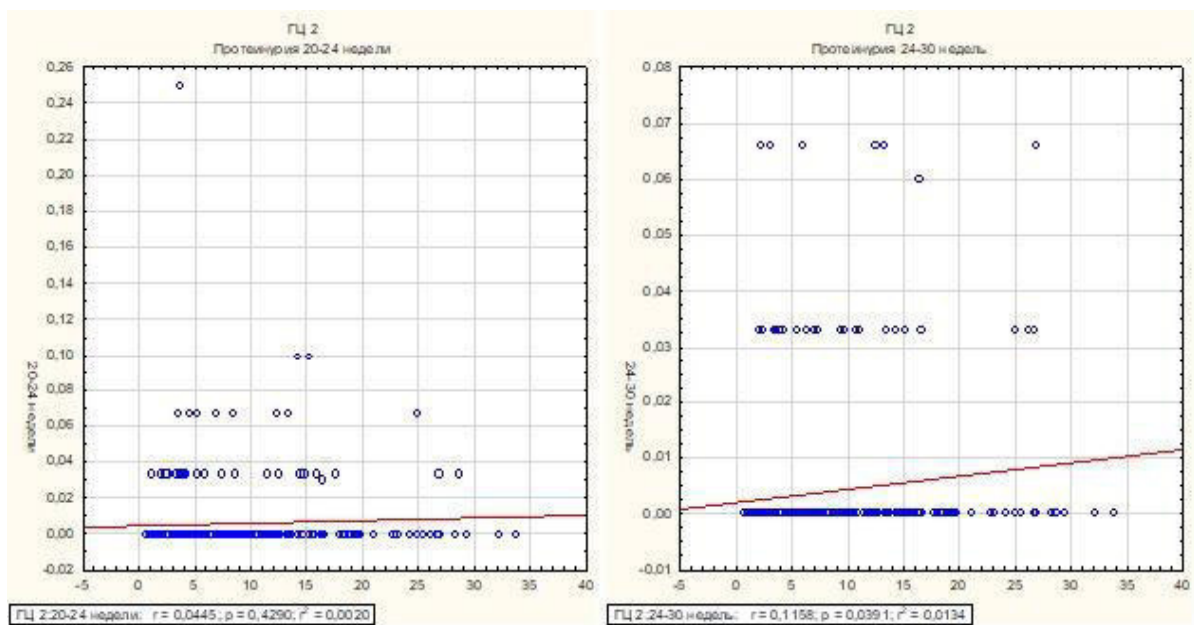
Таблица 10 – Коэффициенты корреляции между протеинурией и ГЦ

Срок гестации при определении протеинурии	Коэффициент корреляции (r) ¹	p-значение ¹	Коэффициент корреляции (r) ²	p-значение ²
20-24 недели	0,085	0,126	0,044	0,429
24-30 недель	0,141	0,116	0,115	0,039
Примечания: 1 - ГЦ первого триместра; 2 - ГЦ второго триместра				



ГЦ 1 - уровень ГЦ в 10-14 недель

Рисунок 16 - Графики корреляционной зависимости протеинурии в 20-24 и 24-30 недель и ГЦ первого триместра



ГЦ 2 - уровень ГЦ в 20-24 недели

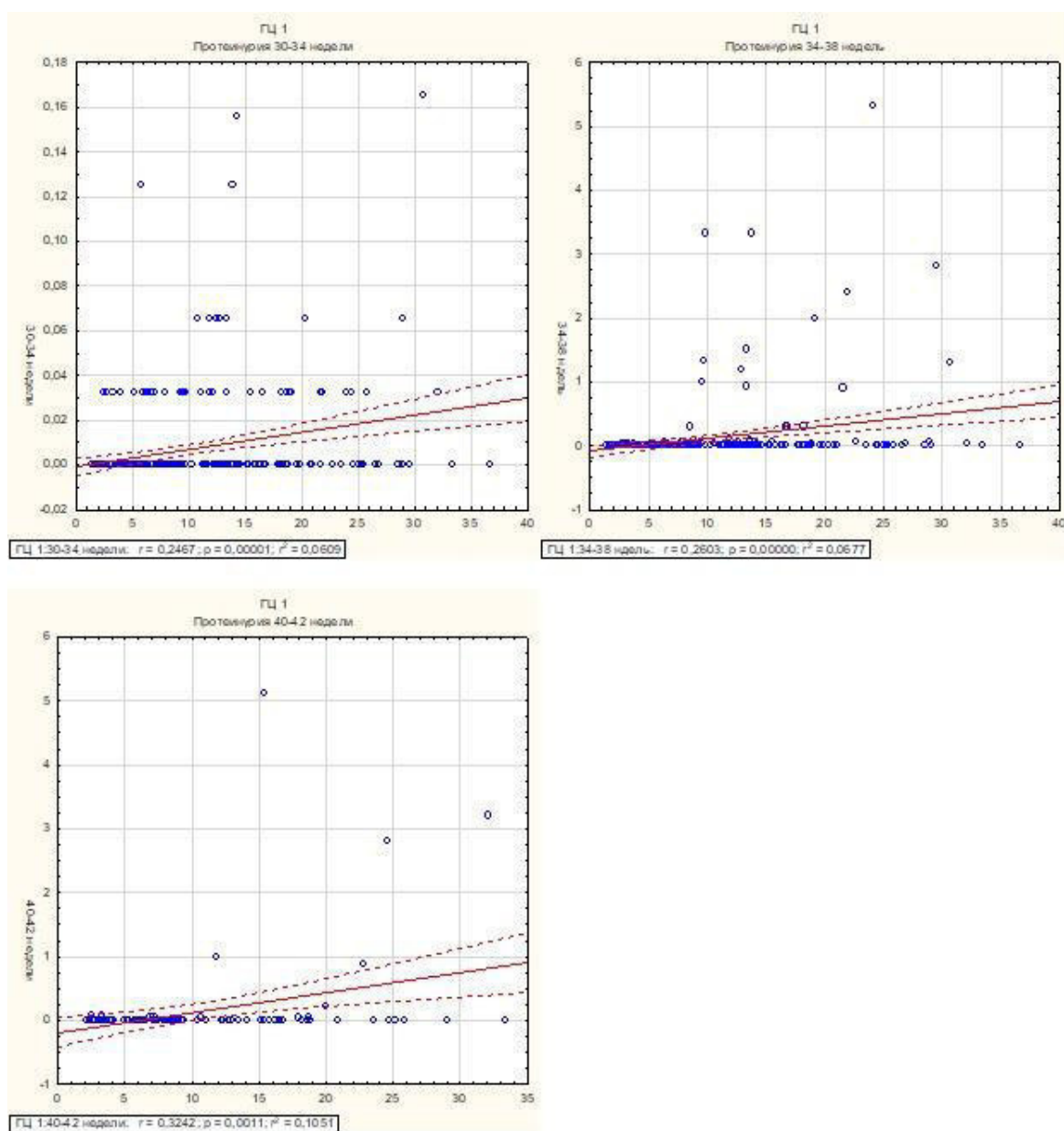
Рисунок 17 – Графики корреляционной зависимости протеинурии в 20-24 и 24-30 недель и ГЦ второго триместра

Однако, после 30 недель беременности можно выявить слабую положительную корреляцию ($r > 0,2 < 0,5$, $p < 0,05$) между уровнем протеинурии и ГЦ определенного в первом, втором и третьем триместрах беременности (таблица 11, рисунок 18, 19 и 20).

Таблица 11 – Коэффициенты корреляции между протеинурией и ГЦ

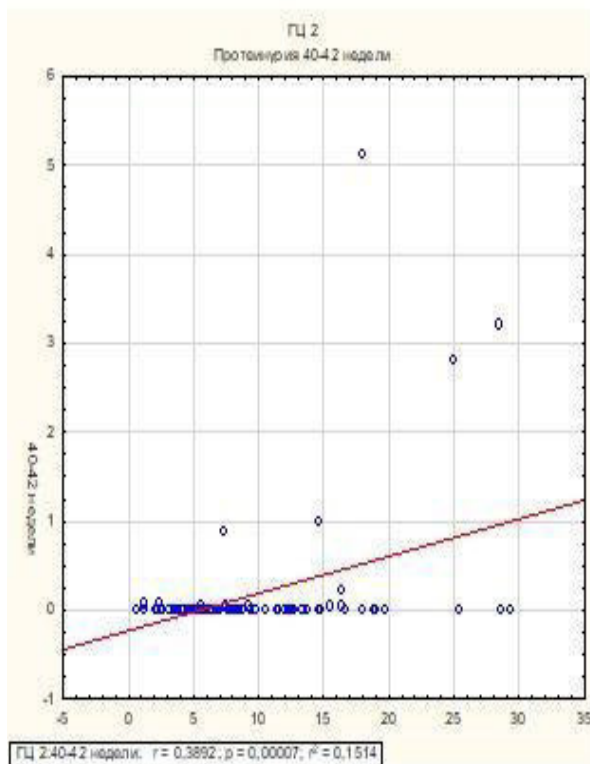
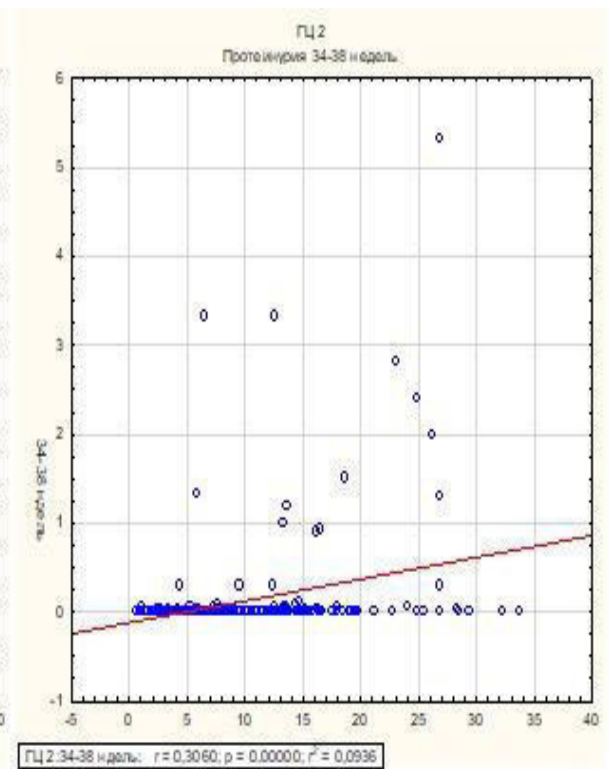
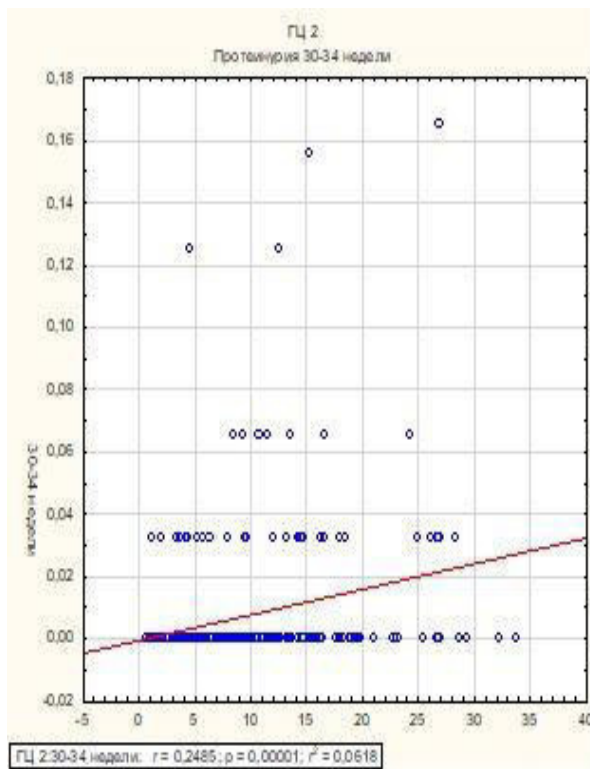
Срок гестации при определении протеинурии	Коэффициент корреляции (r) ¹	p ¹	Коэффициент корреляции (r) ²	p ²	Коэффициент корреляции (r) ³	p ³
30-34 недели	0,246	<0,05	0,248	<0,05	0,305	<0,05
34-38 недель	0,26	<0,05	0,306	<0,05	0,348	<0,05
40-42 недели	0,324	<0,05	0,389	<0,05	0,489	<0,05

Примечания:
 1 - ГЦ первого триместра;
 2 - ГЦ второго триместра;
 3- ГЦ третьего триместра



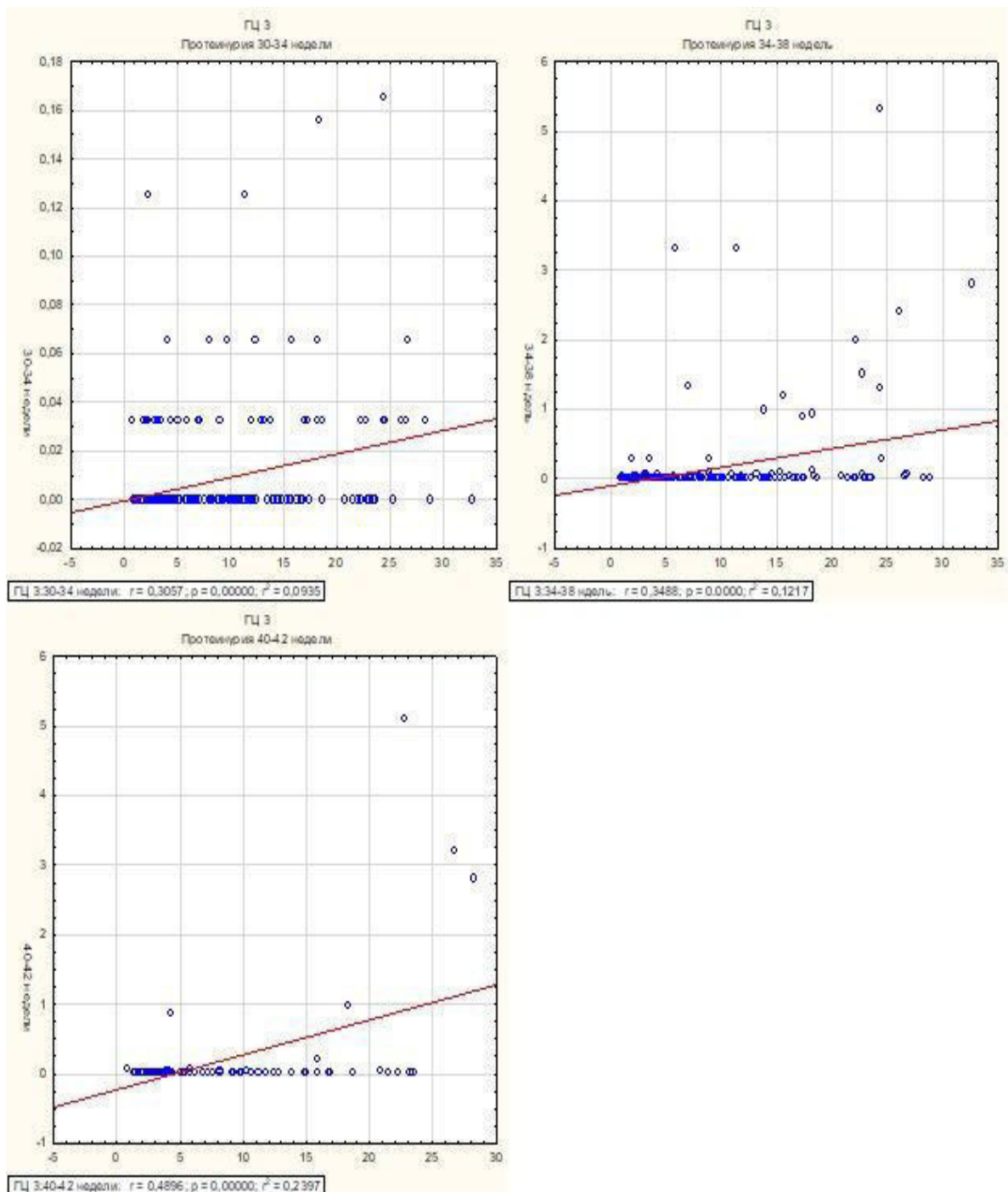
ГЦ 1 - уровень ГЦ в 10-14 недель

Рисунок 18 – Графики корреляционной зависимости протеинурии в 30-34, 34-38 недель и 40-42 недели и ГЦ первого триместра



ГЦ 2 - уровень ГЦ в 20-24 недели

Рисунок 19 – Графики корреляционной зависимости протеинурии в 30-34, 34-38 недель и 40-42 недели и ГЦ второго триместра



ГЦ 3 - уровень ГЦ в 30-34 недель

Рисунок 20 – Графики корреляционной зависимости протеинурии в 30-34, 34-38 недель и 40-42 недели и ГЦ третьего триместра

Группы были статистически сопоставимы по следующим осложнениям беременности: инфекциям мочевыводящих и половых путей, маловодию, преждевременным родам $p > 0,05$ (таблица 12). В I группе чаще встречались ПОНРП, ЗВУР ($p < 0,05$), что подтверждает поражения эндотелия при ГЦ, нарушение перфузии и тромбообразованию в сосудах плаценты. Из неспецифических осложнений для ГЦ чаще наблюдались инфекции дыхательных путей в I группе (таблица 12). Во II группе чаще наблюдались

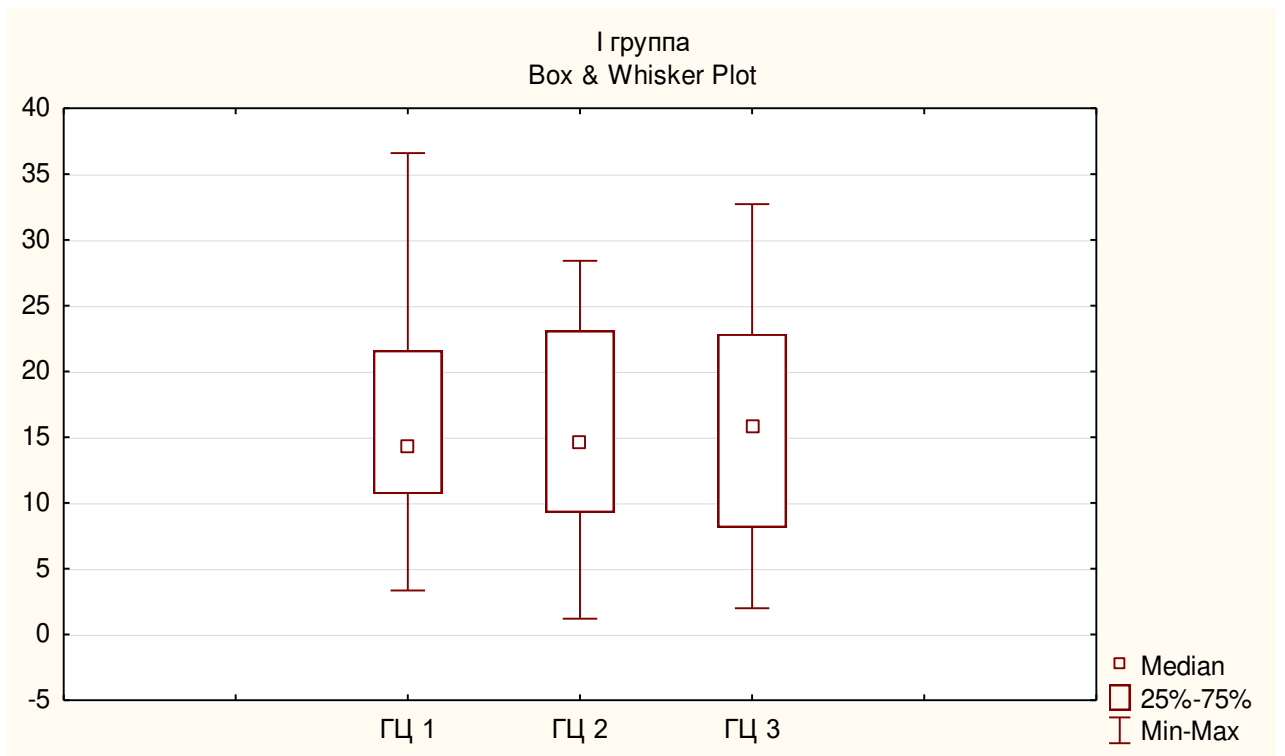
ДРПО, многоводие, предлежание плаценты и антенатальная гибель плода (таблица 12).

Таблица 12 – Осложнения беременности у исследуемых

Осложнения	I группа n=37	II группа n=281	p-значение
ДРПО	5,4% (n=2) (1,5-17,71)	16,7% (n=47) (12,82-21,54)	0,006 ¹
Инфекции дыхательных путей	10,8% (n=4) (4,28-24,71)	2,85% (n=8) (1,45-5,52)	0,038 ¹
Инфекции мочевыводящих путей	10,8% (n=4) (4,28-24,71)	5,3% (n=15) (3,26-8,62)	0,255 ¹
Инфекции половых путей	2,7% (n=1) (0,48-13,82)	1,8% (n=5) (0,76-4,1)	0,526 ¹
ПОНРП	5,4% (n=2) (1,5-17,71)	-	-
Маловодие	2,7% (n=1) (0,48-13,82)	3,2% (n=9) (1,69-5,97)	0,672 ¹
Многоводие	-	1,4% (n=4) (0,05-3,6)	
Предлежание плаценты	-	0,4% (n=1) (0,06-1,99)	-
ЗВУР	18,9% (n=7) (9,48-34,21)	1,4% (n=4) (0,55-3,6)	0,0003 ¹
Антенатальная гибель плода	-	0,7% (n=2) (0,2-2,55)	-
Преждевременные роды	8,1% (n=3) (2,8-21,3)	5,3% (n=15) (3,26-8,62)	0,705 ¹
Примечание - 1 - точный двусторонний тест Фишера			

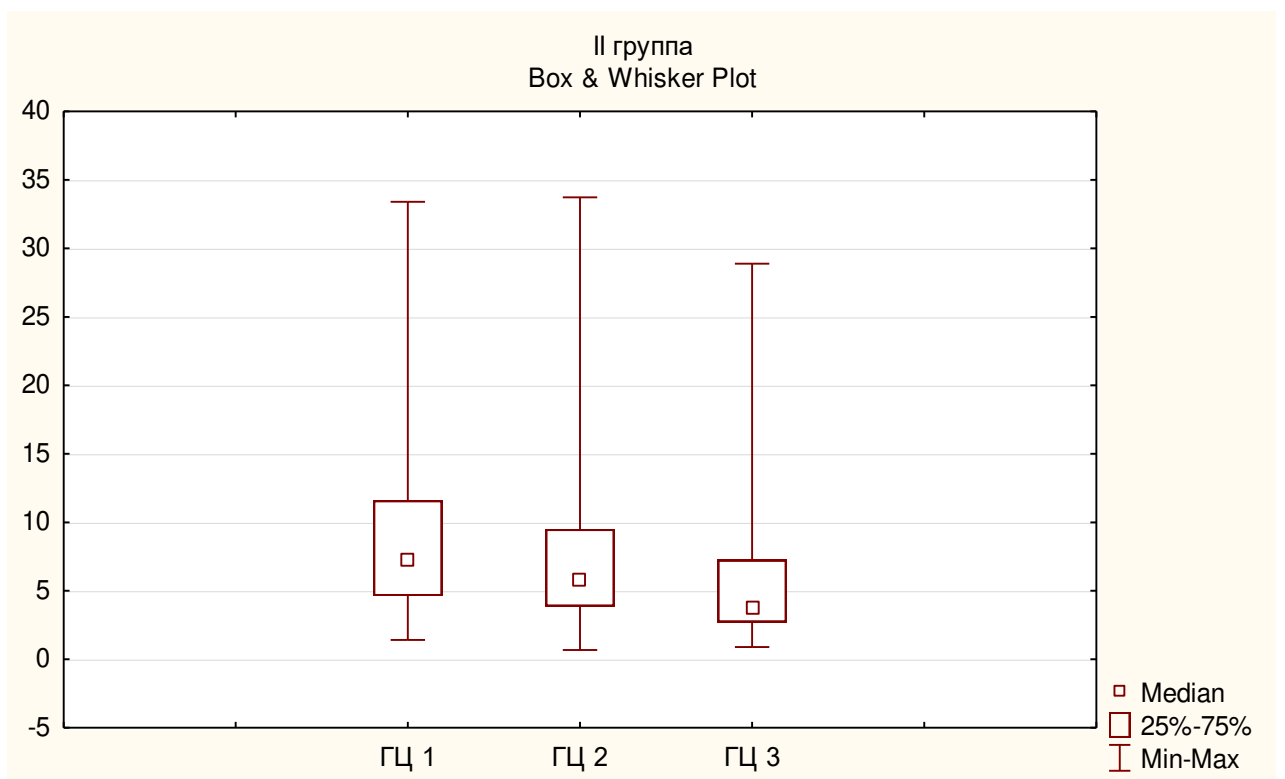
Частота гипертензивных состояний составила 11,6% (8,56-15,63%), в том числе гестационная артериальная гипертензия 4,1% (2,41-6,87%), легкая преэклампсия 3,1% (1,71-5,69%), тяжелая преэклампсия 4,4% (2,64-7,25%), эклампсия 0,6% (0,17-2,27%).

Уровень ГЦ в первом триместре беременности в I группе составил 14,29 (10,69-21,59) мкмоль/л и был в 1,9 раза выше, чем во II группе 7,19 (4,63-11,58) мкмоль/л $p < 0,05$. Во втором и третьем триместрах беременности данный показатель в I группе составил 14,62 (9,27-23,10) и 15,86 (8,13-22,84) мкмоль/л соответственно и был в 2,4 раза и 4 раза выше чем во II группе соответственно показателям 5,88 (3,86-9,05) и 3,84 (2,71-7,25) мкмоль/л $p < 0,05$ (рисунок 21, 22, таблица 13).



ГЦ 1 - Уровень ГЦ в 10-14 недель беременности; ГЦ 2 - Уровень ГЦ в 20-24 недели беременности; ГЦ 3 - Уровень ГЦ в 30-34 недели беременности

Рисунок 21 - Уровень ГЦ в трех триместрах в I группе исследуемых



ГЦ 1 - Уровень ГЦ в 10-14 недель беременности; ГЦ 2 - Уровень ГЦ в 20-24 недели беременности; ГЦ 3 - Уровень ГЦ в 30-34 недели беременности

Рисунок 22 – Уровень ГЦ в трех триместрах во II группе исследуемых

При сравнительном анализе, в зависимости от вида гипертензивного состояния, было выявлено, что исходный уровень ГЦ, определенный в I триместре беременности при ГАГ был в 2,1 раза (15,34 против 7,19 мкмоль/л $p<0,05$), при легкой преэклампсии в 2 раза (14,85 против 7,19 мкмоль/л $p<0,05$), при тяжелой преэклампсии в 2,4 раза (17,47 против 7,19 мкмоль/л $p<0,05$), а так же при эклампсии в 3,8 раза (27,66 против 7,19 мкмоль/л $p<0,05$), выше чем во II группе (таблица 13).

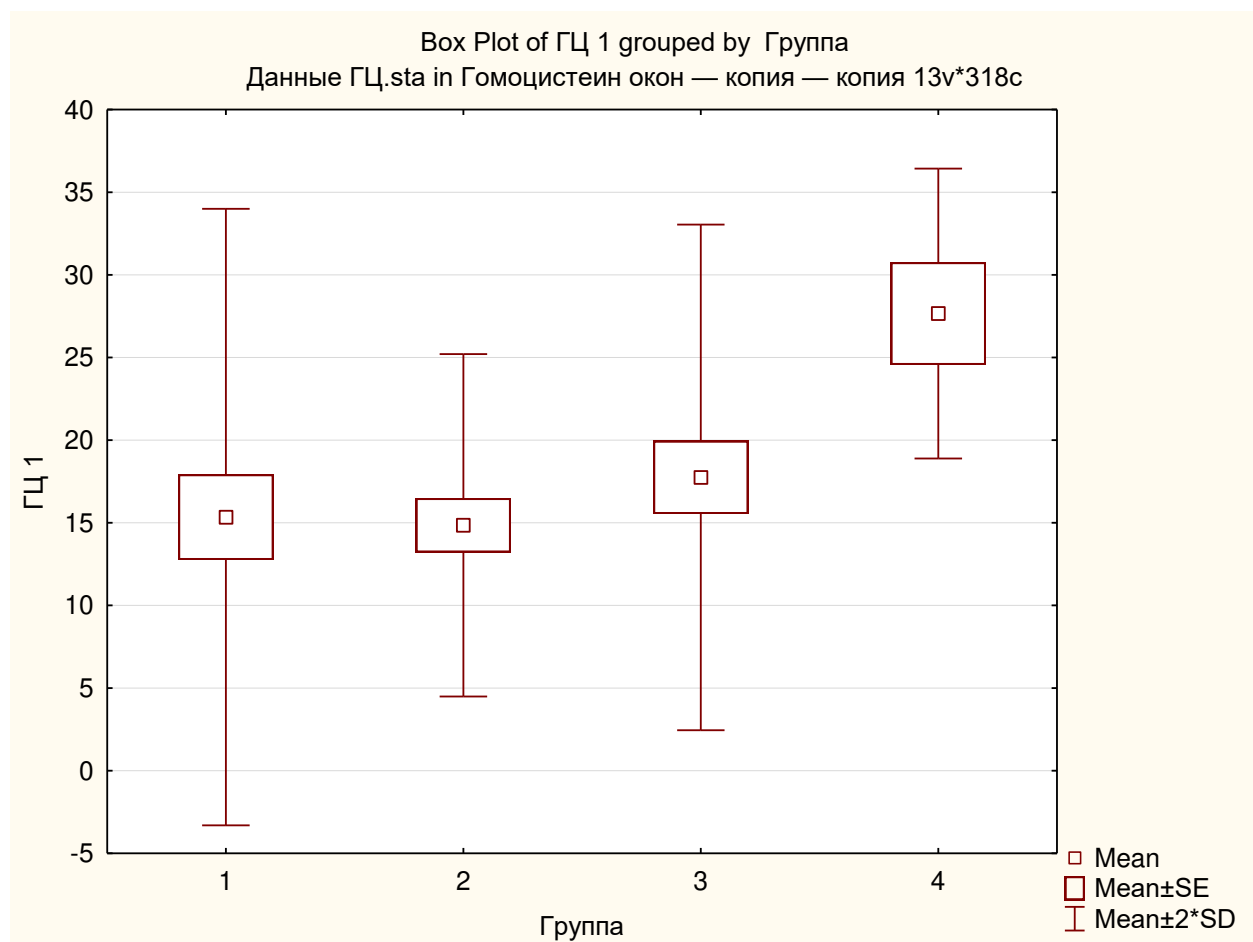
Уровень ГЦ определенный во втором триместре беременности так же был статистически выше при ГАГ в 2,2 раза (13,01 против 5,88 мкмоль/л $p<0,05$), при легкой преэклампсии в 2 раза (12,28 против 5,88 мкмоль/л $p<0,05$), при тяжелой преэклампсии в 3,2 раза (18,53 против 5,88 мкмоль/л $p<0,05$) и эклампсии в 4,4 раза (25,9 против 5,88 мкмоль/л $p<0,05$) (таблица 13). Однако в третьем триместре статистически значимые различия повышенного уровня ГЦ в I группе исследуемых были только при ГАГ, тяжелой преэклампсии и эклампсии ($p<0,05$) (таблица 13).

Было так же обнаружено, что в течении беременности уровень ГЦ во втором и третьем триместрах беременности в I группе не имел статистически значимого различия от исходного уровня ГЦ определенного в первом триместре беременности и оставался в течении всей беременности на более высоком уровне $p>0,05$, не зависимо от формы гипертензивного состояния (ГАГ, легкая преэклампсия, тяжелая преэклампсия, эклампсия), в сравнении со II группой исследуемых, где уровень ГЦ статистически достоверно снижался с прогрессированием беременности ($p<0,05$) (таблица 13).

Таблица 13 – Уровень ГЦ у исследуемых в трех триместрах по видам гипертензивных состояний

ГЦ	I группа n=37				II группа n=281 Me (25 и 75 перцентили)
	ГАГ n=13 Me (25 и 75 перцентили)	ПЭ легкая n=10 Me (25 и 75 перцентили)	ПЭ тяжелая n=14 Me (25 и 75 перцентили)	Эклампсия n=2 Me (25 и 75 перцентили)	
ГЦ1 (мкмоль/л) р-значение	15,34±9,32 (6,68-15,39) $p=0,006^1$	14,85±5,17 (3,56-9,45) $p=0,001^1$	17,47±7,64 (5,41-12,98) $p<0,05^1$	27,66±4,38 (1,95-13,98) $p=0,021^1$	7,19 (4,63-11,58)
ГЦ2 (мкмоль/л) р-значение	13,01±7,66 (5,49-12,66) $p=0,018^1$	12,28±6,89 (4,74-12,58) $p=0,037^1$	18,53±7,31 (5,18-12,42) $p<0,05^1$	25,9±1,37 (0,61-4,39) $p=0,021^1$	5,88 (3,86-9,05)
ГЦ3 (мкмоль/л) р-значение	13,41±6,97 (5,0-11,5) $p=0,0002^1$	11,31±8,04 (5,53-14,68) $p=0,061^1$	20,16±7,97 (5,65-13,54) $p<0,05^1$	26,34±2,76 (1,23-8,22) $p=0,018^1$	3,84 (2,71-7,25)
Friedman ANOVA тест	$p=0,125$	$p=0,740$	$p=0,205$	-	$p<0,05$
Примечания: 1 ГЦ1 - Уровень ГЦ в I триместре; 2 ГЦ2 - Уровень ГЦ во II триместре; 3 ГЦ3 - Уровень ГЦ в III триместре; 4 1 - U-тест Манна-Уитни					

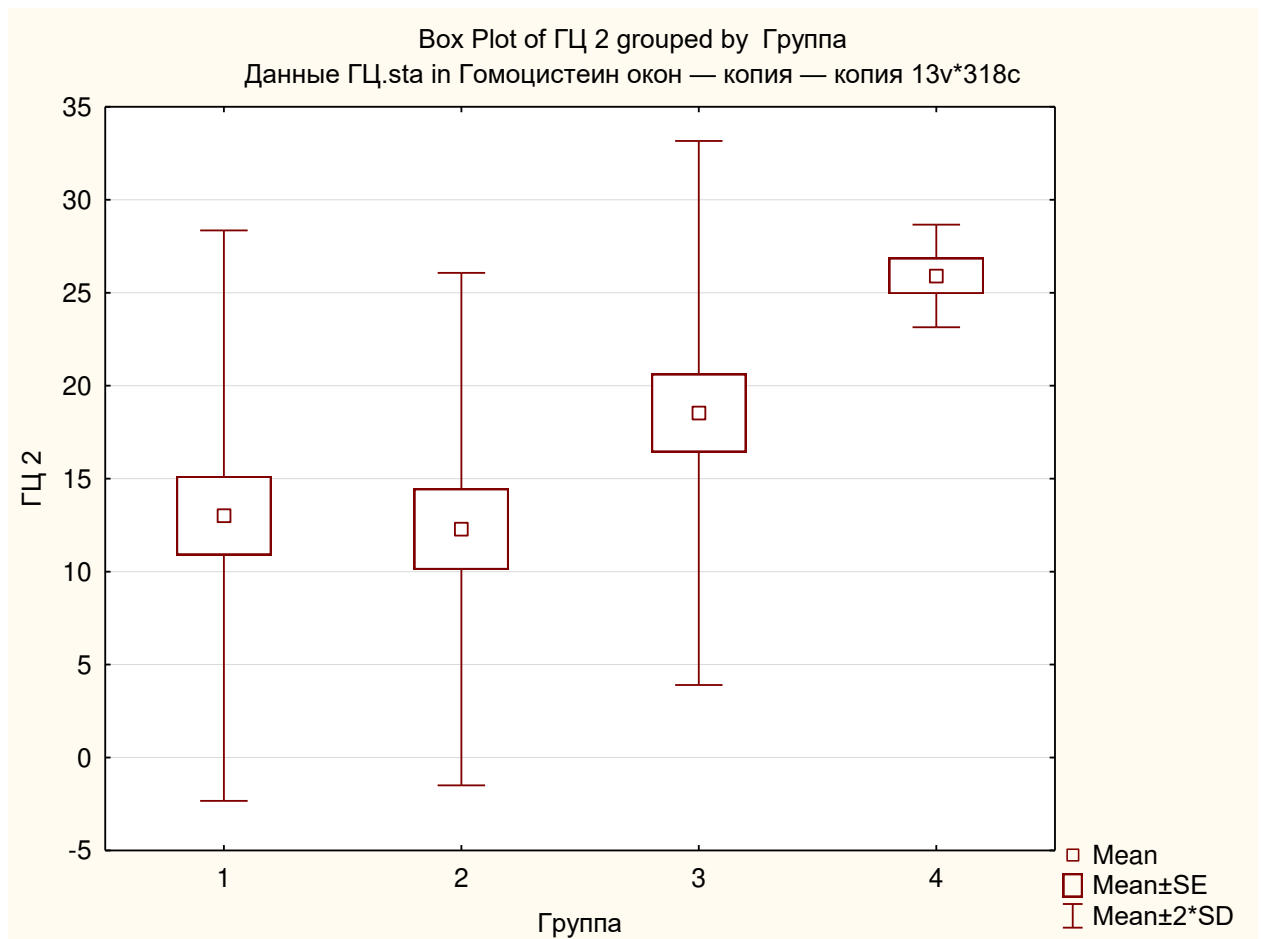
Уровни ГЦ, определенные в первом триместре беременности, при дальнейшем развитии ГАГ в течении беременности, не отличались от легкой преэклампсии ($p=0,816$), тяжелой преэклампсии ($p=0,49$) и эклампсии ($p=0,096$). Уровни ГЦ при легкой преэклампсии статистически не отличались от уровней ГЦ при тяжелой преэклампсии ($p=0,32$) и были значимо ниже в сравнении с уровнем ГЦ при эклампсии ($p=0,008$), а уровень ГЦ при тяжелой преэклампсии был статистически не различим с эклампсией ($p=0,106$) (рисунок 23).



ГЦ 1 - уровень ГЦ определенный в первом триместре беременности; 1 - исследуемые с ГАГ; 2 - исследуемые с легкой преэклампсией; 3 - исследуемые с тяжелой преэклампсией; 4 - исследуемые с эклампсией

Рисунок 23 – Различие уровней ГЦ в первом триместре беременности в зависимости от тяжести гипертензивного состояния

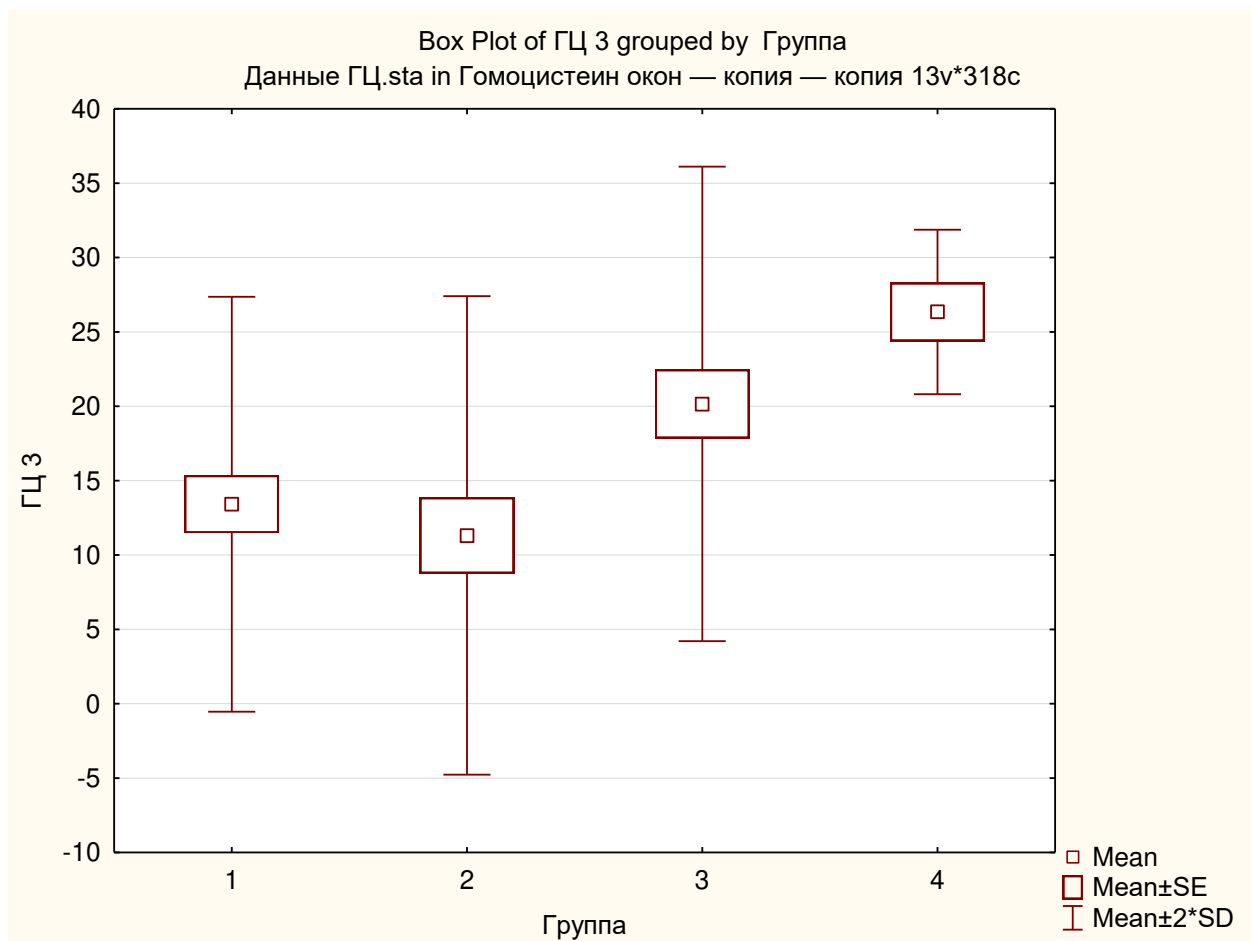
Уровни ГЦ, определенные во втором триместре беременности, при ГАГ не отличались от легкой преэклампсии ($p=0,816$), однако были выявлены различия между уровнями ГЦ при ГАГ и тяжелой преэклампсии ($p=0,03$), ГАГ и эклампсии ($p=0,038$), а уровни ГЦ при легкой преэклампсии статистически отличались от уровней ГЦ при тяжелой преэклампсии ($p=0,021$) эклампсии ($p=0,022$), данный показатель при тяжелой преэклампсии был статистически не различим с эклампсией ($p=0,193$) (рисунок 24).



ГЦ 2 - уровень ГЦ определенный во втором триместре беременности; 1 - исследуемые с ГАГ; 2 - исследуемые с легкой преэклампсией; 3 - исследуемые с тяжелой преэклампсией; 4 - исследуемые с эклампсией

Рисунок 24 – Различие уровней ГЦ во втором триместре беременности в зависимости от тяжести гипертензивного состояния

Уровень ГЦ, определенный в третьем триместре беременности, при ГАГ был достоверно ниже в сравнении с эклампсией ($p=0,025$) и тяжелой преэклампсией ($0,025$) и не отличался от уровня ГЦ при легкой ($p=0,51$). Уровень ГЦ при легкой преэклампсии был ниже в сравнении с тяжелой преэклампсией ($p=0,006$) и эклампсией ($p=0,03$), однако уровень ГЦ при тяжелой преэклампсии статистически не был различим с уровнем ГЦ при эклампсии ($p=0,321$) (рисунок 25).



ГЦ 3 - уровень ГЦ определенный в третьем триместре беременности; 1 - исследуемые с ГАГ; 2 - исследуемые с легкой преэклампсией; 3 - исследуемые с тяжелой преэклампсией; 4 - исследуемые с эклампсией

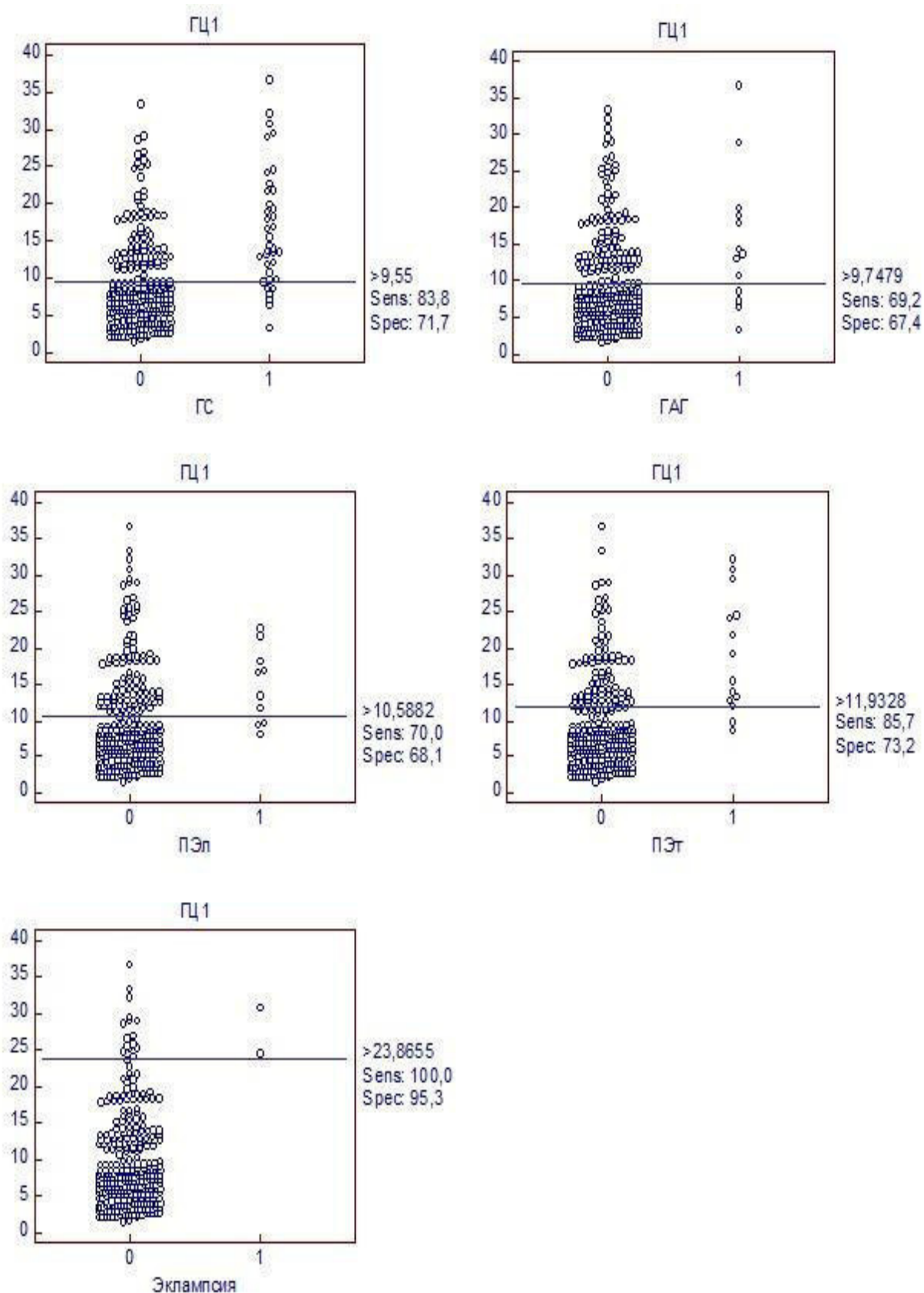
Рисунок 25 – Различие уровней ГЦ в третьем триместре беременности в зависимости от тяжести гипертензивного состояния

Новорожденные от исследуемых матерей при рождении в I группе имели статистически значимый более низкий вес и рост $p < 0,05$ однако, средние значения не были ниже 10 перцентили для гестационного возраста. Оценка состояния новорожденного по шкале Апгар в I группе имела статистически более низкие показатели в сравнении со II группой $p < 0,05$, однако средние значения не были ниже 4 баллов на первой и пятой минутах жизни. В группах не было различий по развитию тяжелой неонатальной асфиксии, однако новорожденные I группы чаще нуждались в реанимационной помощи и госпитализировались в отделении реанимации и интенсивной терапии по причинам: тяжелая неонатальная асфиксия 2,7%(1), неонатальный сепсис 2,7%(1), врожденная пневмония 2,7%(1), синдром дыхательных расстройств 8,1%(3), в сравнении со второй группой, где частота тяжелой неонатальной асфиксия составила 0,4% (1), ВПР 1,1% (3), врожденная пневмония 1,1%(3), синдром дыхательных расстройств 2,2% (6) (таблица 14).

Таблица 14 – Характеристика новорожденных от исследуемых матерей

Показатели состояния новорожденного	I группа n=37	II группа n=281	p-значение
Вес (гр)	3100,0 (2600,0-3720,0)	3420,0 (3140,0-3720,0)	0,033 ¹
Рост (см)	52,0 (45,0-60,0)	53,0 (52,0-55,0)	0,027 ¹
Апгар 1 минут	8,0 (7,0-9,0)	9,0 (8,5-9,0)	0,0004 ¹
Апгар 5 минута	9,0 (8,0-10,0)	10,0 (9,0-10,0)	0,0006 ¹
Тяжелая неонатальная асфиксия	2,7% (n=1) (0,48-13,82)	0,4% (n=1) (0,06-1,9)	0,219 ²
Перевод в ОРИТН	16,2% (n=6) (7,65-31,14)	4,6% (n=13) (2,73-7,76)	0,005 ³
ВПР: ССС	-	0,4% (n=1) (0,06-1,9)	
ЦНС	-	0,4% (n=1) (0,06-1,9)	
ЖКТ	-	0,4% (n=1) (0,06-1,9)	
Примечания: 1 - U-тест Манна-Уитни; 2 - точный тест Фишера; 3 - тест χ^2 с поправкой Йейтса			

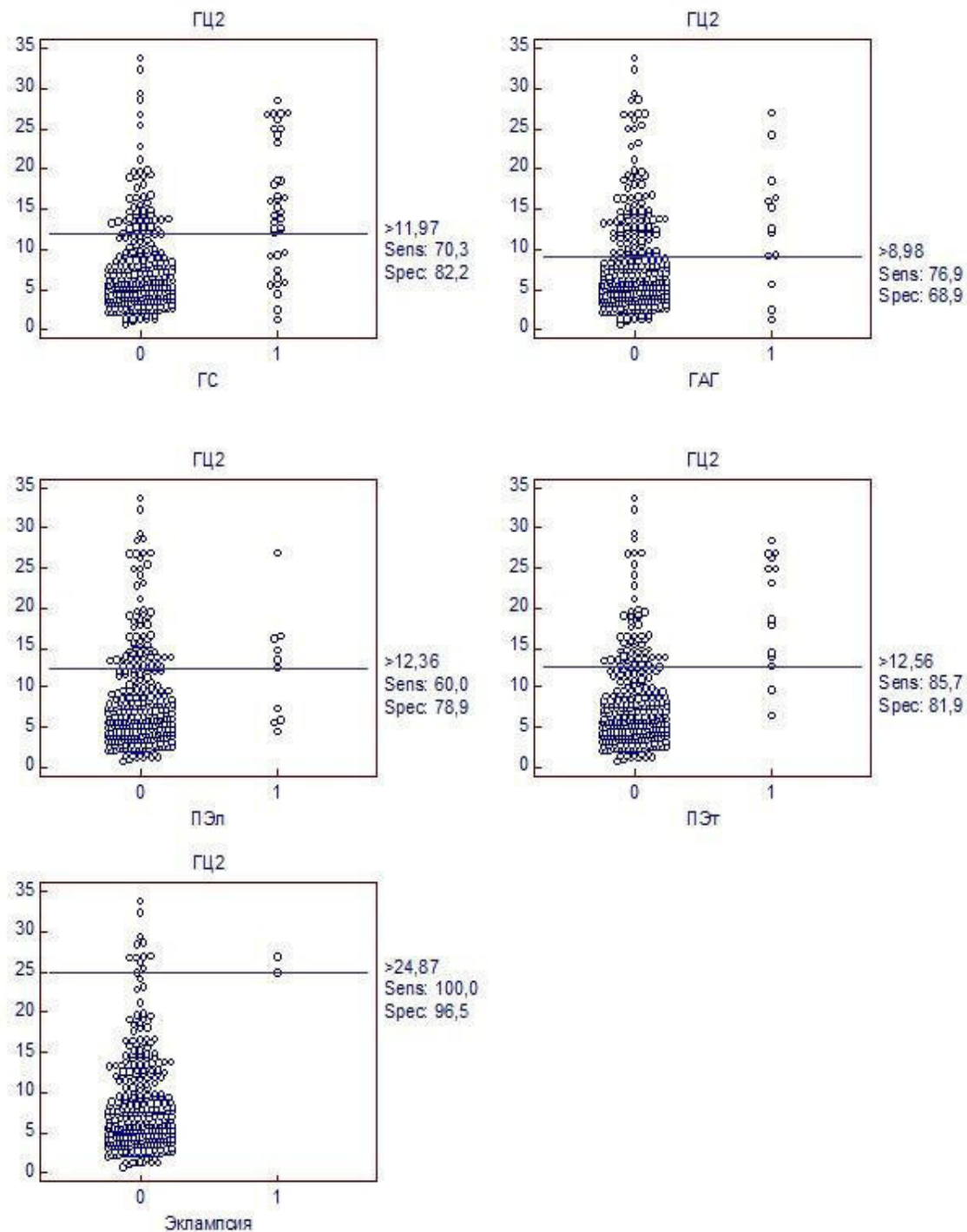
Для анализа качества диагностического критерия при ROC-анализе уровень отсечки (cut-off) для ГЦ определенного в первом триместре были получены следующие данные: для всех гипертензивных состояний 9,55 мкмоль/л, ГАГ 9,74 мкмоль/л, легкой преэклампсии 10,58 мкмоль/л, тяжелой преэклампсии 11,53 мкмоль/л, эклампсии 23,86 мкмоль/л (рисунок 26).



ГЦ 1 - уровень ГЦ первого триместра; ГС - гипертензивные состояния; ГАГ - гестационная артериальная гипертензия; ПЭл - легкая преэклампсия; ПЭт - тяжелая преэклампсия; 0 - отсутствует гипертензивное состояние; 1 - имеется гипертензивное состояние

Рисунок 26 – Уровни отсечки для ГЦ первого триместра беременности

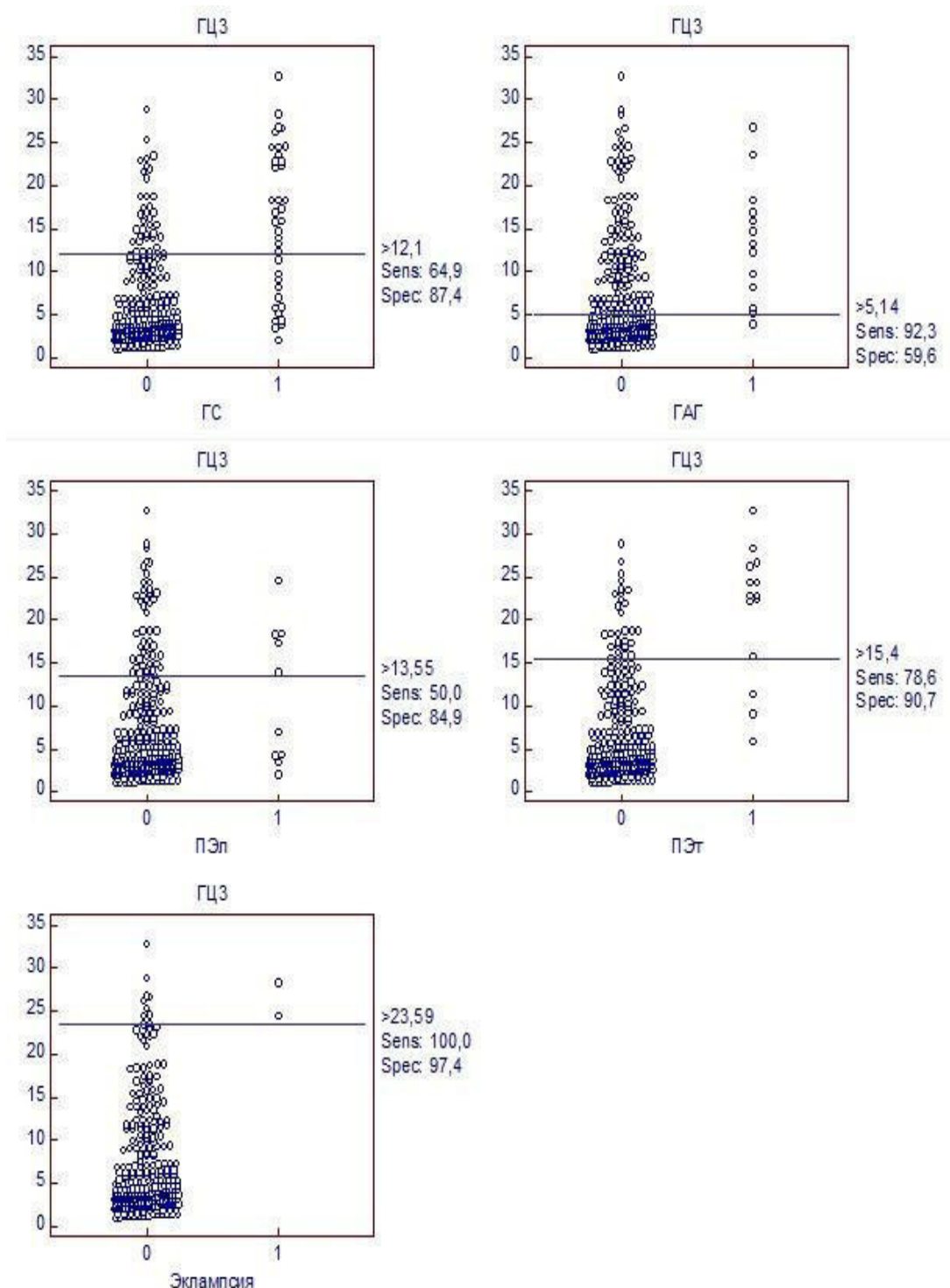
Уровень отсечки (cut-off) для ГЦ определенного во втором триместре беременности составил: для всех гипертензивных состояний 11,97 мкмоль/л, ГАГ 8,98 мкмоль/л, легкой преэклампсии 12,36 мкмоль/л, тяжелой преэклампсии 12,56 мкмоль/л, эклампсии 24,87 мкмоль/л (рисунок 27).



ГЦ 2 - уровень ГЦ второго триместра; ГС - гипертензивные состояния; ГАГ - гестационная артериальная гипертензия; ПЭл - легкая преэклампсия; ПЭт - тяжелая преэклампсия; 0 - отсутствует гипертензивное состояние; 1 - имеется гипертензивное состояние

Рисунок 27 – Уровни отсечки для ГЦ второго триместра беременности

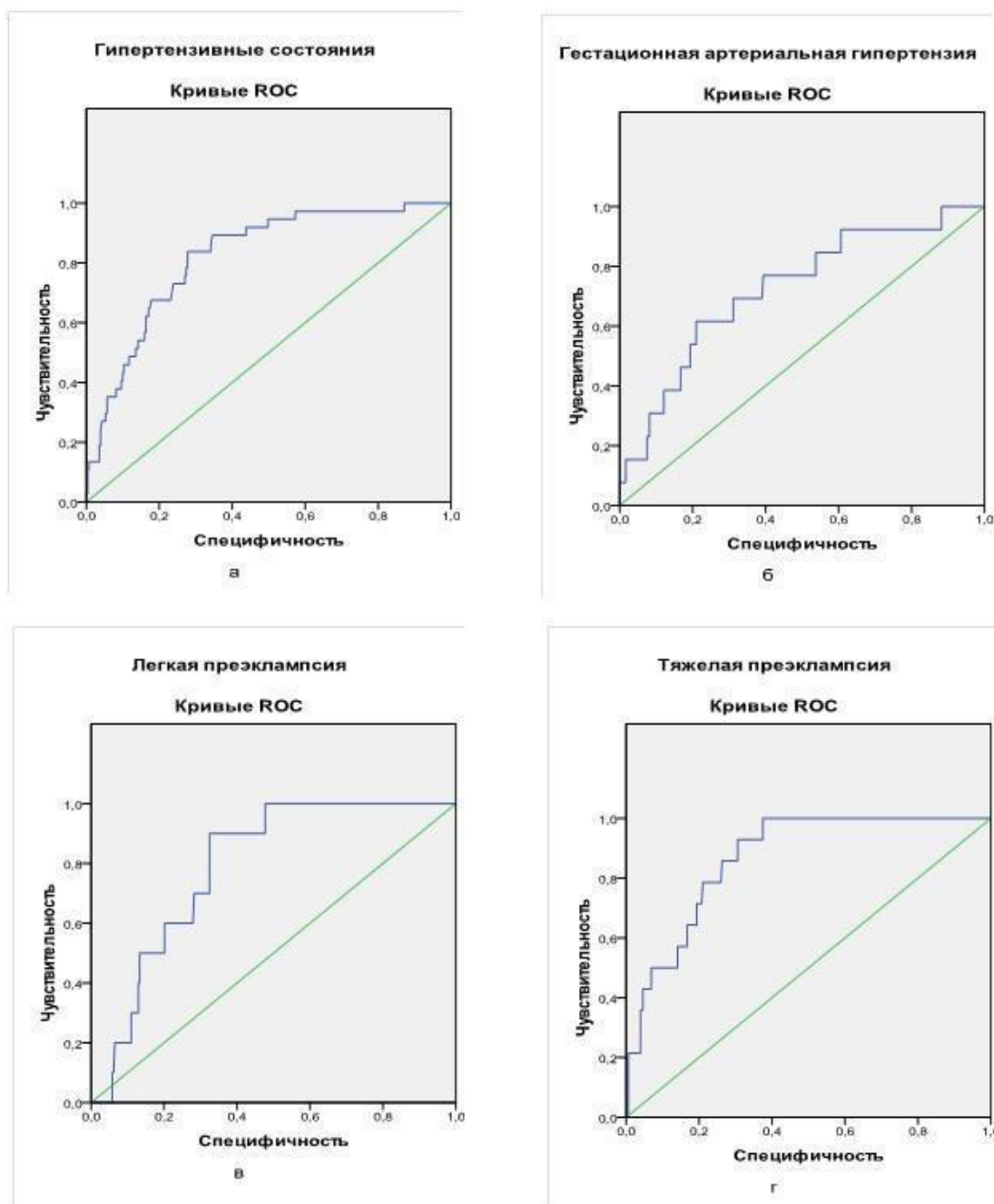
Для ГЦ третьего триместра уровень отсечки (cut-off) составил: для всех гипертензивных состояний 12,1 мкмоль/л, ГАГ 5,14 мкмоль/л, легкой преэклампсии 13,55 мкмоль/л, тяжелой преэклампсии 15,4 мкмоль/л, эклампсии 23,59 мкмоль/л (рисунок 28).



ГЦ 3 - уровень ГЦ третьего триместра; ГС - гипертензивные состояния; ГАГ - гестационная артериальная гипертензия; ПЭл - легкая преэклампсия; ПЭт - тяжелая преэклампсия; 0 - отсутствует гипертензивное состояние; 1 - имеется гипертензивное состояние

Рисунок 28 – Уровни отсечки для ГЦ третьего триместра беременности

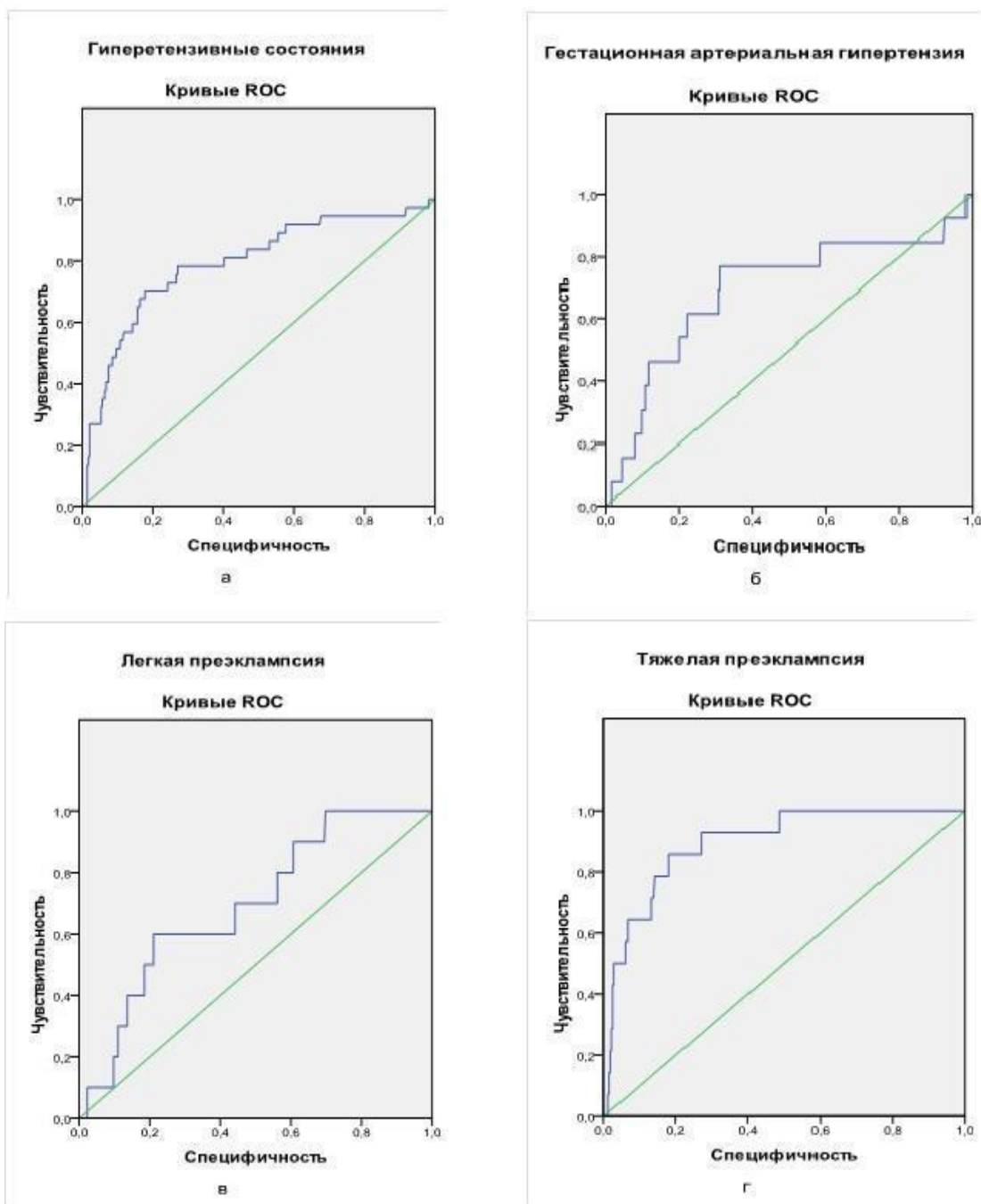
Анализ качества диагностического метода и прогнозирования гипертензивных состояний на основании определения ГЦ в I триместре беременности имел следующие показатели: для всех гипертензивных состояний AUC 0,821 (0,756-0,886 ДИ 95%) $p < 0,05$ Se 83,8% Sp 71,7% (рисунок 29а); для ГАГ AUC 0,723 (0,583-0,864 ДИ 95%) $p > 0,05$ Se 69,2%, Sp 67,4% (рисунок 29б); легкая ПЭ AUC 0,79 (0,702-0,878 ДИ 95%) $p < 0,05$ Sp 70,0% Se 68,1% (рисунок 29в); тяжелая ПЭ AUC 0,867 (0,8-0,933 ДИ 95%) $p < 0,05$ Sp 85,7% Se 73,2% (рисунок 29г).



а - все гипертензивные состояния; б - гестационная артериальная гипертензия; в - легкая преэклампсия; в - тяжелая преэклампсия

Рисунок 29 – Анализ диагностического качества определения ГЦ в I триместре для гипертензивных состояний. ROC-анализ

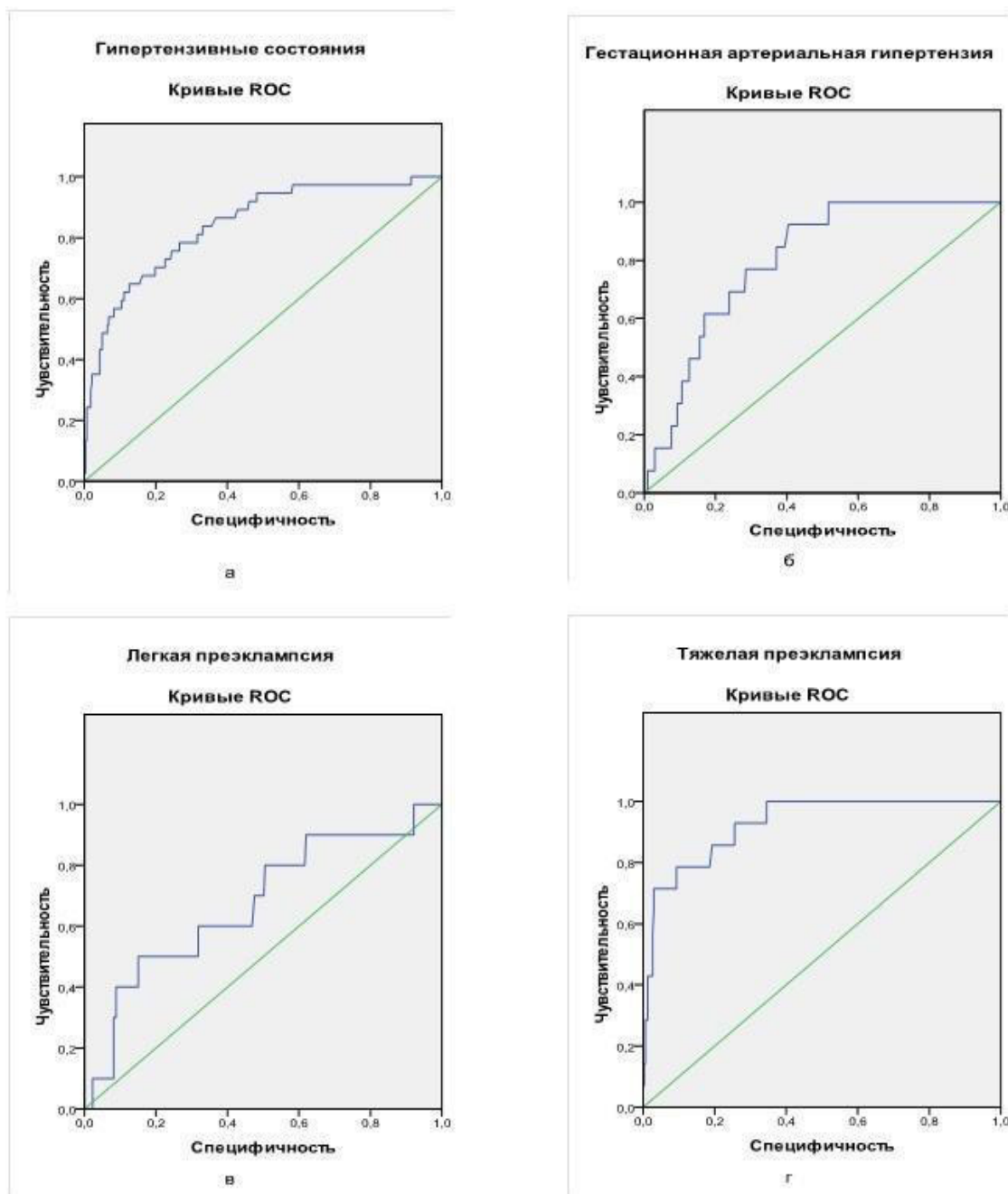
ГЦ определенный во II триместре беременности имел следующие показатели прогнозирования: для всех гипертензивных состояний AUC 0,792 (0,707-0,877 ДИ 95% $p < 0,05$ Se 70,3%, Sp 82,2% (рисунок 30а); для ГАГ AUC 0,693 (0,521-0,864 ДИ 95%) $p > 0,05$ Se 76,9% Sp 68,9% (рисунок 30б); легкая ПЭ AUC 0,693 (0,545-0,841 ДИ 95%) $p > 0,05$ Se 60,0% Sp 78,9% (рисунок 30в); тяжелая ПЭ AUC 0,894 (0,823-0,965 ДИ 95%) $p < 0,05$ Se 85,7% Sp 81,9% (рисунок 30г).



а - все гипертензивные состояния; б - гестационная артериальная гипертензия; в - легкая преэклампсия; в - тяжелая преэклампсия

Рисунок 30 – Анализ диагностического качества определения ГЦ во II триместре. ROC-анализ

ГЦ определенный в III триместре беременности имел следующие показатели прогнозирования: для всех гипертензивных состояний AUC 0,841 (0,772-0,91 ДИ 95%) $p < 0,05$ Se 64,9%, Sp 87,9% (рисунок 31а); для ГАГ AUC 0,802 (0,715-0,889 ДИ 95%) $p < 0,05$ Se 92,3% Sp 59,6% (рисунок 31б); легкая ПЭ AUC 0,674 (0,467-0,851 ДИ 95%) $p > 0,05$ Se 50,0% Sp 84,9% (рисунок 31в); тяжелая ПЭ AUC 0,926 (0,868-0,984 ДИ 95%) $p < 0,05$ Se 78,6% Sp 90,7% (рисунок 31г).



а - все гипертензивные состояния; б - гестационная артериальная гипертензия; в - легкая преэклампсия; г - тяжелая преэклампсия

Рисунок 31 – Анализ диагностического качества определения ГЦ в III триместре. ROC-анализ

Определенный наименьшей прогностический значимый уровень ГЦ в I триместре для каждого из гипертензивных состояний был взят верхним пороговым значением нормы. Исследуемые были разделены на 2 группы с повышенным уровнем ГЦ (> порогового значения - ГГЦ) и нормальным уровнем гомоцистеина (< порогового значения - НГЦ). Было обнаружено, что уровень ГЦ выше 9,55 мкмоль/л у беременных повышает риск осложнения беременности одним из гипертензивных состояний в 8,3 раза. Для ГАГ при пороговом значении ГЦ 9,74 мкмоль/л относительный риск развития данного осложнения в 4,5 раза выше, для легкой ПЭ при пороговом значении ГЦ 10,58 мкмоль/л относительный риск составляет 4,87, для тяжелой преэклампсии относительный риск составляет 14,96 при пороговом значении ГЦ 11,93 мкмоль/л (таблица 15).

Таблица 15 – Сравнение групп по гипертензивным осложнениям с нормальным и высоким уровнем ГЦ в I триместре

Гипертензивные состояния	ГГЦ	НГЦ	RR	p
Все гипертензивные состояния Пороговое значение ГЦ 9,55 мкмоль/л	n=108 27,8% (n=30) (20,21-36,88)	n=210 3,3% (n=7) (1,62-6,72)	8,33 (3,78-18,34)	<0,001 ¹
ГАГ Пороговое значение ГЦ 9,74 мкмоль/л	n=106 9,3% (n=9) (4,96-16,7)	n=212 1,9% (n=4) (0,74-4,75)	4,5 (1,41-14,27)	0,007 ²
Легкая ПЭ Пороговое значение ГЦ 10,58 мкмоль/л	n=103 6,8% (n=7) (3,33-13,37)	n=215 1,4% (n=3) (0,48-4,03)	4,87 (1,28-18,45)	0,015 ²
Тяжелая ПЭ Пороговое значение ГЦ 11,93 мкмоль/л	n=91 13,9% (n=12) (7,71-21,65)	n=227 0,8% (n=2) (0,24-3,15)	14,96 (3,41-65,55)	<0,001 ²
Эклампсия Пороговое значение ГЦ 23,88 мкмоль/л	n=18 11,1% (n=2) (3,1-32,8)	n=300 -	-	-
Примечания: 1 ГГЦ - гипергомоцистеинемия; 2 НГЦ – нормогомоцистеинемия; 3 1- тест χ^2 с поправкой Йейтса; 4 2- двухсторонний точный тест Фишера				

3.3 Уровень гомоцистеина при осложнениях беременности, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией

В данный раздел были включены осложнения беременности патогенетически ассоциированные с дисфункцией эндотелия сосудов. Контролировались следующие осложнения беременности: ЗВУР, ПОНРП, маловодие и многоводие, антенатальная гибель плода, преждевременные роды.

Исследуемые были разделены на две группы: I группа - беременные с осложнениями беременности (n=40), II группа - не имеющие осложнения беременности (n=278).

Средний возраст в I группе составил 29,0 лет, во второй группе 28,0 лет. Работающие в I группе составили 52,5%, не работающие 47,5% (в т.ч. студенты 7,5%), во II группе работающие 48,2%, не работающие 51,8% (в т.ч. студенты 6,5%). Из состояний отягощающих наследственность в I группе встречались только случаи АГ с частотой 10%, во второй группе АГ встречалась в 13,7%, сахарный диабет 4,3% случаев. Срок наступления менархе в обеих группах составил 13,0 лет, возраст начала половой жизни в I группе составил 20,0 лет, во второй группе 21,0 лет. Нарушение менструального цикла было выявлено только у исследуемых II группы в 2,2% случаев. Из хронических заболеваний в I группе выявлен хронический гастрит в 2,5%, во II группе хронические заболевания встречались: гастрит 1,4%, гепатит В 1,1%, миопия и тонзиллит по 0,7%, ЖДА 3,6% и холецистит в 1,1% случаях. Из перенесенных гинекологических заболеваний чаще всего отмечалась эрозия шейки матки у 25,0% и 25,2% исследуемых в I и II группах соответственно. В I группе ИППП, бесплодие, СПКЯ, аднексит по 2,5% случаев, во II группе ИППП имели частоту 2,9%, бесплодие в 1,8%, СПКЯ в 0,4%, аднексит в 0,7%, внематочная беременность в 1,4% случаях.

Первые роды были у 15% исследуемых I группы и у 22,7% во II группе. Медицинские аборт перенесли в течении жизни 40% исследуемых I группы и 20,7% исследуемые второй группы, а потери беременности в ее первой половине были в 22,6% в I группе и 22,3% во II группе исследуемых.

Средний показатель ИМТ в I группе составил 22,6, во II группе 22,3. Срок беременности на момент родов в I группе был 38,5 недель, во II группе 39,0 недель.

Группы были сопоставимы и статистически не различимы по возрасту, семейному анамнезу по артериальной гипертензии, социальному статусу (работающее, не работающее, студенты), возрасту наступления менархе и характеру менструальной функции, хроническим экстрагенитальным и гинекологическим заболеваниям, паритету родов и самопроизвольным прерываниям беременности, ИМТ ($p > 0,05$), однако было обнаружено, что в I группе перенесенные медицинские аборт в течении жизни были статистически значимо чаще ($p < 0,05$), а срок родоразрешения в той же группе был статистически значимо меньше (таблица 16).

Таблица 16 – Характеристика групп исследуемых

Показатель	I группа n=40	II группа n=278	p-значение
1	2	3	4
Возраст (лет)	29,0 (26,0-33,0)	28,0 (25,0-31,0)	0,051 ¹
<i>Социальный статус:</i>			
Работающие	52,5% (n=21) (37,5-67,06)	48,2% (n=134) (42,39-54,06)	0,729 ¹
Не работающие	40% (n=16) (26,35-55,4)	45,3% (n=126) (39,57-51,2)	0,646 ²
Студенты	7,5% (n=3) (1,96-21,48) p>0,05 ³	6,5% (n=18) (4,13-10,0) p>0,05 ³	0,507 ³
<i>Наследственность:</i>			
АГ в семейном анамнезе	10% (n=4) (3,96-23,05)	13,7% (n=38) (10,12-18,21)	0,625 ³
СД в семейном анамнезе	-	4,3% (n=12) (2,49-7,4)	
Менархе (лет)	13,0 (13,0-14,0)	13,0 (13,0-14,0)	0,468 ¹
Начало половой жизни (лет)	20,0 (19,0-21,5)	21,0 (19,0-23,0)	0,192 ¹
<i>Менструальный цикл:</i>			
Норма	100% (n=40)	97,8% (n=272) (95,37-99,01)	
Нарушен	-	2,2% (n=6) (0,99-4,63)	0,751 ²
<i>Хронические ЭГЗ:</i>			
Гастрит	2,5% (n=1) (0,44-1,28)	1,4% (n=4) (0,56-3,64)	0,491 ³
Гепатит В	-	1,1% (n=3) (0,37-3,13)	
Миопия	-	0,7% (n=2) (0,2-2,59)	
Тонзиллит	-	0,7% (n=2) (0,2-2,59)	0,612 ³
ЖДА	-	3,6% (n=10) (1,97-6,5)	
Холецистит	-	1,1% (n=3) (0,37-3,13)	
<i>Гинекологические заболевания:</i>			
Эрозия шейки матки	25,0% (n=10) (14,19-40,19)	25,2% (n=70) (20,44-30,6)	0,865 ²
ИППП	2,5% (n=1) (0,44-1,28)	2,9% (n=8) (1,47-5,58)	0,684 ³
Бесплодие	2,5% (n=1) (0,44-1,28)	1,8% (n=5) (0,77-4,14)	0,556 ³

Продолжение таблицы 16

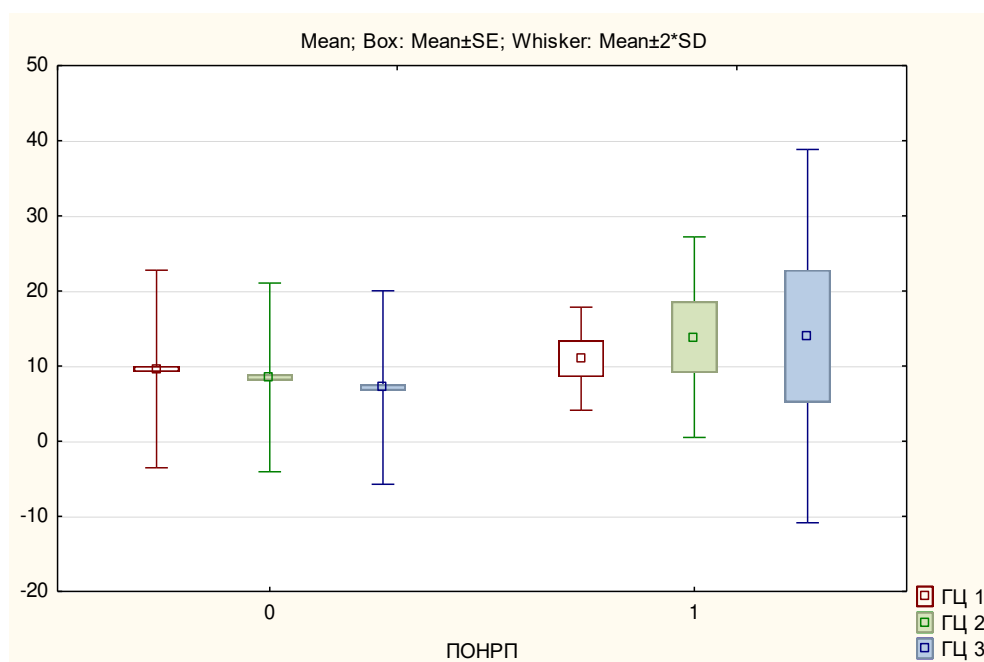
1	2	3	4
<i>Гинекологические заболевания:</i>			
СПКЯ	2,5% (n=1) (0,44-1,28)	0,4% (n=1) (0,06-2,01)	0,236 ³
Внематочная беременность	-	1,4% (n=4)	-
Аднексит	2,5% (n=1) (0,44-1,28)	(0,56-3,64) 0,7% (n=2) (0,02-2,59)	0,332 ³
<i>Паритет родов:</i>			
Первородящие	15,0% (n=6) (7,06-29,07)	22,7% (n=63) (18,13-27,93)	0,271 ²
Повторнородящие	85,0% (n=34) (70,93-92,94)	77,3% (n=215) (72,07-81,87)	
Аборты в анамнезе	40,0% (n=16) (26,35-55,4)	20,7% (n=58) (16,5-26,02)	0,0074 ²
Выкидыши в анамнезе	22,5% (n=9) (12,32-37,5)	23,4% (n=65) (18,79-28,7)	0,887 ²
ИМТ (кг/м ²)	22,6 (20,08-24,49)	22,3 (20,56-24,6)	0,961 ¹
Срок родоразрешения (недели)	38,5 (35,5-40,0)	39,0 (38,0-40,0)	0,001 ¹
Примечания: 1 - U-тест Mann-Whitney; 2 - тест χ^2 с поправкой Йейтса; 3 - точный тест Fisher			

3.3.1 Гомоцистеин при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты

Частота ПОНРП составила 0,6%, при этом средний уровень ГЦ в первом триместре составил $10,9 \pm 3,42$ мкмоль/л, во втором триместре $13,85 \pm 6,67$ мкмоль/л, в третьем триместре $13,99 \pm 12,42$ мкмоль/л, уровень ГЦ во всех трех триместрах не отличался от исследуемых без ПОНРП ($p > 0,05$) (таблица 17, рисунок 32). В то же время уровень ГЦ при ПОНРП не имел статистических различий на протяжении всей беременности ($p > 0,05$), в то время как, у беременных без ПОНРП уровень ГЦ статистически значимо снижался с прогрессированием беременности ($p < 0,05$).

Таблица 17 – ПОНРП и уровни ГЦ в трех триместрах беременности

ПОНРП	Частота % (95%ДИ)	ГЦ (мкмоль/л)			р-значение
		ГЦ 1	ГЦ 2	ГЦ 3	
Да (2)	0,6% (0,17-2,27)	$10,9 \pm 3,42$ (1,53-12,94)	$13,85 \pm 6,67$ (2,97-21,3)	$13,99 \pm 12,42$ (5,54-39,6)	0,606 ²
Нет (316)	99,4% (97,73-99,83)	$9,61 \pm 6,57$ (6,09-11,13)	$8,49 \pm 6,27$ (5,82-9,81)	$7,14 \pm 6,44$ (5,97-9,98)	<0,05 ²
р-значение		0,768 ¹	0,23 ¹	0,136 ¹	
Примечания: 1 ГЦ 1 - уровень ГЦ в первом триместре; 2 ГЦ 2 - уровень ГЦ во втором триместре; 3 ГЦ 3 - уровень ГЦ в третьем триместре; 4 1 - t-тест Student; 5 2 - Friedman ANOVA тест					



0 - ПОНРП отсутствует; 1 - наличие ПОНРП. ГЦ 1 - уровень ГЦ в первом триместре беременности; ГЦ 2 - уровень ГЦ во втором триместре беременности. ГЦ 3 - уровень ГЦ в третьем триместре беременности

Рисунок 32 – Уровень ГЦ в трех триместрах беременности при ПОНРП

3.3.2 Гомоцистеин при преждевременных родах

Преждевременные роды имели частоту 5,7%, при этом уровень ГЦ в I триместре беременности составил $16,35 \pm 7,25$ мкмоль/л, во втором триместре $16,14 \pm 7,69$ мкмоль/л, в третьем триместре $16,01 \pm 8,77$ мкмоль/л. В течении беременности уровень ГЦ не имел различий ($p=0,105$) и был статистически значимо выше ($p<0,05$) в каждом триместре, в сравнении с группой беременных, родивших в сроке гестации 37 и более недель, в которой напротив с течением беременности уровень ГЦ имел значимое снижение ($p<0,05$) (таблица 18, рисунок 33).

Таблица 18 – Преждевременные роды и уровень ГЦ в трех триместрах беременности

Преждевременные роды	Частота %(95%ДИ)	ГЦ (мкмоль/л)			р-значение
		ГЦ 1	ГЦ 2	ГЦ 3	
Да (18)	5,7% (3,61-8,77)	$16,35 \pm 7,25$ (5,44-10,87)	$16,14 \pm 7,69$ (5,77-11,53)	$16,01 \pm 8,77$ (6,42-13,84)	$0,105^2$
Нет (300)	94,3% (91,23-96,39)	$9,21 \pm 6,3$ (5,43-12,85)	$8,07 \pm 5,9$ (5,46-10,41)	$6,75 \pm 6,03$ (5,58-7,55)	$<0,05^2$
р-значение		$<0,05^1$	$<0,05^1$	$<0,05^1$	

Примечания:

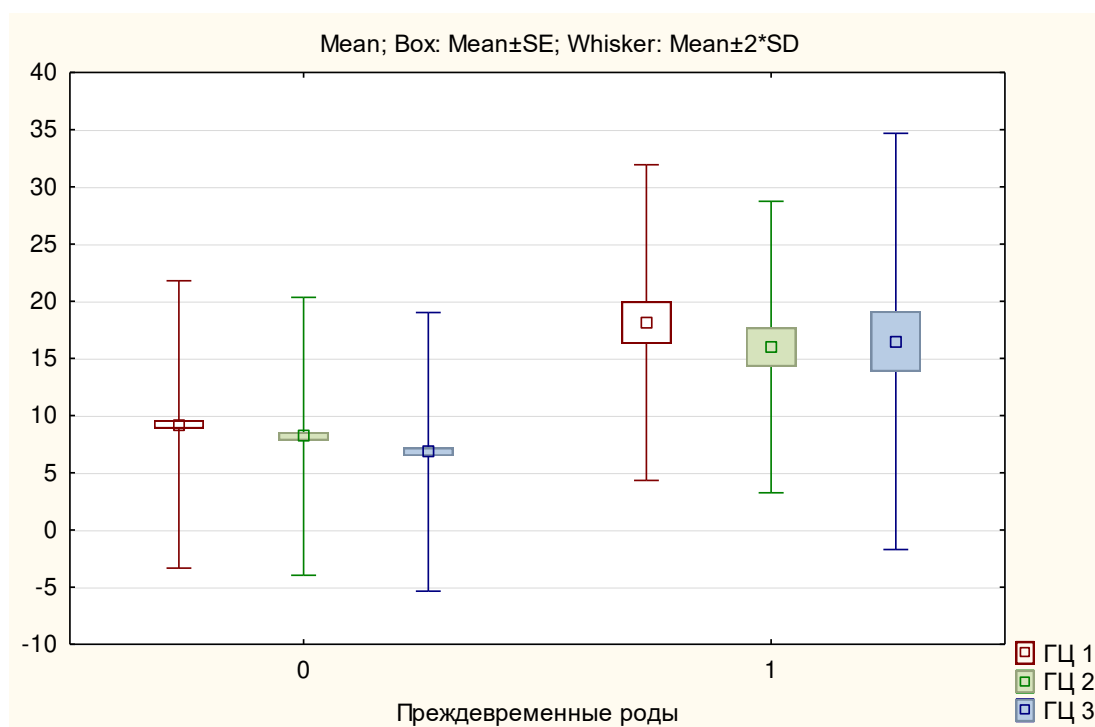
1 ГЦ 1 - уровень ГЦ в первом триместре;

2 ГЦ 2 - уровень ГЦ во втором триместре;

3 ГЦ 3 - уровень ГЦ в третьем триместре;

3 1 - t-тест Student;

4 2 - Friedman ANOVA тест



0 - роды в срок с 37 недель; 1 - преждевременные роды. ГЦ 1 - уровень ГЦ в первом триместре беременности; ГЦ 2 - уровень ГЦ во втором триместре беременности. ГЦ 3 - уровень ГЦ в третьем триместре беременности

Рисунок 33 – Уровень ГЦ в трех триместрах беременности при преждевременных родах

3.3.3 Гомоцистеин при задержке внутриутробного роста плода

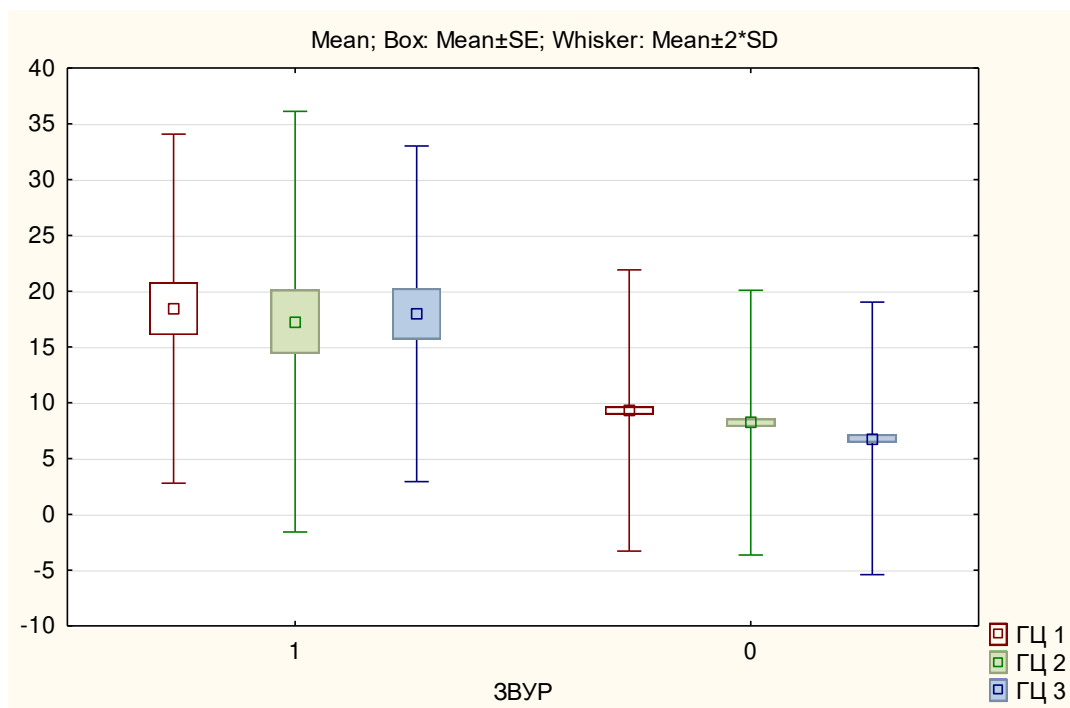
Частота ЗВУР составила 3,5%, при этом уровень ГЦ при данном осложнении беременности составил в первом триместре $18,36 \pm 7,94$ мкмоль/л, во втором триместре $16,91 \pm 9,96$ мкмоль/л, в третьем триместре $19,98$ мкмоль/л и не был статистически различим на протяжении всей беременности. Уровни ГЦ были статистически выше в группе ЗВУР ($p < 0,05$) в отличие от плодов имевших массу тела более 10 перцентили (таблица 19, рисунок 34).

Таблица 19 – ЗВУР и уровень ГЦ в трех триместрах беременности

ЗВУР	Частота % (95%ДИ)	ГЦ (мкмоль/л)			р-значение
		ГЦ 1	ГЦ 2	ГЦ 3	
Да (11)	3,5% (1,94-6,09)	$18,36 \pm 7,94$ (5,55-13,94)	$16,91 \pm 9,96$ (6,96-17,49)	$16,98 \pm 8,77$ (6,13-15,4)	0,761 ²
Нет (307)	96,5% (93,91-98,06)	$9,31 \pm 6,29$ (5,83-6,83)	$8,22 \pm 5,92$ (5,48-6,43)	$6,83 \pm 6,11$ (5,66-6,64)	<0,05 ²
р-значение		<0,05 ¹	<0,05 ¹	<0,05 ¹	

Примечания:

- 1 ГЦ 1 - уровень ГЦ в первом триместре;
- 2 ГЦ 2 - уровень ГЦ во втором триместре;
- 3 ГЦ 3 - уровень ГЦ в третьем триместре;
- 4 1 - t-тест Student;
- 5 2 - Friedman ANOVA тест



0 - ЗВУР отсутствует; 1 - наличие ЗВУР. ГЦ 1 - уровень ГЦ в первом триместре беременности; ГЦ 2 - уровень ГЦ во втором триместре беременности. ГЦ 3 - уровень ГЦ в третьем триместре беременности

Рисунок 34 – Уровень ГЦ в трех триместрах беременности при ЗВУР

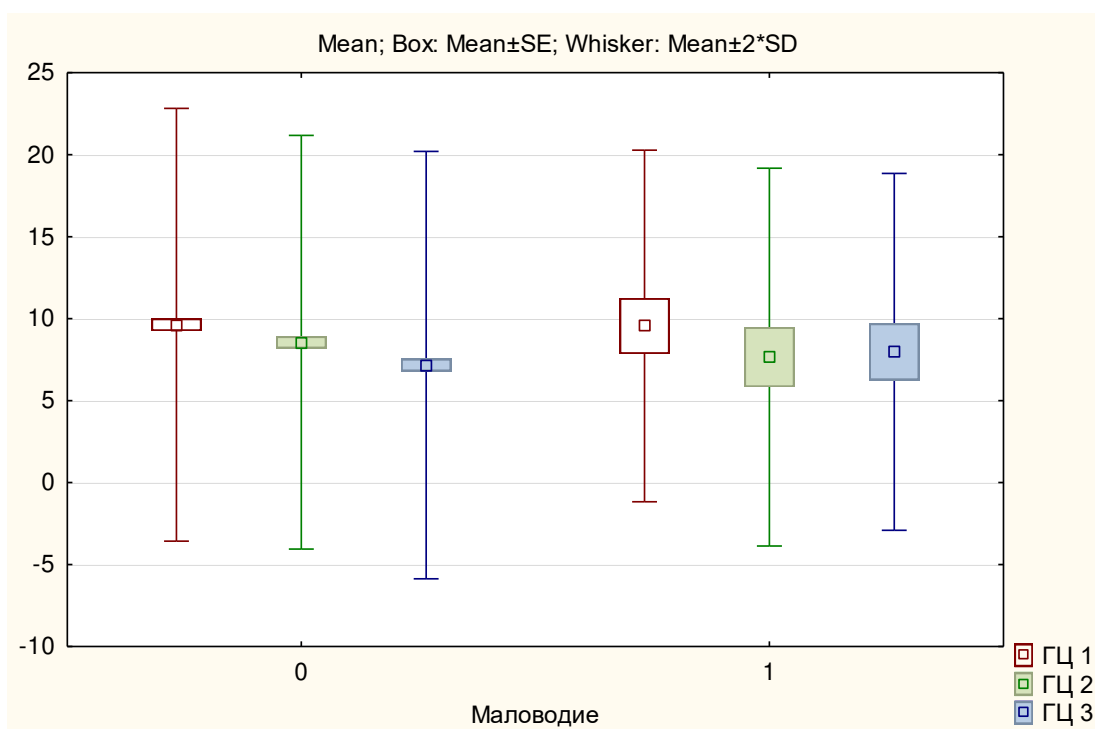
3.3.4 Гомоцистеин при маловодии

Маловодие встречалось с частотой 3,1%, при этом уровень ГЦ не имел статистических различий от группы с нормальным количеством околоплодных вод ($p > 0,05$) (таблица 20, рисунок 35). В тоже время уровень ГЦ в группе беременных с маловодием не был статистически различим в трех триместрах ($p = 0,06$), в отличие от группы беременных с нормальным количеством околоплодных вод, где уровень ГЦ снижался с прогрессированием беременности (таблица 20).

Таблица 20 - Маловодие и уровень ГЦ в трех триместрах беременности

Маловодие	Частота %(95%ДИ)	ГЦ (мкмоль/л)			р-значение
		ГЦ 1	ГЦ 2	ГЦ 3	
Да (10)	3,1% (1,71-5,69)	9,54±5,36 (3,68-9,78)	7,65±5,76 (3,96-10,51)	7,97±5,44 (3,74-9,93)	0,06 ²
Нет (308)	96,9% (94,31-98,29)	9,62±6,6 (6,11-10,16)	8,55±6,3 (5,84-9,84)	7,16±6,51 (6,03-8,08)	<0,05 ²
р-значение		0,97 ¹	0,655 ¹	0,699 ¹	

Примечания:
1 ГЦ 1 - уровень ГЦ в первом триместре;
2 ГЦ 2 - уровень ГЦ во втором триместре;
3 ГЦ 3 - уровень ГЦ в третьем триместре;
3 1 - t-тест Student;
42 - Friedman ANOVA тест



0 - маловодие отсутствует; 1 - наличие маловодия. ГЦ 1 - уровень ГЦ в первом триместре беременности; ГЦ 2 - уровень ГЦ во втором триместре беременности. ГЦ 3 - уровень ГЦ в третьем триместре беременности

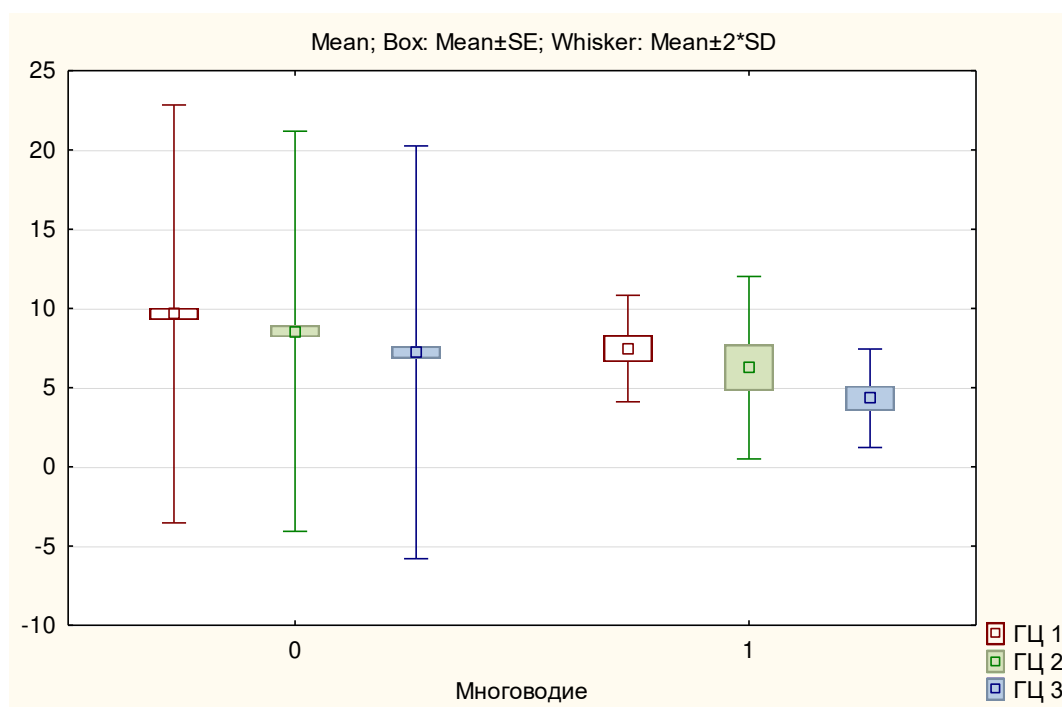
Рисунок 35 – Уровень ГЦ в трех триместрах беременности при маловодии

3.3.5 Гомоцистеин при многоводии

Многоводие было выявлено в 1,3%, при этом средний уровень ГЦ составил $7,46 \pm 1,68$ мкмоль/л в I триместре, $6,26 \pm 1,55$ мкмоль/л во II триместре, $4,32 \pm 1,55$ мкмоль/л в III триместре беременности и не отличался от соответствующих показателей в группе с нормальным количеством околоплодных вод ($p > 0,05$). В обеих группах отмечалось статистически значимое снижение уровня ГЦ с прогрессированием беременности ($p < 0,05$) (таблица 21, рисунок 36).

Таблица 21 – Многоводие и уровень ГЦ в трех триместрах беременности

Многоводие	Частота % (95%ДИ)	ГЦ (мкмоль/л)			р-значение
		ГЦ 1	ГЦ 2	ГЦ 3	
Да (4)	1,3% (0,49-3,19)	$7,46 \pm 1,68$ (0,95-6,26)	$6,26 \pm 2,87$ (1,63-10,73)	$4,32 \pm 1,55$ (0,88-5,79)	$0,017^2$
Нет (314)	98,7% (96,8-99,5)	$9,65 \pm 6,59$ (6,11-7,15)	$8,55 \pm 6,31$ (5,85-6,85)	$7,22 \pm 6,51$ (6,03-7,06)	$< 0,05^2$
р-значение		$0,509^1$	$0,468^1$	$0,374^1$	
Примечания: 1 ГЦ 1 - уровень ГЦ в первом триместре; 2 ГЦ 2 - уровень ГЦ во втором триместре; 3 ГЦ 3 - уровень ГЦ в третьем триместре; 4 1 - t-тест Student; 5 2 - Friedman ANOVA тест					



0 - многоводие отсутствует; 1 - наличие многоводия. ГЦ 1 - уровень ГЦ в первом триместре беременности; ГЦ 2 - уровень ГЦ во втором триместре беременности. ГЦ 3 - уровень ГЦ в третьем триместре беременности

Рисунок 36 – Уровень ГЦ в трех триместрах беременности при многоводии

3.3.6 Гомоцистеин при антенатальной гибели плода

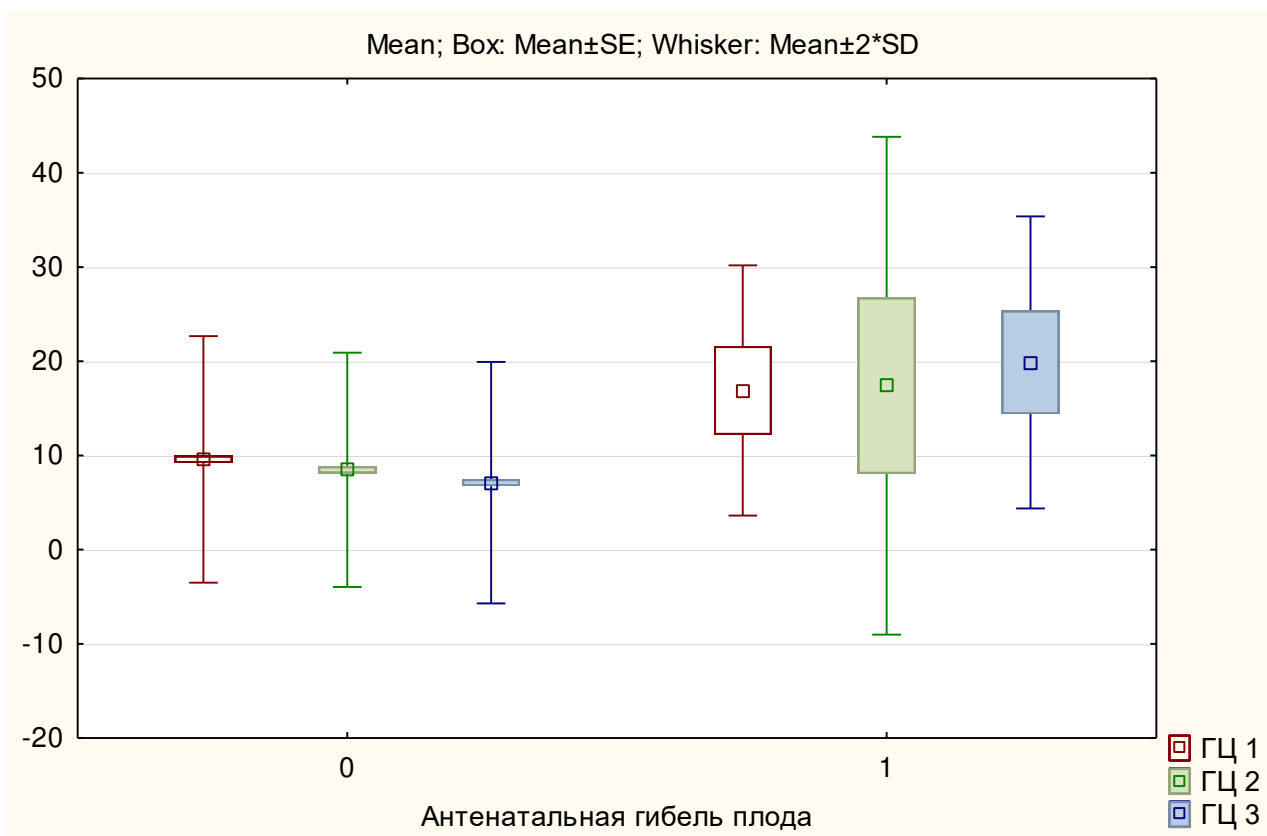
Частота антенатальной гибели плода встречалась 0,6%. Уровень ГЦ в первом триместре беременности составил $16,89 \pm 6,63$ мкмоль/л, во втором триместре беременности $17,4 \pm 13,2$ мкмоль/л, в третьем триместре беременности $19,88 \pm 7,74$ мкмоль/л, при этом уровни ГЦ в трех триместрах не имели статистических различий. Уровень ГЦ был статистически выше в третьем триместре беременности по сравнению с группой беременных, у которых не отмечалось мертворождения ($p < 0,05$) (таблица 22, рисунок 37).

Таблица 22 – Антенатальная гибель плода и уровень ГЦ в трех триместрах беременности

Антенатальная гибель плода	Частота % (95%ДИ)	ГЦ (мкмоль/л)			p-значение
		ГЦ 1	ГЦ 2	ГЦ 3	
Да (2)	0,6% (0,17-2,27)	$16,89 \pm 6,63$ (2,96-21,18)	$17,4 \pm 13,2$ (5,89-42,14)	$19,88 \pm 7,74$ (3,45-24,73)	$0,606^2$
Нет (316)	99,4% (97,73-99,83)	$9,57 \pm 6,54$ (6,06-70,9)	$8,47 \pm 6,22$ (5,77-9,74)	$7,11 \pm 6,4$ (5,94-9,95)	$<0,05^2$
p-значение		$0,115^1$	$0,045^1$	$0,005^1$	

Примечания:

- 1 ГЦ 1 - уровень ГЦ в первом триместре;
- 2 ГЦ 2 - уровень ГЦ во втором триместре;
- 3 ГЦ 3 - уровень ГЦ в третьем триместре;
- 1 - t-тест Student;
- 2 - Friedman ANOVA тест

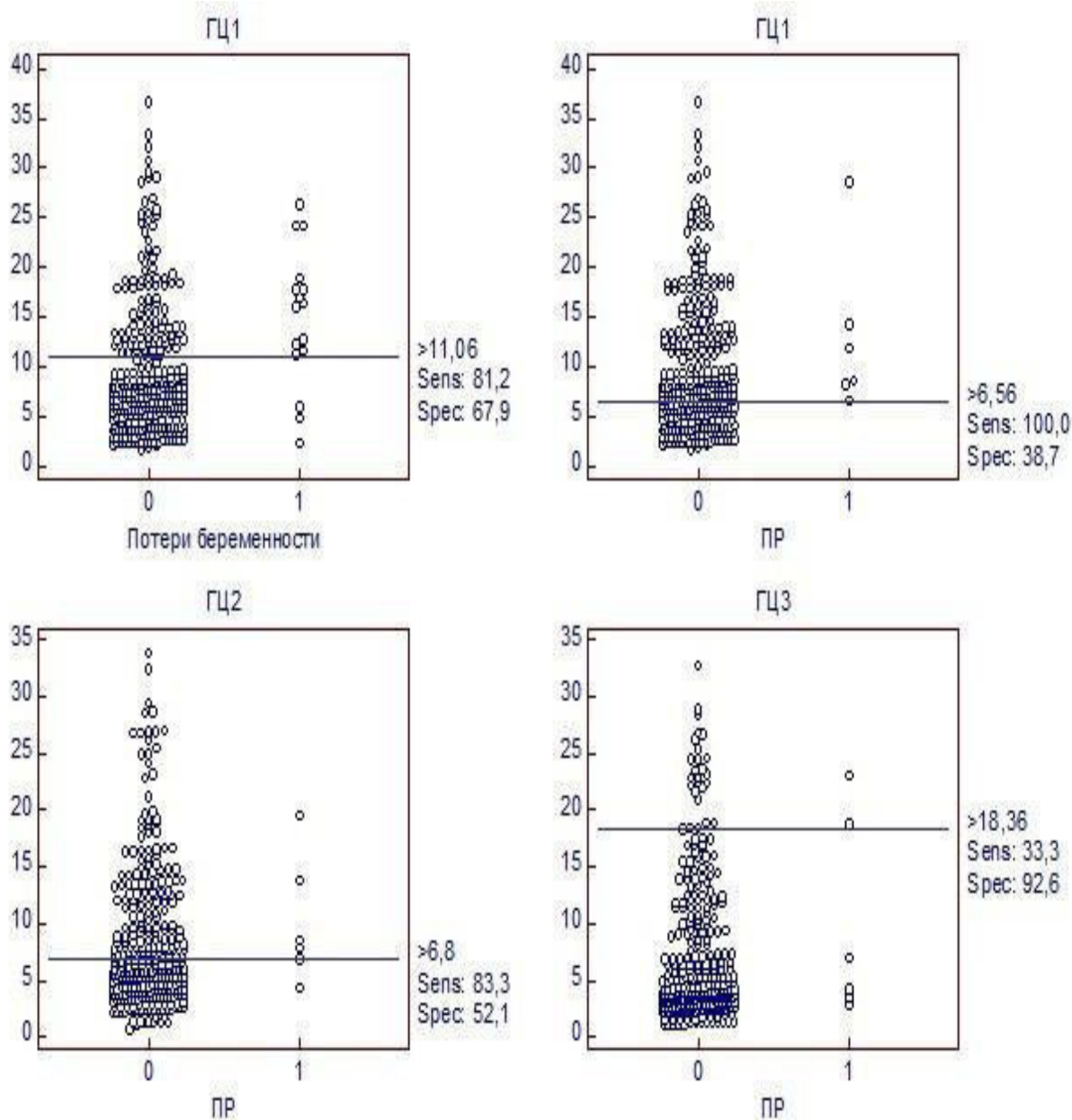


0 - живорожденные; 1 - мертворожденные. ГЦ 1 - уровень ГЦ в первом триместре беременности; ГЦ 2 - уровень ГЦ во втором триместре беременности. ГЦ 3 - уровень ГЦ в третьем триместре беременности

Рисунок 37 – Уровень ГЦ в трех триместрах беременности при антенатальной гибели плода

Диагностическая ценность и показатели уровня отсечки (cut-off) ГЦ для диагностики и прогнозирования осложнений беременности, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией во время беременности были определены для осложнений имеющих статистически значимую разницу ($p < 0,05$) уровня ГЦ с группой контроля хотя бы в одном триместре беременности. Из анализа исключены осложнения, уровни ГЦ при которых не имели ни в одном из триместров беременности статистически значимой разницы ($p > 0,05$) с группой контроля, такие как ПОНРП, маловодие и многоводие.

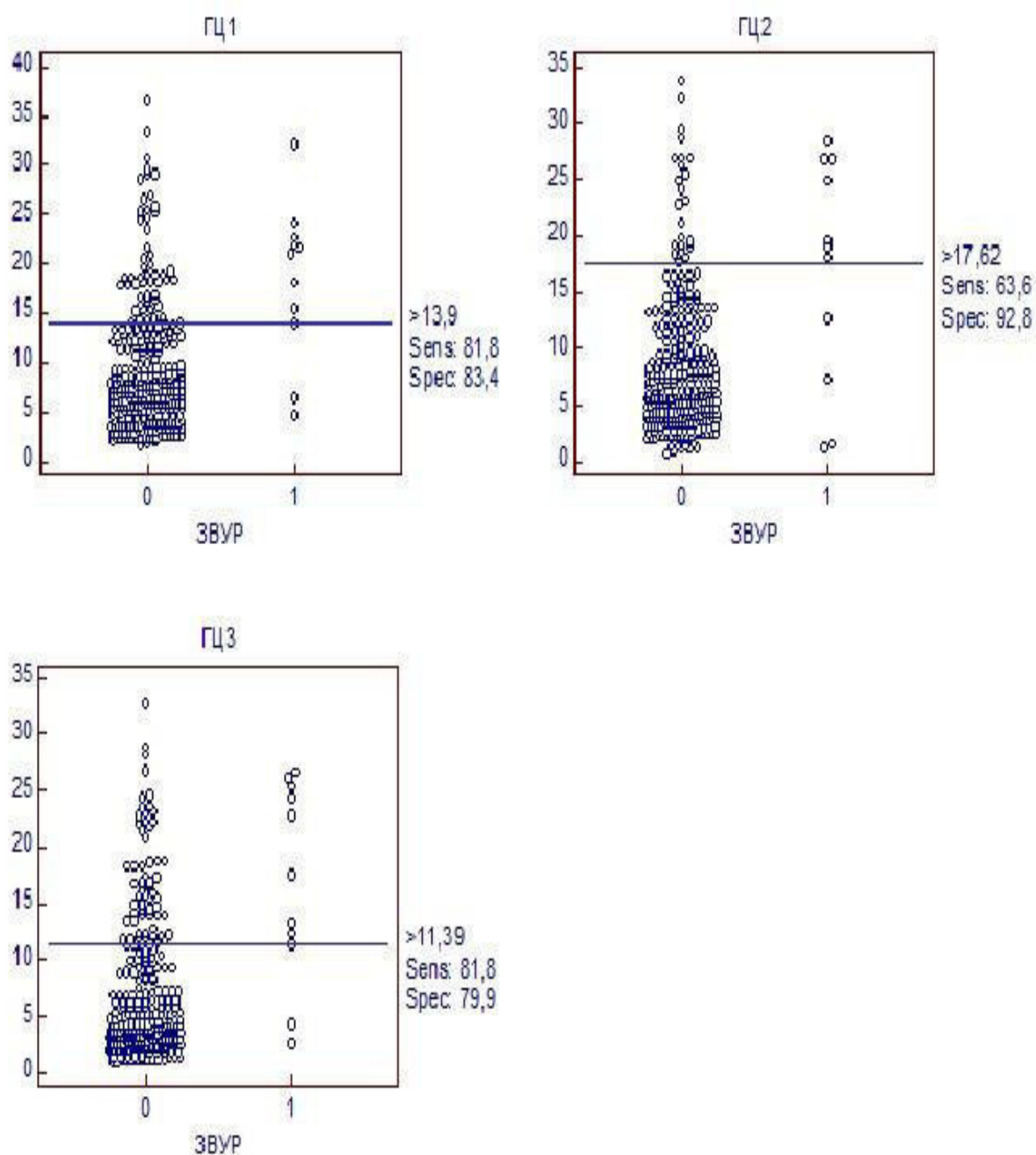
Выявленный уровень отсечки (cut-off) ГЦ определенного в первом триместре беременности для прогнозирования потерь беременности в первой ее половине составил 11,06 мкмоль/л (рисунок 38). Для преждевременных родов уровень отсечки (cut-off) ГЦ в первом триместре составил 6,56 мкмоль/л, во втором триместре 6,8 мкмоль/л, в третьем триместре 18,36 мкмоль/л (рисунок 35).



ГЦ 1 - уровень ГЦ первого триместра; ГЦ 2 - уровень ГЦ второго триместра; ГЦ 3 - уровень ГЦ третьего триместра; ПР - преждевременные роды; 0 - нет 1 - да

Рисунок 38 – Уровни отсечки (cut-off) для ГЦ при потерях беременности и преждевременных родах

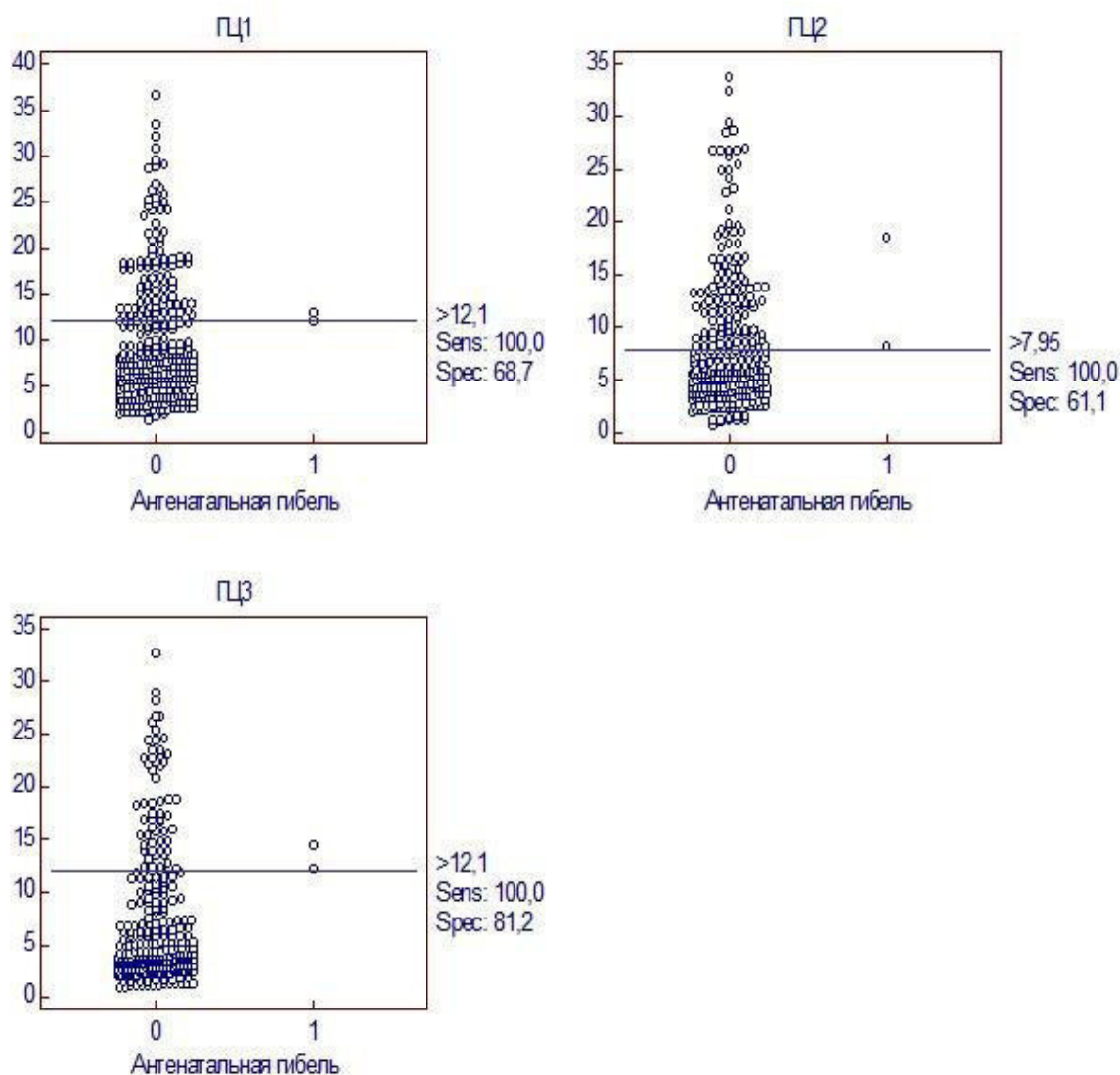
Для ЗВУР плода уровень отсечки ГЦ в первом триместре составил 13,9 мкмоль/л, во втором триместре 17,62 мкмоль/л, в III триместре 11,39 мкмоль/л (рисунок 39).



ГЦ 1 - уровень ГЦ первого триместра; ГЦ 2 - уровень ГЦ второго триместра; ГЦ 3 - уровень ГЦ третьего триместра; 0 - нет 1 - да

Рисунок 39 – Уровни отсечки (cut-off) для ГЦ при ЗВУР плода

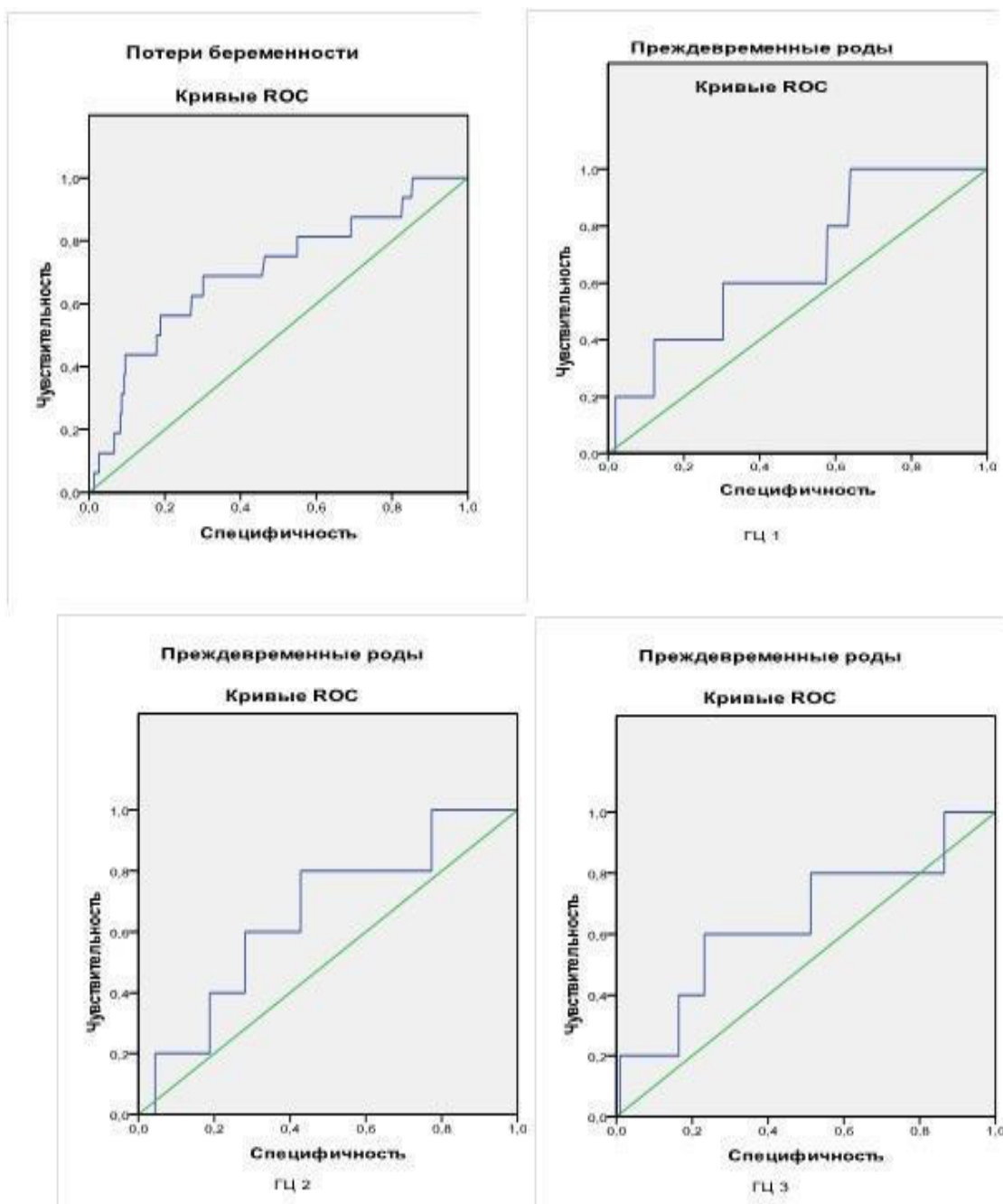
Для антенатальной гибели плода уровень отсечки (cut-off) ГЦ в первом триместре беременности составил 12,1 мкмоль/л, во втором триместре 17,62 мкмоль/л, в третьем триместре 11,39 мкмоль/л (рисунок 40).



ГЦ 1 - уровень ГЦ первого триместра; ГЦ 2 - уровень ГЦ второго триместра; ГЦ 3 - уровень ГЦ третьего триместра; 0 - нет 1 - да

Рисунок 40 – Уровни отсечки (cut-off) для ГЦ при антенатальной гибели плода

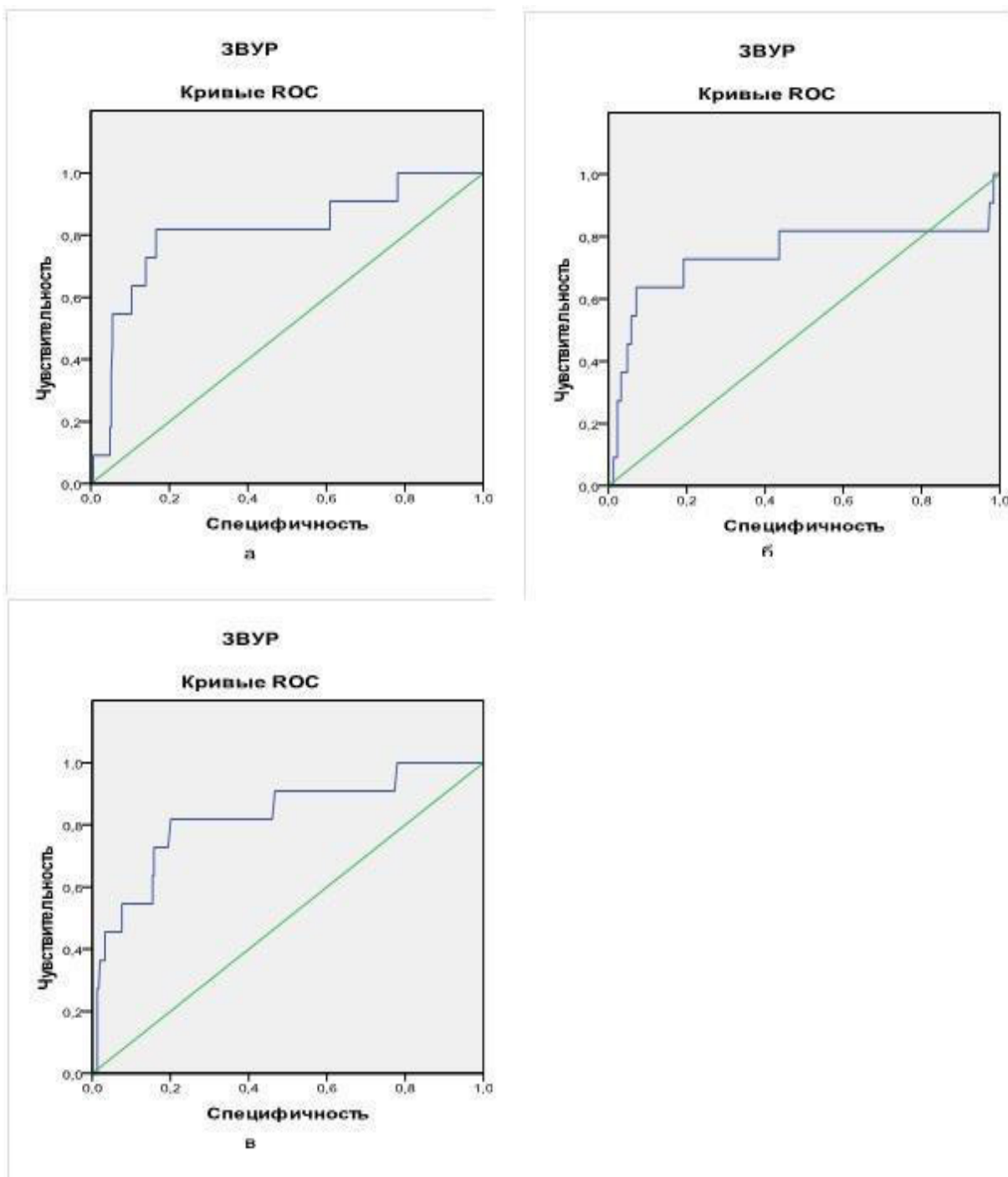
Анализ диагностической эффективности спонтанных потерь беременности в ее первой половине на основании уровня ГЦ определенного в первом триместре беременности, при построении ROC-кривых указывает на диагностическую эффективность AUC 0,701 (0,562-0,841 95%ДИ) $p < 0,05$ Se 81,8% Sp 67,9% (рисунок 41). При преждевременных родах ГЦ в первом триместре имел AUC 0,669 (0,453-0,885 95ДИ) $p > 0,05$ Se 100%, Sp 38,7%, во втором триместре AUC 0,657 (0,436-0,878 95%ДИ) $p > 0,05$ Se 83,3% Sp 52,2%, в третьем триместре AUC 0,643 (0,377-0,910 95%ДИ) $p > 0,05$ Se 33,3% Sp 92,6% (рисунок 41). Была выявлена низкая диагностическая эффективность и прогностическая ценность ГЦ в трех триместрах для преждевременных родов AUC < 0,7, $p > 0,05$.



ГЦ 1 - ГЦ определенный в первом триместре беременности; ГЦ 2 - ГЦ определенный во втором триместре; ГЦ 3 - ГЦ определенный в третьем триместре

Рисунок 41 – Анализ диагностического качества ГЦ для потерь беременности и преждевременных родов. ROC-анализ

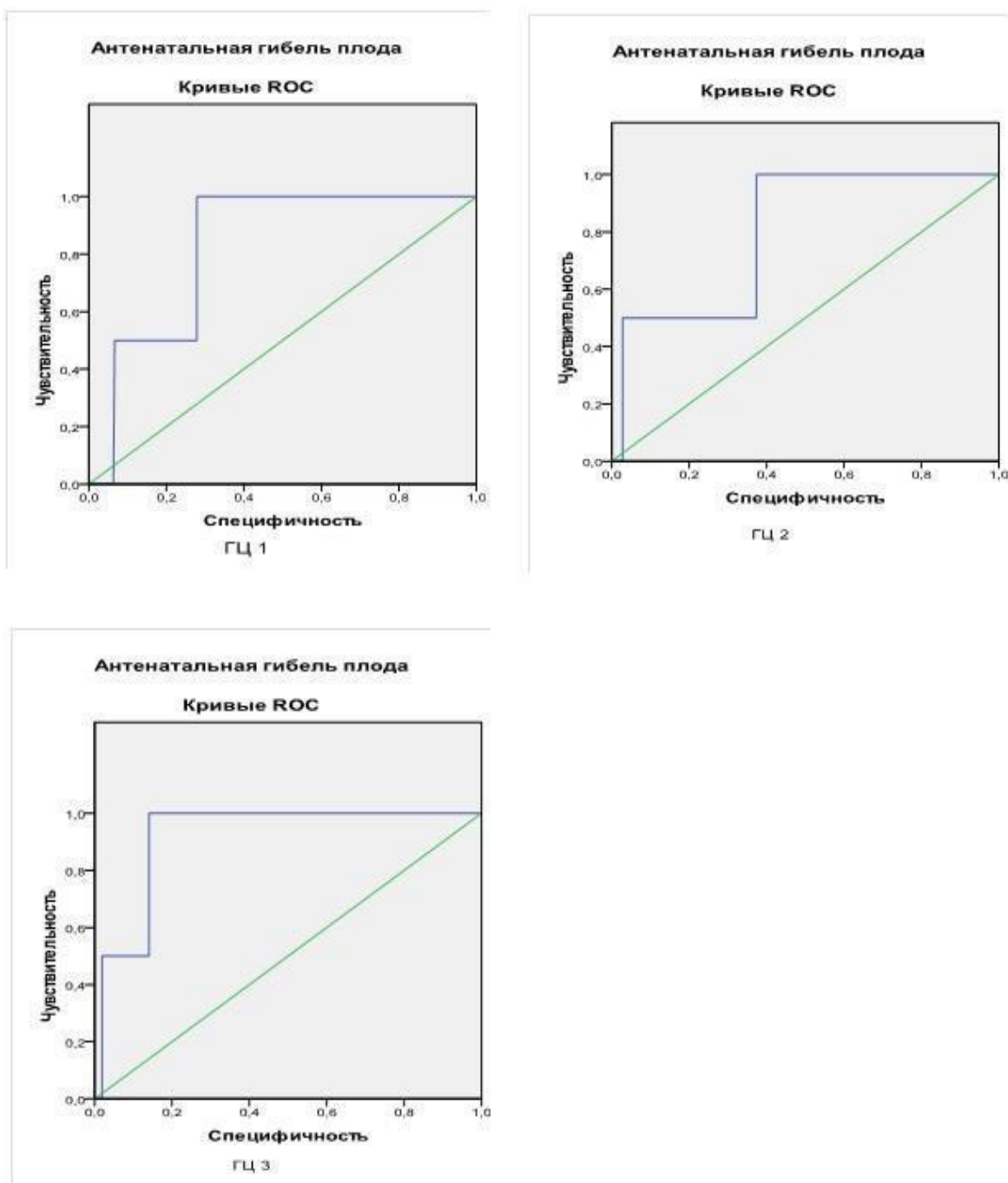
Диагностическая эффективность и прогностическая ценность для ЗВУР основанная на уровне ГЦ определенного в первом триместре беременности имел показатель AUC 0,812 (0,665-0,959) $p > 0,05$ Se 81,8%, Sp 83,4%, во втором триместре AUC 0,740 (0,528-0,953) $p > 0,05$ Se 63,6%, Sp 92,8%, в третьем триместре AUC 0,826 (0,688-0,963) $p < 0,05$ Se 81,8%, Sp 79,9% (рисунок 42).



а - ГЦ определенный в первом триместре беременности; б - ГЦ определенный во втором триместре; в - ГЦ определенный в третьем триместре

Рисунок 42 – Анализ диагностического качества ГЦ для ЗВУР ROC-анализ

Диагностическая эффективность и прогностическая ценность для антенатальной гибели плода основанная на уровне ГЦ определенного в первом триместре беременности имел показатель AUC 0,828 (0,676-0,981) $p=0,105$, Se 100,0%, Sp 68,7%, во втором триместре AUC 0,799 (0,1-1,0) $p=0,145$ Se 100,0%, Sp 61,1%, в третьем триместре AUC 0,920 (0,819-1,0) $p=0,041$ Se 100,0%, Sp 81,2% (рисунок 43).



ГЦ 1 - ГЦ определенный в первом триместре беременности; ГЦ 2 - ГЦ определенный во втором триместре; ГЦ 3 - ГЦ определенный в третьем триместре

Рисунок 43 – Анализ диагностического качества ГЦ для антенатальной гибели плода. ROC-анализ

Наименьшей статистически значимый прогностический уровень ГЦ в I триместре для каждого из рассматриваемых осложнений беременности со статистически значимой разницей уровней ГЦ по отношению к группе контроля и достаточной диагностической и прогностической ценностью был взят верхней границей нормы ГЦ. В зависимости от порогового значения ГЦ исследуемые были разделены на 2 группы с повышенным уровнем ГЦ (выше порогового значения - ГГЦ) и нормальным уровнем ГЦ (ниже порогового

значения - НГЦ). Было обнаружено, что уровень ГЦ выше 13,9 мкмоль/л у беременных повышает риск развития ЗВУР в 9,39 раза. Для спонтанных прерываний беременности при пороговом значении ГЦ 11,06 мкмоль/л относительный риск развития данного осложнения в 8,14 раз выше (таблица 23).

Таблица 23 – Сравнение групп по осложнениям беременности с нормальным и высоким уровнем гомоцистеина в I триместре

Осложнения	ГГЦ ¹	НГЦ ²	RR	p
ЗВУР плода Пороговое значение ГЦ 13,9 мкмоль/л	n=103 9,57% (n=9) (5,12-17,2)	n=215 0,94% (n=2) (0,26-3,36)	9,39 (2,06-42,69)	0,0008 ¹
Потери беременности Пороговое значение ГЦ 11,06 мкмоль/л	n=103 12,62% (n=13) (7,53-20,4)	n=215 1,4% (n=3) (0,48-4,03)	8,14 (2,36-28,0)	0,0001 ⁴
Аntenатальная гибель плода Пороговое значение 12,1 мкмоль/л	n=89 2,3% (n=2) (0,62-7,83)	n=228 -	-	0,078 ³

Примечания:

- 1 ГГЦ - гипергомоцистеинемия;
- 2 НГЦ - нормогомоцистеинемия;
- 3 - двухсторонний точный тест Fisher;
- 4 - тест χ^2 с поправкой Йейтса

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота всех гипертензивных состояний во время беременности по результатам исследования составила 11,6% (8,56-15,63%), в том числе гестационная артериальная гипертензия 4,1% (2,41-6,87%), легкая преэклампсия 3,14% (1,71-5,69%), тяжелая преэклампсия 4,4% (2,64-7,25%), эклампсия 0,6% (0,17-2,27%). По данным ВОЗ в общемировой популяции частота гипертензий во время беременности составляет 9%, что на 2,8% ниже полученных данных исследования [5, р. 16], из которых гестационная гипертензия составляет 7%, преэклампсия и эклампсия встречается в 4% [183]. Данные исследования частоты встречаемости преэклампсии соответствуют странам Африки и Западно-Тихоокеанского региона. Однако в разрезе отдельных стран (Южная Африка 9,3%, Аргентина 10,0%, Турция 15,6%, Таиланд 8,6%, Новая Зеландия 14,4%) [58, р. 6] данный показатель в результате исследования имеет более низкие частоты.

Уровень ГЦ во время беременности составил в первом триместре $9,62 \pm 6,55$ (6,08-7,11) мкмоль/л, во втором триместре $8,52 \pm 6,28$ (5,83-6,81) мкмоль/л, в третьем триместре $7,19 \pm 6,48$ (6,01-7,03) мкмоль/л. Полученные данные указывают, что уровень ГЦ в первом триместре имеет более высокие показатели в сравнении со показателями ГЦ определенными во втором и третьем триместрах беременности ($p < 0,05$), а уровень ГЦ во втором триместре имеет более высокие показатели чем в третьем ($p < 0,05$), т.е. с прогрессированием беременности для ГЦ характерно снижение на 25,2%. Данные полученные в исследовании об уровнях ГЦ в трех триместрах отличаются от данных полученных в других странах. Так в Канаде средний уровень ГЦ в первом триместре беременности составляет 5,6 мкмоль/л, во втором триместре 4,3 мкмоль/л, в третьем триместре 5,5 мкмоль/л [138, р. 663], при этом отмечается его снижение только во втором триместре на 23,2%, аналогично в Испании в первом триместре беременности средний уровень ГЦ составляет 6,48 мкмоль/л, во втором триместре 5,22 мкмоль/л, в третьем триместре 7,17 мкмоль/л [135, р. 616] и так же отмечается снижение ГЦ во втором триместре беременности на 19,4%, после чего характерно его увеличение в сравнении с исходным уровнем на 9,6%. В Нидерландах средний показатель ГЦ 9,42 мкмоль/л в первом триместре, 7,33 мкмоль/л во втором триместре, 7,17 мкмоль/л в третьем триместре беременности [136, р. 1386] и его снижение происходит с прогрессированием беременности, что отличает количественные данные полученные в исследовании, но подтверждает схожесть снижения ГЦ с прогрессированием беременности. Данные исследований в Республике Сейшельские острова выявили средний уровень ГЦ в первом 5,83 мкмоль/л, во втором 6,84 мкмоль/л, в третьем 12,4 мкмоль/л триместрах беременности [137, р. 393] и отмечают увеличение ГЦ с прогрессированием беременности на 52,9%.

Было так же обнаружено что уровень ГЦ определенный в трех триместрах беременности имеет слабую положительную корреляционную связь с САД, ДАД и протеинурией только после 30 недель беременности ($r > 0,2 < 0,5$

$p < 0,05$), в то же время стоит отметить, что показатель корреляции между ГЦ, определенного в третьем триместре беременности, и САД, ДАД и протеинурией был выше, в сравнении с ГЦ определенным в первом и втором триместрах беременности, что указывает на длительное влияние ГЦ на эндотелий сосудов с развитием его дисфункции и манифестацией гипертензивных состояний чаще всего после 30 недель беременности.

Уровень ГЦ в первом триместре беременности у исследуемых, беременность которых в дальнейшем осложнилась гипертензивными состояниями составил 14,29 мкмоль/л, что на 49,7% выше, чем группе беременных без гипертензивных состояний 7,19 мкмоль/л ($p < 0,05$). Во втором триместре беременности уровни ГЦ составили 14,62 (9,27-23,10) у беременных с гипертензивными состояниями против 5,88 мкмоль/л у беременных без гипертензивных состояний ($p < 0,05$). В третьем триместре беременности у беременных с гипертензивными состояниями средний уровень ГЦ был значительно выше и составил 15,86 мкмоль/л, в сравнении с нормотензивными беременными, где уровень ГЦ составлял 3,84 мкмоль/л. Было так же определено, что у беременных без гипертензивных состояний уровень ГЦ достоверно снижается с прогрессированием беременности на 46,5% ($p < 0,05$), что не наблюдалось у беременных с гипертензивными состояниями. Были получены достоверные различия ($p < 0,05$) между уровнями ГЦ у исследуемых при ГАГ, легкой и тяжелой преэклампсией и эклампсией в трех триместрах беременности и исследуемыми без гипертензивных осложнений. Стоит отметить что при легкой преэклампсии ГЦ во втором триместре не был статистически различим ($p > 0,05$) от группы без гипертензивных осложнений. Уровни систолического и диастолического артериального давления и протеинурии имеют слабую положительную корреляционную связь с уровнем ГЦ только в III триместре беременности, при этом не представляется возможным диагностировать гестационную артериальную гипертензию и легкую преэклампсию на основании уровня гомоцистеина во втором и третьем триместрах беременности. Однако, уровень гомоцистеина во втором триместре беременности выше 12,56 мкмоль/л является признаком тяжелой преэклампсии, а уровень гомоцистеина выше 24,87 мкмоль/л предполагает развитие эклампсии. В третьем триместре беременности уровень гомоцистеина выше 15,4 мкмоль/л является достоверным признаком тяжелой преэклампсии, а уровень гомоцистеина выше 23,59 мкмоль/л предполагает развитие эклампсии.

В исследовании было выявлено, что исходный уровень ГЦ, определенный в сроке беременности до 14 недель, выше 9,55 мкмоль/л прогнозирует развитие одного из гипертензивных состояний, при этом чувствительность метода составляет 83,8%, специфичность 71,7% и повышает риск в 8,3 раза. Уровень ГЦ, определенный в сроке беременности до 14 недель, выше 10,58 мкмоль/л повышает риск развития легкой преэклампсии в 4,87 раза, с чувствительностью диагностического метода 70,0%, специфичностью 68,1%, а уровень ГЦ выше 11,93 мкмоль/л характерен для развития тяжелой преэклампсии с 14,96 кратным риском и диагностической чувствительностью 85,7%, специфичностью 73,2%. В тоже время не было найдено достоверных данных

для прогнозирования ГАГ и эклампсии по уровню ГЦ определенного в первом триместре беременности.

При оценке уровня ГЦ при осложнениях беременности не было получено статистически значимых различий у беременных с ПОНРП в сравнении с исследуемыми завершившими беременность без данного осложнения, что подтверждает результаты случай-контроль исследования [187], результаты которого не обнаруживают разницы между уровнями гомоцистеина при ПОНРП и в контрольной группе, однако в других случай-контроль и когортных исследованиях отмечается повышенный уровень ГЦ при отслойке плаценты в сравнении с беременными, которые не имели отслойку плаценты [188, 189]. В результате проведенного исследования было обнаружено, что средний уровень ГЦ у исследуемых с ПОНРП составил не более 14,0 мкмоль/л, в сравнении с исследованием Homocysteine Nordaland [153, p. 966] на более, чем 6000 беременных, где указывается на повышенный риск ПОНРП при уровне ГЦ (>15 мкмоль/л) в сравнении с беременными имеющие более низкий уровень ГЦ (<15 мкмоль/л).

У исследуемых с маловодием, многоводием, антенатальной гибелью плода в сравнении с беременными без перечисленных осложнений так же не было обнаружено статистических различий в уровнях ГЦ. Однако в литературе обнаруживаются и обратные данные, которые выявили связь сниженного или повышенного уровня ИАЖ с ГЦ [190], а так же указывают влияние повышенного уровня ГЦ на частоту антенатальной гибели плода [153, p. 965].

Спонтанные прерывания беременности встречались в среднем в сроке 14 недель и составили 4,8%, при этом уровень ГЦ был достоверно выше на 35,52% ($p < 0,05$) в сравнении с пролонгированными беременностями. Прогностический уровень ГЦ для спонтанных прерываний беременности составил 11,06 мкмоль/л с чувствительностью 91,8%, специфичностью 67,9%, при этом увеличивая риск в 8,14 раза. В исследовании Nasiri (2017) [141, p. 1150] были выявлены более высокие концентрации ГЦ при спонтанном аборте ($8,95 \pm 2,61$) ($p < 0,05$), это подтверждает результаты предыдущих исследований, в которых концентрации ГЦ были выше при спонтанных потерях беременности и [143, p. 332; 190, p. 3].

Уровень ГЦ в первом триместре беременности при преждевременных родах был статистически различим от беременных, родивших в сроке беременности в 37 недель и более, однако при анализе прогностической ценности не были получены достоверные статистические данные. Увеличение числа преждевременных родов при повышенном уровне ГЦ тесно связана с развитием гипертензивных состояний во время беременности, в частности тяжелой преэклампсии, которая была поводом для досрочного родоразрешения путем индукции в 13,5% (5), в результате чего уровень ГЦ не может быть использован для прогнозирования преждевременных родов.

Диагностическая эффективность ГЦ для ЗВУР плода была определена только в третьем триместре беременности, с пороговым значением 11,39 мкмоль/л, чувствительностью 81,8%, специфичностью 79,9%, что может дополнять клинические методы диагностики.

В исследованиях отмечается незначительное снижение веса при рождении у новорожденных, матери которых имели более высокие значения ГЦ при контроле с группой исследуемых с весом ребенка более 10 процинтили [153, р. 965; 154, р. 966; 155, р. 1058; 156, р. 303; 157, р. 408; 158, р. 134]. В то же время, в систематическом обзоре с мета-анализом, включающим 19 исследований с 21326 испытуемыми указывает на увеличение риска IUGR при концентрациях гомоцистеина выше 95 процинтили [159, р. 572.e4]. Однако данные других исследований не обнаруживают какую либо взаимосвязь между ГЦ и ЗВУР [160, р. 44; 161, р. 149; 162, р. 149; 163, р. 149].

Спонтанные прерывания беременности встречались в среднем в сроке 14 недель и составили 4,8%, при этом уровень ГЦ был достоверно выше на 35,52% ($p < 0,05$) в сравнении с пролонгированными беременностями. Прогностический уровень ГЦ для спонтанных прерываний беременности составил 11,06 мкмоль/л с чувствительностью 91,8%, специфичностью 67,9%, при этом увеличивая риск в 8,14 раза.

Уровень ГЦ в первом триместре беременности при преждевременных родах был статистически различим от беременных, родивших в сроке беременности в 37 недель и более, однако при анализе прогностической ценности не были получены достоверные статистические данные. Увеличение числа преждевременных родов при повышенном уровне ГЦ тесно связана с развитием гипертензивных состояний во время беременности, в частности тяжелой преэклампсии, которая была поводом для досрочного родоразрешения путем индукции в 13,5% (5), в результате чего уровень ГЦ не может быть использован для прогнозирования преждевременных родов. Диагностическая эффективность ГЦ для ЗВУР плода была определена только в третьем триместре беременности, с пороговым значением 11,39 мкмоль/л, чувствительностью 81,8%, специфичностью 79,9%, что может дополнять клинические методы диагностики.

На основании проведенного исследования сделаны следующие **выводы**:

1. Частота гипертензивных состояний во время беременности составляет 11,6% и на 2,6% выше в сравнении с общемировыми статистическими данными. В разрезе вида гипертензивных осложнений частота гестационной артериальной гипертензии составила 4,1%, легкая преэклампсия 3,1%, тяжелая преэклампсия 4,4% и эклампсии на 0,6%.

2. Средний уровень гомоцистеина в популяции во время беременности в первом триместре составляет 9,62 мкмоль/л, во втором триместре 8,52 мкмоль/л, в третьем триместре 7,19 мкмоль/л, при этом уровень гомоцистеина меняет свои средние значения с прогрессированием беременности, снижаясь на 25,2%.

3. Средний уровень ГЦ в первом триместре в 1,9 раза, во втором и третьем триместрах в 2,4 раза и 4 раза соответственно выше у беременных с гипертензивными состояниями в сравнении с беременными без гипертензивных состояний. Гомоцистеин у беременных с гипертензивными состояниями не меняет свои значения в трех триместрах беременности.

4. Уровни гомоцистеина не дают возможность диагностировать и дифференцировать гестационную артериальную гипертензию и легкую преэклампсию во втором и третьем триместрах беременности. Уровень гомоцистеина во втором триместре выше 12,56 мкмоль/л является признаком тяжелой преэклампсии, а уровень гомоцистеина выше 24,87 мкмоль/л предполагает развитие эклампсии. В третьем триместре беременности уровень гомоцистеина выше 15,4 мкмоль/л является достоверным признаком тяжелой преэклампсии, а уровень гомоцистеина выше 23,59 мкмоль/л предполагает развитие эклампсии.

5. Уровень гомоцистеина в первом триместре беременности выше 9,55 мкмоль/л увеличивает риск гипертензивных осложнений в 8,3 раза. Стоит ожидать развития легкой преэклампсии при уровне гомоцистеина в первом триместре более 10,58 мкмоль/л и тяжелой преэклампсии при уровне гомоцистеина выше 11,93 мкмоль/л.

6. Уровень гомоцистеина выше 11,06 мкмоль/л увеличивает риск спонтанного прерывания беременности в 8,1 раза. Уровень гомоцистеина 11,39 мкмоль/л в третьем триместре беременности может быть использован как дополнительный метод диагностики задержки внутриутробного роста плода. Гомоцистеин определенный в трех триместрах беременности не имеет прогностической и диагностической ценности для преждевременной отслойки нормально расположенной, преждевременных родов, маловодия, многоводия и антенатальной гибели плода.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определенный уровень ГЦ в первом триместре выше 11,06 мкмоль/л беременности может быть использован как неблагоприятный прогностический признак для спонтанного прерывания беременности в ее первой половине.

2. Уровень ГЦ определенный в первом триместре выше 9,55 мкмоль/л может быть использован как метод прогнозирования гипертензивных состояний при беременности.

3. Тяжесть гипертензивного состояния может быть прогнозирована по уровню ГЦ в первом триместре беременности: можно ожидать развитие легкой преэклампсии при уровне ГЦ выше 10,58 мкмоль/л, тяжелой преэклампсии при уровне ГЦ выше 11,93 мкмоль/л.

4. Уровень гомоцистеина во втором триместре беременности выше 12,56 мкмоль/л может быть использован для диагностики тяжелой преэклампсии, а уровень гомоцистеина выше 24,87 мкмоль/л для эклампсии. В третьем триместре беременности уровень гомоцистеина выше 15,4 мкмоль/л может быть использован для диагностики тяжелой преэклампсии, а уровень гомоцистеина выше 23,59 мкмоль/л предполагает развитие эклампсии.

5. Определение уровня ГЦ в третьем триместре беременности может быть использовано как дополнительный метод диагностики ЗВУР плода с диагностически значимым уровнем ГЦ выше 11,39 мкмоль/л.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia // *Seminars in Perinatology*. – 2009. – Vol. 33(3). – P. 130-137.
- 2 Steegers E.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J. et al. Pre-eclampsia // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376(9741). – P. 631-644.
- 3 Khan K.S., Wojdyla D., Say L., Gülmezoglu A.M. et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic re-view // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367(9516). – P. 1066-1074.
- 4 Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy // *Am J Obstet Gynecol*. – 2000. – Vol. 183(1). – P. 1-22.
- 5 Abalos E., Cuesta C., Carroli G. et al. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health // *BJOG*. – 2014. – Vol. 121. – P. 14-24.
- 6 Kattah A.G., Garovic V.D. The Management of Hypertension in Pregnancy // *Advances in Chronic Kidney Disease*. – 2013. – Vol. 20(3). – P. 229-239.
- 7 Mol B.W.J., Roberts C.T., Thangaratinam S. et al. Pre-eclampsia // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387(10022). – P. 999-1011.
- 8 Payne B., Hodgson S., Hutcheon J.A. et al. Performance of the full PIERS model in predicting adverse maternal outcomes in pre-eclampsia using patient data from the PIERS cohort, collected on admission // *BJOG*. – 2013. – Vol. 120(1). – P. 113-118.
- 9 Redman C.W.G., Russell R. Hypertension in Pregnancy // In book: *de Swiet's Medical Disorders in Obstetric Practice* / R.O. Powrie, M.F. Greene, W. Camann. – Ed. 5th. – Singapore: Blackwell Publishing, 2010. – P. 153-181.
- 10 Tranquilli A.L., Dekker G., Magee L. et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP // *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. – 2014. – Vol. 4(2). – P. 97-104.
- 11 Sutton A.L.M., Harper L.M., Tita A.T.N. Hypertensive Disorders in Pregnancy // *Obstet Gynecol Clin North Am*. – 2018. – Vol. 45(2). – P. 333-347.
- 12 Myatt L., Miodovnik M. Prediction of Preeclampsia // *Semin Perinatol*. – 1999. – Vol. 23(1). – P. 45-57.
- 13 Thangaratinam S., Coomarasamy A., O'Mahony F. et al. Estimation of proteinuria as a predictor of complications of pre-eclampsia: a systematic review // *BMC Medicine*. – 2009. – Vol. 7. – P. 10.
- 14 Jido T.A., Yakasai I.A. Preeclampsia: A review of the evidence // *Ann Afr Med*. – 2013. – Vol. 12(2). – P. 75-85.
- 15 Morris R.K., Riley R.D., Doug M., Deeks J.J., Kilby M.D. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. – 2012. – Vol. 345. – P. 1-12.

- 16 Redman C.W., Staff A.C. et al. Strategy for standardization of preeclampsia research study design // *Hypertension*. – 2014. – Vol. 63(6). – P. 1293-301.
- 17 Brown M.A., Lindheimer M.D., de Swiet M. et al. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) // *Hypertens Pregnancy*. – 2001. – Vol. 20(1). – P. 11-14.
- 18 Saftlas A.F., Olson D.R., Franks A.L., Atrash H.K., Pokras R. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States 1979-1986 // *Am J Obstet Gynecol*. – 1990. – Vol. 163(2). – P. 460-465.
- 19 Catov J.M., Ness R.B., Kip K.E., Olsen J. Risk of early or severe preeclampsia related to pre-existing conditions // *Int J Epidemiol*. – 2007. – Vol. 36(2). – P. 412-419.
- 20 Zhang J., Zeisler J., Hatch M.C., Berkowitz G. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension // *Epidemiol Rev*. – 1996. – Vol. 19(2). – P. 218-232.
- 21 Sibai B.M., Gordon T., Thom E. et al. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study // *Am J Obstet Gynecol*. – 1995. – Vol. 172(2). – P. 642-648.
- 22 Garner P.R., D'Alton M.E., Dudley D.K., Huard P., Hardie M. Preeclampsia in diabetic pregnancies // *Am J Obstet Gynecol*. – 1990. – Vol. 163(2). – P. 505-508.
- 23 Canto-Cetina T., Coral-Vázquez R.M., Rojano-Mejía D. et al. Higher prepregnancy body mass index is a risk factor for developing preeclampsia in Maya-Mestizo women: a cohort study // *Ethn Health*. – 2018. – Vol. 23(6). – P. 682-690.
- 24 Macdonald-Wallis C., Tilling K., Fraser A., Nelson S.M., Lawlor D.A. Gestational weight gain as a risk factor for hypertensive disorders of pregnancy // *Am J Obstet Gynecol*. – 2013. – Vol. 209(4). – P. 391-392.
- 25 Mostello D., Kallogjeri D., Tungsiripat R., Leet T. Recurrence of preeclampsia: effects of gestational age at delivery of the first pregnancy, body mass index, paternity, and interval between births // *Am J Obstet Gynecol*. – 2008. – Vol. 199(1). – P. 55.e1-55.e7.
- 26 Ness R.B., Markovic N., Bass D., Harger G., Roberts J.M. Family history of hypertension, heart disease, and stroke among women who develop hypertension in pregnancy // *Obstet Gynecol*. – 2003. – Vol. 102(6). – P. 1366-1371.
- 27 Skjaerven R., Vatten L.J., Wilcox A.J. et al. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort // *BMJ*. – 2005. – Vol. 331(7521). – P. 877.
- 28 Jim B., Karumanchi S.A. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications // *Semin Nephrol*. – 2017. – Vol. 37(4). – P. 386-397.
- 29 Duckitt K., Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies // *BMJ*. – 2005. – Vol. 330. – P. 565.
- 30 Zetterstrom K., Lindeberg S.N., Haglund B., Hanson U. Maternal complications in women with chronic hypertension: a population-based cohort study // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2005. – Vol. 84. – P. 419-424.

31 Bellamy L., Casas J.P., Hingorani A.D., Williams D.J. Preeclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. – 2007. – Vol. 335. – P. 974.

32 Krotz S., Fajardo J., Ghandi S., Patel A., Keith L.G. Hypertensive disease in twin pregnancies: a review // *Twin Res*. – 2002. – Vol. 5. – P. 8-14.

33 Lisonkova S., Sabr Y., Mayer C. et al. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia // *Obstet Gynecol*. – 2014. – Vol. 124. – P. 771-781.

34 Clowse M.E., Jamison M., Myers E., James A.H. A national study of the complications of lupus in pregnancy // *Am J Obstet Gynecol*. – 2008. – Vol. 199(2). – P. 127.e1-127.e6.

35 Veerbeek J.H., Hermes W., Breimer A.Y. et al. Cardiovascular disease risk factors after early-onset preeclampsia, late-onset preeclampsia, and pregnancy-induced hypertension // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 65. – P. 600-606.

36 Tan M.Y., Syngelaki A., Poon L.C. et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2018. – Vol. 52(2). – P. 186-195.

37 Genoux A., Guerby P., Morin M. et al. Targeted screening for pre-eclampsia in the first trimester of pregnancy at Toulouse University Hospital // *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. – 2018. – Vol. 67(3). – P. 111-118.

38 Charkiewicz K., Jasinskaa E., Goscik J. et al. Angiogenic factor screening in women with mild preeclampsia – New and significant proteins in plasma // *Cytokine*. – 2018. – Vol. 106. – P. 125-130.

39 Yusuf A.M., Kahane A., Ray J.G. First and Second Trimester Serum sFlt-1/PlGF Ratio and Subsequent Preeclampsia: A Systematic Review // *J Obstet Gynaecol Can*. – 2018. – Vol. 40(5). – P. 618-626.

40 Myatt L., Clifton R.G., Roberts J.M., Spong C.Y. Can changes in angiogenic biomarkers between the first and second trimesters of pregnancy predict development of pre-eclampsia in a low-risk nulliparous patient population? // *BJOG*. – 2013. – Vol. 120(10). – P. 1183-1191.

41 Chau K., Hennessy A., Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia // *J Hum Hypertens*. – 2017. – Vol. 31(12). – P. 782-786.

42 Osol G., Ko N.L., Mandalà M. Altered endothelial nitric oxide signaling as a paradigm for maternal vascular maladaptation in preeclampsia // *Curr Hypertens Rep*. – 2017. – Vol. 19(10). – P. 82.

43 Tussupkauev A.B., Zhumagulova S.S., Gaiday A.N. et al. Diagnostics of hypertensive disorders in pregnancy // *Медицинский журнал Западного Казахстана*. – 2016. – №3(51). – С. 45-48.

44 Acilmis Y.G., Dikensoy E., Kutlar A.I. et al. Homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels in maternal and umbilical cord plasma and homocysteine levels in placenta in pregnant women with pre-eclampsia // *J Obstet Gynaecol Res*. – 2011. – Vol. 37(1). – P. 45-50.

45 Bukan N., Kandemir O., Nas T. et al. Maternal cardiac risks in preeclamptic patients // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2011. – Vol. 25. – P. 912-914.

46 Laskowska M., Laskowska K., Oleszczuk J. Differences in the association between maternal serum homocysteine and ADMA levels in women with pregnancies complicated by preeclampsia and/or intrauterine growth restriction // *Hypertens Pregnancy*. – 2012. – Vol. 32(1). – P. 83-93.

47 Гайдай А., Тусупкалиев А., Жумагулова С. Гипергомоцистеинемия при гипертензивных состояниях в доношенном сроке беременности // *Медицинский журнал Западного Казахстана*. – 2016. – №3(51). – С. 48-52.

48 Saleh L., Verdonk K., Visser W. et al. The emerging role of endothelin-1 in the pathogenesis of pre-eclampsia // *Ther Adv Cardiovasc Dis*. – 2016. – Vol. 10(5). – P. 282-293.

49 Quillon A., Fromy B., Debret R. Endothelium microenvironment sensing leading to nitric oxide mediated vasodilation: a review of nervous and biomechanical signals // *Nitric Oxide*. – 2015. – Vol. 45. – P. 20-26.

50 Kulandavelu S., Whiteley K.J., Qu D. et al. Endothelial nitric oxide synthase deficiency reduces uterine blood flow, spiral artery elongation, and placental oxygenation in pregnant mice // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60(1). – P. 231-238.

51 Cerdeira A.S., Agrawal S., Staff A.C. et al. Angiogenic factors: potential to change clinical practice in pre-eclampsia? // *BJOG*. – 2017. – Vol. 125. – P. 1389-1395.

52 Duhig K., Vandermolen B., Shennan A. Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia // *F1000 Res*. – 2018. – Vol. 7. – P. 242.

53 Bajwa S.K., Bajwa S.J.S. Delivering obstetrical critical care in developing nations // *Int J Crit Illn Inj Sci*. – 2012. – Vol. 2(1). – P. 32-39.

54 Visser S., Hermes W., Ket J.C. et al. Systematic review and metaanalysis on nonclassic cardiovascular biomarkers after hypertensive pregnancy disorders // *Am J Obstet Gynecol*. – 2014. – Vol. 211(4). – P. 373.

55 White W.M., Turner S.T., Bailey K.R. et al. Hypertension in pregnancy is associated with elevated homocysteine levels later in life // *Am J Obstet Gynecol*. – 2013. – Vol. 209(5). – P. 454.

56 Robillard P-Y., Dekker G., Chaouat G. et al. Historical evolution of ideas on eclampsia/preeclampsia: A proposed optimistic view of preeclampsia // *J Reprod Immunol*. – 2017. – Vol. 123. – P. 72-77.

57 Hernández-Díaz S., Toh S., Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: Prospective cohort study // *BMJ*. – 2009. – Vol. 338. – P. b2255.

58 Abalos E., Cuesta C., Grosso A.L. et al. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2013. – Vol. 170(1). – P. 1-7.

59 Trends in maternal mortality: 1990–2015 / WHO, UNICEF, UNFPA and The World Bank Group. – Geneva: WHO Press, 2015. – 92 p.

60 Wallis A.B., Saftlas A.F., Hsia J., Atrash H.K. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004 // *Am J Hypertens*. – 2008. – Vol. 21(5). – P. 521-526.

61 Goldenberg R.L., McClure E.M., MacGuire E.R. et al. Lessons for low-income regions following the reduction in hypertension-related maternal mortality in high-income countries // *Int J Gynecol Obstet.* – 2011. – Vol. 113(2). – P. 91-95.

62 Mahendru A.A., Everett T.R., Wilkinson I.B. et al. A longitudinal study of maternal cardiovascular function from preconception to the postpartum period // *J Hypertens.* – 2014. – Vol. 32(4). – P. 849-856.

63 Grindheim G., Estensen M.E., Langesaeter E. et al. Changes in blood pressure during healthy pregnancy: a longitudinal cohort study // *J Hypertens.* – 2012. – Vol. 30(2). – P. 342-350.

64 Boeldt D.S., Bird I.M. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia // *J Endocrinol.* – 2017. – Vol. 232(1). – P. 27-44.

65 Bird I.M., Zhang L., Magness R.R. Possible mechanisms underlying pregnancy-induced changes in uterine artery endothelial function // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2003. – Vol. 284(2). – P. 245-258.

66 Lam C., Lim K.H., Karumanchi S.A. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 46(5). – P. 1077-1085.

67 Kaufmann P., Black S., Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia // *Biol Reprod.* – 2003. – Vol. 69(1). – P. 1-7.

68 Damsky C.H., Fisher S.J. Trophoblast pseudo-vasculogenesis: faking it with endothelial adhesion receptors // *Curr Opin Cell Biol.* – 1998. – Vol. 10(5). – P. 660-666.

69 Zhou Y., McMaster M., Woo K. et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome // *Am J Pathol.* – 2002. – Vol. 160(4). – P. 1405-1423.

70 Ji L., Brkić J., Liu M. et al. Placental trophoblast cell differentiation: physiological regulation and pathological relevance to preeclampsia // *Mol Aspects Med.* – 2013. – Vol. 34(5). – P. 981-1023.

71 López-Jaramillo P., Garcia R.G., Lopez M. Preventing pregnancy induced hypertension: are there regional differences for this global problem? // *J Hypertens.* – 2005. – Vol. 23(6). – P. 1121-1129.

72 Сидорова И.С., Боровкова Е.И., Мартынова И.В., Солоницын А.Н., Рыкунова О.В., Шемонаева Т.В. Роль окислительного стресса в патогенезе гестоза // *Акушерство и гинекология.* – 2007 – №3 – С. 3-5.

73 Грищенко В.И., Липко О.П. Современный взгляд на патогенез и лечение преэклампсии // *Медичні аспекти здоров'я жінки.* – 2008. – №2(11). – С. 4-7.

74 Silasi M., Cohen B., Karumanchi S., Rana S. Abnormal placentation, angiogenic factors, and the pathogenesis of preeclampsia // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2010. – Vol. 37(2). – P. 239-253.

75 Powe C.E., Levine R.J., Karumanchi S.A. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of anti-angiogenic factors and implications for later cardiovascular disease // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123(24). – P. 2856-2869.

76 Carter A.M., Enders A.C., Pijnenborg R. The role of invasive trophoblast in implantation and placentation of primates // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* – 2015. – Vol. 370(1663). – P. 20140070.

77 Серов В.Н., Пасман Н.М., Бородин Ю.И., Бурухина А.Н. Гестоз – болезнь адаптации. – Новосибирск: РИПЭЛ плюс, 2001. – 208 с.

78 Adu-Bonsaffoh K., Antwi D.A., Gyan B., Obed S.A. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of pre-eclampsia in Ghanaian women. *BMC Physiol.* – 2017. – Vol. 17(1). – P. 1.

79 Vikhlyaeva E.M. Preclinical implications of systemic disturbances, clinical outcomes and remote consequences of a preemclampsia // *Akusherstvo i ginekologiya.* – 2009. – Vol. 1. – P. 3-6.

80 Каюмова Л.Х. Гемостаз при физиологической и осложненной беременности // *Медицинский Альманах.* – 2009. – №4(9). – С. 63-66.

81 Cornelis T., Odutayo A., Keunen J., et al. The kidney in normal pregnancy and preeclampsia // *Semin Nephrol.* – 2011. – Vol. 31(1). – P. 4-14.

82 Spaan J.J., Ekhardt T., Spaanderman M.E., Peeters L. Renal function after preeclampsia: a longitudinal pilot study // *Nephron Clin Pract.* – 2012. – Vol. 120(3). – P. 156-161.

83 Wen S.W., Zhou J., Yang Q., et al. Maternal exposure to folic acid antagonists and placenta-mediated adverse pregnancy outcomes // *CMAJ.* – 2008. – Vol. 179(12). – P. 1263-1268.

84 Charles D.H., Ness A.R., Campbell D. et al. Folic acid supplements in pregnancy and birth outcome: re-analysis of a large randomised controlled trial and update of Cochrane review // *Paediatr Perinat Epidemiol.* – 2005. – Vol. 19(2). – P. 112-124.

85 Barzilai A., Yamamoto K. DNA damage responses to oxidative stress // *DNA Repair.* – 2004. – Vol. 3(9). – P. 1109-1115.

86 Toyota M., Suzuki H. Epigenetic drivers of genetic alterations // *Adv Genet.* – 2010. – Vol. 70. – P. 309-323.

87 Dionisio N., Jardin I., Salido G.M. et al. Homocysteine, intracellular signaling and thrombotic disorders // *Curr Med Chem.* – 2010. – Vol. 17(27). – P. 3109-3119.

88 Siddiqui I.A., Jaleel A., Tamimi W. et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia // *Arch Gynecol Obstet.* – 2010. – Vol. 282(5). – P. 469-474.

89 Furness D., Fenech M., Dekker G. et al. Folate, vitamin B12, vitamin B6 and homocysteine: impact on pregnancy outcome // *Matern Child Nutr.* – 2013. – Vol. 9(2). – P. 155-166.

90 Dai Y., Diao Z., Sun H., Li R., Qiu Z., Hu Y. MicroRNA-155 is involved in the remodelling of human-trophoblast-derived HTR-8/SVneo cells induced by lipopolysaccharides // *Hum Reprod.* – 2011. – Vol. 26(7). – P. 1882-1891.

91 Khosrowbeygi A., Ahmadvand H. Positive correlation between serum levels of adiponectin and homocysteine in pre-eclampsia // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2013. – Vol. 39(3). – P. 641-646.

- 92 Singh M.D., Thomas P., Owens J. et al. Potential role of folate in pre-eclampsia // *Nutrition Reviews*. – 2015. – Vol. 73(10). – P. 694-722.
- 93 Friedman A.N., Bostom A.G., Selhub J. et al. The kidney and homocysteine metabolism // *J. Am Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol. 12(10). – P. 2181-2189.
- 94 Lentz S.R., Haynes W.G. Homocysteine: Is it a clinically important cardiovascular risk factor? // *Clev. Clin. J. Med.* – 2004. – Vol. 71(9). – P. 729-734.
- 95 Daly S., Cotter A., Molloy A.E., Scott J. Homocysteine and folic acid: implications for pregnancy // *Semin.Vasc. Med.* – 2005. – Vol. 5(2). – P. 190-200.
- 96 Murthy S.N., Matta A.S., Mondal D. et al. Methods in assessing homocysteine metabolism // *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. – 2003. – Vol. 1(2). – P. 129-140.
- 97 Leeda M., Riyazi N., De Vries J.I.P. et al. Effects of folic acid and vitamin B6 supplementation on women with hyperhomocysteinemia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction // *Am J Obstet Gynecol.* – 1998. – Vol. 179. – P. 135-139.
- 98 Mudd S.H., Cantoni G.L. Activation of methionine for transmethylation III. The methionine-activating enzyme of Bakers' yeast // *J Biol Chem.* – 1958. – Vol. 231(1). – P. 481-492.
- 99 Kotb M., Mudd S.H., Mato J.M. et al. Consensus nomenclature for the mammalian methionine adenosyltransferase genes and gene products // *Trends Genet.* – 1997. – Vol. 13(2). – P. 51-52.
- 100 Mato J.M., Alvarez L., Ortiz P. et al. S-adenosylmethionine synthesis: molecular mechanisms and clinical implications // *Pharmacol Ther.* – 1997. – Vol. 73(3). – P. 265-280.
- 101 Li Y.N., Gulati S., Baker P.J. et al. Cloning, mapping and RNA analysis of the human methionine synthase gene // *Hum Mol Genet.* – 1996. – Vol. 5(12). – P. 1851-1858.
- 102 Leclerc D., Wilson A., Dumas R. Cloning and mapping of a cDNA for methionine synthase reductase, a flavoprotein defective in patients with homocystinuria // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1998. – Vol. 95(6). – P. 3059-3064.
- 103 Sunden S.L., Renduchintala M.S., Park E.I. et al. Betaine-homocysteine methyltransferase expression in porcine and human tissues and chromosomal localization of the human gene // *Arch Biochem Biophys.* – 1997. – Vol. 345(1). – P. 171-174.
- 104 Refsum H., Ueland P.M., Nygård O., Vollset S.E. Homocysteine and cardiovascular disease // *Annu Rev Medicine.* – 1998. – Vol. 49. – P. 31-62.
- 105 Finkelstein J.D. Metabolic regulatory properties of S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine // *Clin Chem Lab Med.* – 2007. – Vol. 45(12). – P. 1694-1699.
- 106 Vollset S.E., Refsum H., Ueland P.M. Population determinants of homocysteine // *Am J Clin Nutr.* – 2001. – Vol. 73. – P. 499-500.
- 107 Guzzo M.B., Nguyen H.T., Pham T.H. et al. Methylfolate Trap Promotes Bacterial Thymineless Death by Sulfa Drugs // *PLoS Pathog.* – 2016. – Vol. 12(10). – P. e1005949.

- 108 Selhub J. Homocysteine metabolism // Annual review of nutrition. – 1999. – Vol. 19. – P. 217-246.
- 109 Christensen B., Refsum H., Vintermyr O., Ueland P.M. Homocysteine export from cells cultured in the presence of physiological or superfluous levels of methionine: methionine loading of nontransformed, transformed, proliferating, and quiescent cells in culture // J. Cell Biol. – 1991. – Vol. 146. – P. 52-62.
- 110 Ilhan N., Kucuksu M., Kaman D. The 677 C/T MTHFR polymorphism is associated with essential hypertension, coronary artery disease, and higher homocysteine levels // Arch Med Res. – 2008. – Vol. 39(1). – P. 125-30.
- 111 Tsai M.Y., Welge B.G., Hanson N.Q. et al. Genetic causes of mild hyperhomocysteinemia in patients with premature occlusive coronary artery diseases // Atherosclerosis. – 1999. – Vol. 143(1). – P. 163-170.
- 112 Blom H.J., Smulders Y. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects // J Inherit MetabDis. – 2011. – Vol. 34(1). – P. 75-81.
- 113 Kim Y.I. Folic acid fortification and supplementation – good for some but not so good for others // Nutr Rev. – 2007. – Vol. 65(11). – P. 504-511.
- 114 Guttormsen A.B., Ueland P.M., Svarstad E. et al. Kinetic basis of hyperhomocysteinemia in patients with chronic renal failure // Kidney Int. – 1997. – Vol. 52(2). – P. 495-502.
- 115 Garibotto G., Sofia A., Valli A. Causes of hyperhomocysteinemia in patients with chronic kidney diseases // Semin Nephrol. – 2006. – Vol. 26(1). – P. 3-7.
- 116 Wald D.S., Law M., Morris J.K. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis // BMJ. – 2002. – Vol. 325(7374). – P. 1202.
- 117 Wald D.S., Wald N.J., Morris J.K., Law M. Folic acid, homocysteine, and cardiovascular disease: judging causality in the face of inconclusive trial evidence // BMJ. – 2006. – Vol. 333(7578). – P. 1114-1117.
- 118 Yi F., Li P.L. Mechanisms of homocysteine-induced glomerular injury and sclerosis // American journal of nephrology. – 2008. – Vol. 28(2). – P. 254-264.
- 119 Terwecoren A., Steen E., Benoit D., Boon P., Hemelsoet D. Ischemic stroke and hyperhomocysteinemia: truth or myth? // Acta neurologica Belgica. – 2009. – Vol. 109(3). – P. 181-188.
- 120 Au-Yeung K.K., Woo C.W., Sung F.L. et al. Hyperhomocysteinemia activates nuclear factor-kappa B in endothelial cells via oxidative stress // Circ Res. – 2004. – Vol. 94(1). – P. 28-36.
- 121 Hoffman M. Hypothesis: hyperhomocysteinemia is an indicator of oxidant stress // Med Hypotheses. – 2011. – Vol. 77(6). – P. 1088-1093.
- 122 Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocysteinemia // J Clin Invest. – 1996. – Vol. 98(1). – P. 5-7.
- 123 Sen U., Mishra P.K., Tyagi N. Homocysteine to hydrogen sulfide or hypertension // Cell Biochem Biophys. – 2010. – Vol. 57(2-3). – P. 49-58.

124 Rodgers G.M., Conn M.T. Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells // *Blood*. – 1990. – Vol. 75(4). – P. 895-901.

125 Hayashi T., Honda G., Suzuki K. An atherogenic stimulus homocysteine inhibits cofactor activity of thrombomodulin and enhances thrombomodulin expression in human umbilical vein endothelial cells // *Blood*. – 1992. – Vol. 79(11). – P. 2930-2936.

126 Poddar R., Sivasubramanian N., DiBello P.M. et al. Homocysteine induces expression and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in human aortic endothelial cells // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103(22). – P. 2717-2723.

127 Guo X., Dudman N.P. Homocysteine induces expressions of adhesive molecules on leukocytes in whole blood // *Chin Med J*. – 2001. – Vol. 114(12). – P. 1235-1239.

128 Wagner J.G., Roth R.A. Neutrophil migration mechanisms, with an emphasis on the pulmonary vasculature // *Pharmacol Rev*. – 2000. – Vol. 52(3). – P. 349-374.

129 Von Hundelshausen P., Weber C. Platelets as immune cells: bridging inflammation and cardiovascular disease // *Circ Res*. – 2007. – Vol. 100(1). – P. 27-40.

130 Kang S.S., Wong P.W., Malinow M.R. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease // *Annu. Rev. Nutr*. – 1992. – Vol. 12. – P. 279-298.

131 Van Meurs J.B., Pare G., Schwartz S.M. et al. Common genetic loci influencing plasma homocysteine concentrations and their effect on risk of coronary artery disease // *Am. J. Clin. Nutr*. – 2013. – Vol. 98 (3). – P. 668-676.

132 Steegers-Theunissen R.P., Wathen N.C., Eskes T.K. et al. Maternal and fetal levels of methionine and homocysteine in early human pregnancy // *Br J Obstet Gynaecol*. – 1997. – Vol. 104. – P. 20-24.

133 Andersson A., Hultberg B., Brattstrom L. et al. Decreased serum homocysteine in pregnancy // *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. – 1992. – Vol. 30 – P. 377-379.

134 Malinow M.R., Rajkovic A., Druell P.B. et al. The relationship between maternal and neonatal umbilical cord plasma homocysteine suggests a potential role for maternal homocysteine in fetal metabolism // *Obstet Gynecol*. – 1998. – Vol. 178. – P. 228-233.

135 Murphy M.M., Scott J.M., McPartlin J.M. et al. The pregnancy-related decrease in fasting plasma homocysteine is not explained by folic acid supplementation, hemodilution, or a decrease in albumin in a longitudinal study // *Am J Clin Nutr*. – 2002. – Vol. 76. – P. 614-619.

136 Velzing-Aarts F.V., Holm P.I., Fokkema M.R. et al. Plasma choline and betaine and their relation to plasma homocysteine in normal pregnancy // *Am J Clin Nutr*. – 2005. – Vol. 81. – P. 1383-1389.

137 Wallace J.M.W., Bonham M.P., Strain J.J. Homocysteine concentration, related B vitamins, and betaine in pregnant women recruited to the Seychelles Child

Development Study // The American Journal of Clinical Nutrition. – 2008. – Vol. 87(2). – P. 391-397.

138 Walker M.C., Smith G.N., Perkins S.L. et al. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy // Am J Obstet Gynecol. – 1999. – Vol. 180. – P. 660-664.

138 Steegers-Theunissen R.P., Boers G.H., Blom H.J. et al. Hyperhomocysteinaemia and recurrent spontaneous abortion or abruptio placentae // Lancet. – 1992. – Vol. 339(8801). – P. 1122-1123.

140 Gallot V., Nedellec S., Capmas P. et al. Early recurrent miscarriage: Evaluation and management // J Gynecol Obstet Biol Reprod. – 2014. – Vol. 43(10). – P. 812-841.

141 Nasiri M., Shirazi A.A., Sadeghi O. et al. The Relationship between Homocysteine levels and spontaneous abortion in Iranian women with migraine // Iran J Public Health. – 2017. – Vol. 46(8). – P. 1149-1151.

142 Mascarenhas M., Habeebullah S., Sridhar M.G. Revisiting the role of first trimester homocysteine as an index of maternal and fetal outcome // J Pregnancy. – 2014. – Vol. 2014. – P. 5-6.

143 Dodds L., Fell D.B., Kent C. Effect of homocysteine concentration in early pregnancy on gestational hypertensive disorders and other pregnancy outcomes // Clin Chem. – 2008. – Vol. 54(2). – P. 326-334.

144 Kim N.K., Choi E.K., Kang M.S. Influence of combined methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and thymidylate synthase enhancer region (TSER) polymorphisms to plasma homocysteine levels in Korean patients with recurrent spontaneous abortion // Thrombosis Research. – 2006. – Vol. 117(6). – P. 653-658.

145 Chen H., Yang X., Lu M. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in China: a systematic review and meta-analysis // Arch Gynecol Obstet. – 2016. – Vol. 293. – P. 283-290.

146 Wu X., Zhao L., Zhu H. et al. Association between the MTHFR C677T polymorphism and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis // Genet Test Mol Biomarkers. – 2012. – Vol. 16(7). – P. 806-811.

147 Cao Y., Xu J., Zhang Z. et al. Association study between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis // Gene. – 2013. – Vol. 514(2). – P. 105-111.

148 Kamali M., Hantoushzadeh S., Borna S. Association between thrombophilic genes polymorphisms and recurrent pregnancy loss susceptibility in the Iranian population: a systematic review and meta-analysis // Iran Biomed J. – 2018. – Vol. 22(2). – P. 78-89.

149 Creus M., Deulofeu R., Peñarrubia J. Plasma homocysteine and vitamin B12 serum levels, red blood cell folate concentrations, C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation and risk of recurrent miscarriage: a case-control study in Spain // Clin Chem Lab Med. – 2013. – Vol. 51(3). – P. 693-699.

- 150 Werstuck G.H., Lentz S.R., Dayal S. et al. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress causes dysregulation of the cholesterol and triglyceride biosynthetic pathways // *J Clin Invest.* – 2001. – Vol. 107. – P. 1263-1273.
- 151 Hajjar K.A. Homocysteine: a sulph'rous fire // *J Clin Invest.* – 2001. – Vol. 107. – P. 663–664.
- 152 Perła-Kaján J., Twardowski T., Jakubowski H. Mechanisms of homocysteine toxicity in humans // *Amino Acids.* – 2007. – Vol. 32(4). – P. 561-572.
- 153 Vollset S.E., Refsum H., Irgens L.M. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study // *Am J Clin Nutr.* – 2000. – Vol. 71(4). – P. 962-968.
- 154 Yajnik C.S., Deshpande S.S., Panchanadikar A.V. et al. Maternal total homocysteine concentration and neonatal size in India // *Asia Pac J Clin Nutr.* – 2005. – Vol. 14(2). – P. 179-181.
- 155 Lindblad B., Zaman S., Malik A. et al. Folate, vitamin B12, and homocysteine levels in South Asian women with growth-retarded fetuses // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2005. – Vol. 84(11). – P. 1055-1061.
- 156 Takimoto H., Mito N., Umegaki K., Ishiwaki A. et al. Relationship between dietary folate intakes, maternal plasma total homocysteine and B-vitamins during pregnancy and fetal growth in Japan // *Eur J Nutr.* – 2007. – Vol. 46(5). – P. 300-306.
- 157 Yeter A., Topcu H.O., Guzel A.F. et al. Maternal plasma homocysteine levels in intrauterine growth retardation // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2015. – Vol. 28(6). – P. 709-712.
- 158 Hogeveen M., Blom H.J., den H.M. Maternal homocysteine and small-for-gestational-age offspring: systematic review and meta-analysis // *Am J Clin Nutr.* – 2012. – Vol. 95. – P. 130-136.
- 159 Hogeveen M., Blom H.J., van der Heijden E.H. et al. Maternal homocysteine and related B vitamins as risk factors for low birthweight // *Am J Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol. 202(6). – P. 572.e1-572.e6.
- 160 Ness R.B., Sibai B.M. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2006. – Vol. 195. – P. 40-49.
- 161 D'Anna R., Baviera G., Corrado F. et al. Plasma homocysteine in early and late pregnancies complicated with preeclampsia and isolated intrauterine growth restriction // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2004. – Vol. 83(2). – P. 155-158.
- 162 Kjobli E., Bach R., Skogseth H. et al. The Scandinavian Small-for-Gestational Age (SGA) pregnancy and birth cohort – A source to continual insight into fetal growth restriction and long term physical and neurodevelopmental health in mother and offspring // *Norsk Epidemiologi.* – 2016. – Vol. 26 (1-2). – P. 145-154.
- 163 Hogg B.B., Tamura T., Johnston K.E. Second-trimester plasma homocysteine levels and pregnancy induced hypertension, preeclampsia, and intrauterine growth restriction // *Am J Obstet Gynecol.* – 2000. – Vol. 183(4). – P. 805-809.
- 164 Var A., Yildirim Y., Onur E. et al. Endothelial dysfunction in preeclampsia. Increased homocysteine and decreased nitric oxide levels // *Gynecol Obstet Invest.* – 2003. – Vol. 56(4). – P. 221-224.

- 165 Cotter A.M., Molloy A.M., Scott J.M. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for the development of non severe preeclampsia // *Am J Obstet Gynecol.* – 2003. – Vol. 189. – P. 391-396.
- 166 Maged A.M., Saad H., Meshaal H. et al. Maternal serum homocysteine and uterine artery Doppler as predictors of preeclampsia and poor placentation // *Archives of Gynecology and Obstetrics.* – 2017. – Vol. 296(3). – P. 475-482.
- 167 Powers R.W., Evans R.W., Ness R.B. et al. Homocysteine and cellular fibronectin are increased in preeclampsia, not transient hypertension of pregnancy // *Hypertension in pregnancy.* – 2001. – Vol. 20(1). – P. 69-77.
- 168 Shahbazian N., Jafari R.M., Haghnia S. The evaluation of serum homocysteine, folic acid, and vitamin B12 in patients complicated with preeclampsia // *Electron Physician.* – 2016. – Vol. 8(10). – P. 3057-3061.
- 169 Cheng P., Huang S.Y., Su S.Y. Prognostic value of cardiovascular disease risk factors measured in the first-trimester on the severity of preeclampsia // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol. 95(5). – P. e2653.
- 170 Mao D., Che J., Li K. et al. Association of homocysteine, asymmetric dimethylarginine, and nitric oxide with preeclampsia // *Arch Gynecol Obstet.* – 2010. – Vol. 282. – P. 371-375.
- 171 Choi R., Choi S., Lim Y. et al. A Prospective study on serum methylmalonic acid and homocysteine in pregnant women // *Nutrients.* – 2016. – Vol. 8(12). – P. 797.
- 172 Ananth C.V., Elsasser D.A., Kinzler W.L. Polymorphisms in methionine synthase reductase and betaine-homocysteine S-methyltransferase genes: Risk of placental abruption // *Molecular Genetics and Metabolism.* – 2007. – Vol. 91. – P. 104–110.
- 173 Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events / ESHRE Special Interest Group for Early Pregnancy (SIGEP) // *Hum Reprod.* – 2005. – Vol. 20(11). – P. 3008-3011.
- 174 Leite D.F.B., Morillon A.C., Melo Júnior E.F. Metabolomics for predicting fetal growth restriction: protocol for a systematic review and meta-analysis // *BMJ Open.* – 2018. – Vol. 8(12). – P. 1-5.
- 175 Rzepka R., Dołęgowska B., Rajewska A. On the significance of new biochemical markers for the diagnosis of premature labour // *Mediators Inflamm.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 1-8.
- 176 Obesity: Preventing and managing the global epidemic: report / WHO. – Geneva, 2000. – 252 p.
- 177 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension / Guidelines Committee // *J. Hypertension.* – 2003. – Vol. 21. – P. 1011-1053.
- 178 World Health Organization/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension / World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group // *J Hypertens.* – 2003. – Vol. 21. – P. 1983-1992.

- 179 Pillay P., Janaki S., Manjila C. A comparative study of gravidogram and ultrasound in detection of IUGR // *J Obstet Gynaecol India*. – 2012. – Vol. 62(4). – P. 409-412.
- 180 Figueras F., Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol // *Fetal Diagn Ther*. – 2014. – Vol. 36(2). – P. 86-98.
- 181 Nash P. Amniotic fluid index // *Neonatal Netw*. – 2013. – Vol. 32(1). – P. 46-49.
- 182 Блинов А.Ю., Медведев М.В., Козлова О.И. Основы ультразвуковой фетометрии: практ. пособие для врачей. – Изд. 2-е, доп. – М.: Реал Тайм, 2014. – 133 с.
- 183 Гусина А.А., Гусина Н.Б. Гипергомоцистеинемия: диагностика и подходы к фармакологической коррекции // *Медицинская панорама*. – 2007. – №1. – С. 25-28.
- 184 Меликова Т.А. Оценка изменений уровня гомоцистеина у беременных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы // *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. – 2016. – №4. – С. 80-84.
- 185 Griend R., Biesmab D.H., Bangac J.D. Postmethionine-load homocysteine determination for the diagnosis hyperhomocysteinaemia and efficacy of homocysteine lowering treatment regimens // *Vas. Med*. – 2002. – Vol. 7. – P. 29-33.
- 186 Медяникова И.В., Кравченко Е.Н. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития осложнений беременности // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2010. – №6. – С. 108-112.
- 187 Ananth C.V., Elsasser D.A., Kinzler W.L. Polymorphisms in methionine synthase reductase and betaine-homocysteine S-methyltransferase genes: Risk of placental abruption // *Molecular Genetics and Metabolism*. – 2007. – Vol. 91. – P. 104-110.
- 188 Klaia S., Fekih-Mrissaa N. et al. Association of MTHFR A1298C polymorphism (but not of MTHFR C677T) with elevated homocysteine levels and placental vasculopathies // *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. – 2011. – Vol. 22. – P. 374-378.
- 189 Raya J.G., Laskina C.A. Folic acid and homocysteine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: A Systematic Review // *Placenta*. – 1999. – Vol. 20. – P. 519-529.
- 190 Mascarenhas M., Habeebullah S., Sridhar M.G. Revisiting the role of first trimester homocysteine as an index of maternal and fetal outcome // *J Pregnancy*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1-6.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Частота встречаемости высокого уровня ГЦ при гипертензивных состояниях при беременности 21,2%, частота повышенного уровня ГЦ у нормотензивных беременных 10%, при 95% ДИ и мощности 80% N=328 человек.

Unmatched Cohort and Cross-Sectional Studies (Exposed and Nonexposed)

Two-sided confidence level: 95% ▾

Power: 80 %

Ratio (Unexposed : Exposed): 1

% outcome in unexposed group: 10,0 %

Risk ratio: 2,12

Odds ratio: 2,42132

% outcome in exposed group: 21,2 %

	Kelsey	Fleiss	Fleiss w/ CC
Exposed	165	164	181
Unexposed	165	164	181
Total	330	328	362

Рисунок А.1 - Расчет необходимого объема выборки с помощью статистического калькулятора EpiInfo 7.2.0.1 (CDC USA)

Примечание – Составлено по источнику [183, с. 27; 184, с. 82; 185, р. 30; 186, с. 108]

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Сертификат о поверке автоматического анализатора DIALAB ELx808IU №250993 (Dialab, Австрия)

ТОО "ГОСТ СТАНДАРТ" Тел.: 8 (7172) 95 33 26
(наименование подразделения государственной метрологической службы или метрологической службы юридического лица)

КЗ.П.01.1741
KZ.П.01.1741
(номер аттестата аккредитации)

ТОО «ГОСТ СТАНДАРТ»
СЕРТИФИКАТ О ПОВЕРКЕ № ЯФ-04-11-000030
Автоматический иммуноферментный анализатор
наименование средства измерений (эталоны) КЗ.П.01.1741
заводской № 250993

Тип, обозначение: ELx808IU
оптической плотности 0,0-3,0 Б
(диапазон измерений средства измерений)

Изготовитель: компания DIALAB Produktion und Vertrieb von chemisch-technischen Produkten und
Дата изготовления: -

Пользователь: ГКП "Областной перинатальный центр" на ПХВ ГУ "УЗ Актюбинской области"
Поверка проведена в соответствии: (наименование и адрес) Актюб 14

КЗ.04.02.02502-2007
(обозначение и наименование методики поверки)

с использованием следующих средств поверки: Комплект светофильтров поверочный
КСП-02

На основании результатов поверки средство измерений (эталон) признано годным и допущено к применению по классу ±1.0 % , разряду -

с учетом неопределенности измерений ±0,3 %

Дата поверки " 07 "Aprеля 2017 г. Действителен до " 07 "Aprеля 2018 г.

Руководитель отдела (лаборатории) Мукажанов Д. Ш.
Оттиск поверительного клейма Кани Б.Е.
Поверитель подпись инициалы, фамилия

СЛ+ : 3516328
ДКП: ТЛ.ЯФ

3516328
POVERCALZ