

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

ლიანა ქორიძე

იმუნორეგულაციური სისტემების დარღვევები
პრეეკლამფსიის დროს, მათი იმუნოპროგნოზირება,
იმუნოდიაგნოსტიკა და იმუნოკორექცია

14.00.01 – მეანობა - გინეკოლოგია

დისერტაცია

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის
სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,

პროფესორი

ნ. მერაბიშვილი

აკადემიკოსი

ვლ. ბახუტაშვილი

თბილისი

2006

სარჩევი

შემოკლებანი.

შესავალი.

თავი I. ლიტერატურული მიმოხილვა.

1.1. პრეეკლამფსიის პათოგენეზის

ზოგიერთი საკითხი.

1.2. პრეეკლამფსიის დიაგნოსტიკა და მკურნალობა.

თავი II კვლევის მეთოდები და მასალა.

თავი III საკუთარი გამოკვლევის შედეგები.

3.1. პრეეკლამფსიით შეპყრობილ

ქალთა სისხლის ბიოქიმიური და

რეოლოგიური ფუნქციების დახასიათება.

3.2. პრეეკლამფსიის დროს

ლიმფოციტთა რაოდენობრივი

და თვისობრივი ცვლილებები.

3.3. ნეიტროფილური ლეიკოციტების

აქტივობის და ტერმინალური

კომპლემენტის რაოდენობრივი

ცვლილებები პრეეკლამფსიის დროს.

3.4. ინტერლეიკინ-6-ის და ანტიფოსფო-

ლიპიდური ანტისხეულების რაოდენო-

ბრივი ცვლილებები პრეეკლამფსიის დროს.

3.5. იმუნოფანი და სოლკოსერელი

პრეეკლამფსიის ტრადიციული

მკურნალობის კომპლექსში.

თავი IV მიღებული შედეგების განხილვა.

დასკვნები.

პრაქტიკული რეკომენდაციები.

სადისერტაციო თემაზე გამოქვეყნებული შრომების სია.

ლიტერატურა.

შემოკლებანი

ტერმინალური კომპლემენტი – C₅

ინტერლეიკინ-6 – IL-6

ანტიფოსფოლიპიდები – აფლ A₂

ადენოზინტრიფოსფორმჟავა – ატფ

ჰელპ-სინდრომი – HELLP

Th1 – ჰელპერები

Th2 – ჰელპერები

ნლტ – ტესტი

ფ.პ.უ. – ფეტო-პლაცენტარული უკმარისობა

შესავალი

პრობლემის აქტუალობა: თანამედროვე მეანობაში ორსულობის ერთ-ერთ ძირითად გართულებას მძიმე პრეეკლამფსია წარმოადგენს, რომლის გავრცელების სიხშირე ქალებში 5-8%-ს შეადგენს (170, 168, 145). დღეისთვის ერთიანი აზრი ორსულთა პრეეკლამფსიის ეთიოლოგიური ფაქტორის შესახებ არ არსებობს. ცნობილია, რომ ეს პათოლოგია შესაძლებელია გამოწვეული იყოს პლაცენტაში მიმდინარე იშემიური პროცესებით, დეტოქსიკაციურ სისტემებში ლიპიდთა ცვლის მოშლით, გენეტიკური ანომალიებით ან ორგანიზმის იმუნოადაპტაციური თვისებების დარღვევით (69, 73). უკანასკნელი წლების კლინიკური გამოკვლევები ცხადყოფენ, რომ პრეეკლამფსიების დროს ადგილი აქვს უჯრედული და ჰუმორული იმუნიტეტის მოშლას, ციტოკინების და აუტოანტისხეულების გაძლიერებულ სინთეზს (152). მიუხედავად იმისა, რომ იმუნოლოგიური დარღვევები შესაძლებელია არ იყვნენ პათოლოგიის ინიციატორები, იმუნური სისტემის არაადექვატური პასუხის გამო მათ შესაძლებელია შეიტანონ საგრძნობი წვლილი პრეეკლამფსიის პათოფიზიოლოგიაში (159). მრავალი კლინიცისტის აზრით პრეეკლამფსია რეპროდუქციულ სისტემაში არსებული იმუნორეგულაციური სისტემების დარღვევებით არის გამოწვეული, რის გამოც ადგილი აქვს თირკმლის გორგლოვან აპარატში ინტერკაპილარული უჯრედების დაზიანებას. მეზანგიალური მატრიქსის დესტრუქცია ორსულთა მძიმე პრეეკლამფსიების შემთხვევებში, ძირითადად თირკმელებში ინფილტრირებული

ლეიკოციტების საშუალებით მიმდინარეობს, რომელთა აქტივაციაც ზოგიერთი მკვლევარის მონაცემებით აუტოანტიგენებით არის განპირობებული (169, 139, 125).

კაპილარების დარღვეული ფუნქციონირება ანომალური ენდოთელური უჯრედების მორფოლოგიიდან გამომდინარეობს, რაც პლაცენტის დაქვეითებული პერფუზიის შედეგად ინდუცირებული პათოგენური აგენტების პროდუქციის შედეგს წარმოადგენს (80, 128). ვინაიდან ტროფობლასტის ანომალური ინვაზია სპირალური არტერიების მიომეტრიუმის სეგმენტებში დედის ორგანიზმის აუტოიმუნური რეაქციების მსგავსი პროცესების ინიციაციას იწვევს, გამოთქმულია მოსაზრება, რომ ჰუმორული იმუნიტეტის არასწორი ორიენტაცია განაპირობებს გლომერულოენდოთელიოზს პრეეკლამსიის დროს (159). აუტოანტისხეულები, რომლებიც ამ დროს ტროფობლასტის მემბრანული კომპონენტების წინააღმდეგ შესაძლებელია გამომუშავდნენ, განაპირობებენ ნეიტროფილური ლეიკოციტების აქტივაციას და მიგრაციას თირკმლის გორგოლოვან სისტემაში და ენდოთელური უჯრედების დაზიანებას იწვევენ (125).

აუტოანტიგენებით გამოწვეული ნეიტროფილური ლეიკოციტების რეკრუტირება ძირითადად ანთებითი ციტოკინების საშუალებით მიმდინარეობს, რომელთა შორისაც წამყვანი მნიშვნელობა ინტერლეიკინ-6-ს მიენიჭება (130). აღნიშნული ციტოკინი კომპლემენტის სისტემასთან ერთად განსაზღვრავს არა მარტო ინატური არასპეციფიკური, არამედ ადაპტაციური, სპეციფიკური იმუნუტეტის ინტენსიობასაც, რომელთა არაპრიორიტეტული აქტივაციაც შესაძლებელია იმუნური სისტემის არაადაქვანტური

პასუხის მიზეზი გახდეს და გამოიწვიოს აუტოიმუნური პროცესების ჩართვა (152, 68, 70). ამიტომ ორსულთა პრეეკლამფსიის განვითარების პათოგენეზში იმუნობიოლოგიური დარღვევების როლის დადგენა და მისი იმუნომოდულატორული კორექცია თანამედროვე მეანობის ერთ-ერთ აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს.

პრეეკლამფსიის მედიკამენტოზური მკურნალობა მიმართულია დაავადების რამდენიმე შეზღუდულ პათოგენეზურ კვანძზე – ჰიპერტენზიის და სისხლის კოაგულაციური სისტემის ნორმალიზაციაზე. ცენტრალური ნერვული სისტემის შემაკავებელი აქტივობის გაზრდაზე. თანამედროვე ფარმაკოლოგიური პრეპარატების არსენალი არ იძლევა საშუალებას პრეეკლამფსიის მკურნალობაში ჩაერთოს ძირითადი პათოგენეზური რგოლის – ენდოთელიუმის გენერალიზებული დესტრუქციის მაკორეგირებელი საშუალებები. ამასთანავე აუცილებელია აღინიშნოს, რომ მიუხედავად არსებული უამრავი ინფორმაციისა ენდოთელიოზების ინდუქციაში იმუნური სისტემის მნიშვნელობის შესახებ, ორგანიზმის იმუნობიოლოგიური სტატუსის კორექციის მცდელობა პრეეკლამფსიის დროს სწარმოებდა მხოლოდ ერთეულ შემთხვევებში. აღნიშნული ხარვეზები განპირობებულია იმუნომამოდულირებელი ნივთიერებების სიმცირით, ციტოკინების რეცეპტორთა აგონისტ-ანტაგონისტების არარსებობით, იმუნური პათოლოგიების მოლეკულური საფუძვლების დაუდგენლობით. ამასთანავე უნდა აღინიშნოს, რომ მოლეკულური იმუნოლოგიის სწრაფი განვითარება, თანამედროვე იმუნობიოლოგიური კონცეფციების დახვეწა, საშუალებას იძლევა პრეეკლამფსიის თერაპიასა და პრევენციაში გამოყენებული იყოს

ისეთი იმუნომაკორეგირებელი საშუალებები, რომელთა მოქმედებაც იმუნოკომპეტენტური უჯრედების შერჩევით რეგულაციას გამოიწვევდა.

კვლევის მიზანი: კვლევის ძირითად მიზანს შეადგენდა პრეკლამფსიის იმუნობიოლოგიური საფუძვლების გარკვევა. აღნიშნული დარღვევების პროგნოსტიკულ-დიაგნოსტიკური მარკერების დადგენა და შესაბამისი იმუნორეაბილიტაციური სამკურნალო ღონისძიებათა კომპლექსის შემუშავება.

აღნიშნული მიზნის მისაღწევად დასახულ იქნა შემდეგი კონკრეტული **ამოცანები:**

- განისაზღვროს გაურთულებელი ორსულობის დროს ორგანიზმის იმუნოლოგიური სტატუსის მაჩვენებელი იმუნოკომპეტენტური უჯრედების რაოდენობა და აქტივობა;
- დახასიათდეს გაურთულებელი ორსულობის დროს ანთებითი და აუტოიმუნური მედიატორების და კომპონენტების შემცველობა;
- განისაზღვროს პრეკლამფსიით შეპყრობილ ქალების სისხლში იმუნოკომპეტენტური უჯრედების რაოდენობა და აქტივობა, ანთებითი და აუტოიმუნური მედიატორების და კომპონენტების კონცენტრაცია ორსულობის და მშობიარობის შემდგომ პერიოდებში;
- დადგინდეს ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების და ინტერლეიკინ-6-ის რაოდენობრივი ანალიზის პროგნოსტიკულ-დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა;
- შემუშავდეს სამკურნალო ღონისძიებათა კომპლექსი იმუნომამოდულირებელი და ანტიოქსიდანტური პრეპარატების გამოყენებით, რისთვისაც ჩატარდეს პრეკლამფსიით შეპყრობილი

ქალების მშობიარობამდელი და მშობიარობის შემდგომი იმუნორეაბილიტაცია იმუნომაკორეირებელი პრეპარატით იმუნოფანი.

დაცვაზე გასატანი ძირითადი დებულებები:

- გაურთულებელი ორსულობის დროს და მშობიარობის პროცესში ადგილი აქვს ტრანზიტორული იმუნოდეფიციტის ფორმირებას, რომელიც განპირობებულია იმუნიტეტის Th2-ჰელპერული კომპონენტის გააქტივებით, რაც გამოწვეულია ანთებითი და აუტოიმუნური მახასიათებლების უცვლელიობით;

- პრეეკლამსიის დროს პათოლოგიასთან მიმართებაში ადგილი აქვს ორსულობისთვის არაპრიორიტეტული იმუნიტეტის Th1-ჰელპერული კომპონენტის აქტივაციას;

- პრეეკლამსიის დროს არაპრიორიტეტული Th1-ჰელპერული კომპონენტის აქტივაცია განპირობებულია ანთებითი (ინტელეიკინ-6, კომპლემენტის სისტემა) და აუტოიმუნური (ანტიფოსფოლიპიდური აუტოანტისხეულები) პროცესების ინიციაციით;

- პრეეკლამსიის რისკის მქონე ორსულ ქალების სისხლში ადგილი აქვს ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების და ინტერლეიკინ 6-ის რაოდენობრივმატებას. ღნიშნული მედიატორები განსაკუთრებით კი ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულები შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას პროგნოსტიკულ-დიაგნოსტიკურ საშუალებად პათოგენური პროცესის ადრეულ ეტაპებზე.

- პრეპარატ იმუნოფანის ჩართვა პრეეკლამსიით გართულებულ გესტაციური პროცესის საბაზისო მკურნალობაში განაპირობებს არაპრიორიტეტული Th1-კომპონენტის სწრაფ ნორმალიზაციას,

ანთებითი და აუტოიმუნური მედიატორების დაქვეთებას, ავადმყოფთა ეფექტურ იმუნორეაბილიტაციას;

- ჩატარებული კვლევის საფუძველზე დიაგნოსტიკურ-პროგნოსტიკული მიზნით პარქტიკაში დასანერგად რეკომენდირებულ იქნას ანთებითი მედიატორების (ინტერლეიკინი 6) და აუტოიმუნური კომპონენტების (ანტი-კარდიოლიპინური ანტისხეულები) განსაზღვრა.

კვლევის მეცნიერული სიახლე. პირველად არის დადგენილი რომ პრეეკლამფსია-ეკლამფსიის პათოგენეზში წამყვანი მნიშვნელობა ორგანიზმის არაპრიორიტეტულ იმუნურ პასუხს მიენიჭება, რომლის ინდუქციაც ანტიფოსფოლიპიდური აუტოანტიგენებით არის განპირობებული. პირველად არის ნაჩვენები, რომ პრეეკლამფსიის პათოგენეზში გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს ორსულობის პროცესში იმუნობიოლოგიური სტატუსის შეცვლას და ანთებითი პროცესების ინიციაციას. რომლებიც თირკმელის ინტერკაპილარული და მეზანგიალური უჯრედების დესტრუქციას განაპირობებენ. ჩატარებული გამოკვლევების საფუძველზე პირველად აღინიშნა იმუნომამოდულირებელი პრეპარატის იმუნოფანის ეფექტურობა პრეეკლამფსიის მკურნალობაში. შემოთავაზებულია პრეეკლამფსიის დიაგნოსტიკურ-პროგნოსტიკული მარკერი ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების განსაზღვრის ტესტის სახით.

ნაშრომის პრაქტიკული მნიშვნელობა. პრეეკლამფსია-ეკლამფსიის იმუნობიოლოგიური პათოგენეზური საფუძვლების გამიფრვა საშუალებას იძლევა განხორციელდეს იმუნოკორექციული პრეპარატების ფარმაკოლოგიური ინტერვენცია. აღნიშნული დარღვევების შემთხვევაში ჩატარებული კვლევის შედეგებით

დამტკიცებულია სამკურნალო ღონისძიებათა კომპლექსში იმუნოფანის ჩართვის მიზანშეწონილობა პრეეკლამფსიით შეპყრობილ ორსულ ქალთა მკურნალობის კომპლექსში. დადგენილია ინტერლეიკინ-6-ის, კომპლენენტი C5-ის და ანტიკარდიოლიპინური ანტისხეულების განსაზღვრის კორელაცია დაავადების სიმძიმესთან მიმართებაში, რის გამოც გარკვეულია მათი მნიშვნელობა პრეეკლამფსია-ეკლამფსიის დიაგნოსტიკაში.

ნაშრომის აპრობაცია. ნაშრომის ძირითადი დებულებები მოხსენებულია ქ. თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სამეცნიერო საბჭოს სხდომაზე.

პუბლიკაციები. დისერტაციის თემის ირგვლივ გამოქვეყნებულია 3 სამეცნიერო ნაშრომი.

ნაშრომის სტრუქტურა და მოცულობა. დისერტაცია მოიცავს ნაბეჭდი ტექსტის 128 გვერდს და შედგება: შესავლის, ლიტერატურული მიმოხილვის, საკუთარი გამოკვლევის შედეგების (4 თავის), მიღებული მონაცემების განხილვის, დასკვნების, პრაქტიკული რეკომენდაციების და ლიტერატურული სიისაგან. ილუსტრირებულია 12 ცხრილით, 4 დიაგრამით და 7 სქემით. ბიბლიოგრაფია შეიცავს 174 წყაროს.

თავი I

ლიტერატურული მიმოხილვა

1.1. პრეეკლამფსიის პათოგენეზის ზოგიერთი საკითხი

პრეეკლამფსიით და ეკლამფსიით გამოწვეული დედისა და პერინატალური სიკვდილიანობა, მიუხედავად უკანასკნელ ათწლეულში მისი შემცირების გამოკვეთილი ტენდენციისა კვლავ მაღალი რჩება და შესაბამისად ლეტალობა მერყეობს 1%-დან 10%-მდე (118). ზოგიერთ ქვეყანაში ეს მაჩვენებელი საკმაოდ მაღალია და დედის სიკვდილიანობა ეკლამფსიების დროს 17,5%-ს, ხოლო პერინატალური სიკვდილიანობა – 13%-30%-ს უტოლდება (75).

მიუხედავად უამრავი სამეცნიერო პუბლიკაციებისა და ინტენსიური კვლევა-ძიებისა პრეეკლამფსიის ეტიოლოგიის საკითხები ბოლომდე შესწავლილი არ არის. მონაცემები ხშირად საკამათო და ურთიერთგამომრიცხავ ხასიათს ატარებენ, რის გამოც რთულდება ამ დაავადების პროფილაქტიკა და მისი კონსერვატიული თერაპია. პრეეკლამფსია ხასიათდება ფეტოპლაცენტარული სისხლის მიმოქცევის დაქვითებით, სასიცოცხლო ორგანოების (თირკმელები, ღვიძლი, ტვინი) პერფუზიის შემცირებით, სისხლის კოაგულაციური თვისებების პათოლოგიური ზრდით (35, 46, 128, 152, 105). აღნიშნული ცვლილებები უფრო ხშირად უკვე არსებული ექსტრაგენიტალური თუ ნეიროენდოკრინული დარღვევების ფონზე აღმოცენდებიან, რაც სპეციფიკური გართულებებით ამძიმებს პრეეკლამფსიის კლინიკურ სურათს (პლაცენტის ნაადრევი აცლა, მძიმე კოაგულოპათიური

სისხლდენები, ნაყოფის განვითარების შეფერხება და ნაყოფის ჰიპოქსია).

პრეეკლამფსიის ფორმირების მიზეზებზე უამრავი გამოკვლევები არსებობს (33, 46, 78, 172, 152). დადგენილია, რომ პრეეკლამფსიის განვითარებას ხელს უწყობს პირველ მშობიარეთა ადრეული ან ხანდაზმული ასაკი, მავნე პროფესიულ პირობებში მუშაობა, ამ დაავადების მიმართ გენეტიკური მიდრეკილება, არადამაკმაყოფილებელი ყოფითი პირობები და სხვ. განსაკუთრებული ყურადღება ექცევა ანამნეზში ექსტრაგენიტალური, ანთებითი, ნეიროენდოკრინული დაავადებების არსებობას (34).

პრეეკლამფსია ძირითადად ორსულობის მე-20 კვირისთვის ვლინდება. სიმპტომთა განვითარების ხანგრძლივობა და პათოლოგიურ პროცესში ჩართული სისტემების მრავალფეროვნება საშუალებას გვაძლევს დავასკვნათ, რომ პრეეკლამფსიის პათოგენეზში წამყვანი მნიშვნელობა აქვს ენდოთელური უჯრედების გენერალიზებულ დისფუნქციას, რომელიც ანომალური პლაცენტაციის შედეგს წარმოადგენს. პლაცენტის ფუნქციური მდგომარეობის დაქვეითება, თავის მხრივ განპირობებულია ტროფობლასტის არასწორი ინვაზიით საშვილოსნოს სპირალური არტერიების კუნთოვან სეგმენტებში (112). პლაცენტური პათოლოგიის პირველად შედეგს წარმოადგენს უტეროპლაცენტური იშემია, რომელსაც მოჰყვება ენდოგენური პლაცენტური ტოქსინების სინთეზი, სისხლძარღვების რეაქციულობის ზრდა, კოაგულაციური ცვლილებები, გლომერულური ენდოთელიოზი და სხვ. (48, 172, 152).

დღეისთვის ვარაუდობენ, რომ პლაცენტის პათოლოგიურ ფუნქციონირებას შესაძლებელია ბიოქიმიური, გენეტიკური და იმუნოლოგიური საფუძველი ჰქონდეს. Cooper და თანაავტორების მიერ (69) აღწერილია პრემპლამფსის გენეტიკური ვარიანტები, რომლებიც განპირობებულია ან დედის რეცესიული გენებით ან დედის და ნაყოფის რეცესიული გენების ურთიერთობით. უკანასკნელ წლებში გაირკვა, რომ პრეკლამფსის განვითარება შესაძლებელია დაკავშირებული იყოს რენინ-ანგიოტენზინის სისტემაში მონაწილე ფერმენტთა შესატყვისი გენების პოლიმორფიზმით (69, 164).

ბიოქიმიური ჰიპოთეზის თანახმად პრეკლამფსის გამომწვევი მიზეზი შესაძლებელია გახდეს დედის ორგანიზმში არსებული პროსტაციკლინი-ტრომბოქსანის რაოდენობრივი ბალანსის დარღვევა (100, 35). ვინაიდან პროსტანოიდების მოქმედების მექანიზმი ნატიფი სისტემებით არის დაბალანსებული, და რადგან მათი აქტივობა მიმართულია მიკროცირკულაციის რეგულაციაზე და ჰემოსტაზის სისტემაში არსებულ დინამიკურ წონასწორობაზე გამოთქმული მოსაზრება, რომ პროსტაციკლინის და პროსტაგლანდინი E-ს ჰიპო-, ან ტრომბოქსანის და პროსტაგლანდინი F2a-ჰიპერპროდუქცია შესაძლებელია საფუძველად ედოს პრეკაპილარების და არტერიოლების ვაზოკონსტრიქციას პათოლოგიურ ჰიპერკოაგულაციას, რაც თავის მხრივ პლაცენტის მომარაგებას, ნაყოფის ჰიპოქსიას და ნაყოფის განვითარების შეფერხებას იწვევს. აღსანიშნავია, რომ პროსტაციკლინი-ტრომბოქსინების სინთეზის ინტენსივობა დამოკიდებულია ქსოვილში არსებული თავისუფალი რადიკალების შემცველობაზე, რომელთა მატებაც პლანცეტაში ჰიპოქსიის და ოქსიდაციური სტრესის შედეგად

მიმდინარეობს (101). პროსტანოიდების დისბალანსი ძლიერ დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების დაჟანგულ ფორმების ბიოსინთეზს განაპირობებს, რის გამოც ზიანდებიან ენდოთელური უჯრედები პრეეკლამფსიის დროს.

მკვლევართა უმეტესობა ანომალური პლაცენტაციის იმუნური სისტემის დისფუნქციას ასახელებს (52, 76, 152). გამოვლენილია რომ ნაყოფი პრეეკლამფსიით შეპყრობილ დედის მიმართ გენეტიკურად უფრო შეთავსებადია, ვიდრე ნაყოფი ფიზიოლოგიურად მიმდინარე ორსულობის პირობებში. (46). ამ თითქოსდა პარადოქსულ ვითარებას ემატება ეპიდემიოლოგიური გამოკვლევები, რომელთა საშუალებებითაც დასტურდება, რომ პრეეკლამფსიის განვითარების ალბათობა დაბალია იმ ქალებში, რომლებსაც ჩაუტარდათ ჰეტეროლოგიური სისხლის გადასხმა, და მაღალია იმ პაციენტებში, რომლებიც კონტრაცეპტიულ საშუალებებს ხმარობენ (152). ეს მონაცემები მეტყველებენ იმაზე, რომ პატერნული ანტიგენები იწვევენ ქალის ორგანიზმში ისეთი იმუნური პასუხის განვითარებას, რომელიც შემდგომში მათ პრეეკლამფსიისგან იცავს. და ბოლოს, მიღებულია მონაცემები იმის შესახებ, რომ ტროფობლასტის უჯრედებს და თირკმელებს აქვთ ისეთი საერთო ანტიგენები, რომლებიც პროტეინურასთან შეუდლებულ ჰიპერტონიას იწვევენ, და შესაბამისად განაპირობებენ პლაცენტის მიერ ალოგრაფტის (ნაყოფის) განდევნას (46).

Dekker-ის და van Geijn-ის (73) მონაცემებით პრეეკლამფსიის პათოგენეზი შესაძლებელია 4 სხვადასხვა ფაქტორით იყოს განპირობებული. • პლაცენტის იშემიით, • იმუნურ-ადაპტაციური

სისტემის დარღვევით, რომელიც განპირობებულია სპირალური არტერიების ან დეციადუალური ტოქსინების პროდუქციით. • ძლიერ დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების სინთეზით და დეტოქსიკაციურ სისტემებში არსებული დინამიკური წონასწორობის დარღვევით, • დაავადების მიმართ გენეტიკური მიდრეკილებით. ავტორთა აზრით ძლიერ დაბალი ლიპოპროტეინების სინთეზის და დეტოქსიკაციური აქტივობის ბალანსის დარღვევა იწვევს თავისუფალ რადიკალებს და სკავენჯერებს (თავისუფალი რადიკალების გაუვნებელყოფილი ნაერთები) შორის შეფარდების ცვლილებას, რომლის კორექციაც დიდ პერსპექტივას სახავს პრეეკლამფსიის ფარმაკოლოგიურ ინტერვენციაში.

Mabie და სხვ. (106, 107) მონაცემებით პრეეკლამფსიის ეტიოლოგიური ფაქტორებიდან მნიშვნელოვანს წარმოადგენს • ენდოთელური უჯრედების დაზიანება, • ნაყოფის, როგორც ალოგრაფტის განდევნის ფენომენი, • პლაცენტის არაადექვატური პერფუზია, • სისხლძარღვთა რეაქტიულობის ცვლილებები, • პროსტაციკლინ-ტრომბოქსანის დარღვეული ბალანსი, • თირკმელის ჯორჯლოვანი ფილტრაციის დაქვეთება წყლის და ნატრიუმის დაყოვნებით, • არასწორი კვება და • გენეტიკური ფაქტორები.

ზემოთმოყვანილი მონაცემებიდან ჩანს, რომ დღესდღეისობით ერთიანი აზრი პრეეკლამფსიის ფაქტორების შესახებ არ არსებობს. ცხადია, რომ რა პათოგენეზური საფუძვლებიც არ უნდა ედოს ამ გართულებას, დედის ორგანიზმში მიმდინარე იმუნოლოგიური დარღვევები ამ პათოლოგიის განუყოფელ და წამყვან ნაწილს წარმოადგენს (19, 8, 5, 27, 30, 9, 11, 13, 159, 61, 152). ვინაიდან ნაყოფი

დედის ორგანიზმისთვის ალოტრანსპლანტანტს წარმოადგენს, უნდა ვიფიქროთ, რომ ფიზიოლოგიურად მიმდინარე ორსულობის დროს დედის უჯრედული იმუნიტეტი სუპრესირებულია. აღნიშნული მდგომარეობა გამომდინარეობს ორსულობის დროს ზოგიერთი იმუნოკომპეტენტური უჯრედების ფუნქციური აქტივობის შემცირების შედეგად (89). დადგენილია, რომ საშვილოსნოში და პლანცეტაში მიგრირებულ ფაგოციტური ლეიკოციტები, რომლებიც ორსულობის მე-3 ტრიმესტრში ამ ქსოვილთა მთელი სტრომული უჯრედების 10-25% შეადგენენ, დათრგუნულ მდგომარეობაში იმყოფებიან დეციადუალური ქორიონული და ამნიონური უჯრედების მიერ პროსტაგლანდინი E2-ის და სხვა იმუნოსუპრესიული ციტოკინების ძლიერი სეკრეციის გამო. დათრგუნულია ამ დროს პოლიმორფული ბირთვიანი გრანულოციტების ფუნქციაც (23, 39, 171).

პრეეკლამფსიის დროს იცვლება აგრეთვე გამოყოფილი ციტოკინების სპექტრიც. შესაბამისი, არაპრიორიტეტული ციტოკინების გამოყოფა I ტრიმესტრში იწყება, რომელსაც პათოფიზიოლოგიური რეაქციების მთელი კასკადი მოჰყვება და ორსულობის მე-20 კვირისთვის დაავადების სიმპტომებს გვაძლევს (124). Schiff და თანაავტორების (135) მიერ ნანახია, რომ უჯრედული იმუნიტეტის ერთ-ერთი ძირითადი ციტოკინის, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის – TNF α -ს სტატისტიკურად სარწმუნო მატება ხდება სისხლის პლაზმაში პრეეკლამფსიების დროს. Hammai-ს და სხვების (86) მიერ ჩატარებული გამოკვლევების შედეგად დადგინდა, რომ ორსული ქალების სისხლის პლაზმაში, რომლებსაც 28 კვირისთვის განუვითარდათ პრეეკლამფსია, უკვე I ტრემესტრში მომატებული ჰქონდათ უჯრედული იმუნიტეტის

ორი ძირითადი ციტოკინი – ინტერლეიკინი 2(IL-2) და TNF α . მიღებული მონაცემები მეტყველებენ იმაზე, რომ ფეტო-პლაცენტარულ სისტემაში მიმდინარე იმუნური დარღვევები იწყება პრეეკლამფსიის კლინიკურ მანიფესტაციებამდე გაცილებით უფრო ადრე და მდგომარეობს იმუნიტეტის უჯრედული რგოლის, Th1-ჰელპერული პასუხის გააქტივებაში.

მეორეს მხრივ პრეეკლამფსიის დროს იცვლება აგრეთვე ჰუმორული იმუნიტეტის ციტოკინებიც – IL-4 და IL-10. Omu და თანაავტორების (122) მიერ გამოკვლეულ 25 პრეეკლამფსიით გართულებულ ორსულთა ქალების სისხლის პლაზმაში ნანახი იყო ინტერლეიკინი-4-ის მომატებული კონცენტრაცია საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. მართალია, IL-4 ზრდის მაკროფაგებზე ჰისტოქეთავსებადობის II კომპლექსის ექსპოზიციას, რითიც აძლიერებს იმუნური შეცნობის და იმუნოსუპრესიის პროცესს, მაგრამ ამ ციტოკინის დიდი რაოდენობით პროდუქცია იმუნური სისტემის დისრეგულაციას განაპირობებს. მეორე იმუნოსუპრესორული ციტოკინის IL-10-ის რაოდენობა ნორმალური ფიზიოლოგიური ორსულობის პროცესში არ იცვლება (147), ხოლო მისი ცვლილებები პრეეკლამფსიის დროს დაუდგენელია.

Conrad-ის და Benyo-ს (68) მონაცემებით ტროფობლასტის უჯრედები და პლანცენტაში მიგრირებული მაკროფაგები ნორმალურად ფიზიოლოგიურად მიმდინარე ორსულობის დროს გამოყოფენ მცირე რაოდენობით უჯრედული იმუნიტეტის (ანთებით) ციტოკინებს – TNF α , IL-1 და IL-2-ს. ტროფობლასტის ინვაზია სპირალურ არტერიებში იწვევს პლაცენტაში მიმდინარე იმემიურ/ჰიპოქსიური პროცესების

ინდუქციას, რის გამოც პლაცენტის უჯრედების მიერ ანთებითი მედიატორების გამოყოფა ძლიერ იზრდება. ავტორების ჰიპოთეზით ანთებითი (უჯრედული იმუნიტეტის) ციტოკინები განაპირობებენ ენდოთელური უჯრედების დაზიანებას და პრეეკლამფსიისვის დამახასიათებელი პათოფიზიოლოგიური პროცესების ჩამოყალიბებას.

უჯრედული იმუნიტეტის ცვლილებებზე პრეეკლამფსიის დროს მეტყველებენ აგრეთვე მონაცემები იმუნოკომპეტენტური უჯრედების რაოდენობრივ ანალიზზე სისხლის პლაზმაში. უცვლელია აღინიშნოს, რომ ვინაიდან მონოკლონური ანტისხეულები ლიმფოციტა დასახასიათებლად ხშირად არასპეციფიკური არიან და სხვადასხვა ტიპის CD-კლასტერებზე მოქმედებენ ერთდროულად, მონაცემები ლიმფოციტა სუბპოპულაციურ განაწილებაზე ხშირად ურთიერთსაწინააღმდეგო ხასიათს ატარებენ და ციტოკინების კონცენტრაციული ცვლილებებისგან განსხვავებით სრულად არ ასახავენ ორსულობის დროს ამა თუ იმ პათოლოგიურ პროცესში იმუნური სისტემის მონაწილეობას.

ლიმფოციტა საერთო რაოდენობა ორსული ქალების სისხლში პრეეკლამფსიის დროს ზოგიერთი ავტორების მონაცემებით კლებულობს (31, 19, 38, 49, 148) მეორე მხრივ, Матвеева და სხვ. (27), Грязнова და სხვ. (16), და სხვ. (102) მიერ მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე ლიმფოციტა საერთო რაოდენობა პრეეკლამფსიის დროს არ იცვლება.

განსხვავებულია აგრეთვე მონაცემები ლიმფოციტა სუბპოპულაციური შემადგენლობის ცვლილებებზე. ასე მაგალითად, Жученко და თანავტორების (19), Булиенко–ს (7) Писарева–ს (31),

Bailey–ს და თანაავტორების (49) მიხედვით პრეეკლამფსიის დროს მცირდება სისხლში T-ლიმფოციტების რაოდენობა, მაშინ როდესაც Матвеева და სხვ. (27), Alanen-ის და Lassila- (42) მონაცემებით ამ ლიმფოციტთა პოპულაცია არ იცვლება, ხოლო Грязнова (Грязнова и др., 1986) მიხედვით, პრეეკლამფსიის სიმძიმესთან ერთად მათი რაოდენობა მატულობს.

ლიტერატურული მონაცემები T-ჰელპერების რაოდენობის შესახებ აგრეთვე არაერთმნიშვნელოვანია. თუ Sridama და სხვ. (148, 149), Bailey და სხვ. (49), Lelle R.J. და სხვ. (102) მონაცემებით ადგილი აქვს პრეეკლამფსიის დროს დაავადების სიმძიმის მიხედვით T-ჰელპერების პროგრესულ კლებას, Bolis და სხვ. (59), Sargent-ის მიხედვით პათოლოგიის ფორმირება მიმდინარეობს T-ჰელპერების მატების და T-სუპრესორების კლების ფონზე.

უკანასკნელ წლებში ლიმფოციტთა საერთო რაოდენობის დათვლა, ისევე როგორც მათი სუბპოპულაციური სურათის იდენტიფიკაცია გაადვილებულია სპეციფიკური მალოკლონური ანტისხეულების მიღების და სრულყოფილი აღრიცხვის (ნაკად-ციტოფლოუორიმეტრია) მეთოდების შემუშავების გამო. ვინაიდან დღეისათვის გაშიფრულია ლიმფოციტთა ზედაპირული კლასტერების უმრავლესობა, გარკვეულია მათი აგებულება და ფუნქცია, დახასიათებულია ჰელპერების საერთო და სპეციფიკური CD-რეცეპტორები, ორგანიზმის იმუნური სტატუსის დადგენა უფრო სრულყოფილი გახდა. მიუხედავად ამისა, მონაცემები ლიმფოციტთა საერთო სპექტრში Th1-ჰელპერების და Th2-ჰელპერების წილის ცვლილებებზე პრეეკლამფსიის დროს არ არსებობს, რაც ბუნებრივია აძნელებს დაავადების პათოგენეზურ მკურნალობას.

უჯრედული იმუნიტეტის გააქტივებაზე მეტყველებს აგრეთვე ფაგოციტური უნარის მქონე უჯრედების აქტივაცია და ანთებითი მედიატორების ძლიერი სეკრეცია პრეეკლამფსიის დროს. Scot და სხვ. (138), Allan და სხვ. (43), Грязнова და სხვ. (16), Taylor-ის (152) მონაცემებით პრეეკლამფსიების დროს მატულობს ნატურალური კილერების რაოდენობა და აქტივობა. პრეეკლამფსიის დროს აღირიცხება აგრეთვე ნეიტროფილური ლეიკოციტების ფუნქციური აქტივობის ზრდა (38, 131, 125). შედეგად ამ უჯრედების ადჰეზიური პოტენციალი მატულობს, ისინი სწრაფად იწყებენ ენდოთელურ უჯრედებზე აგრეგაციას და იწვევენ მათ ინტენსიურ დაზიანებას (64-66). ნეიტროფილების და ციტოტოქსიკური ლიმფოციტების აგრესია ენდოთელური უჯრედების მიმართ პრეეკლამფსიის ერთ-ერთ მთავარ პათოფიზიოლოგიურ რგოლს წარმოადგენს. ამ უჯრედების მიგრაცია და აქტივაცია ანთებითი ციტოკინების საშუალებით მიმდინარეობს, რომელთა შორისაც წამყვანი მნიშვნელობა კომპლემენტის სისტემას და ინტერლეიკინი-6-ს აქვთ.

IL-6 ძირითად ანთებით მედიატორებს მიეკუთვნება, რომლის რაოდენობაც სისხლის პლაზმაში მატულობს ინფექციური თუ აუტოიმუნური ეტიოლოგიის დაავადების დროს. პრეეკლამფსიის დინამიკაში, აგრეთვე ნაადრევი მშობიარობის მქონე რისკ-ჯგუფის ქალებში ამ ციტოკინის კონცენტრაცია პლაზმაში იზრდება და მაქსიმალურ რაოდენობას აღწევს მშობიარობის წინა პერიოდში, ხოლო თვით მშობიარობის პროცესში მისი დონე სისხლში არ იცვლება (95). სამაგიეროდ პრეეკლამფსიების დროს IL-6-ის რაოდენობა ამნიონურ სითხეში ქვეითდება, მაგრამ საგრძნობლად იზრდება მისი

კონცენტრაცია ექსტრაამნიონური ინფექციების შემთხვევებში (62, 83, 82). ვინაიდან IL-6-ის რაოდენობა მჭიდრო კორელაციაში აღნიშნულ დარღვევების ინტენსიობასთან, მრავალი მკვლევარის აზრით ამნიონური ციტოკინის მატება შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას ინტრაუტერული ინფექციის და ნაადრევი მშობიარობის დასახასიათებლად, ხოლო მისი კლება მე-3 ტიმესტრში – პრეეკლამფსიის და ნაყოფის სუსტი განვითარების მაჩვენებლად (83).

განსაკუთრებულ პროგნოსტიკულ მნიშვნელობას იძენს IL-6-ის განსაზღვრა ცერვიკალურ-ვაგინალურ ლორწოში, სადაც მისი კონცენტრაცია 10-ჯერ უფრო მაღალია ვიდრე სისხლის პლაზმაში. Steibom და სხვ. მონაცემებით ორსულთა თერაპია ტოკოლიზური პრეპარატებით ნაადრევი მშობიარობის აღსაკვეთად იწვევს ცერვიკალურ-ვაგინალური IL-6-ის რემისიას. საინტერესოა აღინიშნოს, რომ ავტორთა მონაცემებით ორსულთა იმ ჯგუფში, რომლებიც ტოკოლიზური პრეპარატების მიმართ რეზისტენტულნი იყვნენ, ციტოკინის დაქვეითებას ცერვიკალურ ლორწოში ადგილი არ ჰქონია.

ვინაიდან IL-6-ის კონცენტრაცია სისხლის პლაზმაში პრეეკლამფსიის დროს კორელაციაში იმყოფება დაავადების სიმძიმესთან (85), შესაძლებელია ვივარაუდოთ ანთებითი პროცესების მნიშვნელოვანი ფუნქცია ორსულთა ამ გართულების პათოფიზიოლოგიაში. არსებული ექსპერიმენტული მონაცემები საშუალებას გვაძლევენ დავასკვნათ, რომ ძირითადი ანთებითი ციტიკონი - IL-6 მონაწილეობას იღებს ფეტო-პლანცენტარულ სისტემაში არსებული ინფექციური თუ აუტოიმუნური პროცესების წარმართვაში,

რითიც გავლენას ახდენს ნაყოფის მდგომარეობაზე, მშობიარობის პროცესზე, პრეეკლამფსიის ფორმირებაზე.

არანაკლები მნიშვნელობა ენიჭება პრეეკლამფსიის პათოგენეზში ჰუმორული იმუნიტეტის კომპონენტებს, რომელთა ცვლილებაც ასევე განსაზღვრავს იმუნური სისტემის სტატუსს, მისი პასუხის მიმართულებას.

B-უჯრედების რაოდენობა პრეეკლამფსიით გართულებულ ორსულ ქალებში არ იცვლება (31, 15, 16, 49). ამავე დროს მრავალი მკვლევარი აღნიშნავს IgG-ს საერთო რაოდენობის კლებას, რომელიც დაავადების სიმძიმესთან დაკავშირებით იცვლება (32, 33, 64, 65, 66, 15, 16). IgG-ს რაოდენობა იზრდება მხოლოდ დიაბეტით დამძიმებული პრეეკლამფსიანი პაციენტების შარდში, ხოლო IgM-ი და IgA სისხლის პლაზმაში (Rosic et al., 1991). რაც ჩვენი აზრით უფრო დიაბეტით ინდუცირებული IgA-დამოკიდებული პრეეკლამფსიით უნდა იყოს განპირობებული, ვიდრე თვით პრეეკლამფსიით.

მიუხედავად იმუნოგლობულინების ფრაქციების საერთო რაოდენობის კლებისა პრეეკლამფსიის დროს, ცალსახად იმის მტკიცება, რომ დაავადების დროს ადგილი აქვს იმუნიტეტის ჰუმორული რგოლის დაქვეითებას არ შეიძლება, ვინაიდან ამ დროს შესაძლებელია მიმდინარეობდეს სპეციფიკური ანტისხეულების ინტენსიური სინთეზი. მაგალითად Yamamoto-ს და სხვ. (169) მონაცემებით პრეეკლამფსიის დროს ორსულთა სისხლში მატულობს აუტოიმუნური პროცესებისთვის დამახასიათებელი ანტი-დნმ-ანტისხეულები (IgG და IgM). ვინაიდან აუტოანტისხეულების რაოდენობა კორელაციაშია დაავადების სიმძიმესთან, ავტორები

აკეთებენ დასკვნას, რომ პრეეკლამფსიის ინდუქციაში აუტოიმუნურ პროცესებს უკავიათ მნიშვნელოვანი როლი.

Allen-ის და თანაავტორების (43) მიერ 100 პაციენტზე ჩატარებული გამოკვლევებით დადგინდა, რომ ორსული ქალების სისხლში პრეეკლამფსიის დროს მატულობს აუტოანტისხეულების მეორე ტიპიც – ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულები, კერძოდ ანტიფოსფატიდილსერინული ანტისხეულები (LgG და IgM). ავტორთა ვარაუდით ანტიფოსფოლიპიდურ ანტისხეულებს შესაძლებელია პათოგენეზური მნიშვნელობა ჰქონდეთ პრეეკლამფსიების დროს. Alsyliman-ის და სხვ. (44) აზრით ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომი ღვიძლის დაქვეითებით უნდა იყოს განპირობებული, რომელიც ორსულობის მე-20 კვირისთვის იჩენს თავს და HELLP-სინდრომთან არის დაკავშირებული.

Shaarawy და სხვ. (139) მიერ ჩატარებული იყო იმუნოლოგიური ანალიზი 26 საშუალო სიმძიმის პრეეკლამფსიით გართულებულ პაციენტზე, 26 მძიმე პრეეკლამფსიის მქონე პაციენტზე და 20 ეკლამფსიით გართულებულ პაციენტზე. ლაბორატორიული გამოკვლევების შედეგად აღმოჩნდა, რომ დაავადების გართულებასთან ერთად სისხლში მატულობს ანტინეიტროფილური ციტოპლაზმური აუტოანტისხეულების რაოდენობა. მკვლევარის მიერ გამოთქმულია მოსაზრება, რომ ანტინეიტროფილური ანტისხეულები პრეეკლამფსიის დროს ფორმირებული გლომერულონეფრიტის პათოგენეზში იღებენ მონაწილეობას და ამ პროცესს აუტოიმუნური პათოგენეზური საფუძველები გააჩნია.

უჯრედული იმუნიტეტის ერთ-ერთ წამყვან რგოლს კომპლემენტის სისტემა მიეკუთვნება, რომლის ცილოვანი პროდუქტებიც ფაგოციტური მაკროფაგების ძირითად აქტივატორებს წარმოადგენენ. Haeger et al., 1996 მონაცემებით პრეეკლამფსიის დროს მაკროფაგების აქტივაცია და ამ უჯრედების მიერ IL-1, IL-6 და TNF α -ს გამოყოფა განპირობებულია ტერმინალური კომპლემენტის ორი პროდუქტის C5a და C5b-9 გაძლიერებული სეკრეციით ღვიძლის უჯრედების მიერ და მჭიდროდ არის დაკავშირებული HELLP-სინდრომის ფორმირებასთან ავტორთა დაკვირვებით კომპლემენტის რაოდენობა მატულობს მშობიარობის პროცესში და მშობიარობის შემდგომი პერიოდის 1 დღეს და მათი აზრით ეს სისტემა მონაწილეობას იღებს პრეეკლამფსიის პათოფიზიოლოგიაში.

ამრიგად ფიზიოლოგიურად მიმდინარე ორსულობის დროს და ლოგინობის ხანაში ადგილი აქვს უჯრედული და ჰუმორული იმუნიტეტის მაჩვენებლების ცვლილებებს, რაც განაპირობებს ნაყოფის, როგორც ალოგრაფტის შენარჩუნებას, მის ნორმალურ განვითარებას და მშობიარობის პროცესს გართულებების გარეშე. თანამედროვე ლიტერატურის ანალიზის საფუძველზე დავასკვნით, რომ ფიზიოლოგიურად მიმდინარე ორსულობა Th2-პელპერული იმუნიტეტით კონტროლირდება, რომლის დროსაც Th1-პელპერული გზა სუპრესირებულ, დათრგუნულ მდგომარეობაში იმყოფება.

პრეეკლამფსიის ძირითადი პათოგენეზური პროცესების მსვლელობა განპირობებულია დაავადების გამომწვევი მთავარი მიზეზით – პლაცენტის მიერ ნორმალური განვლადობის დაკარგვით, იმუნოლოგიური აგრესიით და სისხლძარღვოვან-ტრომბოციტული

ფუნქციის დარღვევით. პრეკლამფსიის ყველაზე მძიმე გართულებებს, რომლებიც ამ დაავადების ლეტალობას განსაზღვრავენ წარმოადგენენ:

- ეკლამფსია • ჰიპერტრონული ენცელოფატია, ბადურის ჩამოცლა და სისხლის ჩაქცევები თავის ტვინში; • HELLP-სინდრომი, • მწვავე თირკმლის უკმარისობა • პლაცენტის ნაადრევი აცლა; • დვს-სინდრომი და ჰემორაგიული შოკი (35, 17);

პლაცენტის ანომალური ფუნქციონირება ორსულობის 10-20 კვირის ვადაზე მჟღავნდება, თუმცა ზოგიერთ სიმპტომთა მახასიათებელი პათოლოგიური პროცესის ეტაპზეც შესაძლებელია გამოვლინდეს (Fox, 1988). ნორმალური ორსულობის დროს პლაცენტის მკვებავი სპირალური არტერიები ტრანსფორმირდებიან წვრილბიჯიანი კუნთოვანი სისხლძარღვებიდან გაფართოებულ ტომრისმაგვარი ფორმის ატონიურ სისხლძარღვებად, რომლებიც მიუხედავად დაბალი წნევისა და სისხლის ნაკადის დაბალი სიჩქარისა მშობიარობის პროცესში დიდი რაოდენობით სისხლს ატარებენ (46-48) აღნიშნული ტრანსფორმაცია იწყება ტროფობლასტის ინვაზიით სპირალურ არტერიებში, შედეგად სისხლძარღვების ენდოთელური და კუნთოვანი უჯრედების დესტრუქცია. ქალებს, რომლებსაც ემართებათ პრეკლამფსია ტროფობლასტის ინვაზია სპირალურ არტერიებში შედარებით სუსტად აქვთ გამოხატული. ვინაიდან, ამ შემთხვევაში ინვაზია ფერხდება ძირითადად სისხლძარღვების მიომეტრულ სეგმენტებში, ისინი სუსტად ტრანფორმირდებიან და ამიტომ მგრძნობიარენი რჩებიან ვაზოაქტიური სტიმულის მიმართ. ასეთი არასრული ინვაზიის საბოლოო შედეგს წარმოადგენს პლაცენტის იშემია, მისი მორფოლოგიური და ფუნქციური ცვლილებები, და

უტეროპლაცენტარული სისხლის ნაკადის დაქვეითება (127, 128, 159, 112, 152, 17, 73).

თუ რატომ ხდება ტროფობლასტის ანომალური ინვაზია სპირალურ არტერიებში, მიუხედავად მრავალი ჰიპოთეზისა (იხ. ზემოთ), დღეისთვის დაუდგენელია. ანომალური პლაცენტის ბიოპტატების იმუნოპისტოქიმიური გამოკვლევების შედეგად დადგინდა, რომ ციტოტროფობლასტური უჯრედები არ შეიცავენ ადჰეზიურ ცილებს, რომელთა საშუალებითაც ვასკულარული ინვაზია მიმდინარეობს (173). როგორც ზემოთ იყო ნაჩვენები, გაურკვეველია აგრეთვე ის, თუ რატომ იწვევს პლაცენტის იშემია ვაზოაქტიური სუბსტანციების გამოთავისუფლებას, ნივთიერებებისა, რომლებიც გვიანი გესტოზის მულტისისტემურ მანიფესტაციებს წარმოქმნიან (35, 112, 73, 152).

დღეისათვის დაგროვილი ექსპერიმენტული მასალა საშუალებას გვაძლევს დავასკვნათ, რომ პრეეკლამფსია ენდოთელური უჯრედების გენერალიზებული დისფუნქციით ხასიათდება და დაავადების მრავალი სიმპტომი თუ კომპონენტი ვაზოსპაზმის, დაქვეითებული ინტრავასკულარული კოაგულაციის და ორგანოთა შემცირებული პერფუზიის სახით პირდაპირ ენდოთელიოზიდან გამომდინარეობს (127, 128, 46-48). და სხვ. (127).

ყურადღებას იქცევს აგრეთვე ის, რომ სიხლძარღვებში ამ დროს პროსტაციკლინის პროდუქცია მცირდება, ხოლო ტრომბოქსინის წარმოქმნა მატულობს (79, 73, 35, 17), რაც ეთანხმება იმ მოსაზრებას, რომ ენდოთელური დაზიანებით გამოწვეული ტრომბოციტების აგრეგაციული პოტენციალის გაზრდა განსაზღვრავს გართულების

გარკვეულ პათოგენეზურ პროცესს. პროსტანოიდების გარდა ენდოთელური უჯრედები გამოყოფენ ისეთ ვაზოაქტიურ ჰეპტიდურ ჰორმონებს. როგორებიც არიან ენდოთელინი, ენდოთელიუმის რელაქსაციური ფაქტორი და სხვ. (94, 128, 142, 143, 79, 71).

პრეეკლამფსიის დროს ერთ-ერთ წამყვან სიმპტომს ჰიპერტენზია წარმოადგენს. დადგენილია, რომ პრეეკლამფსიის დროს დარღვეულია ნორმალურ ცირკადულ რითმზე არტერიული წნევის პასუხი, აწეულია მგრძობიარობა ვაზოკონსტრუქციული ნაერთების – ნორადრენალინის, ადრენალინის, ანგიოტენზინი II-ის მიმართ (41) თუ ნორმალური ფიზიოლოგიურად მიმდინარე ორსულობის დროს სისხლის პლაზმაში რენინის კონცენტრაცია მომატებულია, პრეეკლამფსიის შედეგად რენინის და შესაბამისად ალდოსტერონის კონცენტრაცია ქვეითდება და საკონტროლო მაჩვენებლებს უახლოვდება (48) აღნიშნული დაკვირვებები მეტყველებენ იმაზე, რომ პრეეკლამფსიის დროს არსებული ჰიპერტენზია არ არის რენინ-ანგიოტენზინის სისტემაში მომხდარი დარღვევების შედეგი (127, 128).

არტერიული სპაზმი, რენინისა და ალდოსტერონის დაბალი კონცენტრაცია განაპირობებს სისხლძარღვების კედლების განვლადობის გაზრდას. ონკოზური წონასწორობის დარღვევის შედეგად წყალი ქსოვილით- და უჯრედშორის სივრცეში გადადის, რაც კლინიკურად ქსოვილთა ჰიდროფილურობაში და შეშუპებაში გამოიხატება (63, 60, 35). ამიტომ პროგრესირებადი პრეეკლამფსიის დროს ცირკულირებული სისხლის და პლაზმის შემცირებას აქვს ადგილი, რისი მოცულობაც ხშირად იმდენად მცირეა, რომ ვერ უზრუნველყოფს ფეტო-პლაცენტარული სისტემის ნორმალურ

ფუნქციონირებას. ჰიპოვოლეშია და მოცირკულირე სისხლის საერთო მოცულობის შემცირება პრეეკლამფსიების ერთ-ერთი პათოფიზიოლოგიური ნიშანია, რომელმაც შესაძლებელია დაავადების კლინიკურ გამოვლინებებს გაუსწროს წინ. განსაკუთრებით გამოხატულია ჰიპოვოლეშია ნაყოფის განვითარების შეფერხების შემთხვევაში.

დაავადების განვითარებასთან ერთად იზრდება სისხლის სიბლანტე, ჰემატოკრიტი, პროგრესულად მატულობს ტრომბოციტების რაოდენობა, მცირდება ვენების ელასტიკურობა, ირღვევა ნორმალური ჰემოდინამიკა. ძირითად მექანიზმებს, რომლებიც ჰემოსტაზის სისტემის აქტივაციას განსაზღვრავენ არიან: • სისხლძარღვების ენდოთელური დაზიანება, • თრომბოციტების ინტრავასკულარული აქტივაცია, • სისხლის შედედების სისტემის გაძლიერება (133, 35, 17).

პრეეკლამფსიის დროს, (80, 81) მონაცემების მიხედვით საშუალება გვეძლევა გამოითქვას ჰიპოთეზა, რომ თირკმელებში მიმდინარე ენდოთელური დაზიანებები რთავენ კოაგულაციურ, ვაზოკონსტრუქციულ, ინტრავასკულარული სითხის გადამანაწილებელი სისტემების დისფუნქციას კასკადს, რომლის შედეგსაც პრეეკლამფსიის კლინიკური მანიფესტაციები წარმოადგენენ.

პრეეკლამფსიის დროს თირკმელის ფუნქციურ და მორფოლოგიურ ცვლილებებს აქვს ადგილი. თირკმელის ჰემოდინამიკის შემცირებასთან ერთად იზრდება ცილის ექსკრეციის ხარისხი, რომელიც უპირველესად ყოვლისა ჯორჯლის დაზიანებაზე მეტყველებს, და განასხვავებს პრეეკლამფსიას სხვა გლომერული ცვლილებებისგან (81). პრეეკლამფსიების დროს ჯორჯლები დიფუზურად წაგრძელებული და

სისხლნაკლულნი ხდებიან, არ პროლიფერირებენ და ინტრაკაპილარულ უჯრედებად ჰიპერტროფირდებიან. ულტარასტრუქტურული ანალიზის საშუალებით დადგინდა, რომ ამ დროს, როგორც ენდოთელურ, ისე მეზანგიალურ უჯრედებში ადგილი აქვს ციტოპლაზმური ორგანოიდების ჰიპერტროფიას, ძირითადად ლიზოსომების და ელექტრონულად მკვრივი ნაწილაკების დაგროვების ხარჯზე. მთლიანად თირკმელის მორფოლოგიური სურათი მეზანგიალური ტიპის გლომერულონეფრიტის მსგავსია, რადგან იდენტური რეაქტიული ცვლილებები აღინიშნება მეზანგიო-კაპილარული გლომერულონეფრიტების დროსაც (81, 115).

ჰიპერტენზია, პროტეინურია და ნეფროტული სინდრომი კორელაციაში იმყოფება გლომერულური სისტემის მორფოლოგიური დაზიანების ხარისხთან – (144, 81). გამოთქმულია მოსაზრება, რომ ორსულობის პროცესში ჩამოყალიბებული ნეფროტული სინდრომი წარმოადგენს რეპროდუქციულ იმუნოლოგიაში მომხდარი ცვლილებების შედეგს და მიეკუთვნება III ტიპის ალერგიული რეაქციების მსგავს ფენომენს (170).

მონოკლონური ანტისხეულების საშუალებით დადგინდა, რომ პრეეკლამფსიის დროს თირკმელების მიერ ენდოთელინი I-ის ბიოსინთეზი მცირდება, რაც თირკმელის ფუნქციური აქტივობის დაქვეითებაზე მეტყველებს (117). ამიტომ უნდა აღინიშნოს, რომ მომატებული ენდოთელინის წყარო სისხლში პრეეკლამფსიის დროს დაუდგენელია, რადგან არც დეციდუალური, არც პლაცენტური უჯრედები ამ ჰორმონს დიდი რაოდენობით არ გამოჰყოფენ (132).

ამრიგად თირკმელის ჯორჯოლოვანი აპარატი პირველად ტრანსფორმირდება პლაცენტური იმუნოტოქსინების და აუტოანტისხეულების ზემოქმედების შედეგად, რის გამოც ის კარგავს ნორმალურ ფიზიოლოგიურ ფუნქციას, მცირდება თირკმელის ჰორმონალური თვისებები, ინიცირდება თრომბოზარმოქმნის რეაქციები ინტრავასკულარული კოაგულაციით, რაც ნეფრონში მიმდინარე დისტროფიულ და ნერკოზულ ცვლილებებს განაპირობებს. ჯორჯოვანი აპარატის და არხების ანთების მსგავსი იმუნური დაზიანება ამცირებს ფილტრაციის პროცესს (ოლიგოურია), იზრდება ცილის გამტარებლობა ფილტრაციული სისტემის მიერ (პროტეინურია), ირღვევა რეაბსორბციის და სეკრეციის პროცესები. თანდათანობით თირკმელი კარგავს შარდგამომყოფ, ჰორმონალურ და რეგულაციურ ფუნქციებსაც.

თუ პრეეკლამფსიის საწყისი სტადიებისთვის დამახასიათებელია დიურეზის დაქვეითება, ნიქტურია, შარდის ხვედრითი წონის ზრდა, ჰიპერურიკემია, დაავადების ბოლო სტადიებზე ვითარდება ნეფროტული სინდრომი - პროტეინურია, ჰიპოალბუმინემია, ჰიპერქოლესტერინემია, შემუშებები (35, 17). განსაკუთრებულ მნიშვნელობას იძენს ამ დროს ღვიძლის მიერ დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების სინთეზი, რადგან მათი ოქსიგენაცია პლაცენტის მიერ გამომუშავებული ლიპოპეროქსიდებით აღრმავებს თირკმელის ენდოთელური უჯრედების დაზიანებას და იწვევს გენერალიზებულ ენდოთელიოზს (101).

ღრმა მიკროცირკულაციური დარღვევების და ქრონიკული ქსოვილოვანი ჰიპოქსიის შედეგად იცვლება ღვიძლში მიმდინარე

მეტაბოლური პროცესებიც. უპირველეს ყოვლისა მცირდება გლიკოგენის სინთეზი, სუსტდებიან ჟანგვა-აღდგენითი რეაქციები, ირღვევა ღვიძლის დეტოქსიკაციური ფუნქცია.

პარენქიმაში ადგილი აქვს დისტროფიულ ცვლილებებს, ჰეპატოციტების ცხიმოვან გადაგვარებას, ჰიპერქოლესტერინემიას (142, 143, 145, 35, 17).

აღნიშნული დარღვევები ხშირად გამოიხატება ღვიძლის ფერმენტების ძლიერი სეკრეციით სისხლის პლაზმაში, რომელიც ჰემოლიზის მატებასთან და ტრომბოციტების რაოდენობის შემცირებასთან ერთად წარმოქმნიან ე.წ. HELLP-სინდრომს (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count)(166, 142, 143, 145). ავადმყოფები, რომლებსაც აღნიშნული სინდრომი უვითარდებათ ხშირად უჩივიან ტკივილს ეპიგასტრულ მიდამოში და მათი პერიფერიული სისხლის სურათი მიკროანგიოპათიური ანემიის მსგავსია. თრომბოციტების რაოდენობა ამ დროს სისხლში დაბალია, სამაგიეროდ სწრაფად (24-48 საათის განმავლობაში) მატულობს ტრანსამინაზების და ლაქტატდეჰიდროგენაზის რაოდენობა 100-103 ერთ/მლ და 500-1000 ერთ/მლ-ში შესაბამისად. სინდრომი ვითარდება მოკლე პერიოდში. ავადმყოფს ეწყება ძლიერი სისუსტე, ქოშინი, გულისცემა, ტკივილები წელის მიდამოებში, ხშირად მატულობს ტემპერატურა. სწრაფად ვითარდება სიყვითლე. ასეთ ავადმყოფებს სასწრაფოდ უტარდებათ ოპერაცია ორსულობის შესაწყვეტად (166, 142, 143, 145, 46).

HELLP-სინდრომის ზუსტ დეფინიციის გადამწყვეტი მნიშვნელობა ენიჭება მკურნალობის სტრატეგიაში. Audibert-ის და თანავტორების (45) რეტროსპექტული ეპიდემიოლოგიური გამოკვლევებით,

რომლებშიც აღრიცხული იყო 316 შემთხვევაზე, გაირკვა, რომ HELLP-სინდრომის მქონე ორსულ ქალებში ყველაზე ხშირია საკეისრო კვეთა, ინტრავასკულარული კოაგულოპათია და ტრანსფუზიის აუცილებლობა, ვიდრე ქალებში, რომლებსაც HELLP-სინდრომი ნაწილობრივად (ერთი, ორი, და არა სამივე მაჩვენებელი), ან საერთოდ არ აღმოაჩნდათ, მაგრამ მწვავე პრეეკლამფსიის ფაზაში იმყოფებოდნენ. აღნიშნული მონაცემები მეტყველებენ HELLP-სინდრომის ზუსტი დიაგნოსტიკის აუცილებლობაზე და ავადმყოფთა ამ კონტინგენტის სეპარაციულ მკურნალობაზე.

საერთოდ უნდა ითქვას, რომ HELLP-სინდრომის კლინიკური და ლაბორატორიული გამოვლინებების არასაკმარისი ცოდნა ხშირად ამ სიმტომოკომპლექსის არაადეკვატურ შეფასებას იწვევს. ვინაიდან პრეეკლამფსიის მძიმე ფორმების კლინიკური მიმდინარეობა მრავალფეროვნებით ხასიათდება, არ არის გამორიცხული ამ პათოლოგიის ქვეშ იმალებოდეს ჰეპატიტები, ორსულთა ცხიმოვანი ჰეპატოზი, მემკვიდრული ტრომბოციტოპენიული პურპურა, დაუდგენელი სეფსისი, და სხვა, რომლებსაც აგრეთვე შესაძლებელია სიმპტომთა აღნიშნული ტრიადა ახასიათებდეთ (84). გარდა ამისა ჰემოლიზი, ღვიძლის ფერმენტების ინტენსიური სეკრეცია სისხლში და ტრომბოციტოპენია შესაძლებელია განვითარდეს ნარკომანიის, ორსულთა ღვიძლის სპონტანური გასკდომის, სისტემური მგლურას და სხვა პათოლოგიების დროსაც (137). ამიტომ ამ სიმპტომთა მხოლოდ ზუსტი კლინიკურ-ფიზიოლოგიური ინტერპრეტაცია გვაძლევს საშუალებას შეფასდეს HELLP-სინდრომი, როგორც პრეეკლამფსიის ფორმა. თვით პრეეკლამფსია პოლიორგანული

უკმარისობის სინდრომს წარმოადგენს, რომელიც ორსულობის შედეგად ფორმირდება, და ამიტომ მის ფონზე HEELP-სინდრომის აღმოცენება დედისა და ნაყოფის უკიდურეს დეზადაპტაციაზე მეტყველებს (110).

პრეეკლამფსიის კონვულსიურ ფაზას ეკლამფსია წარმოადგენს, რომელიც თანამედროვე პოპულაციაში ორსულთა სიკვდილიანობის ერთ-ერთ მთავარ მიზეზთაგანია. ყოველ 2000 ახალშობილზე ევროპაში პრეეკლამფსიის ერთი შემთხვევა მოდის, ხოლო განვითარებად ქვეყნებში მათი სიხშირე გაცილებით მაღალია (134). აღნიშნული გართულება, მაგალითად დიდ ბრიტანეთში, დედის სიკვდილიანობის ძირითად მიზეზს წარმოადგენს და მშობიარობის 1,8% შემთხვევებში არის დოკუმენტირებული (Reports on confidential Enquiries into Maternal Death in the United Kingdom 126, 75. 1994).

კრუნჩხვითი აქტივობის გამოწვევი მიზეზები დაუდგენელია. ერთ-ერთი ჰიპოთეზის მიხედვით ეკლამფსიის განვითარებას შესაძლებელია საფუძვლად ედოს ვაზოსპაზმის შედეგად გამოწვეული ტვინის იშემია. გარდა ამისა ვარაუდობენ, რომ ტვინის შეშუპება, ედემა და ჰიპერტენზიული ენცეფალოპატია მონაწილეობენ კრუნჩხვითი აქტივობის ინიციატორში (142, 143, 145, 74).

1.2. პრეეკლამფსიის დიაგნოსტიკა და მკურნალობა

პრეეკლამფსიის სიმძიმის ხარისხის შეფასება საკმაოდ რთულ პრობლემას წარმოადგენს, რადგან იგი უნდა ემყარებოდეს არა მარტო კლინიკური სურათის გამოვლინებას, არამედ ობიექტურ ლაბორატორიულ მონაცემებსაც (10, 11, 12, 2, 14, 18, 24, 26, 36, 17, 92, 104).

Сидорова-ს (35) აზრით პრეეკლამფსიის უტყუარ ნიშნებს წარმოადგენს: ორსულობის მეორე ნახევარში ძირითადი კლინიკური სიმპტომების: პროტეინურია, ჰიპერტენზია, შეშუპებების არსებობა;

Зильнер და Шифман–ის (17) მიხედვით პრეეკლამფსიის ძირითად სიმპტომებს მიეკუთვნება არტერიული ჰიპერტენზია, პროტეინურია და შეშუპებები, ხოლო დაავადების სიმძიმის განმსაზღვრელ დამატებით კრიტერიუმებად შესაძლებელია მივიჩნიოთ – თრომბოციტოპენია, მხედველობითი დარღვევები და ნევროლოგიური სიმპტომატიკა, თირკმელების ფუნქციური ცვლილებები.

აშშ ჯანდაცვის საკონსულტაციო საბჭო (104) გვიანი გესტოზის (პრეეკლამფსია) ძირითად სიმპტომებად მიიჩნევს: შეშუპებას, წონის მომატებას, და თავის ტკივილს. დამატებითი სიმპტომების რიცხვში აერთიანებს ოლიგოურიას, გულისრევას, მაღალ არტერიულ წნევას, გარდა ამისა, ტესტირებული უნდა იყოს პროტეინურია და ტრომბოციტოპენია. რეკომენდირებულია განისაზღვროს შარდის მჟავის, ნატრიუმის და პროგესტერონის რაოდენობა, აგრეთვე იმუნოგლობულინების ფრაქციათა სპექტრი შარდში, ხოლო

პრეგნანდიოლის, ესტრიოლის, ამილაზის, მაგნიუმის რაოდენობა სისხლის შრატში. მიზანშეწონილია ჩატარდეს სისხლის შრატის იმუნოელექტროფორეზი, განისაზღვროს ფიბრინის დეგრადაციის პროდუქტები.

აუცილებელია აღინიშნოს, რომ მიუხედავად თანამედროვე სადიაგნოსტიკო საშუალებების ფართო სპექტრისა პირდაპირპროპორციული დამოკიდებულება რომელიმე კლინიკურ-ლაბორატორიულ ნიშანსა და პრეკლამფსიის ჭეშმარიტ სიმძიმეს შორის დადგენილი არ არის. ცნობილი «ტრიადის» (ჰიპერტენზია, პროტეინურია, შეშუპებები) არსებობაც კი არ გამორიცხავს დიაგნოსტიკურ შეცდომებს ექსტრაგენიტალური (ქრონიკული გლომერულონეფრიტი, ჰიპერტონული დაავადება) ან ნეიროენდოკრინული (ჰიპერპროლაქტინემია) დაავადების მხრიდან (35, 17). აღნიშნულიდან გამომდინარე აქტუალური ხდება უფრო ზუსტი ბიომარკერების იდენტიფიკაცია, რომლებიც საშუალებას მოგვცემენ უფრო სრულად დახასიათდეს ორსულთა ამ გართულების სიმძიმე, დაზუსტდეს მისი სტადიები ან მოხდეს დაავადების პროგნოზი კლინიკური მანიფესტაციების ჩამოყალიბებამდე.

Shaarawy და Didy–ს (140) მიერ 70 პრეკლამპსიით გართულებული ორსული ქალის სისხლის პლაზმაში განსაზღვრული იყო თრომბომოდულინის, პლაზმინოგენის აქტივატორის (ტიპი 1) და ფიბრონექტინის რაოდენობა. გამოკვლევების შედეგად ავტორები მივიდნენ იმ დასკვნამდე, რომ ენდოთელური უჯრედების დაზიანების ინტენსივობაზე, და შესაბამისად დაავადების სიმძიმეზე მეტყველებს

სამივე ბიომარკერი, მაგრამ შედარებით სარწმუნო შედეგები მიღებული იყო ფიბრონექტინის განსაზღვრისას.

Friedman-ის და ტანავტორების (79) მიერ ასევე დადასტურებულ იქნა, რომ ფიბრონექტინის კონცენტრაცია პრეეკლამპსიით გართულებულ ორსულთა ქალების სისხლის პლაზმაში სტატისტიკურად სარწმუნოდ მატულობს. აღმოჩნდა, რომ იმ შემთხვევებში, როდესაც ნაყოფის საშვილოსნოსშიდა განვითარება შეფერხებულია ფიბრონექტინის კონცენტრაცია აღემატება საკონტროლოს, რაც ავტორების ვარაუდით მეტყველებს ენდოთელური უჯრედების დაზიანებაზე, და ფეტო-პლაცენტური პერფიზიის დაქვეითების გამო, ნაყოფის განვითარების დაყოვნებაზე. მიღებული შედეგები მიუთითებენ იმაზე, რომ ფიბრონექტინი, წარმოადგენს რა ენდოთელური უჯრედების დაზიანების ერთ-ერთ ბიომარკერს, შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას როგორც სადიაგნოსტიკო ტესტ-სისტემა პრეეკლამფსიის სიმძიმის ხარისხის დასადგენად.

საინტერესო გამოკვლევები იყო ჩატარებული Morris-ის და შხვ. (Morris et al., 1997) მიერ, რომლებმაც პრეეკლამფსიის დროს განსაზღვრეს მინორული ჰემოგლობინის ფრაქცია და სისხლის წითელი უჯრედების ფერმენტები. ნაადრევი მშობიარობის, პრეეკლამფსიის და პლაცენტური უკმარისობის სადიაგნოსტიკოდ Waller და თანავტორებმა (Waller et al., 1996) გამოიყენეს α -ფეტოპროტეინის რაოდენობრივი ანალიზი. მათ დაადგინეს, რომ მე-2 ტრიმესტრში დაქვეითებული α -ფეტოპროტეინის რაოდენობა მეტყველებს ნაადრევი მშობიარობის, პრეეკლამფსიის და პლაცენტული დისფინქციების განვითარების დაბალ რისკზე, ხოლო ამ ცილის

მაღალი კონცენტრაცია – სტატისტიკურად სარწმუნოდ მიუთითებს ზემოჩამოთვლილი დარღვევების განვითარებაზე.

Konijnenberg-ის და სხვ. (93) მიერ ნანახი იყო, რომ პრეეკლამფსიის დროს ტრომბოციტებში ხდება ტრომბოციტების ადჰეზიური ცილების: P-სელექტრინის, CD-63-ის და ენდოთელიუმის ადჰეზიური ცილის-1 სტატისტიკურად სარწმუნო მატება. ავტორთა აზრით ენდოთელიუმის ადჰეზიური ცილის ექსპრესია ტრომბოციტებზე წარმჰადგენს საუკეთესო და საიმედო მარკერს პრეეკლამფსიების სადიაგნოსტიკოდ.

ვრცელი პროსპექტული ანალიზის შედეგად (97) დაამტკიცეს, რომ ნამგლისებური ფორმის უჯრედების მქონე ქალებს პერინატალური კომპლიკაციების, და მათ შორის პრეეკლამფსიების საკმაოდ მაღალი რისკი გააჩნიათ. მიღებული შედეგები ადასტურებენ მოსაზრებას პრეეკლამფსიის ფორმირებაში გენეტიკური ეტიოლოგიური ფაქტორების მნიშვნელობის შესახებ.

საკმაოდ ორიგინალური, პრეეკლამფსიის ადრეული სადიაგნოსტიკო მაღალმგრძობიარე ტესტი შეიმუშავეს Herminda-მ და თანაავტორებმა (87). მათ მიერ შესწავლილი იყო არტერიული წნევის ცირკადული მერყეობის პატერნი არაინვაზიური ამბულატორიული მონიტორინგის საშუალებით. ნორმალური ფიზიოლოგიური ორსულობის მქონე 189 ქალს, 71 პაციენტს გესტაციური ჰიპერტენზიით და 29 პაციენტს პრეეკლამფსიით განესაზღვრათ 745-ჯერ არტერიული წნევა ყოველი 48 საათის განმავლობაში. დადგინდა, რომ ყოველ საკვლევ ჯგუფს დამახასიათებელი სადღეღამისო და ტრიმესტრული ცირკადული რითმი გააჩნდათ. ჩატარებულმა ზუსტმა სტატისტიკურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ ჯანმრთელ ორსულ ქალებს მეორე ტრიმესტრისთვის

არტერიული წნევა უმცირდებოდათ, ხოლო შემდგომ III ტრიმესტრის პერიოდში ისევ ეზრდებოდათ. ქალებს, რომლებსაც ორსულობა გაურთულდათ ჰიპერტენზიით ან პრეეკლამპსიით პროგრესულად პირველი ტრიმესტრიდან ეზრდებოდათ არტერიული წნევა. ვინაიდან არტერიული წნევის ცირკადული ცვლილებები შესაძლებელია გამომჟღავნდეს უკვე I ტრიმესტრში, ავტორები თვლიან, რომ აღნიშნული მეთოდი შესაძლებელია გამოყენებული იყოს პრეეკლამპსიის ადრეული დიაგნოსტიკისათვის.

ამერიკის შეერთებულ შტატებში პრეეკლამპსიის კონსერვატული მკურნალობისათვის ძირითადად ორი ტიპის – ანტიჰიპერტენზიული და ანტიკოვულსიური მედიკამენტოზური ინტერვენცია გამოიყენება (104). ანტიჰიპერტენზიული თერაპიის დანიშვნის ჩვენებად არტერიული წნევის გაზრდას 160/110 და მეტად მიიჩნევენ. დიუზერული პრეპარატების გამოყენება შეზღუდულია პრეეკლამპსიით გართულებულ პაციენტებში არსებული ჰიპოვოლემიის გამო. ხანგრძლივი მედიკამენტოზური მკურნალობისათვის (თუ ნაყოფი ნორმალურად ვითარდება) იყენებენ მეთილდოპას (ალდომექტი), ატენოლოლს და ლაბეტოლოლს. ამ უკანასკნელის პარენტერალური გამოყენება პრეეკლამპსიების დროს საუკეთესო შედეგს იძლევა (Natl. HighBlood. Edu. Prog. Work. Group. Rep, (118, 51). ვინაიდან ლაბეტოლოლი კომბინირებულ ალფა1- და ბეტა-ბლოკატორს წარმოადგენს, იგი ეფექტურია ჰიპერტენზიების საწინააღმდეგოდ მშობიარობისწინა პერიოდში. სხვა ბეტა-ბლოკატორებისაგან განსხვავებით უტეროპლაცენტური სისხლის მიმოქცევა ლაბეტოლოლის ზემოქმედებით არ ირღვევა და ამდენად

ნაყოფი ჰიპოქსიურ სტრესს არ განიცდის. მშობიარობის დროს უპირატესობა ჰიდრალაზინს ენიჭება.

საკმაოდ პერსპექტულ საშუალებებს ანტიჰიპერტენზიული თერაპიისათვის პრეკლამფსიების შემთხვევაში წარმოადგენენ Ca-ბლოკატორები (46). სწრაფი ფარმკინეტიკა, თირკმელების ვაზოდილატაცია და გვერდითი ეფექტების სიმცირე გარკვეულ უპირატესობას ანიჭებს ამ ნაერთებს პრეკლამფსიის მკურნალობაში, მაგრამ კლინიკური მონაცემების სიმცირის გამო მისი ხმარება აშშ-ში შეზღუდულია (Natl.HighBlood.Edu.Prog.Work.Group.Rep, (118, 51).

ანტიკონვულსიური თერაპია პროფილაქტიკის მიზნით უტარდება თითქმის ყველა პრეკლამფსიით გართულებულ პაციენტს მშობიარობის დროს და მინიმუმ 24 საათის განმავლობაში მშობიარობის შემდგომ. პრიორიტეტულ ნივთიერებად ამ შემთხვევაში მაგნიუმის სულფატი მიჩნეული. Belfort და Moise (53) მიერ დოპლეროგრაფიული გამოკვლევებით გაირკვა, რომ მაგნიუმის სულფატი იწვევს პრეკლამფსიით დაავადებულ პაციენტებში ინტრაკრანიალური სისხლძარღვების გაფართოებას და ხსნის ვაზოსპაზმს, რითიც ამცირებს ეპილეპტოგენური კერის ფორმირებას. ევროპის ქვეყნებში ნაგნიუმის სულფატის მაგივრად ხშირად იხმარება ფენიტონი, დიაზეპამი ან ფენოლბარტიტალი, თუმცა ვრცელი გამოკვლევების შედეგად (2138 შემთხვევა) დადგინდა მაგნიუმის სულფატის უპირატესობა (105).

შეზღუდულია აგრეთვე სედაციური საშუალებების გამოყენება, რადგან მათი მოქმედების შედეგად შესაძლებელია მოხდეს მნიშვნელოვანი კლინიკური სიმპტომების მასკირება, ნაყოფის

დეპრესია და ახალშობილის რესპირაციული ფუნქციის დათრგუნვა. არ არის მიზანშეწონილი სიმპატიკური განგლიობლოკატორების, დირეზული საშუალებების და ანგიოტენზინის გარდაქმნილი ფერმენტის ინჰიბიტორების გამოყენება, მათი ტერატოგენული აქტივობის და ნაყოფზე ნეფროტოქსიკური ზემოქმედების გამო (105).

Зильбер და Шифман-ის (17) აზრით ჰიპოტენზიური თერაპიის დროს ყურადღება უნდა მიექცეს ავადმყოფის ჰემოდინამიკურ თავისებურებებს. ჰიპერკინეტიკური ჰემოდინამიკის არსებობისას ავტორების მიხედვით ავადმყოფს უნდა დაენიშნოს ანაპრილინი (პროპრანოლოლი), ნორმოკინეტიკური ჰემოდინამიკის შემთხვევებში – დოპეგეტი (მეთილდოპა), ხოლო ჰიპოკინეტიკური ჰემოდინამიკის შემთხვევებში კი – კლოფელინი. ყველა შემთხვევაში ავადმყოფებს უნდა მიეცეს Ca-ბლოკატორი - ნიფედიპინი.

საკმაოდ მრავალრიცხოვანი, და ხშირად ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემები არის მირებული ასპირინის გამოყენების შესახებ. ჯერ კიდევ 80-იან წლებში პრეეკლამსიის პროფილაქტიკის მიზნით ჩატარებული იყო კლინიკური გამოკვლევები ასპირინის მცირე დოზის (50-150 მგ დღეში) მოქმედების შესახებ ორსულობის საწყის ეტაპებზე (90). ასპირინის დანიშვნა ემყარებოდა იმ ჰიპოთეზას, რომ პროსტაციკლინისა და ტრომბოქსანებს შორის დისბალანსის აღდგენა, გამოიწვევდა პრეეკლამსიისთვის დახასიათებელი კლინიკური მანიფესტაციების მოხსნას. მოგვიანებით ჩატარებული იყო მრავალრიცხოვანი გამოკვლევები (88, 142, 143, 145; Italian Study of Aspirin in Pregnancy, (91); Clasp Collaborative Group, (67), რომლებმაც წამოჭრეს რიგი საკითხები ამ პრეპარატის გამოყენების მიზანშეწონილობაზე.

მაგალითად მკვლევართა ორმა ჯგუფმა (88, 142-145) მიიღო დადებითი შედეგები ასპირინის პრევენციული მოქმედების შესახებ, ხოლო ზოგიერთ კლინიკაში კი დადგინდა ამ ნაერთის ტოქსიკური ზეგავლენა პლანცეტაზე (Italian study of aspirin in pregnancy, (91). მიღებული იყო აგრეთვე მონაცემები, რომელთა საფუძველზეც ირკვეოდა, რომ ასპირინის დანიშვნა პროფილაქტიკის მიზნით არავითარ დაცვით ეფექტს პრეეკლამფსიების განვითარებაში არ იძლეოდა (Clasp Collaborative Group, (67). ვრცელი გამოკვლევების შედეგად, რომელიც ჩატარებული იყო 3000 ორსულ ქალზე ვერანაირი პოზიტიური შედეგი ვერ იქნა. მიუხედავად ამისა, ავტორთა ჯგუფი სთვლის, რომ ასპირინის გამოყენება შესაძლებელია ორსულთა იმ ჯგუფში, რომლებსაც ადრე ჰქონდათ გადატანილი მძიმე პრეეკლამფსია. მკვლევართა აზრით, ლიპიდთა პეროქსიდების და ტრომბოქსიდების შემცირება დადებით ბიოქიმიურ ეფექტს იძლევა (163).

North და თანაავტორების (120) მიერ ჩატარებული იყო რეტროსპექტული ანალიზი პრეეკლამფსიის დიაგნოზის მქონე მშობიარე ქალების ვრცელ კონტინგენტზე. I ჯგუფს შეადგენდნენ ქალები, რომლებსაც პროფილაქტიკის მიზნით არავითარი ფარმაკოლოგიური ინტერვენცია არ უტარდებოდათ. II ჯგუფში გაერთიანებული იყვნენ ორსული ქალები, რომლებსაც პროფილაქტიკის მიზნით ეძლეოდათ ასპირინის დოზები (50-150 მგ დღეში). და ბოლოს III ჯგუფს შეადგენდნენ ორსული ქალები, რომლებსაც პროფილაქტიკის მიზნით კომბინირებულად ენიშნებოდათ ჰეპარინი (5000-12500 ერთ.). ასპირინის მცირე დოზები (50-150 მგ)

დიპირიდამოლთან (200-400 მგ) ერთად. დადგენილი იყო, რომ კომბინირებული ტერაპიის შედეგად პრეეკლამფსია გაცილებით იშვიათად ვითარდებოდა, ხოლო მხოლოდ ასპირინის მცირე დოზების შემთხვევაში ადგილი ჰქონდა გადავადებულ მშობიარობას. ავტორების აზრით ჰეპარინის და ასპირინის მცირე დოზებით გამოყენება პროფილაქტიკის მიზნით შესაძლებელია მხოლოდ პრეეკლამფსიის მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში.

მეორე პრეპარატს, რომლის გამოყენებაც პრეეკლამფსიების პროფილაქტიკისათვის დიდ პერსპექტივებს სახავდა, წარმოადგენს კალციუმი. არსებობს ეპიდემიოლოგიური მონაცემები იმის შესახებ, რომ მოსახლეობის პოპულაცია, რომელიც საკვებ პროდუქტებთან ერთად იღებს დიდი რაოდენობით კალციუმის იონებს, იშვიათად ავადდება პრეეკლამფსიით (54-56). გარდა ამისა დადასტურებულია, რომ პრეეკლამფსიის დროს კალციუმი დადებითად მოქმედებს ორგანიზმში მიმდინარე ფიზიოლოგიურ პროცესებზე (46-48). და ბოლოს გაირკვა, რომ ნორმოტენზიულ ქალებში კალციუმი განაპირობებს არტერიული წნევის დაქვეითებას (54-56).

ზემოთმოყვანილმა ექსპერიმენტულმა მონაცემებმა და დაკვირვებებმა საფუძველი მისცა ზოგიერთ მკვლევარს გამოეყენებინა კალციუმის საკვები (1-2 გრ კალციუმი დღეში) პრეეკლამფსიის პრევენციისათვის, რამაც გარკვეულ შემთხვევებში დადებითი ეფექტი გამოიწვია (54-56). მაგრამ, მკვლევართა დიდი ჯგუფის საკმაოდ ფართო გამოკვლევებმა (99), ჩატარებულმა 4589 ნულწყვილოვან ჯანმრთელ ორსულ ქალზე უარყოფითი შედეგი გამოიღო.

ზემოთჩამოთვლილი პრეპარატები და მედიკამენტოზური მკურნალობა მიმართულია დაავადების რამდენიმე შეზღუდულ პათოგენეზურ კვანძზე – ჰიპერტენზიის ნორმალიზაციაზე, სისხლის კოაგულაციური სისტემის ნორმალიზაციაზე. ცენტრალური ნერვული სისტემის შემაკავებელი აქტივობის გაზრდაზე. თანამედროვე ფარმაკოლოგიური პრეპარატების არსენალი არ იძლევა საშუალებას პრეეკლამსიის მკურნალობაში ჩაერთოს ძირითადი პათოგენეზური რგოლის – ენდოთელიუმის გენერალიზებული დესტრუქციის მაკორეგირებელი საშუალებები. ამასთანავე აუცილებელია აღინიშნოს, რომ მიუხედავად არსებული უამრავი ინფორმაციისა ენდოთელიოზების ინდუქციაში იმუნური სისტემის მნიშვნელობის შესახებ, ორგანიზმის იმუნოლოგიური სტატუსის კორექციის მცდელობა პრეეკლამსიის დროს მოხდა მხოლოდ ერთეულ შემთხვევებში. აღნიშნული ხარვეზები განპირობებულია იმუნომამოღულირებელი ნივთიერებების სიმცირით, ციტოკინების რეგეპტორთა აგონისტ-ანტიგონისტების არარსებობით, იმუნური პათოლოგიების მოლეკულური საფუძვლების დაუდგენლობით. ამასთანავე უნდა აღინიშნოს, რომ მოლეკულური იმუნოლოგიის სწრაფი განვითარება, თანამედროვე იმუნობიოლოგიური კონცეფციების დახვეწა, საშუალებას იძლევა პრეეკლამსიის მკურნალობასა და პროფილაქტიკაში გამოყენებული იყოს ისეთი იმუნომაკორეგირებელი საშუალებები, რომელთა მოქმედებაც იმუნოკომპეტენტური უჯრედების შერჩევით რეგულაციას გამოიწვევდა. ერთ-ერთი ასეთი პრეპარატია იმუნოფანი.

იმუნოფანის (ჰექსაპეპტიდი, მასით 836 D, რეგისტ. 1000106/02-2000). მოქმედება იწყება 2-3 საათის განმავლობაში (სწრაფი ფაზა) და გრძელდება 4 თვემდე (საშუალო და ნელი ფაზები). წარმოებს ფაგოციტოზის რეაქციის გაძლიერება, ვლინდება პრეპარატის იმუნომარეგულირებელი მოქმედება. უჯრედოვანი და ჰუმორალური იმუნიტეტის დარღვეული მაჩვენებლების აღდგენა. ამავდროულად ქრონიკული გიპოქსია, რომელიც თან ახლავს პრეეკლამფსიით გართულებულ ორსულობას, საჭიროებს კორექციას. ამ მიზნით წარმატებით გამოიყენება პრეპარატი სოლკოსერელი.

სოლკოსერელი – (ახლადდაბადებული ხბოს რძის დეპროტეინიზირებული ჰემოდიალიზატი) აუმჯობესებს ქსოვილებში ჟანგბადის უტილიზაციას და ასტიმულირებს უჯრედებში ნივთიერებათა ტრანსპორტს. აუმჯობესებს მიკროცირკულაციას და მეტაბოლიზმს, ამუხრუჭებს დაავადების პროგრესირებას.

თავი II

კვლევის მასალა და მეთოდები

კვლევა ტარდებოდა ქ. თბილისის «ჯანმრთელობის სახლის» და ექსპერიმენტული სამშობიარო სახლის ბაზაზე. 5 წლის განმავლობაში (2000-05 წლებში). კომპლექსური გამოკვლევები ჩატარდა 131 რეპროდუქციული ასაკის მქონე ქალს, რომლებიც დაყოფილი იყვნენ შემდეგ ჯგუფებად: I საკონტროლო ჯგუფი წარმოდგენილი იყო 23 (17.55%) სომატურად ჯანმრთელი ორსული ქალით. II ძირითად ჯგუფში შედიოდა 108 (82.44%) ქალი, რომლებსაც ორსულობის დინამიკაში გამოუვლინდათ სხვადასხვა სიმძიმის პრეეკლამფსია და რომელთა მკურნალობის კომპლექსში საყოველთაოდ მიღებულ ტრადიციულ საშუალებებთან ერთად ჩართული იყო იმუნოფანი, რამეთუ პრეეკლამფსიის დროს პაციენტის ორგანიზმის იმუნური სისტემის არაადექვატური პასუხის გამო ორსულობაზე, ადგილი აქვს იმუნორეგულაციური სისტემების მოშლას, რაც მსუბუქი ფორმის პრეეკლამფსიებისას შედარებით ნაკლებად, ხოლო მძიმე შემთხვევებში მკვეთრად არის გამოხატული. იმუნოფანთან ერთად მკურნალობის კომპლექსში ჩართული გვექონდა პრეპარატი სოლკოსერელი. ეს უკანასკნელი აუმჯობესებს ქსოვილებში ჟანგბადის უტილიზაციას, აწესრიგებს მიკროცირკულაციას და ამუხრუჭებს დაავადების პროგრესირებას. ამრიგად, II - ძირითადი ჯგუფის პაციენტები დაყოფილი იყვნენ 2 ქვეჯგუფად: 1) - პაციენტები, რომელთაც თერაპია უტარდებოდათ ტრადიციული მეთოდით (20) რაც შეადგენს 18.51%, იხ. პროტოკოლი ¹¹

11 პროტოკოლი (ა) (მძიმე ფორმის პრეეკლამფსიის) შემოსვლისას: დიაზეპამი 5 მგ (1 ამპ.) ვენაში, განმეორებით 4-6 სთ-ის შემდეგ; ჰიდრალიზინი 10 მმ, 4-6 სთ-ის შემდეგ განმეორებით;

პალატაში:

მაგნიუმის სულფატი 4-5 გრ. მშრალი ნივთიერება განზავებული 100-200 მლ ხსნარში (რეპოლიგლუკინი) 20-30 წთ. ნაკადათ, ვენაში, შემდგომ 10-12 გრ. მშრალი ნივთიერება.

გამოიყენება: რკინის პრეპარატები, 5% გლუკოზის ხსნარი, რინგერი, 10% ალბუმინი, კალციუმ-გლუკონატი 10%, ჰიპოტენზური საშუალებები, დიაზეპამი, დექსამეტაზონი.

12 პროტოკოლი (ბ – მძიმე ფორმის პრეეკლამფსიის) ¹¹ პროტოკოლით გათვალისწინებული სქემა + იმუნოფანი – დღეგამოშვებით თითო ამპულა 1×დღეში კუნთებში; ¹⁵. (2-3 კურსი დინამიკაში);

სულკოსერილი ყოველდღე – ინტრავენტური ინფუზია 1×დღეში 25-75 მლ/500 მლ 5% გლუკოზის ხსნარში (პათ. პროცესის სიმძიმის გათვალისწინებით). მკურნალობის ჩატარება დასაშვებია 7-დან 48 დღემდე.

2) – აქ საყოველთაოდ მიღებულ ტრადიციულ საშუალებებს ემატებოდა სოლკოსერელი და იმუნოფანი – 88 პაციენტი (81.48%). (იხ. პროტოკოლი ¹²) დაავადების სიმძიმის მიხედვით პაციენტები დაყოფილი იყვნენ ა) და ბ) ქვეჯგუფად ა) - (მსუბუქი პრეეკლამფსიის – 64 (59.25%) შემთხვევა; და მძიმე ფორმის პრეეკლამფსიის – 24 (22.22%) შემთხვევა). ყველა გამოკვლეული პაციენტების ძირითად

ჯგუფში პრეეკლამფსიის, ე.წ. შერეული ფორმები არ იყო გამოვლენილი. კლინიკურ-პარაკლინიკური და ლაბორატორიული გამოკვლევები ტარდებოდა დინამიკაში ორსულობის 30-32 და 36-38 კვირის ვადებში, აგრეთვე მშობიარობის შემდგომ პერიოდში.

საკვლევი ჯგუფის პაციენტებს უტარდებოდათ შემდეგი გამოკვლევები:

- ლიმფოციტთა სუბპოპულაციის იდენტიფიკაციისათვის კვლევის პროცესში გამოყენებული იყო შემდეგი მონოკლონური ანტისხეულები: ანტი-CD4+; ანტი- CD8+; ანტი-CD3+ (T-ლიმფოციტები) და ანტი- CD19+ (B-ლიმფოციტები) (Santa Crus-აშშ).

- ადამიანის პერიფერიული სისხლიდან მონონუკლეარული უჯრედების გამოყოფა მიმდინარეობდა ფიკოლ-ევროგრაფინის გრადიენტით Boyum-ის მეთოდით. ფიკოლ-ევროგრაფინის გრადიენტში გამოყოფილი მონონუკლეარული უჯრედები ზავდებოდა 10^7 /მლ კონცენტრაციამდე და ემატებოდა მონოკლონური ანტიშრატი ნმკვ/მლ-ის კონცენტრაციით. ინკუბაციის და ლიმფოციტების ცენტრიფუგირებით გარეცხვის შემდეგ სუსპენზიას ემატებოდა ფლუორესცენით მონიშნული მეორადი ანტისხეულები. მონიშნულ უჯრედთა დათვლისათვის ვიყენებდით გამჭოლ ციტოფლუორიმეტრს (Coulter Epics-C, Coultronics), ფლუორესცენციის ანალიზი ხდებოდა 480 ნმ. ლაზერის გამოსხივებით და ცვლილება განისაზღვრებოდა 5000 ლიმფოციტის ზედაპირზე.

- გამოსაკვლევი პაციენტების სისხლში შეისწავლებოდა ნეიტროფილების ფაგოციტური ინდექსი, ფაგოციტოზის აქტივობა. ორივე მაჩვენებელი განისაზღვრებოდა ნაცხებზე 30 და 120 წთ ინკუბაციის შემდეგ აზურ II, ყვითელი ეოზინით და მეთილენის ლურჯით შეღებვის შემდეგ. ინტერლეიკინი 6-ის კონცენტრაცია სისხლის პლაზმაში ისაზღვრებოდა «Cederlain Lab»-ის (აშშ) იმუნოფერმენტული ტესტსისტემის საშუალებით შესაბამისი ინსტრუქციის მიხედვით.

- ანტიფისფოლიპიდური (ანტი-კარდიოლიპინური) ანტისხეულები სისხლის პლაზმაში ანალიზდებოდა «Sigma»-ს (აშშ) იმუნოფერმენტული ტესტ-სისტემის საშუალებით შესაბამისი ინსტრუქციის მიხედვით.

საერთო ცილა ისაზღვრებოდა ბიურეტის უნიფიცირებული მეთოდის საშუალებით (28).

მჟავე-ტუტოვანი წონასწორობა (pH, pCO₂, AB, SB, BE მექვ/ლ) ესაზღვრებოდა ასტრუპის მიკრომეთოდის საშუალებით Acid-Base Cart აპარატის გამოყენებით ზოგარდ-ანდერსენის ნომოგრამის მიხედვით.

ნატრიუმის და კალიუმის კონცენტრაცია – ალის ფოტომეტრზე უნიფიცირებული მეთოდის საშუალებით (28).

ორგანიზმის არასპეციფიკური რეზისტენტობის მდგომარეობა ფასდებოდა ნიტროლურჯ ტეტრაზოლიუმთან პერიფერიული სისხლის ნეიტროფილების რეაქციის მიხედვით.

სისხლის პლაზმაში ასპარტატამინოტრანსფერაზის, ალანინამინოტრანსფერაზის, შარდის მჟავის და კრეატინინის

რაოდენობები ისაზღვრებოდა LaChema-ს (ჩეხია) ტესტ-სისტემის საშუალებით.

პრეკლმაფსიით შეპყრობილი პაციენტების ტვინის სისხლის მიმოქცევის შესასწავლად ყველა ქალს ჩაუტარდა დოპლერომეტრული კვლევა. დოპლერომეტრული კვლევა წარმოებდა ფირმა «Medison»-ის ულტრაბგერითი ხელსაწყო «Sonoace 6000 e»-ს მეშვეობით.

მიღებული მონაცემების სტატისტიკური დამუშავებისას გამოყენებულ იქნა სტიუდენტის სტატისტიკის ვარიაციული მეთოდი. ვარიაციული რიგებისთვის ვანგარიშობდით საშუალო ცდომილებას (m) ვსაზღვრავდით შემდეგი ფორმულით:

$$m = \pm \sqrt{\frac{\sum v^2 - nM^2}{n(n-1)}}$$

საშუალო ცდომილების გაანგარიშების შემდეგ ვნახულობდით საშუალო არითმეტიკულის სარწმუნოებას (M). ორი საშუალო არითმეტიკულის (M_1 და M_2) შედარების მიზნით ვსაზღვრავდით განსხვავებას შემდეგი ფორმულით:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\frac{(n_1 - 1) \times S_1^2 + (n_2 - 1) \times S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}} \times \sqrt{\frac{n_1 \times n_2}{n_1 + n_2}}$$

მიღებული შედეგების სტატისტიკური დამუშავება მოხდა კომპიუტერ IBM Pentium – 200-ზე პროგრამა Microsoft (window – 95, office – 97) – ის გამოყენებით, რომლის საშუალებითაც ვითვლიდით სტიუდენტის კრიტერიუმით და t-ტესტის გამოყენებით სარწმუნოების ხარისხს. განსხვავებას ვაფასებდით როგორც სარწმუნოს $P \leq 0,05$ მაჩვენებლით.

კვლევა სწარმოებდა კლინიკური ეპიდემიოლოგიის საფუძვლებზე დაყრდნობით.

კლინიკური კვლევის დასაწყისში ჩვენს მიერ ჩატარებულ იქნა ე.წ. შუალედური ანალიზი, ზემოთ აღნიშნული პათოლოგიის მქონე 50 ორსულზე. მიღებული სტატისტიკურად სარწმუნო შედეგების საფუძველზე კვლევა გაგრძელდა და შესწავლილ იქნა ზემოთ აღნიშნული 131 ორსული (მათ შორის 23 პრაქტიკულად ჯანმრთელი პაციენტი).

პაციენტებს წინასწარ ჩაუტარდათ ახსნა-განმარტებითი საუბარი კვლევის მიზნის და ჩასატარებელი მკურნალობის შესახებ. პაციენტების კვლევაში ჩართვა განხორციელდა მათი მხრიდან ზეპირი თანხმობის მიღების შემდეგ.

კლინიკურ კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმები იყო:

- I. ჩართვის მომენტში დაავადების კლინიკური ნიშნების შესაბამისობა საერთაშორისო სტანდარტებით მიღებულ კლინიკურ კრიტერიუმებთან;
- II. რეპროდუქციული ასაკი (18-დან 35 წლამდე);
- III. მსუბუქი და მძიმე ფორმის პრეეკლამსია.

კვლევის პროცესში ყველა პაციენტზე შევსებულ იქნა სტანდარტული სპეციალიზებული კითხვარი, რომელიც მოიცავდა: რეტროსპექტულ ანამნეზურ მონაცემებს, მემკვიდრულ დატვირთვას, სოციალურ ფაქტორებს და სხვა. ჯგუფების იდენტურობის უზრუნველყოფის მიზნით გათვალისწინებულ იქნა: ძირითადი

დაავადების სიმძიმე, თანარსებული პათოლოგია და ყველა სხვა ფაქტორი, რომლებიც ზემოქმედებენ დაავადების მიმდინარეობასა და გამოსავალზე. მიღებული შედეგები დარდებოდა მკურნალობის ფონზე მიღებულ შედეგებსა და ასევე საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებს.

ტარდებოდა პროსპექტული კვლევა პარალელური კონტროლით. კვლევის პროცესში გამოყენებულ იქნა ღია კონტროლირებადი კლინიკური კვლევის მეთოდი. (165).

ამრიგად, II ძირითად ჯგუფში გაერთიანდა სულ 88 (84,44%) პაციენტი, რომელთა მკურნალობაში ბაზისურ თერაპიასთან ერთად ჩართული იქნა სამკურნალო-პროფილაქტიკური კომპლექსი – იმუნოფანი და სოლკოსერელი. ეს ქვეჯგუფი წარმოდგენილი იყო ა) - მსუბუქი ფორმის პრეეკლამსიის დიაგნოზის მქონე პაციენტებზე – 64 პაციენტი (59,25%), ხოლო ბ) - მძიმე ფორმის პრეეკლამსიით შეპყრობილი პაციენტების ქვეჯგუფში შედიოდა – 24 (22,22%) პაციენტი. ძირითადი ჯგუფის დარჩენილ 20 პაციენტს (18,51%) ჩაუტარდა მხოლოდ ბაზისური თერაპია. I საკონტროლო ჯგუფში კი შედიოდა 23 (17,55%) პაციენტი, რომელთაც აღენიშნებოდათ ორსულობის გაურთულებელი მიმდინარეობა.

კლინიკური კვლევიდან გამორთვის კრიტერიუმები იყო:

- ◆ უარი კვლევაში შემდგომ მონაწილეობაზე;
- ◆ გართულებები მკურნალობის ჩატარების პროცესში;

თავი III

საკუთარი გამოკვლევების შედეგები

პრეეკლამფსიით შეპყრობილი პაციენტები იყო ყველა ასაკობრივ ჯგუფში. ყველაზე ხშირი დარღვევები აღმოჩენილი იყო პირველ მშობიარეებში 21-30 წლის ასაკობრივ ჯგუფში (108 შემთხვევა) 82.44%. განსაკუთრებით მნიშვნელოვან ჯგუფს შეადგენდნენ ქალები, რომელთა ასაკი მერყეობდა 18-20 წლამდე, რაც კიდევ ერთხელ მიუთითებს იმაზე, რომ პრეეკლამფსია უმეტესად ახალგაზრდა ასაკში, პირველ მშობიარეებში აღინიშნება (29). ასაკობრივი განაწილების შესაბამისად იდენტურად არჩეული იყო საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებიც, რომელშიც 20-30 წლის ასაკი დომინირებდა და იყვნენ უფრო პირველი მშობიარეები. გესტაციის ვადა იყო 30-32 და 36-38 კვირები.

პრეეკლამფსიის მძიმე ფორმები ძირითადად გვხვდებოდა ახალგაზრდა ორსულ ქალებში. ასე მაგალითად 18-25 წლის ასაკობრივ ჯგუფში მძიმე ფორმის პრეეკლამფსიით გაურთულდა ორსულობა 24 (22.22%) ქალს, ხოლო მსუბუქი ფორმის პრეეკლამფსიით კი – 64 (59.25%) ქალს. მსუბუქი პრეეკლამფსიის მქონე ორსულ ქალებს აღენიშნებოდათ მცირე შეშუპებები, გაღიზიანებლობა, არტერიული წნევა მერყეობდა 130/80 მმ ვ.ს.-დან – 150/90 მმ ვ.ს.-მდე. თვალის ფსკერზე ცვლილებები არ აღინიშნებოდა, ხოლო პროტეინურია მერყეობდა 0,034 გ/ლ-დან 1 გ/ლ-მდე. კრეატინინის კონცენტრაცია სისხლში არ აღემატებოდა 54-78 მკმოლს/ლ-ზე, ხოლო შარდის მჟავა მერყეობდა 0,3-0,4 მმოლი/ლ.

მძიმე ფორმის პრეეკლამფსიის დროს ავადმყოფები უჩიოდნენ შეტევითი ხასიათის თავის ტკივილს საფეთქლის მიდამოებში, ტკივილს ეპიგასტრიუმის არეში. პერიოდულ გულისრევებს (4 ავადმყოფი), მხედველობის გაუარესებას (6 ავადმყოფი). ასეთი ავადმყოფებისათვის, როგორც წესი, დამახასიათებელი იყო მკვეთრად გამოხატული შეშუპებები, მაღალი პროტეინურია (3-16 გრ/ლ) და მდგრადი არტერიული ჰიპერტენზია (175/105 მმ ვ.სვ.) აღირიცხებოდა დიურეზის გამოკვეთილი შემცირება – ოლიგურია, შარდის ხვედრითი წონის ზრდასთან ერთად (1022-1036). თვალის ფსკერზე აღინიშნებოდა გამოხატული ანგიოპათიის მოვლენები არტერიოლების დამახასიათებელი შევიწროვებებით და ვენური სისხლძარღვების გაფართოებით. 2 ავადმყოფს აღერიცხა ბადურის შეშუპება ნაწილობრივი სისხლჩაქცევებით. სისხლში კრეატინინის კონცენტრაცია აღემატებოდა 130 მკმოლი/ლ-ს, ხოლო შარდის მჟავის – 0,9 მმოლი/ლ-ს.

ყველა გამოკვლეულ ქალს უტარდებოდა კომპლექსური მკურნალობა დედათა და ბავშვთა სამედიცინო დახმარების მეთოდური რეკომენდაციებით (თბილისი 2002 წ.), რომელიც შეიცავდა დიეტოთერაპიას, სამკურნალო დაცვითი რეჟიმის და სამკურნალო ღონისძიებების ჩატარებას, მიმართულს სისხლძარღვთა სპაზმების და არტერიული ჰიპერტენზიის საწინააღმდეგოდ, მაკორეგირებელი ინფუზიური თერაპიის გამოყენებას ჰიპოვოლემიის და ჰიპოპროტეინემიის საწინააღმდეგოდ, ნივთიერებათა ცვლის გასაუმჯობესებელ და დეზინტოქსიკაციურ ღონისძიებებს, აგრეთვე

ფარმაკოლოგიურ პრეპარატებს, რომლებიც აუმჯობესებენ სისხლის რეოლოგიურ თვისებებს.

მძიმე ფორმის პრეეკლამფსიის მქონე 2 (8.33%) ავადმყოფს (24-დან) დაავადების სიმძიმის და ჩატარებული თერაპიის არაეფექტურობის გამო ჩაუტარდათ ღონისძიებები ხელოვნური ნაადრევი მშობიარობის ინიციაციისთვის, 4-ვე ქალს გაუკეთდა საკეისრო კვეთა. აღნიშნულ კონტინგენტში მკურნალობის ხანგრძლივობა მერყეობდა რამდენიმე საათი. დარჩენილი 20 პაციენტი დაემორჩილა მკურნალობას და იმშობიარა სიცოცხლისუნარიანი ახალშობილით.

მსუბუქი ფორმის პრეეკლამფსიით შეპყრობილ ორსული ქალების [64 (58.25%)] უმეტესობის მკურნალობის ხანგრძლივობა შეადგენდა 8-10 დღეს. თითქმის ყველა შემთხვევაში მოხდა ორსულობის პროლონგირება.

პრეეკლამფსიის სიმპტომთა მანიფესტაციები ასახავდა პრეეკლამფსიის სიმძიმის ხარისხს. მსუბუქი ფორმის პრეეკლამფსიის სხვადასხვა სიძლიერის შემუპებები გამოხატული იყო შემთხვევების 68,2%-ში, ხოლო მძიმე ფორმის დროს 100%-ში. მძიმე პრეეკლამფსიის წამყვან სიმპტომს წარმოადგენდა მდგრადი ჰიპერტენზია და პროტეინურია.

ამრიგად გამოკვლეულ ორსულ ქალთა 59.25%-ში აღინიშნებოდა პრეეკლამფსიის მსუბუქი ფორმა. პაციენტები ძირითადად ახალგაზრდა ასაკში იმყოფებოდნენ, იყვნენ I მშობიარეები, გააჩნდათ დამძიმებული სამეანო ანამნეზი და უვითარდებოდათ დაავადება უპირატესად ორსულობის 32 კვირის ვადაზე. დაავადების მძიმე მიმდინარეობისას

ამ ჯგუფის პაციენტებში ერთეულ შემთხვევებში მოხდა ორსულობის შეწყვეტა და ნაადრევი მშობიარობა (4 – 6.25%-ში).

ქალებს რომლებიც შეპყრობილი იყვნენ პრეეკლამფსიით საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ორსულობის შეწყვეტის მეტი საშიშროება აღმოაჩნდათ. მაღალი იყო აგრეთვე ნაადრევი მშობიარობის შემთხვევებიც 4 (16,66%). აღსანიშნავია, რომ ორსულობის ვადამდე შეწყვეტა, განპირობებული დედის და ნაყოფის ფუნქციური მდგომარეობის დაქვეითებით.

ქალებს, რომლებსაც ორსულობა გაურთულდათ პრეეკლამფსიის ამა თუ იმ ხარისხით საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებთან შედარებით გაცილებით უფრო ხშირად (35,3%) აღნიშნებოდათ სანაყოფე წყლების ნაადრევი დაღვრა. პრეეკლამფსიით იყო განპირობებული აგრეთვე ისიც, რომ არტერიული წნევის მატების ფონზე სწარმოებდა სანაყოფო ბუმტის ხელოვნური მოხსნა. და როგორც უკვე ზემოთ იყო აღნიშნული ადგილი ჰქონდა ნაადრევ მშობიარობას, 2 (8.33%) პაციენტს მომატებული არტერიული წნევის ფონზე გაუკეთდა საკეისრო კვეთის ოპერაცია. ნორმალურად მიმაგრებული პლაცენტის ნაადრევი აცლის გამო. ასევე მძიმე ფორმის პრეეკლამფსიის დიაგნოზით 1 (4.16%) პაციენტს პლაცენტის წინამდებარეობის გამო ურგენტულად გაუკეთდა საკეისრო კვეთის ოპერაცია.

ნაყოფის არასასურველი მდგომარეობა კარდიოტოკოგრაფული მონაცემებით აღინიშნებოდა მძიმე ფორმის პრეეკლამფსიის მქონე პაციენტების თითქმის ყველა შემთხვევაში.

მშობიარობის პროცესში ადგილი ჰქონდა სხვადასხვა ტიპის გართულებებს, როგორც დედის (სამშობიარო მოქმედების სისუსტე, ნორმალურად მიმაგრებული აცლა და სისხლდენები, ავადმყოფის მდგომარეობის გაუარესება ბადურის აცლის საფრთხით) ასევე ნაყოფის მხრივ 3 (ასფიქცია).

მშობიარობის საშუალო ხანგრძლივობა საკონტროლო და საკვლევ ჯგუფებში არსებითად არ განსახვავდებოდა და დაკავშირებული იყო მშობიარობის დამაჩქარებელი ღონისძიებების ჩატარებასთან (სამშობიარო მოქმედების სტიმულაციასთან, შორისის ჩაჭრასთან და ა.შ.

ორსულობის და მშობიარობის პროცესების გართულება საგრძნობლად მოქმედებდა ნაყოფის მდგომარეობაზე. რაზეც მიუთითებს ახალშობილის ზოგადი მდგომარეობა, შეფასება აპგარის შკალით და ა.შ. პრეეკლამფსიის მძიმე ფორმების შემთხვევებში იზღუდებოდა ნაყოფის ზრდა-განვითარების შეფერხება. ახალშობილებში ფუნქციური დარღვევები ამ დროს აღინიშნებოდა შემთხვევათა $26,8 \pm 2,7\%$ -ში.

ამრიგად, ზემოთმოყვანილი კლინიკური და ლაბორატორიული მონაცემების ანალიზი ცხადყოფს, რომ გამოკვლევულთა უმეტესობაში ჭარბობს მსუბუქი ფორმის პრეეკლამფსიები (59,25%), რომელთა მიმდინარეობაც არ ხასიათდება ნაყოფის ზრდა-განვითარების დაქვეითებით და მშობიარობის გართულებით. აუცილებელი არ ხდებოდა ვადამდელი მშობიარობის ინიციაცია, რის გამოც დედის ორგანიზმის ჩვენებებიდან გამომდინარე ყველა შემთხვევაში მშობიარობა მთავრდებოდა ბუნებრივი სამშობიარო გზით.

გამოკვლევულ ქალებში მშობიარობის და ოპერაციის შემდგომ პერიოდში (მსუბუქი ფორმის პრეეკლამფსიის 64 შემთხვევიდან საკეისრო კვეთის ოპერაცია ჩატარებული იყო 12 შემთხვევაში (18.75%), მათგან 4 (6.25%) შემთხვევაში სახეზე იყო ჯდომით წინმდებარეობა და დიდი ნაყოფი, 2 (3.125%) შემთხვევაში პაციენტის კატეგორიული მოთხოვნით, 2 (3.125%) შემთხვევაში საშვილოსნოს მრავალკვანძოვანი მიომა და ორსულობა, 2 (3.125%) შემთხვევაში ანატომურად ვიწრო მენჯი და ასაკოვანი I მშობიარე და 1 შემთხვევაში (1.56%) მშობიარობას შემდგომ III ხარისხის ჩახევა და 1 შემთხვევაში (1.56%) თავით წინამდებარეობისას ჭიპლარის გამოვარდნის გამო). ჩატარდა საკურნალო ღონისძიებების კომპლექსი მიმართული ორგანიზმის სწრაფი რეაბილიტაციისაკენ და ფუნქციური მდგომარეობის გაუმჯობესებისაკენ.

რაც შეეხება მძიმე ფორმის პრეეკლამფსიას, 20 (83.33%) შემთხვევაში ჩატარებული მკურნალობა აღმოჩნდა ეფექტური. მათგან 16 (66.6%) შემთხვევაში მოხდა ორსულობის პროლონგირება 38 კვირამდე, ხოლო 4 შემთხვევაში (16.66%) ადგილი ჰქონდა ნაადრევ მშობიარობას.

მძიმე პრეეკლამფსიის პროლონგირების და თერაპიის დადებითი ეფექტის მიღწევისას მშობიარობა 9 (37.5%) შემთხვევაში დამთავრდა საკეისრო კვეთის ოპერაციით. მათგან 2 (8.33%) შემთხვევაში ნაყოფის გარდიგარდმო მდებარეობის გამო, 1 შემთხვევაში (4.16%) რბილი სამშობიარო გზების და საშვილოსნოს ყელის ვენების ვარიკოზული გაგანიერების გამო, 2 შემთხვევაში (8.33%) ნაყოფის ჯდომით წინამდებარეობის და დიდი ნაყოფის ჩვენებით, 2 (8.39%) შემთხვევაში

კლინიკურად ვიწრო მენჯის გამო, 1 შემთხვევაში (4.16%) II ხარისხის ანატომურად ვიწრო მენჯის გამო, 1 შემთხვევაში (4.16%) მაღალი მიოპიის გამო და 1 შემთხვევაში სიმფიზიოპათიის გამო. დარჩენილ 9 (37.5%) შემთხვევაში მშობიარობა დამთავრდა ბუნებრივი სამშობიარო გზებით – ნეიროლექტანალგეზიის ფონზე.

ჩატარებული კვლევის შედეგების შესწავლით გამოვლინდა, რომ მიუხედავად პრეეკლამფსიის მიმდინარეობისა, მშობიარეთა სიკვდილიანობას არც ძირითად და არც საკონტროლო ჯგუფის არც ერთ ქვეჯგუფში ადგილი არ ჰქონია. ძირითადი ჯგუფის მელოგინეთა საწოლზე დაყოვნების საშუალო ხანგრძლივობა 5.0 ± 1.0 საწოლ-დღით ნაკლები იყო I ქვეჯგუფის ქალებთან შედარებით ($P < 0,02$).

ნევროლოგიური სტატუსის და თვალის ფსკერის გამოკვლევამ დინამიკაში ცხადყო, რომ თერაპიული ეფექტი უფრო ადრე ვლინდებოდა იმ მელოგინე ქალებში, რომლებსაც პრეეკლამფსიის მკურნალობა უტარდებოდათ კომპლექსურად – თანამედროვე სამკურნალო ღონისძიებებში იმუნოფანის და სოლკოსერილის ჩართვით. ქალების ამ ჯგუფში შემთხვევათა 34%-ში ბადურის სისხლძარღვების ცვლილებების ნორმალიზაცია ხდებოდა არტერიული წნევის დაქვეითების პარალელურად, ხოლო შემთხვევათა 41%-ში თვალის ფსკერის სისხლძარღვოვანი ცვლილებების ნორმალიზაცია წინ უსწრებდა არტერიული წნევის დაქვეითებას. ხანგრძლივად მიმდინარე პრეეკლამფსიით პაციენტებში კი თვალის ფსკერის პათოლოგიური ცვლილებების სრული ნორმალიზაცია არ მომხდარა; გამოვლენილ იქნა მხოლოდ მისი მდგომარეობის გაუმჯობესება (არტერიების სპაზმი შემცირდა, ბრმა ხალი გაფერმკრთალდა).

ამრიგად, მსუბუქი პრეკლამფსიიდან პაციენტებს შორის მშობიარობა ბუნებრივი სამშობიარო გზებით დამთავრდა 52 (81.24%) შემთხვევაში, ხოლო 12-ში (18.75%) ნაწარმოები იყო საკეისრო კვეთის ოპერაცია. აღნიშნული ჯგუფის პაციენტებში მოწოდებული სახით თერაპია საგრძნობლად აუმჯობესებს ქრ. ფ.კ.უ.-ის დინამიკას, ავლენს დადებით ეფექტს ნაყოფის და ახალშობილის მდგომარეობაზე, შედეგად ახალშობილებს აქვთ უფრო დიდი მასა დაბადებისას და მაღალი შეფასება აპგარის სკალით. ახალშობილის მასა საშუალოდ შეადგენდა 3.350 ± 50.0 და მერყეობდა 2500-დან 4.100-მდე. აპგარის სკალით შეფასება პირველ და მეხუთე წუთებზე შეადგენდა შესაბამისად 7.8 ± 0.08 და 8.2 ± 0.04 ქულას. მძიმე პრეკლამფსიით შეპყრობილი დედების ახალშობილთა მასა საშუალოდ შეადგენდა 3.100 ± 80.0 და მერყეობდა 2.300-დან 3.700-მდე. აპგარის სკალით შეფასება 1-5 წთ-ზე შეადგენდა 6.9 ± 0.2 და 7.6 ± 0.4 ქულას. ჩვენს მიერ განსაზღვრული იქნა ახალშობილთა ნაყოფის ზრდა-განვითარების შეფერხების აბსოლუტური რისკი, რაც შეადგენდა 6%, შეფარდებითი რისკი 62%, NNT მაჩვენებელი იყო 25.

ძირითადი ჯგუფის ყველა ახალშობილი (მსუბუქი პრეკლამფსიით შეპყრობილი დედებიდან) გაწერილი იყო ბინაზე დამაკმაყოფილებელ მდგომარეობაში, ხოლო მძიმე პრეკლამფსიის ჯგუფიდან 5 ახალშობილი (20.83%) გადაყვანილი იყო მეორე ეტაპზე სამკურნალოდ.

3.1 პრეეკლამფსიით შეპყრობილ ქალთა სისხლის ბიოქიმიური და რეოლოგიური ფუნქციების დახასიათება

სისხლის ბიოქიმიური გამოკვლევები ჩატარდათ 131 ქალს, რომელთა შორის 23 (17.55%) გაერთიანებული იყო საკონტროლო ჯგუფში. მსუბუქი ფორმის პრეეკლამფსიით გამოკვლეული იყო 64 (59.25%) ქალი, ხოლო მძიმე პრეეკლამფსიით 24 (22.22%) ქალი. გამოკვლევები ჩატარებული იყო ჩვენი მეთვალყურეობის ქვეშ მყოფ კონტინგენტზე ორსულობის დინამიკაში 30-32 და 36-38 კვირის ვადებზე.

ბიოქიმიური მაჩვენებლების ანალიზმა ორსულობის დინამიკაში დაგვანახა, რომ პათოლოგიური პროცესის სიმძიმესთან ერთად იცვლება სისხლის მჟავე-ტუტოვანი წონასწორება და ირღვევა მისი გაზური შემადგენლობა. ასე მაგალითად, თუ მსუბუქი პრეეკლამფსიისას ადგილი აქვს სუბკომპენსირებული აციდოზის ფორმირებას, მძიმე ფორმის პრეეკლამფსიის დროს სახეზე იყო არაკომპენსირებული აციდოზი. პარალელურად იცვლებოდა სისხლის ჟანგბადით გაჯერების მაჩვენებლები, ჟანგბადის და ნახშირორჟანგის პარციალური წნევა. გაირკვა, რომ დაავადების სიმძიმესთან ერთად ღრმავდება ჰიპოქსემია, რაც გამოწვეულია მიკროცირკულაციური პროცესების დაქვეითებით, ორგანოთა მეტაბოლური უზრუნველყოფის გაუარესებით.

მშობიარეთა სისხლის პლაზმაში ისაზღვრებოდა ელექტროლიტური შემადგენლობა. დაავადების სიმძიმესთან

მიმართებაში კალიუმის იონთა კონცენტრაცია როგორც სისხლის პლაზმაში, ისე ერითროციტებში მცირდებოდა. ასე მაგალითად, თუ მძიმე ფორმის პრეეკლამფსიის დროს K^+ -ის კონცენტრაცია (საკონტროლოსთან მიმართებაში $4,5\pm 0,2$ მმოლ/ლ-ია და $4,0\pm 0,1$ მმოლ/ლ) – მძიმე ფორმის პრეეკლამფსიისას 12%-ით კლებულობს, ხოლო ერითროციტებში (შესაბამისად $82\pm 3,0$ მმოლ/ლ – საკონტროლო და $74,0\pm 2,0$ მმოლ/ლ –

სისხლის პლაზმის ელექტროლიტური მაჩვენებლები
ორსულობის 35-36 კვირაზე ($M\pm m$)*

ცხრილი 1

| ორსული პაციენტების ჯგუფი | K+(პლ) | Na+(პლ) | K±(ერითრ.) | Na±(ერითრ.) |
|--|---------------------------------|--------------|----------------|------------------------------|
| | (მლექვ/ლ) | | | |
| 1.საკონტროლო ჯგუფი n = 23 | 4.5±0.2 | 140.0±3.0 | 82.0±3.0 | 19.4±1.2 |
| 2. მსუბუქი ფორმის პრეეკლამფსია n = 64 | 4.3±0.2 | 142.0±4.0 | 81.0±2.0 | 21.4±2.1 |
| 3. მძიმე ფორმის პრეეკლამფსია n = 24 | 4.0±0.1 | 145.0±4.0 | 74.0±2.0 | 28.3±2.8 |
| * | $P_{1-2}>0.1$ $P_{1-4}<0.01$ | >0.1 >0.1 | < 0.1 < 0.1 | > 0.1 > 0.1 < 0.05 > 0.01 |

მჟავა-ტუტოვანი წონასწორობის მაჩვენებლები ორსულობის 35-36 კვირაზე (M±m)*

ცხრილი 2

| ორსული პაციენტების ჯგუფი | pH | pCO ₂ | AB | SB | BE |
|---|--|------------------|------------------|----------------|-----------------|
| | | | მეკვ/ლ | | |
| 1. საკონტროლო ჯგუფი n = 23 | 7.39±0.009 | 37.9±0.8 | 22.1±0.5 | 22.8±0.5 | 3.5±0.2 |
| 2. მსუბუქი ფორმის პრეეკლამსია n = 64 | 7.37±0.008 | 36.2±0.8 | 19.3±0.4 | 20.7±0.4 | 5.2±0.3 |
| 3. მძიმე ფორმის პრეეკლამსია n = 24 | 7.31±0.007 | 30.5±0.6 | 15.5±0.4 | 16.1±0.3 | 10.8±0.5 |
| * | P ₁₋₂ >0.02 P ₁₋₄ <0.05 | >0.01 >0.001 | < 0.05 < 0.01 | >0.05 <0.05 | >0.05 >0.001 |

ჰემატოკრიტის და ცილის ძირითადი ფრაქციების რაოდენობრივი
მაჩვენებლები ორსულობის 35-36 კვირაზე (M±m)*

ცხრილი 3

| ორსული პაციენტების ჯგუფი | საერთო ცილა (გრ/ლ) | ალბუმინები | ჰემატოკრიტი |
|--|--|-------------------|-----------------|
| | | გლობულინები | |
| 1. საკონტროლო ჯგუფი n= 23 | 65.4±2.1 | 1.18±0.02 | 0.48±0.022 |
| 2. მსუბუქი ფორმის პრეეკლამფსია n= 64 | 63.8±1.9 | 1.09±0.01 | 0.48±0.021 |
| 3. მძიმე ფორმის პრეეკლამფსია n= 24 | 60.3±1.8 | 1.02±0.01 | 0.43±0.012 |
| * | P ₁₋₂ > 0.05 P ₁₋₃ < 0.01 | > 0.05 > 0.001 | > 0.1 < 0.05 |

მძიმე ფორმის პრეეკლამფსიისას) – 9%-ით მცირდება. არსებული ჰიპოკალემია ამ იონის გაძლიერებულ სეკრეციაზე მეტყველებს. რაც კრეატინინის კლირენსის ზრდასთან ერთად თირკმელების ჯორჯლოვანი აპარატის დისფუნქციაზე უნდა მიუთითებდეს.

ნატრიუმის კონცენტრაცია სისხლის პლაზმაში პრეეკლამფსიების დროს სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებებს არ განიცდის (საკონტროლო ჯგუფში 140±3.0 მმოლი/ლ-ია; მძიმე ფორმის პრეეკლამფსიისას - 145±4.0მმოლი/ლ-ია; P>0,1). სამაგიეროდ ამ იონთა კონცენტრაცია ერითროციტებში სტატისტიკურად სარწმუნოდ

იზრდება ($19,4 \pm 1,2$ მმოლი/ლ – საკონტროლო ჯგუფშია და $28,3 \pm 2,8$ მმოლი/ლ – მძიმე ფორმის პრეეკლამფსიისას $P > 0,01$). უჯრედშიდა Na^+ მატება შეშუპებით მოვლენების განვითარებაზე მეტყველებს და მიკროცირკულაციის დაქვეითების, ქსოვილთა მეტაბოლური უზრუნველყოფის შეფერხების და ატფ-ის რესინთეზის შემცირებით უნდა იყოს განპირობებული. (იხ. ცხრილი 1).

ცხრილში 2 მოცემულია ძირითადი და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტების მჟავა-ტუტოვანი წონასწორობის მაჩვენებლები. პრეეკლამფსიით შეპყრობილი ქალების სისხლის რეოლოგიური თვისებების დასახასიათებლად ჩვენს მიერ განსაზღვრული იყო ჰემატოკრიტის სიდიდე, რიცხვი და სისხლის პლაზმის ცილოვანი სპექტრი დაავადების სიმძიმესთან მიმართებაში. ჩატარებული ჰემატოლოგიური ანალიზების საშუალებით გაირკვა, რომ საერთო ცილის რაოდენობა გესტოზის სიმძიმის ხარისხის მიხედვით კლებულობს, რაც ავადმყოფების გამოხატულ ჰიპოპროტეინემიაზე მეტყველებს. მძიმე ფორმის პრეეკლამფსიის შემთხვევაში საერთო ცილის რაოდენობა სისხლის შრატში ტოლია $60,3 \pm 1,8$, რაც საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით 6,2%-ით ნაკლებია. აღნიშნული ჰიპოპროტეინია ალბუმინების შემცირების ხარჯზე ხდება, რადგან ალბუმინურ/გლობულინური შეფარდება დაავადების სიმძიმესთან მიმართებაში ასევე კლებულობს. თუ საკონტროლო ჯგუფის ორსული ქალების სისხლის შრატში არსებული ალბუმინების და გლობულინების თანაფარდობა $1,18 \pm 0,02$ ტოლია, მძიმე პრეეკლამფსიების შემთხვევაში იგი $1,02 \pm 0,01$ -მდე მცირდება. (იხ. ცხრილი 3).

პრეეკლამფსიის დროს მცირედება ერითროციტთა მოცულობაც, რაც ჰემატოკრიტის დაქვეითებაში გამოიხატება. ასე მაგალითად მძიმე ფორმის პრეეკლამფსიის დროს ჰემატოკრიტის მაჩვენებელი $0,43 \pm 0,012$ -ის ტოლია, რაც საკონტროლო ჯგუფის ორსული ქალების ჰემატოკრიტის მაჩვენებლის 89,5%-ს შეადგენს. (იხ. ცხრილი 3).

მიღებული ლაბორატორიული შედეგები საფუძველს გვაძლევენ დავასკვნათ, რომ პრეეკლამფსიის და განსაკუთრებით მისი მძიმე ფორმების არსებობის შემთხვევებში ადგილი აქვს ჰიპოპროტეინემიას, რომელიც ძირითადად ჰიპოალბუმინემიით არის განპირობებული. ეს უკანასკნელი შესაძლებელია გამოწვეული იყოს უპირველეს ყოვლისა ძლიერი პროტეინურიით, ან უფრო სავარაუდოა ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითებით, რაც ეს უკანასკნელი ხშირ შემთხვევებში HELLP-სინდრომის ფორმირებას იწვევს (46-48). ჰიპოალბუმინემიის შედეგად მცირდება სისხლის ჰემატოკრიტი, იცვლება მისი ონკოზური წნევა და შესაბამისად მისი რეალოგიური ცვლილებები. აღნიშნული პათოგენეზური ცვლილებები შეშუპების ინიციაციას განსაზღვრავენ.

3.2 პრეეკლამფსიის დროს ლიმფოციტთა

რაოდენობრივი და თვისობრივი ცვლილებები

პრეეკლამფსია ორსულობის ერთ-ერთ ძირითად გართულებას წარმოადგენს. ჰიპერტენზია, პროტეინურია და ნეფროზული სინდრომი, რომლებიც პრეეკლამფსიების კლინიკურ სურათს წარმოადგენენ, გამოწვეულია თირკმელის ენდოთელური უჯრედების

დაზიანებით, რაც მეზანგიალური ტიპის გლომერულონეფრიტის მსგავს მანიფესტაციებს იძლევა (84). მრავალი კლინიცისტის აზრით პრეეკლამფსია რეპროდუქციულ სისტემაში არსებული იმუნორეგულაციური სისტემების დარღვევებით არის გამოწვეული, რის გამოც ადგილი აქვს თირკმელის ჯორჯლოვან აპარატში ინტერკაპილარული უჯრედების დაზიანებას. მეზანგიალური მატრიქსის დესტრუქცია ამ დროს ძირითადად ინფილტრირებული ლეიკოციტების საშუალებით მიმდინარეობს, რომელთა აქტივაციაც ზოგიერთი მკვლევარის მონაცემებით აუტოანტიგენებით ინდუცირდება (169, 139, 125). ლეიკოციტების ტრანსენდოთელური მიგრაცია თავის მხრივ, იმუნური სისტემის არაპრიორიტეტული პასუხით უნდა იყოს განპირობებული, რაც ჩვენი აზრით პრეეკლამფსიის ერთ-ერთ მთავარ მიზეზად შეიძლება ჩაითვალოს. ამიტომ სისხლის იმუნოკომპეტენტური უჯრედების რაოდენობრივი და თვისობრივი შეფასება, ანთებითი ლიმფოკინების და ციტოკინების კონცენტრაციული ანალიზი პრეეკლამფსიის დროს საშუალებას მოგვცემს დავადგინოთ ამ პათოლოგიის გამომწვევი მიზეზები და შესაბამისად მოვახდინოთ ადექვატური პათოგენეტიური მკურნალობა.

ჩატარებული სამუშაოების შედეგად დადგინდა, რომ პრეეკლამფსია ხასიათდება ტრანზიტორული იმუნოდეფიციტით, რაზედაც T- და B-ლიმფოციტების პოპულაციური ცვლილებები მეტყველებენ. ნორმალური ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს 30-32 კვირის ვადებში ლიმფოციტთა საერთო რაოდენობა კლებულობს 16,9%-ით, რომელშიც T-ლიმფოციტების (მარკირებული CD3+) წილი მცირდება 9%-ით, ხოლო B-ლიმფოციტების კი -1%-ით. ორსულობის

36-38 კვირაზე ლიმფოციტთა საერთო რაოდენობა იზრდება და ნორმალურ მაჩვენებლებთან შედარებით დაკლებულია მხოლოდ 11%-ით, ხოლო T-ლიმფოციტთა წილი კი უკვე 98%-ს შეადგენს.

პრეეკლამფსიების დროს ტრანზიტორული იმუნოდეფიციტი შედარებით სპეციფიკური ცვლილებებით ხასიათდება. მსუბუქი და მძიმე პრეეკლამფსიებით შეპყრობილ ორსულ ქალებში ლიმფოციტთა აბსოლუტური რაოდენობა ორსულობის 30-32 კვირის ვადაზე შესაბამისად 0,9%-ით, და 2,8%-ით იზრდება, ხოლო ორსულობის 36-38 კვირის ვადებში ეს მაჩვენებლები მომატებულია შესაბამისად 2,3%, და 4,0%-ით.

ლიმფოციტთა საერთო რაოდენობის აღწერილ ცვლილებებთან ერთად აღინიშნება T-ლიმფოციტთა წილობრივი ცვლილებებიც. ასე მაგალითად გაურთულებელი ორსულობის დროს T-ლიმფოციტთა პროცენტული შემცველობა ორსულობის 30-32 კვირის ვადებში მცირდება 9%-ით, ხოლო 36-38 კვირის ვადებში აღდგება ნორმალურ დონემდე. პრეეკლამფსიისას ორსულობის 30-32 კვირის ვადებში T-ლიმფოციტთა წილი მცირდება მსუბუქი და მძიმე პრეეკლამფსიების შემთხვევებში შესაბამისად 6% და 20%-ით, ხოლო ორსულობის 36-38 კვირის ვადებში – შესაბამისად 12% და 22%-ით.

აღნიშნული ცვლილებები მეტყველებენ, რომ გარდამავალი იმუნოდეფიციტი ორსულობის 30-32 კვირის ვადებში ძირითადად CD3+T-ლიმფოციტების ხარჯზე ხდება, რომელთა შემცველობაც ნორმალური ფიზიოლოგიური ორსულობის 36-38 კვირის ვადებში კორეგირდება. პრეეკლამფსიით შეპყრობილ ქალებში იმუნოდეფიციტი

უფრო ღრმად არის გამოხატული და მისი კორექცია ორსულობის 36-38 კვირის ვადებში არ ხდება. (იხ. ცხრილი 4).

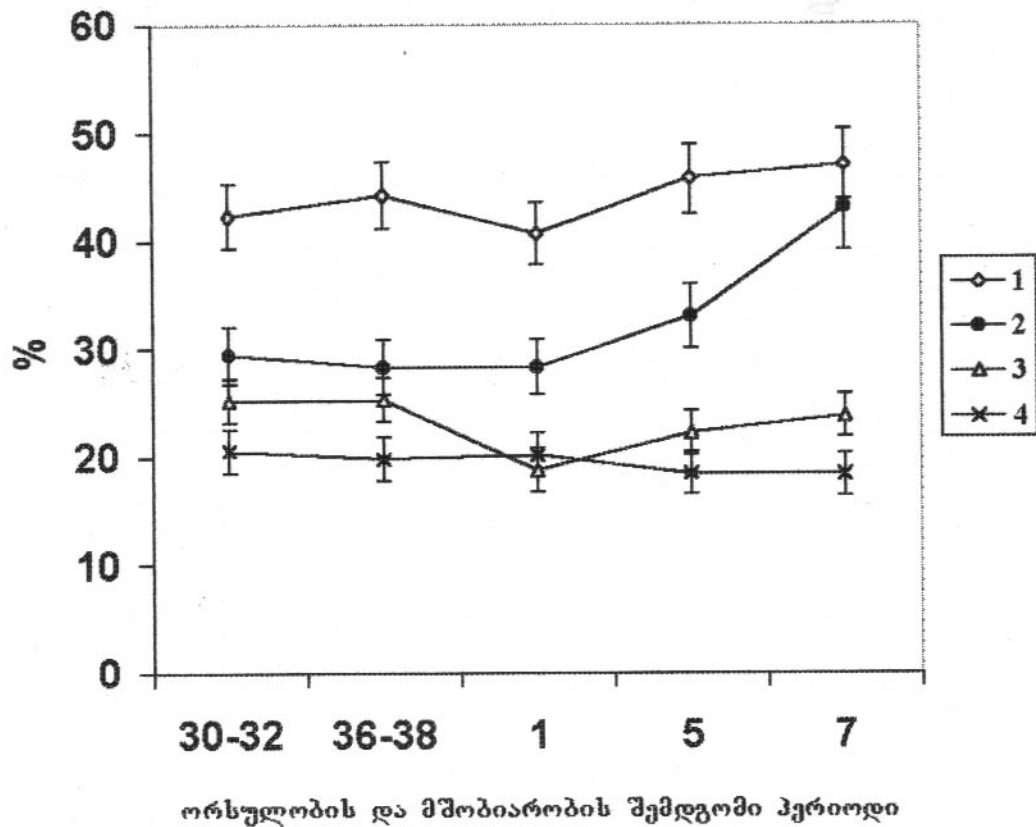
ლიმფოციტთა სუბპოპულაციური ანალიზის დროს გაირკვა, რომ როგორც ნორმალური ფიზიოლოგიური ორსულობის დროს, ისე პრეეკლამსიების შემთხვევებში აღნიშნული ცვლილებები განპირობებულია -მაკორეგირებელი ლიმფოციტების შემცირების ხარჯზე, მაშინ როდესაც CD8⁺ -ლიმფოციტების წილი ამ უჯრედების საერთო რაოდენობაში არ იცვლებოდა იხ. სქემა 1. ასე მაგალითად, - ლიმფოციტების პროცენტული შემცველობა გაურთულებელი ორსულობის დროს, ორსულობის 30-32 კვირის ვადებში, საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებთან (47%) შედარებით 42,3%-მდე, ხოლო 36-38 კვირის ვადებში 44,2%-მდე ქვეითდებოდა. პრეეკლამსიების შემთხვევებში ეს მაჩვენებელი შემდეგნაირად ნაწილდებოდა: მსუბუქი ფორმის პრეეკლამსიისას – ორსულობის 30-32 კვირაზე – 40,4%-ია; 36-38 კვირაზე – 39,5%; მძიმე ფორმის პრეეკლამსიისას – 30-32 კვირაზე – 29,4%-ია; 36-38 კვირაზე – 28,3%. აღნიშნულ ცვლილებებზე მეტყველებს აგრეთვე /CD8⁺ შეფარდების მერყეობაც, ეს მაჩვენებელი საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში საშუალოდ 1,88-ის ტოლია.

გაურთულებელი ორსულობის 30-32 კვირის ვადებში იგი საშუალოდ 1,67-დე მცირდება, ხოლო მშობიარობის წინა პერიოდში აღდგება 1,74-მდე. პრეეკლამსიით შეპყრობილი ორსული ქალების სისხლში ლიმფოციტების შემცირების გამო აღნიშნული მაჩვენებელი მცირდება 1,61-1,67-მდე მსუბუქი პრეეკლამსიებისას და 1,42-1,43-მდე მძიმე ფორმების შემთხვევებში (სქემა 1).

მელოგინე პაციენტების სისხლში ლიმფოციტთა
სუბპოპულაციური ცვლილებები ($M \pm m$)*

ცხრილი 4

| | | ლიმფოციტთა სუბპოპულაციები | | | |
|--|--------------------|---------------------------|----------------------|---|-----------|
| | | CD ₄ % | CD ₈ % | CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺ | |
| 1. სავონტროლო ჯგუფი | a | | | | |
| | b | 1 | 40.7±2.1 | 26.0±1.2 | 1.57±0.09 |
| | c | 5 | 45.4±2.6 | 26.2±1.3 | 1.73±0.05 |
| n= 23 | | 7 | 47.2±2.5 | 25.8±1.8 | |
| 2. ძირითადი ჯგუფი (მძიმე ფორმის პრეეკლამფსია) | a | | | | |
| | b | 1 | 28.3±1.5 | 18.8±1.7 | 1.51±0.10 |
| | c | 5 | 33.2±0.8 | 22.2±1.5 | 1.56±0.08 |
| | d | 7 | 43.0±2.8 | 23.6±1.6 | 1.80±0.14 |
| n= 24 | | 9 | 46.1±2.7 | 24.8±1.6 | 1.82±0.08 |
| * | P _{1a-2a} | | > 0.001 | < 0.01 | < 0.05 |
| | P _{1b-2b} | | < 0.05 | < 0.02 | > 0.05 |
| | P _{1c-2c} | | > 0.05 | < 0.05 | > 0.1 |



სქემა 1. და CD8+ ლიმფოციტების ცვლილებები ორსულობის მე-3 ტრიმესტრში და მშობიარობის შემდგომ პერიოდში (1-ლიმფოციტები – საკონტროლო ჯგუფი; 2-ლიმფოციტები – მძიმე პრეეკლამფსია; 3-CD8+ლიმფოციტები-საკონტროლო ჯგუფი; 4-CD8+ლიმფოციტები-მძიმე პრეეკლამფსია.

ორსული პაციენტების იმუნური უჯრედების
რაოდენობრივი ცვლილებები (M±m)*

ცხრილი 5

| გამოკვლევულთა ჯგუფი | გამოკვლევის ვადა (კვ) | ლიმფოციტების აბს. რაოდენობა (10 ⁶) | % | T-ლიმფოციტები (CD ₃₊) % | B- ლიმფოციტე ბი (CD ₁₉₊) % |
|---|--------------------------|--|------|---|--|
| 1.საკონტროლო ჯგუფი a b n = 23 | 30-32 | 1.98±0.008 | 22.4 | 61.4±3.4 | 18.6±1.4 |
| | 36-38 | 2.12±0.012 | 24.5 | 68.8±4.1 | 20.1±1.0 |
| 2. მსუბუქი ფორმის პრეეკლამფსია a b n = 64 | 30-32 | 2.01±0.009 | 22.9 | 64.5±3.2 | 19.6±1.3 |
| | 36-38 | 2.32±0.013 | 26.3 | 58.3±2.9 | 17.4±0.9 |
| 3.მძიმე ფორმის პრეეკლამფსია a b n = 24 | 30-32 | 1.47±0.009 | 16.7 | 50.4±2.1 | 19.0±1.0 |
| | 36-38 | 1.49±0.009 | 16.9 | 48.2±2.0 | 17.1±0.9 |
| * | P _{1a-2a} | > 0.1 | | > 0.05 | > 0.1 |
| | P _{1b-2b} | > 0.05 | | > 0.02 | > 0.1 |
| | P _{1a-3a} | > 0.05 | | < 0.1 | < 0.05 |
| | P _{1b-3b} | < 0.05 | | < 0.05 | < 0.05 |
| | P _{2a-3a} | < 0.01 | | > 0.001 | < 0.01 |
| | P _{2b-3b} | < 0.001 | | > 0.005 | < 0.01 |

მელოგინე პაციენტების იმუნური უჯრედების
რაოდენობრივი ცვლილებები (M±m)*

ცხრილი 6

| გამოკვლევულთა ჯგუფი | გამოკვლევის ვადა (დღეებში) | ლიმფოციტების აბს. რაოდენობა (10 ⁶) | % | T-ლიმფოციტები (CD ₃₊) % | B- ლიმფოციტე ბი (CD ₁₉₊) % |
|------------------------|-------------------------------|--|------|---|--|
| 1.საკონტროლო ჯგუფი | | | | | |
| a | 1 | 1.85±0.006 | 19.8 | 63.2±2.5 | 20.2±1.3 |
| b | 5 | 2.26±0.012 | 21.8 | 67.4±2.8 | 21.6±1.3 |
| c | 7 | 2.29±0.010 | 23.8 | 72.0±2.2 | 21.8±1.2 |
| n = 23 | | | | | |
| 2. ძირითადი ჯგუფი | | | | | |
| a | 1 | 1.95±0.010 | 20.2 | 45.3±2.8 | 16.0±1.2 |
| b | 5 | 1.78±0.021 | 18.5 | 58.5±3.2 | 18.2±1.5 |
| c | 7 | 1.77±0.020 | 18.4 | 63.3±2.9 | 20.0±1.1 |
| d | 10 | 2.28±0.027 | 22.9 | 70.4±3.1 | 21.5±1.3 |
| n = 108 | | | | | |
| * | P _{1a-2a} | > 0.0 | | < 0.05 | < 0.05 |
| | P _{1b-2b} | > 0.05 | | < 0.02 | > 0.05 |
| | P _{1c-2c} | > 0.05 | | < 0.05 | < 0.1 |

ამრიგად ზემოთმოყვანილი შედეგების საფუძველზე მტკიცდება, რომ ორსულთა მძიმე პრეეკლამსიების დროს ღრმავდება CD4+-ლიმფოციტთა სუბპოპულაციის ცვლილებები, რომელთა რაოდენობაც ორსულობის მიმდინარეობის პროცესში არ კორეგირდება. აღნიშნული დარღვევები ნორმალიზდება მხოლოდ მშობიარობის შემდგომ პერიოდში.

გართულებელი მშობიარობის პროცესში ლიმფოციტთა აბსოლუტური რაოდენობა დაკლებულია 14,2%-მდე და ეს მაჩვენებელი მშობიარობის შემდგომი პერიოდში ნორმალურ დონეს აღწევს. პრეეკლამფსიის შემთხვევაში პირიქით, ლიმფოციტთა აბსოლუტური რაოდენობა მშობიარობის დროს მომატებულია და მხოლოდ ლოგინობის ხანაში ქვეითდება. (იხ. ცხრილი 5).

ნორმალური ფიზიოლოგიური მშობიარობის პროცესში ანალოგიურად იცვლება CD4+ და CD8+ მარკირებულ ლიმფოციტთა წილიც, რომელთა პროცენტული შემცველობა მშობიარობის დროს ქვეითდება 40,7%-მდე CD4+-ის შემთხვევაში და 18,8%-მდე – CD8+-ის შემთხვევაში (სქემა 1).

გართულებულ ლოგინობის ხანაში მელოგინე ქალებში ლიმფოციტთა აბსოლუტური რაოდენობა შედარებით უფრო მაღალია. ლიმფოციტთა აბსოლუტური რაოდენობის საპირისპიროდ იცვლება ამ შემთხვევაში CD3+ და CD19+ მარკირებული ლიმფოციტების შემცველობა. ასე მაგალითად, ბუნებრივი სამშობიარო გზებით მშობიარობის შემთხვევაში T-ლიმფოციტების პროცენტული შემცველობა I დღეს $63,2\% \pm 2.5$ -ს შეადგენდა, ხოლო ლოგინობის ხანაში ეს მაჩვენებელი $72,0\% \pm 2.2$ -მდე იზრდებოდა. ლოგინობის ხანაში გართულებებისას T-ლიმფოციტების მატების დინამიკა კიდევ უფრო სუსტად იყო გამოხატული. (იხ. ცხრილი 6).

ამრიგად პერიფერიულ სისხლში ლიმფოციტების ანალიზის შედეგად დადგინდა, რომ ჯანმრთელ ორსულ ქალებს ფიზიოლოგიური მშობიარობის დროს ლიმფოციტთა რაოდენობა დაქვეითებული აქვთ და მათი აღდგენა მხოლოდ მშობიარობის

შემდგომ პერიოდში ხდება. ამ შემთხვევაში ლიმფოციტთა აბსოლუტური რაოდენობა ნორმის ფარგლებს უკვე კლინიკიდან გაწერისთვის უახლოვდება. მშობიარობის დროს ლიმფოციტთა აბსოლუტური რაოდენობის დაქვეითება ხდება CD3+ მარკირებული უჯრედების ხარჯზე, რაც გვამლევს საფუძველს დავუშვათ, რომ ტრანზიტორული იმუნოდეფიციტი მხოლოდ T-ლიმფოციტების პოპულაციას შეეხება. აუცილებელია აგრეთვე აღინიშნოს, რომ T-ლიმფოციტებში მცირდება მათი -სუბპოპულაცია, ხოლო CD8+ მარკირებული უჯრედები შედარებით ნაკლებად განიცდიან რაოდენობრივ ცვლილებებს.

სრულიად საწინააღმდეგო ცვლილებები აღირიცხება პრეეკლამფსიით შეპყრობილი ორსული ქალების სისხლში. ამ შემთხვევაში ორსულობის 38-40 კვირაზე და მშობიარობის დროს ლიმფოციტთა აბსოლუტური რაოდენობა მატულობდა. მიუხედავად ლიმფოციტთა მატებისა ორსულობის გვიან ვადებში და მშობიარობის დროს ადგილი ჰქონდა როგორც T-ლიმფოციტების, ასევე B-ლიმფოციტების შემცირებას. T-ლიმფოციტებიდან ქვეითდებოდა როგორც --თ მარკირებული, ასევე CD8+-ით მარკირებული ლიმფოციტების რაოდენობა. ვინაიდან საკონტროლო ჯგუფის ორსულ ქალებში CD8+-ლიმფოციტები მშობიარობის პროცესი სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებებს არ განიცდიდნენ, ხოლო პრეეკლამფსიის დროს მათი წილი (შეფარდება /CD8+ საგრძნობლად მცირდება) საგრძნობლად მატულობდა, შესაძლებელია დავუშვათ, რომ იმუნოლოგიური დარღვევები აღნიშნული პათოლოგიის დროს განპირობებულია ამ უჯრედების ციტოტოქსიკური პოტენციალის ზრდით.

ლიმფოციტების აბსოლუტური რაოდენობის ზრდა პათოლოგიის პირობებში და ამ ფონზე CD3+ და CD3+CD8+ პოპულაციის შემცირება ჩვენი აზრით მიუთითებს პრეეკლამფსიის დროს ამ უჯრედების ინტენსიურ აპოფტოზზე, სწრაფ განახლებაზე და CD3-პროგენიტორული T-ლიმფოციტების დაგროვებაზე, რადგან პრეეკლამფსიის დინამიკაში. პრეეკლამფსიით შეპყრობილ ორსული ქალების მშობიარობის დროს ადგილი აქვს CD8+T-ლიმფოციტების შემცირებას. შესაძლებელია დავუშვათ, რომ აღნიშნული პათოლოგია ვითარდება Th1-ჰელპერული პასუხის გზით, ციტოტოქსიკური იმუნოკომპეტენტური უჯრედების აქტივაციის ფონზე.

3.3 ნეიტროფილური ლეიკოციტების აქტივობის და ტერმინალური კომპლემენტის რაოდენობრივი ცვლილებები პრეეკლამფსიის დროს

მრავალი კლინიცისტის აზრით ჯორჯლოვანი კაპილარების დარღვეული ფუნქციონირება ენდოთელიუმის ანომალური მორფოლოგიური ცვლილებებით არის განპირობებული, რაც თავის მხრივ პლაცენტის სუსტი პერფუზიის შედეგად სეკრეტირებული აგენტებით ინდუცირდება (80). ვინაიდან ტროფობლასტების ანომალური ინვაზია სპირალური არტერიების მიომეტრულ სეგმენტებში დედის ორგანიზმის მხრიდან აუტოიმუნური პროცესების მსგავსი რეაქციების ინიციაციას იწვევს. გამოთქმულია მოსაზრება, რომ ჰუმორული და უჯრედული იმუნიტეტის არასწორი ორიენტაცია განაპირობებს გლომერულოენდოთელიოზს პრეეკლამფსიის დროს

(159). აუტოანტისხეულები, რომლებიც ამ დროს ფოსფოლიპიდების ან ტროფობლასტის სხვა მემბრანული კომპონენტების საწინააღმდეგოდ გამომუშავდებიან, ნეიტროფილების აქტივაციის გამო, შესაძლებელია ენდოთელური უჯრედების დაზიანების მიზეზი გახდნენ (125) აღსანიშნავია აგრეთვე ის, რომ პრეეკლამფსიის დროს ენდოთელური უჯრედების მიერ II ტიპის ფოსფოლიპაზა A2-ის გამონთავისულება ხდება, რაც ანთებითი მედიატორების ინტენსიური წარმოქმნის ფონზე, შესაძლებელია ამძიმებდეს დაავადების კლინიკურ მანიფესტაციებს (100). ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე სამუშაოს შემდგომ ეტაპზე განსაზღვრული იყო ნეიტროფილური ლეიკოციტების ფუნქციური მდგომარეობა სისხლის პლაზმაში არსებულ ტერმინალურ კომპლემენტთან (C5) მიმართებაში.

გამოკვლევების შედეგად დადგინდა, რომ ორსულობის III ტრიმესტრში პრეეკლამფსიით შეპყრობილ ორსულ ქალთა სისხლში ნორმალურ გაურთულებელი ორსულობის მქონე ქალებთან შედარებით გაზრდილია ფაგოციტოზის მაჩვენებლები, ასე მაგალითად, გაურთულებელი ორსულობის 30-32 კვირის ვადაზე ლეიკოციტების ფაგოციტური ინდექსი და ფაგოციტური რიცხვი 1,01-ჯერ, ხოლო ნლტ-ტესტის მნიშვნელობა კი 1,46-ჯერ მატულობს. სავარაუდოა, რომ აღნიშნული ცვლილებები უმნიშვნელო ხასიათს ატარებენ და განპირობებული არიან ნაყოფის, როგორც ალოტრანსპლანტანტის ანტიგენების გავრცელებით დედის ორგანიზმში, რაც თავისთავად ზოგადი იმუნოსუპრესიის ფონზე ორსულობის ნორმალურ მიმდინარეობაზე ვერ ახდენს გავლენას (89). მაგრამ უნდა აღინიშნოს, რომ აღნიშნული მაჩვენებლები საგრძნობლად იზრდებიან

პრეეკლამფსიის დროს. იმუნოლოგიური გამოკვლევებით დადგინდა, რომ ორსულობის III ტრიმესტრში მსუბუქი პრეეკლამფსიის შემთხვევებში ნეიტროფილების ფაგოციტური ინდექსი 1,1-ჯერ, ფაგოციტური რიცხვი – 1,19-ჯერ, ხოლო ნლტ-ტესტი კი – 1,72-ჯერ იზრდება (სქემა 2) (იხ. ცხრილი 7). ნეიტროფილების ფუნქციური აქტივაციის განსაკუთრებით გამოკვეთილი და სტატისტიკურად სარწმუნო მატება მიმდინარეობს მძიმე ფორმის პრეეკლამფსიების შემთხვევებში, როდესაც ფაგოციტური ინდექსი 1,11-ჯერ, ფაგოციტური რიცხვი 1,38-ჯერ, ხოლო ნლტ-ტესტის მაჩვენებელი კი – 1,89-ჯერ იზრდება.

შეცვლილია აგრეთვე ლეიკოციტების ფაგოციტოზის მაჩვენებლები პრეეკლამფსიის მქონე მელოგინე ქალთა პერიფერიულ სისხლში. ასე მაგალითად, მძიმე ფორმის პრეეკლამფსიის შემდეგ მელოგინე ქალებში საკონტროლო ჯგუფთან პაციენტებთან შედარებით მშობიარობის შემდგომი პერიოდის 1 დღეს ფაგოციტური ინდექსი მაღალია 1,09-ჯერ, ფაგოციტური რიცხვი 1,31-ჯერ, ნლტ-ტესტის მაჩვენებელი – 1,18-ჯერ (სქემა 2). მშობიარობის შემდგომი პერიოდის მე-4-5 დღისთვის ფაგოციტური ინდექსი საკონტროლო ჯგუფის პაციენტების მაჩვენებლებთან თანაფარდობა შემდეგია: ფაგოციტური ინდექსი მომატებულია 1,07-ჯერ,

ფაგოციტოზის ფუნქციური აქტივობის მაჩვენებლები ორსული
პაციენტების პერიფერიულ სისხლში ($M \pm m$)*

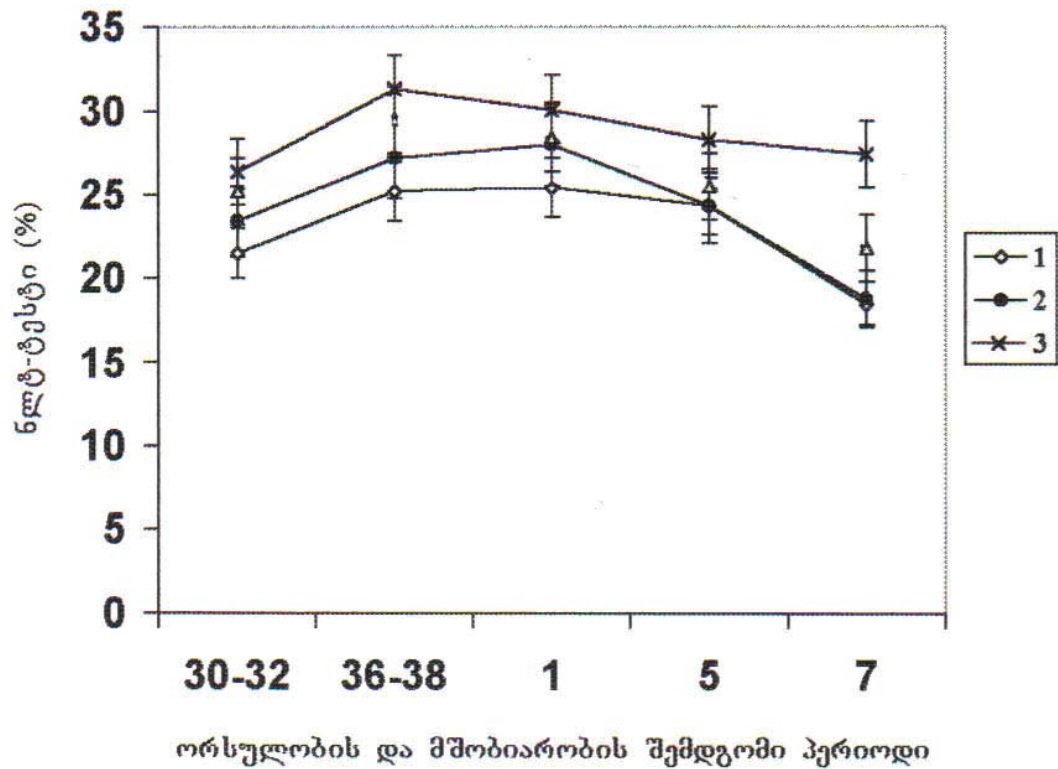
ცხრილი 7

| გამოკვლელთა ჯგუფი | გამოკვლევის ვადა (კვ.) | ნლტ-ტესტი % | ფაგოციტური ინდექსი (120) | ფაგოციტური რიცხვი (120) |
|--|------------------------------|----------------|--------------------------------|-------------------------------|
| 1 საკონტროლო ჯგუფი a b n = 23 | 30-32 | 24.1±0.7 | 66.2±0.6 | 7.9±0.3 |
| | 36-38 | 26.7±0.8 | 67.3±0.8 | 8.2±0.2 |
| 2 მსუბუქი ფორმის პრეეკლამფსია a b n = 64 | 30-32 | 25.4±0.9 | 67.4±0.7 | 8.8±0.2 |
| | 36-38 | 28.5±0.8 | 68.5±0.8 | 9.2±0.3 |
| 3 მძიმე ფორმის პრეეკლამფსია a b n = 24 | 30-32 | 28.4±0.8 | 71.4±0.8 | 9.8±0.4 |
| | 36-38 | 31.3±1.0 | 73.5±1.0 | 10.7±0.4 |
| * | P_{1a-2a} | < 0.1 | > 0.1 | > 0.1 |
| | P_{1b-2b} | > 0.05 | > 0.02 | > 0.1 |
| | P_{2a-3a} | > 0.05 | < 0.1 | < 0.05 |
| | P_{2b-3b} | < 0.05 | < 0.05 | < 0.05 |
| | P_{2a-3a} | < 0.01 | > 0.001 | < 0.01 |
| | P_{2b-3b} | < 0.001 | > 0.005 | < 0.01 |

მელოგინე პაციენტების ფაგოციტოზის ფუნქციური
აქტივობის მაჩვენებლები ($M \pm m$)*

ცხრილი 8

| გამოკვლეულთა ჯგუფი | გამოკვლევის დრო (დღეები) | ნლტ-ტესტი % | ფაგოციტური ინდექსი (120) | ფაგოციტური რიცხვი (120) |
|---|---|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 1 საკონტროლო ჯგუფი a b c n = 23 | 1 5 7 | 25.4±0.8 24.3±0.7 18.5±0.6 | 67.3±0.9 65.4±0.8 66.4±0.8 | 8.2±0.3 8.0±0.3 7.9±0.4 |
| 2 ძირითადი ჯგუფი (მძიმე ფორმის პრეეკლამსია) a b c n = 24 | 1 5 7 | 30.1±1.3 28.3±0.9 27.4±0.8 | 73.5±1.2 69.8±1.0 68.2±1.1 | 10.8±0.5 9.9±0.5 8.4±0.3 |
| * | P_{1a-2a} P_{1b-2b} P_{1a-2a} | > 0.001 < 0.05 > 0.05 | < 0.01 < 0.02 < 0.05 | < 0.05 > 0.05 > 0.1 |



სქემა 2. ნეიტროფილების ნლტ-ტესტის ცვლილებები ორსულობის მე-3 ტრიმესტრში და მშობიარობის შემდგომ პერიოდში (1-საკონტროლო ჯგუფი; 2- მსუბუქი პრეეკლამფსია; 3-მძიმე პრეეკლამფსია).

ფაგოციტური რიცხვი 1,23-ჯერ, ხოლო ნლტ-ტესტის მახასიათებელი კი – 1,16-ჯერ, აღსანიშნავია ის გარემოება, რომ მშობიარობის შემდგომ პერიოდში აღნიშნული მაჩვენებლები მძიმე პრეეკლამფსიით

შეპყრობილი მელოგინე ქალებისთვის ჯერ კიდევ მაღალია და შეადგენს შემდეგს: ფაგოციტური ინდექსი ტოლია 68.0 ± 0.9 , რაც 1,03-ჯერ მაღალია შესაბამის კონტროლთან, ფაგოციტური რიცხვი ტოლია $8,4 \pm 0,3$ (1,06-ჯერ მომატებულია შესაბამის კონტროლთან), ხოლო ნლტ-ტესტის მახასიათებელი ტოლია $27,4 \pm 0,7$ (1,48-ჯერ უფრო მეტია შეაბამის საკონტროლო ჯგუფთან მიმართებაში). (იხ. ცხრილი 8).

ზემოთმოყვანილი დაკვირვებები მეტყველებენ იმაზე, რომ პრეეკლამფსიის ფონზე იმუნიტეტის ინატური სისტემის გარდა, ადგილი აქვს Th1-ჰელპერული კომპონენტის გააქტივებასაც, რომელიც შესაბამისი ციტოკინების და მედიატორების საშუალებით იმუნოკომპეტენტური უჯრედების ფაგოციტური პოტენციალის გაძლიერებას განაპირობებენ. აღსანიშნავია აგრეთვე ის, რომ იმუნური პასუხის უჯრედული კომპონენტი შედარებით ხანგრძლივად არის ინდუცირებული იმ შემთხვევებში, როდესაც საკეისრო კვეთის ოპერაციაა ჩატარებული, განსაკუთრებით კი მაშინ როდესაც პოსტოპერაციული პერიოდი გართულებულია.

უჯრედული იმუნიტეტის გააქტივებაზე მძიმე პრეეკლამფსიის დროს მეტყველებს აგრეთვე ლაბორატორიული მონაცემები მიღებული C5 – კომპლემენტის განსაზღვრის შედეგად.

აღნიშნული კომპონენტი კომპლემენტის სისტემის აქტივაციის როგორც კლასიკური, ისე ალტერნატიული გზის საბოლოო, ტერმინალურ პროდუქტს წარმოადგენს. დადგენილია, რომ C5-კომპლემენტის აქტიური ნაწილი C5-კომპონენტი განაპირობებს ნეიტროფილების ქემოტაქსისს, აძლიერებს იმუნოკომპეტენტური

უჯრედების ადჰეზიას და ანთებითი მედიატორების გამოყოფას, იწვევს C3b რეცეპტორის ექსპრესიას (146).

გამოკვლევების შედეგად დადგინდა, რომ გაურთულებელი ორსულობის პროცესში კომპლემენტი C5-ის რაოდენობა სისხლის პლაზმაში არ იცვლება და ნორმის ფარგლებში მერყეობს, მაგრამ პრეეკლამფსიის შემთხვევაში მისი რაოდენობა მატულობს და დაავადების გამწვავებასთან ერთად ორსულობის მე-3 ტრიმესტრის ბოლოს იგი მაქსიმალურ კონცენტრაციას აღწევს. ასე მაგალითად, მძიმე პრეეკლამფსიით შეპყრობილ ორსულ ქალებში C5 კომპლემენტის კონცენტრაცია სისხლში ორსულობის 30-32 კვირის ვადებში კიდევ უფრო მაღალი იყო და შეადგენდა ნორმის $160,5 \pm 18,3\%$ -ს, ხოლო ორსულობის 36-38 კვირის ვადებში კი მისი რაოდენობა $191,4 \pm 21,3\%$ -ს აღწევდა (იხ. სქემა 3) (ცხრილი 9)

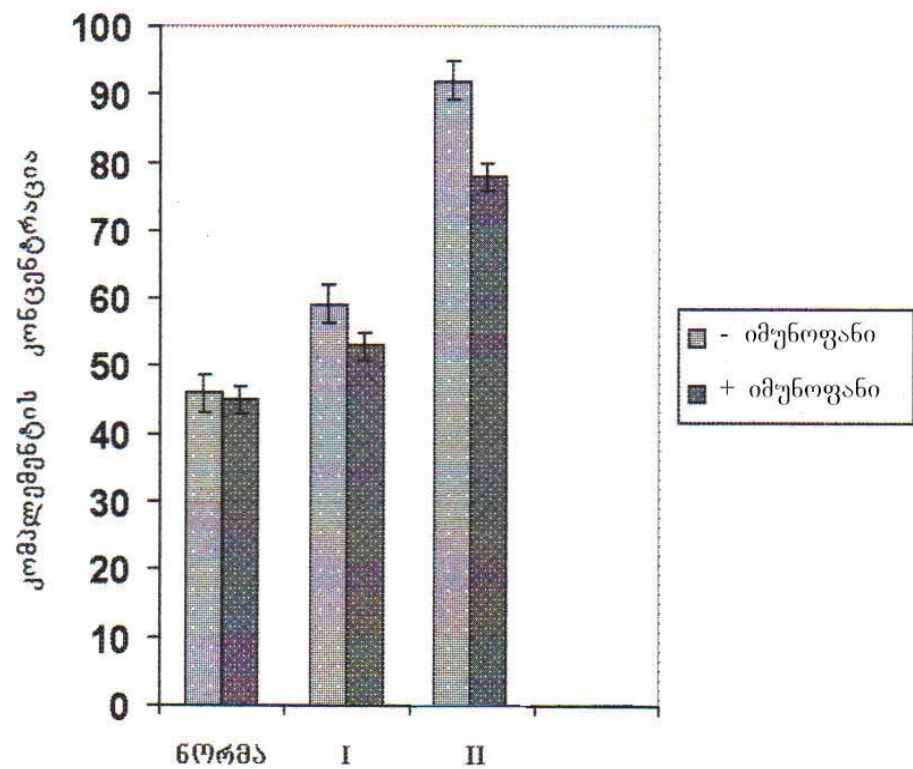
ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში მაღალი იყო ტერმინალური კომპლემენტის კონცენტრაცია იმ მელოგინე ქალებში, რომლებსაც გადატანილი ჰქონდათ პრეეკლამფსია. თუ ჯანმრთელ მელოგინე ქალების სისხლში მშობიარობის შემდგომ პერიოდში კომპლემენტის კონცენტრაცია არ ეცვლებოდათ იგი ოდნავ დაქვეითებულიც კი იყო), პრეეკლამფსიის შედეგად მისი რაოდენობა სისხლის პლაზმაში მომატებული იყო და ნორმალიზდებოდა მხოლოდ ლოგინობის ხანაში. ასე მაგალითად მძიმე პრეეკლამფსია გადატანილი მელოგინე ქალების სისხლის პლაზმაში ცვლილებები მკვეთრ ხასიათს ატარებენ, რის გამოც მისი რაოდენობრივი მაჩვენებელი მშობიარობის შემდგომ საკმაოდ გვიან უბრუნდებოდა საკონტროლო დონეს ($51,3 \pm 4,9$ მკგ/მლ) (სქემა 3). იხ. ცხრილი 10.

ტერმინალური კომპლემენტის C₅-ის რაოდენობა ორსული
პაციენტების სისხლის პლაზმაში (M±m)*

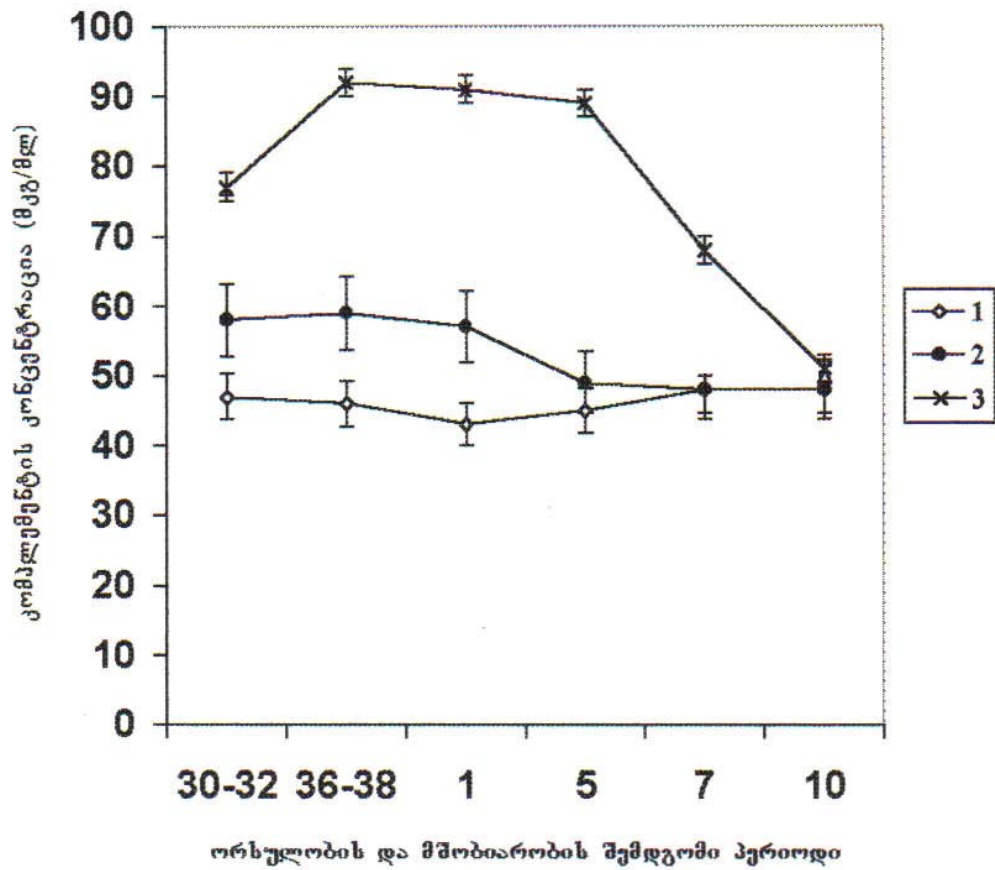
ცხრილი 9

| გამოკვლეულთა ჯგუფი | გამოკვლევის ვადა (კვ.) | კომპლემენტი C ₅ | |
|---|---------------------------|---|-----|
| | | (მკგ/მლ) | % |
| 1 საკონტროლო ჯგუფი a b n = 23 | 30-32 | 47.3±4.9 | 98 |
| | 36-38 | 46.8±4.8 | 97 |
| 2 მსუბუქი ფორმის პრეეკლამფსია a b n = 64 | 30-32 | 58.2±6.1 | 121 |
| | 36-38 | 59.8±5.9 | 123 |
| 3 მძიმე ფორმის პრეეკლამფსია a b n = 24 | 30-32 | 77.9±7.3 | 160 |
| | 36-38 | 92.5±9.4 | 191 |
| *P _{1a-2a} P _{1b-2b} P _{2a-3a} P _{2b-3b} P _{2a-3a} P _{2b-3b} | | < 0.05 > 0.02 < 0.01 > 0.005 > 0.001 > 0.001 | |

დიაგრამა 1



დიაგრამა 1. ტერმინალური კომპლემენტის C5-ის კონცენტრაციული ცვლილებები პრეკლამფსიით (მსუბუქი, მძიმე პრეკლამფსია 36-38 კვირა) შეპყრობილი ორსული ქალების სისხლის პლაზმაში იმუნოფანით მკურნალობის ფონზე.



სქემა 3. C5-კომპლემენტის ცვლილებები სისხლის პლაზმაში ორსულობის მე-3 ტრიმესტრში და მშობიარობის შემდგომ პერიოდში (1-საკონტროლო ჯგუფი; 2-მსუბუქი პრეეკლამფსია; 3-მძიმე პრეეკლამფსია).

ტერმინალური კომპლემენტის C₅-ის რაოდენობა მელოგინე
პაციენტების სისხლის პლაზმაში (M±m)*

ცხრილი 10

| გამოკვლეულთა ჯგუფი | გამოკვლევის ვადა (დღეები) | კომპლემენტი C ₅ | |
|---|------------------------------|----------------------------|-----|
| | | (მკგ/მლ) | % |
| 1 საკონტროლო ჯგუფი | | | |
| a | 1 | 43.0±4.5 | 90 |
| b | 5 | 45.2±4.6 | 94 |
| c | 7 | 48.1±4.6 | 101 |
| n = 23 | | | |
| 2 ძირითადი ჯგუფი (საშ. და მძიმე ფორმის პრეეკლამფსია) | | | |
| a | 1 | 91.8±10.2 | 191 |
| b | 5 | 89.7±9.5 | 186 |
| c | 7 | 68.4±7.4 | 142 |
| d | 10 | 51.3±5.7 | 106 |
| n = 24 | | | |
| *P _{1a-2a} | | < 0.01 | |
| P _{1b-2b} | | < 0.02 | |
| P _{1c-2c} | | > 0.05 | |

ზემოთაღნიშნული დაკვირვებები მეტყველებენ, რომ პრეეკლამფსიის დროს ადგილი აქვს კომპლემენტის სისტემის გააქტივებას, რაც ნეიტროფილების აქტივაციასთან ერთად ადასტურებს

იმ მოსაზრებას, რომ აღნიშნული პათოლოგია მიმდინარეობს Th1-ჰელპერული იმუნიტეტის აქტივაციის ფონზე. კომპლემენტის სისტემის შემდგომი გააქტივება გართულებული ლოგინობის ხანაში ადასტურებს აღნიშნულ მოსაზრებას.

3.4. ინტერლეიკინი-6-ის და ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების რაოდენობრივი ცვლილებები ორსულთა პრეკლამფსიის დროს

მორფოლოგიური გამოკვლევებით დადგენილია, რომ პრეკლამფსიების დროს ადგილი აქვს ენდოთელური უჯრედების გაჯირჯვებას, კაპილარების კედლების გამკვრივებას, სუბენდოთელური და მეზანგიალური დეპოზიტების გაზრდას (144). როგორც უკვე ითქვა ენდოთელური დისფუნქციები შესაძლებელია ინდუცირებული იყვნენ სპეციფიკური ანტისხეულების მიერ, რომლებიც ტროფობლასტის მემბრანული ანტიგენების საწინააღმდეგოდ გამომუშავდებიან (159, 125) აუტოანტისხეულები განაპირობებენ ანთებითი ციტოკინების პროდუქციას, რითაც ხელს უწყობენ ლეიკოციტების რეკრუტირებას და საბოლოო ჯამში იწვევენ თირკმელის ჯორჯლოვანი აპარატის ენდოთელურ დესტრუქციას. ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულები,

ისევე როგორც ანთებითი უჯრედების საწინააღმდეგოდ გამომუშავებული ანტისხეულები შესაძლებელია წარმოადგენდნენ წამყვან პათოგენურ ელემენტს პრეეკლამსიების ფორმირებაში (43). ამიტომ კვლევის შემდგომ ეტაპებზე ჩვენს მიერ პრეეკლამსიით შეპყრობილ ორსულ ქალთა სისხლის პლაზმაში განსაზღვრული იყო ძირითადი ანთებითი ციტოკინის – ინტერლეიკინ-6 (IL-6) და ანტიფოსფოლიპიდური (ანტიკარდიოლიპინური) ანტისხეულების კონცენტრაციები.

გამოკვლევების შედეგად დადგინდა, რომ გაურთულებელი ორსულობის პირობებში IL-6-ის რაოდენობა სისხლის პლაზმაში სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებებს არ განიცდის. მცირედ იცვლება ამ დროს აგრეთვე ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების რაოდენობაც, მაგრამ უკვე მსუბუქი ფორმის პრეეკლამსიით შეპყრობილ ორსულ ქალებში IL-6-ის, ასევე ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების კონცენტრაციები სისხლის პლაზმაში იწყებს მატებას. ასე მაგალითად, მსუბუქი პრეეკლამსიის მქონე ორსულ ქალებში ორსულობის 36-38 კვირის ვადებში IL-6-ის კონცენტრაცია $4,84 \pm 2,8$ ერთ/მლ-ის ტოლია, რაც 2,82-ჯერ არემატება ნორმის ფარგლებს, ხოლო ანტიკარდიოლიპიდური ანტისხეულების კონცენტრაცია კი $12,4 \pm 1,9$ ერთ/მლ-ს შეადგენს, რაც 2,21-ჯერ ჭარბობს ანალოგიურ მაჩვენებლებს საკონტროლო ჯგუფის პაციენტების. მძიმე პრეეკლამსიების შემთხვევაში IL-6-ის კონცენტრაცია ორსულობის 36-38 კვირის ვადებში $8,91 \pm 1,62$ ერთ/მლ-ის ტოლია, რაც 3,42-ჯერ უფრო მარალია საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (სქემა 4) აღნიშნულ კონტინგენტში

ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების რაოდენობა $18,9 \pm 3,6$ ერთ/მლ-ს შეადგენს, რაც 2,52-ჯერ მეტია. (სქემა 5).

შეცვლილია აგრეთვე IL-6-ის და ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების რაოდენობა მშობიარობის შემდგომ პერიოდში იმ მელოგინე ქალების სისხლის პლაზმაში. რომლებსაც გადატანილი ჰქონდათ პრეეკლამფსია. ჯანმრთელი მელოგინეების სისხლის პლაზმაში როგორც IL-6-ის, ისე ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების კონცენტრაცია მშობიარობის დროს ოდნავ მატულობს და მშობიარობის შემდგომ პერიოდში სწრაფად უბრუნდება ნორმას. მსუბუქი პრეეკლამფსია გადატანილ მელოგინე ქალებში მშობიარობის შემდგომი პერიოდის მე-5 დღისთვის I-6-ის კონცენტრაცია 1,34-ჯერ, ხოლო ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების კი – 1,54-ჯერ აღემატება შესატყვისი პერიოდის საკონტროლო ჯგუფს და მხოლოდ ორსულობის შემდგომი პერიოდის მე-7 დღისთვის მცირდება ნორმის ფარგლებამდე. განსაკუთრებით მაღალია ანთებითი ციტოკინის და ანტისხეულების რაოდენობები მძიმე პრეეკლამფსიების შემთხვევაში, რომლის დროსაც მათი რაოდენობა ნორმალიზდება ორსულობის შემდგომი პერიოდის მხოლოდ მე-10 დღისთვის.

ასე მაგალითად, მძიმე პრეეკლამფსია გადატანილ მელოგინე ქალებში მშობიარობის შემდგომი პერიოდის მე-10 დღისთვის IL-6-ის კონცენტრაცია სისხლში ჯერ კიდევ $2,94 \pm 0,28$ ერთ/მლ-ის ტოლია, რაც 1,73-ჯერ აღემატება შესაბამის საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებელს, ხოლო ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულის რაოდენობა კი საშუალოდ $8,64 \pm 1,12$ ერთ/მლ-ის ფარგლებში მერყეობს, რაც 1,58-ჯერ უფრო

მართალია ნორმასთან შედარებით (იხ. სქემა 4 და 5 და ცხრილები 11 და 12).

მიღებული მონაცემები მეტყველებენ იმაზე, რომ პრეეკლამფსიის დროს პერიფერიულ სისხლში მატულობს IL-6-ის ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების კონცენტრაციის. აღნიშნული კომპონენტების რაოდენობა ქვეითდება მხოლოდ მშობიარობის შემდეგ მე-7-10 დღისთვის.

ვინაიდან ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების და ინტერლეიკინი-6-ის რაოდენობრივ ანალიზს შესაძლებელია ჰქონდეს პროგნოსტიკულ-დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა, ჩვენს მიერ განსაზღვრული იყო მათი კონცენტრაცია ორსულობის დინამიკაშიც (ორსულობის ვადები 20-22 კვირა). ამისათვის შერჩეული იყო ორსულ ქალთა ჯგუფი გესტაციის 20-22 კვირის პერიოდში, რომლებიც ანამნეზური მონაცემების მიხედვით პრეეკლამფსიის შესაძლებელ რისკ-ჯგუფს წარმოადგენდნენ და მათ ინფექციის გამომწვევი კაუზალური აგენტები ურინოგენიტალურ სისტემაში არ ჰქონდათ აღმოჩენილი (98 შემთხვევა). ორსულ ქალთა ამ კონტინგენტში არ იყო მკვეთრად გამოხატული პრეეკლამფსიის სიმპტომები, არტერიული წნევა და პროტეინურია მერყეობდა ნორმის ფარგლებში, გაირკვა, რომ შემდგომში 29,5%-ს განუვითარდა პრეეკლამფსია.

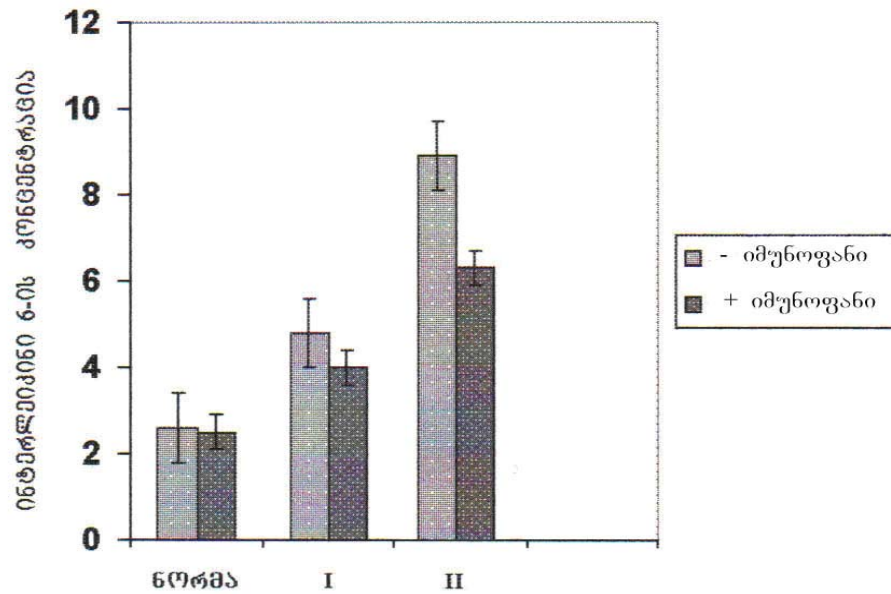
ლაბორატორიული ანალიზების საშუალებით დადგინდა, რომ იმ ორსულ ქალებს, რომლებსაც განუვითარდათ პრეეკლამფსია,

ინტერლეიკინ 6-ის და ანტიკარდიოლიპინური
ანტისხეულების კონცენტრაციები ორსული
პაციენტების სისხლის პლაზმაში ($M \pm m$)*

ცხრილი 11

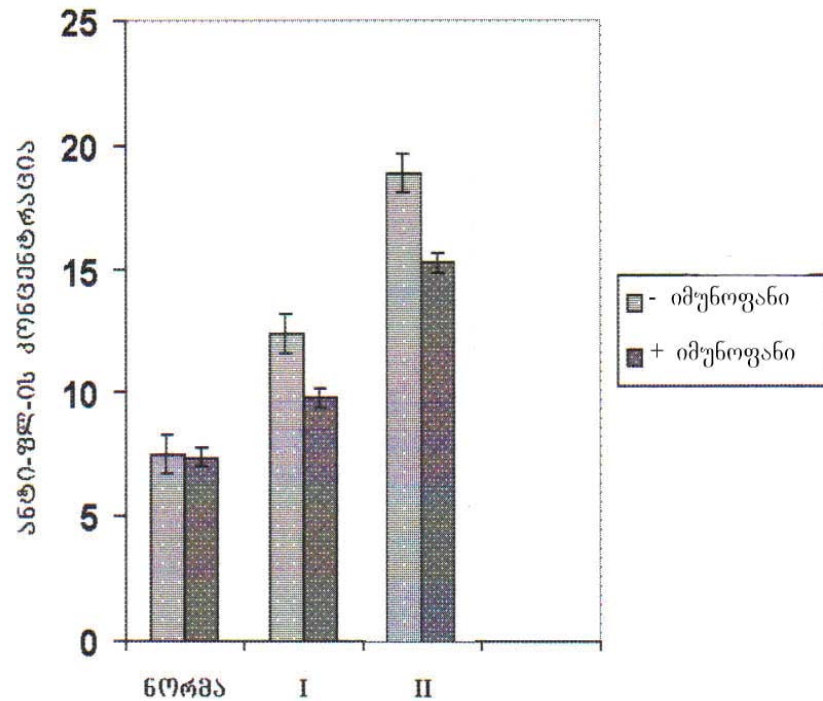
| გამოკვლეულთა ჯგუფი | გამოკვლევის ვადა (კვ.) | ინტერლეიკინ-6 | ანტიკარდიოლიპინური (YgG) |
|--|------------------------------|---------------|-----------------------------|
| | | (ერთ/მლ) | |
| 1 სკონტროლო ჯგუფი a b n = 23 | 30-32 | 2.23±0.22 | 7.18±1.21 |
| | 36-38 | 2.64±0.30 | 7.57±1.30 |
| 2 მსუბუქი ფორმის პრეეკლამფსია a b n = 64 | 30-32 | 4.37±0.75 | 10.25±1.82 |
| | 36-38 | 4.88±0.81 | 12.42±1.97 |
| 3 მძიმე ფორმის პრეეკლამფსია a b n = 24 | 30-32 | 8.35±1.49 | 17.45±2.91 |
| | 36-38 | 8.91±1.61 | 18.94±3.66 |
| *P _{1a-2a} | | < 0.1 | |
| P _{1b-2b} | | >0.05 | |
| P _{1a-4a} | | > 0.005 | |
| P _{1b-4b} | | > 0.001 | |

დიაგრამა 2

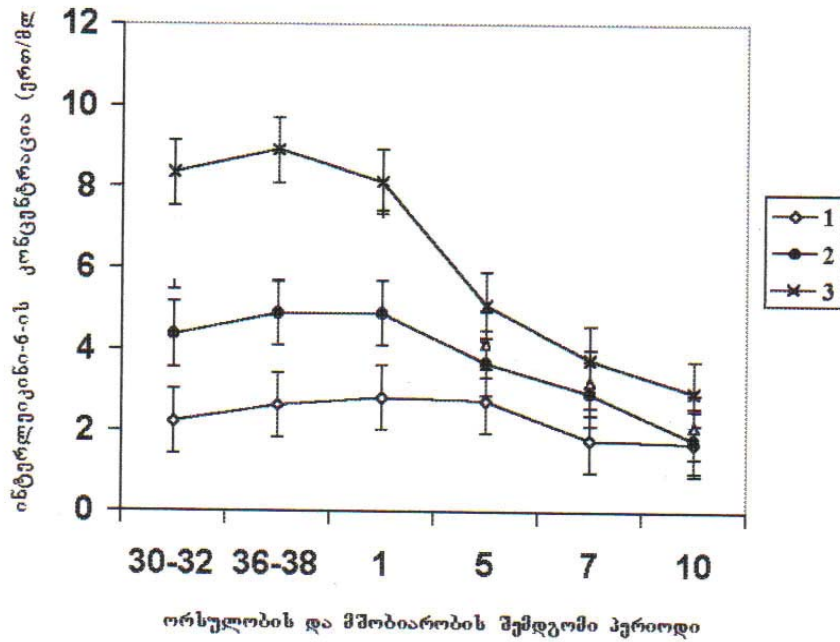


დიაგრამა 2. ინტერლეიკინი 6-ის კონცენტრაციული ცვლილებები პრეეკლამფსიით (მსუბუქი, მძიმე პრეეკლამფსია 36-38 კვირა) შეპყრობილი ორსული ქალების სისხლის პლაზმაში იმუნოფანით მკურნალობის ფონზე.

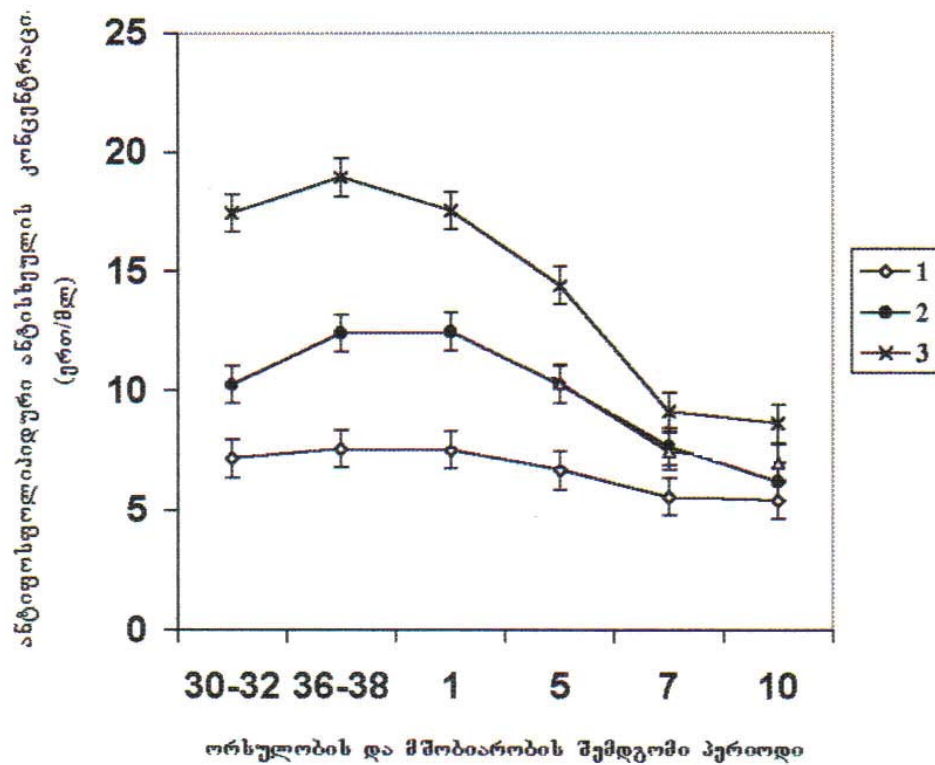
დიაგრამა 3



დიაგრამა 3. ანტიკარდიოლიპინური ანტისხეულების ის (ერთ/მლ) კონცენტრაციული ცვლილებები ორსულთა გვიანი გესტოზით (მსუბუქი, საშუალო სიმძიმის, მძიმე პრეეკლამფსია 36-38 კვირა) შეპყრობილი ორსული ქალების სისხლის პლაზმაში იმუნოგანით მკურნალობის ფონზე.

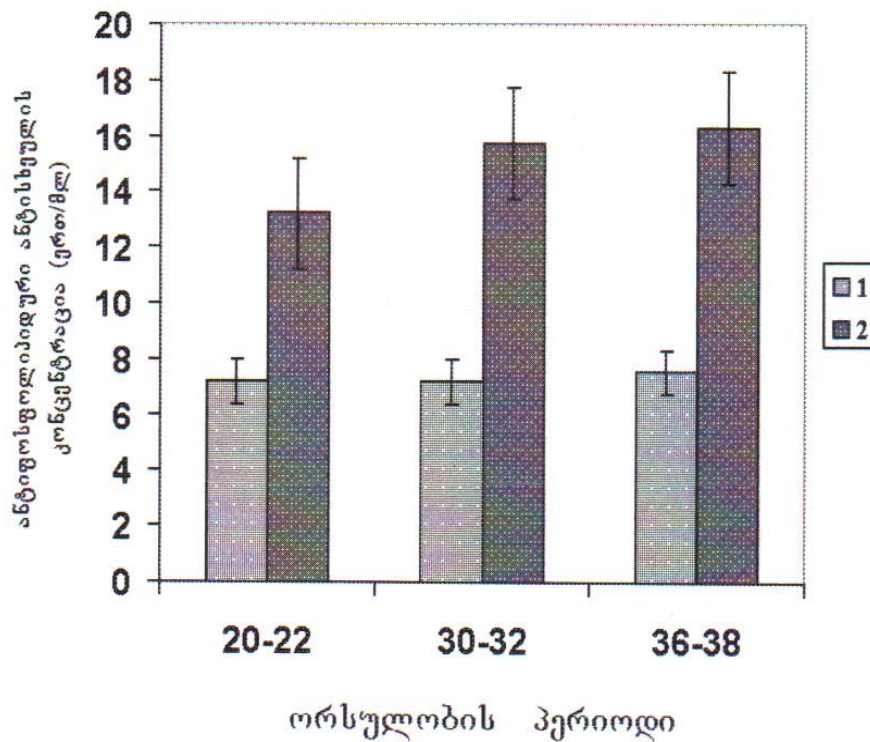


სქემა 4. IL-6-ის ცვლილებები სისხლის პლაზმაში ორსულობის მე-3 ტრიმესტრში და მშობიარობის შემდგომ პერიოდში (1-საკონტროლო ჯგუფი; 2-მსუბუქი პრეეკლამფსია; 3-მძიმე პრეეკლამფსია).



სქემა 5. ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების ცვლილებები სისხლის პლაზმაში ორსულობის მე-3 ტრიმესტრში და მშობიარობის შემდგომ პერიოდში (1-საკონტროლო ჯგუფი; 2-მსუბუქი პრეეკლამფსია; 3- მძიმე პრეეკლამფსია).

დიაგრამა 4



დიაგრამა 4. ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების ცვლილებები სისხლის პლაზმაში ორსულობის მე-2 და მე-3 ტრიმესტრში (1-საკონტროლო ჯგუფი; 2-ორსული ქალები, რომლებსაც მე-3 ტრიმესტრში განუვითარდათ პრეეკლამფსია).

ინტერლეიკინ-6-ის და ანტიკარდიოლიპინური
ანტისხეულების კონცენტრაციები მელოგინე
პაციენტების სისხლის პლაზმაში (M±m)*

ცხრილი 12

| გამოკვლევათა ჯგუფი | გამოკვლევის ვადა (დღეები) | ინტერლეიკინ-6 | ანტიკარდიოლიპინური (YgG) |
|---|------------------------------|---------------|-----------------------------|
| | | (ერთ/მლ) | |
| 1 საკონტროლო ჯგუფი | | | |
| a | 1 | 2.82±0.21 | 7.52±1.27 |
| b | 5 | 2.74±0.27 | 6.67±1.31 |
| c | 7 | 1.77±0.24 | 5.78±1.38 |
| d | 10 | 1.69±0.19 | 5.44±1.07 |
| n = 23 | | | |
| 2 ძირითადი ჯგუფი (საშ. სიმძიმის და მძიმე ფორმის პრეეკლამსია) | | | |
| a | 1 | 8.13±1.11 | 17.55±2.88 |
| b | 5 | 5.14±0.92 | 14.41±3.02 |
| c | 7 | 3.77±0.84 | 9.12±1.92 |
| d | 10 | 2.94±0.28 | 8.64±1.12 |
| n = 24 | | | |
| *P _{1a-2a} | | | < 0.01 |
| P _{1b-2b} | | | < 0.02 |
| P _{1c-2c} | | | > 0.05 |
| P _{1d-2d} | | | > 0.05 |

ინტერლეიკინი-6-ის და ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების რაოდენობა უკვე მომატებული ჰქონდათ საკონტროლო ჯგუფთან მიმართებაში ორსულობის 20-22 კვირის ვადაზე (დიაგრამა 4) ზემოთმოყვანილი მონაცემები მეტყველებენ იმაზე, რომ

ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების და ინტერლეიკინ-6-ის კონცენტრაციები სისხლის პლაზმაში მატულობენ პრეეკლამფსიის კლინიკური მანიფესტაციების გამოვლინებამდე, ორსულობის მე-2 ტრიმესტრის დასაწყისში აღნიშნული საფუძველს გვაძლევს დავასკვნათ, რომ მათი ანალიზი ორსულობის პერიოდში პრეეკლამფსიის ადრეული დიაგნოსტიკის, და შესაბამისად პროფილაქტიკის საშუალებას იძლევა. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ამ მხრივ შედარებით უფრო სპეციფიკურს ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულები წარმოადგენენ, რადგან ინტერლეიკინ-6— ისაგან განსხვავებით, ისინი არ იძლევიან გადამფარავ ჯვარედინ რეაქციას ინფექციური ეტიოლოგიის ანთებით პროცესებთან.

ამრიგად მიღებული გამოკვლევების შედეგად შესაძლებელია დავადგინოთ, რომ პრეეკლამფსიის დროს ადგილი აქვს ორგანიზმის იმუნობიოლოგიური სტატუსის შეცვლას უპირველეს ყოვლისა აღსანიშნავია ის, რომ დაავადების შედეგად ორსულობის III ტრიმესტრში აქტივირდებიან ნეიტროფილური ლეიკოციტები, რაზედაც მეტყველებს ნლტ-ტესტის მაღალი მაჩვენებლები ავადმყოფთა პერიფერიულ სისხლში. ნეიტროფილური აქტივაცია მჭიდრო კორელაციაშია ტერმინალური კომპლემენტის ზრდასთან, რაც მიუთითებს Th1-ჰელპერული იმუნური პასუხის პრიორიტეტულ მიმდინარეობაზე პრეეკლამფსიის დროს. აღსანიშნავია, რომ C5-ტერმინალური კომპლემენტის კონცენტრაცია მატულობს დაავადების სიმძიმესთან ერთად და მისი რაოდენობა სწრაფად მცირდება ორსულობის შეწყვეტის და მშობიარობის შემდეგ.

პრეეკლამფსიების დროს სისხლში იზრდება ძირითადი ანთებითი ციტოკინის – IL-6-ის კონცენტრაციაც. აღნიშნული ციტოკინი გაურთულებელი ორსულობის პროცესში და მშობიარობის დროს ცვლილებებს არ განიცდის, მაგრამ მისი რაოდენობა მკვეთრად იზრდება პრეეკლამფსიის შედეგად. IL-6-ის მსგავსად პრეეკლამფსიით შეპყრობილ ორსულ ქალთა სისხლში იზრდება ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულებიც, რაც ორგანიზმში მიმდინარე მემბრანოლიზური პროცესების მსვლელობაზე მეტყველებს.

3.5 იმუნოფანი და სულკოსერილი პრეკლამფსიის ტრადიციული მკურნალობის კომპლექსში

ზემოთაღნიშნული შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ პრეკლამფსიის გამომწვევ მიზეზებში წამყვანი მნიშვნელობა იმუნორეგულაციურ სისტემებში არსებულ დისბალანსი წარმოადგენს, რის გამოც ხდება თირკმელის ჯორჯვლოვან აპარატში ინტერკაპილარული უჯრედების დაზიანება და მეზანგიალური მატრიქსის დესტრუქცია. სავარაუდოა, რომ აღნიშნული დარღვევები ინდუცირდება სპირალური არტერიების მიომეტრიუმის სეგმენტებში ტროფობლასტის ანომალური ინვაზიის შედეგად, რაც დედის ორგანიზმში იმუნური სისტემის დეზორგანიზაციას და მის არაპრიორიტეტულ პასუხს განაპირობებს. ანტისხეულები, რომლებიც ამ დროს ტროფობლასტის მემბრანული ფოსფოლიპიდების საწინააღმდეგოდ გამომუშავდებიან, იწვევენ ნეიტროფილების აქტივაციას, რასაც ენდოთელური უჯრედების დაზიანება და პრეკლამფსიის შემთხვევაში გლომერულოენდოთელიოზი მოჰყვება. ენდოთელური დესტრუქციის შედეგად ძლიერდება ფოსფოლიპაზა A2-ის სეკრეცია იმუნოკომპეტენტური უჯრედების მიერ, რაც თავის მხრივ ამძიმებს პრეკლამფსიის დროს მიმდინარე პათოლოგიურ პროცესებს. ამრიგად, ორსული ქალების ორგანიზმში ალოტრანსპლანტანტზე (ნაყოფზე) ფორმირებული იმუნური პასუხის დიზრეგულაცია, არაპრიორიტეტული ანთებითი მედიატორების და ციტოკინების სეკრეცია, ფოსფოლიპაზების აქტივაცია და უჯრედული

მემბრანის დაზიანება, შესაძლებელია საფუძვლად ედოს პრეკლამფსიებით გამოწვეულ პათოფიზიოლოგიურ პროცესებს.

იმუნოფანს იმუნომამოდულირებელი, ანტიჰიპოქსიური და ანთების საწინააღმდეგო მოქმედება აქვს. პრეპარატის შემადგენლობაში იდენტიფიცირებულია ჰეპდიური ბუნების მქონე ნივთიერება, რომელიც ფარმაკოლოგიურ კონცენტრაციებში იწვევს ფოსფოლიპაზა A2-ის დოზადამოკიდებულ ინჰიბირებას, რაც შესაძლებელია იმუნოფანის ანთების საწინააღმდეგო ეფექტს განაპირობებს. ვინაიდან აღნიშნული ფერმენტი გლომერულოენდოთელიოზის ძირითად პათოგენურ აგენტს წარმოადგენს კვლევის შემდგომ ეტაპზე შეისწავლებოდა იმუნოფანის ფარმთერაპიული პოტენციალი პრეკლამფსიების იმუნოკორექციაში.

იმუნოფანის ზემოქმედებით ტერმინალური კომპლემენტის რაოდენობა პერიფერიულ სისხლში მცირდება პრეკლამფსიების ორივე ხარისხის პაციენტებში (დიაგრამა 1) ასე მაგალითად, მსუბუქი პრეკლამფსიით დაავადებულ ქალებში C5-კომპლემენტის რაოდენობა დაქვეითებულია ორსულობის 30-32 კვირაზე $58,2 \pm 6,1$ მკგ/მლ-დან $52,3 \pm 5,1$ მკგ/მლ-მდე, რაც საკონტროლო მაჩვენებლის მხოლოდ 115%-ის ტოლია (იმუნოფანით თერაპიის გარეშე მკურნალობის შედეგად ანალოგიური მაჩვენებელი 124%-ს აღწევს). ხოლო ორსულობის 36-38 კვირაზე – $59,8 \pm 5,9$ მკგ/დან – $53,4 \pm 4,7$ მკგ/მდე, რაც საკონტროლო მაჩვენებლის მხოლოდ 114%-ის ტოლია (იმუნოფანით თერაპიის გარეშე მკურნალობის შედეგად ანალოგიური მაჩვენებელი 12%-ს აღწევს). განსაკუთრებით მჟღავნდება ამ პრეპარატის ეფექტი მძიმე პრეკლამფსიის მქონე ორსულ ქალებში, სადაც იგი კომპლემენტის

საგრძნობ (30%-იან) დაქვეითებას იწვევს. მძიმე პრეეკლამფსია ორსულობის 36-38 კვირის ვადაზე, საბაზისო მკურნალობით – $92,5 \pm 9,4$ მკგ/მლ-საკონტროლო მაჩვენებლის 19.6% მძიმე პრეეკლამფსიის 36-38 კვირა, საბაზისო მკურნალობა იმუნოფანით თერაპიის ფონზე – $78,6 \pm 7,2$ – საკონტროლო მაჩვენებლის 167%).

ანალოგიური შემცირება აღინიშნებოდა და ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების (დიაგრამა 3) და ინტერლეიკინი-6 (დიაგრამა 2) შემცველობაშიც ძირითადი საკვლევ კონტინგენტის ყველა ორსულ ქალში ანთებითი ციტოკინი და ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულები დაქვეითებული იყო 30-40%-ით. მიღებული შედეგები მიუთითებენ იმაზე, რომ იმუნოფანის ფარმაკოლოგიური ინტევენცია პრეეკლამფსიის მკურნალობაში ანთებითი მედიატორების დაქვეითებას განაპირობებს, რის გამოც დაავადების მსვლელობა შედარებით მსუბუქი ფორმებით მიმდინარეობს რეგულირდება არტერიული წნევა და დიურეზი, მცირდება გამოყოფილი სითხის დეფიციტი, ქვეითდება პროტეინურია.

ჩატარებული კვლევის შედეგების შესწავლით გამოვლინდა, რომ მიუხედავად გესტოზის მძიმე მიმდინარეობისა, მშობიარეთა სიკვდილიანობას არც ძირითად და არც საკონტროლო ჯგუფში ადგილი არ ჰქონია. ძირითადი ჯგუფის მელოგინეთა საწოლზე დაყოვნების საშუალო ხანგრძლივობა 5.0 ± 1.0 საწოლ-დღით ნაკლები იყო საკონტროლო ჯგუფის ქალებთან შედარებით ($P < 0,02$).

ნევროლოგიური სტატუსის და თვალის ფსკერის გამოკვლევამ დინამიკაში ცხადყო, რომ თერაპიული ეფექტი უფრო ადრე ვლინდებოდა იმ მელოგინე ქალებში, რომლებსაც მძიმე გვიანი გესტოზის მკურნალობა უტარდებოდათ კომპლექსურად – თანამედროვე სამკურნალო ღონისძიებებში

იმუნოფანის ჩართვით. ქალების ამ ჯგუფში შემთხვევათა 66%-ში ბადურის სისხლძარღვების ცვლილებების ნორმალიზაცია ხდებოდა არტერიული წნევის დაქვეითების პარალელურად, ხოლო შემთხვევათა 41%-ში თვალის ფსკერის სისხლძარღვოვანი ცვლილებების ნორმალიზაცია წინ უსწრებდა არტერიული წნევის დაქვეითებას. ხანგრძლივად მიმდინარე ტოქსიკოზით შეპყრობილ ქალებში კი თვალის ფსკერის პათოლოგიური ცვლილებების სრული ნორმალიზაცია არ მომხდარა; გამოვლენილ იქნა მხოლოდ მისი მდგომარეობის გაუმჯობესება (არტერიების სპაზმი შემცირდა, ბრმა ხალი გაფერმკრთალდა).

თავი IV

მიღებული შედეგების განხილვა

ბიოქიმიური მაჩვენებლების ანალიზმა ორსულობის დინამიკაში დაგვანახა, რომ პათოლოგიური პროცესის – (პრეეკლამსიის) სიმბიძესთან ერთად იცვლება სისხლის მჟავე-ტუტოვანი წონასწორობა და ირღვევა მისი აიროვანი შემადგენლობა. პარალელურად ცვლილებას განიცდის სისხლის ჟანგბადით გაჯერების მაჩვენებლები, ჟანგბადის და ნახშირორჟანგის პარციალური წნევა. გაირკვა, რომ დაავადების დროს ღრმავდება ჰიპოქსემია, რაც გამოწვეულია მიკროცირკულაციური პროცესების დაქვეითებით, ორგანოთა მეტაბოლური უზრუნველყოფის გაუარესებით. დაავადების სიმბიძესთან მიმართებაში, როგორც სისხლის პლაზმაში, ისე ერითროციტებში მცირდება აგრეთვე კალიუმის იონთა კონცენტრაცია. არსებული ჰიპოკალიემია ამ იონის გაძლიერებულ სეკრეციაზე მეტყველებს, რაც კრეატინინის კლირენსის ზრდასთან ერთად თირკმელების ჯორჯლოვანი აპარატის დისფუნქციაზე უნდა მიუთითებდეს.

ნატრიუმის კონცენტრაცია სისხლის პლაზმაში პრეეკლამსიების დროს სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებებს არ განიცდის. სამაგიეროდ ამ იონთა კონცენტრაცია ერითროციტებში სტატისტიკურად სარწმუნოდ იზრდება. უჯრედშიდა Na^+ მატება შეშუპებითი მოვლენების განვითარებაზე მეტყველებს და მიკროცირკულაციის დაქვეითების, ქსოვილთა მეტაბოლური

უზრუნველყოფის შეფერხების და ატფ-ის რესინთეზის შემცირებით უნდა იყოს განპირობებული.

სხვადასხვა სიმძიმის პრეეკლამფსიების დროს არსებულ ჰემოდინამიკურ დარღვევებზე მეტყველებს აგრეთვე პრეეკლამფსიით შეპყრობილ ავადმყოფთა დოპლერომეტრული გამოკვლევები. საკონტროლო და ძირითადი ჯგუფების ორსულ ქალთა თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის დინამიკის ანალიზით გამოვლინდა პარალელიზმი არტერიული წნევის დონეს და დოპლერომეტრულ მაჩვენებლებს შორის, რომლებიც ასახავენ სისხლძარღვთა სისხლით მომარაგებას.

ჩვენს მიერ აგრეთვე გამოვლენილია, რომ პრეეკლამფსიების და კერძოდ მძიმე პრეეკლამფსიების არსებობის შემთხვევებში ადგილი აქვს ჰიპოპროტეინემიას, რომელიც ძირითადად ჰიპოალბუმინემიით არის განპირობებული. ეს უკანასკნელი შესაძლებელია გამოწვეული იყოს უპირველეს ყოვლისა ძლიერი პროტეინურიით, ან რაც უფრო სავარაუდოა ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითებით, რაც ხშირ შემთხვევებში HELLP-სინდრომის ფორმირებას იწვევს (46-48). ჰიპოალბუმინემიის შედეგად მცირდება სისხლის ჰემატოკრატი, იცვლება მისი ონკოზური წნევა და შესაბამისად სახეზეა ცვლილებები დოპლერომეტრულ მაჩვენებლებში. აღნიშნული პათოლოგიური ძვრები შემუშავებითი პროცესების ინიციაციას განსაზღვრავენ.

პრეეკლამფსია ორსულობის ერთ-ერთ ძირითად გართულებას წარმოადგენს. ჰიპერტენზია, პროტეინურია და ნეფროზული სინდრომი – პრეეკლამფსიის ძირითად კლასიკური გამოვლინებაა. ეს უკანასკნელი გამოწვეულია თირკმელის ენდოთელური უჯრედების

დაზიანებით, რაც მეზანგიალური ტიპის გლომერულონეფრიტის მსგავს მანიფესტაციებს იძლევა (81). მრავალი კლინიკისტი აზრით პრეკლამფსია რეპროდუქციულ სისტემაში არსებული იმუნორეგულაციური სისტემების დარღვევებით არის გამოწვეული, რის გამოც ადგილი აქვს თირკმლის ჯორჯლოვან აპარატში ინტერკაპილარული უჯრედების დაზიანებას. მეზანგიალური მატრიქსის დესტრუქცია ამ დროს ძირითადად ინფილტრირებული ლეიკოციტების საშუალებით მიმდინარეობს, რომელთა აქტივაციაც ზოგიერთი მკვლევარის მონაცემებით აუტოანტიგენებით ინდუცირდება (169, 140, 125). ლეიკოციტების ტრანსენდოთელური მიგრაცია თავის მხრივ, იმუნური სისტემის არაპრიორიტეტული პასუხით უნდა იყოს განპირობებული, რაც ჩვენი აზრით პრეკლამფსიის ერთ-ერთ მთავარ მიზეზად შეიძლება ჩაითვალოს. ამიტომ სისხლის იმუნოკომპეტენტური უჯრედების რაოდენობრივმა და თვისობრივმა შეფასებამ, ანთებითი ლიმფოკინების და ციტოკინების კონცენტრაციულმა ანალიზმა პრეკლამფსიის დროს საშუალება მოგვცა დაგვედგინა ამ პათოლოგიის გამოწვევი მიზეზები და შესაბამისად მოგვეხდინა ავადმყოფთა პათოგენეზური იმუნორეაბილიტაცია.

უკანასკნელ წლებში ლიმფოციტთა საერთო რაოდენობის დათვლა, ისევე როგორც მათი სუბპოპულაციური სურათის იდენტიფიკაცია გაადვილებულია სპეციფიკური მონოკლონური ანტისხეულების მიღების და სრულყოფილი აღრიცხვის (ნაკად-ციტოფლუორიმეტრია) მეთოდების შემუშავების გამო. ვინაიდან დღეისთვის გაშიფრულია ლიმფოციტთა ზედაპირული კლასტერების უმრავლესობა, გარკვეულია

მათი აგებულება და ფუნქცია, დახასიათებულია ჰელპერების საერთო და სპეციფიკური CD-რეცეპტორები, ორგანიზმის იმუნური სტატუსის დადგენა უფრო სრულყოფილი გახდა. მიუხედავად ამისა, მონაცემები ლიმფოციტთა საერთო სპრექტრში Th1-ჰელპერების და Th2-ჰელპერების წილის ცვლილებებზე პრეეკლამფსიის დროს არ არსებობს, რაც ბუნებრივია ამნელებს დაავადების პათოგენეზურ მკურნალობას.

ჩვენს მიერ სწარმოებდა ნაკად-ფლუორიმეტრული ტექნიკის და სპეციფიკური მონოკლონური ანტისხეულების გამოყენებით პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტების შესწავლა. შედეგად დადგინდა, რომ ჯანმრთელ ორსულ ქალებს გაურთულებელი ორსულობის და მშობიარობის დროს ლიმფოციტთა აბსოლუტური რაოდენობა დაქვეითებული აქვთ და მათი აღდგენა მხოლოდ მშობიარობის შემდგომ პერიოდში ხდება. ამ შემთხვევაში ლიმფოციტთა აბსოლუტური რაოდენობა ნორმის ფარგლებს უკვე მე-7 დღისთვის უახლოვდება. მშობიარობის დროს ლიმფოციტთა აბსოლუტური რაოდენობის დაქვეითება განპირობებულია CD3+ მარკირებული უჯრედების ხარჯზე, რაც გვამღევეს საფუძველს დავუშვათ, რომ ტრანზიტორული იმუნოდეფიციტი მხოლოდ T-ლიმფოციტების პოპულაციას შეეხება. აუცილებელია აგრეთვე აღინიშნოს, რომ T-ლიმფოციტებში მცირდება მათი -სუბპოპულაცია, ხოლო CD8+ მარკირებული უჯრედები შედარებით ნაკლებად განიცდიან რაოდენობრივ ცვლილებებს.

პრეეკლამფსიით შეპყრობილი ორსული ქალების სისხლში ორსულობის 38-40 კვირაზე და მშობიარობის დროს ლიმფოციტთა აბსოლუტური რაოდენობა მატულობს. მიუხედავად ლიმფოციტთა

მატებისა ორსულობის გვიან ვადებში და მშობიარობის დროს ადგილი აქვს როგორც T-ლიმფოციტების (მარკირებულს CD3+), ასევე B-ლიმფოციტების (მარკირებულს CD19+) შემცირებას, რაც შესაძლებელია მიუთითებდეს, რომ ლიმფოციტების მატება ხდება პროგენიტორული უჯრედების ხარჯზე. T-ლიმფოციტებიდან ძირითადად ქვეითდებოდა CD4+-ით მარკირებული, მაშინ როდესაც CD8+-ით მარკირებული ლიმფოციტების წილი მატულობდა. ვინაიდან საკონტროლო ჯგუფის ორსულ ქალებში CD8+-ლიმფოციტების რაოდენობა მშობიარობის პროცესში სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებებს არ განიცდის, შესაძლებელია დავუშვათ, რომ იმუნოლოგიური დარღვევები აღნიშნული პათოლოგიის დროს განპირობებულია ამ უჯრედების ციტოტოქსიკური პოტენციალის ზრდით.

ამრიგად, თუ გაურთულებელი ორსულობის დროს და მშობიარობის შემდგომ პერიოდში ადგილი აქვს უჯრედული და ჰუმორული იმუნიტეტის მაჩვენებლების ცვლილებებს, რაც განაპირობებს ნაყოფის, როგორც ალოგრაფტის შენარჩუნებას, მის ნორმალურ განვითარებას და მშობიარობის პროცესს გართულებების გარეშე. ლიტერატურული მონაცემების ანალიზი საფუძველს გვაძლევს დავასკვნათ, რომ ფიზიოლოგიურად მიმდინარე ორსულობა Th2-პელპერული იმუნიტეტით კონტროლირდება, რომლის დროსაც Th1-პელპერული გზა სუპრესირებულ, დათრგუნულ მდგომარეობაში იმყოფება. საკმარისია თანდაყოლილი გენეტიკური ცვლილებების, ანომალური ყოფითი პირობების, ქრონიკული ინტოქსიკაციების, ექსტრაგენიტალური თუ ნეიროენდოკრინული დარღვევების ფონზე

ტროფობლასტის ანომალური ინვაზია განვითარდეს სპირალური არტერიის სეგმენტებში, იმუნური სისტემა არაპრიორიტეტული Th1 გზით იწყებს პასუხს, რის გამოც ყალიბდება პრეეკლამფსია (სქემა 6).

პრეეკლამფსიის ძირითადი პათოგენეზური პროცესების მსვლელობა განპირობებულია დაავადების გამომწვევი რამდენიმე მიზეზით – პლაცენტის მიერ ნორმალური განვლადობის დაკარგვით, იმუნოლოგიური აგრესიით და სისხლძარღვოვან-ტრომბოციტული ფუნქციის დარღვევით. დღეისათვის ეჭვს არ იწვევს, რომ ჰიპერტენზია, პროტეინურია და ნეფროზული სინდრომი, რომლებიც პრეეკლამფსიის ძირითად კლინიკურ მანიფესტაციებს წარმოადგენენ, გამოწვეულია თირკმლის ენდოთელური დაზიანებით (81). მრავალი კლინიცისტის აზრით ჯორჯლოვანი კაპილარების დარღვეული ფუნქციონირება ენდოთელიუმის ანომალური მორფოლოგიური ცვლილებებით არის განპირობებული, რაც თავის მხრივ პლაცენტის სუსტი პერფუზიის შედეგად სეკრეტირებული ტოქსიკური აგენტებით ინდუცირდება (80, 127, 128).

გაუბრებელი ორსულობა
Th2-ჰელპერული პასუხი



იმუნოსუპრესია

პრეკლამუსით გაბრებელი ორსულობა
Th1-ჰელპერული პასუხი



იმუნოაბრესია

სქემა 1

ვინაიდან ტროფობლასტის ანომალური ინვაზია სპირალური არტერიების მიომეტრულ სეგმენტებში დედის ორგანიზმის მხრიდან აუტოიმუნური პროცესების მსგავსი რეაქციების ინიციაციას იწვევს, გამოთქმულია მოსაზრება, რომ ჰუმორული და უჯრედული იმუნიტეტის არასწორი ორიენტაცია განაპირობებს გლომერულოენდოთელიოზს პრეეკლამფსიის დროს (159). აუტოანტისხეულები, რომლებიც ამ დროს ფოსფოლიპიდების ან ტროფობლასტის სხვა მემბრანული კომპონენტების საწინააღმდეგოდ გამომუშავდებიან, ნეიტროფილების აქტივაციის გამო, შესაძლებელია ენდოთელური უჯრედების დაზიანების მიზეზი გახდნენ (125). აღსანიშნავია აგრეთვე ის, რომ პრეეკლამფსიის დროს ენდოთელური უჯრედების მიერ II ტიპის ფოსფოლიპაზა A2-ის გამონთავისუფლება ხდება, რაც ანთებითი მედიატორების ინტენსიური წარმოქმნის ფონზე,

შესაძლებელია ამჟამინდეს დაავადების კლინიკურ მანიფესტაციებს (100).

თუ III ტრიმესტრში ნორმალურად მიმდინარე ორსულობის დროს ფაგოციტოზის მაჩვენებლები უმნიშვნელოდ არის გაზრდილი, სავარაუდოა, რომ აღნიშნული ცვლილებები უმნიშვნელო ხასიათს ატარებს და განპირობებულია ნაყოფის (როგორც ალოტრანსპლანტანტის) ანტიგენების გავრცელებით დედის ორგანიზმში, რაც თავისთავად ზოგადი იმუნოსუპრესიის ფონზე ორსულობის ნორმალურ მიმდინარეობაზე ვერ ახდენს გავლენას (89). მაგრამ უნდა აღინიშნოს, რომ აღნიშნული მაჩვენებლები საგრძნობლად იზრდებიან პრეეკლამფსიის დროს. ზემოთმოყვანილი დაკვირვებები კიდევ ერთხელ მეტყველებენ იმაზე, რომ პრეეკლამფსიის დროს ადგილი აქვს იმუნიტეტის Th1-ჰელპერული კომპონენტის გააქტივებას, რომელიც შესაბამისი ციტოკინის და მედიატორების საშუალებით იმუნოკომპეტენტური უჯრედების გააქტივებას განაპირობებენ.

უჯრედული იმუნიტეტის გააქტივებაზე პრეეკლამფსიის დროს მეტყველებს აგრეთვე ლაბორატორიული მონაცემები მიღებული C5-კომპლემენტის განსაზღვრის შედეგად. აღნიშნული კომპონენტი კომპლემენტის სისტემის აქტივაციის როგორც კლასიკურ, ისე ალტერნატიული გზის საბოლოო, ტერმინალურ პროდუქტს წარმოადგენს. დადგენილია, რომ C5-კომპლემენტის აქტიური ნაწილი C5 განაპირობებს ნეიტროფილების ქემოტაქსიზს, აძლიერებს იმუნოკომპეტენტური უჯრედების ადჰეზიას და ანთებითი მედიატორების გამოყოფას, იწვევს C3b რეცეპტორის ექსპრესიას (146).

ჩვენი კვლევებით დადგენილია, რომ გაურთულებელი ორსულობის პროცესში კომპლემენტი C5-ის რაოდენობა სისხლის პლაზმაში არ იცვლება და ნორმის ფარგლებში მერყეობს. პრეეკლამფსიის დროს კი მისი რაოდენობა მატულობს და პათოლოგიური პროცესის დამძიმებასთან ერთად ორსულობის მე-3 ტრიმესტრის ბოლოს იგი მაქსიმალურ კონცენტრაციას აღწევს. ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში მაღალია ტერმინალური კომპლემენტის კონცენტრაცია აგრეთვე იმ მელოგინე ქალებში, რომლებსაც გადატანილი ჰქონდათ პრეეკლამფსია. თუ ჯანმრთელი მელოგინე ქალების სისხლში მშობიარობის შემდგომ პერიოდში კომპლემენტის კონცენტრაცია არ იცვლება პრეეკლამფსიის ფონზე მისი რაოდენობა სისხლის პლაზმაში მომატებული იყო და ნორმალიზდებოდა მხოლოდ მშობიარობის შემდეგ.

მორფოლოგიური კვლევებით დადგენილია, რომ პრეეკლამფსიის დროს სწარმოებს ენდოთელური უჯრედის გაჯირჯება, კაპილარების კედლების გამკვრივება, სუბენდოთელური და მეზანგიალური დეპოზიტების გაზრდა (144). გლომერულური ენდოთელიოზი წარმოადგენს პრეეკლამფსიის ერთ-ერთ დამახასიათებელ პათომორფოლოგიურ დარღვევას (81, 127, 128). გამოთქმულია მოსაზრება, რომ ენდოთელური დისფუნქციები ინდუცირებული არიან სპეციფიკური ანტისხეულების მიერ, რომლებიც ტროფობლასტის მემბრანული ანტიგენების საწინააღმდეგოდ გამომუშავდებიან (159, 125) აუტოანტისხეულები განაპირობებენ ანთებითი ციტოკინების პროდუქციას, რითაც ხელს უწყობენ ლეიკოციტების რეკრუტირებას და საბოლოო ჯამში იწვევენ თირკმელის ჯორჯლოვანი აპარატის

ენდოთელურ დესტრუქციას. ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულები, ისევე როგორც ანთებითი უჯრედების საწინააღმდეგოდ გამომუშავებული ანტისხეულები შესაძლებელია წარმოადგენდნენ წამყვან პათოგენეზურ აგენტებს, რომლებიც პრეეკლამფსიის განვითარებაში იღებენ მონაწილეობას (43). ამიტომ კვლევის შემდგომ ეტაპებზე ჩვენს მიერ პრეეკლამფსიით შეპყრობილ ორსულ ქალთა სისხლის პლაზმაში განსაზღვრული იყო ძირითადი ანთებითი ციტოკინის – ინტერლეიკინი-6 (IL-6) და ანტიფოსფოლიპიდური (ანტიკარდიოლიპინური) ანტისხეულების კონცენტრაციები.

ცნობილია, რომ გაურთულებელი ორსულობის პირობებში IL-6-ის რაოდენობა სისხლის პლაზმაში სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებებს არ განიცდის. მცირედ იცვლება ამ დროს აგრეთვე ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების რაოდენობაც, მაგრამ უკვე მსუბუქი პრეეკლამფსიის დროს IL-6-ის, ასევე ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების კონცენტრაციები სისხლის პლაზმაში იწყებს მატებას და მათი მნიშვნელობა მაქსიმალურს აღწევს მძიმე ფორმის პრეეკლამფსიის დროს. შეცვლილია აგრეთვე IL-6-ის და ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების რაოდენობა მშობიარობის შემდგომ პერიოდში იმ მელოგინე ქალების სისხლის პლაზმაში, რომლებსაც გადატანილი ჰქონდათ ორსულთა მძიმე პრეეკლამფსია, მაშინ, როდესაც სომატურად ჯანმრთელი მელოგინეების სისხლის პლაზმაში როგორც IL-6-ის, ისე ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების კონცენტრაცია მშობიარობის დროს უმნიშვნელოდ მერყეობს. მიღებული მონაცემები მეტყველებენ იმაზე, რომ პრეეკლამფსიის დროს პერიფერიულ სისხლში მატულობს IL-6-ის და

ანტიფოსფოლიპიდური კონცენტრაცია. აღნიშნული მაკრომოლეკულების რაოდენობა ქვეითდება მხოლოდ მშობიარობის შემდეგ.

ზემოთაღნიშნული შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ პრეკლამფსიის გამოწვევ მიზეზებში წამყვანი მნიშვნელობა იმუნორეგულაციურ სისტემებში არსებულ დისბალანსს ენიჭება, რის გამოც ხდება თირკმელის ჯორჯლოვან აპარატში ანტერკაპილარული უჯრედების დაზიანება და მეზანგიალური მატრიქსის დესტრუქცია. სავარაუდოა, რომ აღნიშნული დარღვევები ინდუცირდება სპირალური არტერიების მიომეტრიუმის სეგმენტებში ტროფობლასტის ანომალური ინვაზიის შედეგად, რაც დედის ორგანიზმში იმუნური სისტემის დეზორგანიზაციას და მის არაპრიორიტეტულ პასუხს განაპირობებს. ანტისხეულები, რომლებიც ამ დროს ტროფობლასტის მემბრანული ფოსფოლიპიდების საწინააღმდეგოდ გამომუშავდებიან, იწვევენ ნეიტროფილების აქტივაციას, რასაც ენდოთელური უჯრედების დაზიანება და პრეკლამფსიების შემთხვევაში გლომერულოენდოთელიოზი მოჰყვება. ენდოთელური დესტრუქციის შედეგად ძლიერდება ფოსფოლიპაზა A2-ის სეკრეცია იმუნოკომპეტენტური უჯრედების მიერ, რაც თავის მხრივ ამძიმებს პრეკლამფსიის კლინიკურ მანიფესტაციებს. ამრიგად, ორსული ქალების ორგანიზმში ალოტრანსპლანტანტზე (ნაყოფზე) ფორმირებული იმუნური პასუხის დიზრეგულაცია, არაპრიორიტეტული ანთებითი მედიატორების და ციტოკინების სეკრეცია, ფოსფოლიპაზების აქტივაცია და უჯრედული მემბრანების დაზიანება, შესაძლებელია საფუძვლად ედოს პრეკლამფსიის პათოფიზიოლოგიურ პროცესებს.

პრეეკლამფსიების მედიკამენტოზური მკურნალობა მიმართულია დაავადების რამდენიმე შეზღუდულ პათოგენეზურ კვანძზე – ჰიპერტენზიის და სისხლის კოაგულაციური სისტემის ნორმალიზაციაზე, ცენტრალური ნერვული სისტემის შემკავებელი აქტივობის გაზრდაზე. თანამედროვე ფარმაკოლოგიური პრეპარატების არსენალი არ იძლევა საშუალებას პრეეკლამფსიის მკურნალობაში ჩაერთოს ძირითადი პათოგენეზური რგოლის – ენდოთელიუმის გენერალიზებული დესტრუქციის მაკორეგირებელი საშუალებები. ამასთანავე აუცილებელია აღინიშნოს, რომ მიუხედავად არსებული უამრავი ინფორმაციისა ენდოთელიოზების ინდუქციაში იმუნური სისტემის მნიშვნელობის შესახებ, ორგანიზმის იმუნობიოლოგიური სტატუსის კორექციის მცდელობა პრეეკლამფსიის დროს მოხდა მხოლოდ ერთეულ შემთხვევებში. აღნიშნული ხარვეზები განპირობებულია იმუნომამოდულირებელი ნივთიერებების სიმცირით, ციტოკინების რეცეპტორთა აგონისტ-ანტაგონისტების არარსებობით, იმუნური პათოლოგიების მოლეკულური საფუძვლების დაუდგენლობით. ამასთანავე უნდა აღინიშნოს, რომ მოლეკულური იმუნოლოგიის სწრაფი განვითარება, თანამედროვე იმუნობიოლოგიური კონცეფციების დახვეწა, საშუალებას იძლევა პრეეკლამფსიის მკურნალობასა და პროფილაქტიკაში გამოყენებული იყოს ისეთი იმუნომაკორეგირებელი საშუალებები, რომელთა მოქმედებაც იმუნიკომპეტენტური უჯრედების შერჩევით რეგულაციას გამოიწვევდა.

ამ მხრივ გარკვეული პერსპექტივა იმუნომამოდულირებელ საშუალებებს აქვთ, რომლებიც შესაძლებელია გამოყენებულ იქნან პრეეკლამფსიის პროფილაქტიკაში და ინტენსიურ თერაპიაში.

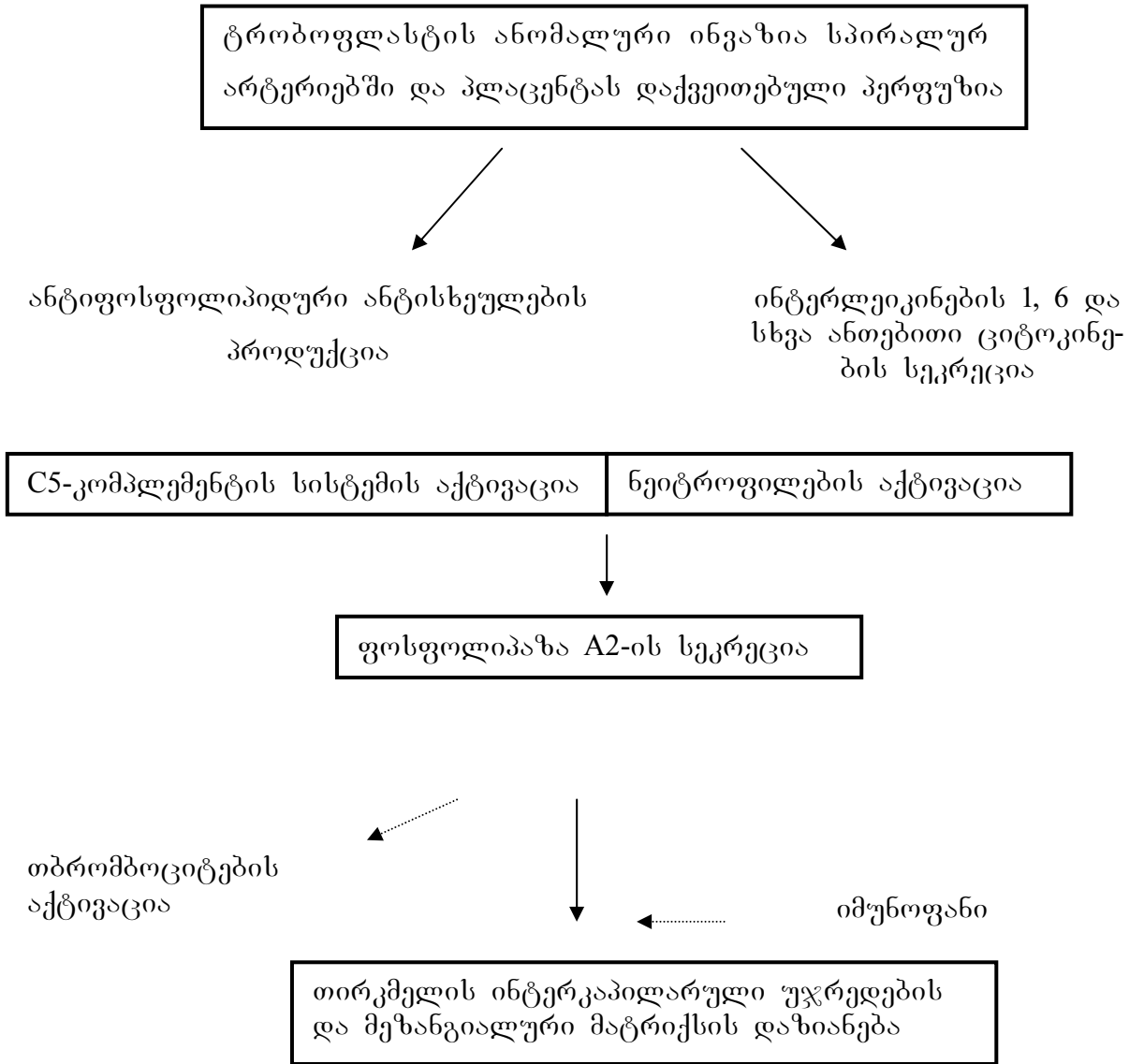
განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს იმუნომამოდულირებელი პრეპარატი იმუნოფანის ფარმაკოლოგიური პოტენციალი, ვინაიდან მისი აქტივობა ძირითადად მიმართულია უჯრედული იმუნიტეტის კორექციაზე. ამიტომ პრეპარატს იმუნომამოდულირებელი თვისებების გარდა, ანთების საწინააღმდეგო, ანტიიშემიური და ნეიროპროტექციული მოქმედებაც გააჩნია, რის გამოც იმუნოფანის გამოყენება დიდ პერსპექტივებს სახავს პრეეკლამფსიის მკურნალობაში. მკურნალობის ამ კომპლექსში ჩართულია აგრეთვე ისეთი ანტიოქსიდანტი, როგორცაა სოლკოსერელი.

ჩვენი კვლევების შედეგად დადგინდა, რომ იმუნოფანის დ. სოლკოსერელის შეყვანა პრეეკლამფსიით შეპყრობილ ორსული ქალების საბაზისო თერაპიაში და მელოგინე ქალების მკურნალობაში იწვევს ავადმყოფების ობიექტური და სუბიექტური მონაცემების გაუმჯობესებას. ამ კომბინაციით ჩატარებული სამკურნალო-დაცვითი ღონისძიებათა კომპლექსი საგრძნობლად აქვეითებს ანთებითი მედიატორების დონეს პრეეკლამფსიით დაავადებულ ორსულ ქალებში. მათი მოქმედების ფონზე მშობიარე ქალების სისხლის პლაზმაში ლოგინობის ხანაში ადგილი ჰქონდა CD8+T ლიმფოციტების, ნლტ-დადებითი ნეიტროფილების შემცირებას, რაც უჯრედული იმუნიტეტის დაქვეითებაზე მეტყველებს. გარდა ამისა, ძირითად ჯგუფში საკონტროლოსთან შედარებით აღინიშნებოდა C5 კომპლემენტის, IL-6-ის და ანტი-ფოსფოლიპიდური ანტისხეულების რაოდენობის შემცირებაც, რაც აუტოიმუნური ეთიოლოგიის ანთებითი პროცესების შესუსტებაზე მიუთითებს.

მიღებული მონაცემები საფუძველს გვაძლევენ დავასკვნათ, რომ სოლკოსერელის და იმუნოფანის ჩართვა პრეეკლამფსიის მქონე მშობიარე ქალების თერაპიაში, მისი ანტიფოსფოლიპაზური მოქმედების გამო, იწვევს იმუნურ დარღვევათა კორექციას და ავადმყოფთა სწრაფ კლინიკურ გაუმჯობესებას.

ამრიგად ჩვენი გამოკვლევების და არსებული თანამედროვე შეხედულებების (70, 130, 152, 68) შეჯერების საფუძველზე შესაძლებელია დავასკვნათ, რომ პრეეკლამფსიის ძირითად რგოლად ტროფობლასტის ანომალური ინვაზიით ინდუცირებული იმუნური სისტემის დისბალანსი გვევლინება. თუ გაურთულებელი ორსულობის დროს ორგანიზმი ძირითადად Th2-ჰელპერული და სუპრესორული გზით რეგულირდება, სპირალურ არტერიებში ტროფობლასტის ანომალური ინვაზიის და პლაცენტის დაქვეითებული პერფუზიის შედეგად იმუნიტეტის Th1-რგოლი იწყებს აქტიურ ფუნქციონირებას. აღნიშნული ცვლილებები აუტოანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების გამომუშავებით იწყება, რასაც თან ერთვის პლაცენტის მიერ ანთებითი ციტოკინების (IL-1, TNF, IL-6) გაძლიერებული გამომუშავება (სქემა 7). შედეგად იწყება კომპლემენტის სისტემის გააქტივება, ნეიტროფილების მიგრაცია და რეკრუტირება, რაც თავის მხრივ ფოსფოლიპაზა A2-ის სეკრეციას განაპირობებს. ეს უკანასკნელი წარმოადგენს რა ძირითად პათოგენურ აგენტს, ალტერაციული პროცესების ინიციაციას იწვევს, განაპირობებს თირკმელის ინტერკაპილარული უჯრედების და მეზანგიალური მატრიქსის დესტრუქციას. აღნიშნულ პათოლოგიურ პროცესთა მიმდინარეობის კორექცია იმუნომამოდიულირებელი საშუალებებით და ანტიფოსფოლიპაზური პოტენციალის მქონე

პრეპარატებით უნდა წარიმართოს, რომელთა ერთ-ერთი წარმომადგენელი – იმუნოფანი წარმატებით იყო გამოყენებული ჩვენს მიერ პრეკლამფსიით შეპყრობილ მელოგინე ქალთა იმუნორეაბილიტაციის პერიოდში.



სქემა 7

დასკვნები

1. პრეეკლამფსიის დროს, და კერძოდ მსუბუქი და მძიმე პრეეკლამფსიის შდეგად ორგანიზმის იმუნორეაქტიულობა იცვლება, რაც ძირითადად Th1-ჰელპერული არაპრიორიტეტული პასუხის განვითარების ფონზე მიმდინარეობს. დადგინდა, რომ პრეეკლამფსიით შეპყრობილ დაავადებულ მშობიარეთა სისხლში ადგილი აქვს CD8+-ლიმფოციტების წილის ზრდას, /CD8+ - შეფარდების შემცირებას და ნეიტროფილური ლეიკოციტების აქტივაციას. აღნიშნული იმუნოლოგიური ცვლილებები მეტყველებენ პრეეკლამფსიის დროს მიმდინარე უჯრედული ტიპის იმუნიტეტის გააქტივებაზე, რის გამოც ორსულთა აღნიშნული კონტინგენტი შესაძლებელია ჩაითვალოს ნაადრევი მშობიარობის რისკ-ჯგუფად.
2. პრეეკლამფსიის დროს ორგანიზმის არაპრიორიტეტული იმუნური პასუხის განვითარება წარმოადგენს აუტოიმუნური და ნაწილობრივ ანთებითი პროცესების ინდუქციის შედეგს. ჩატარებულოი გამოკვლევების შედეგად გაირკვა, რომ აღნიშნული დარღვევების დროს სისხლის პლაზმაში ადგილი აქვს ტერმინალური კომპლემენტის – C5-ის, ინტერლეიკინი-6-ის რაოდენობრივმატებას და ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების კონცენტრაციის ზრდას. ანთებითი და აუტოიმუნური მედიატორების ნორმალიზაცია მხოლოდ მშობიარობის შემდეგ ხდება, რაც მეტყველებს პრეეკლამფსიის დროს ფეტო-პლაცენტარული სისტემის მხრიდან დედის ორგანიზმის მიმართ აგრესიაზე.

3. პრეეკლამფსიების დროს ჩვენს მიერ გამოყენებული იყო პრეპარატი იმუნოფანი და სოლკოსერელი, რომელთაც იმუნომამოდულირებელი თვისებების გარდა გააჩნიათ ანტიჰიპოქსიური და ნეიროპროტექციული მოქმედება. იმუნოფანის და სოლკოსერელის ფონზე ჩატარებული სამკურნალო-დაცვითი ღონისძიებათა კომპლექსი საგრძნობლად აქვეითებს ანთებითი მედიატორების დონეს ორსულობის ყველა ვადაში. გარდა ამისა, მათი ჩართვა სადღეისოდ გამოყენებულ სამკურნალო ღონისძიებებთან, ხელს უწყობს თავის ტვინის და საშვილოსნოს სისხლმომარაგების არსებით გაუმჯობესებას. იწვევს მიკროცირკულაციური დარღვევების კორექციას, და ავადყოფთა სწრაფ კლინიკურ გაუმჯობესებას.
4. მიღებული შედეგების ერთობლიობა ხსნის პრეეკლამფსიის ერთ-ერთ მთავარ პათოგენეზურ რგოლს ორგანიზმის იმუნობიოლოგიური რეზისტორების დონეზე. გამოთქმულია მოსაზრება, რომ თირკმელის ჯორჯლოვანი აპარატის ინტერკაპილარული და ენდოთელური უჯრედების დაზიანება აღნიშნული პათოლოგიის დროს იმუნიტეტის არაპრიორიტეტული პასუხით არის განპირობებული და ინდუცირდება ანთებითი აუტოიმუნური პროცესებით. პრეპარატი იმუნოფანი მოქმედებს რა გლომერულენდოთელიოზის ძირითად პათოგენეზურ კვანძზე, განაპირობებს აღნიშნული დარღვევების სწრაფ კორექციას.
5. ინტერლეიკინი 6-ის და ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების კონცენტრაცია სისხლის პლაზმაში იცვლება ორსულობის შედარებით ადრეულ პერიოდში პრეეკლამფსიის კლინიკური

მანიფესტაციების გამოვლენამდე. ამიტომ ამ ნაერთთა, განსაკუთრებით კი ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების განსაზღვრას ორსულობის დინამიკაში პროგნოსტიკულ-დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა ენიჭება.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

პრეეკლამფსიის იმუნობიოლოგიური პათოგენეზური საფუძვლების გაშიფვრა საფუძველს იძლევა განხორციელდეს იმუნოკორექციული პრეპარატების ფარმაკოლოგიური ინტერვენცია აღნიშნული დარღვევების შემთხვევებში.

- ჩატარებული კვლევის შედეგებით დამტკიცებულია სამკურნალო ღონისძიებათა კომპლექსში იმუნოფანის და სოლკოსერელის ჩართვის მიზანშეწონილობა იმ მელოგინეთა სწრაფი რეაბილიტაციის მიზნით, რომელთა მშობიარობა წარმოებდა პრეეკლამფსიის ფონზე.
- რეკომენდირებულია აგრეთვე სოლკოსერელით და იმუნოფანით ფარმაკოლოგიური ინტერვენცია მძიმე პრეეკლამფსიით შეპყრობილ ორსულ ქალთა სამკურნალო-დაცვით ღონისძიებათა კომპლექსში. აღნიშნული პრეპარატების გამოყენების პრიორიტეტულობა დამტკიცებულია ავადმყოფთა კლინიკურ-ლაბორატორიული ანალიზის და კატამნეზური გამოკვლევების საფუძველზე.
- დადგენილია ინტერლეიკინი-6-ის, კომპლემენტი C5-ის და ანტიკარდიოლიპინური ანტისხეულების განსაზღვრის კორელაცია პათოლოგიური პროცესის სიმძიმესთან მიმართებაში და დადგენილია მათი მნიშვნელობა პრეეკლამფსიის დიაგნოსტიკაში.

სადისერტაციო თემაზე გამოქვეყნებული შრომების სია

1. ლიმფოციტების ნეიტროფილური ლეიკოციტების და ტერმინალური კომპლემენტის რაოდენობრივი ცვლილებები ნევროპათიის დროს. საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის «მოამბე» 1999წ. ¹²⁴; გვ. 171-176; თანაავტორები: დ. ჯინჭარაძე, ნ. ცინცაბაძე;
2. Some Parameters of Immune System in Pregnant Women with Heavy nephropathy and its Immunocorrection by Pleaferon-Z13, საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის «მოამბე», 2000წ. ¹¹⁶¹, გვ. 159-161, თანაავტორი ვლ. ბახუტაშვილი;
3. Оценка эффективности модифицированной методики операции кесарева сечения методом исследования, საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე ბიოლოგიის სერია A 2005წ. თებერვალი, თანაავტორი დ. ჯინჭარაძე.

ავტორი

ლ. ქორიძე

თბილისის სახელმწიფო
სამედიცინო უნივერსიტეტის
სამეცნიერო მუშაობის
კოორდინაციის განყოფილების
გამგე, მედიცინის მეცნიერებათა
დოქტორი, პროფესორი

ი. კვაჭაძე

ლიტერატურის სია

1. Барков Л.А., Алещенко И.Е. Компенсаторно-приспособительные реакции в плаценте при нефропатии беременных и внутриутробная гипотрофия плода. Акушерст. Гинеколог., 1988, 6, 32-35.
2. Баркова М.Х., Барков Л.А. Некоторые показатели мать-плацента плод при позднем токсикозе беременных. Вопр. охран. матер. детства, 1981, 12, 73-74,
3. Бахутаშвили В.И., Чиковани Т. Плаферон-ЛБ - новый иммуномодулятор. Int J Immunorehab. 1995, 1, 29-34.
4. Бахутаშвили В.И., Малашхия В.Ю., Микеладзе Д.Г. и др. Эффект плаферона- ЛБ при лечении медикаментозно-резистентных форм эпилепсии. Int J Immunorehab, 1996, 2, 33-37.
5. Бергман А.С., Озолия А.М., Лопырева Л.М. и др. Гормональные и иммунологические показатели нормального послеродового периода. Акушерст. Гинеколо., 1983, 6, 41-43,
6. Булиенко С.Д., Фогел П.И., Павленко Т.К. и др. Особенности трансплантационного иммунитета и иммунологические свойства плаценты при нормальной и патологической беременности. Акуш. Гинекол., 1978, 4, 9-13.
7. Булиенко С.Д., Пирогова В.И. Особенности иммунологического статуса родильниц после патологической кровопотери в родах и оперативного родоразрешения. Проблемы патологии в эксперименте и клинике. Труды Львовского Государственного медицинского института, Львов, 1982, 169-172.

8. Василийский С.С. Система генетического локуса ТЛ, как модель молекулярной патологии плода. *Акушерст.Гинекол.*, 1981, 1, 5-9.
9. Винницкий О.И. Особенности иммунного статуса женщин с развивающейся беременностью. *Акушерс. Гинекол.*, 1987, 8, 24-26.
10. Вихляева Е.М. Фето-плацентарная система при позднем токсикозе беременных. Тез. Докладов 5 съезда акушеров-гинекологов РСФСР. М., 1988, 31-35.
11. Волкова Н.Н., Быстрицкая Т.С. и др. Ультразвуковые исследования плаценты при гестозах, прогноз для плода. *Ультразвук. Диагност. Перинат. Педиатрии*, М., 1988, 52-54.
12. Волкова Н.Н., Быстрицкая Т.С. и др. Показатели гипофизарно-надпочечниковой системы и реакции клеточного иммунитета при нормальной и осложненной поздним токсикозом беременности. *Акушерст. Гинекол.*, 1987, 2, 32-34.
13. Говалло В.И. Иммунология репродуктологии. М. Медицина, 1987, 303
14. Григорьева М.М. и др. Некоторые вопросы патогенеза диагностики и терапии хронической плацентарной недостаточности. *Акушерст. Гинеколог.*, 1984, 10, 48-49.
15. Грязнова И.М., Латовратская Т.В. Клеточный иммунитет при поздних токсикозах беременных. *Акушер Гинекол.*, 1980, 4, 26-29.
16. Грязнова И.М., Ковальчук Л.В., Краснова Т.А., Цветкова В.В. Естественные киллеры и другие показатели клеточного иммунитета при физиологически протекающей беременности и осложненной поздним токсикозом. *Акуш Гинекол.*, 1987, 4, 15-17,
17. Зильбер А.П., Шифман ЕМ. *Акушерство глазами анестезиолога*, Из-во Петрозаводского Университета, Петрозаводск, 1997
18. Зыкин Б.И., Аббасова С.И. Два варианта начальных проявления ассиметрической формы внутриутробной задержки развития плода. *Ультразвук. Диагност. Перинатол. Педиатрии*. М., 1988, 98-100.

19. Жученко П.Г. Иммуногенетика беременности и токсикозов. Киев, Здоровья, 1977, 124,
20. Жученко П.Г., Ложкарева В.А., Луцки., Роль околоплодных вод в изменениях иммунологического гомеостаза при нормальной и осложненной поздним токсикозом беременности. Акуш. Гинекол., 1986, 4, 49-50.
21. Кабанко Т.П., Галалу С.И. Костенко В.С. Смирнова Н.Н. Анестезиологическое обеспечение кесарева сечения. Сборник научных прац, Симферополь, 1998, 153-155.
22. Кинтрая П.Я., Головистиков И.Н. Вашакидзе Д.П. Иммунный статус при беременности и методы его оценки: метод, рекомендация. Тбилиси, 1980, 18с
23. Кинтрая П.Я. Херодинашвили Ш.Ш., Вашакидзе Д.П. и др. Иммунный статус и инволюция матки. Акушерст.Гинеколо., 1983, 12, 60-61
24. Красин Б.А. Ультразвуковые критерии оценки внутриутробного развития плода при физиологическом и осложненном течении беременности. Ультразвуковая диагностика в перинатологии и педиатрии. М., 1988, 113-114.
25. Коридзе А.Ш. Клинико-иммунологические и электрофизиологические исследования родильниц, перенесших операцию кесарева сечения на фоне тяжелых поздних токсикозов беременных, Тбилиси, 1995.
26. Логвиненко А.В. Доплерометрия сосудов матки, пуповины и плода в третьем триместре нормально развивающейся беременности, Акушест. Гинекол., 1990, 9, 18-22,
27. Матвеева Н.К., Мальцева В.В., Кузьмина Н.В. и др. Изучение иммунорегуляторных клеток в крови беременных. Акуш.Гинекол., 1986, 6, 36-39.
28. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. Москва "Медицина", 1987.
29. Николаев А.М. Поздние токсикозы беременных, М., "Медицина", 1972

30. Петров Р.В., Сотникова Н.Ю., Бабакова Л.А. и др. Количество Т-лимфоцитов при неосложненной беременности во время родов и в послеродовом периоде. *Акушерст. Гинекол.*, 1986, 12, 56-57.
31. Писарева С.П. Реабилитация родильниц, перенесших во время беременности поздний токсикоз и критерии оценки ее эффективности: Автореф. Дис д-ра мед.наук, Киев, 1983, 32 стр.
32. Савельева Г.М., Дживелегова Г.Д., Шалина Р.И., Фирсов Н.Н. Гемореология в акушерстве. М, Медицина, 1986, 224 с
33. Савельева Г.М. Плацентарная недостаточность. М. Медицина, 1991.
34. Серов В.И., Стрижаков А.И., Маркин С.А. Практическое акушерство. М. Медицина, 1989, 486 с.
35. Слепых А.С. Абдоминальное родоразрешение. Л. Медицина, 1986, 186-195. Сидорова И.С. Поздние гестозы, Москва, 1996
Современные методы профилактики и лечения позднего токсикоза беременных. М., 1974,
36. Стрижаков А.И., Медведев М.В., Агаева М.И. Допплерометрическое и доплероэхокардиографическое изменение характера и этпности нарушения гемодинамики плода при внутриутробной задержке его развития. *Акушерст.Гинеколог.*, 1992, 1, 22-27.
37. Чередеев А.Н. Количественная и функциональная оценка Т и В-систем иммунитета у человека. *Итоги Науки и Техники ВИНТИ, серия иммунология. Общие вопросы патологии.* Москва, 1976, 4, 124-160.
38. Херодинашвили Ш.Ш. Клинико-иммунологические основы диагностики и профилактики послеродовых воспалительных заболеваний у женщин, перенесших во время беременности поздний токсикоз. *Дисс. соиск. уч. ст. докт. мед. наук.* Тбилиси, 1988.
39. Херодинашвили Ш.Ш. Клеточный и гуморальный иммунитет у здоровых беременных и родильниц. *Ж.Пед. Акуш. Гинекол.*, 1988, 2, 45-47

40. Янушина В.В. Использование Т-активина в постоперативной интенсивной терапии больных сгестозом. *Арх Патол*, 1.992, 54, 8, 18-23.
41. Abdul-Karim R., Assali NS. Pressor response to angiotensin in pregnant and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol*, 1981, 82, 246-251.
42. Alanen A., Lassila O. Deficient natural killer cell function in preeclampsia. *Obst Gynecol*. 1982, 60, 631-634.
43. Allen JY., Tapia-Santiago C., Kuteh WH. Antiphospholipid antibodies in patients with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*, 1996, 36, 2, 81-85.
44. Alsuliman O.M., Castro M.A., Zuckerman E et al. Preeclampsia and liver infarction in early pregnancy associated with the antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol*, 1996, 88, 4 Pt2, 644-646.
45. Audibert F., Friedman S.A., Frangiech A.Y., Sibai B.M. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1996, 175, 2, 460-464.
46. August P., Lindheimer M.D. Hypertension in pregnancy - prevention and treatment. In *Hypertension in Pregnancy*, 1997, 1-42
47. August P., Mareaccio B., Certner J.M. et al., Abnormal 1,25 dihydroxyvitamin D metabolism in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1992, 4, 1295-1299.
48. August P., Sealey J.E. The renin-angiotensin system in normal and hypertensive pregnancy and in ovaria function. In: *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Raven Press, N-Y., 1990, 1761-1778.
49. Bailey K., Herrod H., Gounger R. et al., Functional aspects of T-lymphocyte subsets in pregnancy. *Obst Gynecol*, 1985, 66, 2, 211-215
50. Barnett M.A., Learmoth R.P., Pihl E, et al., Helper lymphocyte depression in early human pregnancy. *J Reprod Immunol.*, 1983, 5, 1, 55-57.
51. Baron W.M. Hypertension. In: *Medical Disorders During Pregnancy*. (Barron WM and Lindheimer MD. Eds.) St. Lous, Mosby, 1994.
52. Beer A.E., Possible immunologic bases of preeclampsia/eclampsia. *Semin. Perinatol*. 1978, 2, 39-59.

53. Belfort M.A., Moise K.J. Jr. Effect of magnesium sulfate on maternal brain blood flow in preeclampsia: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol*, 1992, 167, 661- 666.
54. Belizan J.M., Villar J. The relationship between calcium intake and edema-, proteinuria-, and hypertension-gestosis: an hypothesis. *Am J Clin Nutr*, 1980, 33, 2202-2210.
55. Belizan J.M., Villar J., Repke J. The relationship between calcium intake and pregnancy-induced hypertension: Up-to-date evidence. *Am J Obstet Gynecol*, 1988, 158, 898-902.
56. Belizan J.M., Villar J., Gonzalez L et al., Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *NEJM*, 1991, 325, 20, 1399-1405.
57. Bofill J.A., Vincent R.D., Ross E.L., Martin R.W. et al., Nulliparous active labor, epidural analgesia, and cesarean delivery for dystocia. *Am J Obstet Gynecol.*, 1977, 177, 6, 1465-1470.
58. Brennekcke S.P., Brown M.A., Crowter C.A., Hague W.M. et al., Aspirin and prevention of preeclampsia. Position statement of the use of low-dose aspirin in pregnancy by the Australasian Society for the study of Hypertension in Pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1995, 35, 1, 38- 41.
59. Bolis P.F., Franchi M. T-lymphocyte subpopulations in preeclampsia. *Acta Europ Fertil*, 1982, 13,2, 191-192.
60. Brown M.A., Gallery EDM. Volume homeostasis in normal pregnancy and preeclampsia: physiology and clinical implications. *Clin Obstet Gynaecol (Bailliere)*, 1994, 8, 287-310.
61. Buitron Garcia R.G., Oropesa Rechy G, Bravo Guitierrez R et al., Immunologic aspects on the etiology of pregnancy toxemia. *Ginecol Obstet Mex*, 1996, 64, 131-134
62. Chari R.S., Friedman S.A., Schiff E et al. Is fetal neurologic and physical development accelerated in preeclampsia. *Am J Obst Gynecol*, 1996, 174, 3, 829-832.

63. Chesley L.C., Lindheimer M.D. Renal hemodynamics and intravascular volume in normal and hypertensive pregnancy. In: Handbook of Hypertension (Ed. Rubin PC), New York, Elsevier Publishers, 1988, vol 10, 38-65.
64. Clark D., Neuman T. Reproductive immunology. *Immunol Today*, 1986, 7, 28-29.
65. Clark C.J., Boswell F., Greer L.A., Lavall F. Treatment of endothelial cells with serum from women with preeclampsia: effect on neutrophil adhesion. *J Soc Gynecol Investig*, 1997, 4, 1, 27- 33.
66. Clark C.J., Boswell F., Greer I.A. The neutrophil and preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol*, 1998, 16, 1, 57-64
67. Clasp Collaborative Group. CLASP: a randomized trial of low-dose aspirin for prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet*, 1994, 343, 619-629.
68. Conrad K.P., Benyo D.F., Placental cytokines and the pathogenesis of preeclampsia, *Am J Reprod Immunol*, 1997, 37, 3, 240-249.
69. Cooper D.W., Brennecke S.P., Wilton A.N. Genetics of preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy*, 1993, 12, 1-23 I
70. Cybulsky A.V., Monges J.C., Papiilon J., McTavish A.J. Complement C5b-9 activates cytosolic phospholipase A2 in glomerular epithelial cells. *AmJ.Physiol*, 1995, 269, F739-F749.
71. Davidge S.T., Signorella A.P., Lykins D.L. et al., Evidence of endothelial activation and endothelial activators in cord blood of infants of preeclamptic women. *Am J Obstet Gynecol*, 1996, 175, 5, 1301-1306.
72. Datta S., Camman W., Bader A., VanderBurg I. Clinical effects and maternal and fetal plasma concentration of epidural ropivacaine versus bupivacaine for cesaran section. *Anesthesiology*, 1995, 82, 6, 1346-1352.
73. Dekker G.A, van Geijn H.P. Endothelial dysfunction in preeclampsia. Part 1: Primary prevention. Theurapeutic perspectives. *J.Perinatal.Med*, 1996, 24, 2, 99-117.

74. Donaldson J.O. The brain in eclampsia. *Hypertension in pregnancy*, 1994, 13, 115-133.
75. Douglas K.A., Redman C.W.G. Eclampsia in the United Kingdom. *Br.Med J.*, 1994, 309, 1395- 1400.
76. El-Roeiy A., Gleicher N The immunological concept of preeclampsia. In: Rubin PC.(ed) *Handbook of Hypertension*. 1988, vol 10, 257-266.
77. Fitzgerald D.J., FitzGerald G.A. Eicosanoids in the pathogenesis of Preclampsia. In: *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management* (Ed-s JH Laragh and BM Brenner). Raven Press, New York, 1990, 1761-1778.
78. Fox H. The placenta in pregnancy hypertension, In Rubin PC (ed): *Handbook of hypertension*, vol 10: *Hypertension in Pregnancy*, 1998, 16-37
79. Friedman S.A., de Groot C.J., Taylor RJN et al, Plasma cellular fibronectin as a measure of endothelial involvement in preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol*, 170, 3, 838-841.
80. Gaber L.W., Spargo B.H., Lindheimer M.D. Renal pathology in pre-eclampsia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*, 1987, I, 4, 971-995.
81. Gartner H.V.- Nephropathy in pregnancy - an endothelial lesion? *Zentralbl Gynakol*, 1994, 116, 3, 123-137.
82. Ghidini A., Jenkins C.B., Spong C.Y. et al., Elevated amniotic fluid interleukin-6 levels during the early second trimester are associated with greater risk of subsequent preterm delivery. *Am J Reprod Immunol*, 1997,. 37, 3, 227-231.
83. Greig P.C., Ernest J.M., Teot L. et al., Amniotic fluid interleukin-6 levels correlate with histologic chorioamnionitis and amniotic fluid cultures in patients in preterm labor with intact membranes. *A, J Obstet Gynecol*, 1993, 169, 4, 1035-1044.
84. Goodlin R.S. Preeclampsia as the great imposer. *Amer.J Obstet.Gynecol*. 1991, 164, 1577-1581.
85. Haeger M., Unander M., Andersson B. et al. Increased release of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in women with the syndrome of hemolysis, ele-

- vated liver enzymes, and low platelet count. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1997, 75, 8, 695-701.
86. Hammai Y., Fujii T., Yamashita T., Nisbina T. et al., Evidence for an elevation in serum interleukin-2 and tumor necrosis factor-alpha levels before the clinical manifestation of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*, 1997, 38, 2 89-93.
 87. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojon A., Iglesias M. High sensitivity test for the early diagnosis of gestational hypertension and preeclampsia. *Circadian blood pressure variability in health and hypertensive pregnant women. J Perinat Med*, 1997, 2, 153-167
 88. Hauth J.C., Goldenberg R.L., Parker C.R., Philips J.B. et al., Low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1993, 168, 1083-1093.
 89. Hunt J.S., Pollard J.W. Macrophages in the uterus and placenta. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1992, 181, 39-63
 90. Imperiale T.F., Stollenwerk-Petrulis A. A meta-analysis of low-dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease. *JAMA*, 1991, 226, 261-265
 91. Italian Study of Aspirin in Pregnancy. Low-dose aspirin in prevention and treatment of intrauterine growth retardation and pregnancy-induced hypertension. *Lancet*, 1993, 341, 396-400.
 92. Kalder M., Ulrich S., Huschold T., Berle P. Fetal development in mild and severe pre-eclampsia: correlation with maternal laboratory parameters and Doppler ultrasound. *Z Geburtshilfe Perinatol*, 1995, 199, I, 13-17
 93. Konijnenberg A., Stokkers E.W., van der Post JAM et al., Extensive platelet activation in preeclampsia compared with normal pregnancy: Enhanced expression of cell adhesion molecules. *Am J Obstet Gynecol*, 1997, 176, 2, 461-469.
 94. Kraayenbrink A.A., Dekker G.A., van Kamp G.J., van Geijn H.P. Endothelial vasoactive mediators in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1993, 169, 1, 160-165.

95. Kupferminec M.J., Peaceman A.M., Aderka D. et al. Soluble tumor necrosis factors and interleukin-6 levels in patients with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 1996, 88, 3, 420-427.
96. Lala P.K., Kennedy T.G., Parhar R.S. Suppression of lymphocyte alloreactivity by early gestational human decidua. II. Characterization of the suppressor mechanisms. *Cell immunol.*, 1988, 116, 411-422.
97. Larrabee K.D., Monga M. Women with sickle cell trait are at increased risk for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1997, 177, 2, 425-428.
98. Lefevre G., Berkane N., Uzan S., Etienne J. Pre-eclampsia and oxygenated free radicals. *Ann Biol.Clin(Paris)*, 1997, 55, 5, 443-450
99. Levine R.J., Hauth J.C., Curet L.B., Sibai B.M., fatal an o PM et al.. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med*, 1997, 337, 2, 69-76.
100. Lim K.H., Rice G.E., de Groot C.J., Taylor R.N. Plasma type phospholipase II levels are elevated in severe preeclampsia. *Am.J.Obstet. Gynecol.* 172, 3, 98-1002.
101. Lefevre G., Berkane N., Uzan S., Etienne J. Pre-eclampsia and oxygenated free radicals. *Ann Biol Clin (Paris)*, 1977, 55, 5, 443^50
102. Lelle R.J., Toboli G., Kaulhauser H. et al., Lymphozyten-subpopulation bei Gestose. *Zbl Gynakol.*, 1986, 108, 15, 919-924.
103. Lewis C.E., C'oulam C.B. Immunologic mechanisms in the maternal fetal relationship. *Mayo Clin Proc.*, 1986, 1, 8, 655-665.
104. Levy B.T., Brown P.L. Hypertension in pregnancy, preeclampsia/eclampsia. *University of Iowa Family Practice Handbook: Chapter 8: Obstetrics*, 1997
105. Lucas M.J., Levenko K.J., Cunningham F.G. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med*, 1995, 27, 333, 201-205.
106. Mabie W.C., Sibai B.M.
107. Mabie W.C., Ratts T.E., Sibai B.M. The central hemodynamics of severe preeclampsia. *Am.J.Obstet Gynecol*, 1989, 161, 1443-1448.

108. Mahmoud A., Silapaswan S., Lin K., Penney D. Vernix caseosa: an unusual cause of post-cesarean section peritonitis. *Am Surg*, 1997, 65, 5, 382-385.
109. Maisuradze E., Garishvili T., Bachutashvili V. Bull Georg Acad Sci, 1988
Many A., Hubel C.A., Roberts J.M. Hyperuricemia and xantine oxidase in preeclampsia, revisited. *Am J Obstet Gynecol*, 1996, 174, I, 288-291.
110. Martin J.N., Files J.C, Blake P.G. Plasma exchange for preeclampsia. I. Postpartum use persistently, severe preeclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. *Amer.J.Obstet.Gynecol.*, 1990, 162, 126-137.
111. Massobrio M., Benedetto C., Birgogno G. et al., Immunocomplessi e prostaglandine nella gestosi. *Minerva Gynecol.*, 1983, 35, 11, 691-698.
112. Mejia J., Sarto A . Physiopathology of preeclampsia. *Medicina (B Aires)*, 1996, 56, 3, 308-312.
113. Milasinovic L., Cetkovic N., Radeka G et al.. Postoperative infection as an indication for hysterectomy after cesarean section. *Med Pregl*, 1996, 45, 221-224.
114. Morris M.C., Twickler D.M., Hatab M.R. et al., Cerebral blood flow and cranial magnetic resonance imaging in eclampsia and severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 1997, 89, 4, 561- 568.
115. Muda O., Feriozzi S., Crescenzi A., Faraggiana T. Role of endothelial cells in the development of glomerular lesions of mesangiocapillary glomerulonephritis. *J Tathol*, 1995, 177, 3, 269-274.
116. Mushambi M.C., Halligan A.W., Wiliamson K. Recent development in the pathophysiology and management of preeclampsia. *Br.J.Anaesth.*, 1996, 76, 133-148.
117. Nagai Y., Hara N., Yamaguchi S. et al., Immunohistochemical study of endothelin-1 in preeclamptic nephropathy. *Am J Kidney Diseases*, 1997, 29, 3, 345-354.
118. National High Blood Pressure Education Programme Working group, report on high blood pressure in pregnancy. *Am. J. Obstetr. Gynecol.*, 1990, 163, 1689-1712.

119. Nageotte M.P., Larson D., Rumnev P.J., Sidhu M., Hollenbach K. Epidural analgesia compared with combined spinal-epidural analgesia during labour in nulliparous women. *N Engl J Med*, 1997, 337, 24, 1715-1719.
120. North R.A., Ferrier C., Gamble G., et al., Prevention of preeclampsia with heparin and antiplatelet drugs in women with renal disease. *Aust M Z Obstet Gynaecol*, 1999, 35, 4, 357-362.
121. Ohkawa R., Ohkawa K., Ohhashi T. et al.. Immunoregulatory mechanism of normal and abnormal pregnancy in the aspect of complement. *J Repr Immunol*, 1983, 5, 45-46.
122. Omu AE, Makseed M, aJ-Qattan E. The comparative value of uiterleukun-4 in sera women with preeclampsia and cord sera .*Nutrition*, 1995, 11, 5, 688-691.
123. Ong K.S., Grieco M.H., Goel L. et al.. Increased T-lymphocyte bearing Fc receptors for IgG pregnancy. *Int Arch Allergy*, 1983, 70, 220-224.
124. Orvieto R., Ben-Rafael Z. The role of cytokines in early detection of preeclampsia. *Med Hypothesis*, 1994, 43, 5, 315-318.
125. Prieto J.A., Panyutich A.V., Heine R.P. Neutrophil activation in preeclampsia. Are defensins and lactoferrin elevated in preeclamptic patients? *J Reprod Med*, 1997, 42, 1, 29-32.
126. Reports on confidential Enquiries into Maternal Death in the United Kingdom 1988-1990. London, HMSO, 1994.
127. Roberts J.M., Taylor R.N., Musci T.J., Rodgers G.M., Hubel C.A. Preeclampsia: an endothelial disorder. *Gynecologie*, 1992, 25, 1, 2-6.
128. Roberts J.M., Redman C.W.G. Pre-eclampsia: more than pregnancy induced hypertension. *The Lancet*, 1993, 341, 1447-1451.
129. Rosic D., Rosic J., Despotovic N. et al., Laboratory study of patients with endemic nephropathy. *Glas Sip Akad Nauka [Med]*, 1991, 41, 63-69.

130. Romano M., Sironi M., Toniatti C. et al., Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. *Immunity*, 1997, 6, 315-325.
131. Rudelic I., Candussi G., Radillo O., Nazzaro A. Subpopulations of immunocompetent cells in the placenta in normal pregnancy and in EPH gestosis. *Jugosl Ginekol Perinatol*, 1990, 30, 1-2, 11- 14.
132. Rust O.A., Bofill J.A., Zappe D.H., Hall J.E. et al. The origin of endothelin-1 in patients with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 1992. 89, 5, 754-757.
133. Sakai K., Imaizumi T., Maeda H. et al.. Venous distensibility during pregnancy. Comparison between normal pregnancy and preeclampsia. *Hypertension*, 1994, 24, 4, 461-466.
134. Saubders N., Hammersley B. Magnesium for preeclampsia (Commentary), *Lancet*, 1995, 34, 788-789.
135. Schiffr E., Friedman S.A., Baumann P., Sibai B.M., Romero R. Tumor necrosis factor-alpha in pregnancies associated with preeclampsia or small-for-gestational-age newborns. *Am.J.Obstetr.Gynecol.*, 1994, 170, 5, 1224-1229
136. Schurg R., Biscopring J., Bachmann M.B. et al., maternal and neonatal plasma concentration of bupivacaine during peridural anesthesia for cesarean section. *Reg Anaest*, 1990, 13, 6, 133-137.
137. Schwartz M.X., Brenner W. Toxemia in a patient with none of standard signs and preeclampsia. *Obstetr.Gynecol.*, 1986, 66, 19-21.
138. Scott J.R. Immunological aspects of recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril.*, 1982, 38, 301- 302.
139. Shaarawy M., Youssef el-Mallah S., el-Vamani A.M. The prevalence of serum antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in preeclampsia and eclampsia. *J. Soc Gynecol Invest.*, 1997, 4, 1, 34- 39.

140. Shaarawy M., Didy H.E. Thrombomodulin, plasminogen activator inhibitor type 1(PA1-1) and fibronectin as biomarcers of endothelial damage in preeclampsia and eclampsia. *Int J. Gynecol Obstet*, 1996,. 55, 2, 135-139.
141. Shibata K.- Immune complex and immunoglobulin in toxemia of pregnancy. *Nagoya Med J.*, 1983, 28, 2, 103-113.
142. Sibai B.M. On the brain in eclampsia. Invited Editorial. *Hypertension in Pregnancy*, 1994, 13, 111-113.
143. Sibai B., Caritis S., Thorn E., Klebanoff M. et al., Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in neaimy ni "**shiiki H, Dohi H**, aspirin in healthy nulliparous pregnant women. *Trial NEJM*, 1993, 329, 1213-1218.
144. Shiiki H., Dohi H., Hanatani M. et al., Focal and segmental plomerulosclerosis in preeclamptic patients with nephrotic syndrome. *Am J. Nephrol*, 1990,10, 3, 205-212.
145. Sibai B.M. kusterman L., Velasco J. Current understanding of severe preeclampsia, pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome, and postpartum acute renal failure: different clinical syndromes or just different names? *Current opinion in Nephrology and Hypertension*, 1994, 3, 436-445.
146. Smart Y.C. Pregnancy-associated plasma protein A, an immunosuppressor in pregnancy. *Fertil Steril.*, 1984, 41, 3-4, 508-510.
147. Spitznsgel J.K. Constitutive defenses of the body. In: *Mechanisms of Microbial Disease* (Ed-s: Schaechter M et al), N-Y, Williams & Wilkins, 1989, 68-93.
148. Spong C.Y., Sherer D.M. Ghidini A., et al., Second trimester amniotic fluid or maternal serum interleukin-10 levels ans small for gestational age neonates. *Obstet. Gynecol.* 1996. 88, 1, 24-28.

149. Sridawa V., Pacini F., Yang S., et al., Decreased levels of helper J-cell, a possible cause of immunodeficiency in pregnancy. *N Engl J. Med*, 1982, 507, 352-357.
150. Sridawa V., Yang S., Modwad A., Debroot L. T-cell subsets in patients with preeclampsia. *Am J. Obst Gynecol*, 1983, 147, 5, 566-569.
151. Stetzner A., Susse J., Kittlick M., et al., Untersuchungen zum Stellenwert von die antititiven immunoglobulinbestimmungen in der geburtshilflichen praxis. *Dtsch Gesundh Wes*, 1984, 39, 38, 1498-1503.
152. Stietzel H., Rothe J., Spiitzbart H. Puerperalinfektion organisatorisch-methodische Konsequenzen und diagnostisch-therapeutische Möglichkeiten. *Zbl Gynakol*, 1984, 106, 4, 209-215.
153. Taylor R.N. Review: immunobiology of preeclampsia. *AmJ.Reprod Immunol*, 1997, 37, 1, 79-86.
154. Thiele B., Domke N., Conrad K. Immunologische Aspekte der Schwangerschaft. *Zbl Gynacol.*, 108, 21, 1289-1294.
155. Thorp J.A., McNitt J.D., Leppert P.C. Effects of epidural analgesia: some questions and answers. *Birt*, 1990, 17, 3, 157-162.
156. Thorp J.A., Eckert L.O., ANG MS, Johnson D.A. et al., Epidural analgesia and cesarean section for dystocia: risk factors in nulliparas. *Am J Perinatol*, 1991. 8, 6, 402-410.
157. Thorp J.A., Meyer B.A., Cohen G.R., Yeast J.D., HUD. Epidural analgesia in labor and cesarean delivery for dystocia. *Obstet Gynecol Surv*, 1994, 49, 5, 362-369.
158. Tropin L.S., Simon L.P., Eskenazi B. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparas. *Epidemiology*, 1996, 7, 3, 240-244.
159. University of Iowa Family Practice Handbook: Obstetrics, 1996.
160. Vinatier D., Monnier J.P., Dessoint S.P. Aspects immunologiques de la grossesse. *Gynec Obst Biol Reprod.*, 1983, 12, 1, 1-10.

161. Wallace D.H., Leveno K.J., Kunningham F.G. et al.. Randomized comparison of general and regional anesthesia for cesarean delivery in pregnancies complicated by severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 1995, 86, 2, 193-199.
162. Waller D.K., Lusting L.S., Cunningham G.C. et al., The association between maternal serum alpha-fetoprotein and preterm birth, small for gestational age infants, preeclampsia, and placental complications. *Obstet Gynecol*, 1996, 88, 5, 816-822.
163. Wang B., Wei L., Ma C. Time selection of cesarean section in preeclampsia *Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih*, 1995, 30, 12, 711-713.
164. Wang Y., Walsh S.W. Aspirin inhibits both lipid peroxides and thromboxane in preeclamptic placentas. *Free Radic Biol Med*, 1995, 18, 3, 585-591.
165. Warda K., Hata A., Jeunemaitre X. A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia. *Nature Genetics*, 1993, 459-61.
166. Waldenstrom U., Nilsson C.A. Experience of childbirth in birth center care. A randomized controlled study // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 1994. – v. 73. – p. 547-554.
167. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count; a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1982, 142, 159.
168. Westergaard J.C., Sbehag S.E., Han J. et al., Quantitative comparison of circulating immune complexes in normal pregnancy and pregnancy-related hypertension. *Acta Obstet. Gynecol Scand.*, 1986, 65, 2, 181-182.
169. Witlin A.G., Baha M., Sibai M.D. Hypertension in pregnancy: Current concepts of preeclampsia. *Ann Rev Med*, 1997, 48, 115-127.
170. Yamamoto T., Yoshimura S., Geshi Y., Mori H. Role of autoantibody in preeclampsia. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 1995, 18, 2, 146-151.
171. Yao T., Yao H., Wang H. Diagnosis and treatment of nephrotic syndrome during pregnancy. *Clin Med J. (Engl)*, 1996, 109, 6, 471-473.

172. Yelavarthi K.K., Chen H-L., Yang Y., Cowley B.D., Hunt J.S. Tumor necrosis factor-alpha mRNA and protein in rat uterine and placental cells. *J.Immunol.*, 1991, 146, 3840-3848.
173. Zamorski M.A., Green L.A., Preeclampsia and hypertensive disorders of pregnancy. *Am Fam Physician* 1996, 53, 5, 1595-1610.
174. Zhou Y., Damsky C.H., Chiu K. et al., Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J. Clin Invest*, 1993, 91, 950-960.