

*На правах рукописи*

**ГАЛЕЕВА Светлана Алексеевна**

**ОСОБЕННОСТИ ГЕСТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА У БЕРЕМЕННЫХ  
С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ В АНАМНЕЗЕ**

3.1.4. - Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Уфа – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

**Фаткуллина Ирина Борисовна**

**Официальные оппоненты:**

**Тетелютина Фаина Константиновна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки.

**Башмакова Надежда Васильевна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник, заслуженный врач Российской Федерации.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г. в \_\_\_:\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.004.02 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (<https://bashgmu.ru>) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**Валеев Марат Мазгарович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Преэклампсия (ПЭ) на сегодняшний день остается тяжёлым осложнением беременности и одной из актуальных научно-практических проблем в мировом акушерстве. ПЭ ежегодно выявляется у 8,5 миллионов женщин и причастна к 15% случаев преждевременных родов в мире. ПЭ – специфичное для беременности заболевание, развивающееся после 20-й недели беременности, характеризующееся наличием артериальной гипертензии и протеинурией, а также развитием полиорганной недостаточности. По литературным данным классифицируют два варианта проявления ПЭ в зависимости от срока манифестации: раннюю и позднюю ПЭ - при развитии клинических симптомов до 34 недель и после 34 недель гестации, соответственно. В основе формирования ранней ПЭ лежат плацентарные причины - патологическая перестройка спиральных артерий во время второй волны инвазии трофобласта, в результате чего формируется сниженная перфузия межворсинчатого пространства, что приводит к ишемии плаценты. Для поздней ПЭ характерны материнские факторы - ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет и др. (Ходжаева З.С. и др., 2015; Стрижаков А.Н. и др., 2016; Макацария А.Д. и др., 2017; Михалёва Л.М. и др., 2018; Стрижаков А.Н. и др., 2018; Покусаева К.Б. и др., 2020; Копысова Е.Д., Тетелютина Ф.К., 2022; Maged A.M. et al., 2017).

ПЭ поражает от 3 до 8% всех беременностей и является причиной смерти около 70 000 женщин ежегодно во всем мире (Gathiram P., Moodley J., 2016). Кроме того, вследствие ПЭ погибает порядка 300 000–500 000 новорожденных в год (Тимохина Е.В. и др., 2019).

По данным Всемирной организации здравоохранения гипертензивные расстройства при беременности относятся к одной из основных причин в структуре материнской смертности (WHO, 2020). Проект Всемирной организации здравоохранения «Глобальная стратегия по здоровью женщин, детей и подростков на 2016-2030 гг.», главной целью которого является снижение материнской смертности, подтверждает, что гипертензивные расстройства при беременности относятся к управляемым и считаются предотвратимой причиной смерти (Филиппов О.С. и др.,

2020; WHO, 2015). За последнее десятилетие в Российской Федерации, имеется стойкая тенденция к снижению абсолютного числа материнских летальных исходов от акушерских причин, однако, в структуре материнской смертности на первое место выходит преэклампсия и эклампсия. Все причины материнской смертности можно разделить на две группы: акушерская и экстрагенитальная патология. Женщины с преэклампсией в анамнезе относятся к группе высокого риска не только развития акушерских осложнений, но и экстрагенитальной патологии со стороны сердечно-сосудистой и эндокринной систем в дальнейшем (Оксфордский университет, 2016; Gazon J.E. et al., 2016; Shennan A.H. et al., 2017).

В исследовании 2022 г., опубликованном в Журнале Американского колледжа кардиологов, показано, что женщины с преэклампсией в анамнезе имеют повышенный риск развития ишемической болезни сердца в возрасте 40-55 лет, чаще страдают артериальной гипертензией (284 [40,1%] против 162 [22,8%];  $p < 0,001$ ), дислипидемией (338 [47,7%] против 296 [41,7%];  $p = 0,023$ ), сахарным диабетом (24 [3,4%] против 8 [1,1%];  $P = 0,004$ ) и повышенным индексом массы тела ( $27,3 \pm 5,7$  кг/м<sup>2</sup> против  $25,0 \pm 4,2$  кг/м<sup>2</sup>;  $P < 0,001$ ) по сравнению с женщинами, чей гестационный анамнез не был отягощен ПЭ (Hauge M.G. et al., 2022). Иранскими учеными также доказана связь между ПЭ и риском развития метаболического синдрома после родов (Jenabi E. et al., 2021). Ранее перенесенная преэклампсия в гестационном анамнезе повышает риск развития повторной ПЭ при последующих беременностях в семь раз.

Наличие преэклампсии также оказывает негативное влияние здоровье новорожденного. Ввиду того, что преждевременные роды зачастую становятся следствием развития преэклампсии, состояние новорожденных напрямую связаны с последствиями недоношенности. Течение неонатального периода в таком случае осложняется повышенным риском развития внутричерепных кровоизлияний, некротизирующего энтероколита, а также респираторных, гематологических нарушений (Тимофеева Л.А. и др., 2019). Доказана непосредственная связь ПЭ с расстройствами аутистического спектра и других форм задержки развития у детей, причем тяжесть данных расстройств оказалась прямо пропорциональна тяжести перенесенной ПЭ (Walker C.K. et al., 2015). ПЭ является фактором риска развития

сердечно-сосудистой патологии у детей в постнатальном периоде (Перфилова В.Н. и др., 2014). ПЭ является фактором риска развития у детей церебрального паралича (нескорректированное отношение шансов 2,5, 95% доверительный интервал от 2,0 до 3,2), а у детей рожденных преждевременно этот риск увеличивается значительно (нескорректированное отношение шансов 3,2; доверительный интервал от 1,5 до 6,7) (Strand K.M. et al., 2013).

На сегодняшний день непосредственная связь нарушений в системе гемостаза и развития преэклампсии не вызывает сомнений. Конкурирующие риски тромбоза и кровотечения при ПЭ известны, исходя из патогенеза данного заболевания, а тромбоцитопения является одним из наиболее часто встречающихся гематологических изменений при ПЭ. Тем не менее, функции тромбоцитов, тромбоцитарных индексов и микровезикул тромбоцитов (ТМВ) в качестве инструмента для прогнозирования и ранней диагностики повторной ПЭ не были тщательно изучены. Данные исследования необходимы особенно в группе высокого риска, у беременных с ПЭ в гестационном анамнезе, учитывая прием низких доз аспирина ввиду профилактики повторной ПЭ (Аскеров А.А., Осмонова С.К., 2019; Egan K. et al., 2017; Roberge S. et al., 2018).

**Степень разработанности научной темы.** Раннее прогнозирование ПЭ является масштабной проблемой, ввиду чего в 2019 г был создан мировой экспертный совет акушеров-гинекологов FIGO, по результатам работы которого изданы рекомендации по ПЭ. В комплексный скрининг предикторов 1 триместра вошли параметры: оценка материнских факторов риска, измерение среднего артериального давления (срАД), определение плацентарного фактора роста (PLGF) в сыворотке, измерение пульсационного индекса маточных артерий (в расчет берется наименьшее значение из двух). Алгоритм проводится в два этапа. На первом этапе, которому подлежат все беременные, проводится рутинный скрининг - оценка материнских факторов риска и срАД. На втором этапе у отобранных пациенток из высокой группы риска определяются PLGF и пульсационного индекса маточных артерий. Комбинированный скрининговый подход позволяет выявить раннюю ПЭ с чувствительностью до 93% и частотой ложноположительных результатов 5% (Ходжаева З.С., 2019). В случае диагностики высокого риска развития ПЭ или

повторной ПЭ рекомендован ежедневный прием аспирина на ночь в дозировке ~150 мг, начиная с 11–14 (+6) нед гестации. Прием препарата следует продолжить до 36 нед беременности, когда происходит родоразрешение или диагностируется ПЭ.

### **Цель работы**

Улучшить перинатальные исходы и снизить частоту осложнений гестации за счет выявленных особенностей течения беременности у женщин с преэклампсией в анамнезе, на основании которых разработать и обосновать прогностическую шкалу риска развития повторения данной патологии.

### **Задачи исследования**

1. Провести анализ анамнестических и клинических данных течения гестационного процесса у беременных ранее перенесших преэклампсию в зависимости от срока дебюта - до 34 и после 34 недель беременности.

2. Определить прогностическое значение ассоциированного с беременностью плацентарного белка А (РАРР-А) и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в плане реализации риска осложнений гестации у женщин с ранней и поздней преэклампсией в анамнезе.

3. Изучить показатели сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного гемостаза у беременных с ранней и поздней преэклампсией в анамнезе с целью выявления ранних маркеров развития осложнений гестации.

4. На основании полученных данных разработать прогностическую шкалу риска развития повторной преэклампсии.

### **Научная новизна исследования**

Научная новизна работы заключается в том, что впервые представлена комплексная оценка особенностей гестационного процесса у беременных с ранней и поздней преэклампсией в анамнезе. В группе беременных с повторной преэклампсией изучено тромбоцитарное звено, тромбоцитарные микровезикулы, показатели свертывания крови, что расширило представления о ранней диагностике повторной ПЭ, формировании задержки внутриутробного роста плода (ЗВУР) и нарушений маточно-плодово-плацентарного кровообращения (НМППК) у таких пациенток. В работе отображены предикторы развития неблагоприятных исходов

беременности, таких как формирование ЗВУР, НМППК и развитие повторной ПЭ. Установлено прогностически значимое снижение фибриногена при формировании ЗВУР плода, повышение уровня тромбокрита и протромбинового индекса (ПТИ) при развитии НМППК и снижение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) при развитии повторной ПЭ тяжелой степени. Данные показатели, в сравнении с другими работами исследовались в группе беременных высокого риска с уже имеющейся преэклампсией в гестационном анамнезе. Предложена прогностическая шкала риска развития повторной ПЭ у беременных с ранней и поздней преэклампсией в гестационном анамнезе, в которую вошли такие параметры как: хроническая артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, хронический *H. pylori* ассоциированный гастрит, наличие острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в 1 триместре, интервал между предыдущими родами более 3 лет, снижение РАРР-А и ХГЧ, снижение тромбоцитарных микровезикул.

**Теоретическая и практическая значимость исследования.** Разработана и предложена прогностическая шкала для определения риска развития повторной преэклампсии у беременных с ранней и поздней ПЭ в гестационном анамнезе. В работе представлены прогностические маркеры неблагоприятных исходов беременности (формирование ЗВУР, плацентарных нарушений и повторной ПЭ) - показатели общего анализа крови и коагулограммы, которые в отношении оптимальности и, соответственно, использования в ежедневной акушерской практике врача являются абсолютно доступными, так как данные анализы входят в обязательный список обследований беременных женщин.

**Методология и методы исследования.** Данная работа представляет собой ретроспективное и проспективное исследование. Исследование включает определение факторов риска развития повторной преэклампсии. Работа выполнена с соблюдением принципов доказательной медицины.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Ранняя преэклампсия в анамнезе является фактором риска повторения данной патологии в тяжелой степени при последующей беременности. Поздняя

форма заболевания в анамнезе ассоциирована с риском развития повторной преэклампсии умеренной степени тяжести при последующей беременности.

2. Изменение морфологии и функции тромбоцитов в сочетании со снижением гормональной функции плаценты по данным биохимического скрининга являются ранними прогностическими критериями повторной преэклампсии у беременных с ПЭ в анамнезе.

3. Возможность прогнозирования риска развития повторной ПЭ на основании клиничко-анамнестических и лабораторных данных.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Практические рекомендации по результатам диссертационного исследования внедрены в работу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический перинатальный центр» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан (г. Уфа). Материалы и результаты исследования используются в учебном процессе в виде учебного пособия, лекций и практических занятий для студентов, клинических ординаторов и аспирантов кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России). По теме диссертационного исследования опубликовано 7 научных работ в рецензируемых журналах, 6 из них в рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией и 1 научная работа в журнале, индексируемом международной базой данных Scopus.

**Апробация диссертации.** Основные результаты диссертационного исследования представлены на: Международной научной конференции «Modern scientific challenges and trends» (Варшава (Польша), 2020), VII Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2021), Общероссийской научно-практической конференции для акушеров-гинекологов «Оттовские чтения» (Санкт-Петербург, 2021), XV Международной научно-практической конференции «Мировые научные исследования и разработки в



эпоху цифровизации» (Ростов-на-Дону, 2021), 85-й региональной образовательной Школе Российского общества акушер-гинекологов (Уфа, 2022).

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании проблемной комиссии «Научные основы охраны здоровья женщины, матери, плода и новорожденного» и заседания кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол № 1 от 16.01.2023 г.).

**Личный вклад автора.** Автор лично участвовал в отборе пациенток для исследования, в ведении беременных, проведении родоразрешения, динамическом наблюдении за пациентками в послеродовом или послеоперационном периодах. Планирование диссертационного исследования, изучение отечественной и зарубежной литературы, анализ и статистическая обработка материалов, а также написание статей, диссертационного исследования и автореферата выполнены лично автором.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4.(14.01.01) – «Акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 4 и 5 паспорта акушерства и гинекологии.

**Объем и структура работы.** Диссертационное исследование изложено на 140 страницах машинописного текста, иллюстрировано 9 таблицами и 28 рисунками. Структура исследования состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, двух глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 237 источников.

**Материалы и методы исследования.** Научно-исследовательская работа проводилась на базе женских консультаций №1 и №2 ГБУЗ РБ Родильный дом №3, а также отделения патологии беременности ГБУЗ РБ Родильный дом №3 в период с сентября 2020г. по декабрь 2022 г.

При отборе пациенток для исследования были использованы общеклинические методы исследования: собран общий соматический, акушерский и гинекологический анамнез, проведен объективный осмотр. Обследование, диагностика и лечение

пациенток полностью соответствовало требованиям приказа Минздрава России № 1130н от 20.10.2020 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»: исследование показателей периферической системы крови и тромбоцитарных индексов, системы гемостаза и биохимические методы исследования, а также функциональные методы исследования (УЗИ плода, доплерометрия). На втором этапе исследования проведено количественное определение содержания тромбоцитарных микровезикул в плазме крови методом проточной цитофлуориметрии на базе кафедры биологической химии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (г. Казань). Статистическую обработку данных проводили с помощью модулей пакета прикладных программ Statistica (StatSoft). Всеми пациентками дано информированное согласие на дальнейшее использование данных обследования в научных целях, также получено согласие локального этического комитета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России на проведение исследования.

В исследование были включены беременные женщины с преэклампсией в гестационном анамнезе, при своевременной постановке на учет в женскую консультацию и проведении скрининга I триместра в декретированные сроки.

Критерии невключения: аутоиммунные заболевания, выявление хромосомных аномалий и пороков развития у плода.

Критерии исключения: многоплодная беременность, отсутствие сведений об исходе беременности.

На 1 этапе проводился отбор 94 пациенток с учетом критериев включения в исследование. Затем пациентки были разделены на группы исследования. Первую основную группу составили 31 случай с поздней преэклампсией в анамнезе. Вторую основную группу составили 31 случай с ранней преэклампсией в анамнезе. В контрольную группу вошли 32 случая с неосложненной беременностью в анамнезе. На рисунке 1 представлен дизайн исследования.

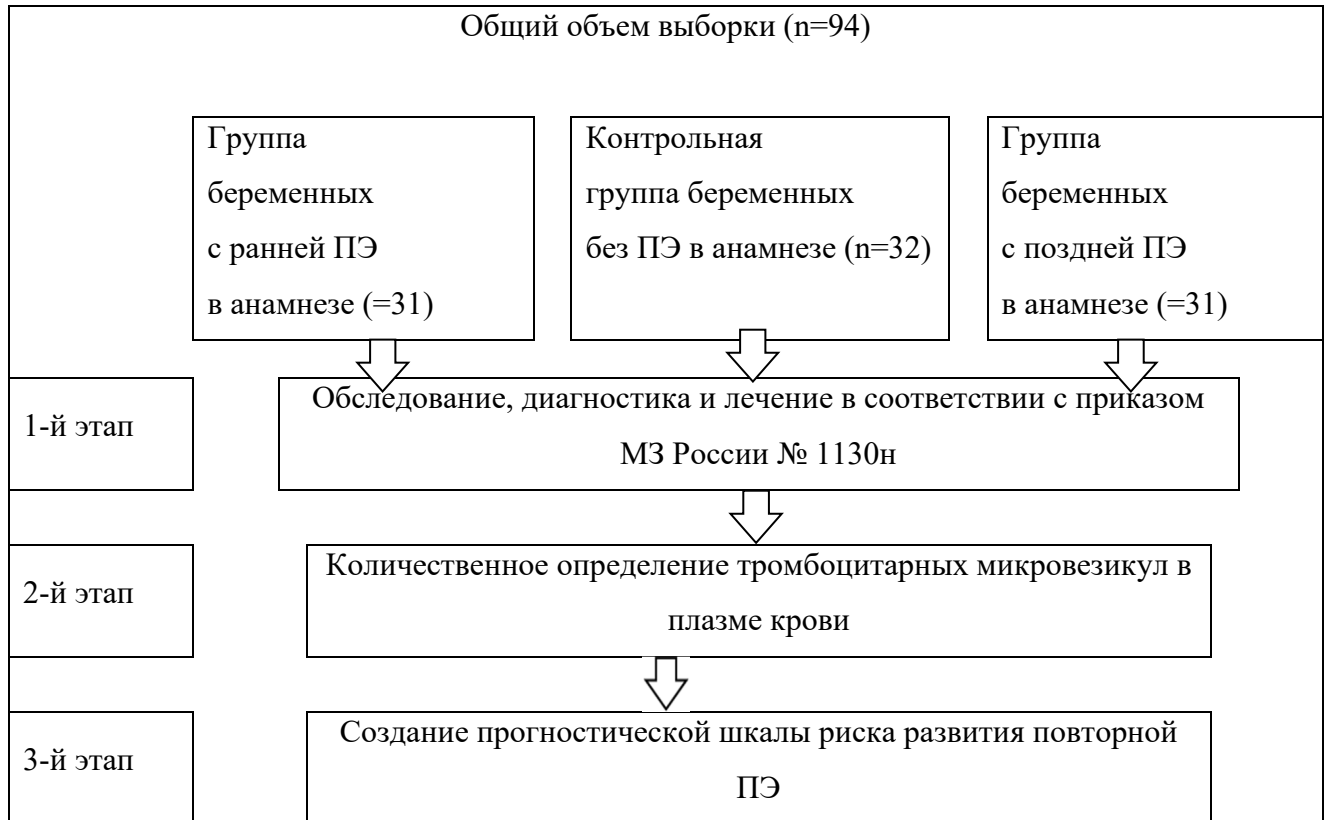


Рисунок 1 – Графическая схема дизайна исследования.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки факторов риска повторной преэклампсии была произведена характеристика клинических групп, включенных в исследование, для этой цели использовались данные акушерско-гинекологического, соматического анамнеза, данные лабораторных и инструментальных методов исследования.

Сравнительный анализ индекса массы тела (ИМТ) у беременных показал, что минимальное среднее значение ИМТ имело место в группе с ранним проявлением ПЭ –  $23,1 \pm 5,1$  кг/м<sup>2</sup>. Оно оказалось значимо меньше, чем в контрольной группе и группе с поздним проявлением ПЭ –  $25,7 \pm 4,1$ кг/м<sup>2</sup> и  $28,3 \pm 5,2$ кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,04$  и  $p < 0,002$  соответственно). Нечто похожее имело место в отношении прибавки веса за беременность. Хотя в целом зависимость этого параметра от групповой принадлежности оказалась слабо выраженной ( $F=2,6$ ,  $p > 0,07$ ), распределение среднего уровня таких прибавок по группам напоминало распределение уровня веса беременных: наибольшая прибавка имела место в группе с поздним проявлением ПЭ –  $13,8 \pm 5,4$  кг. Несколько меньше, хотя и незначимо ( $p > 0,19$ ), была средняя прибавка в контрольной группе –  $12,2 \pm 4,9$  кг. Наиболее низкая прибавка веса ( $10,9 \pm 4,5$  кг)

реализовалась в группе с ранним проявлением ПЭ. Эта величина оказалась значимо ( $p < 0,03$ ) меньше, чем в группе с поздним проявлением ПЭ. Таким образом, в группе беременных с ранним проявлением ПЭ имели место существенно, особенно в сравнении с группой с поздним проявлением ПЭ, более низкое значение ИМТ и прибавки веса за время беременности.

В отношении показателей биохимического скрининга 1 триместра мы решили рассмотреть возможную зависимость применительно ко всем трем группам – контрольной (без ПЭ в анамнезе) и группам с поздним и ранним проявлением ПЭ в анамнезе, без учета особенностей распределения в них степени тяжести повторной ПЭ. Результаты применения рангового дисперсионного анализа по Краскелу-Уоллису показали, что уровни прямых измерений РАРР-А и ХГЧ зависели от принадлежности к одной из этих групп достаточно жестко –  $\chi^2=16,9$ ,  $p < 0,0003$  и  $\chi^2=27,0$ ,  $p < 0,0001$  соответственно. Уровень РАРР-А (Рисунок 2) в контрольной группе (Ме=5,8 МЕ/л; Q1=4,6 МЕ/л, Q3=8,74 МЕ/л) оказался значимо ( $p < 0,0007$  и  $p < 0,0001$  соответственно) выше, чем в группе с поздним ПЭ (Ме=3,52 МЕ/л; Q1=2,76 МЕ/л, Q3=4,35 МЕ/л) и в группе с ранним ПЭ (Ме=1,48 МЕ/л; Q1=0,84 МЕ/л, Q3=3,42 МЕ/л). При этом в группе с ранним ПЭ уровень РАРР-А был также значимо ( $p < 0,0003$ ) ниже, чем в группе с поздним развитием ПЭ.

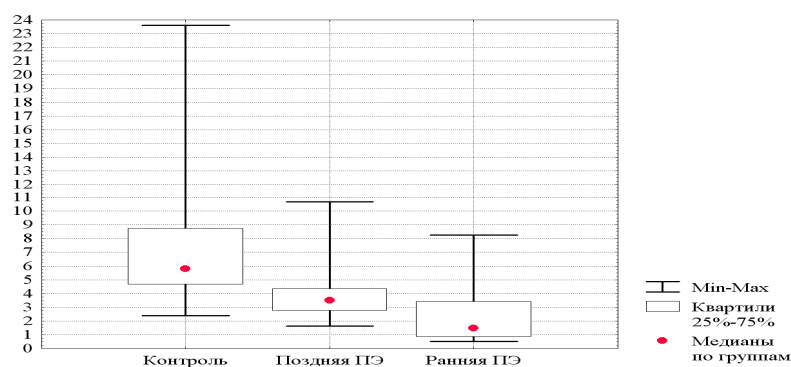


Рисунок 2 - Уровни РАРР-А в контрольной группе (без ПЭ в анамнезе) и в группах с поздним и ранним проявлением ПЭ в анамнезе.

По оси абсцисс группы пациенток (пояснения в тексте). По оси ординат – уровни РАРР-А в МЕ/л.

Для ХГЧ соотношение групповых уровней выглядело несколько иначе (Рисунок 3). В контрольной группе уровень ХГЧ ( $Me=36,6$  МЕ/л;  $Q1=24,8$  МЕ/л,  $Q3=95,2$  МЕ/л) оказался ниже, чем в группе с поздней ПЭ ( $Me=48,0$  МЕ/л ;  $Q1=36,1$  МЕ/л,  $Q3=73,2$  МЕ/л), однако это различие было незначимым ( $p>0,54$ ). В свою очередь уровни ХГЧ этих двух групп оказались существенно и значимо ( $p<<0,0001$ ) выше, чем в группе с ранним развитием ПЭ ( $Me=1,34$  МЕ/л ;  $Q1=1,08$  МЕ/л,  $Q3=16,1$  МЕ/л).

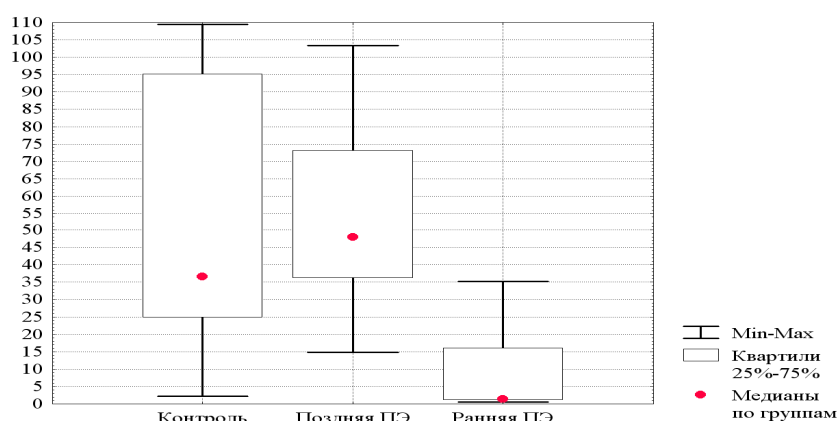


Рисунок 3 - Уровни ХГЧ в контрольной группе (без ПЭ в анамнезе) и в группах с поздним и ранним проявлением ПЭ в анамнезе.

По оси абсцисс группы пациенток. По оси ординат – уровни ХГЧ в МЕ/л.

Обращает на себя внимание взаимосвязь повторной ПЭ и наличие ОРВИ в первом триместре. Относительная частота заболевания ОРВИ в первом триместре в контрольной группе и группах с поздним проявлением ПЭ также оказалась весьма велика – 71% и 68% соответственно и существенно и значимо выше ( $p<0,007$  и  $p<0,02$ ), чем в группе с ранним проявлением ПЭ – 35%.

Интергенетический интервал более 3 лет представляет собой фактор риска развития повторной ПЭ, так как данный временной промежуток между беременностями в нашем исследовании имел место быть в 72 % случаев развития повторной ПЭ.

Тесной оказалась связь возникновение ЗВУР и тяжести повторной ПЭ –  $V=0,64$ ,  $p<0,0001$ . Как видно на рисунке 4, при отсутствии повторной ПЭ в подавляющем числе случаев (94%) имело место отсутствие ЗВУР.

При средней степени тяжести повторной ПЭ частота ЗВУР возрастает четырехкратно – с 4 % до 17 %, а при повторной ПЭ тяжелой степени частота ЗВУР увеличивается, составляя 80%. То есть, если при отсутствии повторной ПЭ или повторной ПЭ умеренной степени тяжести резко преобладают случаи отсутствия ЗВУР, то при тяжелой степени повторной ПЭ столь же резко преобладают случаи наличия ЗВУР.

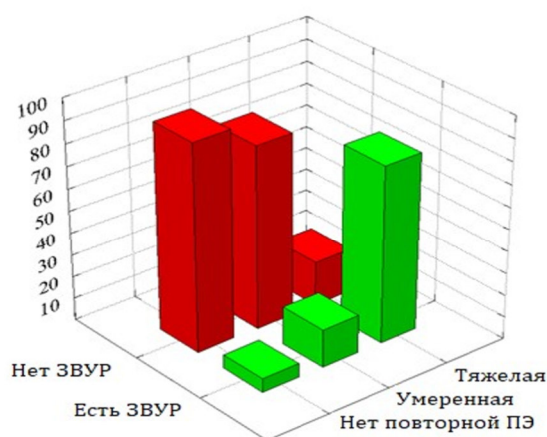


Рисунок 4 - Частота наличия и отсутствия ЗВУР в зависимости от степени тяжести повторной ПЭ (тяжелая, умеренная или нет повторной ПЭ).

По оси ординат относительная частота таких случаев в % от общего числа.

Корреляция между степенью тяжести повторной ПЭ и наличием/отсутствием НМППК оказалась существенно слабее –  $V=0,41$ ,  $p<0,005$ . Как видно на рисунке 5, в группе с повторной ПЭ тяжелой степени видно резкое преобладание случаев возникновения НМППК над случаями ее отсутствия – 80 % против 20 %. В случае развития повторной ПЭ умеренной степени тяжести отсутствие и наличие НМППК составило 65% и 35 % соответственно, а при отсутствии повторной ПЭ вообще (71% против 29%).

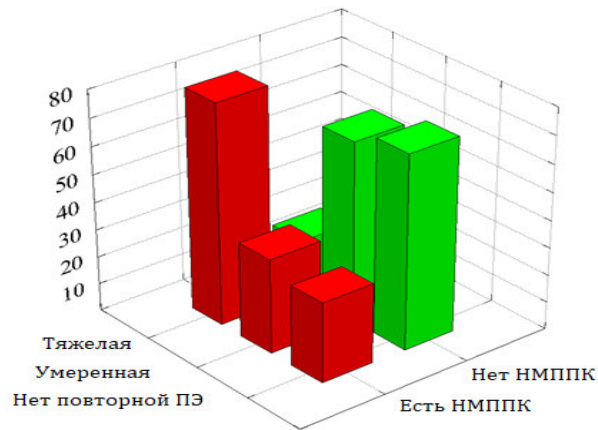


Рисунок 5 - Частота наличия и отсутствия НМППК в зависимости от степени тяжести повторной ПЭ (тяжелая, умеренная или нет повторной ПЭ).

По оси ординат относительная частота таких случаев в % от общего числа.

На следующем этапе исследований мы оценивали влияние степени тяжести повторной ПЭ на антропометрические параметры плода. Как представлено на рисунке 6, наибольший средний вес плода ( $3513 \pm 430$  г) имел место в контрольной группе. Этот уровень оказался значимо ( $p > 0,04$ ) выше среднего веса в группе с отсутствием повторной ПЭ ( $3175 \pm 302$  г). Наиболее низкий вес плода ( $2601 \pm 691$  г) имел место при повторной ПЭ тяжелой степени. Он оказался значимо ниже, чем в трех других группах ( $p < 0,003 \div < 0,0001$ ).

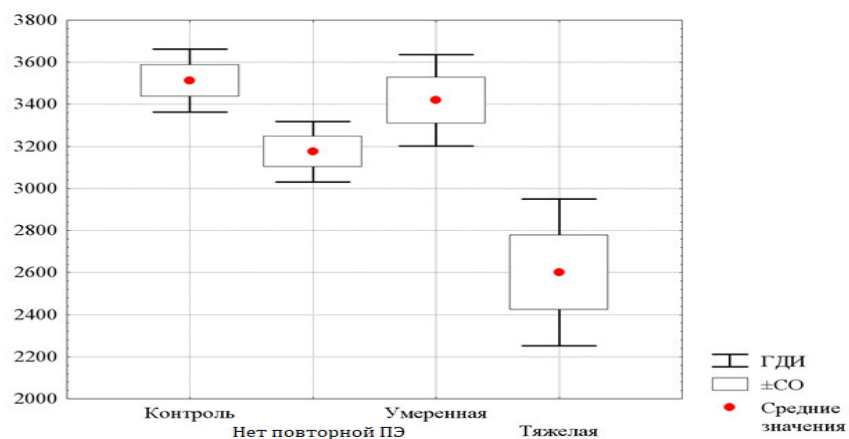


Рисунок 6 - Средний вес плода в контрольной группе и при разной степени тяжести повторной ПЭ (тяжелая, умеренная или нет повторной ПЭ).

По оси абсцисс группы пациенток (пояснения в тексте). По оси ординат вес плода в граммах.

В определенной мере схожие соотношения наблюдались в отношении среднего роста плода, зависимость которого от групповой принадлежности оказалась менее жесткой, чем в случае веса –  $F=3,3$ ,  $p<0,03$ . Как хорошо видно на рисунке 7, эта зависимость обусловлена в основном небольшой, но значимой ( $p<0,004$ ) разницей между средним ростом плода в контрольной группе ( $52,6\pm 2,1$  см) и при повторных ПЭ тяжелой степени ( $50,1\pm 4,2$  см).



Рисунок 7 - Средний рост плода в контрольной группе и при разной степени тяжести повторной ПЭ (тяжелая, умеренная или нет повторной ПЭ).

По оси ординат рост плода в сантиметрах. По оси абсцисс группы пациенток.

В группе с поздним проявлением ПЭ повторная ПЭ имела место у подавляющего числа пациенток – в 27 случаях из 31 (87 %), а в группе с ранним проявление ПЭ доля повторной ПЭ оказалась практически «зеркальной» – 4 случая из 31 (13 %) против 27 (87 %). Существенным образом обе группы различались и по степени тяжести. При поздних проявлениях ПЭ из 27 случаев повторной ПЭ подавляющая часть, 25 (80 %) относилась к ПЭ умеренной степени тяжести и лишь 2 случая (7%) к тяжелой форме ПЭ. В группе с ранним проявлением ПЭ, напротив, все 4 случая относились к тяжелой форме.

В отношении частоты экстрагенитальной патологии в исследуемых группах были получены интересные данные. В группе с поздним проявлением ПЭ имеется заметно более высокий процент случаев ожирения, чем в контрольной группе (35% против 19%,  $p>0.16$ ) и пятикратно больший процент таких случаев (36% против 6 %,  $p<0.004$ ).



$p < 0.007$ ), чем в группе ранним проявлением ПЭ. Более того, в группе беременных с поздним проявлением ПЭ сахарный диабет возникал практически десятикратно чаще, чем других группах – 32%, против 3% ( $p < 0.004$ ). В группе с поздней ПЭ также кратно и значимо чаще встречался хронический *H. pylori* ассоциированный гастрит – 35 % против 13 % в контрольной группе и 3 % в группе с ранним проявлением ПЭ ( $p < 0.05$  и  $p < 0.003$  соответственно). Значимые различия во всех трех группах также показала хроническая артериальная гипертензия. При этом в контрольной группе и группе с поздним проявлением ПЭ такие нарушения имели место почти в каждом втором случае (42 % и 48 % соответственно,  $p > 0,63$ ), что как минимум вдвое и значимо ( $p < 0,05$  и  $p < 0,02$  соответственно) больше, чем в группе с ранним проявлением ПЭ – 19%.

В нашем исследовании были изучены изменения сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного гемостаза у беременных с ПЭ в анамнезе при формировании осложнений беременности, таких как ЗВУР и НМППК. Параметрический дисперсионный анализ показал, что уровень содержания фибриногена демонстрирует значимую зависимость ( $F=4,1$ ,  $p < 0,03$ ) только от принадлежности пациенток к контрольной группе или к группе с имевшей место ПЭ, но с задержкой внутриутробного развития или без нее. Средний уровень содержания фибриногена в контрольной группе и в группе без ЗВУР очень близок ( $3,93 \pm 0,47$  г/л и  $4,05 \pm 0,40$  г/л) и, соответственно, значимо не различается ( $p > 0,30$ ). В случае формирования ЗВУР уровень содержания фибриногена составлял  $3,65 \pm 0,71$  г/л, что заметно ниже, чем в обеих этих группах, однако значимым ( $p < 0,006$ ) это различие оказалось лишь при сравнении с группой без проявления ЗВУР.

Ранговый дисперсионный анализ по Краскелу-Уоллису показал, что уровень содержания тромбокриты значимо ( $\chi^2=6,8$ ,  $p < 0,04$ ) зависит только от принадлежности пациенток к контрольной группе или к группам с проявлением повторной ПЭ с учетом наличия или отсутствия нарушения кровообращения (НМППК) в сосудах мать-плацента-плод. В контрольной группе и в группе без возникновения НМППК уровень тромбокриты достаточно близок и значимо не различается –  $Me=0,228\%$  ( $Q1=0,198\%$ ,  $Q3=0,252\%$ ) и  $Me=0,217\%$  ( $Q1=0,185\%$ ,  $Q3=0,239\%$ ) соответственно,

$p > 0,53$ . В случае возникновения НМППК уровень тромбокриты оказался существенно и значимо выше ( $p < 0,04$  и  $p < 0,02$  соответственно) –  $Me = 0,250\%$  ( $Q1 = 0,214\%$ ,  $Q3 = 0,278\%$ ).

Значимой ( $\chi^2 = 8,0$ ,  $p < 0,02$ ) оказалась и зависимость от принадлежности пациенток к контрольной группе или к группам с проявлением ПЭ и наличием либо, напротив, отсутствием НМППК протромбинового индекса (ПТИ). Уровень ПТИ оказался наиболее низок в контрольной группе ( $Me = 97\%$  ( $Q1 = 95\%$ ,  $Q3 = 100\%$ ), несколько, но незначимо ( $p > 0,60$ ) выше в группе, перенесшей ПЭ, но с отсутствием НМППК ( $Me = 98\%$  ( $Q1 = 95\%$ ,  $Q3 = 102\%$ ) и наиболее высок ( $Me = 101\%$  ( $Q1 = 98\%$ ,  $Q3 = 103\%$ ) в группе с НМППК. Последнее значение оказалось достоверно выше, чем в контрольной группе и группе без НМППК ( $p < 0,02$  и  $p < 0,03$  соответственно).

Определено значимое снижение среднего уровня АЧТВ при повторении ПЭ тяжелой степени в сравнении со случаями отсутствия повторной ПЭ вообще –  $26,7 \pm 2,50$  сек. против  $28,4 \pm 1,96$  сек.,  $p < 0,02$ .

На втором этапе нашего исследования проводилось количественное определение тромбоцитарных микровезикул у беременных с ранней и поздней преэклампсией в анамнезе. Как видно на рисунке 8, наименьшая численность микровезикул имеет место в группе с перенесенной поздней ПЭ –  $Me = 3396000$  штук/л. В контрольной группе численность микровезикул значимо ( $p \ll 0,0001$ ) и кратно выше, чем в группе с перенесенной поздней ПЭ в анамнезе –  $Me = 24024000$  штук/л. При этом хорошо видно, что межиндивидуальное разнообразие численности микровезикул при отсутствии ПЭ также многократно выше, чем в группе беременных с поздней ПЭ в анамнезе. В группе с ранней ПЭ в анамнезе численность тромбоцитарных микровезикул оказалась несколько выше, чем в группе с поздней ПЭ в анамнезе –  $Me = 3960200$  штук/л ( $Q1 = 3514800$ ,  $Q3 = 58224000$ ), однако это превышение оказалось незначимым ( $p > 0,19$ ).

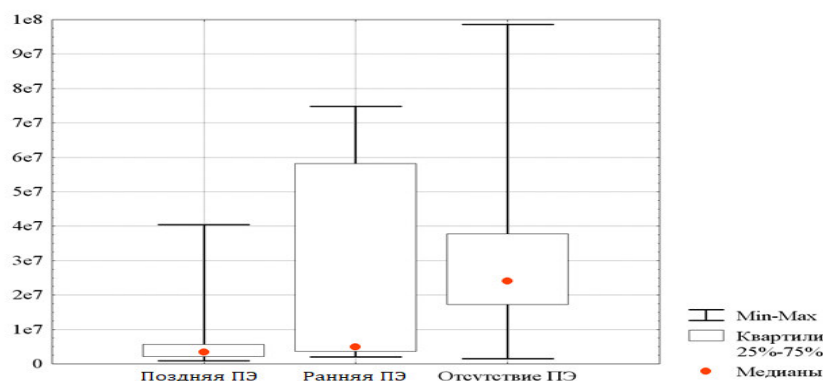


Рисунок 8 - Уровни численности тромбоцитарных микровезикул в группах беременных с ранней и поздней ПЭ в анамнезе и в контрольной группе.

По оси абсцисс категории принадлежности пациенток к группам. По оси ординат численность тромбоцитарных микровезикул в штуках на литр.

Исходя из полученного расчета можно сделать вывод, что снижение уровня тромбоцитарных микровезикул в 16-20 недель в группе с беременных с ПЭ в анамнезе является дополнительным прогностическим критерием реализации повторной ПЭ. Полученные нами результаты не противоречат данным мировой литературы.

Дополнительно мы исследовали взаимосвязь тромбоцитарных микровезикул и численности тромбоцитов, а также показателей плазменно-коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев в анализах крови, взятых у беременных с ПЭ в анамнезе в анализах крови в 16-20 недель с целью выявления ранних маркеров повторной ПЭ.

Значимой оказалась зависимость уровня численности тромбоцитарных микровезикул лишь для параметра PDW – ширина распределения тромбоцитов по объему, причем только при делении интервала его значений на три диапазона: от 15% и менее («малые»), 15-16% («средние») и более 16% («высокие»). Как видно на рисунке 9, эта зависимость носила нелинейный характер.

Уровень численности микровезикул наиболее высок ( $Me=19818000$  штук/л, при «средних» значениях PDW. При «малых» значениях PDW уровень численности микровезикул существенно и значимо ( $p<0.02$ ) ниже.

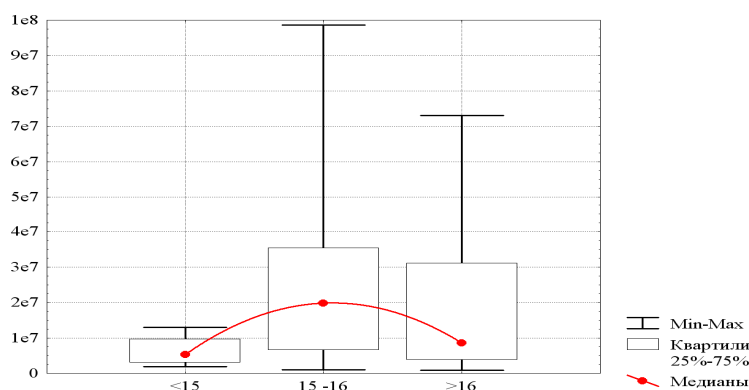


Рисунок 9 - Уровни численности микровезикул при «малом» ( $\leq 15\%$ ), «среднем» (15-16%) и «высоком» ( $> 16\%$ ) уровне PDW – ширины распределения тромбоцитов по объему. По оси абсцисс диапазоны значений PDW, рассматриваемые как «градации фактора» (номинальные переменные). По оси ординат PDW в процентах.

Учитывая полученный нами результат, можно сделать вывод, что в группе риска повторной ПЭ уже в 16-20 недель гестации меняется морфология тромбоцитов, что возможно является компенсаторным механизмом трмбопоэза с целью тромбогенного равновесия в период завершения инвазии трофобласта.

На третьем этапе нашего исследования, на основании полученных данных, методом Вальда разработана прогностическая шкала риска развития повторной преэклампсии с достоверностью 95%. Данная шкала представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Шкала риска развития повторной преэклампсии

Фактор риска	Баллы	
	Есть	Нет
Поздняя ПЭ в анамнезе	+8.7	- 0.13
ИМТ более 26 кг/м <sup>2</sup>	+2.25	-0.17
Перерыв между предыдущими родами более 3 лет	+3.8	-0.17
Сахарный диабет	+3.6	-0.35

Продолжение таблицы 1

Хроническая артериальная гипертензия	+1.3	-0.4
Хронический гастрит	+2.7	-0.5
ОРВИ в 1 триместре	+2.4	-0.4
РАРР-А менее 2.4 Ме/л	+2.1	-0.55
ХГЧ менее 27.8 Ме/л	+3.0	-0.55
Тромбоцитарные микровезикулы менее 24 млн шт/л	+1.4	-0.3

При сумме баллов +13 и выше беременную следует отнести к группе высокого риска повторной преэклампсии. При сумме баллов менее 13 баллов - к группе низкого риска.

### ВЫВОДЫ

1. Анализ течения гестации у женщин с преэклампсией в анамнезе демонстрирует риск развития повторения данной патологии до 87 % у пациенток с поздней формой и до 13 % у беременных с ранней формой заболевания. При этом все пациентки с ранней преэклампсией в анамнезе имели ее повторение в тяжелой форме во время настоящей беременности. Ранняя преэклампсия ассоциирована с формированием синдрома задержки роста плода до 57 %, а поздняя форма - до 3 % случаев. В группе с поздним проявлением преэклампсии выявлено значимо частое проявление хронической артериальной гипертензии (до 48%), ожирения (до 35 %), хронического *H. pylori* ассоциированного гастрита (до 35 %) сахарного диабета, в том числе гестационного (до 32 %).

2. В группе беременных с преэклампсией в анамнезе снижение уровня РАРР-А, измеряемого в 11-14 недели гестации, является значимым критерием прогнозирования развития повторения данной патологии, а снижение уровня ХГЧ – критерием прогнозирования тяжелой формы заболевания.

3. Изменения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, заключающиеся в уменьшении количества тромбоцитарных микровезикул являются ранними прогностическими маркерами развития повторной ПЭ. Анализ плазменно-коагуляционного показал прогностически значимое снижение фибриногена при формировании ЗВУР плода; повышение уровня тромбокрит и ПТИ при развитии НМППК ; снижение АЧТВ при развитии повторной ПЭ тяжелой степени.

4. На основании полученных результатов исследования разработана балльная прогностическая шкала риска повторной преэклампсии с достоверностью 95%. Кроме наличия соматических заболеваний матери к факторам риска по данной шкале отнесены : интервал между беременностями более 3 лет, так как данный временной промежуток между беременностями имел место быть в 72% случаев развития повторной ПЭ, повышенный ИМТ ( более 26 кг/м<sup>2</sup>), наличие ОРВИ в 1 триместре, снижение уровня тромбоцитарных микровезикул (менее 24 млн шт/л).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для прогнозирования риска повторной ПЭ у женщин с ПЭ в анамнезе рекомендуется использовать шкалу риска развития повторной преэклампсии.

2. В случае выявления пациенток высокого риска согласно представленной шкале риска повторной преэклампсии, рекомендуется провести в 16-20 нед беременности исследования сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного гемостаза:

а) при повышении уровня тромбокриты более 0,25% и ПТИ более 101% имеется высокий риск развития НМППК.

б) при снижении фибриногена менее  $3,65 \pm 0,71$  г/л имеется высокий риск формирования ЗВУР плода.

в) при снижении АЧТВ менее  $26,7 \pm 2,50$  сек имеется высокий риск повторной ПЭ тяжелой степени.

3. В случае выявления беременности высокой группы риска изменить протокол диспансерного наблюдения за беременной в сторону увеличения кратности посещений, назначение суточного мониторирования артериального давления с 22 нед и еженедельный контроль протеинурии. Показан прием низких доз аспирина, в соответствии с клиническими рекомендациями.

4. Женщинам с преэклампсией в анамнезе рекомендована прегравидарная подготовка, направленная на снижение ИМТ и лечение соматической патологии с переходом в стойкую ремиссию.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Роль факторов окружающей среды в развитии гипертензивных нарушений у беременных / Н.А. Таджибоева, А.Г. Ящук, И.Б. Фаткуллина, С.А. Галеева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15, № 5 (89). – С. 106-111.

2. Результаты антенатальной диагностики задержки внутриутробного развития плода у беременных с преэклампсией / С.А. Галеева, И.Б. Фаткуллина, Н.А. Таджибоева [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. - 2021. - Т. 16, № 5. - С. 47-49.

3. Галеева, С.А. Роль микровезикул тромбоцитов в патогенезе преэклампсии / С.А. Галеева, Н.А. Таджибоева // Казанский медицинский журнал. - 2022. - Т. 103, № 4. - С. 641-649.

4. Гестационная артериальная гипертензия, осложненная развитием затяжной активной фазы родов и эклампсией в родах у беременной, проживающей в условиях высокогорья / Н.А. Таджибоева, А.Г. Ящук, И.Б. Фаткуллина, С.А. Галеева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2022. - Т. 21, № 2. - С. 153-156.

5. Особенности системы гемостаза у беременных с гипертензивными расстройствами, проживающих в высокогорных условиях Республики Таджикистан / Н.А. Таджибоева, А.Г. Ящук, И.Б. Фаткуллина, С.А. Галеева [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2022. - Т. 16, № 3. - С. 296-304.

6. Преэклампсия в анамнезе: значение показателей биохимического скрининга первого триместра РАРР-А и ХГЧ на прогнозирование рецидива / С.А. Галеева, И.Б. Фаткуллина, Е.М. Гареев [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. Р.Ф. Снегирева. - 2022. - Т. 9, № 3. - С. 181-188.

7. Оценка риска рождения маловесного для гестационного возраста ребенка у беременных с преэклампсией в анамнезе / С.А. Галеева, И.Б. Фаткуллина, С.Ф. Насырова [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. - 2023. - Т. 11, № 1. - С. 12-18.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

ГДИ - границы доверительного интервала

ЗВУР - задержка внутриутробного роста плода

ИМТ - индекс массы тела

НМППК - нарушения маточно-плодово-плацентарного кровообращения

ОРВИ - острые респираторные вирусные инфекции

ПТИ - протромбиновый индекс

ПЭ - преэклампсия

СО - стандартное отклонение для среднего значения

срАД - среднее АД

ТМВ - тромбоцитарные микровезикулы

ХГЧ - хорионический гонадотропин человека

РАРР-А - ассоциированный с беременностью плацентарный белок А

PlGF - плацентарный фактор роста

