ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ГАЛЕЕВА СВЕТЛАНА АЛЕКСЕЕВНА

ОСОБЕННОСТИ ГЕСТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ В АНАМНЕЗЕ

3.1.4. – Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Фаткуллина Ирина Борисовна

Уфа – 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. 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^2 против $25,0 \pm 4,2$ кг/м^2; $p <0,001$) 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 примерно 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). Изучается связь между преэкламсией у матери и повышенным риском развития шизофрении у потомства (Чжан Дж. и др., 2022). 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 (ДИ) 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 рецидива 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 рецидива ПЭ (Аскеров А.А., Осмонова С.К., 2019; Egan K. et al., 2017; Roberge S. et al., 2018).

Резервами снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности являются прогнозирование и ранняя доклиническая диагностика повторной ПЭ в этой когорте пациентов из высокой группы риска – с уже имеющейся преэклампсией в анамнезе.

На основании вышеизложенного были сформулированы цель и задачи исследования.

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 (PAPP-A) 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, нарушение маточно-плодово-плацентарного кровообращения и развитие повторной ПЭ. Установлено прогностически значимое снижение фибриногена при формировании ЗВУР плода, повышение уровня тромбокрита и тротромбинового 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 преэклампией 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 PAPP-A и ХГЧ.

Научно-практическая значимость. 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 отпимальности и, соответственно, использования в ежедневной акушерской практике врача являются абсолютно доступными, так как данные анализы входят в обязательный список обследований беременных женщин.

Практические рекомендации по результатам диссертационного исследования внедрены в работу ГБУЗ Республиканский клинический перинатальный центр Министерства здравоохранения Республики Башкортостан.

Степень достоверности и апробация результатов. Степень достоверности подтверждается современными методами исследования, достаточным количеством исследуемых групп (94 пациентки).

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 Scopus.

Результаты исследования представлены в виде докладов на: Международной научной конференции «Modern scientific challenges and trends» (30 декабря 2020 года, г. Варшава (Польша)); VII Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (18–20 февраля 2021 года, Санкт-Петербург); Общероссийской научно-практической конференции для акушеров-гинекологов «Оттовские чтения» (12–13 ноября 2021 года, Санкт-Петербург); XV Международной научно-практической конференции «Мировые научные исследования и разработки в эпоху цифровизации» (25 ноября 2021 года, Ростов-на-Дону); 85-й региональной образовательной Школе Российского общества акушер-гинекологов (26–27 мая 2022 года, Уфа).

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 клинико-анамнестических и лабораторных данных.

Личное участие автора в получении результатов. 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.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 140 страницах печатного текста, иллюстрирована 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 источник (отечественных – 51, иностранных – 186).

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Классификация и патогенетические механизмы развития преэклампсии

Преэклампсией называется осложнение беременности, которое возникает после 20 недель гестации и включает в себя артериальную гипертензию, протеинурию, задержку внутриутробного роста плода, что в итоге провоцирует развитие полиорганной недостаточности у беременной. Данное состояние приводит к повышению материнской, перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности [14, 200]. Классическими составляющими для ПЭ являются гипертония, протеинурия, отеки (триада Цангемейстера) [10]. Традиционная классификация ПЭ по степени тяжести (умеренная и тяжелая) разделяет данную патологию по выраженности проявления симптомов. Согласно клиническим рекомендациям, умеренная форма ПЭ характеризуется артериальной гипертензией (АД) (систолическое АД – 140 мм рт. ст. и более или диастолическое АД – 90 мм рт. ст. и более), возникшие при сроке беременности более 20 нед. у женщины с нормальным АД в анамнезе; протеинурией (белок 0,3 г/л и более в суточной пробе мочи/любая протеинурия, зафиксированная в разовой порции мочи). Тяжелая преэклампсия характеризуется артериальной гипертензией (систолическое АД 160 мм рт. ст. и более и/или диастолическое АД 110 и более мм рт. ст.), протеинурией (5,0 г/л и более в суточной пробе мочи и/или 3 г/л и более в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов, или значение «3+» по тест-полоске), нарушением функции почек (повышение уровня креатинина более 90 мкмоль/л; олигурия менее 500 мл/сут), нарушением функции печени (повышение уровней аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы), церебральными нарушениями (рвота, головная боль, «пелена и туман, мелькание мушек перед глазами» вплоть до потери зрения), болью в эпигастрии или правом верхнем квадранте живота (интерстициальная ишемия вследствие нарушения кровообращения, перерастяжение капсулы печени), тромбоцитопенией [35]. В литературных источниках последнего десятилетия описана классификация ПЭ в зависимости от срока дебюта возникновения клинической картины – ранняя (до 34 недель) и поздняя (после 34 недель) беременности. Для ранней ПЭ характерно наличие нарушений в сосудах мать-плацента-плод по данным ультразвуковой допплерометрии, задержка роста плода, меньшие размеры плаценты к моменту родов, более высокая частота неонатальной заболеваемости и смертности. В зарубежной литературе встречается определение «классическая ПЭ», что равнозначно ранней форме ПЭ с манифестацией до 34 недель [183]. Поздняя ПЭ, напротив, связана с материнской заболеваемостью (метаболическим синдромом, нарушением толерантности к глюкозе, ожирением, дислипидемией, хронической артериальной гипертензией) и ассоциирована с нормальной массой тела новорожденного при рождении, нормальным объемом плаценты [6, 12, 22, 36, 37, 38]. Некоторые зарубежные авторы классифицируют ПЭ с разделением срока манифестации в 32 недели гестации : preterm-preeclampsia- преждевременная ПЭ, развивающаяся при сроке беременности до 32 нед. либо в период от 32 до 37 нед, и term-preeclampsia, развивающаяся после 37 нед. [80]. На сегодняшний день насчитывается более 30 теорий патогенеза преэклампсии, но ни одна из них не может в достоверно объяснить все механизмы данного многогранного заболевания. Известно лишь то, что все пусковые процессы связаны с плацентой [11].

Накопленные данные о ПЭ говорят, о том, что патогенетический каскад ПЭ возникает в связи с неспособностью адаптационных механизмов беременной обеспечить потребности развивающегося плода, что приводит к диффузно-перфузионной недостаточности в жизненно важных органах матери и плаценте. Данная адаптация маточного кровотока к потребностям плода обусловлена формированием новых сосудов-ангиогенеза, либо трансформации имеющихся сосудов, а также за счет вазодилатации [163, 168].

В норме в ходе эмбриогенеза из первичной кишки зародыша формируется аллантоис (вырост), внутри которого проходят сосуды из тела зародыша к ворсинчатой оболочке. Таким образом, происходит превращение бессосудистых (вторичных) ворсин хориона в третичные [90, 208]. Данному превращению способствуют различные ангиогенные факторы плаценты, к которым относят белки семейства факторов роста эндотелия сосудов (VEGF), а в частности плацентарный фактор роста (PLGF), ангиопоэтины 1 и 2. В таблице 1 представлены группы факторов, влияющих на ангиогенез (ингибиторы и стимуляторы). Известно, что при ПЭ происходит повышение уровня растворимой тирксинкиназы 1(sFlt-1) и эндоглина (обладающих антиангиогенными свойствами) [189, 222]. SFlt-1 связывается как с фактором роста эндотелия сосудов, так и с фактором роста плаценты [64, 217, 163], статус высокого уровня sFlt-1 и низкого уровня VEGF/PLGF способствует развитию артериальной гипертензии [58, 81, 227].

Ввиду вышеизложенного, нарушение баланса в сторону количественного увеличения ингибиторов ангиогенеза способствует развитию преэклампсии [71], что не наблюдается при физиологической беременности [101].

Таблица 1 – Факторы, влияющие на ангиогенез

Факторы, влияющие на ангиогенез	
Стимуляторы:	Ингибиторы:
– эндотелин-I	– оксид азота
– ангиотензин-II	– простациклин
– ангиопоэтины-I, II	– с-натрийуретический пептид
– плацентарный фактор роста	– fms-подобная тирозинкиназа 1 (sFlt-1)
– фактор роста эндотелия сосудов	– эндоглин

Дальнейшим патогенетическим этапом является проникновение трофобласта (внешнего слоя оболочки зародыша) в глубокий спонгиозный слой эндометрия и спиральные артерии [94]. Происходит формирование межворсинчатого пространства, клетки трофобласта полностью замещают эндотелий, внутреннюю эластическую мембрану и гладкомышечные клетки спиральных артерий сначала в области децидуального слоя маточных артерий, а потом и в мышечном слое матки [94,99,122]. В результате трансформации спиральных артерии с малым диаметром образуются широкие объемные сосуды с низкой резистентностью. При ПЭ маточные артерии подвергаются трансформации частично, за счет чего обеспечить адекватный приток крови к плоду и плаценте не удается и это приводит к развитию ишемии ткани плаценты [164] и усилению в ней апоптоза [88, 203].

Клетки трофобласта и микрочастицы мембраны цитотрофобласта (отделившиеся апикальные части щеточной каймы), попав в материнский кровоток, образуют так называемые микровезикулы эндотелиального происхождения [46, 165]. Данные частицы относят к экстраклеточным везикулам – фрагментам субклеточного размера [103], которые состоят из мембранных белков, фосфолипидов и различных фрагментов геномной ДНК и РНК [40, 191]. Микровезикулы образуются с помощью наружного почкования цитоплазматической мембраны лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов, эндотелиоцитов и высвобождаются посредством шеддинга [103, 154]. Функция микровезикул определена межклеточной коммуникацией за счет контакта с клетками-мишенями и передачей им сигнала в зависимости от вида клетки, которая продуцировала данную субклеточную частицу [77]. Самыми коагуляционно активными и многочисленными являются микровезикулы тромбоцитарного происхождения – они составляют около 70–90% от общего числа микровезикул плазмы крови [24]. По данным научных исследований, известно, что при ПЭ *общая концентрация* микровезикул материнского происхождения, увеличивается [75, 85, 169], особенно при ранней (плацентарной) преэклампсии [138]. Однако данные результаты имеют противоречия – в исследовании Китайских ученых (2018) не выявлено изменений общего уровня микровезикул материнского происхождения при развитии преэклампсии, при этом в общей структуре определено увеличение концентрации эндотелиальных и снижение тромбоцитарных микровезикул [129]. Таким образом, роль тромбоцитарных микровезикул в развитии ПЭ в современных публикациях мало освящена и неоднозначна.

Известно также, что микрочастицы эндотелиального происхождения приводят к воспалительной реакции и способствуют обновлению синцитиотрофобласта при физиологической беременности. У беременных с преэклампсией уровень апоптоза в синцитиотрофобласте патологически высок [159, 203], что провоцирует повышенное высвобождение микрочастиц эндотелиального происхождения в кровоток матери и развитию агрессивного воспалительного ответа. Это нарушает морфологию эндотелиоцитов и индуцирует их гибель [118, 205].

Развивается эндотелиальная дисфункция, которая характеризуется дисбалансом между вазоконстрикторами и вазодилататорами [11]. При физиологической беременности в ответ на различные стимулы эндотелий, в частности эндотелиальная синтаза (e-NOS), стремясь к расслаблению гладкомышечных клеток сосудистой стенки, начинает активно синтезировать релаксирующие факторы, такие как оксид азота, который является одним из основных вазодилататоров, также он оказывает антитромботическое, антипролиферативное, антиапоптическое действие и ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов [188]. При ПЭ происходит дисфункция эндотелиальных клеток, вследствие чего e-NOS вырабатывает его в малых количествах [188, 198]. На фоне дефицита оксида азота чаша равновесия весов перемещается на сторону вазоконстрикторов, что приводит к генерализованному спазму сосудов плацентарного русла и сосудистого русла других жизненно важных органов.

Как представлено в таблице 2, помимо выработки медиаторов с релаксирующими свойствами эндотелий выделяет вещества, усиливающие сократительную способность гладкомышечных клеток сосудистой стенки. При ПЭ повышается выработка эндотелина-1 [5, 196, 217], который беременности), связываясь с рецепторами клеток эндотелия, выступает как вазодилататор, а при высоких концентрациях (при ПЭ) – проникает глубже и начинает связываться с гладкомышечными клетками сосудистой стенки, вызывая их спазм [5, 58].

Соответственно эндотелин-1 можно отнести как в вазконстрикторам, так и к вазодилататорам. При ПЭ также повышается чувствительность к сосудосуживающим действиям ангиотензина II [197], а также повышенной выработкой тромбоксана А2 и дефицитом сосудорасширяющего простациклина.

Таблица 2 – Факторы, влияющие на тонус сосудистой стенки

Факторы, влияющие на тонус сосудистой стенки	
Вазоконстрикторы	Вазодилататоры
Тромбоксан А2	Эндотелиновый фактор деполяризации
Простагландин Н2	Эндотелин (низкие концентрации)
Эндотелин	Оксид азота
Ангиотензин-II	Простациклин

На фоне вышеуказанного сдвига возникает ишемия плаценты, при которой снижается экспрессия антиоксидантной гемоксигеназы-1 и -2, что способствует к усилению окислительного стресса ишемии [128, 135], в результате чего образуются микроэмболы [124]. При мультиорганной ишемии возникает гипоксия тканей, усиливается выработка фактора 1-альфа, это приводит к еще большей индукции sFlt-1, что является замыкающим звеном в этой цепочке [55].

Повышенный уровень апоптоза в синцитиотрофобласте и системная воспалительная реакция обусловлена повышением воспалительных цитокинов [159, 203], которые чувствительны к ТОЛЛ- подобным рецепторам 4 (рецепторы TLR4[56, 226]. Наибольшее количество данных рецепторов насчитывается в плаценте, лейкоцитах и подоцитах почек. Кроме того, очень высокие уровни рецепторов TLR4 ассоциированы с ранней преэклампсией и HELLP синдромом (синдром, ассоциированный с гемолизом, повышенным уровнем ферментов печени и низким уровнем тромбоцитов) [56, 116].

Дефицит витамина Д увеличивает риск развития [219], т. к. на фоне сниженного уровня витамина Д индуцируется выброс провоспалительных цитокинов и гиперэкспрессия рецепторов TLR4 [83, 127]. При ПЭ происходит сдвиг равновесия между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами в сторону последних [142, 216, 223, 225]. Под влиянием провоспалительных цитокинов, к которым относятся интерфероны, фактор некроза опухоли и провоспалительные интерлейкины (IL): IL -1, -2, -6, -8, -15, -16, -17A, -18, -23, происходит адгезия лейкоцитов к поверхности эндотелия и формирование иммунного воспаления [53, 126, 213, 224, 237], а также адгезии тромбоцитов с последующим запуском каскада сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного звеньев гемостаза, которые представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Факторы гемостаза и антитромботические факторы

Факторы гемостаза и антитромботические факторы	
Протромбогенные	Антитромбогенные
– Эндотелин-I – Ангиотензин-IV – Фактор активации тромбоцитов – Ингибиторы активаторов плазминогена – Тканевой фактор – Фактор Виллебранда (VIII фактор свертывания) – Тромбоксан А2 – Тромбоцитарный фактор роста	– Оксид азота – Простациклин – Тканевой активатор плазминогена – Тромбомодулин – Ингибитор тканевого пути свертывания крови / ингибитор тканевого фактора

Таким образом, в результате дисфункции эндотелия формируется вазоконстрикция, которая способствует повышению сопротивления сосудистой стенки, патологическим процессам иммунной адгезии, повышением агрегации форменных элементов крови, что приводит к образованию внутрисосудистых тромбов и нарушению кровоснабжения в жизненно важных органах [52, 186]. При длительном воздействии вазоконстрикции, происходит утолщение мышечной стенки сосуда (медии), в результате чего просвет сосудов становится меньше. Данный процесс сосудистого ремоделирования постепенно распространяется на артериолы всех органов-мишеней [5]. Микроциркуляторные нарушения, к примеру, в плаценте способствуют повышению проницаемости сосудистой стенки, ишемии в тканях плаценты, нарушению адаптации маточного кровотока, что в результате способствует формированию фетоплацентарной недостаточности, преждевременной отслойке плаценты, задержке роста плода, антенатальная гибели плода. При этом степень тяжести данных осложнений беременности напрямую зависит от степени перфузионных нарушений в сосудах плаценты [29, 47, 119, 161].

По накопившимся данным известно, что неблагоприятное влияние всех факторов риска у матери реализуется через эндотелиальную дисфункцию [107, 151]. При этом вероятность возникновения последней напрямую зависит от суммарного увеличения числа факторов риска и их [52]. Соответственно, эндотелиальная дисфункция реализуется при совокупности морфологических (структурных) и функциональных изменений, что приводит к перфузионным нарушениям во всех тканях и органах-мишенях (почки, печень, головной мозг, орган зрения, плацента и другие) [201].

Таким образом, функциональные и морфологические изменения эндотелия предшествуют клиническим проявлениям ПЭ. Сочетание материнских и плацентарных причин приводит к особенно неблагоприятным исходам – развитию ПЭ с ранней манифестацией с более тяжелым течением [107]. Наличие ПЭ у женщины в гестационном анамнезе является значимым фактором риска для развития повторной ПЭ при последующей беременности с учетом того, что у данной когорты пациенток уже есть морфологические изменения эндотелия сосудов в органах-мишенях, а повторная беременность может повлиять на срыв компенсаторных возможностей и сразу привести к развитию функциональных нарушений у данных пациенток. Данную гипотезу подтверждает значимое увеличение числа эндотелиальных микровезикул на прегравидарном этапе у пациенток с ПЭ в анамнезе, что может свидетельствовать о сохраняющейся эндотелиальной дисфункции в данной когорте пациенток [46]. По данным И.С. Сидоровой и соавт. [43] следы эндотелиальной дисфункция после родоразрешения сохраняются в сосудах макроциркуляции до 3 лет, а в сосудах микроциркуляции – до 20–25 лет.

Объединяя механизмы нескольких теорий патогенеза ПЭ, подтверждается значимость изучения данной патологии в группе беременных высокого риска – с уже имеющейся ПЭ в гестационном анамнезе.

1.2 Факторы риска развития повторной преэклампсии у беременных с преэклампсией в анамнезе

По литературным данным насчитывается порядка 130 возможных факторов риска развития ПЭ [31, 109]. В исследовании S. Rana и соавт. [187] все факторы риска разделены на три группы, в зависимости от величины относительного риска (ОР). Первую группу составили значимые факторы риска (ОР>2,5) к которым относятся: сахарный диабет, многоплодная беременность, ПЭ в анамнезе, хроническая артериальная гипертензия, антифосфолипидный синдром и повышенный индекс массы тела более >30 кг/см^2. Во второй группе, менее значимых факторов риска (ОР 1,8–2,5) отнесли хронические заболевания почек, возраст матери на момент беременности более 35 лет, бесплодие и применение вспомогательных репродуктивных технологий, системную красную волчанку, мертворождение, преждевременную отслойку плаценты в анамнезе; к минимально значимым факторам риска в третьей группе (ОР<1,8) вошли семейный анамнез по ПЭ и хромосомная патология [187].

По мнению исследователей, основными факторами, способствующими развитию повторной преэклампсии, являются:

1. Хроническая артериальная гипертензия (ХАГ). Согласно клиническим рекомендациям, ХАГ характеризуется повышением артериального давления выше 140/90 мм рт. ст. до возникновения беременности, либо на сроке до 20 недель гестации. Наличие в анамнезе хронической артериальной гипертензии является значимым фактором риска повторной ПЭ. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно во всем мире погибают более 50 тысяч женщин из-за осложнений, связанных с гипертензивными расстройствами при беременности, это составляет порядка 20–30% в структуре материнской смертности [27, 179]. Диагностика артериальной гипертензии во время беременности в целом зависит от гестационного возраста. В работе D. Nzelu и соавт. [74] отмечена значимость ХАГ резистентной к препаратам. При такой форме заболевания авторы указывают на увеличение риска формирования ЗВУР. Патогенетически это объясняется утолщением медии артериол, вазоконстрикцией и дисфункцией эндотелия, за счет чего снижается чувствительность к [144]. В исследовании A. Syngelaki и соавт[73] выявлено, что наличие ХАГ до беременности приводит к повышенным рискам развития ПЭ (ОШ 5,76; 95% ДИ 4,93–6,73), рождению малых для гестационного возраста детей (ОШ 2,06; 95% ДИ 1,79–2,39), мертворождению (ОШ 2,38; 95% ДИ 1,51–3,75).

В исследовании [140] проводили ретроспективный анализ, свидетельств о смерти у 57 384 женщин с ≥1 беременностью с ПЭ (49 598 женщин с одной беременностью, отягощенной ПЭ и 7786 женщин с ≥2 беременностями, осложненными ПЭ). Эти случаи были сопоставлены с 114 768 случаями у женщин, чьи беременности были не осложнены ПЭ. Основная причина смерти была установлена из свидетельств о смерти. Риски смертности по основной причине смерти сравнивали между этими группами в зависимости от числа беременностей с ПЭ. У женщин с ≥2 осложенными ПЭ беременностями (с повторной ПЭ) была повышенная смертность от всех причин (скорректированное отношение рисков 2,04; 95% доверительный интервал 1,76–2,36), диабета (скорректированное отношение рисков 4,33; 95% доверительный интервал 2,21–8,47), ишемической болезни сердца (скорректированное отношение рисков 3,30; 95% доверительный интервал 2,02–5,40) и инсульта (скорректированное отношение рисков 5,10; 95% доверительный интервал 2,62–9,92). Наличие хронической артериальной гипертензии у женщин с ПЭ в анамнезе связано с повышенным риском ранней смертности, причем эти риски еще более возрастают при повторной ПЭ. Также международный журнал акушерства и гинекологии опубликовал метаанализ [194], по результатам которого повторная преэклампсия ассоциировалась с повышенным совокупным коэффициентом риска артериальной гипертензии (ОР 2,3; 95% ДИ 1,9–2,9), ишемической болезни сердца (ОР 2,4; 95% ДИ 2,2–2,7), сердечной недостаточности (ОР 2,9; 95% ДИ 2,3–3,7), сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 1,7; 95% ДИ 1,2–2,6) и госпитализации по поводу заболеваний сердечно-сосудистой системы (ОР 1,6; 95% ДИ 1,3–1,9) по сравнению с женщинами с последующей неосложненной беременностью. Данный метаанализ подтверждает взаимосвязь хронической артериальной гипертензии у женщин с повторной преэклампсией по сравнению с женщинами с единичным эпизодом преэклампсии [194].

В исследовании M. Lewandowska и соавт[190] выявлено, что у женщин с ПЭ в гестационном анамнезе значительно повышен риск развития повторной ПЭ во время следующей беременности (ОШ 27,54; 95% ДИ 5,8–130,8; $p<0,001$).

2. Наследственные тромбофилии. Возникновение тромбов в системе мать-плацента-плод приводит к развитию плацента-ассоциированных осложнений беременности, что может быть обусловлено наследственными тромбофилиями [3,218]. Результаты исследований у пациенток с тромфобилией и ПЭ в анамнезе подтверждают четкую взаимосвязь данных [18].

Среди всех врожденных дефектов компонентов гемостаза основными в развитии ПЭ определены мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) (15–40%), протромбина II (1–4%) , мутации ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (5–8%) и мутация Лейдена (3–6%). Причем комбинация последней с повышенным уровнем гомоцистеина увеличивает риск развития тромботических осложнений в 10–20 раз [3]. Согласно литературным данным, наличие мутации гена MTHFR C677T характеризуется более высокими показателями артериального давления во время беременности и сопряжено с развитием тяжелой ПЭ [218].

3. Нарушения углеводного обмена. Согласно литературным данным у 25–40% беременных с сахарным диабетом 1-го типа и у 20–24% с сахарным диабетом 2-го типа развивается ПЭ [15]. S. Lisonkova и соавт. [139] установили, что СД, развившийся до наступления беременности, выступает фактором риска как для ранней манифестации ПЭ (до 34 нед., ОШ 1,87; 95% ДИ 1,60–2, 81), так и для позднего ее развития (ОШ 2,46; 95% ДИ 2,32–2,61). В работе K. Bramham [67] отмечается, что наличие диабетической нефропатии у беременных с сахарным диабетом сопряжено с более высоким риском развития ПЭ (в 35–66% случаев) по сравнению с женщинами с сахарным диабетом без нефропатии (9–17%).

4. Интервал между беременностями более 4 лет. Проведенный метаанализ с участием 77 561 женщин [133] показывает, что интервал между беременностями от 2 до 4 лет не связан с повышенным риском повторной преэклампсии. Скорректированный коэффициент шансов с 95% доверительными интервалами для повторной ПЭ составил 1,01 [95 % ДИ 0,95–1,07] в группе пациенток с интервалом между беременностями менее 2 лет и 1,10 [95 % ДИ 1,02–1,19] с интергенетическим интервалом более 4 лет. Авторы указывают на увеличение риска при более длительных интервалах между беременностями [133].

5. Чрезмерная прибавка веса при беременности и повышенный индекс массы тела до беременности. Патологический набор веса у беременных является одним из факторов риска развития повторной ПЭ, при этом рекомендуемая прибавка массы тела напрямую зависит от исходного ИМТ [51, 178]. Следует отметить, что данный фактор риска ассоциирован именно с поздней ПЭ [22, 41]. Набор массы тела во время беременности может происходить по трем сценариям: либо за счет увеличения жировой ткани, либо мышечной массы и/или накопления внеклеточной жидкости, в различных соотношениях. Связь ожирения и ПЭ патогенетически объясняется за счет иммунных механизмов. Жировая ткань, ка орган-мишень, индуцирует активацию макрофагов и естественных Т-киллеров в матке и плаценте и активирует Т-хелперы на периферии, которые продуцируют цитокины, включая TNF-α, IL-6 и IL-17 и анти-ангиогенный фактор sFlt-1 [209]. Данные механизмы приводят к развитию плацентарной сосудистой дисфункции, индуцированной ишемией, тем самым способствуя увеличению риска развития ПЭ [210].

В ходе метаанализа 19 когортных исследований, проведенного X.J. He и соавт. [115], выявлено, что ожирение и избыточная масса тела ассоциированы с повышенным риском формирования ПЭ (ОШ 2,48; 95% ДИ 2,05–2,90). Повышение ИМТ на 1 кг/м^2 приводит к статистически значимому увеличению ОШ развития ПЭ на 15%. При наличии избыточной массы тела на момент наступления беременности, риск развития ПЭ увеличивается на 30% [190].

В метаанализе с участием 415 605 женщин [134], было продемонстрировано, что отмечается повышенный риск гипертензивных нарушений беременности, связанный с увеличением массы тела между беременностями (ОШ 1,37; 95% ДИ 1,21-1,53; I=62,1%; p<0,001). Кроме того, потеря веса между беременностями была связана с более низким риском развития гипертензивных нарушений беременности (ОШ 0,87; 95% ДИ 0,75–0,99; I = 54,9%; p = 0,01). Увеличение веса между беременностями было связано со ступенчатым повышением риска гипертензивных расстройств беременности. Этот метаанализ свидетельствуют о том, что увеличение массы тела между беременностями связано с повышенным риском гипертензивных расстройств беременности, гестационной гипертензии и повторной преэклампсии [134].

6. Многоплодие. D.E. Henry и соавт. [117] провели ретроспективное когортное исследование, которое включало 86 765 историй родов. Повторная тяжелая преэклампсия чаще встречалась при многоплодной беременности, чем при одноплодной (2,4 против 0,4%, p<0,001, относительный риск 5,70 (95% доверительный интервал от 4,47 до 7,26)). Данное заключение было аналогичным при исследовании групп с ранним и поздним началом повторной ПЭ: от 24 до 31+6 (0,8 против 0,2%, p<0,001) и от 32 до 36+6 недель (1,7 против 0,3%, p<0,001). Диагностические критерии и проявления заболевания, включая гемолиз, повышение активности печеночных ферментов, тромбоцитопению, отслойку плаценты и задержку роста плода были сходными между группами [117].

7. Инфекционный фактор. Доказано, что риск развития преэклампсии более высок у женщин серонегативных до беременности в отношении вирусных инфекций [210]. Также наличие в анамнезе 5–6 соматических и инфекционно-воспалительных заболеваний (матки, придатков, инфекций, передаваемых половым путем) увеличивает риск развития ПЭ [51, 178].

Согласно литературным данным, имеется связь между Helicobacter pylori и развитием ПЭ на основании измененного ангиогенеза и активации воспалительных цитокинов. Проведен метаанализ, в котором приняли участие 9787 женщин [63]. У девяти процентов из них была преэклампсия (879 женщин). Серопозитивность к H. pylori IgG была значительно более распространена у женщин с преэклампсией, чем у здоровых беременных женщин (ОШ: 2,32, 95% ДИ [1,55, 3,46]). Результаты данного метаанализа подтверждают, что инфекция H. pylori удваивает риск развития преэклампсии [63].

8. Срок манифестации преэклампсии при первой беременности. Обнаружена прямая связь между одинаковыми сроками манифестации ПЭ в последующей беременности у женщин с ПЭ в анамнезе. Раннее начало ПЭ в анамнезе повышает риск развития соответствующей формы ПЭ в 25,2 раза (95% ДИ 21,8–29,1), и, соответственно, проявление клинических симптомов данной патологии после 34-й недели повышала риск формирования поздней ПЭ в 10,3 раза (95% ДИ 9,85–10,9). Данный факт авторы объясняют с преимущественным значением генетических маркеров на развитие ранней ПЭ и влиянием образа жизни и факторов окружающей среды в развитие поздней ПЭ [59].

Данный фактор риска у беременных с ПЭ в гестационном анамнезе также изучался в исследовании, проведенном в Китае: в 59,8% случаев развилась повторная преэклампсия, при этом у 93,7% женщин с ранним началом преэклампсии в анамнезе развилась ранняя преэклампсия во время второй беременности [95].

E. Gottardi и соавт. [181] изучали исходы беременности у женщин с ранней ПЭ в гестационном анамнезе, родоразрешенных до 26 недель беременности и подтвердили прямую зависимость между ранней формой повторной ПЭ у данной категории пациенток.

9. Наследственный фактор. Роль генетических факторов в развитии преэклампсии подтверждается повышенным риском развития данной патологии на 24–63% у пациенток с семейным анамнезом, чьи матери страдали гипертензивными расстройствами при беременности [8, 49, 108]. В работе N.C.Serrano и соавт. [104], также показано, что риск развития данного осложнения беременности у женщин, родственницы первой линии которых имели ПЭ в анамнезе, значительно увеличен (наличие ПЭ у сестры повышает риск в 2,43 раза (95% ДИ 2,02–2,93), у матери – в 3,38 раза (95% ДИ 2,89–3,96), у матери и сестры – в 4,17 раза (95% ДИ 2,60–6,69)). На сегодняшний день активно изучается генетическая сторона развития ПЭ, есть исследование, подтверждающее взаимосвязь ПЭ с полиморфным локусом rs1042838 гена PGR на хромосоме 11q22.1. [45] и гена SASH1 [39]. Также проведены многочисленные исследования с целью выявления микрорибонуклеиновых кислот (микроРНК), ассоциированных с ПЭ. По литературным источникам, специфичные для ПЭ микроРНК можно обнаружить в плацентарной ткани, материнском кровотоке, пуповинной крови и эндотелиальных клетках пуповины [54, 86, 182]. Проводится поиск генов-мишеней микроРНК, ассоциированных с ПЭ, а также изучение их в качестве диагностических маркеров [72, 91, 112, 113, 125, 160, 192, 199].

Выявлены микроРНК, специфичные для ПЭ в зависимости от срока манифестации: ранняя ПЭ ассоциирована с miR-124, 130b, 423-3p, 431, 518a-5p и 544b, а поздняя ПЭ -с miR-423-3p [92]. В общей структуре описывается порядка 248 микрРНК, ассоциированных с ПЭ [4].

Среди плацентарных микроРНК, ассоциированных с преэклампсией обращает на себя внимание микроРНК с повышенным содержанием -miR-210 [120, 152, 170, 172, 229, 232], и miR-181a [171, 229]. Также найдены изменения для miR-34c, 193b, 363, 517c, 518e, 524 и 519e [84, 170, 184, 232]. В некоторых работах обнаружены изменения содержания 28 микроРНК (miR-16, 20a, 20b, 26b, 27a, 30a-3p, 30d, 32, 101, 130a, 141, 142-3p, 146a, 152, 182, 218, 296, 377, 411, 423-5p, 431, 451, 516a-5p, 518a, 518c, 520a, 539 и 542-3p [102, 158].

По отношению к внеклеточным микроРНК (в плазме и сыворотке крови), ассоциированным с преэклампсией также получены интересные результаты: в анализах крови на 12–14 неделе гестации были диагностированы изменения в содержании miR-144, 210, 520a и 1233, в дальнейшем у данных пациенток развилась ПЭ. Исследование проводили двумя методами – полимеразно-цепной реакцией и методом микрочипов, что говорит о надежности полученного результата [173]. В исследовании C. Munaut и соавт. [91] также подтверждается значение miR-144, 210 и 1233, при этом показано, что и на 24–36-й нед. в сыворотке крови больных с ПЭ повышено содержание miR210, 210-5p, 574-5 и 1233. Площадь под ROC-кривой (AUC) для miR-210 составила 0,71 (95% ДИ: 0,58–0,84), для miR-210-5p – 0,70 (95% ДИ: 0,57–0,84), для miR-1233 – 0,67 (95% ДИ: 0,54–0,80). Учитывая полученные результаты, можно считать данные микроРНК ранними маркерами ПЭ [83]. В работе Q. Li и соавт. [192] показано, что в сроке беременности 20–24-й недель гестации предиктивными маркерами ПЭ оказались miR-152, miR-183 и по-прежнему miR-210.

Суммируя данные ряда исследований [70, 87, 89, 97, 100, 111, 114, 123, 130, 132, 153, 155, 156, 157, 228, 230] и результаты систематического обзора [214] по содержанию микроРНК как в плазме и сыворотке беременных, так и в плаценте можно сделать вывод, что ассоциация с ПЭ наиболее часто выявлялась для 13 микроРНК (miR-18a, 29a, 126, 126*, 130a, 181a, 182, 210, 223, 335, 517c, 518b и 584).

Итак, учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод, что среди различных факторов риска развития повторной ПЭ, есть противоречия, которые варьируют в зависимости от исследуемой популяции. Отсутствие единого структуры на вовлеченность тех или иных биологических процессов в развитие повторной ПЭ диктует необходимость дальнейшего изучения данного осложнения беременности.

1.3 Предикторы и профилактика развития повторной преэклампсии у беременных с преэклампсией в анамнезе

Известно, что беременные с ПЭ в анамнезе относятся к группе высокого риска по развитию повторной ПЭ, однако, данное осложнение формируется не у всех беременных, перенесших ПЭ при предыдущей беременности и рутинное прогнозирование рецидива ПЭ пока осуществляется путем определения материнских факторов риска. Согласно клиническим рекомендациям РФ [35], а также данным Американского колледжа акушеров и гинекологов (ACOG) и Национального института здоровья и клинического совершенствования (NICE), в данной группе рекомендовано применение аспирина [44, 50, 78, 121].

Все изученные на настоящее время ранние маркеры ПЭ представлены в систематическом обзоре публикаций [105] о доклиническом прогнозировании ПЭ, в котором отражены порядка 14 ультразвуковых маркеров, 160 биохимических и 6 гемодинамических. Следует отметить, что изолированное использование какого-либо из маркеров не дает достаточной значимости и чувствительности, именно поэтому в настоящее время разрабатываются комплексные модели прогнозирования с использованием комбинаций маркеров. В таблице 4 представлены основные прогностические факторы ПЭ, разделенные на подгруппы в зависимости от природы предиктора и от срока гестации его специфичности.

Исходя из патогенеза ПЭ известно, что ввиду неполной инвазии трофобласта и частичной трансформации спиральных артерий происходит формирование гипоксии, что ведет к дисбалансу продуцируемых плацентой биологически активных веществ белковой природы, к которым относятся биохимические маркеры [167].

Среди биомаркеров выделяют про- и антиангиогенные факторы. Известно, что уже в первом триместре у беременных с последующим развитием ПЭ наблюдается снижение концентрации проангиогенных факторов, таких как плацентарный фактор роста (PLGF), а также металлопротеинкиназа ADAM-12 [147, 180].

Таблица 4 – Основные группы предикторов преэклампсии

Группы предикторов	Срок беременности для определения прогностической значимости	Предиктор
Биохимические предикторы	1 триместр	Плацентарный фактор роста (PlGF) Металлопротеинкиназа из семейства белковых пептидаз (ADAM-12) Гликопротеин, вырабатываемый трофобластом (PAPP-A) Плацентарный протеин 13 Лептин Активин А Ингибин А Хорионический гонадотропин МикроРНК Копептин Растворимый эндоглин в моче
	2 триместр	Растворимая тирозинкиназа (sFlt-1) Растворимый эндоглин в крови Мочевая кислота Соотношение кальций/креатинин в моче
Гемодинамические предикторы	1 триместр	Среднее артериальное давление Краткосрочная вариабельность артериального давления (суточное мониторирование) Долгосрочная (межвизитовая) вариабельность артериального давления Пульсационный индекс маточных артерий Индекс резистентности маточных артерий
	2 триместр	Динамика артериального давления в ходе гестации

PLGF-это пептид, который вырабатывается трофобластом и относится к группе факторов роста эндотелия сосудов [180]. PLGF относят к важнейшим биохимическим маркерам с убедительной доказательной базой в предикции ПЭ на основании продемонстрированной значимости данного белка в многочисленных работах [105]. В рекомендации Международной федерации гинекологии и акушерства FIGO [50] определение PLGF входит в модель предикции ПЭ.

Второй биомаркер-металлопротеинкиназа ADAM-12 относится к группе белковых пептидаз, которая обладает функциональной активностью против инсулиноподобного фактора роста и может рассматриваться как предиктор ПЭ [96]. ADAM-12 входит в состав новой модели, сочетающей одномоментное определение шести биохимических маркеров ПЭ (ADAM-12, растворимый эндоглин, лептин, PLGF, растворимая тирозинкиназа и Pentraxin 3). K. Ratnik и соавт. заявляют о высокой эффективности данной тест-системы в прогнозировании ПЭ за 10–62 дня до ее манифестации. В сочетании с материнскими факторами риска чувствительность метода достигала 100%, специфичность – 96,9% [193].

Известно, что помимо снижения проангиогенных факторов для беременных с последующим развитием ПЭ характерно увеличение антиангиогенных факторов. Эта подгруппа предикторов ПЭ представлена sFlt- и эндоглином. Растворимый эндоглин – это выделяемый плацентой пептид, его уровень во II триместре повышается при развитии ПЭ. Он ингибирует передачу сигналов трансформирующего фактора роста β в сосудистую сеть [105]. Содержание растворимой тирксинкиназы(sFlt-1) также увеличивается лишь во 2 триместре, поэтому данные биомаркеры нельзя назвать ранними предикторами [105]. Таким образом, задолго до начала клинических проявлений ПЭ – уже в 1 триместре гестации образуется дефицит проангиогенных факторов, а начиная со второго триместра – избыток антиангиогенных факторов. На основании данного дисбаланса основаны ряд методик для прогнозирования ПЭ [34, 211].

К предикторам ПЭ в 1 триместре также относят сниженные концентрации иммунобиологических пептидов плаценты: PAPP-A и плацентарного протеина 13 [141]. Плацентарный протеин 13 – это пептид, вырабатываемый плацентой, который принимает участие в процессе плацентации и ремоделирования сосудов. В работе A. Soongsatitanon и соавт. [207], представлена модель прогнозирования ПЭ, основанная на определении плацентарного протеина-13 в сочетании с допплерометрией маточных артерий в 11–13 недель. Данная модель имеет чувствительность 58,6%, специфичность – 62,9%. При физиологически протекающей беременности концентрация данного пептида в сыворотке нарастает вплоть до доношенного срока беременности [207], а при развитии ПЭ наблюдается значимое снижение его уровня уже с 5–7 нед. гестации [215], что позволяет отнести его к наиболее ранним биомаркерам ПЭ. Использование гликопротеина PAPP-A в качестве предиктора ПЭ подтверждается многоцентровыми исследованиями. Так, по результатам исследования S. Luewan и соавт. [141], проведенного с участием 3663 беременных, уровень PAPP-A ниже 10-го процентиля был ассоциирован с развитием ПЭ – относительный риск (ОР) составил 3,27, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,19–4,88. При этом отмечалась тенденция к ранней ее манифестации (ОР 9,26; 95% ДИ 2,33–36,87). Данная связь PAPP-A и ПЭ обусловлена дефектами плацентации, что лежит в основе патогенеза данного осложнения беременности.

На сегодняшний день изучается ведущая роль микроРНК в качестве предикторов ПЭ. МикроРНК связывается с определенными участками матричных РНК за счет чего происходит регуляция экспрессии генов [23]. Данный процесс является уникальным в эмбриональном периоде для морфогенеза клеток и тканей и в условиях патологии. Выделены взаимосвязанные группы микроРНК – синтезируемые синцитиотрофобластом и материским организмом [76]. При формировании ПЭ, происходящие изменения в плаценте сопровождаются изменениями в экспрессии микроРНК, определяемых в сыворотке крови матери. Опубликованы ряд работ, изучающих предикцию ПЭ путем определения концентрации комбинации различных микроРНК. К примеру, изучалось количество трех микроРНК (MMP11, SLC6A2, IL18BP) как самостоятельный метод ранней диагностики в 11 недель беременности [148]. Ранее, опережая вышеуказанную работу, исследователи I. Hromadnikova и соавт.[220] обнаружили ассоцированнную с ПЭ измененную экспрессию генов в комбинации miR-517-5p, miR-520a-5p, miR-525-5p в 10–13 недель гестации.

К самым ранним маркерам ПЭ также относятся лептин, активин А, ингибин А – эндокринные факторы плаценты ПЭ [23, 202], а также копептин, который возрастает уже с 6 недель беременности [62]. В отношении ХГЧ по ПЭ были получены противоречивые данные – часть исследований говорит о снижении его концентрации, а ряд исследований демонстрирует отсутствие его значимости в предикции данной патологии [105].

Среди поздних биомаркеров можно обозначить повышение концентрации мочевой кислоты во II и III триместрах гестации [221], а также повышение уровня гликозилированного фибронектина сыворотки крови за 4 недели до проявления клинической картины ПЭ по данным E. Huhn и соавт. [146].

Изучаются биохимические маркеры предикции ПЭ в моче беременной женщины. К примеру, в исследовании Z. Reis и соавт. [206] обнаружено снижение экскреции sEng в моче до 20 нед гестации, кроме этого K. Prajapati и соавт. [174] доказали, что соотношение кальций/креатинин в моче <0,04 связано со снижением выделения кальция при увеличении выделения креатинина при начальном поражении почек, предшествующем манифестации ПЭ. Авторами предлагается оценивать соотношение sEng/креатинин в моче с целью ранней диагностики ПЭ, что в дальнейшем повлечет за собой создание домашних тест-систем для беременных [206].

Среди ультразвуковых маркеров прогностическое значение имеет определение резистентности кровотока в маточных артериях. При физиологической беременности мы наблюдаем постепенное снижение резистентности в маточных артериях по мере увеличения срока гестации, что подтверждает качественную инвазию трофобласта, в случае формирования ПЭ наблюдается стойкое повышение резистентности кровотока в маточных артериях [69]. В работе A. Nagpal и соавт. [162] наличие высокого (>0,63) индекса резистентности маточных артерий (измеряемого в 12–16 нед.) в сочетании с дикротическими выемками было ассоциировано с развитием ПЭ.

Также большую доказательную базу в качестве предиктора ПЭ имеет пульсационный индекс маточных артерий (ПИ). Даже при изолированном применении данный показатель показывает свою чувствительность до 75% [231]. Пульсационным индексом называется разница максимальной и минимальной скоростей кровотока к средней скорости кровотока в сосуде, а именно – в правой и левой маточных артериях, далее рассчитывается среднее значение между этими показателями [105]. Согласно Приказу 1130Н, измерение именно этого показателя внесено в список обязательных в ходе скрининга на сроке 11–14 недель гестации [28].

Системные гемодинамические изменения при физиологической беременности характеризуются увеличением объема циркулирующей крови, системной вазодилатацией и увеличением сердечного выброса [121]. В случае формирования ПЭ происходит нарушение описанных адаптации данных процессов задолго до развития клинической картины. По литературным данным описывается прогностическая значимость среднего артериального давления – АД (срАД). Оно рассчитывается по формуле: (САД+2ДАД)/3, где САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД [106]. По данным большинства авторов, в случае развития ПЭ значимое увеличение срАД наблюдается уже в I триместре беременности [106, 121, 162, 175]. В систематическом обзоре E. Antwi и соавт. [215] освещены работы последних 20 лет, который представил различные комбинации ранних маркеров с целью прогнозирования ПЭ. Наиболее часто в качестве составляющих моделей прогнозирования использовались такие предикторы, как индекс массы тела, ПИ маточных артерий и PLGF.

Ряд научных работ посвящен изучению динамики АД в ходе беременности до развития манифестации ПЭ. В исследовании M. Baibing и соавт. [166] рассматривается динамика АД с точки зрения наличия периода его снижения в середине гестационного периода – на сроке 18–24 нед. – и дальнейшей ее траектории. В этот период беременности отмечается минимальное сопротивление периферических сосудов, чем и обусловлено снижение АД. Активно изучается значение вариабельности артериального давления как предиктора ПЭ [21, 61, 82].

Учитывая актуальность данной темы, раннее прогнозирование ПЭ является масштабной проблемой, ввиду чего в 2019 г. был создан мировой экспертный совет акушеров-гинекологов, по результатам работы которого изданы рекомендации FIGO по ПЭ. В комплексный скрининг предикторов 1 триместра вошли параметры: оценка материнских факторов риска, измерение срАД, определение PLGF в сыворотке, измерение ПИ 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 ПИ маточных артерий. Комбинированный скрининговый подход позволяет выявить раннюю ПЭ с чувствительностью до 93% и частотой ложноположительных результатов 5% [50]. В случае диагностики высокого риска развития ПЭ или рецидива 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.

Мы имеем уверенные перспективы для разработки и применения комбинаций из «простых» методов предикции, которые смогли бы применяться акушер-гинекологами ежедневно для эффективной направленной профилактики в группе беременных с преэклампсией в анамнезе.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе женской консультации № 1 и 2 ГБУЗ РБ Родильный дом № 3 (г. Уфа), а также отделения патологии беременности ГБУЗ РБ Родильный дом № 3 (г. Уфа).

Ультразвуковое исследование проводилось на базе женской консультации № 1 и 2 ГБУЗ РБ Родильный дом № 3 (г. Уфа), а также отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ РБ Родильный дом № 3 (г. Уфа).

Лабораторные исследования проводились в клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ РБ Родильный дом № 3 (г. Уфа).

Лабораторное исследование биохимического скрининга 1 триместра проводилось на базе ГБУЗ Республиканский медико-генетический центр (г. Уфа).

Исследование по количественному определению содержания микровезикул тромбоцитов проводилось на базе кафедры биологической химии ФГБОУ ВО Казанского государственного медицинского университета.

2.1 Материалы исследования

В нашем исследовании в период с 2020 по 2022 гг. приняли участие 94 пациентки. 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-м 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 преэклапсией в анамнезе. В контрольную группу вошли 32 случая с неосложненной беременностью в анамнезе. На рисунке 1 представлен дизайн исследования.

Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клинические и лабораторные методы исследования

При отборе пациенток для исследования был собран общий соматический, акушерский и гинекологический анамнез, проведен объективный осмотр.

Акушерский и гинекологический анамнез. Данные акушерского анамнеза включали: количество предшествующих беременностей и их исходов; сроки и способы родоразрешения; осложнения во время беременности и в послеродовом периоде; количество живых детей, а также исход для новорожденного, вес и рост с занесением данных в протоколы исследования. При сборе акушерского анамнеза обращали особое внимание на течение предыдущей беременности, интервал между беременностями, наличие соматических заболеваний, возникших после беременности, осложненной ПЭ.

Объективный осмотр. Пациенткам проводился объективный осмотр с измерением артериального давления и пульса при помощи автоматического тонометра Армед YE660B. Измерение размеров таза, окружности живота и высоты стояния дна матки при помощи акушерского тазомера и сантиметровой ленты. В протокол исследования также вносились данные о росте и весе пациентки, наборе веса за беременность.

Акушерское исследование на кресле и осмотр шейки матки в зеркалах проводился с использованием одноразового гинекологического зеркала по Куско проводились беременным по показаниям и при взятии на диспансерный учет.

Лабораторные методы исследования. Забор крови проводился утром натощак после 12 часов голодания.

Общий анализ крови с расширенными параметрами тромбоцитов проводился на анализаторе Mindray BC-3600. Анализ на биохимию крови, глюкозу венозной плазмы – на автоматизированном клиническом анализаторе «Сапфир 400». Анализ крови на коагулограмму – на анализаторе свертывания крови двухканальном автоматизированном АСКа 2-01-«АСТРА» по ТУ 9443-001-45312116-2002.

Биохимический скрининг уровней сывороточных маркеров: PAPP-A и ХГЧ (в 11–14 недель) проводился на автоматическом биохимическом анализаторе «БРАМС КРИПТОР компакт».

Количественное определение содержания микровезикул в периферической крови проводили методом проточной цитофлуориметрии на приборе «FACSCantoII». Результаты представлены по содержанию ТМВ в 1 мл плазмы. Для исследования получали плазму крови без тромбоцитов. Плазму разводили в 20 раз р-ром CellWash и анализировали на проточном цитофлуориметре содержание микровезикул по регистрации светорассеивания частицами (по FSC и SSC) при логарифмическом усилении сигнала.

2.2.2 Ультразвуковое исследование плода и допплерометрия сосудов маточно-плацентарного кровотока

Ультразвуковое исследование плода проводилось в соответствии с практическими рекомендациями Международного общества ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии «ISUOG» в 12–13, 20–21, 32–34 недель беременности, ультразвуковая допплерография проводилась в 20–26, 30–34 и 37–40 недель на стационарном полифункциональном ультразвуковом сканере «Aloca SSD 1400», «Aloca SSD 5000» «VOLUSON P8» (Япония).

2.2.3 Статистическая обработка материалов исследования

Все данные, полученные в ходе наблюдений и исследований, заносились в электронную таблицу «объект-признак» для последующей математико-статистической обработки с применением, как правило, модулей пакета прикладных программ Statistica 10.0.

Если анализируемые переменные представляли собой результаты точных измерений, то предварительно при помощи критерия Колмогорова-Смирнова осуществлялась проверка на «нормальность», а также проверка на наличие артефактов («выскакивающих значений») при помощи критерия Шовене. Если переменную можно было рассматривать как модификацию нормального распределения, а артефакты отсутствовали или были элиминированы, то дельнейший анализ осуществлялся с применением параметрических критериев, допускающих расчет средних значений и квадратичных мер вариации (Sd), в частности, метода дисперсионного анализа (ДА). ДА позволяет осуществлять оценку влияния одного или нескольких факторов на т. н. «результативный признак» с последующим расчетом «корреляционного отношения» (η) – универсального показателя корреляционной связи и критерия Фишера (F) для оценки его достоверности. При этом автоматически с помощью критерия Fd осуществляется расчет достоверности различий средних значений по «градациям фактора».

В противном случае, а при наличии номинальных (классификационных) переменных использовались непараметрические методы, позволяющие работать с малыми выборками при чрезвычайно высокой вариабельности данных, наличии артефактов и, главное, не требующие допущения о «нормальности» распределения. Сравнение сопряженных выборок осуществлялось с помощью критерия Уилкоксона, несопряженных помощью критерия Манна-Уитни, дисперсионный анализ зависимых или независимых выборок осуществлялся с помощью метода Фридмана или Краскела-Уоллеса. Соответственно, при описании результатов использовали медианы (Me) и квартили (Q1 и Q3), а при малых выборках границы вариации (Min – Max). При сопоставлении номинальных переменных использовались критерии сравнения процентных долей.

Оценка связи между исследуемыми переменными также осуществлялась с применением, прежде всего, непараметрических (ранговых) коэффициентов корреляции Спирмена и, дающего более осторожные оценки степени связи, коэффициента Кендала – ρ и τ. Для оценки связи номинальных переменных использовался полихорический коэффициент корреляции Крамера – V.

При построении правила для прогноза наступления повторной ПЭ мы воспользовались методом последовательного анализа Вальда. Для этого все 73 параметра, отражающих различные аспекты течения беременности и клинико-анамнестические данные, были проверены на возможность использования в качестве «факторов риска». Для них с помощью критерия χ^2 Пирсона осуществлялась оценка достоверности неравномерности распределения частоты встречаемости градаций признака, который мог бы рассматриваться в качестве фактора риска, в группах с отсутствием и наличием повторной ПЭ. Если достоверность имела место, то данная переменная рассматривалась как потенциальный «фактор риска». Для этого категориальных (бинарные) переменных это достаточно просто, а в случае, если речь шла о точно измеряемых признаках (уровни, концентрации и т. п.), то их значения разделяли на «большие/малые» или «нормальные/патологические» сообразно установленным клиническим нормативам. И в том, и другом случае для дальнейшей работы были отобраны только параметры и категории, для которых различие частот проявления или непроявления повторной ПЭ оказалось статистически значимым.

Для них по стандартным формулам (Т.П. Павлович, А.М. Черевко, С.С. Лабзо и др., 2021) осуществлялся расчет отношения шансов (ОШ) с построением доверительного интервала для этого параметра. В расчет принимались только те параметры, для которых нижняя доверительная граница ОШ оказывалась более 1. Далее осуществлялся расчет прогностических коэффициентов (ПК) для наличия фактора риска ($ПК_+$) и его отсутствия ($ПК_–$).

Необходимо отметить, что полученные данные представляли собой достаточно объемный и, главное, **многомерный** массив данных, в который вошло 73 показателя. Это позволяло достаточно полно описать различные аспекты состояния обследуемых женщин, однако многомерность и «разномерность» «профиля описания» объектов делали практически невозможным или крайне затруднительным применение таких прогностических методов как информационной меры Кульбака-Лейблера, ROC-анализа (А.А. Корнеенков, С.В. Рязанцев, Е.Э. Вяземская, 2019), или дискриминантного анализа) и того же последовательного анализа Вальда. Эти алгоритмы пригодны или только для бинарного случая или линейно коррелированных признаков. В нашем же случае разбиение значений многих признаков только на «большие/маленькие» приводило к огрублению результата, а расчет линейных регрессий и корреляций для подавляющей части признаков был просто невозможен.

В силу этого нами был применен оформленный в виде уникального программного пакета алгоритм «Синдромальный анализ данных» (Syndromal Analysis of Data, SAND), разработанный в ИППИ РАН В.Г. Труновым. Особенность алгоритма заключается в том, что он позволяет работать более чем с 300 признаками для 3000 объектов и при наличии любого числа классификационных групп. Суть алгоритма состоит в следующем. На экране монитора признак-классификатор, на основании которого будет строиться прогностическое правило, устанавливают в самое начало матрицы данных. После этого все прочие признаки автоматически разделяются на три интервала-категории, включающих «малые», «средние» и «большие» значения. В матрице данных на экране монитора каждая из этих категорий окрашивается, соответственно, в красный, зеленый и синий цвета. В бинарном случае выделяются только «малые» и «большие» значения. Если таких категорий-классификаторов больше трех, то необходимые для анализа можно выделять, последовательно смещая границы между ними так, чтобы сводить все к бинарному случаю. Замена числовой матрицы цветовой облегчает восприятие и анализ материала, поскольку в большом числовом массиве эффективно ориентироваться аналитическим способом, как правило, практически невозможно.

Далее осуществляется также автоматическая «настройка» на заданную пользователем классификацию объектов и в специально созданном рабочем файле происходит автоматическая перестановка признаков сообразно полученным коэффициентам сопряженности. Визуально это выглядит так: чем больше коэффициент, чем теснее сопряженность его интервальных категорий с заданной пользователем классификацией объектов, тем ближе в матрице данных располагается он к признаку-классификатору и наоборот. Это позволяет наглядно убедиться в степени прогностической информативности (значимости) каждого из признаков, входящих в многомерный «профиль описания» объектов применительно к заданной их классификации.

На следующем этапе пользователь выбирает одну из заданных классификационных категорий («синдром») и запускает в работу модуль «построения синдрома». «Синдром» считается сформированным, когда кривая «ошибок первого рода» переходит уровень 95% (нижняя граница надежности «синдрома») и устойчиво превышает этот уровень по мере включения в синдром новых признаков. Число признаков, при котором происходит такой переход в область «практической достоверности», считается «порогом» включения объекта в «синдром». Одновременно кривая «ошибок второго рода» в пределах «порога включения» объекта в «синдром» должна иметь уровень ниже 10%. «На выходе» работы алгоритма пользователь получает «рапорт» программы о признаках, вошедших в «синдром», интервалах или значениях таких признаков, обеспечивающих включение объекта в заданный класс, надежности построенного «решающего правила» и порогах (критической сумме баллов) вхождения объекта в заданный класс с вероятностью, близкой к достоверности. Свойство такого прогностического «решающего правила» состоит в том, что объект может быть включен в данный класс, если число баллов, набранных им по данным, полученным именно по признакам и шкалам вошедших с «синдром», окажется хотя бы равным пороговому критическому числу или, тем более, превзойдет его.

Особенностью программы SAND является то, что все эти процессы происходят наглядно, «зримо».

В нашем исследовании мы сопоставили факторы риска по двум методам, в результате чего была сформирована шкала риска развития повторной ПЭ.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клиническая характеристика обследованных беременных

Материалами для исследования явились данные, полученные на трех группах пациенток – контрольной, т. е. без ПЭ в анамнезе, с поздней ПЭ в анамнезе и с ранней ПЭ в анамнезе численностью по 31 в каждой.

Возрастные границы составили 23÷37 лет (77% до 35 лет) в контрольной группе, 19÷40 лет (74% до 35 лет) в группе с поздней ПЭ и 20÷44 лет (71% до 35 лет) в группе с ранней ПЭ. Межгрупповые различия по этому параметру по критерию Манна-Уитни оказались незначимыми ($p>0,87 \div >0,91$)Средний возраст пациенток во всех трех группах практически совпадал (31,1±3,8, 30,8±5,3 и 31,1±5,1 соответственно) и значимо не различался ($p>0,79 \div >0,95$). То есть по возрастному составу все три группы были практически идентичны.

Во всех трех группах порядка половины ее численности (48%, 48% и 58% соответственно) составляли женщины с законченным высшим образованием. При этом некоторое превалирование доли таких лиц в группе с ранней ПЭ по критерию сравнения процентных долей оказалось незначимым ($p>0,43$). Еще порядка трети и более (36%, 39% и 29% соответственно) составляли женщины со средним специальным образованием. Некоторые различия в долях их представительности также оказались незначимыми ($p>0,40 \div >0,74$). Доля пациенток с незаконченным высшим образованием варьировала от 0 до 6,5%, а со средним от 19 до 16% и также значимо не различалась. Следовательно, все три группы практически совпадали по структуре полученного образования, причем явно заметно, что подавляющую долю (>80%) составляли женщины с высшим или средним специальным образованием.

Отсутствовали и значимые различия по профессиональному составу пациенток всех трех групп. Численность женщин рабочих профессий составляла 58%, 42% и 45% соответственно и значимо не различалась (p>0,20 ÷ >0,81). Численность служащих составляла 19%, 32% и 26% соответственно и также значимо не различалась (p>0,21 ÷ >0,60). А доля женщин домохозяек во всех трех группах практически совпадала (23%, 23% и 29% соответственно) и, естественно, также значимо не различалась (p>0,59). Учащаяся была представлена единственным случаем в группе с поздней ПЭ. При этом вредные условия трудовой деятельности контрольной группе и группе с поздней ПЭ имели место в единичных случаях (1 и 2), а в группе с ранней ПЭ отсутствовали вообще.

Во всех трех группах подавляющее число женщин были замужем, либо состояли в гражданском браке – 93% в контрольной группе, 87% в группе с поздней и 97% в группе с ранней ПЭ. Межгрупповые различия долей женщин с таким социальным статусов оказались незначимы (p>0,07 ÷ >0,47).

Таким образом, по основным социальным категориям все три группы пациенток оказались практически равноценны.

В контрольной группе и группе с поздним проявлением ПЭ основную массу составляли случаи вторых родов – 61 и 71% соответственно (p>0,42). В группе с ранним проявлением ПЭ вторых родов оказалось заметно меньше – 45%. Причем в сравнении с группой с поздней ПЭ это различие оказалось значимым (p<0.05). Примерно тоже самое имело место с долей случаев третьих родов. В контрольной группе и группе с поздним проявлением ПЭ доля третьих родов составляла примерно треть от общего числа – 32 и 26% соответственно (p>0,60), а в группе с ранней ПЭ половину – 54% и значимо больше (p<0,03), чем в группе с поздним проявлением ПЭ. Случаи четвертых или более родов в первых двух группах оказались единичными (2 и 1 соответственно), а группе с ранним проявлением ПЭ отсутствовали вообще.

В контрольной группе возрастные границы наступления менархе составляли 11÷15 лет (Me=13 лет, Q1=12, Q3=14), в группе с поздним проявлением ПЭ 10÷17 лет (Me=13 лет, Q1=12, Q3=14), а группе с ранним проявлением ПЭ 10÷20 лет (Me=13 лет, Q1=12, Q3=14). Как видно, медианы распределения этого параметра во всех группах абсолютно совпадают и, хотя верхние границы его вариации заметно различались, основная масса значений (75%) находилась в интервале, не превышающем 14 лет. Соответственно различия по срокам наступления менархе между всеми тремя группами по критерию Манна-Уитни оказались незначимыми – $p>0,67 \div p>0,94$. Следовательно, возрастные характеристики наступления менархе во всех трех группах также практически совпадали.

Доля случаев нарушения менструального цикла до беременности в контрольной группе составляла 19%, т. е. примерно у каждой пятой пациентки, в группе с поздним проявлением ПЭ оказалась заметно, хот и незначимо ($p>0,24$) выше – 32%, т. е. имела место примерно у каждой третьей женщины. А в группе с ранним проявлением ПЭ доля таких случаев оказалась кратно ниже – всего 6,5% или фактически в двух случаях из 31. Однако значимым ($p<0,01$) такое различие оказалось только для групп с поздней и ранней ПЭ.

На рисунке 2 показана относительная частота проявлений шести категорий акушерского анамнеза. Как видно, во всех трех группа более половины всех случаев акушерского анамнеза (61 и по 54% соответственно, $p>0,57$) относится к неотягощенному. Неразвивающаяся беременность в контрольной группе встречалась кратно реже, чем в группах с поздней и ранней ПЭ – 3 против 19% и 13%. Однако значимой ($p<0,05$) оказалась лишь разница контрольной группы с группой с поздним проявлением ПЭ. Самопроизвольный аборт во всех трех группах был достаточно редким явлением – по 6,5% в контрольной и в группе с поздней ПЭ и 10% в группе с ранней ПЭ, т. е. это фактически были единичные (по 2–3) случаи. Соответственно, межгрупповые различия в частоте таких явлений оказались незначимыми ($p>0,54$). Внематочная (трубная) беременность имела место в единичном случае и только в контрольной группе. Антенатальная гибель плода в анамнезе, напротив, не имела места в контрольной группе, но и в группах с ПЭ была крайне редким явлением – по 2 случая из 31 (6,5%). Гораздо чаще, особенно в контрольной группе, имел место медицинский аборт – 26%, 10% и 16%, соответственно. Однако все межгрупповые различия по этой категории акушерского анамнеза оказались незначимыми (p>012 ÷ >0,48).

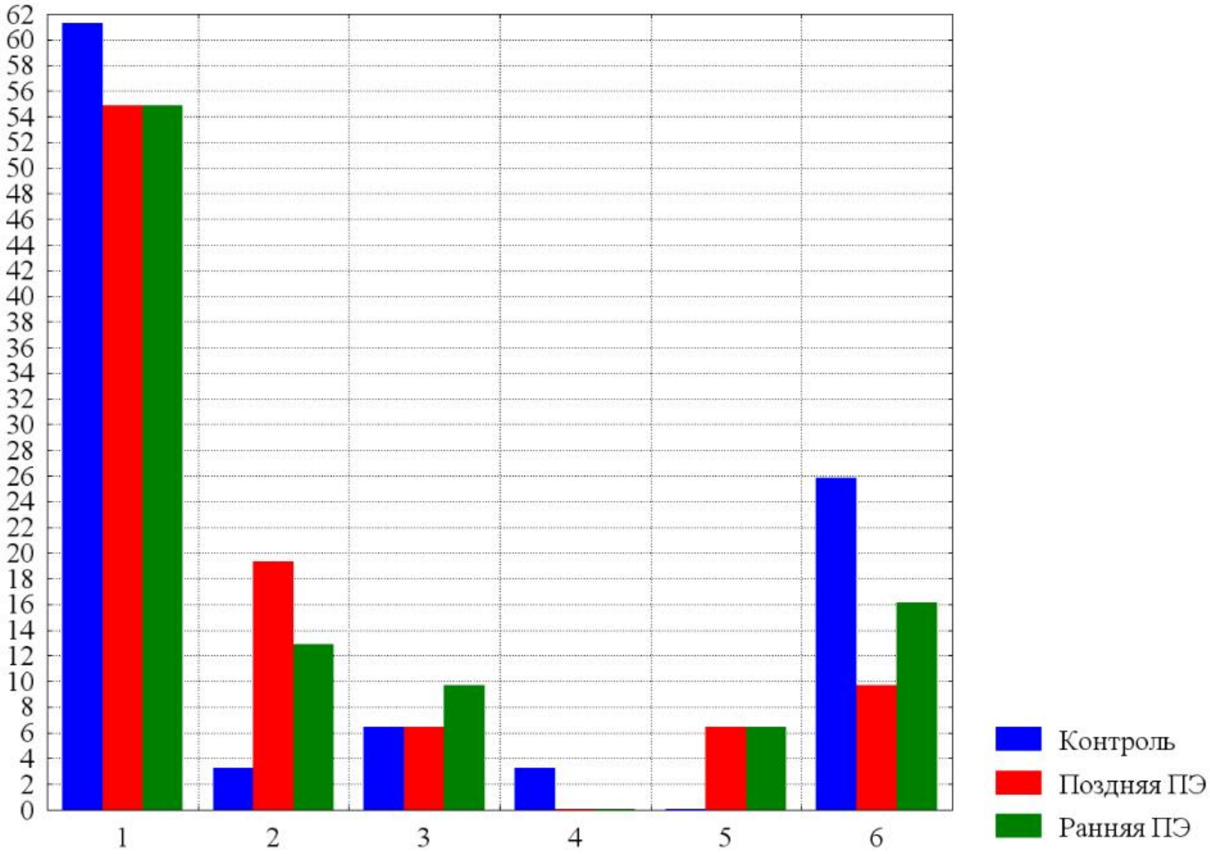

Рисунок 2 – Относительная частота проявления шести категорий акушерского анамнеза в контрольной группе и группах с разными сроками проявления ПЭ

По оси абсцисс категории акушерского анамнеза: 1 – без отягощенного акушерского анамнеза, 2 – неразвивающаяся беременность, 3 – самопроизвольный аборт, 4 – внематочная (трубная) беременность, 5 – антенатальная гибель плода, 6 – медицинский аборт. По оси ординат – относительная частота таких случаев в % от общего числа.

Средний рост беременных составлял 163,0 ± 5,0 см в контрольной группе, 163,0 ± 7,0 см в группе с поздней ПЭ и 161,0 ± 5,0 см в группе с ранней ПЭ. Межгрупповые различия среднего роста оказались незначимыми – p>0,29÷>0,91. Однако вес беременных обнаружил существенную зависимость от их принадлежности к одной из трех групп – F=7,2, p<0,002. В группе с поздним проявлением ПЭ средний вес оказался несколько больше, хотя и незначимо (p>0,18), чем в контрольной группе – 76,4 ± 11,4 кг против 80,8 ± 15,4 кг. В группе с ранним проявлением ПЭ средний вес составил 68,3 ± 12,5 кг, что оказалось значимо меньше, чем в контрольной группе и группе с поздним проявлением ПЭ (p<0,02 и p<0,0004 соответственно). Сообразно этому между группами различался и индекс массы тела – ИМТ (F=5,8, p<0,005). Минимальное среднее значение ИМТ имело место в группе с ранним проявлением ПЭ – 23,1 ± 5,1. Оно оказалось значимо меньше, чем в контрольной группе и группе с поздним проявлением ПЭ – 25,7 ± 4,1 и 28,3 ± 5,2 (p<0,04 и p<0,002 соответственно). При этом средние уровни ИМТ в данных двух группах значимо не различались (p>0,19).

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±5,4 кг. Несколько меньше, хотя и незначимо (p>0,19), была средняя прибавка в контрольной группе – 12,2 ± 4,9 кг. Наиболее низкая прибавка веса (10,9 ± 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 низкие значения веса, ИМТ и прибавки веса за время беременности.

Средние уровни параметров размеров таза беременных в контрольной группе и группах с поздним и ранним проявлением ПЭ представлены в таблице 5. Хорошо заметно, что средние значения каждого параметра размеров таза в контрольной группе и группе с поздним ПЭ либо очень близки, либо практически совпадают. Соответственно все различия между ними оказались незначимыми – p>0,52 ÷ >0,93. Напротив, в группе с ранним проявлением ПЭ средние уровни всех четырех параметров ниже, чем в контрольной группе и группе с поздним ПЭ. Причем значимой (p<0,04 ÷ <0,005) эта разница была только всех параметров, кроме Distantia spinarum.

Таблица 5 – Параметры размеров таза в трех исследуемых группах беременных

Размеры таза	Группа		
	Контрольная	с поздней ПЭ	с ранней ПЭ
Distantia spinarum	25,4 ± 1,4 см	25,3 ± 1,4 см	24,8 ± 1,6 см
Distancia cristarum	28,2 ± 1,4 см	28,2 ± 1,8 см	27,3 ± 1,7 см
Distancia trochanterica	32,6 ± 1,6 см	33,1 ± 2.9 см	30,1 ± 4,7 см
Conjugata externa	21,3 ± 2,0 см	21,4 ± 2,4 см	20,2 ± 1,8 см

Средняя окружность живота в контрольной группе и группе с поздним проявлением ПЭ практически совпадала и значимо не различалась – 102,9÷7,6 см и 102,5 ÷ 9,5 см (p>0,82). В группе с ранним проявлением ПЭ среднее значение этого параметра оказалось существенно и значимо (p<0,003) меньше, чем первых двух группах – 95,9 ÷ 7,1 см.

Нечто похожее наблюдалось и в отношении высоты стояния дна матки. Средние значения этого параметра в контрольной группе и группе с поздним проявлением ПЭ также практически совпадала и значимо не различалась – 36,9 ÷ 2,6 см и 36,6 ÷ 3,1 см (p>0,72). А в группе с ранним проявлением ПЭ среднее значение этого параметра оказалось меньше, чем первых двух группах – 35,0 ÷ 3,8 см. Однако значимой (p<0,03) эта разница оказалась лишь относительно среднего уровня в контрольной группе.

Подытоживая высказанное можно отметить, что в сравнении с контрольной группой и группой с поздним проявлением ПЭ группа беременных с ранним проявлением ПЭ имела заметно и, как правило, значимо меньший вес, индекс тела, прибавки в весе, размеров таза, окружности живота и высоты стояния матки. Напротив, в группе с поздним проявлением ПЭ средние значения этих антропометрических параметров оказались очень близки и значимо не различались.

Результаты оценок беременных по шкале факторов перинатального риска Радзинского были предварительно проверены на возможность анализа с использованием параметрических методов. Критерий Колмогорова-Смирнова показал, что как в целом по всех группам, так и в каждой из них распределение баллов можно рассматривать как модификацию нормального распределения. Дисперсионный анализ показал, что средний балл по данной шкале жестко зависит от групповой принадлежности беременных – $F=7,9$, $p<0,0007$.

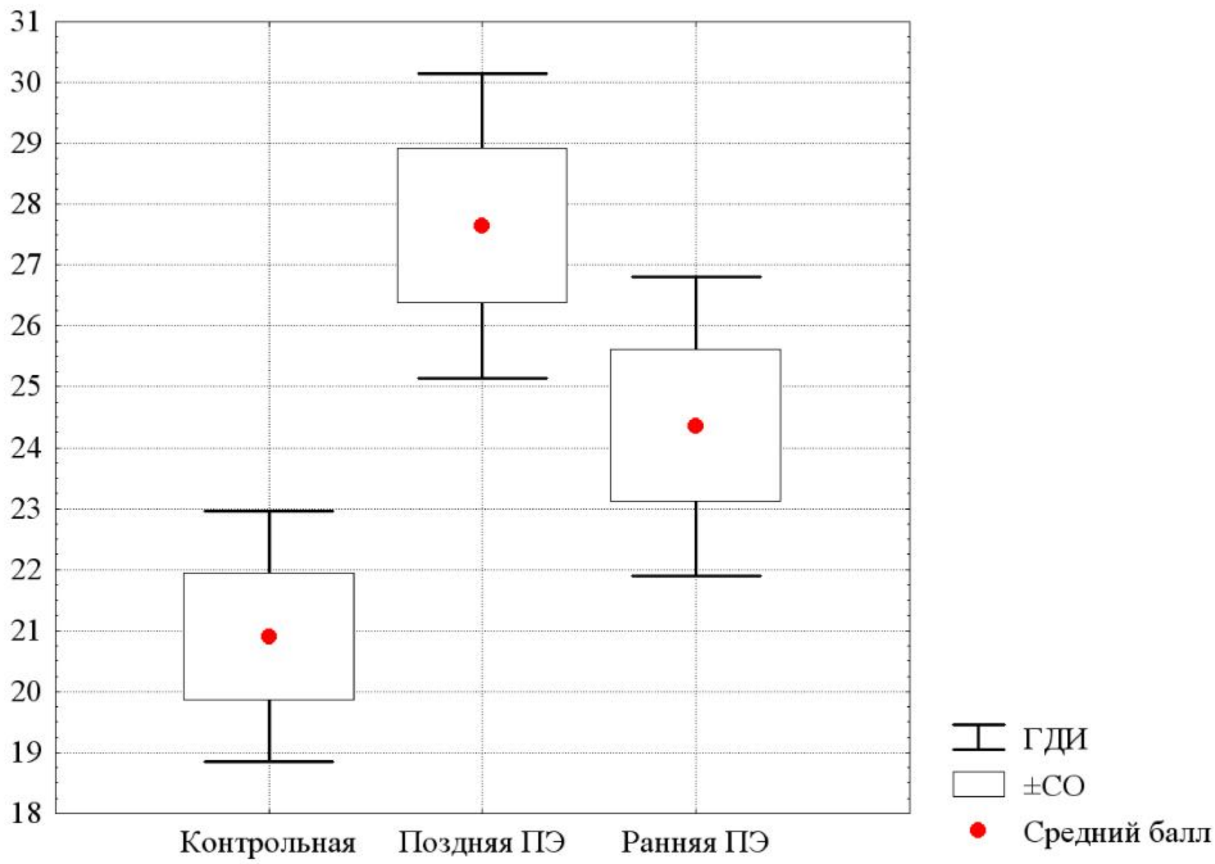

Рисунок 3 – Средний балл по шкале факторов перинатального риска Радзинского в трех исследуемых группах беременных

По оси абсцисс названия групп. По оси ординат баллы по шкале.

ГДИ и СО – границы доверительного интервала и стандартная ошибка для среднего балла.

Как видно на рисунке 3, эта зависимость отражает наличие резких различий среднего балла между контрольной группой и группами с ПЭ, а также между группами с ранней и поздней ПЭ. В контрольной группе средний балл составил 20,9 ± 5,8 балла, что было значимо ниже, чем в группах с поздней и ранней ПЭ – 27,6 ± 7,1 балла и 24,3 ± 6,9 балла соответственно ($p<0,0002$ и $p<0,05$ соответственно). При этом, несмотря на заметно больший балл в группе с поздним проявлением ПЭ в сравнении с группой в раннем проявлением ПЭ различие оказалось на грани значимости ($p>0,05$). Таким образом, можно отметить, что в группах с возникновением ПЭ уровень перинатального риска оказался существенно выше, чем в контроле, а при позднем возникновении ПЭ заметно выше, чем при раннем.

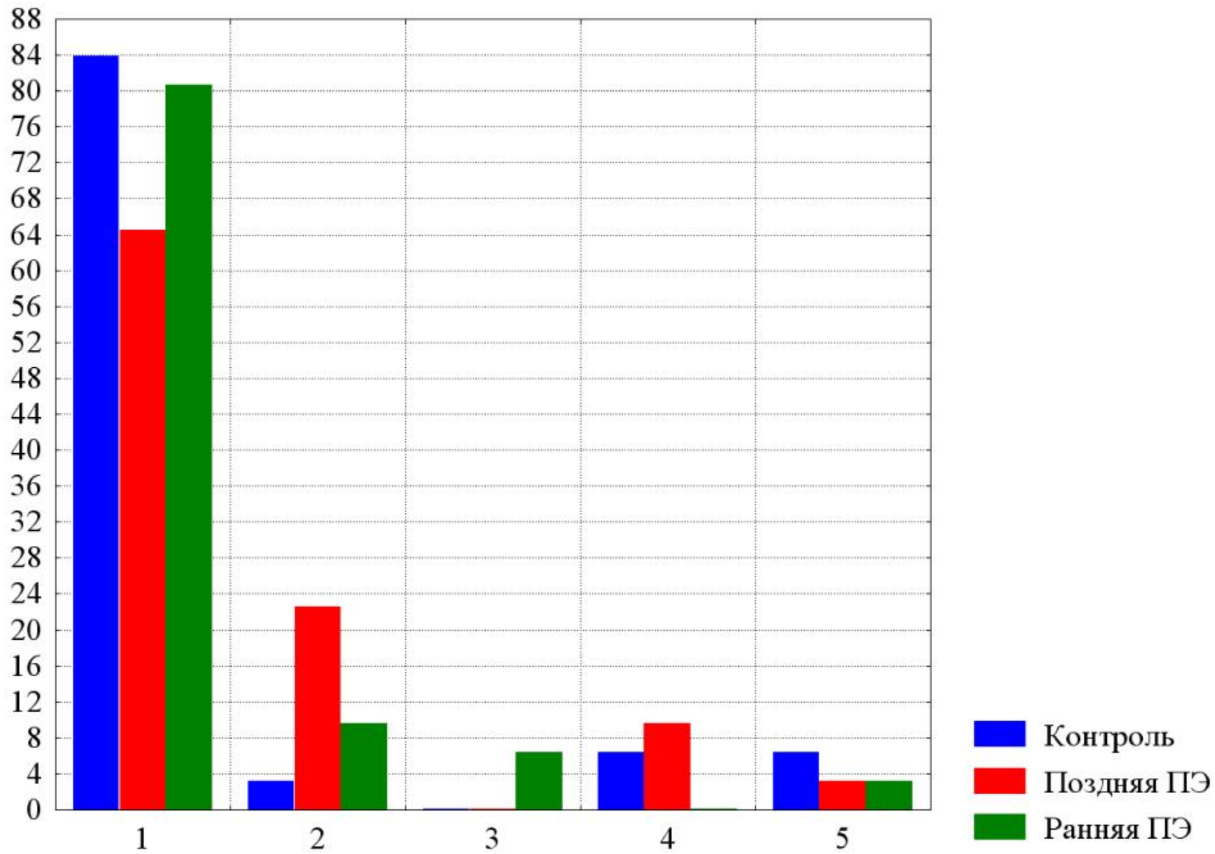

Рисунок 4 – Относительная частота проявления пяти категорий факторов бесплодия в контрольной группе и группах с разными сроками проявления ПЭ По оси абсцисс категории бесплодия: 1 – нет бесплодия, 2 – мужское бесплодие, 3 – трубное бесплодие, 4 – эндокринное бесплодие, 5 – патология эндометрия. По оси ординат – относительная частота таких случаев в % от общего числа.

Как видно на рисунке 4, в контрольной группе и группе с ранним ПЭ подавляющее большинство женщин (84 и 81% соответственно) не страдало бесплодием. В группе с поздним ПЭ таковых оказалось заметно меньше – 64%, однако различие с двумя другими группами оказалось незначимым (p>0,07 и p>0,14 соответственно). При этом, как хорошо видно, в группе с поздним проявлением ПЭ достаточно выражена роль фактора мужского бесплодия – 23%, что было кратно выше, чем в двух других группах (3 и 9% соответственно). Причем различие с контрольной группой оказалось значимым (p<0,03). В группе с поздним проявлением ПЭ также относительно заметно (10%) выражено бесплодие вследствие эндокринного фактора. Впрочем, также хорошо видно, что случаи бесплодия по разным причинам, за исключением упомянутого выше мужского бесплодия в группе с поздним проявлением ПЭ носят единичный характер.

В группах с проявлением ПЭ кратно чаще, чем в контрольной группе, имело место ЭКО – 35% в группе с поздним и 19% в группе с ранним проявлением ПЭ против 6% в контрольной группе. При этом различие в частоте встречаемости ЭКО в контрольной группе и группе с поздним ПЭ оказалось значимым (p<0,007).

Весьма неоднозначно выглядели и проявления в трех группах беременных заболевания сердечно-сосудистой системы. Как видно на рисунке 5, в контрольной группе и группе с ранним проявлением ПЭ не страдала какими-то проявлениями заболеваний сердечно-сосудистой системы примерно половина женщин – 45 и 55% (p>0,43), но в группе с поздним проявлением ПЭ таковых оказалось почти вдвое меньше – всего 26%, причем значимо (p<0,03) меньше, чем в группе с ранним проявлением ПЭ. Хорошо видно также, что основным видом заболеваний сердечно-сосудистой системы во всех трех группах является 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%. Частота встречаемости прочих заболеваний сердечно-сосудистой системы во всех трех группах оказалась кратно ниже – фактически от 0 до 2–3 случаев и говорить о каких-то серьезных различиях этих групп по таким категориям не приходится.

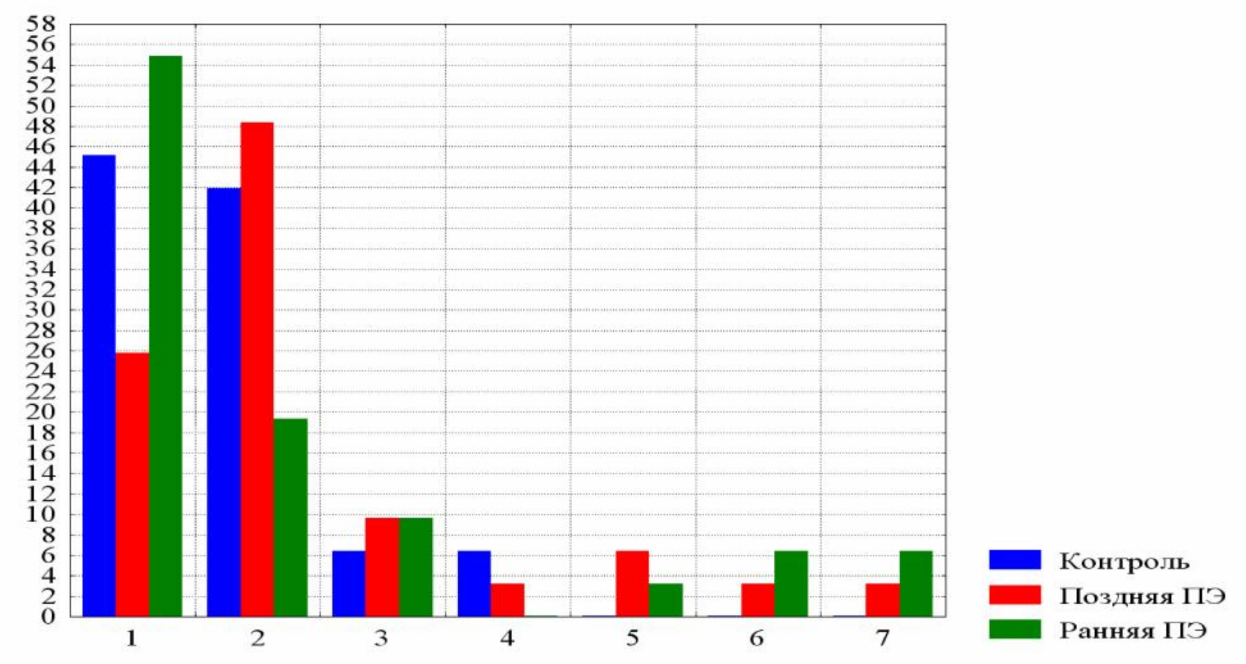

Рисунок 5 – Относительная частота проявления заболеваний сердечно-сосудистой системы в контрольной группе и группах с разными сроками проявления ПЭ

По оси абсцисс категории заболеваний сердечно-сосудистой системы: 1 – нет заболеваний сердечно-сосудистой системы, 2 – хроническая артериальная гипертензия, 3 – варикозная болезнь, 4 – РВНС по гипотоническому типу, 5 – сосудистая цефалгия, астеноневротический синдром, 6 –РВНС с кардиальным синдромом, 7 – РВНС смешанного типа. По оси ординат – относительная частота таких случаев в % от общего числа.

Доля беременных, не страдающих заболеваниями мочевыделительной системы, в контрольной группе и в группе с ранним проявлением ПЭ оказалась практически равноценной – 65 и 68% соответственно и значимо не различалась (p>0,80). В группе же с поздним проявлением ПЭ доля таких случаев оказалась заметно меньше – 52%, но значимо от этих групп не отличалась (p>0,30 и p>0,20 соответственно). Среди случаев заболеваний мочевыделительной системы резко превалировал пиелонефрит (в том числе гестационный), который во всех группах проявлялся примерно в каждом третьем случае – по 32% в контрольной группе и при раннем проявлении ПЭ и 39% в группе с поздним проявлением ПЭ. Межгрупповые различия, соответственно, были незначимым (p>0,56). Прочие варианты проявления заболеваний мочевыделительной системы носили характер единичных случаев (при данном объеме выборки по 3%) – один случай хронического цистита в контрольной группе, и по одному случаю гломерулонефрита, нефроптоза и удвоения почечного синуса в группе с поздним проявлением ПЭ.

Более резкие отличия группы с поздним проявлением ПЭ имели место в отношении как самой частоты возникновения эндокринной патологии, так и в отношении ее структуры.

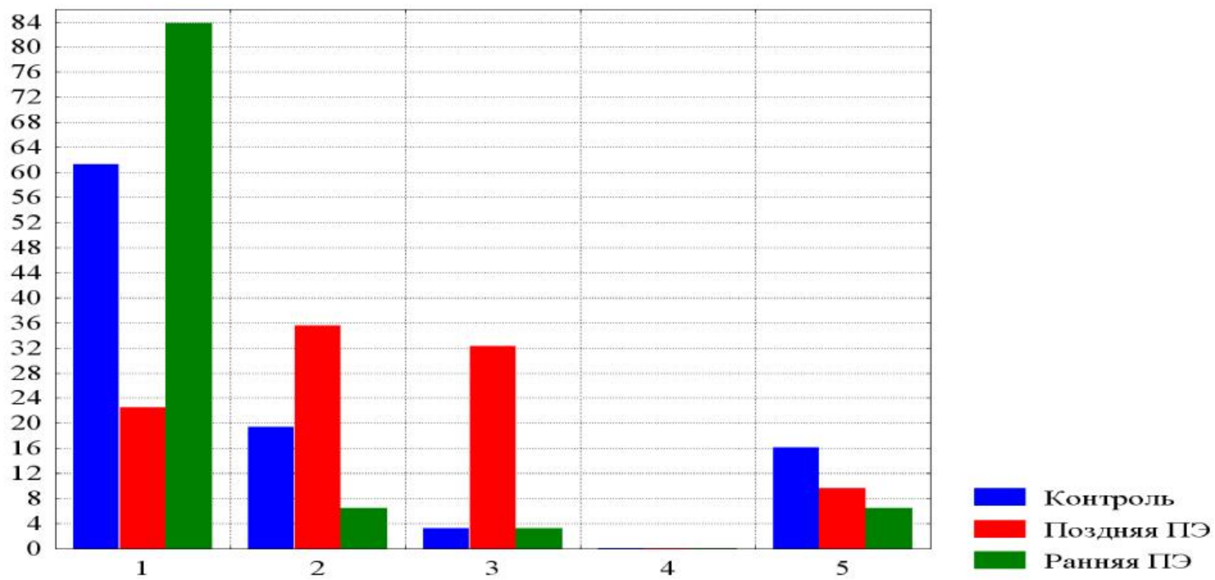

Рисунок 6 – Относительная частота проявления эндокринной патологии в контрольной группе и группах с разными сроками проявления ПЭ

По оси абсцисс категории эндокринной патологии: 1 – нет эндокринной патологии, 2 – ожирение, 3 – сахарный диабет, в том числе гестационный, 4 – гипертиреоз, 5 – гипотиреоз. По оси ординат – относительная частота таких случаев в % от общего числа.

Как видно на рисунке 6, в контрольной группе и группе с ранней ПЭ отсутствие эндокринной патологии имело место в три-четыре раза чаще, чем в группе с поздним проявлением ПЭ – 61 и 84% соответственно против 22%, причем это различие оказалось высоко значимым ($p<0,004$ и $p<0,0001$). Собственно, значимой ($p>0,05$) оказалась более высокая доля случаев отсутствия эндокринной патологии в контрольной группе в сравнении с группой с ранним проявлением ПЭ. Хорошо видно также, что, уступая другим группам по доле отсутствия эндокринной патологии, группа с поздним проявлением ПЭ имеет 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%, $p<0,007$), 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% ($p<0,004$). Дола случаев гипотиреоза во всех трех группах невелика – 16%, 10% и 6% соответственно и значимо не различается ($p>0,21 \div >0,65$). При этом, как видно во всех трех группах вообще не встречались случаи гипертиреоза.

Нечто подобное имело место в отношении заболеваний пищеварительного тракта. Как видно на рисунке 7, в группе с поздним проявлением ПЭ доля случаев, когда беременные не страдали заболеваниями пищеварительного тракта, кратно и значимо ниже, чем в двух других – 29 против 70% в контрольной группе и 84% в группе с ранним проявлением ПЭ ($p<0,003$ и $p<0,0002$ соответственно). При этом в этой группе также кратно и значимо чаще встречался хронический Helicobacter 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). В этой же группе также, хотя и незначимо, но кратно чаще имели место случаи холецистита – 22 против 6% в контрольной группе и 9% в группе с ранним проявлением ПЭ ($p>0,07$ и $p>0,16$ соответственно). Прочие варианты заболеваний желудочно-кишечного тракта во всех группах, если и проявлялись, то в единичных случаях.

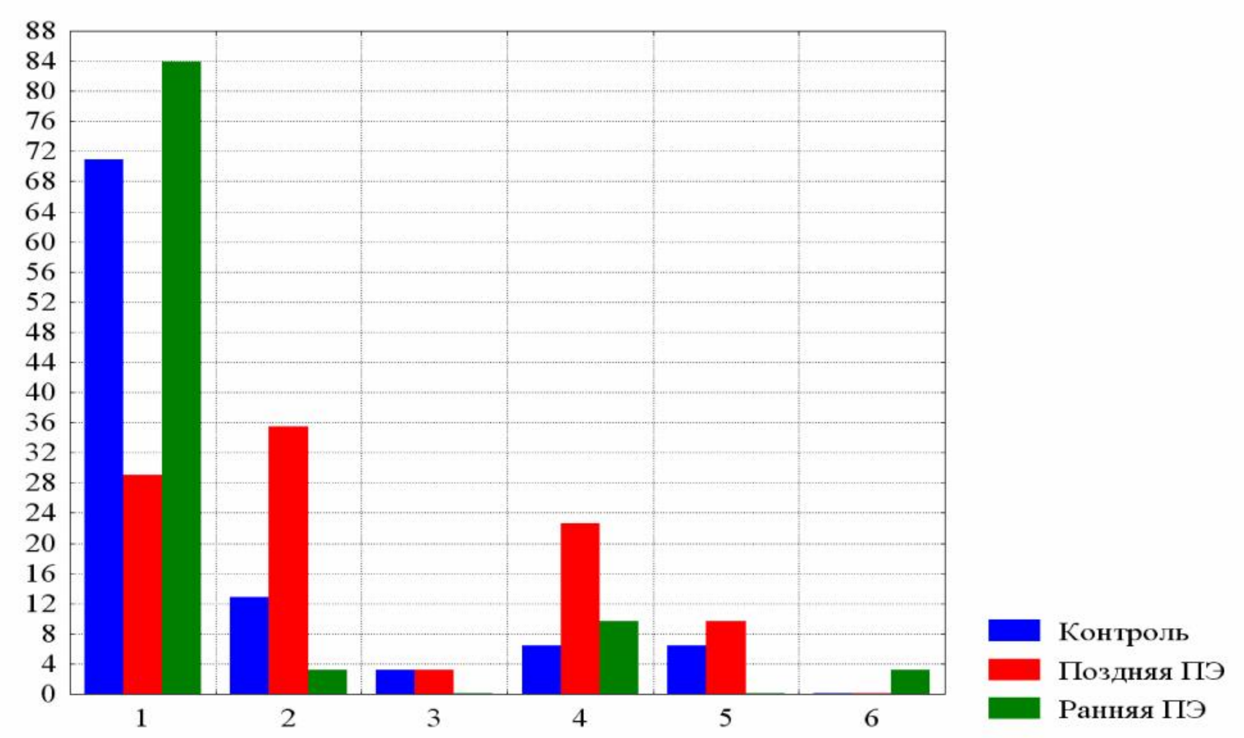

Рисунок 7 – Относительная частота проявления заболеваний пищеварительного тракта в контрольной группе и группах с разными сроками проявления ПЭ По оси абсцисс категории заболевания пищеварительного тракта: 1 – нет заболеваний пищеварительного тракта, 2 –хронический Helicobacter pylori-ассоциированный гастрит, 3 – язвенная болезнь желудка, 4 –хронический холецистит, 5 – хронический панкреатит, 6 – гепатит. По оси ординат – относительная частота таких случаев в % от общего числа.

Менее выраженными оказались межгрупповые различия в частоте проявления гинекологической патологии. Как видно на рисунке 8, во всех трех группах до половины и более беременных не страдали какими-либо гинекологическими заболеваниями. В контрольной группе доля таких случаев оказалась заметно выше, чем в группах с проявлениями ПЭ – 61 против 42% и 45%, однако эти различия оказались незначимыми ($p>0,13$ и $p>0,21$ соответственно). В группе с поздним проявлением ПЭ миома матки наблюдалась практически вдвое чаще, чем в контрольной группе и группе с ранним проявлением ПЭ – 23 против 13 и 10% соответственно, но эта разница также оказалась незначимой ($p>0,38$ и $p>0,17$ соответственно). Также вдвое чаще, хотя также незначимо (p>0,17 и p>0,10 соответственно), в группах с ПЭ в анамнезе, в сравнении с контрольной группой, проявлялась эрозия шейки матки – 23 и 26% против 10%. Прочие варианты гинекологических заболеваний во всех группах проявлялись, как видно на рисунке 8, в единичных случаях.

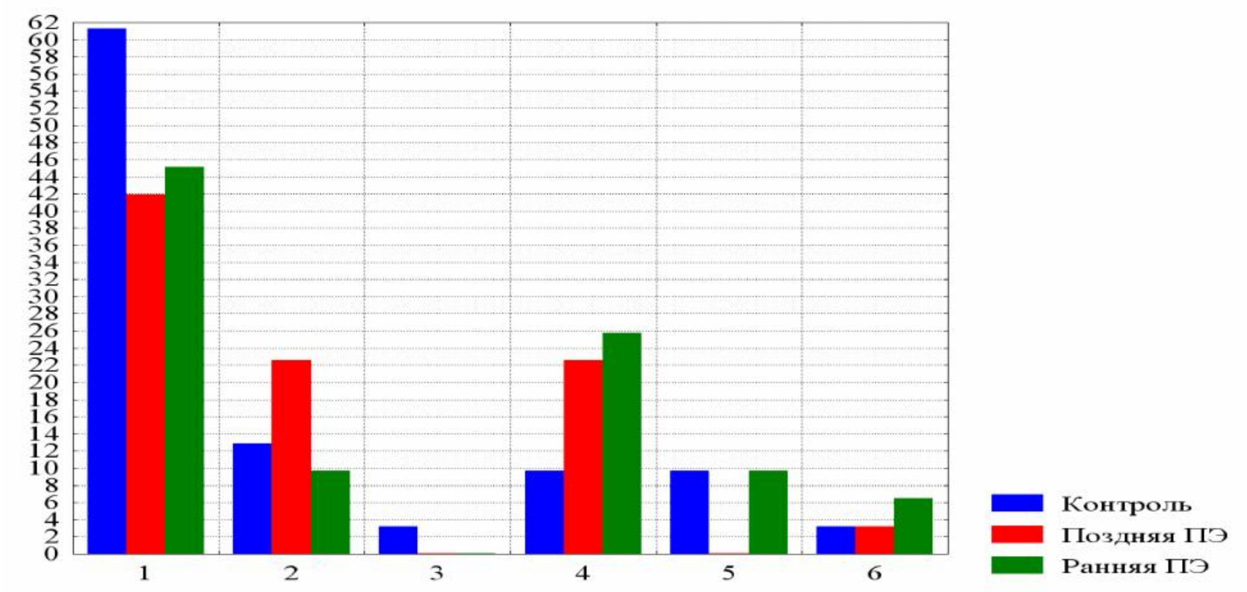

Рисунок 8 – Относительная частота проявления гинекологической патологии в контрольной группе и группах с разными сроками проявления ПЭ

По оси абсцисс категории гинекологических заболеваний: 1 – нет гинекологических заболеваний, 2 – миома матки, 3 – эндометриоз, 4 – эрозия шейки матки, 5 – киста яичника, 6 – патология эндометрия(полип, гиперплазия эндометрия). По оси ординат – относительная частота таких случаев в % от общего числа.

Достаточно выраженные межгрупповые различия имели место в отношении патологии органов зрения. Как видно на рисунке 9, они касаются в основном миопии и различных ее степеней. В контрольной группе практически в три-четыре раза и значимо отсутствовали какие-либо заболевания органа зрения – 39 против 13% в группе с поздним и 10% в группе с ранним проявлением ПЭ (p<0,03 и p<0,02). В группе с ранним проявлением ПЭ практически вдвое чаще имела место миопия слабой степени – 67 против 35% в группе с поздним проявлением ПЭ и 35% в контрольной группе (p<0,02). При этом в данной группе вообще не было отмечено случаев миопии средней степени, а прочих группах она проявлялась практически равноценно – 16 и 19% (p>0,75), а миопия высокой степени, напротив, имела место многократно чаще – 19 против 3% (p<0,05). В группе с поздним проявлением ПЭ многократно чаще проявлялась Ангиопатия сосудов сетчатки – 22 против 3% (p<0,03).

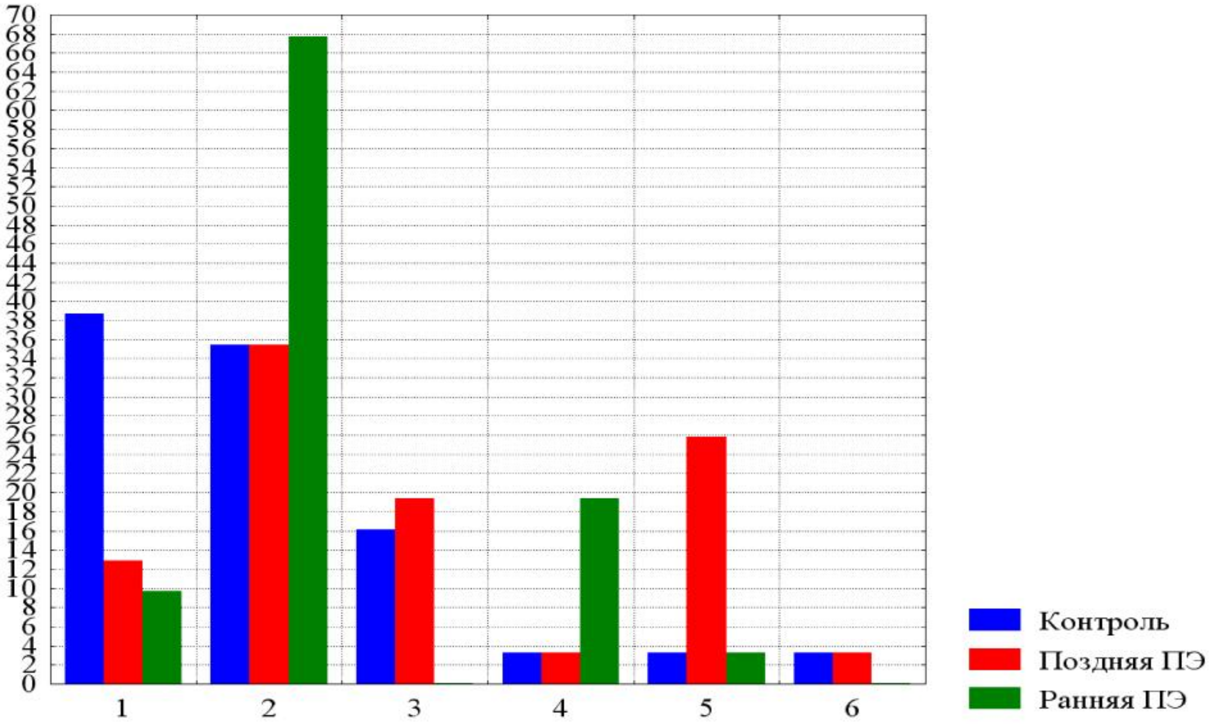

Рисунок 9 – Относительная частота проявления заболеваний органа зрения в контрольной группе и группах с разными сроками проявления ПЭ

По оси абсцисс категории заболеваний органа зрения: 1 – нет заболеваний органа зрения, 2 – миопия слабой степени, 3 – миопия средней степени, 4 – миопия высокой степени, 5 – ангиопатия сосудов сетчатки, 6 – астигматизм. По оси ординат – относительная частота таких случаев в % от общего числа.

Доля беременных с заболеваниями крови во всех трех группах оказалась практически равноценной – 52% в контрольной, 61% в группе с поздним проявлением ПЭ и 58% в ранним проявлением ПЭ и, соответственно, значимо не различалась (p>0,47 ÷ p>0,81). При этом анемия в этих группах также имела место практически равноценно – 42%, 55% и 52% соответственно (p>0,30 ÷ p>0,81). Коагулопатия во всех трех группах встречалась гораздо реже 10%, 6% и 6% соответственно и частота ее встречаемости также значимо не различалась (p>0,56).

3.2 Течение беременности, родов, послеродового периода, перинатальные исходы у женщин с преэклампсией в анамнезе

При изучении течения беременности, родов, послеродового периода, перинатальных исходов у женщин с ранней и поздней преэклампсией в анамнезе и в контрольной группе были выявлены некоторые особенности.

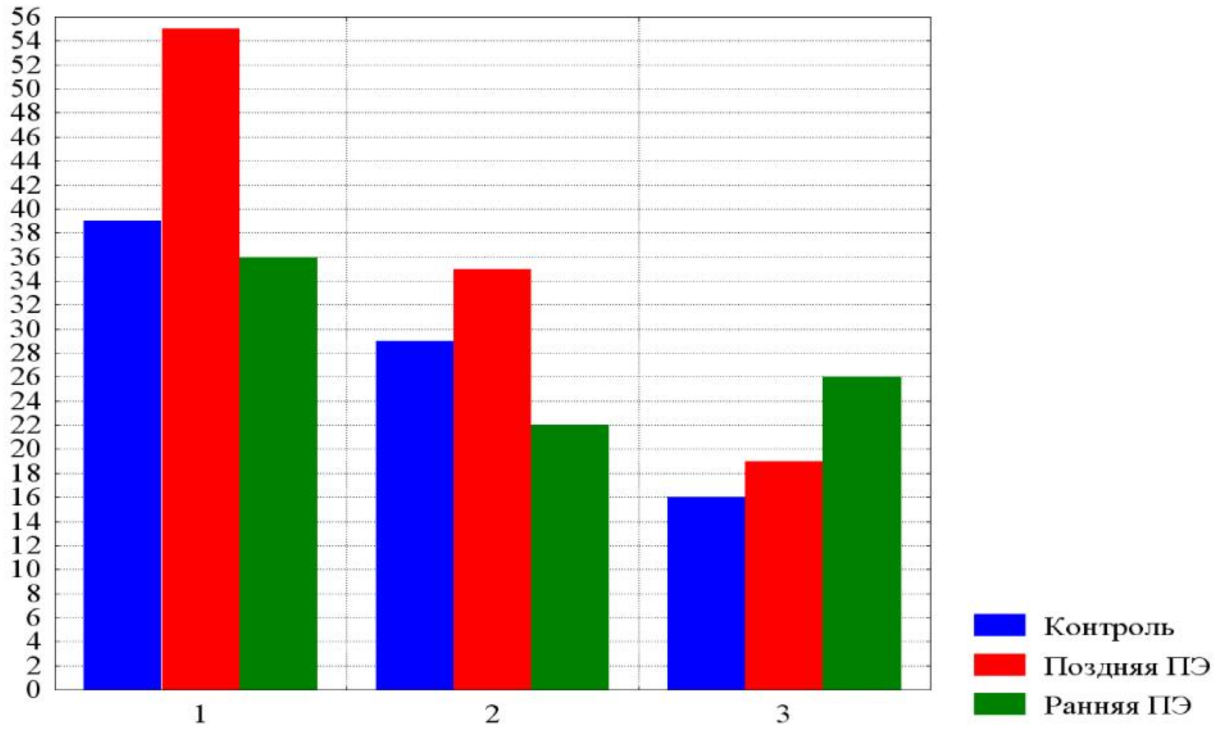

Рисунок 10 – Относительная частота проявления угрозы прерывания беременности по триместрам в контрольной группе и группах с разными сроками проявления ПЭ

По оси абсцисс номера триместров беременности. По оси абсцисс относительная частота угрозы прерывания беременности в % от общего числа.

Как видно на рисунке 10, в первом триместре беременности в группе с поздним проявлением ПЭ угроза прерывания беременности имела место чуть более чаще, чем в половине случаев – 55%, что оказалось заметно больше, хотя и незначимо ($p>0,13$ и $p>0,21$), в чем контрольной группе и группе с ранним проявлением ПЭ в анамнезе. В последующие два триместра в контрольной группе и группе с поздней ПЭ в анамнезе частота угрозы прерывания беременности последовательно купировалась до 29 и 16% в контрольной группе и до 35 и 19% в группе с поздней ПЭ в анамнезе. Причем по отношению к первому триместру это снижение оказалось значимым – $p<0,05$ и $p<0,003$ соответственно. В группе с ранним проявлением такие снижение (до 22 и 26%) оказалось менее выраженным, непоследовательным и незначимым ($p>0,22$ и $p>0,39$).

Частота встречаемости случаев обострения хронических заболеваний в первом триместре во всех трех группах была крайне мала – 3%, 13% и 10% в контрольной группе и группах с поздним и ранним проявлением ПЭ соответственно и значимо не различалась ($p>0,15 \div p>0,26$). В последующие два триместра в контрольной группе и группе с поздним проявлением ПЭ частота обострений хронических заболеваний составила 3 и 0% и дважды по 0%. В группе с ранним проявлением ПЭ частота обострений хронических соматических заболеваний в эти два триместра, напротив, возросла до 23 и 29%, причем в третьем триместре такой рост по отношению к первому триместру оказался значимым ($p<0,03$).

Относительная частота раннего токсикоза беременных в первом триместре в контрольной группе и группах с поздним проявлением ПЭ оказалась очень велика – 84 и 71% соответственно и существенно и значимо выше ($p<0,0001$ и $p<0,02$), чем в группе с ранним проявлением ПЭ – 40%.

Случаев возникновения патология развития плода в контрольной группе не наблюдалась в течение всех трех триместров беременности. В группе с поздним проявлением ПЭ в эти сроки имели место единичные случаи гипертрофии левого желудочка и гипертрофии надпочечников в первом триместре и по одному случаю гипертрофии надпочечников во втором и третьем. В группе с ранним проявлением ПЭ в первом триместре также имели место единичные случаи дефекта межжелудочковой перегородки и гипоплазии носовой кости.

Случаи маловодия по второму и третьему триместрам во всех трех группах оказались единичными – от одного до четырех случаев, а различия в частоте их встречаемости, естественно незначимыми. Тоже самое и в еще большей мере (от 0 до 2 случаев) имело место в отношении многоводия.

Частота проявления отеков беременных во втором триместре была достаточно мала и составляла в контрольной группе и группах с поздним и ранним проявлением ПЭ 10%, 16% и 14% соответственно. Однако в третьем триместре во всех группах произошел кратный и значимый рост развития отеков беременных до 43% ($p<0,002$ и $p<0,02$ и) в контрольной группе и группе с ранним проявлением ПЭ и до 55% ($p<0,005$) в группе с поздним проявлением ПЭ в анамнезе. При этом межгрупповые различия, как и во втором триместре, оказались незначимыми ($p>0,34$).

Отчасти аналогичные явления имели место частотой проявления плацентарных нарушений. Во втором триместре относительная частота их проявления в контрольной группе и группе с поздним проявлением ПЭ составляла 10 и 12%. В группе с ранним проявлением ПЭ она оказалась незначимо ($p>0,07$), хотя и кратно выше – 28%. В третьем триместре в первых двух группах частота плацентарной недостаточности, хотя и незначимо ($p>0,31$ и $p>0,10$) примерно удвоилась до 19 и 29% соответственно. Но в группе с ранним проявлением ПЭ такой существенный прирост до 65% оказался значимым ($p<0,008$). При этом данной группе частота возникновения плацентарной недостаточности стала значимо выше, чем в контрольной группе и группе с поздним проявлением ПЭ ($p<0,001$ и $p<0,01$ соответственно).

Гепатоз беременных во втором триместре не наблюдался во всех трех группах. В третьем триместре имели место лишь два случая гепатоза (6%) в группе с ранним проявлением ПЭ.

Задержка внутриутробного развития плода во втором триместре не была отмечена во всех трех группах. В контрольной группе ЗВУР не было и в третьем триместре, а в группе с поздним проявлением ПЭ один случай (3%). В то же время в группе с ранним проявлением ПЭ в третьем триместре ЗВУР был выявлен практически у каждой второй беременной – 17 случаев (57%).

Умеренная степень ПЭ, а равно и тяжелая степень ПЭ во втором триместре не наблюдалась во всех трех группах. Не проявлялась она и в третьем триместре, как в контрольной группе, так и в группе с ранним проявлением ПЭ, но в группе с поздним проявлением ПЭ в третьем триместре умеренная ее форма имела место у подавляющей массы беременных – 25 случаев или 81%. Тяжелая форма ПЭ в третьем триместре имела место у двух беременных (6,5%) из группы с поздним проявлением ПЭ и у четырех (13%) из группы с ранним проявлением ПЭ. Таким образом, группы с поздним и ранним проявлением ПЭ резко отличались друг от друга как по количеству повторной ПЭ – 27 случаев против четырех, так и по степени их тяжести 25 случаев умеренной ПЭ против 2 случаев тяжелой ПЭ в группе с поздней ПЭ и 4 случая, причем только тяжелой ПЭ в группе с ранним проявлением ПЭ.

Все три группы беременных резко различались по исходам беременности. Как видно на рисунке 11, в контрольной группе нормальные роды имели место в каждом втором случае (52%). В группе с поздним проявлением ПЭ таковых оказалось кратно и значимо ($p<0.005$) меньше – 16%, в группе с ранним проявлением ПЭ нормальных родов не было вообще. В контрольной группе и группе с поздним проявлением ПЭ не было родоразрешения путем операции кесарево сечение (КС) до 34 недель по причине ПЭ, а группе с ранним проявлением ПЭ таковых было лишь 3 случая (10%). Случаев КС после 34 недель по причине ПЭ вообще не было в контрольной группе, но в группе в поздним проявлением ПЭ таковых было 35%, т. е. практически у каждой третьей беременной, а в группе с ранним проявлением ПЭ они тоже имели место но значимо ($p<0,003$) и на порядок реже – 3%. Преждевременные роды не происходили ни в одной группе. Число случаев КС не по причине ПЭ резко превалировало в группе в ранним проявлением ПЭ – 87%, что было кратно и значимо больше, чем в контрольной группе и группе с поздним проявлением ПЭ – 26 и 35% соответственно (p<0,0001 и p<0,0002). Программированные роды через естественные родовые пути не по причине ПЭ, как видно имели место только в контрольной группе, но только примерно в каждом четвертом случае (23%), а программированные роды через естественные родовые пути по причине ПЭ имели место только в группе с поздним проявлением ПЭ и также относительно редко – 13% случаев.

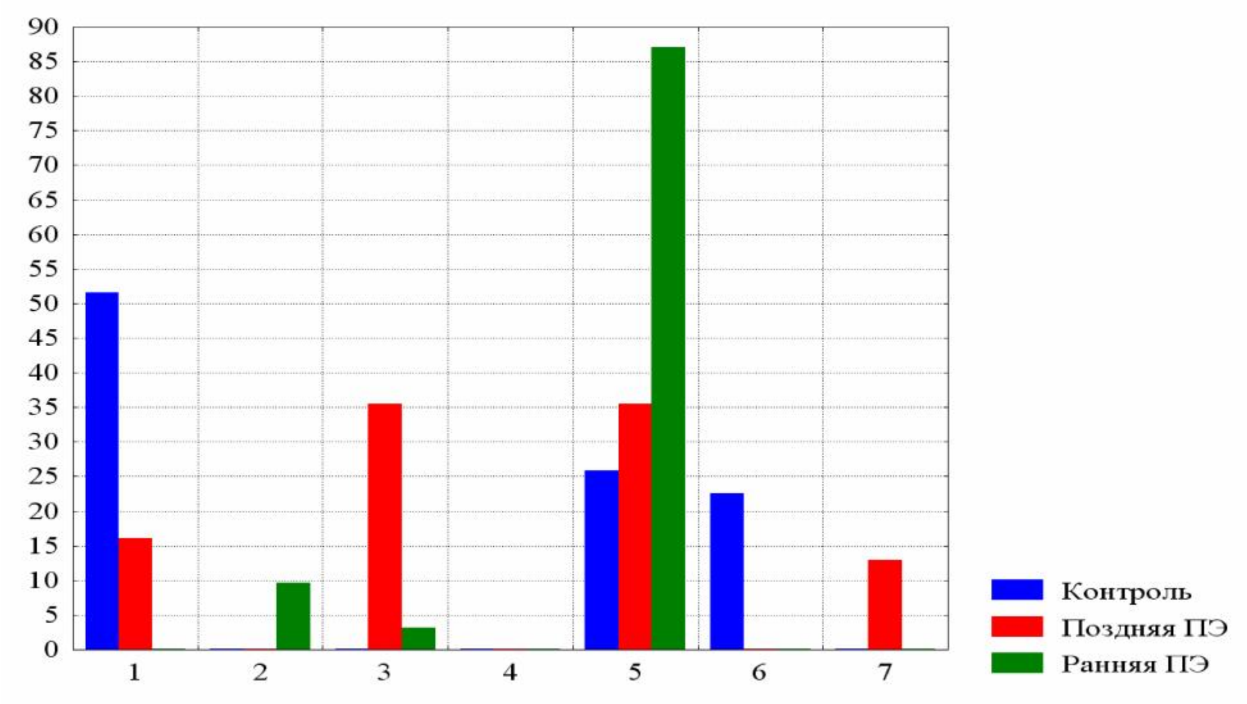

Рисунок 11 – Относительная частота проявления исходов беременности в контрольной группе и группах с разными сроками проявления ПЭ

По оси абсцисс категории исходов беременности: 1 – срочные роды через естественные родовые пути, 2 – кесарево сечение (КС) до 34 недель по причине ПЭ, 3 – КС после 34 недель по причине ПЭ. 4 – преждевременные роды, 5 – КС не по причине ПЭ, 6 – программированные роды через естественные родовые пути не по причине ПЭ, 7 – программированные роды через естественные родовые пути по причине ПЭ. По оси абсцисс относительная частота категорий исходов беременности в % от общего числа.

Существенным образом различалась и структура показаний для кесарева сечения не по причине ПЭ. Как показано на рисунке 12, в контрольной группе у подавляющего числа беременных (74%) отсутствовали какие-либо показания для проведения кесарева сечения, в группе с поздней ПЭ таковых было почти вдвое и значимо (p<0,002) меньше, а в группе с ранним проявлением ПЭ показания для операции КС имели место у всех беременных.

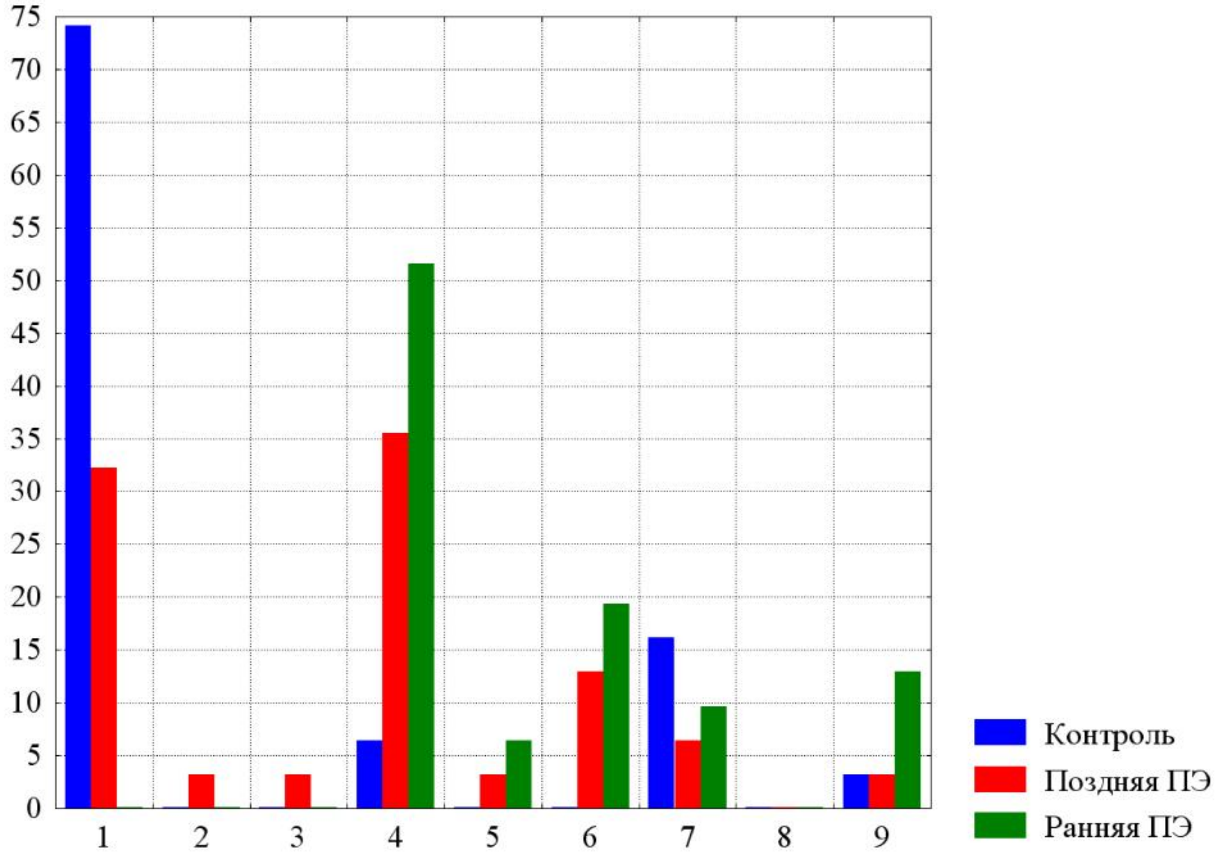

Рисунок 12 – Структура показаний для операции кесарева сечения в контрольной группе и группах с разными сроками проявления ПЭ

По оси абсцисс категории показаний для оперативного родоразрешения: 1 – нет показаний, 2 – симфизит, 3 – фетопатия при СД. 4 – несостоятельность рубца на матке, 5 – тазовое предлежание, 6 – острая гипоксия плода, 7 – отслойка плаценты, 8 – отсутствие готовности родовых путей к родам при доношенном сроке беременности, 9 – преждевременное излитие околоплодных вод, неэффективность медродовозбуждения. По оси абсцисс относительная частота показаний для оперативного родоразрешения в % от общего числа.

Основной причиной показаний для оперативного родоразрешения в группе с ранним проявлением ПЭ в анамнезе, как хорошо видно, являлась несостоятельность рубца на матке – 51%. В группе с поздним проявлением ПЭ показаний к КС по причине несосотятельности рубца на матке оказалось заметно, но незначимо ($p>0,52$) меньше – 35%. В контрольной же группе такие случаи оказались единичными и составляли 6%, что было значимо меньше, чем обеих группах с ПЭ ($p<0,007$ и $p<0,0003$ соответственно). В группе с ранним проявлением ПЭ примерно в каждом пятом случае (19%) причиной КС являлась острая гипоксия плода, а в каждом седьмом (13%) преждевременное излитие околоплодных вод и неэффективности медродовозбуждения. В группе с поздним проявлением ПЭ острая гипоксия плода встречалось незначимо ($p>0,52$) реже – 13%, в контрольной группе вовсе не имела места, а случаи дородового излития околоплодных вод и неэффективности медродовозбуждения носили единичный характер. Однако в контрольной группе пусть и незначимо ($p>0,21$ и $p>0,40$) но чаще, чем в группах с ПЭ, показанием к КС служила отслойка плаценты – 13% против 6 и 9% соответственно. Случаев отсутствия готовности родовых путей к родам на доношенном сроке беременности во всех трех группах не было совсем.

В контрольной группе рубец на матке отсутствовал у основной массы беременных – 74%, в группе с поздним проявлением ПЭ заметно, но незначимо ($p>0,12$) реже – 55%, а в группе с ранним проявлением ПЭ в 100% случаев по причине ПЭ в предыдущей беременности. В группе с поздним проявлением ПЭ по этой причине рубец образовывался существенно и значимо ($p<0.0001$) реже – 39% случаев. Кроме того, в контрольной группе КС не по причине наличия рубца осуществлялось практически в пять раз чаще, чем в группе с поздним проявлением ПЭ – 26 против 6% ($p<0,04$).

Гипотоническое маточное кровотечение в послеродовом периоде в контрольной группе и группах с разными сроками проявления ПЭ возникало в единичных случаях – 1–3 на группу, и оценить значимость различий частоты этих событий не представляется возможным.

Как видно на рисунке 13, в контрольной группе осложнения при родах через естественные родовые пути не возникали у подавляющего числа беременных – 84% случаев. В группе с ранним проявлением ПЭ доля таких случаев также оказалась достаточно велика, хотя и несколько, но незначимо (p>0,12) меньше, чем в контрольной – 67%. В группе с поздним проявлением ПЭ неосложненные роды имели место лишь примерно в каждом втором случае – 52%, что оказалось значимо меньше (p<0,01), чем в контрольной группе. Острая асфиксия плода в группе с поздним и ранним проявлением ПЭ плода возникала практически равноценно – 23 и 19% соответственно (p>0,70), а в контрольной группе не имела места совсем. Прочие виды осложнений в разных группах, как видно, либо вообще не возникали, либо носили единичный характер – 1–3 случая на группу, и оценить значимость различий частоты этих событий также не представляется возможным.

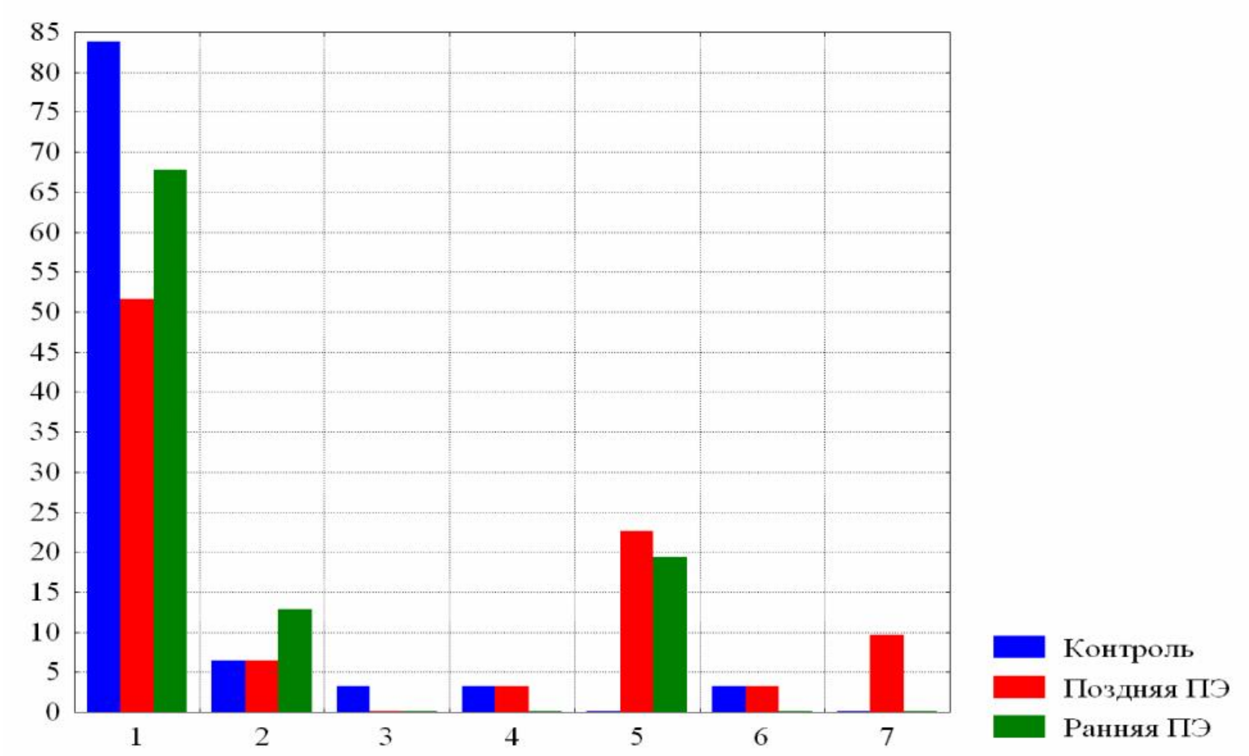

Рисунок 13 – Структура осложнений в родах через естественные родовые пути в контрольной группе и группах с разными сроками проявления ПЭ

По оси абсцисс категории осложнений в родах: 1 – нет осложнений, 2 – первичная слабость родовой деятельности, 3 – вторичная слабость родовой деятельности, 4 – слабость потуг, 5 – острая асфиксия плода, 6 – отсутствие биологической готовности родовых путей к родам при излитии вод, 7 – симфизит. По оси абсцисс относительная частота категорий в % от общего числа.

Как показано в таблице 6, эпидуральная анестезия в контрольной группе не использовалась вообще, но в группе с поздней ПЭ осуществлялась почти в каждом шестом (16%), а в группе с ранней ПЭ в каждом третьем случае (35%), но эти различия оказались незначимыми (p>0,09). Частота применения анальгетиков также оказалась относительно невелика, примерно одинакова (16% ÷23%) и между группами значимо не различалась (p>0,48 ÷ p>0,75). Существенные и значимые различия имели место в отношении использования спинальной анестезии (СМА). В группе с ранним проявлением ПЭ относительная частота использования СМА оказалась достаточно велика – 68% и существенно и значимо (p<0,004) выше, чем в контрольной группе – 29%. В группе с ранним проявлением СМА вообще не использовался. Интубационный наркоз и продленная ИВЛ не использовалась во все трех группах.

Таблица 6 – Относительная частота (в % от общего количества родов) применения различных видов анестезии в родах в контрольной группе и группах с поздним или ранним проявлением ПЭ в анамнезе

Виды анестезии	Группа		
	контрольная	с поздней ПЭ	с ранней ПЭ
Эпидуральная анестезия	0%	16%	35%
Анальгетики	19%	16%	23%
Спинальная анестезия	29%	68%	0%
Интубационный наркоз	0%	0%	0%

Частота родостимуляции во всех трех группах также была относительно невелика, примерно одинакова (от 13 до 19%) и значимо не различалась (p>0,52). Вакуум-экстракция плода в группе с поздним проявлением ПЭ не применялась вообще, а в контрольной группе и в группе с поздним проявлением ПЭ применялась достаточно редко и практически равноценно – 6 и 10% (p>0,56).

Соотношение доли рожденных девочек и мальчиков в контрольной группе составило 45% против 54%, в группе с ранним проявлением ПЭ классические 50% на 50%. Но в группе с поздним проявлением ПЭ имел место заметный перекос в сторону рождение девочек – 68 против 32%, однако это превалирование оказалось незначимым (p>0,15).

Масса последа в среднем составила 637,4±112,1 г в контрольной группе, в группе с поздним проявлением ПЭ 669,3±127,9 г, в группе с ранним проявлением ПЭ 623,1±128,8 г, т. е. оказалась достаточно близка и значимо не различалась (p>0,14 ÷ p>0,65).

Как следует из данных, приведенных в таблице 7, усредненные антропометрические характеристики новорожденных во всех трех группах матерей достаточно близки и значимо практически не различаются (p>0,05 ÷ p>0,99). Исключение составляет значимое (p<0,003) превышение среднего веса новорожденных в контрольной группе в сравнении с группой с ранним проявлением ПЭ.

Таблица 7 – Антропометрические данные новорожденных и оценка по шкале Апгар в контрольной группе и группах с поздним или ранним проявлением ПЭ в анамнезе

Антропометрические данные	Группа		
	контроль	с поздней ПЭ	с ранней ПЭ
Масса плода	3528±430 г	3318±595 г	2979±642 г
Рост плода	52,7±2,0 см	50,9±2,0 см	51,1±3,5 см
Окружность груди	34,3±1,5 см	34,0±1,6 см	33,7±2,7 см
Окружность головы	34,3±1,4 см	34,2±2,0 см	33,5±2,0 см
Апгар на 1 минуте	6,93±0,36	6,61±0,67	6,61±0,84
Апгар на 5 минуте	8,0±0,26	7,93±0,63	7,74±0,68

В контрольной группе 94% новорожденных были выписаны домой, но в группе с поздним проявлением ПЭ таковых оказалось значимо (p<0,02) меньше – 68%. То есть, на второй этап выхаживания новорожденных в ГБУЗ

ГКБ № 17 г. Уфы был отправлен практически каждый третий ребенок. В группе с поздним проявлением ПЭ домой был выписан 81% новорожденных, что незначимо отличалось как от контрольной группы (p>0,12), та и от группы с поздним проявлением ПЭ.

В группе с ранним проявлением 100% матерей были благополучно выписаны домой, а в контрольной группе и группе с поздним проявлением ПЭ таковых оказалось подавляющее большинство, по 97%. То есть, в переводе в гинекологическое отделение в этих группах нуждались буквально единицы.

Группа с поздним проявлением ПЭ существенно отличалась от остальных по структуре осложнений в послеродовом и послеоперационном периоде. Доля женщин не испытавших каких-либо осложнений после рождения ребенка в контрольной группе и группе с ранним проявлением ПЭ оказалась вполне сопоставимой, составляла 65 и 77% соответственно и значимо не различалась (p>0,30). Однако в группе с поздним проявлением ПЭ доля таких благоприятных исходов составляла всего 26%, что было кратно и значимо меньше, в двух других группах (p<0,004 и p<0,0003 соответственно. Напротив, в группе с поздним проявлением ПЭ кратно и значимо выше, чем в других группах оказалась доля женщин испытывающих послеродовую анемию – 65 против 34% и 23% соответственно(p<0,02 и p<0,002). Кроме того в этой группе имели место, пусть и единичные, случаи развития гематомы послеоперационного шва (2 случая или 6%) и кровотечения в позднем послеродовом периоде – 1 случай.

3.3 Оценка риска формирования задержки внутриутробного роста плода и рождения маловесного для гестационного возраста ребенка у беременных с преэклампсией в анамнезе

Согласно клиническим рекомендациям, задержка роста плода -это термин, характеризующий патологически маленького плода, который не достиг своего потенциала роста и имеет высокий риск перинатальных осложнений (отмечается замедление показателей прироста предполагаемой массы плода (ПМП) и/или окружности живота (ОЖ) < 10-го процентиля в сочетании с патологическим кровотоком по данным УЗ-допплерографии либо значения ПМП и/или ОЖ. По определению, среди плодов малого для гестационного возраста характерны низкие размеры предопределенного порогового значения для соответствующего гестационного возраста, но низким риском перинатальных осложнений (плод со значения ПМП/ОЖ в интервале от 3- до 9-го процентиля в сочетании с нормальными показателями кровотока по данным УЗ-допплерографии и динамикой прироста ПМП и/или ОЖ) и плодов, имеющих конституционально малый размер.

Прежде всего, мы решили оценить связь между самим фактом возникновения повторной ПЭ и наличием или отсутствием ЗВУР или нарушения маточно-плодово-плацентарного кровотока (НМППК). Связь между повторной ПЭ и ЗВУР оказалась значимой, но слабой – φ=0,30, p<0,006. Это был обусловлено чем, что, если различие в частоте возникновения или отсутствия ЗВУР при отсутствии повторной ПЭ проявлялось очень контрастно (6 против 94%), то при наличии повторной ПЭ оно оказалось «смазано» – 39 против 61%. Столь же слабой оказалась и связь между повторной ПЭ и НМППК – φ=0,33, p<0,002. В этом случае при отсутствии рецидивов НМППК также возникало примерно в четыре раза реже (19 против 81%), но при возникновении повторной ПЭ частота проявления или непроявления НМППК оказались равноценными – по 50%.

Столь же слабой оказалась и связь между возникновением ЗВУР и НМППК – φ=0,28, p<0,01. Причина та же – отсутствие резкого контраста между наличием или отсутствием ЗВУР и наличием/отсутствием НМППК – 61 против 39% и 27 против 73% соответственно.

Гораздо более тесной оказалась связь возникновения ЗВУР и тяжести повторной ПЭ – V=0,64, p<0,0001.

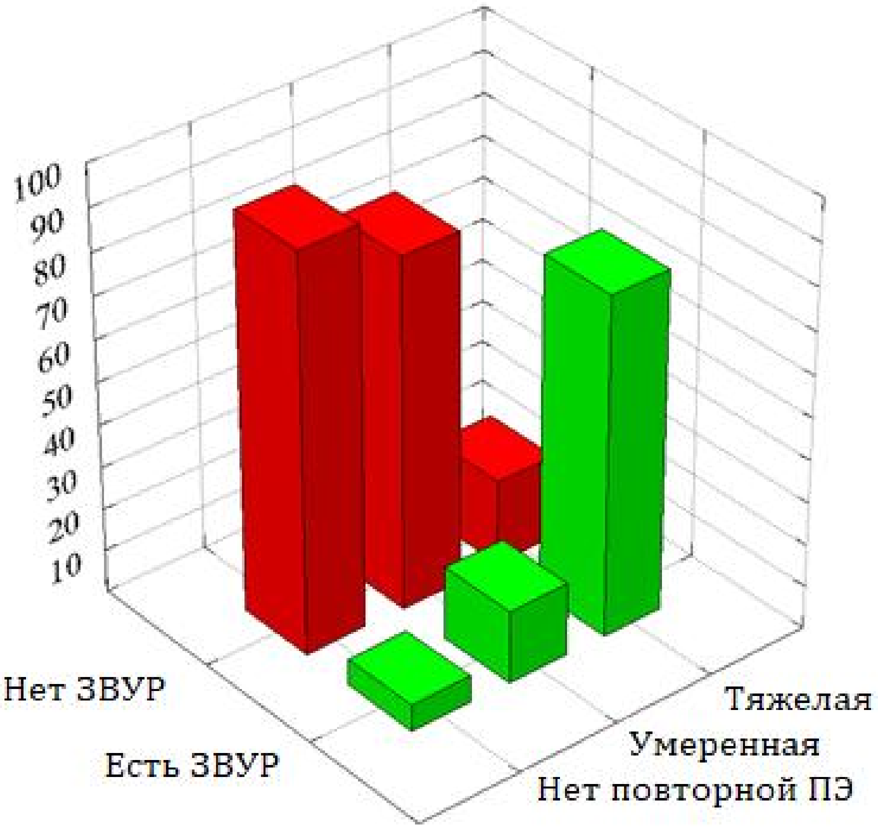

Рисунок 14 – Частота наличия и отсутствия ЗВУР в зависимости от степени тяжести повторной ПЭ (тяжелая, умеренная или нет повторной ПЭ)
По оси ординат относительная частота таких случаев в % от общего числа.

Как видно на рисунке 14, столь тесная корреляция обусловлена почти зеркальным распределением частоты встречаемости либо отсутствия повторной ПЭ, либо ее умеренной и тяжелой степени в группах с наличием или отсутствием ЗВУР. 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 ЗВУР еще раз практически учетверяется, составляя 80%. То есть, если при отсутствии повторной ПЭ или повторной ПЭ средней степени тяжести резко превалируют случаи отсутствия ЗВУР, то при тяжелой степени повторной ПЭ столь же резко превалируют случаи наличия ЗВУР.

Корреляция между степенью тяжести повторной ПЭ и наличием/отсутствием НМППК оказалась существенно слабее – V=0,41, p<0,005.

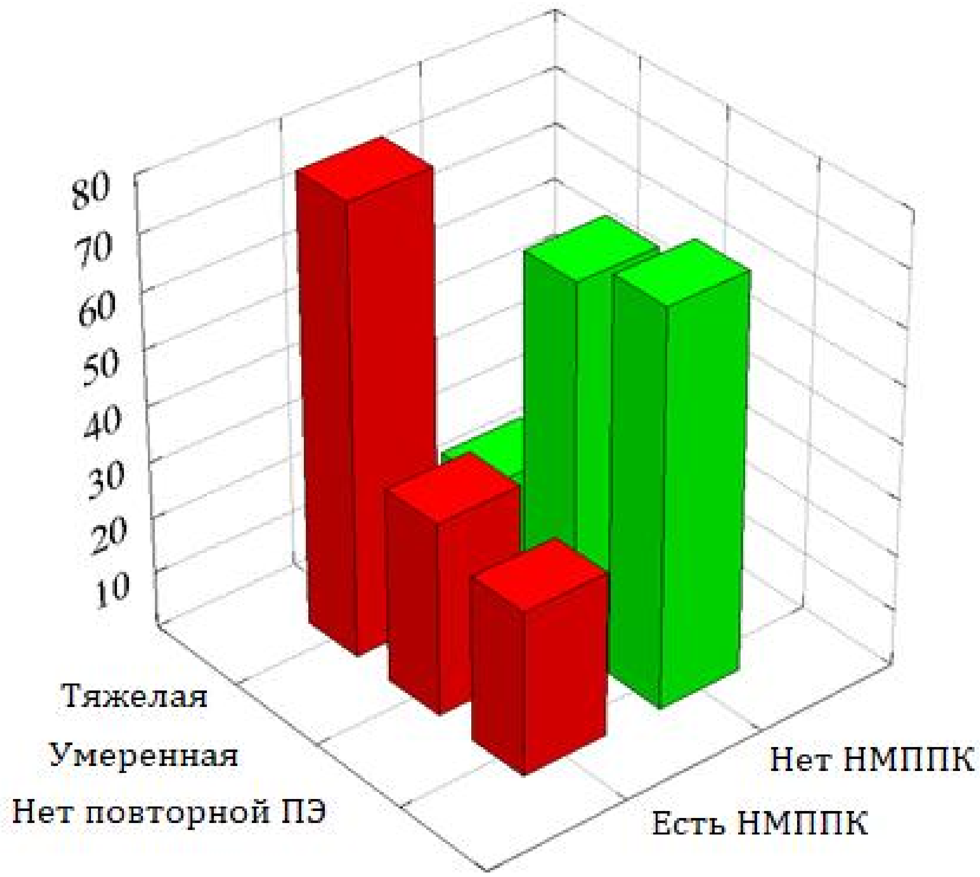

Рисунок 15 – Частота наличия и отсутствия НМППК в зависимости от степени тяжести повторной ПЭ (тяжелая, умеренная или нет повторной ПЭ)
По оси ординат относительная частота таких случаев в % от общего числа.

Как видно на рисунке 15, сама корреляция этих явлений вызвана, прежде всего, резким превалированием случаев возникновения НМППК над случаями ее отсутствия – 80 против 20%. Менее тесная, чем в случае ЗВУР, корреляция обусловлена менее резкой, лишь примерно двукратной разницей отсутствия/наличия НМППК при умеренной тяжести повторной ПЭ (65 против 35%) и при отсутствии повторной ПЭ вообще (71 против 29%).

Следовательно, как проявления НМППК, так и особенно ЗВУР в большей мере связаны не столько с самим фактом возникновения повторной ПЭ, сколько со степенью тяжести ее протекания.

На следующем этапе исследований мы оценивали влияние возникновения ЗВУР, НМППК и степени тяжести повторной ПЭ на антропометрические параметры плода.

Значимых различий роста, веса, объема груди и головы при наличии или отсутствии ЗВУР выявлено не было – $p>0,08$, $p>0,85$, $p>0,09$ и $p>0,59$ соответственно. При учете факта развития НМППК были выявлены значимые различия в росте и весе плода: при отсутствии ЗВУР средний вес плода составил 3382±530 г, а при наличии 2860 ±530 г ($p<0,002$), средний рост соответственно 51,7±2,4 см против 50,1±3,5 см ($p<0,04$). Различия в объеме груди и головы по этой категории оказались незначимыми ($p>0,06$ и $p>0,11$).

Более детальная картина была получена при учете тяжести повторной ПЭ и в сравнении с контрольной группой. Принадлежность пациенток к контрольной группе, группам с отсутствием повторной ПЭ и проявлением повторной ПЭ умеренной и тяжелой степени оказала значимое влияние на средний вес плода ($F=11,7$, $p<0,0001$), причем, как видно на рисунке 16, весьма неоднозначное. Наибольший средний вес (3513±430 г) имел место в контрольной группе. Этот уровень оказался значимо ($p>0,04$) выше среднего веса в группе с отсутствием повторной ПЭ (3175±302 г), но достаточно близок к тому, что имел место при повторной ПЭ умеренной степени тяжести (3415±596 г) и, соответственно, значимо от него не отличался ($p>0,48$). При этом различие среднего веса в группах без повторной ПЭ и с повторной ПЭ умеренной степени оказалось незначимым ($p>0,12$). Наиболее низкий вес плода (2601±691 г) имел место при повторной ПЭ тяжелой степени. Он оказался значимо ниже, чем в трех других группах ($p<0,003 \div <0,0001$).

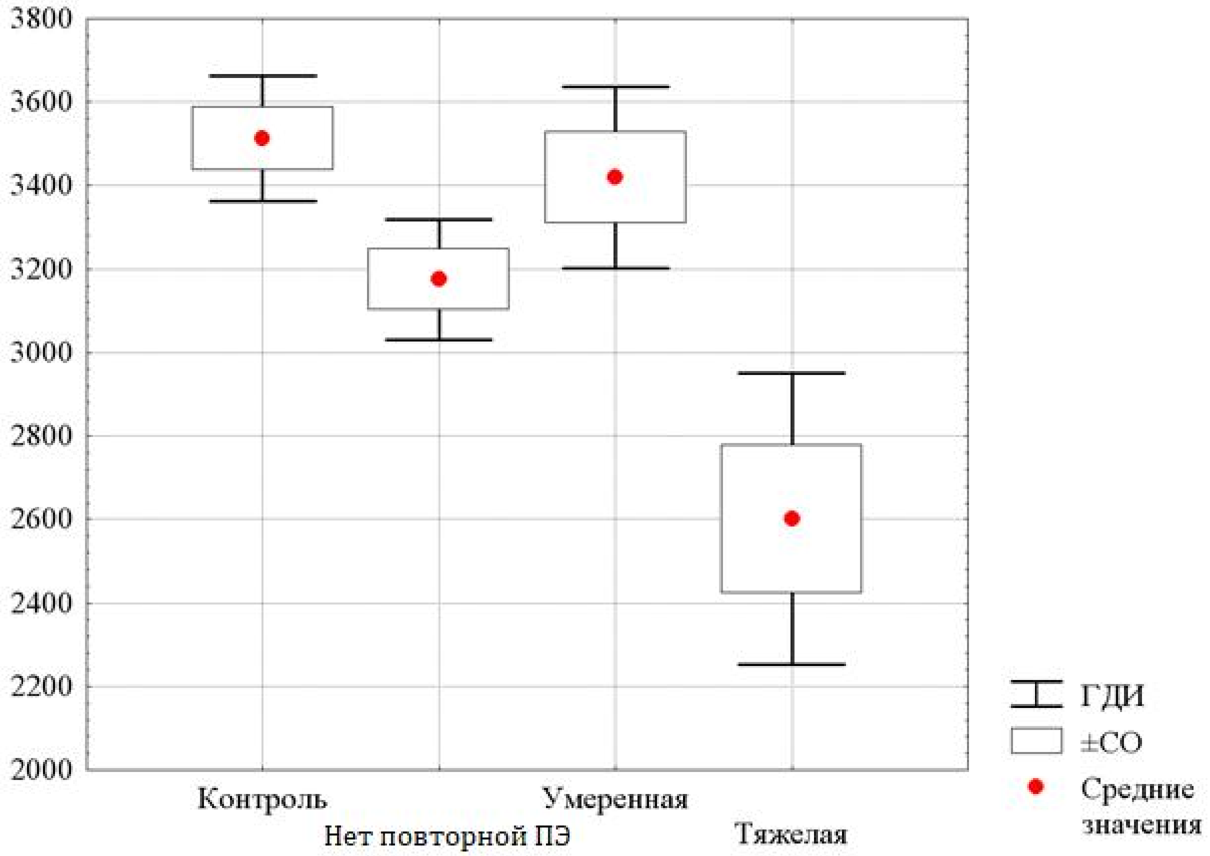

Рисунок 16 – Средний вес плода в контрольной группе и при разной степени тяжести повторной ПЭ (тяжелая, умеренная или нет повторной ПЭ)
По оси абсцисс группы пациенток (пояснения в тексте). По оси ординат вес плода в граммах. ГДИ и СО – границы доверительно интервала и стандартное отклонение для среднего значения.

В определенной мере схожие соотношения наблюдались в отношении средних размеров (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 17, эта зависимость обусловлена в основном небольшой, но значимой (p<0,004) разницей между средним ростом плода в контрольной группе (52,6±2,1 см) и при повторных ПЭ тяжелой степени (50,1±4,2 см). Обращает на себя внимание и тот факт, что средний рост плода при отсутствии повторной ПЭ и повторной ПЭ умеренной степени тяжести почти совпадает (51,3±2,5 см и 51,4±2,6 см соответственно), а имеющиеся различия носят фактически случайный характер (p>0,96). Более того, эти значения не имеют достоверных отличий ни от контрольной группы (p>0,05), ни от группы с тяжелой степенью повторной ПЭ (p>0,23 и p>0,17).

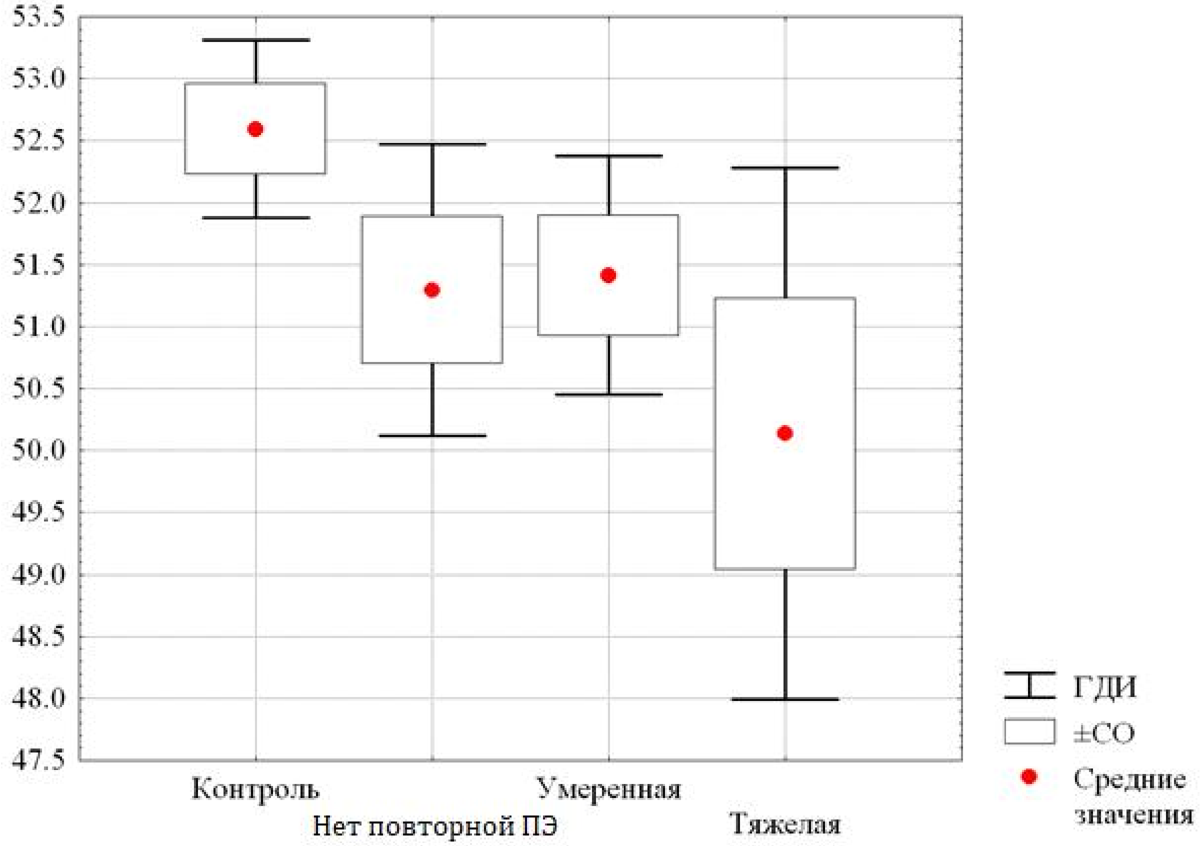

Рисунок 17 – Средний рост плода в контрольной группе и при разной степени тяжести повторной ПЭ (тяжелая, умеренная или нет повторной ПЭ)
По оси ординат рост плода в сантиметрах. По оси абсцисс группы пациенток.
ГДИ и СО – границы доверительно интервала и стандартное отклонение для среднего значения.

Средняя окружность головы новорожденного не демонстрировала в целом значимой зависимости (F=2,5, p>0,06) от групповой принадлежности за счет того, что средние значения этого параметра практически совпадали в контроле и при повторной ПЭ умеренной степени тяжести (34,3±1,4 см и 34,4±2,0 см, p>0,92), а также при отсутствии повторной ПЭ и повторной ПЭ тяжелой степени (33,2±1,6 см и 33,4±2,4 см, p>0,70). При этом, в свою очередь, между составляющими этих пар не было устойчивых значимых различий (p<0,03 ÷ p>0,11).

Средняя окружность груди новорожденного также не испытывала значимой зависимости от групповой принадлежности (F=1,4, p>0,23). При этом не было значимых различий и между средними значениями по всем четырем группам (p>0,13 ÷ 0,98), что позволяет свести их к общему среднему результату 34,0÷2,0 см.

3.4 Влияние показателей тромбоцитарного звена и системы гемостаза на прогнозирование повторной преэклампсии

Нами исследовалась зависимость уровня количества тромбоцитов (PLT), их среднего объема (MPV), ширины распределения (PDW), соотношения крупных клеток (P-LCR), тромбокрита (PCT), протромбинового индекса (ПТИ), уровня содержания фибриногена, международного нормализованного отношения (МНО) и активированного частичного тромбопластинового времени(АЧТВ) (в анализах крови, взятых рутинно в 16–20 недель беременности) от степени тяжести повторной преэклампсии, задержки внутриутробного развития и НМППК в группе беременных с преэклампсией в анамнезе.

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.

Как видно на рисунке 18, средний уровень содержания фибриногена в контрольной группе и в группе без ЗВУР очень близок (3,93±0,47 г/л и 4,05±0,40 г/л) и, соответственно, значимо не различается (p>0,30). В случае формирования ЗВУР уровень содержания фибриногена составлял 3,65±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.

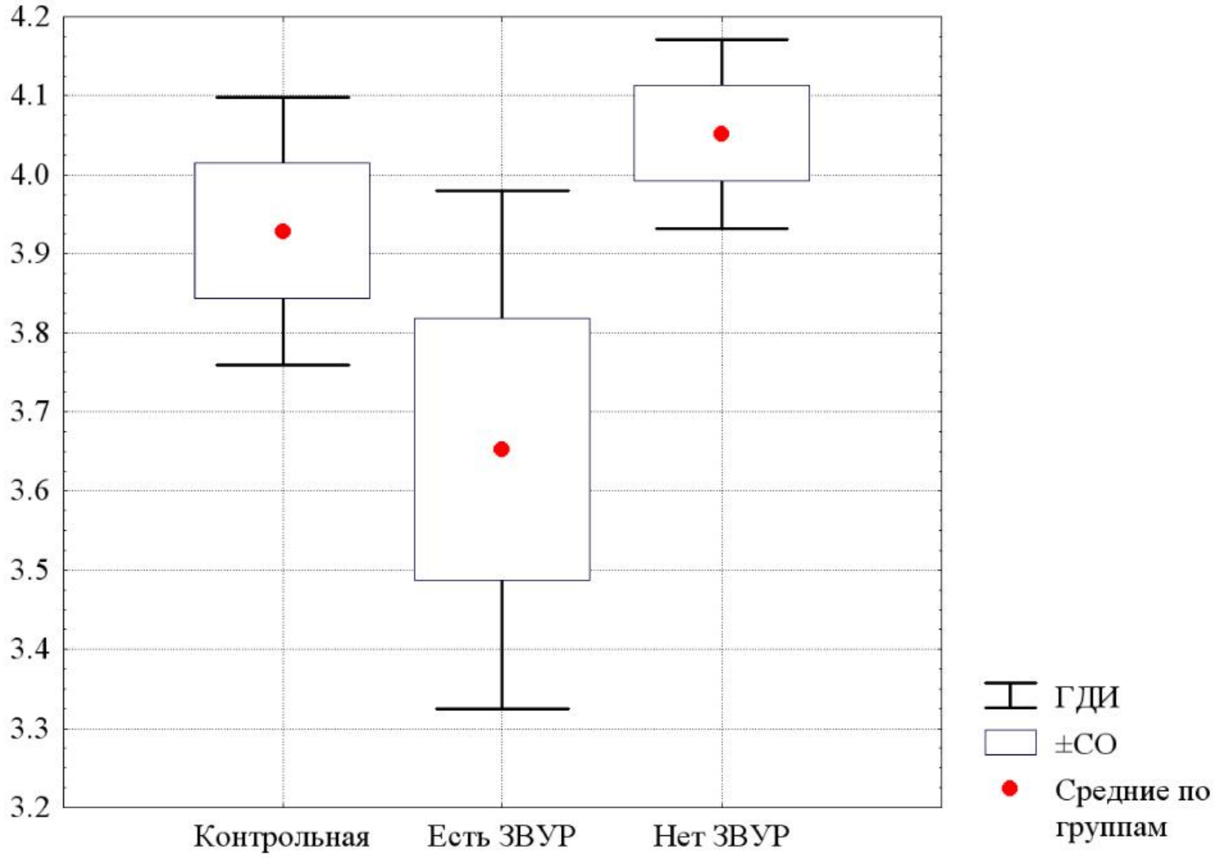

Рисунок 18 – Уровень содержания фибриногена в контрольной группе и группах с проявлением ЗВУР или ее отсутствием

По оси абсцисс наименования групп, по оси ординат − уровень содержания фибриногена в г/л. ГДИ и СО – границы доверительного интервала и стандартная ошибка для среднего значения.

Ранговый дисперсионный анализ по Краскелу-Уоллесу показал, что уровень содержания тромбокрита 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.

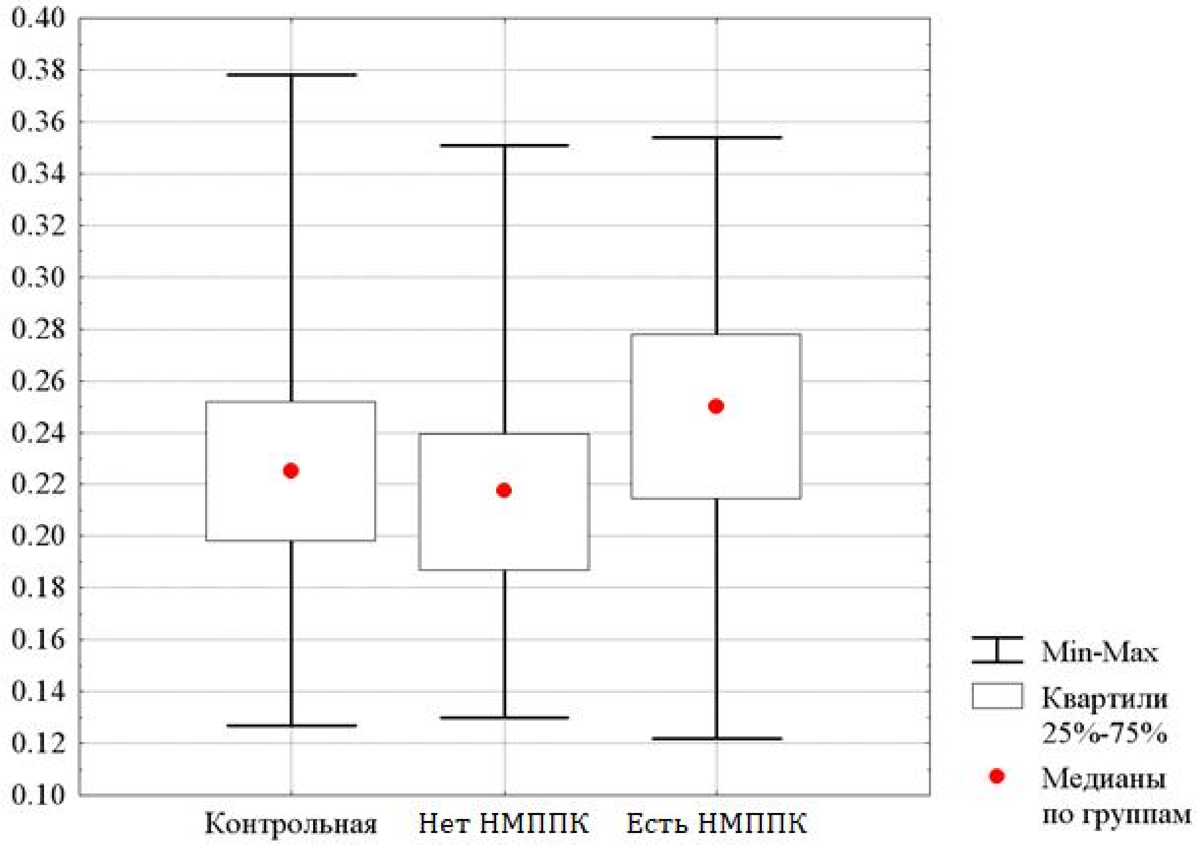

Рисунок 19 – Уровень содержания тромбокрита (PCT) в контрольной группе и в группах с проявлением нарушения кровообращения (НМППК) или его отсутствием

По оси абсцисс наименования групп, по оси ординат – уровень содержания тромбокрита в %.

На рисунке 19 видно, что в контрольной группе и в группе без возникновения НМППК уровень PCT, как и в описанном выше случае, 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 НК уровень PCT оказался существенно и значимо выше (p<0,04 и p<0,02 соответственно) − Me=0,250% (Q1=0,214%, Q3=0,278%. Хорошо заметно, что, если внутригрупповой разброс значений уровня PCT во всех трех группах достаточно велик и сопоставим, то в случае возникновения НК 50% этих значений оказалась на уровне или выше, чем основная масса (75%) таких значений в прочих группах.

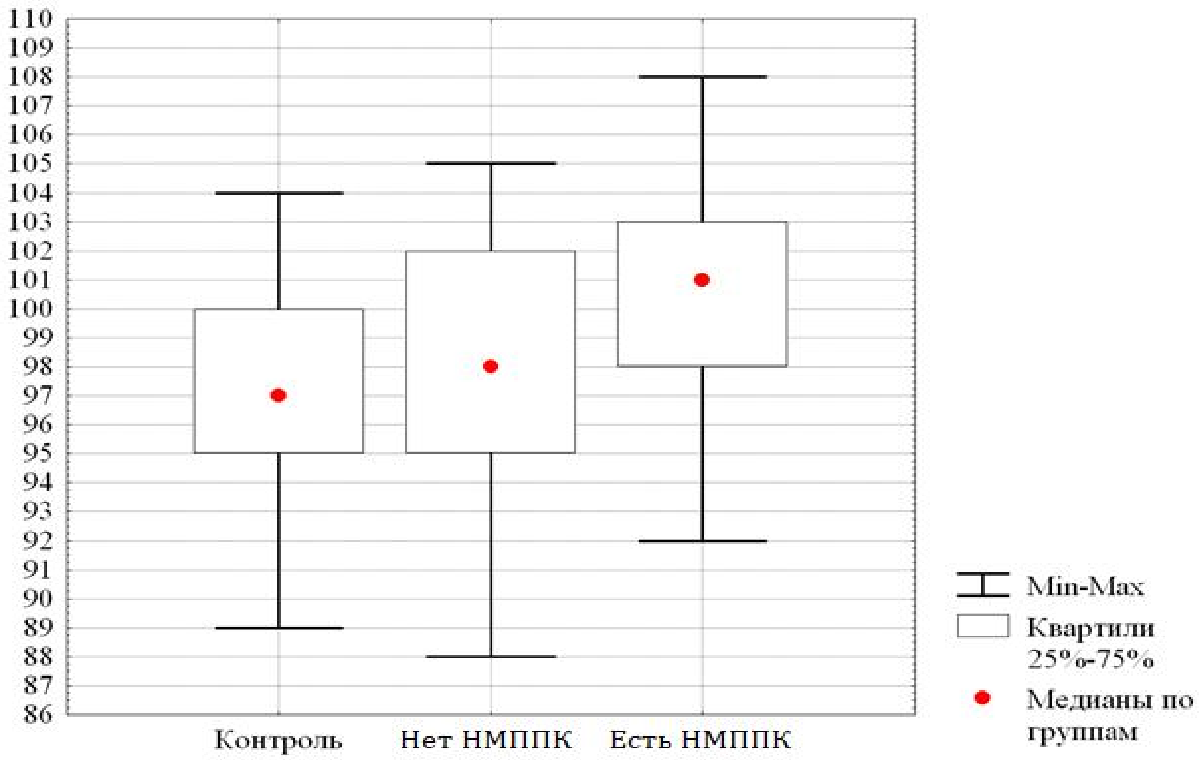

Рисунок 20 – Уровень содержания протромбинового индекса (ПТИ) в контрольной группе и в группах с проявлением НМППК или его отсутствием По оси абсцисс наименования групп, по оси ординат – уровень содержания протромбинового индекса в %.

Значимой (χ^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). На рисунке 20 видно, что 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.

Для уровня АЧТВ явных значимых зависимостей выявлено не было, однако, применительно к степени тяжести повторной ПЭ в целом недостаточно значимая (F=2,76, p>0,07) зависимость отчетливо проявилась в существенном и значимом снижении среднего уровня АЧТВ при повторной ПЭ тяжелой степени в сравнении со случаями отсутствия повторной ПЭ вообще – 26,7±2,5 сек. против 28,41±1,96 сек., p<0,02. Как видно на рисунке 21, при повторной ПЭ умеренной степени тяжести средний уровень АЧТВ составлял 27,5±1,80 сек., т.е. занимал некое среднее между этими крайностями положение и, соответственно, значимо от них не отличался (p>0,14 и p>0,18 соответственно). Следовательно, можно говорить о постепенном и последовательном снижении уровня АЧТВ при возникновении повторной ПЭ и усилении степени ее тяжести. Заметно также, что в контрольной группе средний уровень АЧТВ (27,31±1,75 сек.) очень близок к таковому в случаях, когда повторная ПЭ не возникала или имела умеренную степень тяжести, соответственно, значимо от них не отличался (p>0,33 и p>0,65 соответственно). Не было значимых отличий и между контрольной группой и группой с повторной ПЭ тяжелой степени (p>0,18).

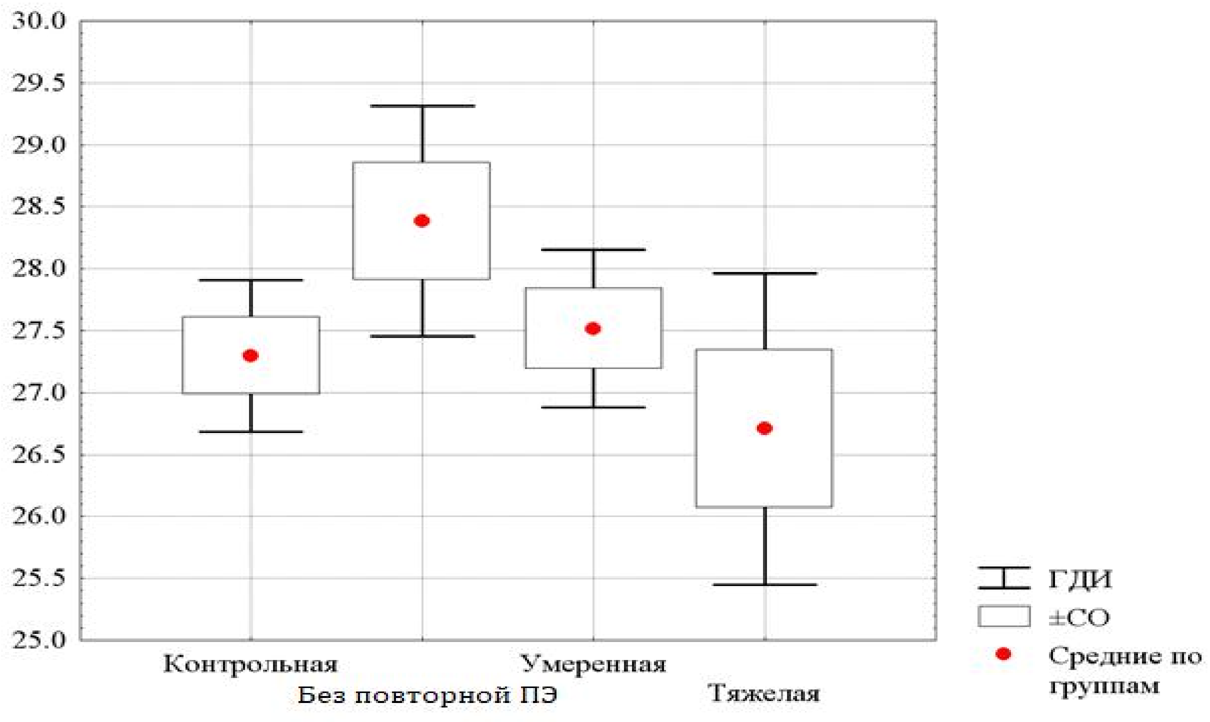

Рисунок 21 – Уровень АЧТВ в контрольной группе и в группах с наличием повторной ПЭ умеренной и тяжелой степени тяжести, а также ее отсутствием По оси абсцисс наименования групп, по оси ординат − АЧТВ в секундах.

3.5 Особенности образования тромбоцитарных микровезикул у беременных с ранней и поздней преэклампсией в анамнезе

В нашем исследовании был проведен анализ тромбоцитарных микровезикул в группах беременных с ранней и поздней ПЭ в анамнезе и контрольной группе и выявили, что в группе риска повторной ПЭ уже в 16–20 недель гестации имеется снижение количественного состава ТМВ. Средняя численность микровезикул в группах с ПЭ в анамнезе составила 9166044±16957800 штук/мл, а в контрольной группе 27603200±17665700 шт/мл. Как видно, коэффициент вариации (Cv=(SD/Mx)*100%) в обеих группах составляет 54 и 63% соответственно, поскольку максимальные и минимальные значения в каждой из этих различались почти на два порядка – от 832800 до 74760000 и от 1520020 до 98628000 соответственно. Это указывает на их внутреннюю неоднородность. Поэтому, хотя распределение числа микровезикул в основных и контрольной группах в принципе могло бы рассматриваться как модификация нормального распределения Гаусса (по Критерию Колмогорова-Смирнова: Dmax=0,14, p>0,20 и Dmax=0,13, p>0,20 соответственно), математико-статистические операции с этим параметром мы решили осуществлять при помощи непараметрических критериев, «свободных от распределения» и нечувствительного к артефактам и объемам выборок.

Прежде всего, мы рассмотрели зависимость численности в группе с ранней и поздней ПЭ в анамнезе, а также от наличия или отсутствия НМППК и ЗВУР в третьем триместре. Для общей оценки такой зависимости использовался ранговый дисперсионный анализ по Краскелу-Уоллесу, а для сравнения по отдельным категориям критерий Манна-Уитни. Соответственно, при описании результатов такого анализа вместо средних значений были использованы медианы (Me) квартили (Q1 и Q3).

Численность микровезикул значимо ($\chi^2=31$, $p<<0{,}0001$) зависела от факта принадлежности к той или иной группе. Как видно на рисунке 22, наименьшая численность микровезикул имеет место в группе с перенесенной поздней ПЭ – Me=3396000 шт/л (Q1=2011200, Q3=5721600). В контрольной группе численность микровезикул значимо ($p<<0.0001$) и кратно выше, чем в группе с перенесенной поздней ПЭ в анамнезе – Me=24024000 шт/л (Q1=17160000, Q3=37728000). 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 шт/л (Q1=3514800, Q3=58224000), однако это превышение оказалось незначимым ($p>0{,}19$).

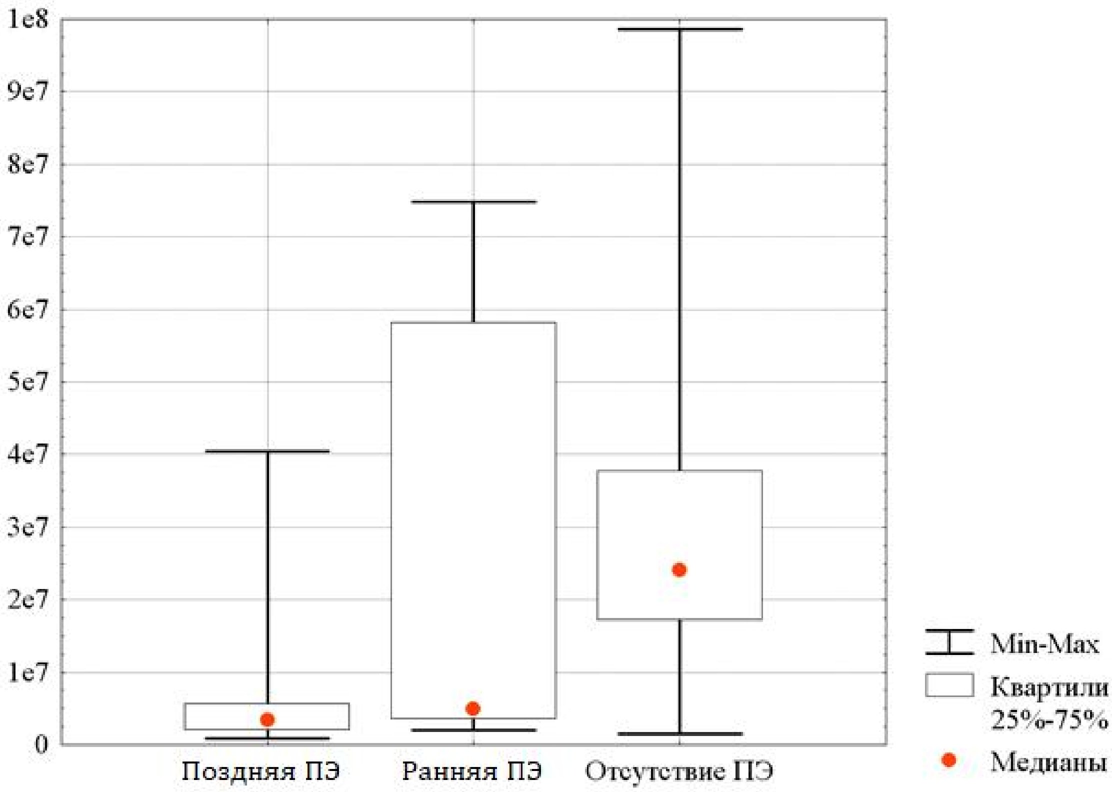

Рисунок 22 – Уровни численности тромбоцитарных микровезикул в группах беременных с ранней и поздней ПЭ в анамнезе и в контрольной группе

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

Можно предположить, что при состоянии организма беременных, приводящего к повторной ПЭ, появляется фактор (или система факторов), препятствующая продуцированию высокой численности микровезикул. При отсутствии ПЭ влияние таких факторов не проявляется или проявляется крайне слабо, в результате чего широкому межиндивидуальному разнообразию продуцирования микровезикул уже ничто не препятствует. О том, что происходит в группе с ранней ПЭ в анамнезе (при повторной ПЭ тяжелой степени), пока сказать достаточно трудно, поскольку численность таких случаев (к счастью) оказалась крайне мала (4 случаев) и уверенно судить о существующих здесь тенденциях и механизмах их реализации весьма затруднительно.

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 при развитии эпизода ПЭ количество тромбоцитарных микровезикул снижается [75, 129, 176].

Зависимость численности микровезикул от наличия и степени проявления НМППК и ЗВУР в третьем триместре оказалась незначимой – $\chi^2=2,3$ ($p>0,50$) и $\chi^2=0,09$ ($p>0,95$), т. е. не имела практического значения.

По данным литературных источников описываются 3 различные теории, по которым можно интерпретировать снижение концентрации тромбоцитарных микровезикул при формировании преэклампсии

1) связывание тромбоцитарных микровезикул с лейкоцитами [143].

2) участие тромбоцитарных микровезикул в генерации тромбина и образовании фибринового сгустка [75, 176].

3) более низкое количество тромбоцитов при преэклампсии.

В нашем исследовании вторую и третью теории мы решили проверить путем изучения не только самой численности тромбоцитов, но и 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.

Для оценки связи численности микровезикул с переменными, представляющими собой результаты достаточно точных измерений количества или концентрации, мы использовали расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ), а также метод рангового дисперсионного анализа по Краскелу-Уоллесу. В последнем случае, опираясь на расчет гистограммы распределения интересующего нас показателя, мы выделяли в нем «малые», «средние» и «большие» диапазоны значений, которые далее рассматривались как градации контролируемого фактора (номинальные переменные). Это, в отличие от расчета корреляции, позволяло выявить случи нелинейной зависимости, если таковые имели бы место. Результаты такого математико-статистического анализа представлены в таблице 8.

Как видно из таблицы, зависимость уровня численности тромбоцитарных микровезикул имеет место 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 23, эта зависимость носила явно нелинейный характер, в силу чего корреляция этих параметров равна нулю.

Таблица 8 – Связь численности тромбоцитарных микровезикул с некоторыми лабораторными показателями в анализах крови беременных

Параметр	Корреляция числа микровезикул с данным параметром (коэффициент Спирмена – ρ)	Зависимость числа микровезикул от деления области значений параметра на «малые», «средние» и «большие» (критерий Краскела-Уоллеса)
1	2	3
Тромбоциты	ρ= –0,14, p>0,16	χ^2=0,60, p>0,73
MPV	ρ= 0,04, p>0,72	χ^2=1,78, p>0,40

Продолжение таблицы 8

1	2	3
PDW	ρ= 0,0	χ^2=9,8, p<0,008
P-LRC	ρ= 0,03, p>0,62	χ^2=0,27, p>0,87
PCT	ρ= 0,04, p>0,66	χ^2=0,24, p>0,88
PTI	ρ= 0,01, p>0,89	χ^2=0,49, p>0,78
Фибриноген	ρ= –0,14, p>0,16	χ^2=1,9, p>0,36
MNO	ρ= 0,03, p>0,75	χ^2=0,06, p>0,97
АЧТВ	ρ= –0,10, p>0,33	χ^2=1,1, p>0,58
МОМ ХГЧ	ρ= 0,12, p>0,27	χ^2=3,3, p>0,18
МОМ PAPPA	ρ= 0,10, p>0,36	χ^2=3,5, p>0,16

Как видно на рисунке 23, уровень численности микровезикул наиболее высок (Me= 19818000 шт/л, Q1=6515650 шт/л, Q3=35400000 шт/л) при «средних» значениях PDW. При «малых» значениях PDW уровень численности микровезикул существенно и значимо (p<0,02) ниже (Me= 5292000 шт/л, Q1=2979467 шт/л, Q3=97628000 шт/л). При «высоких» значениях PDW уровень численности микровезикул тоже ниже, чем при «среднем» (Me= 8562000 шт/л, Q1=3769200 шт/л, Q3=31061300 шт/л), однако это различие незначимо (p>0,16) поскольку в обеих этих группах значений крайне велика межиндивидуальная вариабельность. При этом различие с уровнем численности микровезикул при «малых» значениях PDW малосущественно и незначимо (p>0,24).

Отсутствие каких-либо линейных или нелинейных зависимостей тромбоцитарных микровезикул от практически всех рассматриваемых нами параметров, особенно, прямо или косвенно отражающих собственно состояние тромбоцитарной системы, на наш взгляд объясняется тем, что факт установления повторной ПЭ и измерения данных параметров оказались разнесены по времени. В результате изменения состояния тромбоцитарной и гормональной системы, сопровождающие развитие ПЭ или еще не успели произойти, либо уже нивелировались, компенсировались.

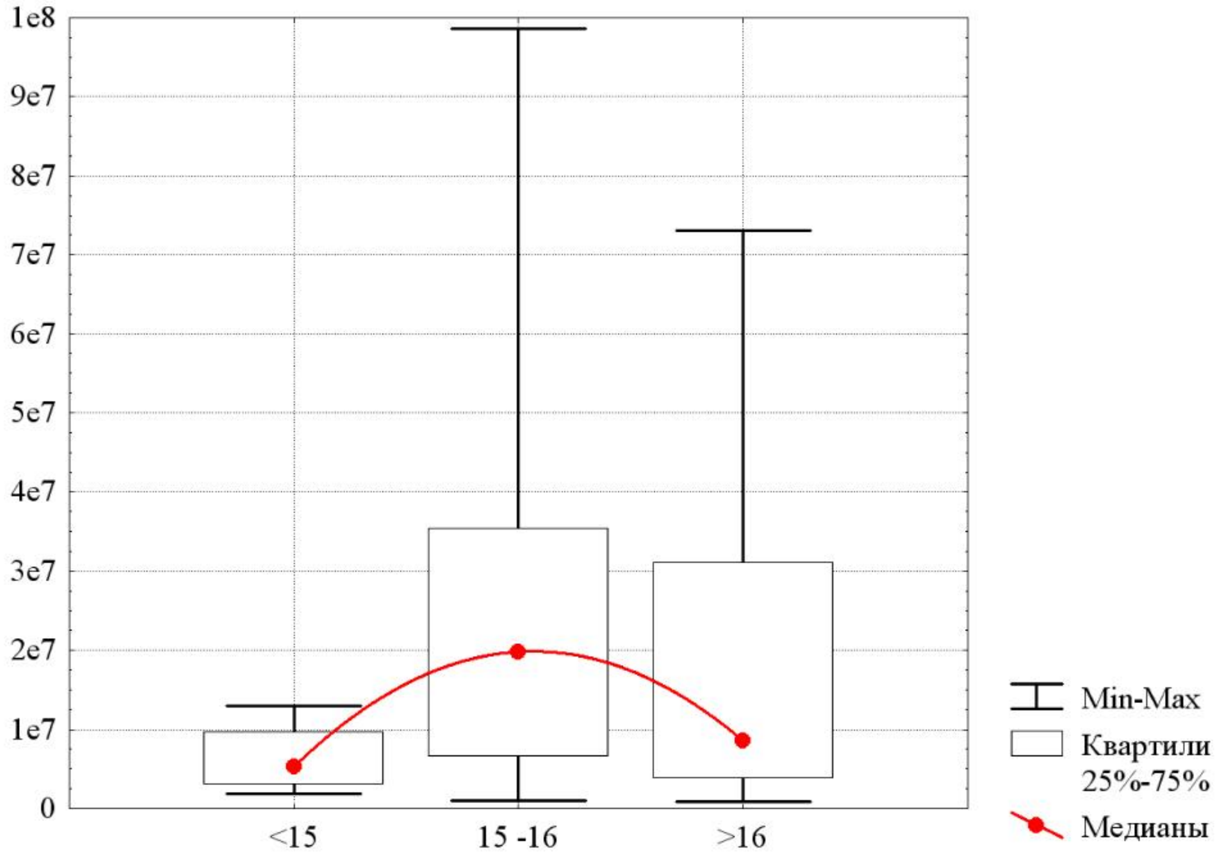

Рисунок 23 – Уровни численности микровезикул при «малом» (<=15%), «среднем» (15–16%) и «высоком» (>16%) уровне PDW – ширины распределения тромбоцитов по объему

По оси абсцисс диапазоны значений PDW, рассматриваемые как «градации фактора» (номинальные переменные). По оси ординат PDW в процентах.

Учитывая то, что тромбоциты, циркулирующие в крови, по своим размерам неоднородны. Среди них есть как более крупные, так и более мелкие клетки. Показатель PDW– относительная ширина распределения по объему характеризует степень отклонения размеров тромбоцитов от средних величин. При снижении продукции тромбоцитов гемостатический потенциал может быть частично компенсирован за счет повышения их объема. В обратной ситуации, при повышении количества тромбоцитов, ширина распределения тромбоцитов по объему снижается. Соответственно общий объем тромбоцитарного пула в крови возрастает пропорционально увеличению количества тромбоцитов. Это может приводить к увеличению тромбогенного потенциала. 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.

Взаимосвязь количества тромбоцитарных микровезикул и объема кровопотери в родах. Представляло интерес оценить связь между уровнем кровопотери при родах и количеством тромбоцитарных микровезикул. При этом следовало учесть, что, как говорилось выше, несмотря на то, что распределение числа ТМВ в принципе можно было рассматривать как модификацию нормального распределения, чрезвычайно высокая вариабельность заставляла проводить математико-статистический анализ с осторожностью. Тоже самое относилось и к уровню кровопотери, где коэффициент вариации в контрольной группе и группах с повторной ПЭ составляла порядка 50%. В силу этого оценка связи между осуществлялась с применением непараметрических (ранговых) коэффициентов корреляции Спирмена и, дающего более осторожные оценки степени связи, Кендала – ρ и τ. В группе с повторной ПЭ (27 случаев из группы с поздней ПЭ и 4 из группы с ранней ПЭ) оба коэффициента оказались малозначными и статистически незначимыми – ρ=0,15 (p>0.41), τ=0,10 (p> 0,41). Следовательно, в данной группе зависимость между уровнем кровопотери и количеством микровезикул очень слабая, не имеющая практического значения. Кстати, коэффициент линейной корреляции Пирсона, рассчитанный по этим же данным, также оказался слабым и незначимым – r=0,15 (p> 0,39). Было проверено и предположение о том, что зависимость этих параметров может оказаться нелинейной. Это осуществлялось с применением дисперсионного анализа с последующим расчетом универсального показателя связи – корреляционного отношения (η). Для этого все значения уровня кровопотери были разделены на три класса (200÷450, 451 ÷ 700 и p> 701). Корреляционное отношение также оказалось крайне слабым и незначимым – η=0,06 (F=0,58, p> 0,56).

В контрольной группе коэффициенты ранговой корреляции также оказались слабыми и незначимыми, хотя и примерно вдвое выше, чем в группах с повторной ПЭ – ρ= -0,31 (p> 0,08), τ= -0,24 (p> 0,05). Причем, как видно эта корреляция оказалась отрицательной. То есть, более высоким уровням кровопотери зачастую, но не обязательно соответствовали более низкие значения численности микровезикул. Коэффициент линейной корреляции Пирсона также оказался выше. чем в группе с повторной ПЭ, но также слабым и отрицательным – r= -0,22 (p> 0,22). Корреляционное отношение также оказалось более существенным, хотя все-таки слабым и незначимым η=0,19 (F=0,52, p> 0,59). Таким образом, в группе с повторной ПЭ какая-либо практическая значимая связь между уровнем кровопотери при родах и числом тромбоцитарных микровезикул отсутствует. В контрольной группе такая связь проявляется более рельефно, но также остается слабой и незначимой, причем отражает, пусть и слабую, тенденцию к снижению численности микровезикул по мере увеличения кровопотери.

ГЛАВА 4 ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ШКАЛА РАЗВИТИЯ ПОВТОРНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ В ГЕСТАЦИОННОМ АНАМНЕЗЕ

Одной из задач нашей работы было создание прогностической шкалы риска развития повторной ПЭ. Расчет вероятных факторов риска, которые вошли в эту шкалу мы проверили двумя методами: методом Вальда и с помощью синдромального анализа.

Расчет по методу Вальда. В виду малочисленности случаев повторной ПЭ имело смысл объединить группы с ранней и поздней ПЭ, а оценку факторов риска для прогнозирования повторной ПЭ разделить с учетом наличия или отсутствия повторной ПЭ. Для этих параметров с помощью критерия χ^2 Пирсона осуществлялась оценка достоверности различия неравномерности распределения частоты встречаемости градаций признака, который мог бы рассматриваться в качестве фактора риска, в группах с отсутствием и наличием повторной ПЭ. Из 73 параметров, отражающих различные аспекты течения беременности и клинико-анамнестические данные, пригодными для анализа факторов риска и построение прогностических таблиц оказались десять. Для них осуществлялся расчет «отношения рисков» (ОР) и 95% границ доверительного интервала этого параметра, а также расчет прогностических коэффициентов для наличия фактора ($ПК_+$) и его отсутствия ($ПК_–$).

Факторы риска возникновения повторной ПЭ у беременных с ПЭ в анамнезе:

1. **Поздняя преэклампсия**. χ^2=42, p<<0,0001. ОР=63 (60,4 ÷ 63,5). $ПК_+$=8,7, $ПК_–$= –0,13. То есть, у пациенток с поздней ПЭ возможность возникновения повторной ПЭ примерно в 60 раз выше, чем при ранней ПЭ.

2. **Перерыв между предыдущими родами более 3 лет.** χ^2=25,5, p<<0,0001. ОР=19 (18 ÷ 20). $ПК_+$ =3,8, $ПК_–$= –0,17.

3. **Индекс массы тела больше 26 кг/м^2**. χ^2=19, p<<0,0001. ОР=14,5 (13,1 ÷ 15,9). $ПК_+$ = 2,25, $ПК_–$= –0,17.

4. **Хроническая артериальная гипертензия** χ^2=9,6, p<0,002. ОР=5,4 (4,2 ÷ 6,4). $ПК_+$ =1,3, $ПК_–$= –0,4.

5. **Сахарный диабет (в том числе гестационный).** χ^2=17,6, p<<0,0001. ОР=15,3 (13,8 ÷ 16,2). $ПК_+$ = 3,6, $ПК_–$= –0,35.

6. **Хронический H. pylori ассоциированный гастрит** χ^2=10, p<0,002. ОР=5,6 (5,3 ÷ 6,5). $ПК_+$ =2,7, $ПК_–$= –0,5.

7. ОРВИ в первом триместре. χ^2=11,8, p<0,001. ОР=6 (5,4 ÷ 7,6). $ПК_+$ =2,4, $ПК_–$= –0.4.

8. **PAPP-A менее 2,4 Ме/л.** χ^2=5,3, p<0,03. ОР=3,4 (2,3 ÷ 4,5). $ПК_+$ =2,1, $ПК_–$= –0,55.

9. ХГЧ менее 27,8 Ме/л. χ^2=10,8, p<0,001. ОР=6,4 (5,2 ÷ 7,6). $ПК_+$ =3, $ПК_–$ = –0,5.

10. Снижение уровня тромбоцитарных микровезикул менее 24 млн шт/л. χ^2=5,6, p<0,02. ОР=5 (3,6 ÷ 6,4). $ПК_+$ =1,4, $ПК_–$= –0,3.

Как указано в таблице 9, расчет вероятного риска развития повторной ПЭ у беременных с ранней и поздней преэклампсией в анамнезе был составлен на основании этих данных факторов.

Величина прогностического порога по методу Вальда для 95% надежности составляла от +13 до –13 баллов. Следовательно, если при суммации положительных баллов беременная получала значение суммы от +13 и более, то с достаточно высокой вероятностью можно прогнозировать у нее развитие повторной ПЭ. Если сумма отрицательных баллов достигает значения –13 и менее, но можно достаточно уверенно прогнозировать отсутствие повторной ПЭ при данной беременности. Если сумма баллов находится в интервале ±12 баллов, то прогноз считается неопределенным.

Таблица 9 – Прогностическая таблица для выявления вероятного риска развития повторной ПЭ

Факторы риска	Наличие ПЭ в анамнезе	Интервал между родами	Ростовесовые показатели беременной	Наличие отягощенного соматического анамнеза	Вирусная инфекция в 1 триместре	Показатели биохимического скрининга 1 триместра	Уровень тромбоцитарных микровезикул в 16–20 недель гестации
1	2	3	4	5	6	7	8
Поздняя ПЭ в анамнезе Да	+8,7	–	–	–	–	–	–
Нет	–0,13	–	–	–	–	–	
Перерыв между предыдущими родами более 3 лет Да	–	+3,8	–	–	–	–	–
Нет	–	–0,17	–	–	–	–	—
ИМТ более 25 кг/м^2 Да	–	–	+2,25	–	–	–	
Нет	–	–	–0,17	–	–	–	–
ХАГ Да	–	–	–	+1,3	–	–	–
Нет	–	–	–	–0,4	–	–	–
Сахарный диабет (в т.ч. гестационный) Да	–	–	–	+3,6	–	–	–
Нет	–	–	–	–0,35	–	–	–

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6	7	8
Хронический H.pylori гастрит Да	–	–	–	+2,7	–	–	–
Нет	–	–	–	–0,5	–	–	–
ОРВИ в 1 триместре Да	–	–	–	–	+2,4	–	–
Нет	–	–	–	–	–0,4	–	
PAPP-A менее 2,4 Ме/л Да	–	–	–	–	–	+2,1	–
Нет	–	–	–	–	–	–0,55	
ХГЧ менее27,8 Ме/л Да	–	–	–	–	–	+3,0	–
Нет						–0,55	
Уровень тромбоцитарных микровезикул менее 24 млн шт./л Да	–	–	–	–	–	–	+1,4
Нет	–	–	–	–	–	–	–0,3

В нашей группе беременных повторная ПЭ имела место преимущественно у беременных с поздней ПЭ в анамнезе: в 27случаях из 31 (87%), а в группе с ранним проявление ПЭ доля повторной ПЭ и ее отсутствия оказалась обратно пропорциональной – 4 случаев из 31 (13%) против 27 (87%). Существенным образом обе группы различались и по степени тяжести течения. При поздних проявлениях ПЭ из 27 случаев повторной ПЭ подавляющая часть, 25 (92%) относилась к ПЭ умеренной степени тяжести и лишь 2 случая (8%) к тяжелой форме ПЭ. В группе с ранним проявлением ПЭ, напротив, все четыре случая повторной ПЭ относились к тяжелой форме. Учитывая то, что обе группы пациенток принимали аспирин с 12 недель беременности, данный факт развития повторной ПЭ объясняется вероятным влиянием соматических факторов, потому как развитие поздней ПЭ связано непосредственно с заболеваниями матери, что и подтверждается в нашем исследовании: в группе с поздней ПЭ в анамнезе значимо чаще имели место быть ожирение (35%), заболевания сердечно-сосудистой системы (ХАГ – 48%), заболевания желудочно-кишечного тракта, в частности хронический H. pylori ассоциированный гастрит – 35%, заболевания эндокринной системы (сахарный диабет, в том числе гестационный – 32%).

Обращает на себя внимание взаимосвязь повторной ПЭ и наличие ОРВИ в 1 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%.

В нашем исследовании интергенетический интервал более 3 лет представляет собой фактор риска развития повторной ПЭ, так как данный временной промежуток меду беременностями имел место быть в 72% случаев развития повторной ПЭ. Данный факт подтверждает выводы метаанализа, с участием 77 561 женщин, где авторы указывают на более высокий риск развития повторной ПЭ при временном увеличении интервала между беременностями [133].

Значение ассоциированного с беременностью плацентарного белка А и хорионического гонадотропина человека в развитии повторной преэклампсии. На первом этапе исследования возможную зависимость показателей биохимического скрининга первого триместра мы решили рассмотреть применительно ко всем трем группам – контрольной (без ПЭ в анамнезе) и группам с поздним и ранним проявлением ПЭ в анамнезе, но пока без учета особенностей распределения в них степени тяжести повторной ПЭ [32]. Результаты применения рангового дисперсионного анализа по Краскелу-Уоллесу показали, что групповая принадлежность пациенток не оказывает значимого влияния на уровни МоМ-ХГЧ (χ^2=0,1, p>0,95) и МоМ-PAPP-A (χ^2=1,36, p>0,50). Однако уровни прямых измерений PAPP-A и ХГЧ зависели от принадлежности к одной их этих групп достаточно жестко – χ^2=16,9, p<0,0003 и χ^2=27,0, p<<0,0001 соответственно. Уровень PAPP-A (рисунок 24) 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 PAPPA-A был также значимо (p<0,0003) ниже, чем в группе с поздним развитием ПЭ.

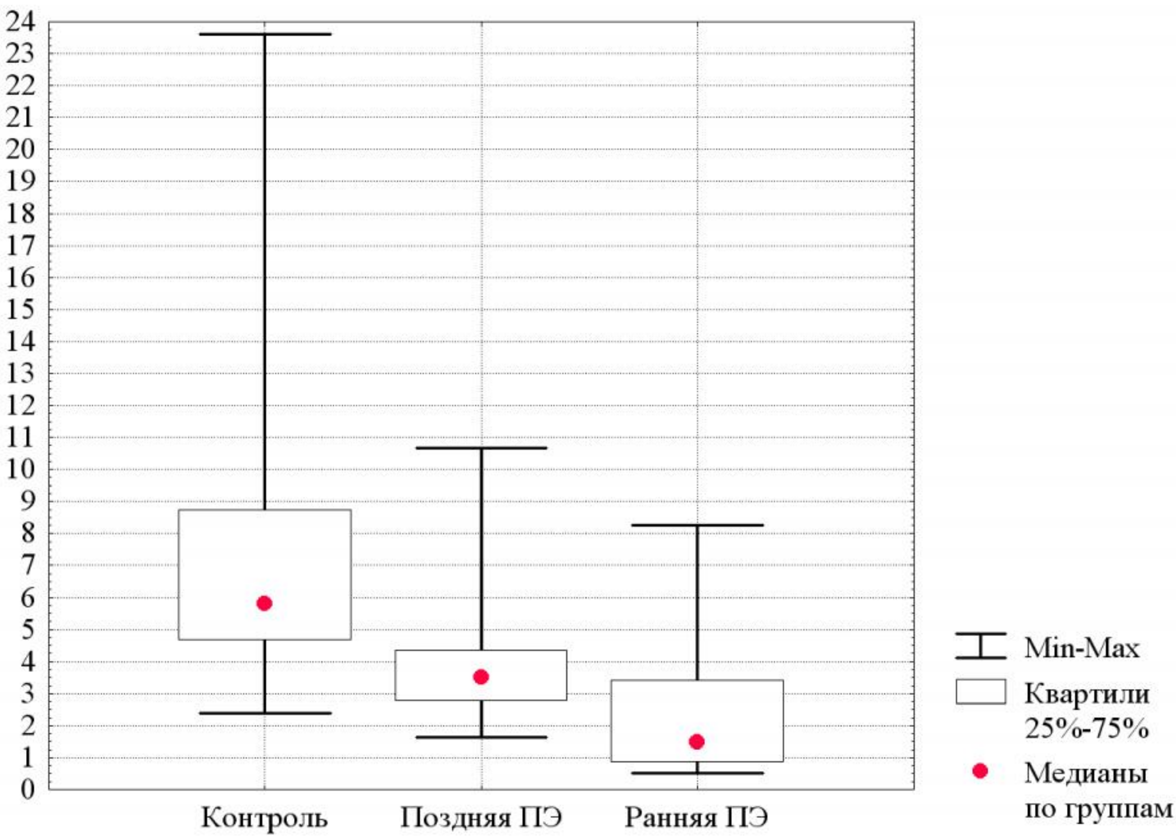

Рисунок 24 – Уровни PAPP-A в контрольной группе (без ПЭ в анамнезе) и в группах с поздним и ранним проявлением ПЭ в анамнезе

По оси абсцисс группы пациенток (пояснения в тексте).

По оси ординат – уровни PAPP-A в МЕ/л.

Для ХГЧ соотношение групповых уровней выглядело несколько иначе (рисунок 25). В контрольной группе уровень ХГЧ (Ме=36,6 МЕ/л; Q1=24,8 МЕ/л, Q3=95,2 МЕ/л) оказался ниже, чем в группе с поздней ПЭ (Ме=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 (Ме=1,34 МЕ/л ; Q1=1,08 МЕ/л, Q3=16,1 МЕ/л).

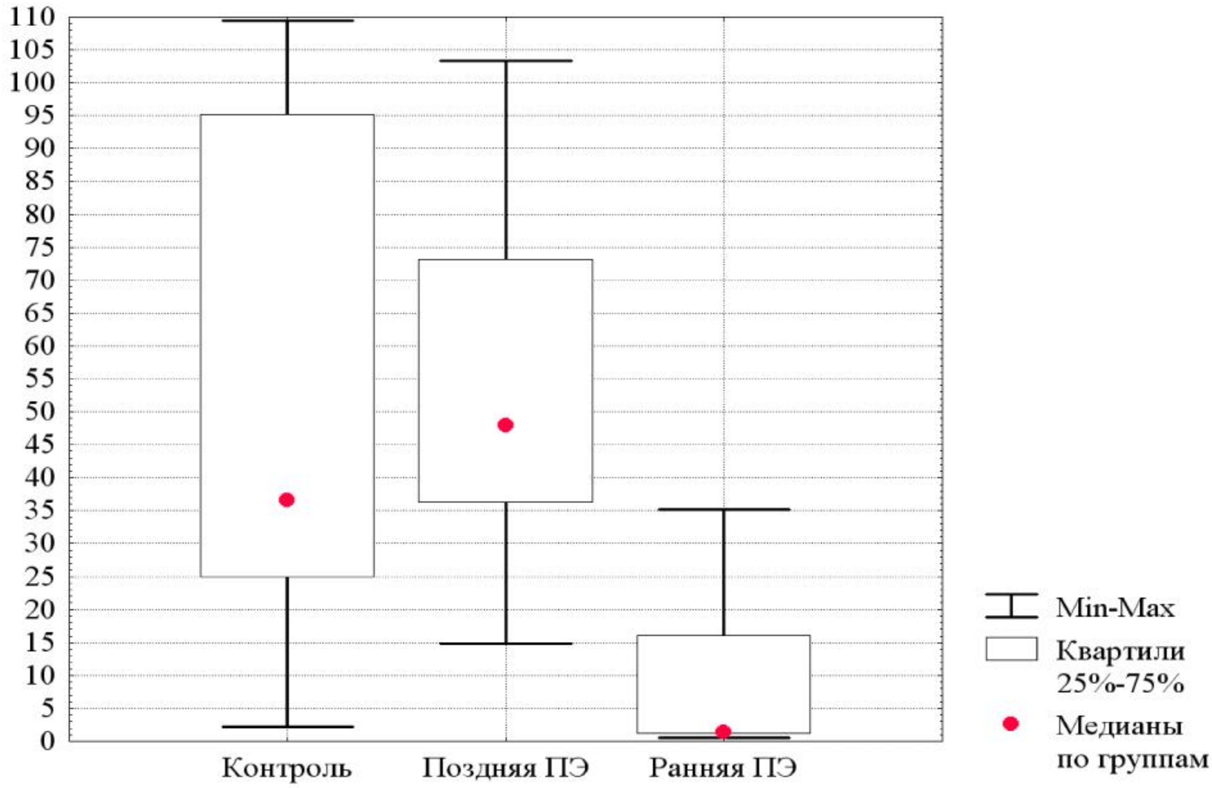

Рисунок 25 – Уровни ХГЧ в контрольной группе (без ПЭ в анамнезе) и в группах с поздним и ранним проявлением ПЭ в анамнезе

По оси абсцисс группы пациенток (пояснения в тексте).

По оси ординат – уровни ХГЧ в МЕ/л.

В целом возникает впечатление, что, чем выше доля повторной ПЭ (группа с поздней ПЭ), тем выше и ближе к «нормативному» уровню содержание PAPPA-A и ХГЧ и наоборот. Однако, как было показано выше, группы с поздним и ранним развитием ПЭ различаются не только частотой повторной ПЭ, но и структурой ее тяжести. В силу этого мы решили проверить зависимость показателей биохимического скрининга от степени тяжести повторной ПЭ. В обеих группах совместно умеренная степень повторной ПЭ составила 25 случаев, тяжелая степень 6, а отсутствие повторной ПЭ имело место в 31 случае. То есть это были достаточно представительные группы случаев.

Незначимой (χ^2=3,1, p>0,21) зависимость от степени тяжести ПЭ оказалась только для показателя МоМ-ХГЧ.

Значимо от степени тяжести ПЭ зависел уровень МоМ-PAPP-A (χ^2=7,4, p<0,03). Как видно на рисунке 26, уровень МоМ-PAPP-A наиболее высок в случаях отсутствия повторной ПЭ (Me=1,46 МЕ/л; Q1=0,89 МЕ/л, Q3=1,87 МЕ/л), причем практически совпадает с таковым в контрольной группе (Me=1,45 МЕ/л; Q1=0,98 МЕ/л, Q3=1,72 МЕ/л) и значимо от него не отличается (p>0,61). При повторной ПЭ умеренной тяжести уровень МоМ-PAPP-A (Me=1,32 МЕ/л; Q1=0,75 МЕ/л, Q3=1,87 МЕ/л) тоже достаточно близок к тем, что имели место в,контрольной группе и при отсутствии повторной ПЭ и значимо от них не отличается (p>0,54 и p>0,24) соответственно. Наиболее низкий уровень МоМ-PAPP-A имел место при тяжелой степени повторной ПЭ (Me=0,81 МЕ/л; Q1=0,51 МЕ/л, Q3=1,14 МЕ/л). Он оказался значимо ниже, чем в контрольной группе, при отсутствии повторной ПЭ и повторной ПЭ средней степени тяжести (p<0,008, p<0,004 и p<0,02 соответственно).

Аналогичным в принципе образом выглядела зависимость от степени тяжести повторной ПЭ для показателя PAPP-A (рисунок 27), которая также оказалась достаточно тесной (χ^2=9,7, p<0,008). Наиболее высокий уровень PAPP-A (Me=4,1 МЕ/л; Q1=1,23 МЕ/л, Q3=7,94 МЕ/л) здесь также имел место в случаях отсутствия повторной ПЭ. Он оказался достаточно близок к указанному выше уровню PAPP-A в контрольной группе и значимо от него не отличался (p>0,06). При повторной ПЭ умеренной степени тяжести уровень PAPP-A (Me=3,33 МЕ/л; Q1=2,33 МЕ/л, Q3=3,87 МЕ/л) оказался значимо ниже, чем в контрольной группе (p<0,0001), но значимо не отличался (p>0,22) от имевшего место при отсутствии повторной ПЭ.

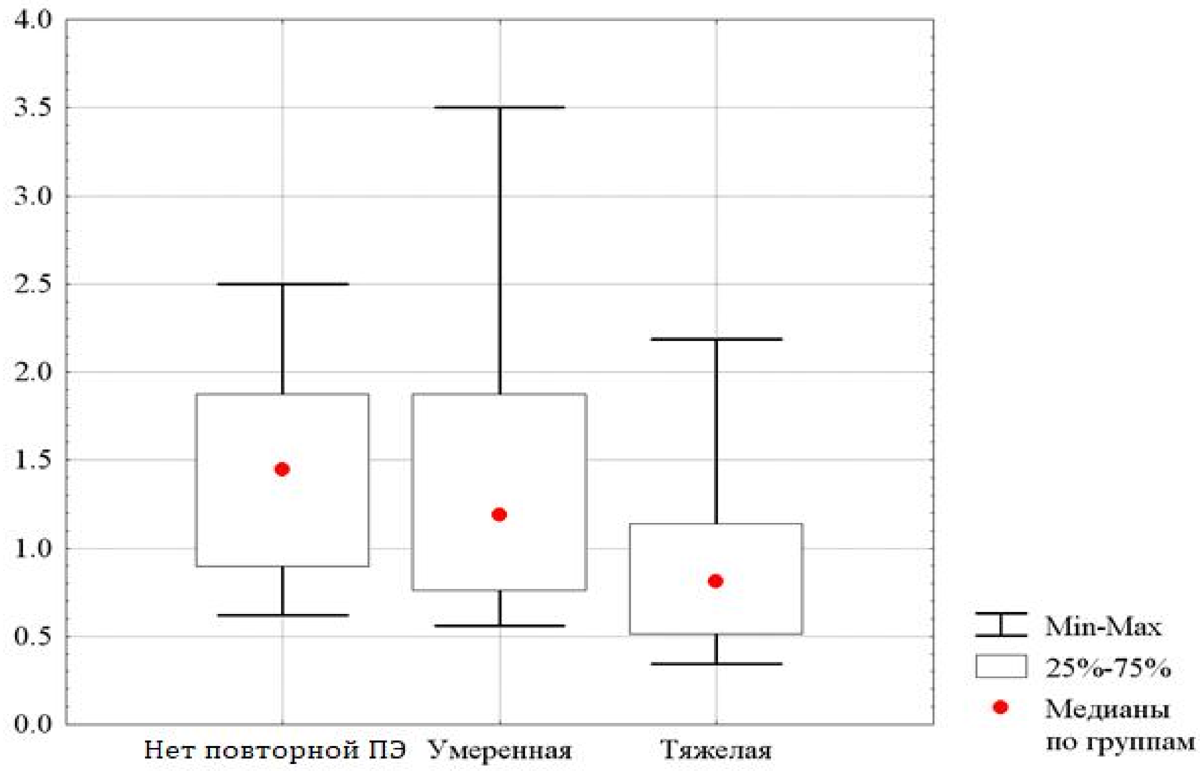

Рисунок 26 – Уровни MoM-PAPP-A при отсутствии повторной ПЭ, умеренной и тяжелой степени тяжести повторной ПЭ

По оси абсцисс уровни тяжести повторной ПЭ.

По оси ординат – уровни MoM-PAPP-A в МЕ/л.

Наиболее низкий уровень PAPP-A (Me=1,45 МЕ/л; Q1=0,82 МЕ/л, Q3=1,70 МЕ/л) имел место при тяжелой форме повторной ПЭ. Как и в случае MoM-PAPP-A он оказался значимо ниже, чем в контрольной группе, при отсутствии повторной ПЭ и повторной ПЭ умеренной степени тяжести (p<0,0001, p<0,02 и p<0,0007 соответственно).

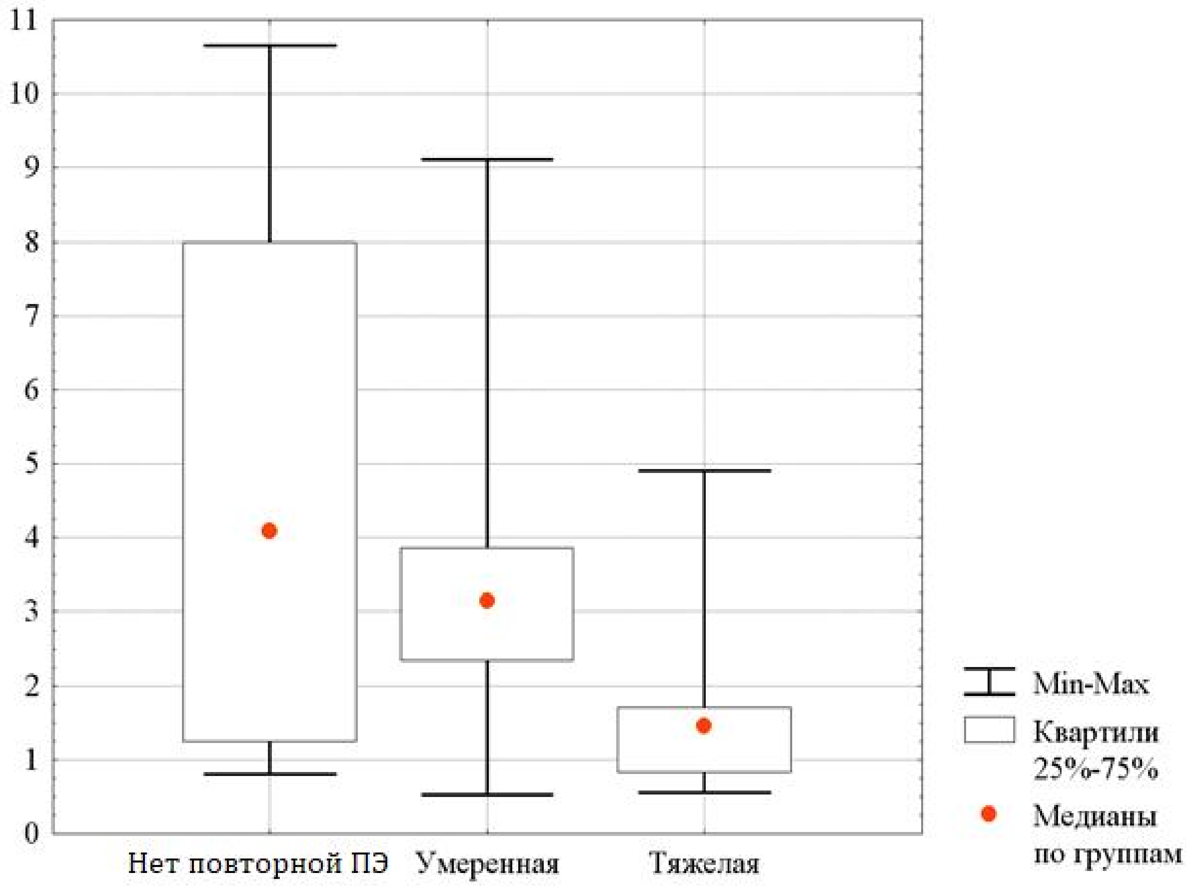

Рисунок 27 – Уровни PAPP-A при отсутствии повторной ПЭ, умеренной и тяжелой степени тяжести повторной ПЭ

По оси абсцисс уровни тяжести повторной ПЭ.

По оси ординат – уровни PAPP-A в МЕ/л.

Тесная связь с тяжестью повторной ПЭ (χ^2=15,7, $p<0{,}005$) проявилась и для показателя ХГЧ. Как видно на рисунке 28, наиболее высокий уровень ХГЧ (Ме=39,2 МЕ/л; Q1=21,9 МЕ/л, Q3=69,8 МЕ/л) имел место при повторной ПЭ умеренной степени тяжести. Этот уровень значимо не отличался от указанного ранее уровня ХГЧ в контрольной группе ($p>0{,}82$), но был значимо ($p<0{,}02$) выше, чем при отсутствии повторной ПЭ (Ме=22,1 МЕ/л; Q1=1,30 МЕ/л, Q3=34,6 МЕ/л) и, тем более ($p<0{,}0001$), при повторной ПЭ тяжелой степени (Ме=1,23 МЕ/л; Q1=1,07 МЕ/л, Q3=2,06 МЕ/л).

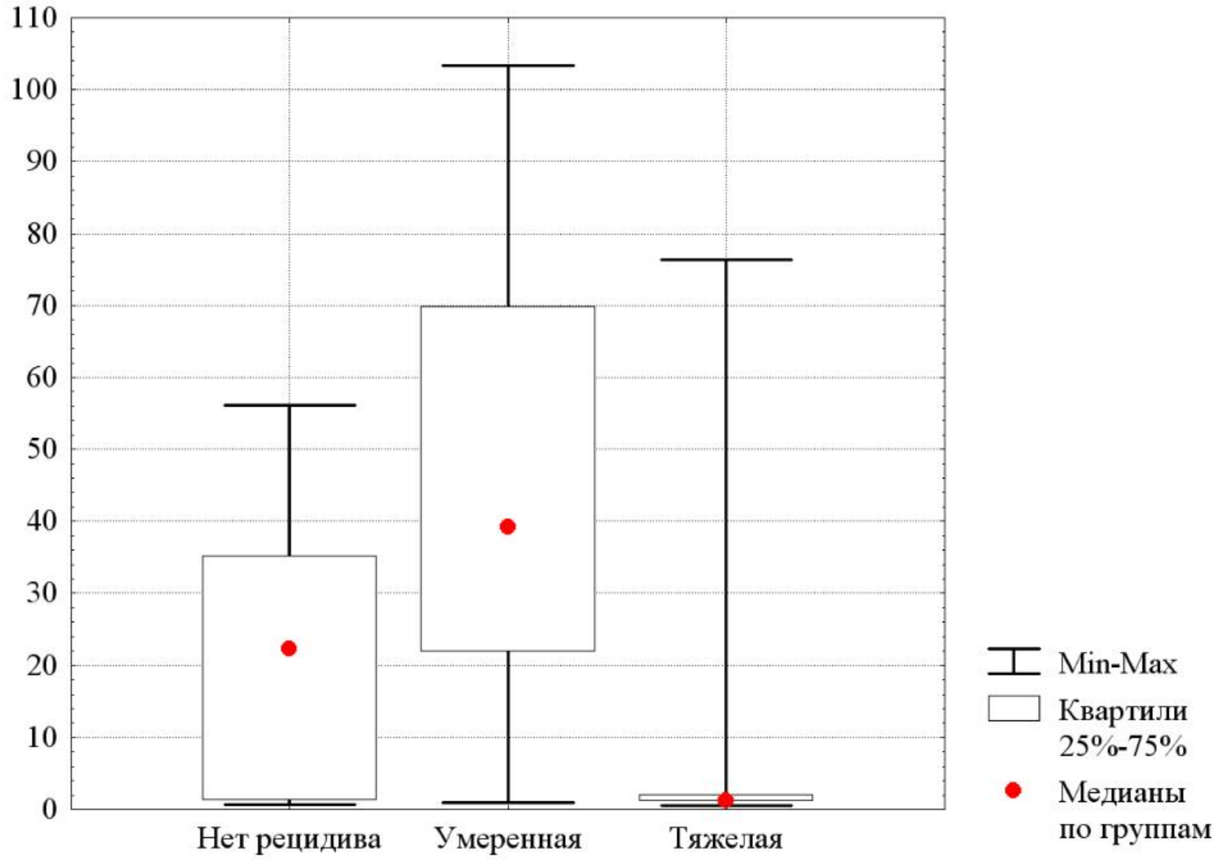

Рисунок 28 – Уровни ХГЧ при отсутствии повторной ПЭ, умеренной и тяжелой степени тяжести повторной ПЭ

По оси абсцисс уровни тяжести повторной ПЭ.

По оси ординат – уровни ХГЧ в МЕ/л.

Расчет методом синдромального анализа. Синдромоподобное решающее правило для прогноза развития повторной ПЭ, построенное с помощью системы SAND:

1. Поздняя ПЭ. C=0,61.
2. Перерыв между беременностями более трех лет. C=0,52.
3. Уровень глюкозы крови более 5.2 ммоль/л. C=0,46.
4. Наличие эндокринных нарушений. C=0,46.
5. Наличие рубца на матке. C=0,41
6. ХГЧ менее 1 МЕ/л. C=0,39.
7. Наличие ОРВИ в 1 триместре. C=0,39.
8. Наличие патологии со стороны органа зрения. C=0,30.

9. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний. С=0,36.

10. КТР плода в 1 триместре более 72–84 мм. С=0.29.

11.Наличие маловодия в 3 триместре. С=0,23.

12.ИМТ пациентки более 25. С =0,44.

13. Наличие плацентарных нарушений в третьем триместре. С=0,17.

14.Средний объем тромбоцитов до 70. С=0,05.

15. Снижение тромбоцитарных микровезикул менее 24 млн шт/л. С=0,06

Надежность обнаружения повторной ПЭ 97%. Ложные обнаружения 3,3%. Порог включения 7 баллов.

Как видно из вышеизложенного, что из изученных нами 73 параметров, отражающих различные аспекты течения беременности и клинико-анамнестических данных, пригодными для анализа факторов риска и построения прогностической шкалы оказались всего пятнадцать показателей. Обращает на себя внимание то, что девять из десяти параметров дублируют параметры, полученные нами при расчетах методом Вальда. Данный факт подтверждает достоверность и правильность полученных нами прогностически значимых факторов риска развития повторной ПЭ, но требует дальнейшего изучения и подтверждения на большей выборке пациенток.

ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Интерес многих исследований к преэклампсии обусловлен ростом неблагоприятных исходов последующих беременностей и развитием соматической патологии у женщин, перенесших данную патологию. Остаются не до конца решенный вопрос о прогнозировании и ранней диагностике повторной преэклампсии. Настоящее исследование было посвящено изучению течения гестационного процесса и перинатальных исходов у беременных с ранней и поздней преэклампсией в анамнезе, с целью выявления практически значимых и доступных факторов прогнозирования и ранней диагностики развития задержки внутриутробного роста плода и повторной преэклампсии у данной категории пациенток. С этой целью было проведено обследование беременных с преэклампсией а анамнезе, согласно приказу 1130н [28].

Среди многообразия клинической картины проявления ПЭ обращает внимание гематологическая составляющая, в частности тромбоцитопения. В нашем исследовании целью теоретической значимости и научной новизны были исследованы ТМВ у беременных с развитием и отсутствием повторной ПЭ. При активации тромбоцитов происходит образование микроскопических внеклеточных структур – ТМВ [68]. Данные микровезикулы относят к эктосомам ввиду того, что они формируются путем почкования плазматической мембраны и образования псевдоподии в ходе существования клетки и имеют относительно малые размеры 100–1000 нм [65]. В.Ю. Терехиной [46] изучалась роль различного рода МВ у женщин с тяжелой преэклампсией в анамнезе и у здоровых пациенток методом проточной цитометрии на прегравидарном этапе и в сроке 12–13 недель гестации при последующей беременности с целью возможного прогнозирования ПЭ. Данный критерий включения был обусловлен сроком окончания первой волны инвазии трофобласта. На прегравидарном этапе у пациенток с эпизодом тяжелой ПЭ в анамнезе уровень тромбоцитарных микровезикул был в 2 раза выше, чем у здоровых пациенток, что имело статистическую значимость. В сроке 12–13 недель было выявлено незначительное изменение числа ТМВ, но при имеющейся небольшой выборке закономерность изменений требовало дополнительного изучения [46].

В нашей работе мы изучили количество ТМВ в группах с учетом наличия и отсутствия повторной ПЭ. Было выявлено, что в группе с развитием повторной ПЭ значимо снижается количество ТМВ с расчетом при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни ($Z=5,7$, $p<0,0001$), так и при помощи Критерия Фишера ($F=24,8$, $p<<0,0001$).

Так как впервые МВ были открыты в результате обнаружения тромбина в плазме свободной от тромбоцитов, данные частицы вызвали большой интерес в изучении их участия в процессе свертывания крови.

Важную роль для коагуляционной активности играет мембрана ТМВ, а именно наличие фосфолипидов на внешнем ее монослое, который имеет отрицательный заряд и инициирует активацию ряда факторов свертывания [189, 70]. Фосфолипидная мембрана активированных тромбоцитов также имеет отрицательный заряд, однако изучено, что их поверхность в 50–100 раз менее активна по сравнению с поверхностью ТМВ, в связи, с чем подтверждается ведущая роль ТМВ в свертывании крови. Известно, что доля ТМВ достигает около 80% от общей доли циркулирующих МВ в крови человека [60]. Вместе с тем, кроме фосфолипидов на поверхности мембраны ТМВ присутствует интегральный гликопротеин, который относится к тканевым факторам и является рецептором фактора свертывания VIIa. Участвуя во внешнем пути каскадных реакций свертывания крови, данный гликопротеин способствует образованию тромбина – центрального фермента системы свертывания [5, 49]. Именно поэтому в нашей работе мы решили оценить взаимосвязь количественного соотношения ТМВ и объема кровопотери при родоразрешении. Однако, оценка с помощью непараметрических (ранговых) коэффициентов корреляции Спирмена и Кендала, а также с помощью коэффициента линейной корреляции Пирсона дала крайне слабое и незначимое корреляционное отношение.

При анализе общих характеристик пациенток выявлено, что средний возраст пациенток во всех трех группах практически совпадал и значимо не различался ($p>0,79 \div >0,95$). Межгрупповые различия среднего роста беременных также оказались незначимыми – $p>0,29 \div >0,91$. Однако, в отношении веса беременных выявлена существенная зависимость от их принадлежности к одной из трех групп ($F=7,2$, $p<0,002$). Было выявлено, что ИМТ в группе с поздней ПЭ был значимо выше, чем у беременных с ранней ПЭ в анамнезе ($F=5,8$, $p<0,005$). В отношении набора веса за беременность в сравнении групп с ранней и поздней ПЭ в анамнезе также был выявлен значимо больший набор веса в группе с поздней ПЭ ($p<0,03$).

В нашем исследовании большая часть повторной ПЭ была зафиксирована именно в группе с поздней ПЭ в анамнезе, что опровергает данные литературных источников о повышенном риске развития повторной ПЭ у беременных именно с *ранней* ПЭ в гестационном анамнезе, но подтверждает известный факт взаимосвязи наличия повышенного ИМТ и развития ПЭ. Согласно медицинской документации, все пациентки в нашем исследовании с ПЭ в анамнезе принимали препараты аспирина с целью профилактики повторной ПЭ. Данный факт наталкивает на мысль, что прием низких доз аспирина является эффективным методом профилактики и снижает риск развития повторной ПЭ у пациенток с *ранней* ПЭ в анамнезе [44], а для группы с поздним проявлением ПЭ наиболее значимым является проявления соматической патологии матери, таких как заболевания сердечно-сосудистой системы, заболеваний ЖКТ, наличие эндокринной патологии и ожирения [22]. Результаты нашего исследования подтверждают данные многочисленных исследований о значимости хронической артериальной гипертензии при развитии повторной ПЭ. При этом в группе с поздней ПЭ в анамнезе ХАГ встречалась значимо чаще ($p<0,02$), чем в группе с ранним проявлением ПЭ – 48 и 19% соответственно. В отношении развития эндокринной патологии также были получены рельефные различия – в группе беременных с поздним проявлением ПЭ сахарный диабет возник в 32%, что в десятки раз меньше, чем у беременных с ранней ПЭ в анамнезе 3% ($p<0,004$).

Примерно аналогичное проявление мы наблюдали по отношению заболеваний желудочно-кишечного тракта – в группе с поздним проявлением ПЭ в анамнезе значимо чаще (р<0,0002) встречалась патология пищеварительного тракта, причем в структуре ее превалировал хронический гастрит.

В нашем исследовании в группе беременных с преэклампсией в гестационном анамнезе с развитием повторной преэклампсии выявлено значимое снижение уровня PAPP-A в сроке 11–14 нед. беременности. По отношению к ХГЧ – были получены более высокие, в сравнении с контрольными значениями, уровни показателей биохимического скрининга первого триместра при позднем развитии преэклампсии. Что, скорее всего, обусловлено не сроками, а тем, что в этом случае существенно превалируют умеренные степени повторной ПЭ, в то время как при раннем проявлении, напротив, превалируют тяжелые степени повторной ПЭ.

Была замечена связь между наличием ПЭ в анамнезе и рождением маловесного ребенка, независимо от того, возникла повторная ПЭ в последующую беременность или нет. Данную картину подтверждают антропометрические показатели полученные в нашей работе – в сравнении с контрольной группой и группой с поздним проявлением ПЭ группа беременных с ранним проявлением ПЭ имела значимо меньшую окружность живота (р<0,003) и высоту стояния дна матки(р<0,03). Несмотря на то, что в группе с ранним проявлением частота повторной ПЭ была минимальной, средний вес плода в этой группе был значимо ниже, в сравнении с контрольной группой (р<0,003), данный факт наталкивает на мысль, что женщины с ПЭ в анамнезе имеют склонность к рождению маловесных детей.

Кроме того, в группе беременных с наличием повторной ПЭ значимо чаще формируется ЗВУР, причем тесная корреляционная связь выявлена в зависимости от степени тяжести повторной ПЭ. Безусловно, ЗВУР имеет патогенетически родственное начало с НМППК. При учете факта развития НМППК у беременных с ПЭ в анамнезе были выявлены значимые различия в росте и весе плода: при отсутствии ЗВУР средний вес плода составил 3382±530 г, а при наличии 2860 ±530 г (р<0,002), средний рост соответственно 51,7±2,4 см против 50,1±3,5 см (р<0,04). Патогенетически это объясняется развитием дисфункции эндотелия, что приводит к вазоконстрикции, повышению сосудистого сопротивления, агрессивных процессов иммунной адгезии, повышенной агрегацией тромбоцитов и активацией свертывающей системы крови, что приводит к образованию внутрисосудистых тромбов и нарушению микроциркуляции в жизненно важных органах, в том числе сосудах плаценты. Поэтому в нашей работе мы исследовали показатели коагулограммы – протромбинового индекса, уровня содержания фибриногена, международного нормализованного отношения и активированного частичного тромбопластинового времени, а также количество тромбоцитов (PLT), их среднего объема (MPV), ширины распределения (PDW), соотношения крупных клеток (P-LCR), тромбокрита (PCT) в анализах крови, взятых рутинно в 16–20 недель беременности в качестве предикторов повторной преэклампсии, задержки внутриутробного развития плода и НМППК в группе беременных с преэклампсией в анамнезе. Эти тромбоцитарные параметры считаются маркерами активации тромбоцитов. Согласно литературным данным считается, что параметры тромбоцитов связаны с острыми сердечно-сосудистыми заболеваниями и гипертензией, а также воспалительными заболеваниях кишечника ввиду прямой связи с активации каскада воспаления. По значимости параметров тромбоцитов к ПЭ в литературе описываются противоречивые данные. Тромбоцитарные индексы изучались по отношению к ПЭ легкой степени тяжести, однако анализ данных показателей для оценки исходов беременности не был достоверно значимым [7].

В работе российских ученых тромбоцитарное звено изучалось в качестве маркеров прогнозирования ПЭ. Было выявлено уменьшение количества тромбоцитов и активация тромбоцитарного звена гемостаза в виде увеличения показателя анизоцитоза тромбоцитов, среднего объема тромбоцита и числа мегалотромбоцитов. Авторы заявляют о прогностической значимости тромбоцитарного звена гемостаза во 2 триместре беременности для развития преэклампсии в 3 триместре гестации [9]. Некоторыми исследователями предложено использовать MPV в качестве надежного лабораторного признака тяжелой преэклампсии [177, 236].

Заслуживают внимание результаты исследования, включившего 64 пациентки с тяжелой преэклампсией, в том числе 26 погибших, в ходе которого получено достоверное увеличение показателя среднего объема тромбоцитов при тяжелой преэклампсии до 12,7±2,8 fl в сравнении с умеренной преэклампсией (10,8±1,8, p=0,01). Авторы предлагают использование определения MPV в качестве доступного и недорого лабораторного критерия тяжести преэклампсии [233]. Между тем, некоторые исследования, проведенные в поздние гестационные сроки, не всегда подтверждают различия показателей MPV при физиологической и осложненной преэклампсией беременности [131, 235].

В нашем исследовании тромбоцитарные индексы не показали значимого влияния на развитие повторной ПЭ, кроме показателя тромбокрита и ширины распределения тромбоцитов по объему. Ранговый дисперсионный анализ по Краскелу-Уоллесу показал, что уровень содержания тромбокрита (PCT) значимо (χ^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. По отношению показателя PDW и его взаимосвязи с ТМВ обнаружена нелинейная зависимость: наиболее высокий уровень ТМВ обнаружен при «средних» значениях PDW (15–16%). При «малых» (менее 15%) значениях PDW уровень численности микровезикул существенно и значимо (p<0,02) ниже, при «высоких» (более 16%) значениях PDW уровень численности микровезикул тоже ниже, чем при «среднем». Эта нелинейная зависимость может быть обусловлена тем, что структура циркулирующих в крови тромбоцитов неоднородна: в непрерывном процессе тромбопоэза каждые 7–8 дней формируются новые тромбоциты, при снижении продукции тромбоцитов гемостатический потенциал может быть частично компенсирован за счет повышения их объема и наоборот, при повышении количества тромбоцитов, ширина распределения тромбоцитов по объему снижается. полученные нами данные демонстрируют изменение морфологии тромбоцитов в группе риска повторной ПЭ уже в 16–20 недель гестации,что вероятно является компенсаторным механизмом тромбопоэза с целью тромбогенного равновесия в период завершения инвазии трофобласта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преэклампсия остается актуальной проблемой в акушерстве и гинекологии. Учитывая факт повышенных рисков развития соматической патологии у женщин, перенесших ПЭ в гестационном анамнезе, а также наличие ее негативного влияния на здоровье новорожденных детей -ранняя предикция повторной ПЭ безусловно важна. В нашем исследовании подробно изучен гестационный процесс, клинико-анамнестические данные, результаты лабораторных исследований, перинатальные исходы у беременных с ранней и поздней преэклампсией в анамнезе, а также выявлены факторы прогнозирования и ранней диагностики развития ЗВУР плода и повторной преэклампсии у данной категории пациенток.

При анализе анамнестических факторов замечено, что наиболее значимыми факторами риска развития повторной ПЭ являются наличие сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний органов ЖКТ, наличие эндокринных нарушений (преимущественно сахарного диабета) и повышенного ИМТ, а также наличие поздней преэклампсии в анамнезе.

При анализе течения беременности обращает на себя внимание наличие интервала между беременностями более 3 лет, перенесенное ОРВИ в 1 триместре. Среди лабораторных исследований для риска ранней предикции повторной ПЭ определены сниженные показатели PAPP-A и ХГЧ.

Было замечено, что в группе беременных с ранней и поздней преэклампсией в гестационном анамнезе при последующей беременности характерно рождение ребенка со значимо низким средним ростом и весом (в сравнении с контрольной группой), даже в случае отсутствия повторной ПЭ.

Среди гематологических параметров, рутинно использующихся в ежедневной акушерской практике, определены некоторые показатели коагулограммы и тромбоцитарного звена крови, взятые в 16–20 недель беременности, которые могут рассматриваться как ранние предикторы неблагоприятных осложнений гестации у беременных с ПЭ в анамнезе. В отношении прогнозирования развития плацентарной недостаточности у беременных с ПЭ в анамнезе имеют место быть высокие значения уровня тромбокрита и ПТИ. Снижение уровня фибриногена предшествует формированию ЗВУР у беременных с ПЭ в анамнезе. У беременных с развитием повторной ПЭ тяжелой степени определяется снижение уровня АЧТВ.

При изучении показателей коагулограммы и тромбоцитарных индексов при развитии повторной ПЭ особый интерес представляло собой количественное изучение тромбоцитарных микровезикул, ввиду прямого участия данных частиц в таких фундаментальных процессах как ангиогенез и свертывание крови. В нашем исследовании было выявлено, что число ТМВ значимо снижается при развитии повторной ПЭ, кроме того, в данной группе риска меняется и морфология тромбоцита уже в 16–20 недель гестации, однако данный факт не оказывает прямого влияния на увеличение кровопотери при родоразрешении. Детальное дальнейшее изучение ТМВ необходимо ввиду открытия новых возможностей для раннего прогнозирования развития ПЭ, и как следствие улучшения перинатальных исходов в группе беременных с ПЭ в анамнезе.

Согласно данным медицинской документации все пациентки с ПЭ в анамнезе, участвовавшие в исследовании, принимали низкие дозы аспирина с 12 недель беременности с целью профилактики повторной ПЭ. Однако случаи с повторной ПЭ имели место быть, причем преимущественно в группе с ПЭ поздней манифестацией. Этот факт наталкивает на вывод, что прием низких доз аспирина является эффективным методом профилактики и снижает риск развития повторной ПЭ у пациенток с ранней преэклампсией в анамнезе, а среди пациенток с поздней ПЭ превалирующее значение оказывает соматическая патология матери. Поэтому в группе с поздней ПЭ в анамнезе особенно важна прегравидарная подготовка с целью нормализации ИМТ и лечения экстрагенитальной патологии матери до перехода в стойкую ремиссию.

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 PAPP-A, 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 тромбокрита и ПТИ при развитии НМППК и 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 меду беременностями имел место быть в 72% случаев развития повторной ПЭ, повышенный ИМТ (более 26 кг/м^2) и наличие ОРВИ в 1 триместре, снижение уровня тромбоцитарных микровезикул (менее 24 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 тромбокрита более 0,25% и ПТИ более 101% имеется высокий риск развития НМППК.

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

в) при снижении АЧТВ менее 26,7±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 СМАД с 22 нед. и еженедельный контроль протеинурии.

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ACOG–Американский колледж акушеров и гинекологов

eNOS –эндотелиальная синтаза оксида азота

F – критерий достоверности Фишера.

Fd – критерия достоверности различий средних значений по «градациям фактора»

FIGO – Международная федерация гинекологии и акушерства

IL – интерлейкины

miR, микроРНК – микрорибонуклеиновые кислоты

MPV – средний объем тромбоцитов

MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза

NICE – Национальный институт здоровья и клинического совершенство-вания

PDW – ширина распределения тромбоцитов

P-LCC – коэффициент больших тромбоцитов

P-LCR – соотношение крупных клеток тромбоцитов

PLGF – плацентарный фактор роста (Placental Growth Factor)

PLT – количество тромбоцитов

Q1 и Q3 – квартили

ROC-кривая – кривая логистической регрессии

SAND – «Синдромальный анализ данных» (Syndromal Analysis of Data)

sFlt-1 – растворимая тирксинкиназа 1

TLR4 – ТОЛЛ-подобные рецепторы 4

V – коэффициент корреляции Крамера.

VEGF – факторов роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor)

η – показатель корреляционной связи

ρ – корреляции Спирмена

τ – коэффициента Кендала

χ^2 – критерий Пирсона

ADAM-12 – металлопротеинкиназа

АД – артериальное давление

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВДМ – высота стояния дна матки

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГДИ– границы доверительного интервала

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДА – дисперсионный анализ

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗВУР – задержка внутриутробного роста плода

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИМТ – индекс массы тела

КС – кесарево сечение

Ме – медианы

МНО – международное нормализованное отношение

МоМ – кратное медианы

HELLP синдром – синдром, асоциированный с гемолизом, повышенным уровнем ферментов печени и низким уровнем тромбоцитов

НМППК – нарушения маточно-плодово-плацентарного кровотока

ОЖ – окружность живота

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

ПИ – пульсационный индекс

ПК – прогностический коэффициент

ПМП – предполагаемая масса плода

ПТИ – протромбиновый индекс

ПЭ – преэклампсия

PAPP-A – ассоциированный с беременностью плацентарный белок А

РНК – рибонуклеиновая кислота

PCT – тромбокрит

С – коэффициент взаимной сопряженности К. Пирсона

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СМА – спинальная анестезия

СО – стандартная ошибка для среднего балла

срАД – среднее артериальное давление

ТМВ – тромбоцитарные микровезикулы

ХАГ – хроническая артериальная гипертензия

ХГЧ – хорионический гонадотропин человека

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ структуры материнской смертности / А. Г. Коноплянников, Л. М. Михалёва, А. С. Оленев [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 133–138.

2. Аскеров, А. А. Факторы риска акушерского кровотечения после родов / А.А. Аскеров, С. К. Осмонова // Медицина Кыргызстана. – 2019. – № 2. – С. 10-13.

3. Белинина, А. А. Спектр генетических тромбофилий у беременных с различной степенью тяжести преэклампсии / А. А. Белинина, Е. В. Мозговая, О. В. Ремнёва // Бюллетень медицинской науки. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 29−33.

4. Вашукова, Е. С. МикроРНК, ассоциированные с преэклампсией / Е. С. Вашукова, А. С. Глотов, В. С. Баранов // Генетика. – 2020. – Т. 56, № 1. – С. 5-20.

5. Внеклеточные везикулы плазмы крови: состав, происхождение, свойства / М. А. Пантелеев, А. А. Абаева, А. Н. Баландина [и др.] // Биологические мембраны. – 2017. – Т. 34, № 3. – С. 155–161.

6. Волков, В. Г. Особенности течения беременности у первородящих с ранней преэклампсией / В. Г. Волков, Л. М. Бадалова // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2019. – Т. 6, № 3. – С. 145-150.

7. Волчек, Ю. А. Тромбоцитарные индексы и их значение для оценки исходов беременности у пациенток с гестозом / Ю. А. Волчек, В. О. Стаховская // Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2017: сборник материалов LXXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных. – Минск, 2017. – С. 41-45.

8. Генетические предикторы преэклампсии / С. Г. Цахилова, Л. В. Акуленко, В. М. Кузнецов [и др.] // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23, № 1. – С. 110-114.

9. Григорьева, Н. А. Особенности тромбоцитарного звена гемостаза на доклинической стадии преэклампсии / Н. А. Григорьева, Т. Н. Глухова // Интернаука. – 2020. – № 25-1 (154). – С. 26-27

10. Дубровина, С. О. Раннее прогнозирование преэклампсии (обзор литературы) / С. О. Дубровина, Ю. С. Муцалханова, В. В. Васильева // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 67-73.

11. Зенько, Л. И. Гипотетическая модель патогенеза преэклампсии: современные представления / Л. И. Зенько, В. Н. Сидоренко // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2022. – Т. 12, № 2. – С. 210-216.

12. Иммунологические и патоморфологические аспекты ранней и поздней преэклампсии / А. С. Панащатенко, И. А. Панова, А. И. Малышкина [и др.] // Медицинская иммунология. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 845-852.

13. Инновационный подход к прогнозированию и терапии преэклампсии – мировой опыт / Е. В. Тимохина, А. Н. Стрижаков, Н. В. Зафириди [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 5. – С. 5–9.

14. Капустин, Р. В. Возможности прогнозирования и профилактики преэклампсии у беременных с сахарным диабетом / Р. В. Капустин // Журнал акушерства и женских болезней. - 2018. – Т. 67, № 3. – С. 20–29.

15. Капустин, Р. В. Предикторы преэклампсии у беременных с сахарным диабетом / Р. В. Капустин, Е. М. Цыбук // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 12. – С. 54−56.

16. Клинико-патогенетические особенности ранней и поздней преэклампсии / З. С. Ходжаева, Е. А. Коган, Н. И. Клименченко [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 1. – С. 12-17.

17. Копысова, Е. Д. Состояние репродуктивного здоровья и течение беременности у женщин с преэклампсией / Е. Д. Копысова, Ф. К. Тетелютина // Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и неонатальной хирургии: сборник научных трудов, посвященный 85-летию Кировского областного клинического перинатального центра (родильного дома №2). – Киров, 2022. – С. 55-60.

18. Макацария, А. Д. Профилактика повторных преэклампсий у женщин с тромбофилией и преэклампсией в анамнезе / А. Д. Макацария, Е. В. Журавлева, М. Д. Андреева // Акушерство, Гинекология и Репродукция. –2014. – Т. 8, № 4. – С. 74-75.

19. Макацария, А. Д. Тяжелые формы преэклампсии как проявление тромботической микроангиопатии / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиньшина // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 4. – С. 21-26.

20. Материнская смертность в Центральном федеральном округе Российской Федерации / О. С. Филиппов, Е. В. Гусева, А. И. Малышкина [и др.] // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26, № 6-2. – С. 27-32.

21. Маянская, С. Д. Вариабельность артериального давления у беременных с факторами риска преэклампсии / С. Д. Маянская, А. В. Ганеева, Р. И. Габидуллина // Казанский медицинский журнал. – 2019. – Т. 100, № 3. – С. 426-433.

22. Метаболические особенности пациенток с поздней манифестацией преэклампсии / Н. Ю. Каткова, К. Б. Покусаева, И. М. Безрукова [и др.] // Медицинский оппонент. – 2020. – Т. 3, № 11. – С. 32-35.

23. МикроРНК как важные диагностические предвестники развития акушерской патологии / Н. В. Низяева, Н. Е. Кан, В. Л. Тютюнник [и др.] // Вестник РАМН. – 2015. – Т. 70, № 4. – С. 484-492.

24. Микрочастицы тромбоцитов: образование и свойства / А. А. Кубатиев, Т. Г. Боровая, В. Г. Жуковицкая [и др.] // Патогенез. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 4–13.

25. Михалёва, Л. М. Клинико-анатомические аспекты преэклампсии: современные особенности течения / Л. М. Михалёва, Н. А. Грачева, А. Е. Бирюков // Архив патологии. – 2018. – Т. 80, № 2. – С. 11-17.

26. Новый подход к дифференциальному прогнозу раннего и позднего преэклампсии / А. Н. Стрижаков, Е. В. Тимохина, С. М. Ибрагимова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – Т. 12, № 2. – С. 55-61.

27. Нургазина, А. С. Факторы риска развития преэклампсии у женщин города семей, Восточно-казахстанской области / А. С. Нургазина, Н. С. Слямханова, Г. М. Шалгумбаева // Наука и здравоохранение. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 109-117.

28. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»: приказ Минздрава России № 1130н от 20.10.2020 / Минздрав России. – Зарегистрирован в Минюсте России 12 ноября 2020 г. N 60869

29. Особенности течения беременности у женщин при преэклампсии и плацентарной недостаточности / Ф. К. Тетелютина, Е. П. Сахабутдинова, М. В. Серова, Т. В. Сушенцова // Труды Ижевской Государственной Медицинской Академии: сборник научных статей. – Ижевск, 2021. – С. 105-109.

30. Перфилова, В. Н. Последствия гестоза (преэклампсии) / В. Н. Перфилова, Л. И. Михайлова, И. Н. Тюренков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. - № 2. – С. 13-18.

31. Полиморфные локусы гена ESR1 ассоциированы с риском развития преэклампсии с задержкой роста плода / О. В. Головченко, М. Ю. Абрамова, И. В. Пономаренко, М. И. Чурносов // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2020. – Т. 14, № 6. – С. 583–591.

32. Преэклампсия в анамнезе: значение показателей биохимического скрининга первого триместра PAPP-A и ХГЧ в прогнозировании рецидива / С. А. Галеева, И. Б. Фаткуллина, Е. М. Гареев [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2022. – Т. 9, № 3. – С. 181-188.

33. Преэклампсия сегодня: патогенез и возможности прогнозирования и лечения / А. Н. Стрижаков, Е. В. Тимохина, Е. Г. Пицхелаури [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 24-31.

34. Преэклампсия. Возможности прогнозирования / А. Е. Николаева, И. А. Кайка, Е. Ю. Юабова [и др.] // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2017. – № 1. – С. 8-12.

35. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде: Клинические рекомендации / З. С. Ходжаева, Р. Г. Шмаков, Г. М. Савельева [и др.] – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. – 79 с.

36. Прогнозирование и профилактика преэклампсии в условиях городского центра планирования семьи и репродукции / Р. И. Шалина, Н. К. Касум-Заде, А. Г. Коноплянников [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 7. – С. 61-70.

37. Прогнозирование материнских и перинатальных осложнений при ранней преэклампсии тяжелой степени: разработка прогностической модели / Г. Т. Нургалиева, Г. А. Акильжанова, Г. А. Кумарова [и др.] // Наука и здравоохранение. – 2020. – Т. 22, № 6. – С. 35-42.

38. Профилактика преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией / Л. В. Боровкова, С. О. Колобова, Д. К. Черневский [и др.] // Медицинский альманах. – 2018. – № 6 (57). – С. 60-64.

39. Решетников, Е. А. Полиморфизм rs34845949 гена SASH1 ассоциирован с риском развития преэклампсии / Е. А. Решетников // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2021. – Т. 7, № 1. – С. 44−55.

40. Роль взаимодействия экстраклеточных микровезикул трофобласта с клетками иммунной системы и эндотелия в патогенезе преэклампсии / Г. О. Керкешко, А. В. Кореневский, Д. И. Соколов, С. А. Сельков // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 485–514.

41. Роль прегравидарной массы тела и ее гестационного увеличения в развитии различных вариантов преэклампсии / К. Б. Покусаева, А. С. Кривенко, Н. Ю. Каткова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2020. – № 4. – С. 11-15.

42. Роль преэклампсии в исходах беременности: взгляд неонатолога / Л. А. Тимофеева, А. Л. Караваева, В. В. Зубков [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 4. – С. 73–78.

43. Сидорова, И. С. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 1. – С. 72-78.

44. Симановска, В. С. Прегравидарная подготовка пациенток группы риска по преэклампсии: клинический случай / В. С. Симановска, Н. Ю. Каткова // Сборник тезисов 52-й Межрегиональной ежегодной научно-практической конференции студентов и молодых ученых по итогам производственной практики. – Н. Новгород, 2020. – С. 80-82.

45. Способ прогнозирования риска развития преэклампсии у женщин без отягощенного семейного анамнеза с учетом генетических факторов: пат. № 2738675 C1 Рос. Федерация, МПК G01N 33/50, C12Q 1/6827 / Чурносов М. И., Головченко О. В., Абрамова М. Ю., Пономаренко И. В.; заявитель федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»). – № 2020125071; заявл. 28.07.2020; опубл. 15.12.2020.

46. Терехина, В. Ю. Роль экстраклеточных микровезикул эндотелиального происхождения в развитии преэклампсии / В. Ю. Терехина // Scintist (Russia). – 2020. – № 4 (14). – С. 5-8.

47. Тетелютина, Ф. К. Показатели обмена биополимеров соединительной ткани в околоплодных водах у беременных с плацентарной недостаточностью при преэклампсии / Ф. К. Тетелютина, Е. П. Сахабутдинова, Н. Н. Лагутко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19, № 2. – С. 27-33.

48. Тромбоцитарные микровезикулы и их роль в обеспечении гемостатического потенциала (обзор литературы) / А. П. Момот, Н. О. Царигородцева, Д. В. Фёдоров [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2020. – Т. 40, № 2. – С. 4–14.

49. Фролова, Н. И. Молекулярные маркеры и эпигенетические факторы риска преэклампсии в эпоху предиктивной медицины / Н. И. Фролова, Т. Е. Бе-

локриницкая, К. А. Колмакова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 95–103.

50. Ходжаева, З. С. Инициатива по преэклампсии Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO): практическое руководство по скринингу в I триместре и профилактике заболевания (адаптированная версия на русском языке) / З. С. Ходжаева, Е. Л. Яроцкая, И. И. Баранов // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 4. – С. 32-60.

51. Чабанова, Н. Б. Гестационная прибавка массы тела в зависимости от исходных антропометрических показателей / Н. Б. Чабанова, Т. Н. Василькова, Т. П. Шевлюкова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – Т. 11, № 2. – С. 40-44.

52. A praeeclampsia két arca / P. Tamás, J. Betlehem, J. Szekeres-Barthó [et al.] // Orv. Hetilap. – 2022. – Vol. 163, № 17. – P. 663-669.

53. A review of key cytokines based on gene polymorphism in the pathogenesis of pre-eclampsia / C. Guan, F. Zhao, Z. Yang [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2022. – Vol. 87, № 1. – P. e13503.

54. Absolute and relative quantification of placenta-specific microRNAs in maternal circulation with placental insufficiency—related complications / I. Hromadnikova, K. Kotlabova, J. Doucha [et al.] // J. Mol. Diagn. – 2012. – Vol. 14, № 2. – P. 160–167.

55. AP39, a modulator of mitochondrial bioenergetics, reduces antiangiogenic response and oxidative stress in hypoxia-exposed trophoblasts: Relevance for preeclampsia pathogenesis / A. E. Covarrubias, E. Lecarpentier, A. Lo [et al.] // Am. J. Pathol. – 2019. – Vol. 189, № 1. – P. 104-114.

56. Association between TLR4 gene polymorphisms and risk of preeclampsia: systematic review and meta-analysis / M. Sun, H. Jiang, T. Meng [et al.] // Med. Sci. Monitor. – 2021. – Vol. 27. – P. e930438.

57. Association of biochemical markers with the severity of pre-eclampsia / A. M. Maged, G. Aid, N. Bassiouny [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2017. – Vol. 136, № 2. – P. 138-144.

58. Association studies suggest a key role for endothelin-1 in the pathogenesis of preeclampsia and the accompanying renin-angiotensin-aldosterone system suppression / K. Verdonk, L. Saleh, S. Lankhorst [et al.] // Hypertension. - 2015. – Vol. 65, № 6. – P. 1316-1323.

59. Associations of personal and family preeclampsia history with the risk of early-, intermediate- and late-onset preeclampsia / H. A. Boyd, H. Tahir, J. Wohlfahrt, M. Melbye // Am. J. Epidemiol. – 2013. – Vol. 178, № 11. – P. 1611−1619.

60. Azevedo, L. Microparticles and exosomes: are they part of important pathways in sepsis pathophysiology? / L. Azevedo // Severe sepsis and septic shock - Understanding a serious kille. – Rijeka: InTech, 2012. – P. 155–166.

61. Beat-to-beat blood pressure variability in the first trimester is associated with the development of preeclampsia in a prospective cohort relation with aortic stiffness / V. R. Nuckols, S. W. Holwerda, R. E. Luehrs [et al.] // Hypertension. – 2020. – Vol. 76. – P. 1-8.

62. Bellos, I. Association between serum copeptin levels and preeclampsia risk: A meta-analysis / I. Bellos, V. Pergialiotis, A. Papapanagiotou // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2020. – Vol. 250. – P. 66-73.

63. Bellos, I. Helicobacter pylori infection increases the risk of developing preeclampsia: A meta-analysis of observational studies / I. Bellos, G. Daskalakis, V. Pergialiotis // Int. J. Clin. Pract. – 2018. – Vol. 72, № 2. – DOI: 10.1111/ijcp.13064.

64. Biochemical markers in the pathogenesis of preeclampsia: novel link between placental growth factor and interleukin-6 / R. Negi, V. Haritha, N. Aziz, A. H. Siddiqui // Mol. Cell. Biochem. – 2022. – Vol. 477, № 6. – P. 1765-1774.

65. Biogenesis of extracellular vesicles (EV): exosomes, microvesicles, retrovirus-like vesicles, and apoptotic bodies / J. C. Akers, D. Gonda, R. Kim [et al.] // J. Neurooncol. – 2013. – Vol. 113. – P. 1–11.

66. Bioinformatics-based screening of key genes between maternal preeclampsia and offspring schizophrenia / J. Zhang, Y. Yin, Y. Gao, M. Zhang // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2022. - № 615. – P. 1–8.

67. Bramham, K. Diabetic nephropathy and pregnancy / K. Bramham // Semin. Nephrol. – 2017. – Vol. 37, № 4. – P. 362−369.

68. Burton, G. J. The placenta: a multifaceted, transient organ / G. J. Burton, A. L. Fowden // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. – 2015. – Vol. 370, № 1663. – P. 20140066.

69. Carbillon, L. First trimester uterine artery Doppler for the prediction of preeclampsia and foetal growth restriction / L. Carbillon // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. – 2012. – Vol. 25, № 7. – P. 877-883.

70. Chatterjee P.TLR3-induced placental miR-210 down-regulates the STAT6/interleukin-4 pathway / S. E. Kopriva, V. L. Chiasson, B. M. Mitchell [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 7. – P. e67760.

71. Chemerin promotes the pathogenesis of preeclampsia by activating CMKLR1/p-Akt/CEBPα axis and inducing M1 macrophage polarization / Z.-S. Ji, H. Jiang, Y. Xie [et al.] // Cell Biol. Toxicol. – 2022. – Vol. 38, № 4. – P. 611-628.

72. Chen, D. B. Human placental microRNAs and preeclampsia / D. B. Chen, W. Wang // Biol. Reprod. – 2013. – Vol. 88, № 5. – P. 130.

73. Chronic hypertension and adverse pregnancy outcome: a cohort study / A. M. Panaitescu, A. Syngelaki, N. Prodan [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2017. – Vol. 50, № 2. – P. 228−235.

74. Chronic hypertension: first-trimester blood pressure control and likelihood of severe hypertension, preeclampsia, and small for gestational age / D. Nzelu, D. Dumitrascu-Biris, K. H. Nicolaides, N. A. Kametas // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2018. – Vol. 218, № 3. – P. 337.e1−337.e7.

75. Circulating microparticles in severe preeclampsia / F. K. Marques, F. M. Campos, O. A. Filho [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2012. – Vol. 24, № 414. – P. 253–258.

76. Circulating microRNAs as biomarkers for diagnosis and prediction of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis / Y. Yin, M. Liu, H. Yu [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2020. – Vol. 253. – P. 121-132.

77. Clemmens, H. Extracellular vesicles: Translational challenges and opportunities / H. Clemmens, D. W. Lambert // Biochem. Soc. Trans. – 2018. – Vol. 46, № 5. – P. 1073–1082.

78. Committee opinion No. 638: first-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia / American College of Obstetricians and Gynecologists // Obstet. Gynecol. – 2015. – Vol. 126. – P. 25-27.

79. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers / R. Akolekar, A. Syngelaki, L. Poon [et al.] // Fetal Diagn. Ther. – 2013. – Vol. 33. – P. 8-15.

80. Competing risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11—13 weeks of gestation / N. O'Gorman, D. Wright, A. Syngelaki [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 214, № 1. – P. 1-12.

81. Contribution of placental 11β-HSD2 to the pathogenesis of preeclampsia / G. Wang, Y. Huang, T. Hu [et al.] // FASEB J. – 2020. – Vol. 34, № 11. – P. 15379-15399.

82. Day-to-day blood pressure variability is associated with lower cognitive performance among the Japanese community-dwelling oldest-old population: the SONIC study / K. Godai, M. Kabayama, Y. Gondo [et al.] // Hypert. Res. – 2020. – Vol. 43. – P. 404-411.

83. De Souza, E. A. The relationship among vitamin D, TLR4 pathway and preeclampsia / E. A. de Souza, L. P. Pisani // Mol. Biol. Rep. – 2020. – Vol. 47, № 8. – P. 6259-6267.

84. Deregulated microRNA species in the plasma and placenta of patients with preeclampsia / S. Yang, H. Li, Q. Ge [et al.] // Mol. Med. Rep. – 2015. – Vol. 12, № 1. – P. 527–534.

85. Detection of microparticles of leukocytic origin in the peripheral blood in normal pregnancy and preeclampsia / V. A. Mikhailova, O. M. Ovchinnikova, M. S. Zainulina [et al.] // Bull. Exp. Biol. Med. – 2014. – Vol. 157, № 6. – P. 751–756.

86. Differential expression of microRNAs in deciduas-derived mesenchymal stem cells from patients with preeclampsia / G. Zhao, X. Zhou, S. Chen [et al.] // J. Biomed. Sci. – 2014. – Vol. 21, № 1. – P. 81.

87. Dissimilar microRNA-21 functions and targets in trophoblastic cell lines of different origin / W. Chaiwangyen, S. Ospina-Prieto, S. M. Photini [et al.] // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2015. – Vol. 68. – P. 187–196.

88. Down regulation of receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1 in preeclampsia placenta inhibits human trophoblast cell proliferation, migration, and invasion by PI3K/AKT/mTOR pathway accommodation / J. Chen, C. Yue, J. Xu [et al.] // Placenta. – 2019. – Vol. 82. – P. 17-24.

89. Downregulation of miR29a/b/c in placenta accreta inhibits apoptosis of implantation site intermediate trophoblast cells by targeting MCL1 / Y. Gu, Y. Bian, X. Xu [et al.] // Placenta. – 2016. – Vol. 48. – P. 13–19.

90. Downs, K. M. Is extra-embryonic endoderm a source of placental blood cells? / K. M. Downs // Exp. Hematol. – 2020. – Vol. 89. – P. 37-42.

91. Dysregulated circulating miRNAs in preeclampsia / C. Munaut, L. Tebache, S. Blacher [et al.] // Biomed. Rep. – 2016. – Vol. 5, № 6. – P. 686–692.

92. Dysregulated placental microRNAs in early and late onset preeclampsia / A. Lykoudi, A. Kolialexi, G. I. Lambrou [et al.] // Placenta. – 2018. – Vol. 61. – P. 24–32.

93. Early coronary atherosclerosis in women with previous preeclampsia / M. G. Hauge, D. Peter, K. F. Kofoed [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2022. - Vol. 79, № 23. – P. 2310-2321.

94. Early human trophoblast development: from morphology to function / M. Gauster, G. Moser, S. Wernitznig [et al.] // Cell. Mol. Life Sci. – 2022. – Vol. 79, № 6. – P. 345.

95. Early onset preeclampsia in subsequent pregnancies correlates with early onset preeclampsia in first pregnancy / X. L. Li, T. T. Chen, X. Dong [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2014. – Vol. 177. – P. 94-99.

96. Efficiency of first-trimester uterine artery Doppler, a-disintegrin and metalloprotease 12, pregnancy-associated plasma protein a, and maternal characteristics in the prediction of preeclampsia / K. R. Goetzinger, Y. Zhong, A. G. Cahill [et al.] // J. Ultrasound Med. – 2013. – Vol. 32. – P. 1593-600.

97. Elevated levels of hypoxia-inducible microRNA-210 in pre-eclampsia: new insights into molecular mechanisms for the disease / Y. Zhang, M. Fei, G. Xue [et al.] // J. Cell. Mol. Med. – 2012. – Vol. 16, № 2. – P. 249–259.

98. Elevated plasma TFPI activity causes attenuated TF-dependent thrombin generation in early onset preeclampsia / K. Egan, H. O'Connor, B. Kevane [et al.] // Thromb. Haemostas. – 2017. – Vol. 117, № 8. – P. 1549-1557.

99. Elucidating the Pathogenesis of pre-eclampsia using in vitro models of spiral uterine artery remodeling / R. McNally, A. Alqudah, D. Obradovic, L. McClements // Curr. Hypertens. Rep. – 2017. – Vol. 19, № 11. – P. 93.

100. Embryonic miRNA profiles of normal and ectopic pregnancies / F. Dominguez, J. M. Moreno-Moya, T. Lozoya [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 7. – P. e102185.

101. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of pre-eclampsia in Ghanaian women / K. Adu-Bonsaffoh, D. A. Antwi, B. Gyan, S. A. Obed // BMC Physiol. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 5.

102. Expression profile of microRNAs and mRNAs in human placentas from pregnancies complicated by preeclampsia and preterm labor / K. Mayor-Lynn, T. Toloubeydokhti, A. C. Cruz, N. Chegini // Reprod. Sci. – 2011. – Vol. 18, № 1. – P. 46–56.

103. Extracellular vesicle heterogeneity: subpopulations, isolation techniques, and diverse functions in cancer progression / E. Willms, C. Cabañas, I. Mäger [et al.] // Front. Immunol. – 2018. – Vol. 9. – P. 738.

104. Family history of pre-eclampsia and cardiovascular disease as risk factors for pre-eclampsia: the GenPE case-control study / N. C. Serrano, D. C. Quintero-Lesmes, F. Dudbridge [et al.] // Hypertens. Pregn. – 2020. – Vol. 39, № 1. – P. 56−63.

105. First trimester screening for preeclampsia – a systematic review / B. Mosimann, S. Amylidi-Mohr, D. Surbek [et al.] // Hypertens. Pregn. – 2019. – Vol. 39, № 1. – P. 1-11.

106. First-trimester mean arterial blood pressure and the risk of preeclampsia: The Great Obstetrical Syndromes (GOS) study / C. Gassea, A. Boutinb, M. Cotéc [et al.] // Pregn. Hypertens. – 2018. – Vol. 12. – P. 178-182.

107. Gathiram, P. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology / P. Gathiram, J. Moodley // Cardiovasc. J. Afr. – 2016. – Vol. 27, № 2. – P. 71-78.

108. Genetic approaches in preeclampsia / H. E. J. Yong, P. Murthi, S. P. Brennecke, E. K. Moses // Methods Mol. Biol. – 2018. – Vol. 1710. – P. 53−72.

109. Giannakou, K. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies / K. Giannakou, E. Evangelou, S. I. Papatheodorou // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2018. – Vol. 51, № 6. – P. 720−730.

110. Global strategy for health of women, children and adolescents, 2016-2030 / WHO. – New York: United Nations, 2015. – URL: https://www.who.int/life-course/partners/global-strategy/globalstrategyreport2016-2030-lowres.pdf?ua= (Дата обращения: 20.09.2020).

111. Han, F. MicroRNA-18a decreases choroidal endothelial cell proliferation and migration by inhibiting HIF1A expression / F. Han, Y. Wu, W. Jiang // Med. Sci. Monit. – 2015. – Vol. 5, № 21. – P. 1642–1647.

112. Harapan, H. The role of microRNAs in the proliferation, differentiation, invasion, and apoptosis of trophoblasts during the occurrence of preeclampsia – A systematic review / H. Harapan, M. Andalas // Tzu Chi Med. J. – 2015. – Vol. 27, № 2. – P. 54–64.

113. Harapan, H. The role of microRNAs on angiogenesis and vascular pressure in preeclampsia: The evidence from systematic review / H. Harapan, C. M. Yeni // Egypt J. Med. Hum. Genet. – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 313–325.

114. HDLtransferred microRNA-223 regulates ICAM-1 expression in endothelial cells / F. Tabet, K. C. Vickers, L. F. Cuesta Torres [et al.] // Nat. Commun. – 2014. – Vol. 5. – P. 3292.

115. He, X. J. Maternal prepregnancy overweight and obesity and the risk of preeclampsia: A meta-analysis of cohort studies / X. J. He, R. X. Dai, C. L. Hu // Obes. Res. Clin. Pract. – 2020. – Vol. 14, № 1. – P. 27−33.

116. HELLP Syndrome-Holistic Insight into Pathophysiology / A. Petca, B. C. Miron, I. Pacu [et al.] // Medicina (Kaunas, Lithuania). – 2022. – Vol. 58, № 2. – P. 326.

117. Henry, D. E. Preterm severe preeclampsia in singleton and twin pregnancies / D. E. Henry, T. F. McElrath, N. A. Smith // J. Perinatol. – 2013. – Vol. 33, № 2. – P. 94-97.

118. Hu, X.-Q. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia / X.-Q. Hu, L. Zhang // Curr. Hypertens. Rep. – 2022. – Vol. 24, № 6. – P. 157-172.

119. Human placenta expresses α 2 -adrenergic receptors and may be implicated in pathogenesis of preeclampsia and fetal growth restriction / H. K. B. Motawea, M. A. Chotani, M. Ali [et al.] // Am. J. Pathol. – 2018. – Vol. 188, № 12. – P. 2774-2785.

120. Hydroxysteroid (17-β) dehydrogenase 1 is dysregulated by miR-210 and miR-518c that are aberrantly expressed in preeclamptic placentas: a novel marker for predicting preeclampsia / O. Ishibashi, A. Ohkuchi, M. M. Ali [et al.] // Hypertension. – 2012. – Vol. 59, № 2. – P. 265–273.

121. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis and Management - Medscape - 23 July 2019 // (https://www.nice.org.uk/terms-andconditions#notice-of-rights)

122. Hypoxia-induced down regulation of SRC-3 suppresses trophoblastic invasion and migration through inhibition of the AKT/mTOR pathway: Implications for

the pathogenesis of preeclampsia / C. He, N. Shan, P. Xu [et al.] // Sci. Rep. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 10349.

123. Hypoxia-inducible miR210 contributes to preeclampsia via targeting thrombospondin type I domain containing 7A / R. Luo, Y. Wang, P. Xu [et al.] // Sci. Rep. – 2016. – Vol. 6. – P. 19588.

124. Hypoxic stress disrupts HGF/Met signaling in human trophoblasts: implications for the pathogenesis of preeclampsia / G. Li, Y. Wang, G. Cao [et al.] // J. Biomed. Sci. – 2022. – Vol. 29, № 1. – P. 8.

125. Identification of potential early biomarkers of preeclampsia / A. V. Timofeeva, V. A. Gusar, N. E. Kan [et al.] // Placenta. – 2018. – Vol. 61. – P. 61–71.

126. IL-17A polymorphism (rs2275913) and levels are associated with preeclampsia pathogenesis in Chinese patients / X. Lang, W. Liu, Y. Hou [et al.] // BMC Med. Genom. – 2021. – Vol. 14, № 1. – P. 5.

127. Immunomodulatory role of vitamin D in the pathogenesis of preeclampsia / T. A. Smith, D. R. Kirkpatrick, O. Kovilam, D. K. Agrawal // Exp. Rev. Clin. Immunol. – 2015. – Vol. 11, № 9. – P. 1055-1063.

128. Impaction of factors associated with oxidative stress on the pathogenesis of gestational hypertension and preeclampsia: A Chinese patients based study / D. Qiu, J. Wu, M. Li [et al.] // Medicine. – 2021. – Vol. 100, № 11. – P. e23666.

129. Increased circulating microparticles in women with preeclampsia / Y. Zhang, C. Zhao, Y. Wei [et al.] // Int. J. Lab. Hematol. – 2018. – Vol. 40, № 3. – P. 352–358.

130. Increased miR-223 expression promotes proliferation and migration of retinal endothelial cells and pathogenesis of diabetic retinopathy by targeting EIF4E3 and IGF-1R / Y. Zhao, D. Li, D. Chen [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2017. – Vol. 10, № 3. – P. 2950–2959.

131. Increased MPV is not a significant predictor for preeclampsia during pregnancy / S. Altınbas, C. Toğrul, A. Orhan [et al.] // J. Clin. Lab. Anal. – 2012. – Vol. 26, № 5. – P. 403-406.

132. Inhibition of miR-18a increases expression of estrogen receptor 1 and promotes apoptosis in human HTR8 trophoblasts / Y. Yang, S. Zhang, Y. Li [et al.] // Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. – 2017. – Vol. 33, № 8. – P. 1102– 1107.

133. Inter-pregnancy interval and risk of recurrent pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis / G. Cormick, A. P. Betrán, A. Ciapponi [et al.] // Reprod. Health. – 2016. – Vol. 13. – P. 83.

134. Interpregnancy weight change and hypertension during pregnancy: A systematic review and meta-analysis / J. A. Martínez-Hortelano, I. Cavero-Redondo, C. Álvarez-Bueno [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2020. – Vol. 135, № 1. – P. 68-79.

135. Investigation heme oxygenase-1 polymorphism with the pathogenesis of preeclampsia / X. Lv, X. Li, X. Dai [et al.] // Clin. Exp. Hypertens. – 2020. – Vol. 42, № 2. – P. 167-170.

136. Itami-Sordo, M. E. Vascular factors involved in pre-eclampsia / M. E. Itami-Sordo, R. Jiménez-Nieto, R. de Haro // Rev. Facult. Med. (México). – 2013. – Vol. 56, № 2. – P. 18-24.

137. Jenabi, E. The association between preeclampsia and the risk of metabolic syndrome after delivery: a meta-analysis / E. Jenabi, M. Afshari, S. Khazaei // J. Matern Fetal Neonatal Med. – 2021. – Vol. 34, № 19. – P. 3253-3258.

138. Late first trimester circulating microparticle proteins predict the risk of preeclampsia < 35 weeks and suggest phenotypic differences among affected cases / T. F. McElrath, D. E. Cantonwine, K. J. Gray [et al.] // Sci. Rep. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 17353.

139. Lisonkova, S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease / S. Lisonkova, K. S. Joseph // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 209, № 6. – P. 544.e1−544.e12.

140. Long-term mortality risk and life expectancy following recurrent hypertensive disease of pregnancy / L. H. Theilen, H. Meeks, A. Fraser [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2018. – Vol. 219, № 1. – P. 107.e1-107.e6.

141. Low maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A as a risk factor of preeclampsia / S. Luewan, M. Teja, S. Sirichotiyakul [et al.] // Singapore Med. J. – 2018. – Vol. 59, № 1. – P. 55-59.

142. Lu, H.-Q. The role of immunity in the pathogenesis and development of pre-eclampsia / H.-Q. Lu, R. Hu // Scand. J. Immunol. – 2019. – Vol. 90, № 5. – P. e12756.

143. Maternal extracellular vesicles and platelets promote preeclampsia via inflammasome activation in trophoblasts / S. Kohli, S. Ranjan, J. Hoffmann [et al.] // Blood. – 2016. – Vol. 128, № 17. – P. 2153–2164.

144. Maternal hypertension during pregnancy and the risk of congenital heart defects in offspring: a systematic review and meta-analysis / A. Ramakrishnan, L. J. Lee, L. E. Mitchell, A. J. Agopian // Pediatr. Cardiol. – 2015. – Vol. 36, № 7. – P. 1442-1451.

145. Maternal mortality [Электронный ресурс] // WHO. – URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality (Дата обращения: 30.09.2020).

146. Maternal serum glycosylated fibronectin as a short-term predictor of preeclampsia: a prospective cohort study / E. A. Huhn, I. Hoffmann, B. M. De Tejada [et al.] // BMC Pregn. Childbirth. – 2020. – Vol. 20. – P. 128.

147. Maternal serum PLGF, PAPPA, β-hCG and AFP levels in early second trimester as predictors of preeclampsia / H. Duan, G. Zhao, B. Xu [et al.] // Clin. Lab. – 2017. – Vol. 63, № 5. – P. 921-925.

148. Maternal whole blood mRNA signatures identify women at risk of early preeclampsia: a longitudinal study / A. L. Tarca, R. Romero, O. Erez [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. – 2020. – Vol. 33. – P. 1-12.

149. MBRRACE-UK Saving Lives, improving maternal care – monitoring maternal mortality in the UK, 2012-2014, and lessons learned to inform maternity services from the UK and Ireland. Confidential investigations of maternal mortality and morbidity 2009-2014 / National Department of Perinatal Epidemiology, University of Oxford. – Oxford, 2016.

150. Mediators of the association between pre-eclampsia and cerebral palsy: population based cohort study / K. M. Strand, R. Heimstad, A. C. Iversen [et al.] // Br. Med. J. – 2013. – Vol. 347. – P. f4089.

151. Metabolomic determination of pathogenesis of late-onset preeclampsia / R. O. Bahado-Singh, A. Syngelaki, R. Mandal [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2017. – Vol. 30, № 6. – P. 658-664.

152. MicroRNA analysis in placentas from patients with preeclampsia: comparison of new and published results / J. S. Betoni, K. Derr, M. C. Pahl [et al.] // Hypertens. Pregn. – 2013. – Vol. 32, № 4. – P. 321–339.

153. MicroRNA-210 contributes to preeclampsia by downregulating potassium channel modulatory factor 1 / R. Luo, X. Shao, P. Xu [et al.] // Hypertension. – 2014. – Vol. 64, № 4. – P. 839–845.

154. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): A position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines / C. Théry, K. W. Witwer, E. Aikawa [et al.] // J. Extracell. Vesicles. – 2018. – Vol. 7. – P. 1535750.

155. miR-181a-5p suppresses invasion and migration of HTR-8/SVneo cells by directly targeting IGF2BP2 / L. Wu, W. Y. Song, Y. Xie [et al.] // Cell Death Dis. – 2018. – Vol. 9, № 2. – P. 16.

156. MiR-223 promotes trophoblast cell survival and invasion by targeting STAT3 in preeclampsia / H.-X. Meng, L.-N. Xu, G. Jing [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2017. – Vol. 10, № 4. – P. 6577–6585.

157. MiR-29a modulates the angiogenic properties of human endothelial cells / Z. Yang, L. Wu, X. Zhu [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2013. – Vol. 434, № 1. – P. 143–149.

158. MiRNA expression profiling in formalin-fixed and paraffin-embedded placental tissue samples from pregnancies with severe preeclampsia / F. Noack, J. Ribbat-Idel, C. Thorns [et al.] // J. Perinat. Med. – 2011. – Vol. 39, № 3. – P. 267–271.

159. Morphological changes of placental syncytium and their implications for the pathogenesis of preeclampsia / C. S. Roland, J. Hu, C.-E. Ren [et al.] // Cell. Mol. Life Sci. – 2016. – Vol. 73, № 2. – P. 365-376.

160. Murphy, M. S. Maternal circulating microRNAs and pre-eclampsia: challenges for diagnostic potential / M. S. Murphy, C. Tayade, G. N. Smith // Mol. Diagn. Ther. – 2017. – Vol. 21, № 1. – P. 23–30.

161. Murthi, P. The placenta is the villain or victim in the pathogenesis of pre-eclampsia: FOR: The placenta is the villain in the pathogenesis of preeclampsia / P. Murthi, S. P. Brennecke // BJOG . – 2021. – Vol. 128, № 2. – P. 147.

162. Nagpal, A. Role of uterine artery doppler at 12 to 16 weeks of gestation for the prediction of preeclampsia in women: an observational study / A. Nagpal, D. Nagpal, L. Nagpalm // Int. J. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2020. – Vol. 4, № 2. – P. 317-320.

163. Naljayan, M. V. New developments in the pathogenesis of preeclampsia / M. V. Naljayan, S. A. Karumanchi // Adv. Chron. Kidney Dis. – 2013. – Vol. 20, № 3. – P. 265-270.

164. Natural killer cells in the pathogenesis of preeclampsia: a double-edged sword / M. Du, W. Wang, L. Huang [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2022. – Vol. 35, № 6. – P. 1028-1035.

165. Pagani, F. Renal injury during preclampsia: role of extracellular vesicles / F. Pagani, V. Cantaluppi // Nephron. – 2019. – Vol. 143, № 3. – P. 197-201.

166. Parameterization of the mid-trimester drop in blood pressure trajectory during pregnancy and its utility for predicting preeclampsia / M. Baibing, W. Xiaozhong, L. Shanshan [et al.] // J. Hypertens. – 2020. – Vol. 38. – P. 1355-1366.

167. Pathophysiology and current clinical management of preeclampsia / L. M. Amaral, K. Wallace, M. Owens [et al.] // Curr. Hypertens. Rep. – 2017. – Vol. 198. – P. 61.

168. Placenta-derived angiogenic proteins and their contribution to the pathogenesis of preeclampsia / A. Pratt, F. Da Silva Costa, A. J. Borg [et al.] // Angiogenesis. – 2015. – Vol. 18, № 2. – P. 115-123.

169. Placental exosomes as early biomarker of preeclampsia: potential role of exosomal MicroRNAs across gestation / C. Salomon, D. Guanzon, K. Scholz-Romero [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2017. – Vol. 102. – P. 3182–3194.

170. Placental microRNA expression in pregnancies complicated by superimposed pre-eclampsia on chronic hypertension / E. S. Vashukova, A. S. Glotov, P. V. Fedotov [et al.] // Mol. Med. Rep. – 2016. – Vol. 14, № 1. – P. 22–32.

171. Placental miR-106a – 363 cluster is dysregulated in preeclamptic placenta / C. Zhang, Q. Li, N. Ren [et al.] // Placenta. – 2015. – Vol. 36, № 2. – P. 250–252.

172. Placental miR-1301 is dysregulated in early-onset preeclampsia and inversely correlated with maternal circulating leptin / M. S. Weedon-Fekjær, Y. Sheng, M. Sugulle [et al.] // Placenta. – 2014. – Vol. 35, № 9. – P. 709–717.

173. Potential role of circulating microRNAs as early markers of preeclampsia / B. Ura, G. Feriotto, L. Monasta [et al.] // Taiwan J. Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 53, № 2. – P. 232–234.

174. Prajapati, K. Prospective study to analyze calcium creatinine ratio in a spot sample of urine for early prediction of hypertensive disorders in pregnancy / K. Prajapati, K. Nakum // Int. J. Med. Biomed. Stud. – 2020. – Vol. 4, № 3. – P. 52-56.

175. Preconception blood pressure and its change into early pregnancy early risk factors for preeclampsia and gestational hypertension / C. J. Nobles, P. Mendola, S. L. Mumford [et al.] // Hypertension. – 2020. – Vol. 76. – P. 1-8.

176. Prediction of preeclampsia using combination of biomarkers at 18–23 weeks of gestation: A nested case-control study / A. Jadli, K. Ghosh, K. Damania [et al.] // Pregn. Hypertens. – 2019. – Vol. 17. – P. 20–27.

177. Predictivity of mean platelet volume in severe preeclamptic women / Ş. Özdemirci, E. Başer, T. Kasapoğlu [et al.] // Hypertens. Pregn. – 2016. – Vol. 35, № 4. – P. 474-482.

178. Preeclampsia and gestational weight gain in the Norwegian Fit for Delivery trial / E. R. Hillesund, S. Seland, E. Bere [et al.] // BMC Res. Notes. – 2018. – Vol. 11, № 1. – P. 282.

179. Preeclampsia and high blood pressure during pregnancy // American College of Obstetricians and Gynecologists. – URL: https://www.acog.org/Patients/FAQs/Preeclampsia-andHigh-Blood-Pressure-During-Pregnancy (Дата обращения: 01.01.2020).

180. Preeclampsia and the challenge of early prediction: reality or utopia? State of art and critical review of literature / S. Capriglione, F. Plotti, C. Terranova [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2018. – Vol. 33, № 4. – P. 677-686.

181. Preeclampsia before 26 weeks of gestation: Obstetrical prognosis for the subsequent pregnancy / E. Gottardi, E. Lecarpentier, C. Villette [et al.] // J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod. – 2021. – Vol. 50, № 3. – P. 102000.

182. Preeclampsia downregulates microRNAs in fetal endothelial cells: Roles of miR-29a/c-3p in endothelial function / C. Zhou, Q. Zou, H. Li [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2017. – Vol. 102, № 9. – P. 3470–3479.

183. Preeclampsia subtypes: Clinical aspects regarding pathogenesis, signs, and management with special attention to diuretic administration / P. Tamás, K. Kovács, Á. Várnagy [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2022. – Vol. 274. – P. 175-181.

184. Preeclampsia upregulates angiogenesis-associated microRNA (i.e., miR-17, -20a, and -20b) that target ephrin-B2 and EPHB4 in human placenta / W. Wang, L. Feng, H. Zhang [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97, № 6. – P. E1051–E1059.

185. Preeclampsia, placental insufficiency, and autism spectrum disorder or developmental delay / C. K. Walker, P. Krakowiak, A. Baker [et al.] // JAMA Pediatr. – 2015. – Vol. 169, № 2. – P. 154–162.

186. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies / E. A. Phipps, R. Thadhani, T. Benzing, S. A. Karumanchi // Nat. Rev. Nephrol. – 2019. – Vol. 15, № 5. – P. 275-289.

187. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives / S. Rana, E. Lemoine, J. P. Granger, S. A. Karumanchi // Circ. Res. – 2019. – Vol. 124, № 7. – P. 1094−1112.

188. Preeclampsia: Updates in pathogenesis, definitions, and guidelines / E. Phipps, D. Prasanna, W. Brima, B. Jim // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2016. – Vol. 11, № 6. – P. 1102-1113.

189. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC State-of-the-Art Review / C. W. Ives, R. Sinkey, I. Rajapreyar [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2020. – Vol. 76, № 14. – P. 1690-1702.

190. Pre-pregnancy obesity vs. other risk factors in probability models of preeclampsia and gestational hypertension / M. Lewandowska, B. Więckowska, S. Sajdak, J. Lubiński // Nutrients. – 2020. – Vol. 12, № 9. – P. 2681.

191. Proteomics characterization of extracellular vesicles sorted by flow cytometry reveals a disease-specific molecular cross-talk from cerebrospinal fluid and tears in multiple sclerosis / D. Pieragostino, P. Lanuti, I. Cicalini [et al.] // J. Proteom. – 2019. – Vol. 204. – P. 103403.

192. Quantification of preeclampsia-related microRNAs in maternal serum / Q. Li, A. Long, L. Jiang [et al.] // Biomed. Rep. – 2015. – Vol. 3, № 6. – P. 792–796.

193. Ratnik, K. Single-tube multimarker assay for estimating the risk to develop preeclampsia / K. Ratnik, K. Rull, E. Hanson // J. Appl. Lab. Med. – 2020. – Vol. 5, № 6. – P. 1156-1171.

194. Recurrence of pre-eclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis / L. Brouwers, A. J. van der Meiden-van Roest, C. Savelkoul [et al.] // BJOG. – 2018. – Vol. 125, № 13. – P. 1642-1654.

195. Roberge, S. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage / S. Roberge, E. Bujold, K. H. Nicolaides // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2018. – Vol. 218, № 5. – P. 483-489.

196. Role of activin A in the pathogenesis of endothelial cell dysfunction in preeclampsia / S. R. Hobson, R. Acharya, R. Lim [et al.] // Pregn. Hypertens. – 2016. – Vol. 6, № 2. – P. 130-133.

197. Role of agonistic autoantibodies against type-1 angiotensin II receptor in the pathogenesis of retinopathy in preeclampsia / F. Liu, Y. Wang, X. Wang [et al.] // Sci. Rep. – 2016. – № 6. – P. 29036.

198. Roles of apolipoprotein E (ApoE) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) in inflammation and apoptosis in preeclampsia pathogenesis and progression / L. Mao, Q. Zhou, S. Zhou [et al.] // PloS One. – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. e58168.

199. Roles of microRNAs in preeclampsia / Y. Lv, C. Lu, X. Ji [et al.] // J. Cell. Physiol. – 2019. – Vol. 234, № 2. – P. 1052–1061.

200. Sava, R. I. Hypertension in pregnancy: Taking cues from pathophysiology for clinical practice / R. I. Sava, K. L. March, C. J. Pepine // Clin. Cardiol. – 2018. – Vol. 41, № 2. – P. 220-227.

201. Schneider, H. Placental dysfunction as a key element in the pathogenesis of preeclampsia / H. Schneider // Developm. Period Med. – 2017. – Vol. 21, № 4. – P. 309-316.

202. Serum leptin measured in early pregnancy is higher in women with preeclampsia compared with normotensive pregnant women / B. D. Taylor, R. B. Ness, J. Olsen [et al.] // Hypertension. – 2015. – Vol. 65. – P. 594-599.

203. Shaker, O. G. Pathogenesis of preeclampsia: Implications of apoptotic markers and oxidative stress / O. G. Shaker, N. A. H. Sadik // Hum. Exp. Toxicol. – 2013. – Vol. 32, № 11. – P. 1170-1178.

204. Shennan, A. H. Maternal deaths in the UK: pre-eclampsia deaths are avoidable / A. H. Shennan, M. Green, L. C. Chappell // Lancet. – 2017. - Vol. 389, № 10069. – P. 582-584.

205. SIRT3 deficiency affects the migration, invasion, tube formation and necroptosis of trophoblast and is implicated in the pathogenesis of preeclampsia / H. Yu, Y. Zhang, M. Liu [et al.] // Placenta. – 2022. – Vol. 120. – P. 1-9.

206. Soluble endoglin in urine as an early-pregnancy preeclampsia marker: antenatal longitudinal feasibility study / Z. S. Reis, J. B. Pereira, C. A. Aparecida [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. – 2020. – Vol. 40. – P. 1-6.

207. Soongsatitanon, A. Prediction of preeclampsia using first trimester placental protein 13 and uterine artery Doppler / A. Soongsatitanon, V. Phupong // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. – 2020. – Vol. 16. – P. 1-6.

208. Spatiotemporal coordination of trophoblast and allantoic Rbpj signaling directs normal placental morphogenesis / J. Lu, W. Wu, Q. Xin [et al.] // Cell Death Dis. – 2019. – Vol. 10, № 6. – P. 438.

209. Spradley, F. T. Immune mechanisms linking obesity and preeclampsia / F. T. Spradley, A. C. Palei, J. P. Granger // Biomolecules. – 2015. – Vol. 5, № 4. – P. 3142–3176.

210. Spradley, F. T. Metabolic abnormalities and obesity's impact on the risk for developing preeclampsia / F. T. Spradley // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2017. – Vol. 312, № 1. – P. R5–R12.

211. Stepan, H. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice / H. Stepan, I. Herraiz, D. Schlembach // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2015. – Vol. 45, № 3. – P. 241-246.

212. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030 / J. E. Gazon, H. Blenkou, P. Visva [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 387. – P. 587-603.

213. Syncytin-1 nonfusogenic activities modulate inflammation and contribute to preeclampsia pathogenesis / C. Bu, Z. Wang, Y. Ren [et al.] // Cell. Mol. Life Sci. – 2022. – Vol. 79, № 6. – P. 290.

214. Systematic review of micro-RNA expression in pre-eclampsia identifies a number of common pathways associated with the disease / A. M. Sheikh, H. Y. Small, G. Currie [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 8. – P. e0160808.

215. Systematic review of prediction models for gestational hypertension and preeclampsia / E. Antwi, M. Amoakoh-Coleman, D. L. Vieira [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 4. – P. 1-24.

216. T lymphocytes and preeclampsia: The potential role of T-cell subsets and related MicroRNAs in the pathogenesis of preeclampsia / M. A. Zolfaghari, R. Arefnezhad, F. Parhizkar [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2021. – Vol. 86, № 5. – P. e13475.

217. The emerging role of endothelin-1 in the pathogenesis of pre-eclampsia / L. Saleh, K. Verdonk, W. Visser [et al.] // Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. – 2016. – Vol. 10, № 5. – P. 282-293.

218. The obstetric complications in women with hereditary thrombophilia / D. Mitriuc, O. Popuşoi, R. Catrinici, V. Friptu // Med. Pharm. Rep. – 2019. – Vol. 92, № 2. – P. 106−110.

219. The possible role of maternal and placental vitamin D receptor polymorphisms and haplotypes in pathogenesis of preeclampsia / F. Farajian-Mashhadi, F. Eskandari, M. Rezaei [et al.] // Clin. Exp. Hypertens. – 2020. – Vol. 42, № 2. – P. 171-176.

220. The prediction of gestational hypertension, preeclampsia and fetal growth restriction via the first trimester screening of plasma exosomal C19MC microRNAs / I. Hromadnikova, L. Dvorakova, K. Kotlabova, L. Krofta // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, № 12. – P. 2972.

221. The prognostic role of serum uric acid levels in preeclampsia: A meta-analysis / I. Bellos, V. Pergialiotis, D. Loutradis [et al.] // J. Clin. Hypertens. – 2020. – Vol. 22, № 5. – P. 826-834.

222. The role of endoglin and its soluble form in pathogenesis of preeclampsia / G. Margioula-Siarkou, C. Margioula-Siarkou, S. Petousis [et al.] // Mol. Cell. Biochem. – 2022. – Vol. 477, № 2. – P. 479-491.

223. The role of inflammation in the pathogenesis of preeclampsia / M. Michalczyk, A. Celewicz, M. Celewicz [et al.] // Mediat. Inflamm. – 2020. – Vol. 2020. – P. 3864941.

224. The role of inflammatory markers hs-CRP, sialic acid, and IL-6 in the pathogenesis of preeclampsia and intrauterine growth restriction / A. E. Kara,

G. Guney, A. Tokmak, G. Ozaksit // Eur. Cytokine Network. – 2019. – Vol. 30, № 1. – P. 29-33.

225. The role of the immune checkpoint molecules PD-1/PD-L1 and TIM-3/Gal-9 in the pathogenesis of preeclampsia - A narrative review / J. Mittelberger, M. Seefried, M. Franitza [et al.] // Medicina (Kaunas, Lithuania). – 2022. – Vol. 58, № 2. – P. 157.

226. TLR4 modulates senescence and paracrine action in placental mesenchymal stem cells via inhibiting hedgehog signaling pathway in preeclampsia / Y. Zhong, Y. Zhang, W. Liu [et al.] // Oxid. Med. Cell. Long. – 2022. – Vol. 2022. – P. 7202837.

227. Total versus free placental growth factor levels in the pathogenesis of preeclampsia / E. Lecarpentier, Z. K. Zsengellér, S. Salahuddin [et al.] // Hypertension. – 2020. – Vol. 76, № 3. – P. 875-883.

228. Transforming growth factor β-regulated microRNA-29a promotes angiogenesis through targeting the phosphatase and tensin homolog in endothelium / J. Wang, Y. Wang, Y. Wang [et al.] // J. Biol. Chem. – 2013. – Vol. 288, № 15. – P. 10418–10426.

229. Upregulation of microRNA335 and microRNA-584 contributes to the pathogenesis of severe preeclampsia through downregulation of endothelial nitric oxide synthase / F. Jiang, J. Li, G. Wu [et al.] // Mol. Med. Rep. – 2015. – Vol. 12. – P. 5383–5390.

230. Upregulation of miR181a-5p represses VEGF pathway in high glucose treated human retinal endothelial cells / X. Yan, Y. Tan, Y. Yuan [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Med. –2016. – Vol. 9, № 2. – P. 2493–2499.

231. Uterine artery Doppler ultrasonography for first trimester prediction of preeclampsia in individuals at risk from low-resource settings / M. Oancea, M. Grigore, R. Ciortea [et al.] // Medicina. – 2020. – Vol. 56. – P. 428.

232. Variations of microRNAs in human placentas and plasma from preeclamptic pregnancy / P. Xu, Y. Zhao, M. Liu [et al.] // Hypertension. – 2014. – Vol. 63, № 6. – P. 1276–1284.

233. Viana-Rojas, J. A. Relation of red cell distribution width and mean platelet volume with the severity of preeclampsia / J. A. Viana-Rojas, A. Rosas-Cabral, J. Prieto-Macías // Rev. Med. Inst. Mex. Seguro. Soc. – 2017. – Vol. 55, № 2. – P. 176-181.

234. Wolf, P. The nature and significance of platelet products in human plasma / P. Wolf // Br. J. Haematol. – 1967. – Vol. 13, № 3. – P. 269–288.

235. Yavuzcan, A. Mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in severe preeclampsia / A. Yavuzcan, M. Cağlar, Y. Ustün // Ginekol. Pol. – 2014. – Vol. 85, № 3. – P. 197-203.

236. Yücel, B. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume, red cell distribution width and plateletcrit in preeclampsia / B. Yücel, B. Ustun // Hypertens. Pregn. – 2017. – Vol. 7. – P. 29-32.

237. Zhang, H. The importance of tumor necrosis factor-α-induced protein-8 like-2 in the pathogenesis of cervical cancer and preeclampsia via regulation of cell invasion / H. Zhang, W.-J. Han, Z.-L. Zhang // Tohoku J. Exp. Med. – 2022. – Vol. 257, № 3. – P. 181-191.

ПРИЛОЖЕНИЕ

ШКАЛА РИСКА РАЗВИТИЯ ПОВТОРНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Фактор риска	Баллы	
	есть	нет
Поздняя ПЭ в анамнезе	+8,7	- 0,13
ИМТ более 26 кг/м^2	+2,25	-0,17
Перерыв между предыдущими родами более 3 лет	+3,8	-0,17
Сахарный диабет	+3,6	-0,35
Хроническая артериальная гипертензия	+1,3	-0,4
Хронический гастрит	+2,7	-0,5
ОРВИ в 1 триместре	+2,4	-0,4
PAPP-A 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.