

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

На правах рукописи

ЩЕКЛЕИНА КСЕНИЯ ВЛАДИМИРОВНА

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАННЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ У БЕРЕМЕННЫХ
ГРУППЫ НИЗКОГО РИСКА**

3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Николаева Мария Геннадьевна

Барнаул – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДОСТОВЕРНЫХ МЕТОДАХ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1 Эпидемиология, факторы риска и патогенез преэклампсии.....	14
1.2 Роль биологических маркеров в патогенезе развития преэклампсии и их прогностическая значимость.....	21
1.3 Возможности ультразвукового исследования на этапе прогнозирования преэклампсии.....	26
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1 Дизайн исследования.....	32
2.2 Методы клинических, инструментальных и лабораторных исследований.....	37
2.2.1 Анализ медицинской документации.....	37
2.2.2 Методы клинического обследования.....	37
2.2.3 Инструментальные методы исследования.....	38
2.2.4 Лабораторные методы исследования.....	41
2.2.5 Морфологические методы исследования.....	44
2.3 Методы статистического анализа.....	46
ГЛАВА 3 КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПАМИ ПРЕЭКЛАМПСИИ (РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ ЭТАП).....	48
3.1 Соматический статус и анамнестические характеристики пациенток с различными фенотипами преэклампсии.....	48
3.2 Клинические и параклинические особенности течения беременности и родов при реализации различных фенотипов преэклампсии.....	53

3.3 Родоразрешение, течение послеродового периода и перинатальные исходы при реализации различных фенотипов преэклампсии.....	59
3.4 Математическое моделирование клинико-анамнестической модели прогнозирования различных фенотипов преэклампсии в первом триместре беременности.....	61
3.5 Ультразвуковая предикция ранней преэклампсии в сроки 19–21 недель гестации.....	64
3.6 Резюме.....	69
ГЛАВА 4 РОЛЬ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА В РЕАЛИЗАЦИИ РАННЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ.....	72
4.1 Клиническая характеристика и лабораторные показатели при реализации ранней преэклампсии в различные сроки гестации.....	72
4.2 Показатели системного коагуляционного гемостаза при реализации ранней преэклампсии в различные сроки гестации.....	80
4.3 Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика плацент при реализации ранней преэклампсии.....	88
ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	98
ОБСУЖДЕНИЕ.....	102
ВЫВОДЫ.....	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	119
ПРИЛОЖЕНИЯ	140
Приложение А (справочное). База данных № 2019621814.....	140
Приложение Б (справочное). База данных № 2022621543.....	141
Приложение В (справочное). Патент № 2771762.....	142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Преэклампсия (ПЭ) – комплексное расстройство в системе «мать-плацента-плод», затрагивающее все системы органов как матери, так и плода [97]. Реализуется ПЭ повышением артериального давления и признаками полиорганной недостаточности (с возможной протеинурией). При этом ПЭ может осложниться состояниями, жизнеугрожающими как для матери, так и для плода: эклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, задержка роста плода (ЗРП), HELLP-синдром. Единственным лечением ПЭ на сегодняшний день является родоразрешение, которое в случае ранней манифестации заболевания, приводит к индуцированным преждевременным родам [106]. Неблагоприятные последствия ПЭ, и особенно ранней, как для матери, так и для плода, многочисленны. У матерей, перенесших ПЭ, в последующем регистрируются более высокие показатели заболеваемости сердечно-сосудистой системы, метаболические нарушения, цереброваскулярная патология и преждевременная смертность [51, 104, 136, 146]. Именно ранняя ПЭ сопряжена с развитием ранней ЗРП и мертворождением [132], а период новорожденности характеризуется респираторным дистресс-синдромом, внутрижелудочковыми кровоизлияниями, сепсисом и бронхолегочной дисплазией [142]. В подростковом и взрослом возрасте, в виде отдаленных нарушений, отмечается развитие ожирения, сахарного диабета, гипертонии и когнитивных расстройств [176, 191]. Принимая во внимание, что удельный вес ПЭ в структуре родов в России достигает 5–8%, не имея тенденции к снижению [28], увеличение возраста матери при рождении первенца и, соответственно, увеличение риска заболевания, отдаленные исходы ПЭ представляют не только медицинскую, но и социальную значимость, определяя качество здоровья населения в ближайшем будущем [26].

Несмотря на обширные фундаментальные исследования данного осложнения гестации, основные патофизиологические механизмы заболевания так и не раскрыты [97], за исключением того, что центральную роль в патогенезе ПЭ играет плацента [19]. Именно нарушение процесса дифференцировки и инвазии трофобласта в сочетании с недостаточным ремоделированием спиральных артерий инициирует сложный патофизиологический процесс, связанный с неадекватным ангиогенезом, гипоксией, окислительным стрессом, воспалением, дисфункцией системы гемостаза и иммунной дезадаптацией [39]. Многообразный спектр представленных расстройств приводит к апоптозу клеток цитотрофобласта и несовершенной морфологии плаценты, реализующейся снижением перфузии, ишемией и/или инфарктами и избыточным отложением перивиллезного фибрина [122] - патологическим процессам, свойственным для ранней (плацентарной) ПЭ. Методом диагностики морфологических изменений плаценты на антенатальном этапе является ультразвуковое исследование. При этом, доказана высокая информативность и чувствительность ультразвуковых методов диагностики с применением доплерографии [94].

В настоящее время установлено, что определяющими биологическими процессами при ранней ПЭ являются чрезмерная активация каскада комплемента и гиперкоагуляция [53], которые коррелируют с длительностью доклинической стадии и тяжестью ПЭ. Различные патофизиологические фенотипы ПЭ требуют дифференцированного подхода к определению субклинических предикторов и биологических маркеров для каждого из них, с целью своевременной стратификации пациенток в группу высокого риска для проведения дополнительного обследования и персонифицированной профилактики. Именно данный вектор является наиболее перспективным в изучении рассматриваемого заболевания.

Степень разработанности темы исследования

ПЭ подразделяется на 2 различных по патогенетическому механизму фенотипа: с началом клинических проявлений и родоразрешением до (ранняя ПЭ) и после (поздняя ПЭ) 34 недель гестации [116]. Несмотря на то, что доказаны различные, как ближайшие, так и отдаленные, акушерские и перинатальные исходы ранней (плацентарной) и поздней (материнской) ПЭ, отличительные особенности клинического течения заболевания и определяемые биофизические характеристики в рекомендациях международных сообществ, шкалы оценки риска и биологические маркеры идентичны для обоих фенотипов [35, 92, 128], что исключает своевременную и объективную стратификацию в группу риска развития ранней ПЭ. При этом известно, что ранняя ПЭ, определяющая показатели материнской и перинатальной заболеваемости и/или смертности в 15–20% случаев реализуется у пациенток группы низкого риска [177], как правило молодых первородящих женщин, не имеющих хронических соматических заболеваний.

В настоящее время многими национальными и международными научными сообществами по изучению ПЭ рекомендован комбинированный тест для выявления степени риска развития ПЭ в первом триместре, включающий в себя интегральную оценку материнских характеристик, исследование пульсационного индекса маточных артерий и концентрацию сывороточных маркеров (PIGF и PAPP-A) с целью выделения группы высокого риска по развитию ПЭ [66]. При этом валидация заявленной модели в различных этнических группах и странах, с различным уровнем дохода, показала низкую информативность теста – от 15 до 50% [74, 172, 200].

Несмотря на то, что ПЭ, особенно ранняя, характеризуется изменениями в про- и антикоагулянтных системах гемостаза, выходящими за рамки физиологической гиперкоагуляции [38, 85, 138, 180], высокоинформативные коагуляционные тесты не рассматриваются на доклинической стадии заболевания, а выполняются лишь при тяжелом течении ПЭ, требующим, как правило, проведение неотложных

мероприятий [15]. До настоящего времени не достигнуто консенсуса по идеальному ультразвуковому предиктору развития ранней ПЭ, при этом диагностический поиск расширяется в сторону методик для оценки структуры и размеров хориона/плаценты [168].

Высокий удельный вес неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов при реализации ранней ПЭ и отсутствие достоверных критериев предикции заболевания в группе низкого риска ее развития и послужило поводом для проведения настоящего исследования.

Цель исследования

Разработать модель определения вероятности развития ранней преэклампсии у беременных группы низкого риска.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-анамнестические характеристики пациенток с ранней и поздней преэклампсией для определения возможности прогнозирования различных фенотипов в первом триместре беременности.
2. Оценить показатели плацентометрии в сроки гестации 19–21 неделя при физиологическом течении беременности и при развитии ранней преэклампсии.
3. Исследовать отдельные показатели коагуляционного гемостаза в сроки гестации 19–21 и 27–28 недель и определить ассоциативную связь активации свертывания крови с показателями плацентометрии в сроки 19–21 неделя и экспрессией TF и TFPI тканями плаценты в случае реализации ранней ПЭ.
4. Разработать модель прогнозирования развития ранней преэклампсии с учетом интегральной оценки ультразвуковых предикторов и биологических маркеров на доклиническом этапе заболевания.

Научная новизна исследования

Впервые определено, что индекс плацентарного отношения (PR_i), рассчитанный по формуле: отношение длины (L_p) плаценты к ее толщине (Th_p), измеренных в миллиметрах ($PR_i = L_p / Th_p$), определенный в сроки гестации 19–21 неделя, является информативным способом прогнозирования ранней преэклампсии у пациенток низкого риска ее развития (патент №2771762, государственная регистрация в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 11 мая 2022 г.).

Установлено, что активность тканевого фактора (TF) больше 14,4 пкмоль/мл в сроки гестации 19–21 неделя, является биологическим маркером, обеспечивающим предикцию ранней преэклампсии (подана заявка на патент 3, приоритет №2022117403) в группе низкого риска.

Определена ассоциативная связь системной активации коагуляционного гемостаза с нарушением гемостатического баланса на локальном, плацентарном уровне, морфологически реализующимся патологическим отложением фибриноида и фибрина в маточно-плацентарной области, тромбозом межворсинчатого пространства и псевдоинфарктами плаценты.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость заключается в том, что: расширены представления о роли коагуляционного гемостаза в развитии ранней ПЭ; определено, что гиперкоагуляционные сдвиги у пациенток низкого риска развития ПЭ ассоциированы с нарушением сонографических характеристик плаценты антенатально и явлениями плацентарной мальперфузии, определяемой при патологоанатомическом исследовании плаценты. Применительно к проблематике диссертационного исследования использован комплекс базовых методов ультразвукового исследования плаценты и лабораторных тестов с целью исследования гемостатических реакций, интегральная оценка которых вносит

вклад в объяснение одного из звеньев патогенеза развития ранней ПЭ. В диссертационной работе представлена гипотеза о том, что доклинический этап ранней ПЭ характеризуется не только гиперкоагуляционным сдвигом в системном кровотоке, но и нарушением гемостатического баланса на локальном, плацентарном уровне.

Практическая значимость полученных результатов определяется тем, что автором предложены и внедрены новые технологии прогнозирования развития ранней ПЭ у женщин низкого риска ее развития на доклиническом этапе, в сроки гестации 19–21 недель. Определены предпосылки для таргетного терапевтического воздействия на биологические мишени, а именно, использование низкомолекулярного гепарина с целью снижения повышенного тромбообразования у пациенток, стратифицированных в группу высокого риска реализации ранней ПЭ.

Методология и методы исследования

Диссертация подготовлена на кафедре акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (ректор – д.м.н., профессор Шереметьева И.И.) в соответствии планом научно-исследовательской работы Алтайского государственного медицинского университета (номер государственной регистрации АААА-А19-119100990009-1).

Для решения 1 и 2 задачи проведено ретроспективное исследование, которое включало 2 этапа. Первый этап – двуцентровое ретроспективное исследование «случай-контроль» (n=373) для анализа особенностей анамнестических, ультразвуковых и лабораторных характеристик матери при проведении комбинированного скрининга в 11–14 недель, второго ультразвукового скрининга в 19–21 неделю, в момент манифестации ПЭ, а также особенностей сроков и способов родоразрешения и течения послеродового периода. Второй этап – изучение протоколов ультразвуковых исследований и постпроцессинговый анализ

и обработка ультразвуковых изображений плаценты, выполненных в 19–21 неделю гестации для проведения плацентометрии.

Для решения 3 и 4 задачи проведено проспективное клиническое исследование с включением 90 пациенток с неудовлетворительными ультразвуковыми характеристиками в сроки гестации 19–21 неделя. На наблюдательном этапе клинического исследования проведена оценка показателей коагуляционного звена системы гемостаза в критические сроки гестации 19–21 и 27–28 недель, а после родоразрешения пациенток морфологическое и иммуногистохимическое исследование плаценты.

Положения, выносимые на защиту

1. Клиническая реализация преэклампсии в группе высокого риска ее развития не превышает 53,9%, при этом нет ранних достоверных клинико-анамнестических, функциональных и лабораторных предикторов развития ранней преэклампсии.

2. Прогнозирование ранней преэклампсии в сроки гестации 19–21 неделя путем вычисления индекса плацентарного отношения (PRi) при проведении плацентометрии позволяет стратифицировать пациенток в группу высокого риска развития ранней преэклампсии.

3. Развитие ранней преэклампсии сопряжено с усилением тромбообразования в системном кровотоке, инициируемое повышением активности тканевого фактора и локальным нарушением коагуляционного гемостаза, подтвержденное избыточным отложением фибриноида и фибрина в маточно-плацентарной области, тромбозом межворсинчатого пространства и псевдоинфарктами плаценты.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Диссертационное исследование проводилось в соответствии с принципами доказательной медицины. Достоверность научных результатов и выводов

обоснована достаточным объемом выборки исследуемых групп (всего – 463 пациентки) и объёмов использованных современных аналитических, клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования пациентов, а также использование современных рекомендуемых статистических методов и прикладных статистических программ.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседаниях кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (Барнаул, 2019); XXII городской научно-практической конференции «Молодежь – Барнаулу» (Барнаул, 2020); Всероссийской конференции с международным участием «Гемостаз, тромбоз и репродукция» (Санкт-Петербург, 2021, 2022); V Международном конгрессе «Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине» (Новосибирск, 2021); X Конгрессе акушеров-гинекологов Узбекистана (Ташкент, 2021); ISTH virtual congress (Philadelphia, 2021), II научно-практической конференции с международным участием «Междисциплинарный подход при неотложных состояниях в акушерстве, связанных с патологией гемостаза» (Барнаул, 2022), XXVI международной научно-практической конференции «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии», посвященной 30-ти летию КРОО «Ассоциация Акушеров-гинекологов» (Кемерово, 2022), XVI Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2022).

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 16 печатных работ, объёмом 1,35 печ. л., из которых 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из них 3 статьи в журналах, входящих в базу данных Scopus. Получено два свидетельства о регистрации базы данных: «Пациентки с ранней и поздней преэклампсией на территории Барнаула за период 2009–2018 гг.» № 2019621814 от 18.10.2019 г. и «Ультразвуковые характеристики и

гематологические показатели пациенток с ранней преэклампсией» № 2022621543 от 29.06.2022 г. (Приложения А и Б).

Получен патент Российской Федерации «Прогнозирование плацентарной преэклампсии по данным плацентометрии в сроки гестации 19–21 неделя у пациенток группы низкого риска» № 2771762 от 11.05.2022 г. (Приложение В).

Подана заявка на патент Российской Федерации «Способ прогнозирования ранней преэклампсии по сдвигу в показателях коагуляционного гемостаза» (приоритет №2022117403 от 29.06.2022).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, главу материалы и методы, 2 главы собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Библиографический указатель включает 32 отечественных и 170 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 28 рисунками и 16 таблицами, имеет 3 приложения.

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал во всех этапах диссертационного исследования. Формирование основной идеи и разработка дизайна диссертационного исследования осуществлялись совместно с научными руководителем, доктором медицинских наук, доцентом М. Г. Николаевой. Автором лично проведена систематизация литературных источников по теме исследования, выполнен ретроспективный и проспективный этапы исследования, формирование клинических групп, разработка анкет для сбора анамнеза, анализ медицинской документации (индивидуальные карты беременных и истории родов), осуществление ультразвуковых исследований и постобработка ультразвуковых изображений, разработка методологии плацентометрии как одного из способов

прогнозирования риска развития ранней преэклампсии, интерпретация полученных результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования, статистическая обработка полученных данных, подготовка материалов к публикации, докладам, патентованию, написание диссертации и автореферата. Представление результатов диссертационной работы в научных публикациях и в виде докладов осуществлялись лично автором и в соавторстве.

Выражаем глубокую благодарность директору Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, профессору Момоту Андрею Павловичу за помощь в постановке и интерпретации гематологических тестов.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДОСТОВЕРНЫХ МЕТОДАХ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология, факторы риска и патогенез преэклампсии

Эклампсия письменно документируется более 2400 лет, а особенности её продромального синдрома (преэклампсия) - в течение почти 200 лет. Патофизиология этих состояний, однако, остается недостаточно ясной, ограничивая возможности профилактических и терапевтических вмешательств [97]. Длительный период времени потребовался исследователям для установления ключевой роли плаценты, а не плода, в патогенезе развития эклампсии/ПЭ, вследствие купирования симптомов заболевания после родоразрешения, а именно извлечения плаценты [29, 89]. Следовательно, с точки зрения патогенеза – это прежде всего плацентарное расстройство. Дисфункция плаценты тесно связана с основными акушерскими заболеваниями, такими как задержка роста плода (ЗРП), преэклампсия (ПЭ), преждевременный разрыв околоплодных оболочек, преждевременные роды и преждевременная отслойка плаценты [173]. Представленные состояния являются клинической конечной точкой нескольких причинных механизмов, ключевые моменты которых определены: наличием множественных этиологических аспектов, длительной доклинической стадией, частым вовлечение плода в патологический процесс. При этом предрасположенность к определенному синдрому зависит от сложных взаимодействий матери и плода с воздействием различных экзогенных и эндогенных факторов [131].

С точки зрения патофизиологии, суммируя появляющиеся в последние десятилетия доказательства, существует по крайней мере два фенотипа ПЭ: ранняя

и поздняя [41]. Основной причиной ранней (плацентарной) ПЭ, как широко допускают, является нарушенный процесс плацентации, в то время как развитие поздней (материнской) ПЭ сосредоточено вокруг взаимодействия между закономерными гестационными изменениями плаценты и материнской генетической предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям и метаболическими нарушениями. Гестационный срок 34 недели в настоящее время является признанной границей между ранней и поздней формами ПЭ.

В настоящее время Международным Обществом по Изучению Гипертензии во время Беременности (the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP)) принято определение ПЭ как впервые возникающей во время беременности (≥ 20 неделя) гипертензии (систолическое давление > 140 мм рт. ст. и диастолическое > 90 мм рт. ст.), по меньшей мере в двух измерениях с интервалом в 4 часа, у женщин с нормальным давлением ранее, сопровождающейся одним, или более симптомами:

1. протеинурией (≥ 300 мг в сутки);
2. признаками дисфункции других материнских органов, включая: острую почечную недостаточность (креатинин ≥ 90 мкмоль/л); изменения в печени (повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) ≥ 40 IU/L), с возможным наличием абдоминальных болей в правом верхнем квадранте и/или эпигастрии; неврологические осложнения (эклампсия, инсульт, клонические судороги, неясное сознание, нарушения зрения, сильная головная боль, признаки повышения внутричерепного давления); или гематологические нарушения (тромбоцитопения $< 150\,000$ /мл, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, гемолиз);
3. маточно-плацентарной дисфункцией (ЗРП и/или патологические результаты ультразвукового доплерометрического исследования маточно-плацентарного кровотока, антенатальная гибель плода или мертворождение) [92].

Вновь возникшую гипертонию во время беременности без протеинурии называют гестационной гипертонией. ISSHP не рекомендует разделение ПЭ по степени тяжести, так как все случаи ПЭ являются потенциально опасными, с возможным переходом в «тяжелую» форму в течение нескольких часов [92].

Сложные дефиниции ПЭ отражаются на точности определения ее популяционного уровня, особенно в разных странах. Установление стандартизации диагностической точности ПЭ в странах низкого или среднего дохода практически невозможно. Глобальная оценка, полученная из анализа данных почти 39 миллионов беременностей, предполагает частоту встречаемости ПЭ в общей мировой популяции до 4,6% [76, 129]. Отмечены широкие региональные колебания распространенности ПЭ с уровнем 0,4% во Вьетнаме у местных женщин [135], в пределах от 0,015% в Финляндии [95] и, приблизительно, 2,9% в некоторых частях Африки [143]. Однако, количество регистрируемых случаев ПЭ напрямую зависит от доступности акушерской помощи [33]. Прослежена четкая связь частоты возникновения ПЭ от расовой принадлежности беременной: белые – 3,71%, негры – 3,97%, американские индейцы – 4,81%, китайцы – 1,44%, японцы – 1,84%, жители Филиппин – 2,88% [83].

Материнская смертность от эклампсии/ПЭ является самой высокой в развивающихся странах, и по международным подсчетам составляет, по крайней мере, 70 000 смертей в год [139]. В странах с высоким уровнем дохода в период 40-70-х годов прошлого века удалось достичь значительного снижения показателей материнской смертности от ПЭ. Данные существенные улучшения были достигнуты не за счет глобальных изменений в лечении, а за счет повышения и расширения уровня профессионального образования и клинической компетентности акушеров, и, позже, создания и внедрения в практику международных и национальных клинических рекомендаций по стратификации беременных женщин в группы риска и мониторинга осложненных беременностей [135]. В развивающихся странах, испытывающих недостаток в ресурсах, 30% от всех случаев материнской смертности приходится на гипертензивные расстройства (20 на 100 000). Это более чем в 200 раз выше, чем смертность, например, в

Великобритании (0,03%), учитывая, что национальная заболеваемость ПЭ составляет около 3% [159]. В России артериальная гипертензия наблюдается у 10–30% беременных женщин, а частота ПЭ достигает 8%, приводя к летальному исходу у 15–20% родильниц данной группы [28].

Определены и общепризнаны факторы риска развития ПЭ: хроническая гипертензия, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка, гестационный сахарный диабет, хронические заболевания почек, многоплодная беременность, индекс массы тела >30 , антенатальная гибель плода в анамнезе, первая беременность, материнский возраст >40 лет, длительный межгестационный период (> 10 -15 лет), неполное школьное образование, ПЭ в анамнезе, использование вспомогательных репродуктивных технологий, ЗРП в анамнезе, отслойка плаценты в анамнезе [35, 87, 130]. Однако, существование различных патофизиологических фенотипов ПЭ определяет дифференцированный подход к определению факторов риска для каждого из них в отдельности.

Риск ПЭ значимо выше у первобеременных женщин, в сравнении с рожавшими без плацентарных осложнений в анамнезе. Достаточно высок риск повторения события: до 15% после одной осложненной беременности и до 32% после повторно развившейся ПЭ, также прослеживается тенденция к увеличению при удлинении межгестационного интервала [64].

Пол плода в настоящее время считается важным аспектом в прогнозировании фенотипа ПЭ [82]. При развитии поздней ПЭ не отмечают различия в соотношении полов плодов [75]. Однако, значимое преобладание женских плодов является характерной особенностью развития ранней ПЭ, поскольку плоды мужского пола оказываются более восприимчивыми к неблагоприятной плацентации и/или менее приспособляемыми к неблагоприятным условиям недостаточной перфузии, что чаще приводят к ранним потерям беременности [79, 152, 166].

Семейный анамнез ПЭ и риск ее повторения также признаны значимым фактором риска, особенно в случаях развития ранней ПЭ, что направляет исследователей на поиск генетической предрасположенности [155]. Отмечена важность отцовских генов при наблюдении эффекта смены партнера, имевшего в

анамнезе опыт осложненной беременности с другой женщиной, влекущее за собой значимое увеличение риска развития ПЭ [37]. Влияние материнских генов на риск возникновения ПЭ доминирует, составляя до 35%, влияние плодовых генов оценено в 20%, и 13% отведено ген-генным взаимодействиям пары к другим генетическим эффектам [119].

Главным прорывом в понимании патофизиологии ПЭ стало признание её тесной связи с нарушением процессов перестройки спиральных артерий во время имплантации [43, 156]. К концу третьей недели фертильного цикла оболочки клеток трофобласта инкапсулируют оплодотворенное яйцо и формируют взаимодействие с материнскими тканями [96]. Прочные оболочки окружают плодное яйцо, защищая его от чрезмерных уровней кислорода во время критической фазы органогенеза. Стимулом для дальнейшего развития служит богатый питательными веществами и митогенетическими факторами роста секрет эндометриальных желез, который омывает ранние ворсинки, содержащие прародителей клеток трофобласта [45, 169]. В свою очередь оболочки клеток трофобласта являются источником экстраворсинчатых клеток (extravillous trophoblast cell - EVT), необходимых для дальнейшего правильного моделирования материнских спиральных артерий, которые в конечном счете обеспечивают плаценту питательными веществами [68]. EVT - результат частичного эпителиального мезенхимального перехода клеток наружной поверхности трофобласта посредством преобразования в инвазивные клетки, мониторируемые экспрессией генов главного комплекса гистосовместимости HLA-G [59]. Первоначально, промежуточные EVT мигрируют через строму к терминальным отделам сети маточного кровоснабжения - спиральным артериям [149]. Во время нормальной беременности EVT разрушают гладкомышечный слой, обеспечивающий вазоконстрикцию, и заменяет его инертным фибриноидом [60]. Преобразование спиральных артерий обычно простирается до внутренней трети миометрия, так называемой переходной зоны (junctional zone), в которой расположены гиперконстриктивные сегменты артерий, в норме ограничивающие потерю крови во время менструации [192]. Именно этот сегмент и должен

подвергнуться ремоделированию для обеспечения оптимальной маточно-плацентарной перфузии. При ПЭ инвазия ограничивается лишь децидуальной частью сосудов [65]. Цитотрофобласт не полностью проникает в стенки спиральных артерий миометрия, которые при этом сохраняют свой эндотелий, эластический и средний мышечный слой, оставаясь чувствительными к вазопрессорным воздействиям, что неизбежно приводит к нарушению микроциркуляции, повреждению эндотелия и ишемии трофобласта [149].

Многочисленные исследования, направленные на изучение процесса инвазии цитотрофобласта при ПЭ довольно противоречивы. Некоторые описывают её как поверхностную [126], а другие обнаружили, что процесс простирается настолько же глубоко, как и при физиологической беременности, с той разницей, что EVT не разрушают стенки спиральных артерий [42]. Причина, по которой нарушается процесс инвазии трофобласта, доподлинно не выявлена, в настоящее время ведущая роль отводится иммунологическим механизмам. Иммунная система, вероятно, в состоянии обнаружить вторгающиеся эмбриональные клетки трофобласта и отрегулировать глубину внедрения и степень трансформации спиральных артерий путем выработки специальных типов лимфоцитов – маточных естественных киллеров (*uterus natural killer, uNK*). Иммуногенетические исследования показывают, что взаимодействие EVT с uNK клетками является определяющим фактором для развития ПЭ и других плацентарных осложнений [181].

Гистологические исследования плацентарных площадок показали, что нарушение ремоделирования спиральных артерий не может рассматриваться как патогномоничный признак ПЭ, так как часто встречается как при других акушерских осложнениях, так и при физиологически протекавших беременностях [42]. Тем не менее материнские сосудистые повреждения более выражены при ПЭ, чем в случаях изолированного ЗРП, которые в свою очередь более серьезны, чем при неосложненных беременностях [105].

Таким образом, для клинической реализации ПЭ на фоне нарушенного ремоделирования спиральных артерий необходимы воздействия дополнительных

факторов. Ведущая теория патогенеза ПЭ в настоящее время предполагает 2 стадии процесса: первая - нарушение инвазии трофобласта (что более специфично для ранней ПЭ) и вторая - материнский ответ (характерно для поздней ПЭ) на происходящие изменения в условиях мальперфузии плаценты [147]. Факторы, выделяемые плацентой в системный кровоток матери, как полагают, приводят к клиническим проявлениям ПЭ [147]. Согласно современным представлениям, вклад нарушений в системе гемостаза определяет до 15% больших акушерских синдромов и ключевая роль в их инициации принадлежит активации свертывания крови различными этио-патогенетическими механизмами [14, 63]. Локальная система гемостаза, формирующаяся в маточно-плацентарной области в сроке гестации 5–8 недель гестации [111] является основой, обеспечивающей адекватное маточно-плодовое кровообращение. Эндоваскулярные клетки трофобласта заменяют эндотелий спиральных артерий, участвуя при этом в регуляции гемостаза на границе мать-плод, продуцируют факторы коагуляции и антикоагулянты [102]. При этом локальный гемостаз на уровне плацентарного трофобласта характеризуется повышенной экспрессией тканевого фактора (TF) и сниженной экспрессией ингибитора пути тканевого фактора (TFPI). Нарушение баланса между данными полипептидами способно привести к ограничению глубины внутриэндометриальной инвазии клеток трофобласта, приводя к накоплению естественных клеток-киллеров и увеличению отложения фибрина [93]. В случае патологической инвазии трофобласта, как морфологического субстрата для дальнейшей реализации ПЭ, происходит мощный выброс TF в материнский кровоток, с последующей активацией каскада свертывания крови и неконтролируемой системной генерации тромбина. Кроме того, агрегация тромбоцитов в межворсинчатом пространстве и высвобождение факторов тромбоцитарного происхождения, могут способствовать асептическому воспалению и иммунному ответу в ворсинчатом хорионе. Так называемое тромбовоспаление в трофобласте может в дальнейшем перерасти в системные

эффекты, включая почечную и эндотелиальную дисфункцию, вызывая гестационные сосудистые заболевания, в том числе, характерные и для ПЭ [84].

Таким образом можно заключить, что доклиническая стадия ранней ПЭ характеризуется нарушением архитектоники плаценты, в том числе за счет повышенного тромбообразования на локальном уровне.

В современных научных исследованиях определен вектор изучения патогенеза ПЭ на ближайшее время. Показано, что высокое сосудистое сопротивление, связано не столько с несовершенным ремоделированием спиральных артерий, сколько с изменениями более проксимальных отделов маточной сосудистой сети: радиальных и аркуатных артерий, которые подвергаются значительной дилатации под влиянием эстрогена и плацентарного фактора роста [195]. Также недостаточно изучена роль изменений системного и локального гемостаза в становлении плаценты и развития осложнений беременности, связанных с плацентой. Следовательно, большое внимания должно быть уделено более детальному изучению всех элементов маточно-плацентарного сосудистого дерева и факторов системного и локального гемостаза [161], определяющими адекватное становление и функционирование плаценты.

1.2 Роль биологических маркеров в патогенезе развития преэклампсии и их прогностическая значимость

Фундаментальную роль наряду с инвазией трофобласта в онтогенезе и полноценном функционировании плаценты играет процесс ангиогенеза, регулируемый ангиогенными факторами. Дисбаланс ангиогенных факторов, таких как плацентарный фактор роста (PLGF, от англ. Placental Growth Factor), эндотелиальный фактор роста (VEGF от англ. vascular endothelial growth factor) и факторов, препятствующих ангиогенезу, таких как растворимая ФМС-подобная тирозин-киназа 1 (sFLT1 - soluble fms-like tyrozine kinase) лежит в основе патогенеза ПЭ [36]. При беременностях, осложненных ПЭ, уровень PLGF в

сыворотке достоверно снижен, а отклонения показателей MoM (multiple of median, кратное медианы) от нормальных выше на раннем, чем на позднем сроке беременности, вследствие чего прогностическая способность уровня PLGF выше для ранней, чем для поздней ПЭ [108, 164]. Повышение уровня sFLT-1 в сыворотке крови беременных происходит, как правило, за 5 недель до клинической манифестации ПЭ. Показано, что измерение sFLT-1 в сроке 11-13 недель не увеличивает процент выявления ПЭ, а на сроке 22 недели напротив имеет высокую прогностическую ценность для предикции ранней ПЭ, измерения на сроке 32 недели представляются эффективными для прогнозирования поздней ПЭ [109, 165].

Сочетание материнских (клинико-анамнестических) факторов, биофизических данных (среднее артериальное давление, пульсационный индекс маточных артерий) и биохимических маркеров (PIGF, PAPP-A) в 2019 году определено международной ассоциацией акушеров и гинекологов (FIGO) лучшим комбинированным прогностическим тестом для развития ПЭ в группе женщин высокого риска [177]. С указанием на снижение эффективности данного скринингового теста при отсутствии данных по одному из параметров.

PAPP-A (ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы) – высокомолекулярный гликопротеин, секретируемый синцитиотрофобластом, играет важную роль в плацентарном росте и развитии. Как было показано, ПЭ ассоциирована с низким содержанием PAPP-A. При отсутствии хромосомной патологии у плода уровень PAPP-A ниже 5-го перцентиля (0.4 MoM) определяется только у 8–23% женщин с ПЭ [114]. Поэтому показатель данного маркера изолированно не может являться предиктором ПЭ.

В литературе описано и проанализировано более 15 других специфических биомаркеров, дисбаланс которых рассматривается как предикция развития ПЭ [36, 177]. Так, для ПЭ характерно увеличение количества провоспалительных цитокинов, реализующих системный воспалительный ответ и повреждение эндотелия сосудистого русла беременных женщин [137]. Увеличенное количество

провоспалительных цитокинов индуцирует синтез белков острой фазы, в том числе и С-реактивного белка, который усугубляет процессы повреждения эндотелия, блокирует образование оксида азота и нарушает тем самым вазореактивность поврежденного эндотелия. Также С-реактивный белок способствует повышенному связыванию перекисно-окисленных липопротеидов низкой плотности и поглощению их макрофагами, что усиливает повреждения эндотелия [193]. Konrad E. et al. (2020) в своем исследовании показали, что уровень липопротеидов низкой плотности существенно повышается с десятой недели гестации у беременных с последующим развитием ПЭ и коррелирует с тяжестью заболевания [54]. Неотъемлемую связь цитокинового воспалительного каскада в патогенезе формирования ПЭ подтверждают результаты исследования Weel I.C. et al. (2016), которые установили, что отношение TNF- α /интерлейкин-10 (от англ. tumor necrosis factor- α) в плаценте выше при реализации ПЭ, чем при неосложненной беременности [201].

Участие системы гемостаза в формировании акушерской патологии, в том числе ПЭ, неоспоримо и изучается на протяжении ни одного десятилетия [72, 86, 183]. Период беременности связан со значительными изменениями гемостатических реакций и сдвигом баланса в сторону процессов коагуляции. С одной стороны - физиологические изменения в системе свёртывания крови во время беременности являются адаптивными механизмами, направленными на предотвращение кровотечения во время имплантации трофобласта, обеспечение ламинарного тока крови в межворсинчатом пространстве, а также на предотвращение массивного кровотечения во время родов и послеродовом периоде. С другой - предрасполагают к развитию тромбоэмболии и другим клиническими проявлениями гемостатического дисбаланса [180].

Перестройка в гемостатической и сосудистой системах при ПЭ происходят по нескольким направлениям: материнское кровообращение, взаимодействие матери и плода через плаценту и околоплодные оболочки, и взаимодействие амниотической жидкости и плода, каждое из них имеет свои специфические особенности во время беременности [124].

Хорошо изучена роль тромбоцитов в развитии ПЭ. Показано, что беременности с ПЭ сопровождаются тромбоцитопенией, особенно при тяжелых формах заболевания [196]. Также в литературе накоплено большое количество доказательств о чрезмерной активации тромбоцитов у беременных с ПЭ. Не активированные тромбоциты проявляют очень слабую прокоагулянтную активность, в то время как активированные тромбоциты участвуют в образовании тромбов и активируют воспалительные процессы в сосудистой стенке [27]. По сравнению с неосложненной беременностью, или небеременными женщинами, у беременных с ПЭ определяется увеличенное содержание маркеров активации тромбоцитов: таких как, например, P-selectin [55].

Показано, что концентрация фибриногена при неосложненной беременности постепенно и незначительно повышается, что свидетельствует о подготовке системы гемостаза к защите от большого объема кровопотери в родах [125]. У женщин с ПЭ уровень фибриногена повышается значительно, причём у женщин с анамнезом ранней ПЭ уровень фибриногена перед беременностью определен, как значимо более высокий по сравнению с пациентками, у которых не произошло рецидива заболевания при последующих беременностях [56]. Pinheiro Mde B. et.al. (2012) в своих исследованиях показали, что продукт деградации фибрина D-димер (от англ. D-dimer) можно использовать в качестве предиктора развития ПЭ [57]. Обнаружено, что у беременных с ПЭ определяется повышение уровня D-димера в третьем триместре по сравнению с таковым у беременных с нормальным давлением. Marcq G. et.al. в своих исследованиях оценивали уровень D-димера, как маркера HELLP-синдрома, показав, что уровень D-димера у пациенток с ПЭ коррелировал со сроком гестации, увеличиваясь к третьему триместру. При этом чувствительность и специфичность теста для прогнозирования и диагностики HELLP-синдрома была слишком низкой, чтобы можно было рекомендовать его широкое использование [70]. Представленные данные согласуются с более поздними работами, в которых показано, что повышенный уровень D-димера не может являться самостоятельным специфическим маркером какой-либо конкретной нозологии [103].

Ключевая роль в состоянии гиперкоагуляции при беременности отводится тромбину. В 100% случаев период гестации связан с чрезмерным системным образованием тромбина у матери [178]. Инициатором коагуляционного каскада является тканевой фактор (TF от англ. tissue factor), также называемый фактор III. TF представляет собой трансмембранный гликопротеин и является неотъемлемой частью клеточной стенки различных тканей, экспрессия гликопротеина инициируется нарушением целостности клеточной мембраны. TF может быть обнаружен на поверхности активированных эндотелиальных клеток, лейкоцитов и тромбоцитов [49]. Отдельные органы экспрессируют разное количество TF, с наибольшей концентрацией в мозге (астроцитах), плаценте (клетках трофобласта) и легких (альвеолах). Большинство TF, циркулирующего в крови, экспрессируется на компонентах крови - тромбоцитах и их микрочастицах, гранулоцитах, моноцитах и макрофагах [100]. TF инициирует свертывание крови путем поэтапной активации неактивных факторов VII и X, что активирует их и инициирует образование тромбина. Тромбин, в свою очередь, может реализовывать свое действие как локально - ингибируя пролиферацию и регулируя инвазивность клеток трофобласта [111], так и системно – вместе с фибриногеном и фактором XIII финализируя каскад коагуляции [20]. Кроме того, связывание TF с фактором VII на поверхности клеток приводит к синтезу цитокинов, молекул адгезии и факторов роста, усиливая процессы воспаления, ангиогенеза и апоптоза [73]. Продукты активации TF вызывают его дальнейшую гиперэкспрессию, которая замыкает порочный круг: тромбоз - воспаление-тромбоз [73]. Активность TF подавляется специфическим ингибитором, ингибитором пути тканевого фактора (TFPI от англ. tissue factor pathway inhibitor), который до 80% синтезируется и экспрессируется эндотелиальными клетками и тромбоцитами [158]. TFPI предотвращает чрезмерное образование тромбина путем связывания активированного фактора X [78].

Несмотря на очевидную роль TF и TFPI в патогенезе ПЭ, результаты многих исследований по данному вопросу неоднозначны и часто противоречивы. В одних

работах описываются повышенные уровни TF в плазме крови при ПЭ по сравнению с нормальной беременностью [179, 185], а в других показатели неизменны [73, 141, 190]. По данным этих же исследований уровень TFPI в плазме был неизменным [157, 190], повышенным [141, 185] или даже пониженным [179] в системном кровотоке у беременных с реализованной ПЭ. При исследовании концентрации общего TFPI в плацентах пациенток с ПЭ обнаружены более низкие его значения, чем у женщин с неосложненной беременностью [48], что может быть связано со сниженным плацентарным образованием TFPI [189]. Противоречивые литературные данные об уровнях/активности TF и TFPI возможно указывают на то, что стоит оценивать не столько отдельно концентрацию TF и TFPI, а скорее баланс между факторами свертывания крови и их ингибиторами. Показано более низкое соотношение TF/TFPI у беременных с ПЭ, несмотря на увеличение срединной концентрации TFPI в плазме у этих пациенток [186].

Подводя итог, можно отметить, что несмотря на достаточное количество биомаркеров развития ПЭ в арсенале современного врача, совершенного предиктора нет. Имеются предпосылки и представлены единичные доказательства того, что нарушение ангиогенеза плаценты, ее мальперфузия, повышение концентрации провоспалительных цитокинов на локальном уровне, дисфункция системы комплемента, как итог приводит к активации коагуляционного гемостаза, как на локальном уровне, так и в системном кровотоке, что предполагает необходимость проведения работ в данном направлении.

1.3 Возможности ультразвукового исследования на этапе прогнозирования преэклампсии

За последнее десятилетие, проведенные масштабные исследования показали возможность смещения сроков прогнозирования акушерских осложнений со второго триместра к первому, и наличие четырех потенциально эффективных тестов для прогнозирования ПЭ: измерение кровяного давления, анализ кровотока в материнских кровеносных сосудах, кровоснабжающих матку и, соответственно

плаценту, и определение количества уровней двух плацентарных белков (РАРР-А и PlGF) в крови матери [52].

Самый достоверный ультразвуковой скрининг-тест для прогнозирования ПЭ – это доплерометрическое исследование кровотока в маточных артериях с определением пульсационного индекса (ПИ). Неинвазивный метод оценки маточно-плацентарного кровотока, реагирующий на обедненный кровоток трофобласта и недостаточно глубокую инвазию в стенку матки, повышением пульсационного индекса маточных артерий [121]. Результаты многочисленных исследований кривых скоростей кровотока в маточных артериях в первом и втором триместрах беременности, а также гистологические исследования материнских спиральных артерий в пределах стенки матки также подтверждают эту гипотезу [30, 197].

Для получения надежных и точных измерений ПИ маточных артерий врач ультразвуковой диагностики должен пройти соответствующее обучение, получить сертификат соответствия стандартным операционным протоколам с ежегодным подтверждением и аудит собственных изображений. Процесс обучения и гарантии качества были установлены Фондом Медицины Плода [175]. На числовое значение ПИ маточных артерий оказывает существенное влияние гестационный срок, возраст матери, вес, расовая принадлежность, наличие ПЭ в предыдущие беременности, поэтому ПИ выражается как множество медиан (MoM) после анализа всех перечисленных факторов [199]. При этом прослежена значительная отрицательная линейная корреляция между MoM ПИ маточных артерий и гестационным сроком при родоразрешении [52]. Предполагаемые проценты реализованных случаев ПЭ с использованием материнских факторов, биохимических и биофизических маркеров показаны в таблице 1. Применение ПИ маточных артерий в комплексе с материнскими факторами улучшает процент спрогнозированных случаев ПЭ от 41 до 44%, 50 - 59% и 58 - 70%, при ложноположительных результатах в 10%, для общего количества ПЭ, ПЭ до 37 и 34 недели беременности соответственно [114].

Таблица 1 - Предполагаемые проценты реализованных случаев ПЭ до 34 и 37 недель беременности, при ложноположительных результатах в 5 и 10%

Скрининговый тест	FPR %	Реализованные случаи ПЭ, % (95% CI)		
		ПЭ <34 недель	ПЭ <37 недель	Все случаи ПЭ
Материнские характеристики	5	42 (33–51)	36 (30–42)	30 (27–33)
	10	58 (49–67)	50 (44–56)	41 (38–44)
Ut-PI	5	57 (47–66)	46 (40–53)	33 (30–36)
	10	70 (61–78)	59 (53–65)	44 (41–47)
MAP	5	49 (40–58)	45 (39–52)	35 (31–37)
	10	65 (56–73)	60 (54–66)	48 (45–51)
PAPP-A	5	48 (38–57)	42 (36–48)	31 (28–34)
	10	60 (51–69)	55 (49–61)	44 (40–47)
PIGF	5	57 (48–66)	50 (44–56)	35 (32–38)
	10	73 (64–81)	66 (60–72)	47 (43–50)
MAP + Ut-PI	5	63 (54–72)	53 (47–59)	38 (35–41)
	10	80 (71–86)	70 (65–76)	52 (49–55)
PAPP-A + PIGF	5	57 (48–66)	49 (43–56)	33 (30–36)
	10	77 (69–84)	67 (61–73)	48 (45–51)
Ut-PI + MAP + PAPP-A	5	67 (58–75)	56 (50–62)	38 (34–40)
	10	80 (71–86)	68 (62–74)	52 (48–55)
Ut-PI + MAP + PIGF	5	80 (72–87)	66 (60–72)	42 (38–45)
	10	89 (81–94)	77 (71–82)	54 (51–57)
Ut-PI + MAP + PAPP-A + PIGF	5	76 (68–83)	63 (57–69)	40 (36–43)
	10	88 (81–93)	75 (69–80)	54 (50–56)
Примечание: Ut-PI - ПИ маточных артерий; MAP – среднее артериальное давление; FPR – ложноположительные результаты				

Максимальную эффективность прогнозирования ПЭ показывает комбинированный тест с учетом материнских характеристик, ПИ маточных артерий, данных среднего артериального давления и биологического маркера PIGF.

В Российской Федерации с 01.01.2021 года согласно приказу МЗ РФ №1130н в первом триместре беременности всем беременным в сроки 11-13 недель гестации проводится расчет риска развития ПЭ в условиях кабинетов/отделений антенатальной охраны плода с учетом материнских характеристик, ПИ маточных артерий, данных среднего артериального давления и биологического маркера PAPP-A [18]. По заявлению разработчиков данный тест имеет достаточно высокую прогностическую способность ранней ПЭ и способен прогнозировать ее в 80% случаев при 10% ложноположительных результатах, однако при подсчете всех случаев ПЭ данный процент остается довольно низким и составляет 52% случаев [47, 160].

В дополнение к изучению кровотока в маточных артериях, некоторые другие периферические сосуды представляют интерес для изучения индексов кривых скоростей кровотока как потенциальных маркеров развития ПЭ. Наиболее изучены показатели кровотока в глазной и почечной артериях. Мета-анализ исследований кровотока в глазной артерии выделил некоторые преимущества данного метода, такие как простота выполнения методики, отсутствие специальных требований к ультразвуковым приборам, отсутствие ограничений визуализации, связанных с избыточной массой пациентов, наличием нормативных референтных значения для индексов кровотока в глазной артерии на каждый триместр беременности. Клиническая ценность данной методики состоит в возможности ее применения при технически-ограниченных возможностях ультразвуковой аппаратуры или ограниченной возможности дородового наблюдения [115].

Необходимо отметить, что доплерометрическое исследование кровотока в материнских почечных артериях не может использоваться в качестве прогностического теста для развития ПЭ, а рекомендовано к проведению у женщин с проявлениями ПЭ, развившейся на фоне хронической гипертензии и/или хронической почечной патологии [151].

В последние годы в литературе появились единичные публикации об исследовании кровотока в почечных артериях плодов с целью определения вовлеченности и/или реакции плодовых сосудов на изменения, происходящие в сосудистом русле матери при ПЭ. Авторы отмечают снижение индексов сосудистого сопротивления в почечных артериях у плодов, при беременностях с развившейся в последующем ПЭ по сравнению с плодами при физиологической беременности [99]. Данные исследования характеризуются малой выборкой и требуют дальнейших подтверждений.

В 2021 году исследователи из Кореи опубликовали результаты оценки стратегии исследования рисков развития ПЭ при одноплодной беременности в первом триместре, основанную на материнских факторах (возраст и ИМТ) и предполагаемом плацентарном объеме. Процент спрогнозированных общих случаев ПЭ при использовании данной модели составил 83%, при ложноположительных результатах в 10% [77]. Недостатком данного способа прогнозирования ПЭ является технически-затруднительное определение объема плаценты в первом триместре, что неизбежно приведет к удлинению времени обследования и является недопустимым для первого ультразвукового скрининга.

Несмотря на расширяющийся список потенциально оправданных ультразвуковых методик для прогнозирования ПЭ поиск продолжается, особенно в сторону расширения методов оценки хориона/плаценты.

Таким образом до настоящего времени не определено единство биологических закономерностей развития ПЭ, что является предпосылкой для дальнейшего поиска концепции патогенеза развития ПЭ и ранних предикторов патологического процесса заблаговременно, до клинической манифестации, с возможностью обеспечить персонифицированный подход к профилактике и/или лечению выявленных отклонений патологии беременности.

По материалам главы 1 опубликована статья:

Щеклеина, К.В. Историческая эволюция парадигмы эклампсии/преэклампсии /
К.В. Щеклеина, В.Ю. Терехина, А.В. Кобчикова // Бюллетень медицинской науки.
- 2020. - № 3 (19). - С. 24-30.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (ректор – д.м.н., профессор Шереметьева И.И.) в соответствии с планом научно-исследовательской работы Алтайского государственного медицинского университета (номер государственной регистрации АААА-А19-119100990009-1).

Для достижения цели диссертационной работы проведено два последовательных этапа исследования (Рисунок 1). Методология и объем дополнительного обследования пациенток одобрены решением локального этического комитета ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (протокол № 8 от 25.10.2019г.).

Двухцентровое ретроспективное исследование «случай-контроль» первого этапа реализовано на базе краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Родильное отделение городской больницы №11» города Барнаула (главный врач - доктор медицинских наук, профессор Коломиец А. А.) и на клинической базе кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России - Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом № 6 им. проф. В. Ф. Снегирева» (главный врач - доктор медицинских наук, профессор Зайнулина М. С.) за период 2009-2018гг.

Проведен анализ данных соматического статуса, акушерско-гинекологического анамнеза, особенности течения беременности и родов, а также результаты комбинированного скрининга первого триместра беременности и расчет индекса

плацентарного отношения (PRi) у 373 женщин. Проанализировано более 100 клинико-анамнестических факторов риска реализации ПЭ.

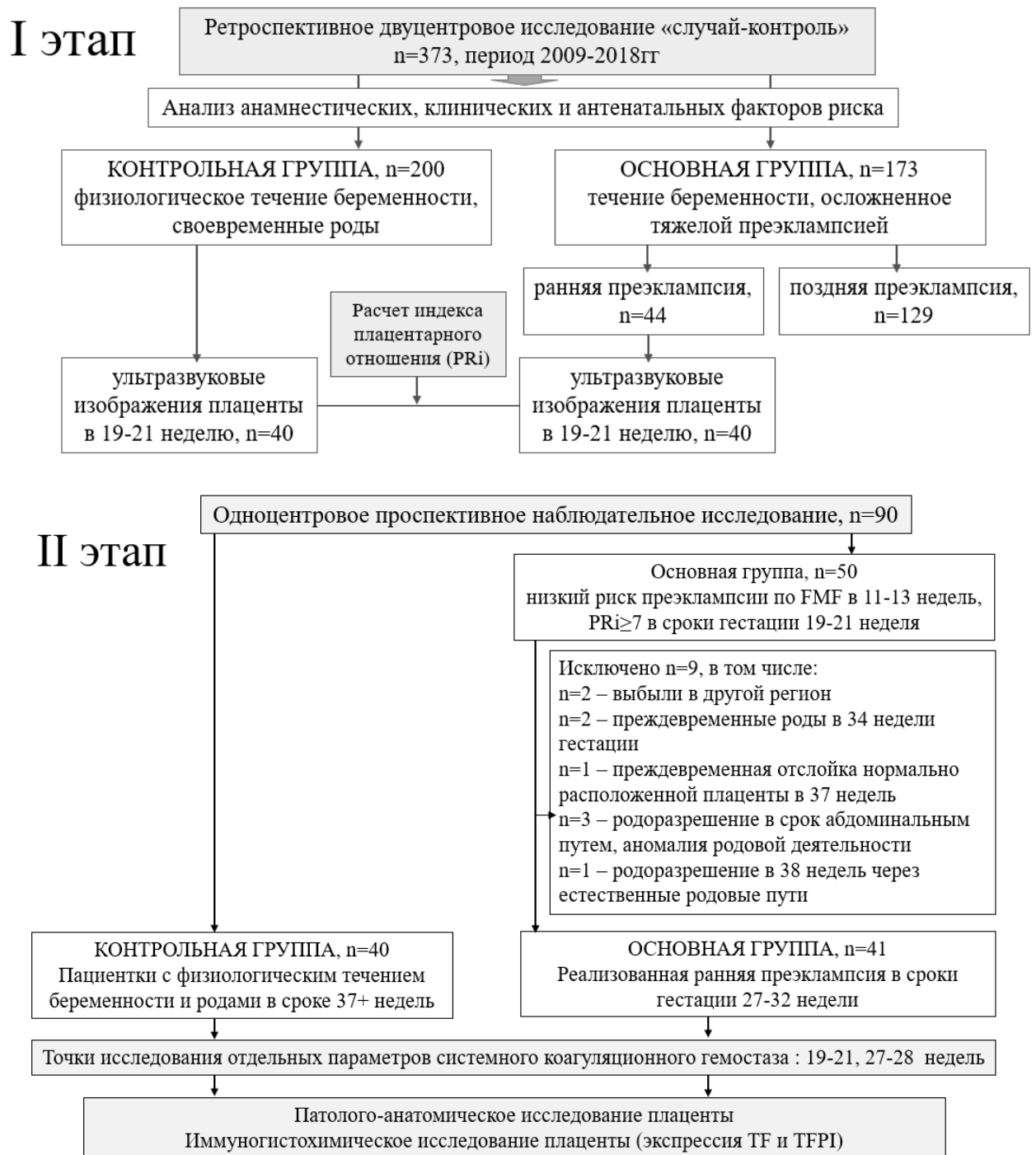


Рисунок 1 - Дизайн исследования

В основную группу вошли 173 пациентки, течение беременности которых осложнилось развитием тяжелой преэклампсии, в том числе ранней ПЭ (рПЭ) – 44 случая (n=44) и тяжелой поздней ПЭ (пПЭ) – 129 наблюдений (n=129). Контрольную группу составили 200 женщин, физиологическое течение беременности которых закончилось своевременными родами.

Также у 80 пациенток проведена постобработка ультразвуковых изображений плаценты с проведением плацентометрии и вычислением индекса плацентарного отношения (PRi) в сроки 19–21 неделя гестации, в том числе у 40 пациенток с реализованной ранней ПЭ и у 40 пациенток с физиологическим течением беременности и своевременными родами новорожденными без признаков гипотрофии.

Критерии включения в исследование:

- одноплодная беременность, наступившая в естественном цикле;
- возраст пациентки от 18 до 45 лет;
- принадлежность к европейской расе.

Критерии исключения из исследования:

- многоплодная беременность;
 - беременность, наступившая в программах вспомогательных репродуктивных технологий;
- аномалии развития матки;
- хромосомные заболевания и пороки развития плода.

По окончании обработки первичного материала была создана и зарегистрирована база данных «Пациентки с ранней и поздней преэклампсией на территории Барнаула за период 2009-2018гг» (№ 2019621814 от 18.10.2019г.) (Приложение А).

На втором этапе проведено одноцентровое проспективное когортное исследование на базе краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Алтайский краевой клинический перинатальный центр»

(главный врач - к.м.н., главный внештатный акушер-гинеколог Алтайского края Молчанова И. В.) в период 2019–2021 годы.

Проведен анализ данных соматического статуса, акушерско-гинекологического анамнеза, особенности течения беременности и родов, результаты комбинированного скрининга первого триместра беременности, анализ результатов второго ультразвукового скринингового обследования в сроки 19–21 недель гестации (включая оценку ультразвуковой фетометрии, количества околоплодных вод, плацентометрии с вычислением индекса плацентарного отношения (PRi)). Дополнительно проведено динамическое исследование отдельных параметров коагуляционного гемостаза (TF, TFPI, способность к генерации тромбина) в сроки гестации 19–21 и 27–28 неделю.

Выбор точек не случаен, и обусловлен значимыми процессами в фетоплацентарной зоне в выделенные периоды гестации:

- 18–22 недели – эндоваскулярная инвазия цитотрофобласта и прогрессивный рост стволовых и промежуточных незрелых ветвей промежуточных дифференцированных ворсин;
- 27–28 недель – окончание второй волны инвазии интерстициального цитотрофобласта с угасанием инвазивных потенций [7].

В основную группу включено 50 пациенток, у которых по данным плацентометрии ($PRi > 7$) прогнозировался высокий риск развития ранней ПЭ. Контрольную группу составили 40 женщин с неосложненной беременностью, которая закончилась своевременными родами через естественные родовые пути, доношенными новорожденными без признаков гипотрофии.

Критерии включения в исследование:

- одноплодная беременность, наступившая в естественном цикле;
- первые предстоящие роды;
- возраст матери от 18 до 35 лет;

- отсутствие соматических заболеваний, таких как: артериальная гипертензия, сахарный диабет, системная красная волчанка, хроническая болезнь почек;
- принадлежность к европейской расе;
- индекс массы тела не более 25 до момента вступления в беременность;
- низкий риск по ЗРП, ПЭ и преждевременным родам по данным расчета калькулятора FMF в сроки 11–13 недель гестации;
- показатель $PRi \geq 7$ в сроки гестации 19–21 неделя;
- добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- многоплодная беременность;
- беременность, наступившая в программах вспомогательных репродуктивных технологий;
- репродуктивные потери в анамнезе;
- семейная история ПЭ;
- генетическая и приобретенная тромбофилия;
- аномалии развития матки;
- хромосомные заболевания и пороки развития плода;
- высокий риск по ЗРП, ПЭ и преждевременным родам по данным расчета калькулятора FMF в сроки 11–13 недель гестации;
- краевое или оболочечное прикрепления пуповины к плаценте по данным ультразвукового исследования;
- рубец на матке после кесарева сечения и других гинекологических операций;
- перенесенная новая коронавирусная инфекция во время данной беременности.

По окончанию обработки первичного материала была создана база данных «Ультразвуковые характеристики и гематологические показатели пациенток с ранней преэклампсией» (№ 2022621543 от 29.06.2022г) (Приложение Б).

2.2 Методы клинических, инструментальных и лабораторных исследований

2.2.1 Анализ медицинской документации

Анализ медицинской документации проводился путем выкопировки данных из первичной медицинской документации с последующим заполнением специально разработанной статистической карты на основе: данных обменно-уведомительных карт беременных УФ 113/У; данных истории родов (ф. № 096(у)) и истории развития новорождённого (ф. 097(у)).

Проанализировано 463 (373 карты I этапа исследования и 90 карт II этапа) статистических карт, с имеющимися данными о социальном статусе, соматическом и акушерско-гинекологическом анамнезе, особенностях течения беременности, родоразрешения и послеродового периода, результатах клинических и параклинических методов обследования пациенток.

Изучено и обработано 225 ультразвуковых изображений плаценты у 80 пациенток, хранящихся в цифровом архиве отделения антенатальной охраны плода КГБУЗ Алтайский краевой клинический перинатальный центр и Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Родильный дом № 6 им. проф. В. Ф. Снегирева».

2.2.2 Методы клинического обследования

Клиническое обследование в группах сравнения проводилось в соответствии с приказами Минздрава России «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» №572н от 01.11.2012 г. и «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология» №1130н от 20.10.2020 г. [17, 18], действующими на момент

наблюдения пациенток. А также в соответствии с клиническими рекомендациями «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия (2016г.) и «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» (2021 г.) [4, 24].

2.2.3 Инструментальные методы исследования

Ультразвуковые скрининговые исследования были проведены на сканерах экспертного класса VolusonE6 (GE Healthcare), VolusonE10 (GE Healthcare) в центре антенатальной охраны плода согласно протоколам, утвержденными приказом МЗ РФ № 1130н, и практическим рекомендациям и алгоритмам проведения ультразвукового исследования в первом триместре беременности, рекомендованным Фондом Медицины Плода (FMF) [18, 174]. Ультразвуковые исследования вне скрининговых сроков были проведены на сканере экспертного класса VolusonE8 (GE Healthcare) в отделении ультразвуковой и функциональной диагностики КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр». Все пациентки осмотрены трансабдоминально с использованием конвексного объемного датчика RAB6-D с частотой 2-8 МГц, и трансвагинально с использованием внутриполостного микроконвексного датчика IC5-9-D с частотой 3-10 МГц специалистом, проводящим не менее 2500 ультразвуковых исследований в год в учреждении III уровня оказания акушерско-гинекологической помощи, и имеющим сертификаты фонда медицины плода (FMF), позволяющие проводить расчеты риска акушерских осложнений в акушерском модуле программы Astraia.

При проведении ультразвуковых исследований в первом триместре беременности (11–14 недель) срок беременности устанавливался по дате последней менструации, или по определению копчико-теменного размера (КТР) плода при разнице КТР и менструального срока более, чем на 5 дней [18]. При значениях КТР плода в диапазоне 45–84 мм согласно алгоритмам FMF производился: 1 - сбор дополнительных материнских характеристик (рост, вес, расовая принадлежность,

факт курения и семейной истории ПЭ) и указание на наступление беременности в естественном цикле или с использованием репродуктивных технологий; 2 - сбор соматического анамнеза (наличие хронической артериальной гипертензии, диабета 1 или 2 типа, системной красной волчанки и антифосфолипидного синдрома); 3 - сбор акушерского анамнеза (указание на наличие 1 и более родов в сроке >24 недель гестации, а также дата последних родов); 4 - измерение артериального давления с вычислением средних величин (дважды измеренное систолическое и диастолическое артериальное давление на обеих руках с интервалом в 5 минут); 5 - оценка кривых скоростей кровотока в маточных артериях с вычислением среднего значения пульсационного индекса (среднее значение пульсационного индекса в правой и левой маточных артериях) [154].

Все полученные данные были занесены в акушерский модуль программы Astraia с последующим добавлением результатов концентрации PAPP-A (Pregnancy-associated plasma protein-A) для автоматического программного определения риска развития ПЭ до 37 недель гестации у каждой конкретной пациентки. При значении показателя <1:100 риск развития ПЭ в сроке до 37 недель расценивался как высокий [154].

Согласно приказу МЗ РФ №1130н в сроки гестации 19–21 неделя всем беременным группы проспективного этапа проведено второе ультразвуковое скрининговое исследование с целью оценки фето-плацентарного комплекса [18]. Произведена ультразвуковая фетометрия с измерением бипариетального размера (BPD), окружности головы (НС), окружность живота (АС) и длины бедренной кости (FL) плода [2, 12]. Предполагаемая масса плода (EWF) вычислялась автоматически с помощью программного обеспечения ультразвукового аппарата на основании полученных результатов фетометрии по формуле F.P. Hadlock с соавт. (1984) [167].

Оценка количества околоплодных вод произведена при помощи вычисления индекса амниотической жидкости (ИАЖ) по нормативам, разработанным T.Moore и J.Cayle (1990) [112]. Измерение толщины плаценты (Th_p) проводилось по

общепринятой методике в месте впадения пуповины [12]. При этом датчик располагается перпендикулярно плоскости плаценты в области прикрепления пуповины. Толщину плаценты оценивали на основании нормативных значений в разные сроки беременности [80]. Случаев краевого, или оболочечного прикрепления пуповины к плаценте, в нашем исследовании представлено не было (критерий исключения).

В дополнение к стандартному протоколу описания плаценты в сроки гестации 19–21 неделя беременности нами определена длина плаценты (L_p) путем идентификации плаценты в ее продольной плоскости по максимально длинной оси с последующей установкой каллиперов на две наиболее удаленные точки по краям плаценты и измерением ее линейного размера [194]. При расположении плаценты в дне матки с переходом на переднюю и/или заднюю стенки длина плаценты измерялась суммой двух линейных размеров, начинающихся от краев плаценты и встречающихся в центре.

По данным линейных измерений рассчитан интегральный показатель - индекс плацентарного отношения (PRi) по формуле: отношение длины (L_p) плаценты к ее толщине (Th_p), измеренных в миллиметрах:

$$PRi = L_p / Th_p$$

При проведении второго скринингового ультразвукового исследования согласно локальным клиническим рекомендациям «О проведении второго скринингового обследования», принятыми в КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» в 19–21 неделю гестации нами оценивались доплерометрические показатели кровотока в обеих маточных артериях и артериях пуповины по методике, рекомендованной М.В. Медведевым и соавт. [11]. Оценка показателей кровотока проводилась на основании автоматического вычисления ПИ и сравнения полученных результатов с нормативными значениями [40, 148]. При числовых значениях ПИ, превышающих 95-й процентиль для данного срока

беременности регистрировалось нарушение маточно-плацентарного и/или плодово-плацентарного кровотока различной степени тяжести [11].

2.2.4 Лабораторные методы исследования

На проспективном этапе, наряду с объемом обследования, регламентированным действующими порядками и приказами, дополнительно проведено динамическое исследование показателей системы гемостаза в 2 временных точках наблюдения: 19–21 и 27–28 недель гестации.

Постановка коагуляционных тестов осуществлялась на базе лаборатории гемостаза КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (заведующий лабораторией - доктор медицинских наук Мамаев А.Н.).

Объем дополнительного обследования:

- показатели коагуляционного звена гемостаза: тканевой фактор (TF), ингибитор пути тканевого фактора (TFPI);
- интегральный тест калиброванной тромбографии.

Техника постановки тестов.

Взятие венозной крови осуществлялось из локтевой вены в пробирки VACUETTE, рассчитанные на 9 мл крови (9NC Coagulation sodium citrate 3,2%). Для выполнения теста генерации тромбина кровь дополнительно забиралась в пробирки объемом 4,5 мл (BD Vacutainer, 9 NC, 0,129 M sodium citrate).

Для определения прокоагулирующей активности тканевого фактора был использован набор «Actichrome TF Тканевой фактор» (кат. № 846, версия 08.02.2019) производства ЗАО «БиоХимМак». Данный набор предназначен для измерения пептидной активности фактора человеческих тканей в лизатах клеток и человеческой плазме. Образцы смешиваются с человеческим фактором VIIa и человеческим фактором X. Реагенты инкубируются при 37 °С, что ведет к образованию комплекса тканевого фактора с VIIa (TF/FVIIa), а также комплекса, необходимого для превращения человеческого фактора X в фактор Ха. Количество

образующегося фактора-Ха измеряется его способностью расщеплять Spectrozyme-Ха, высокоспецифический хромогенный субстрат для фактора-Ха, который добавляется в реакционный раствор. Расщепление субстрата приводит к образованию паранитроанилина хромофора в реакционной смеси. Оптическая плотность раствора считывается при 405 нм и сравнивается со значениями стандартной кривой, построенной с использованием известных значений уровня активного человеческого тканевого фактора.

Для определения уровня активности TFPI в плазме человека, где TFPI ингибирует тканевой фактор и комплекс FVIIa, хромогенным методом использовался набор «Actichrome TFPI» (кат. № 848, версия 08.02.2019) производства ЗАО «БиоХимМак». Данный метод измеряет способность TFPI замедлять каталитическую активность комплекса TF/FVIIa для активации фактора X и фактора Ха. После инкубации анализируемых образцов с TF/FVIIa и FX, остаточная активность комплекса TF/FVIIa измеряется с помощью SPECTROZYME FXa, высоко специфического хромогенного субстрата, который расщепляется только FXa, и высвобождает хромофор - паранитроанилин (пНА). Далее измеряется поглощение пНА в реакционной смеси при длине волны в 405 нм и сравнивается со значениями, полученными из калибровочной кривой, построенной с использованием известных уровней активности TFPI.

Интегральный тест калиброванной тромбографии (ТГТ) производился на оборудовании Labogama. Принцип ТГТ заключается в измерении количества тромбина (в пМ), который образуется при рекальцификации цитратной плазмы в присутствии фиксированной концентрации TF и флюорогенного субстрата [58].

На основании измерений посредством специального программного обеспечения (программа Thrombinoscope) выстраивается кривая генерации тромбина, в которой оцениваются следующие показатели (Рисунок 2):

- время запаздывания (lag time, мин) – время от момента внесения смеси флюорогенного субстрата и ионизированного кальция в лунку с образцом и

активатором до момента отклонения флуоресцентного сигнала от основной горизонтальной линии более чем на 2 стандартных отклонения;

- пиковая концентрация тромбина (peak thrombin, нмоль/л) – максимальная концентрация тромбина, достигаемая в процессе его генерации в образце;
- время достижения пика (time to peak, мин) – время, за которое в образце достигается максимальная концентрация тромбина;
- эндогенный тромбиновый потенциал (ЕТР, нмоль/мин) – площадь под кривой генерации тромбина.

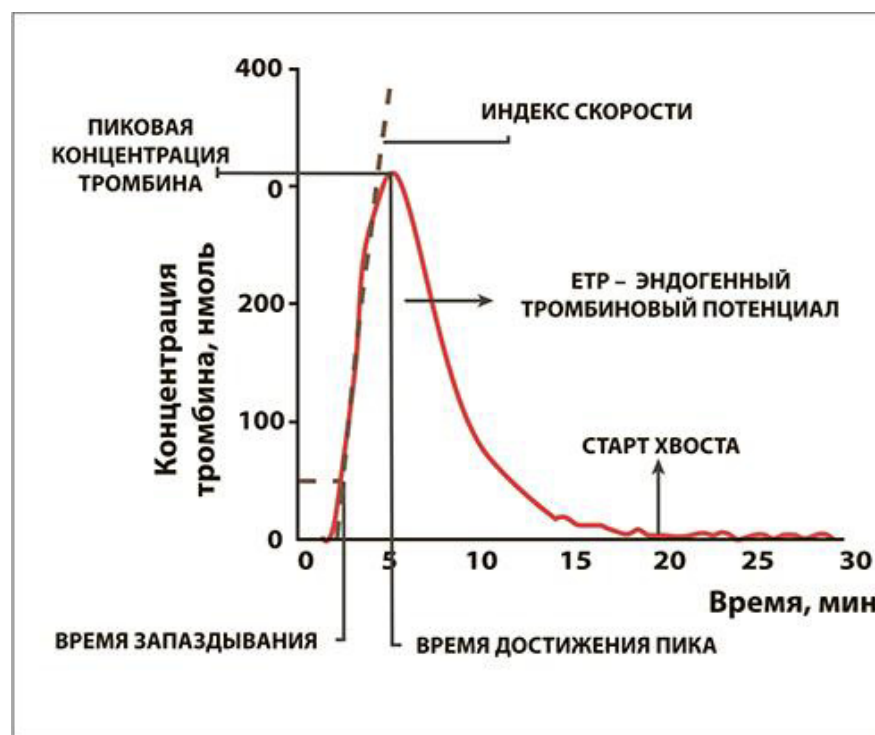


Рисунок 2 - Основные показатели в тесте калиброванной тромбографии

Способность системы гемостаза генерировать тромбин обусловлена многими механизмами и факторами, что и позволяет рассматривать ТГТ как «глобальный», т. е. отражающий состояние тромботической готовности и оценивающий состояние системы гемостаза в целом и может служить интегральным показателем баланса про и антикоагулянтных механизмов [182].

2.2.5 Морфологические методы исследования

Патологоанатомическое исследование плацент проведено в КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» (главный врач - кандидат медицинских наук И.В. Молчанова), в патологоанатомической лаборатории с отделением иммуногистохимии (заведующий лабораторией - А.В. Песоцкая).

Макроскопическое исследование плацент проводилось в течение 12 часов после родоразрешения в нефиксированном состоянии в соответствии с общепринятыми рекомендациями [22]. Регистрировались: масса плаценты в граммах, минимальный и максимальный размеры плаценты и толщина на разрезе в сантиметрах; консистенция, цвет и наличие очаговой патологии материнской поверхности и на разрезе [13].

Для гистологического исследования из краевой, парацентральной и центральной зон плацентарной ткани иссекалось по два фрагмента ткани размером 1,0 x 0,7 см, затрагивая плодовую и материнскую поверхности диска. Материал фиксировали в 10% растворе забуференного нейтрального формалина в течение суток, затем подвергали стандартной гистологической проводке в автоматическом режиме на аппарате Thermo Scientific Excelsior (США) в дальнейшем с заливкой в парафиновые блоки. Для дальнейшего гистологического обзорного микроскопического исследования на микроскопе AxioLab (Carl Zeiss Jena, Germany) изготовлены серийные срезы на ротационном полуавтоматическом микротоме HM 325 Microm (Германия) и окрашены гематоксилин-эозином. Для оценки давности инфарктов/кровоизлияний использована окраска методом MSB в модификации Зербино-Лукаевича. Оценивали зрелость ворсинчатого дерева по соответствию сроку гестации на момент родоразрешения, характер ангиогенеза по преобладанию процессов разветвленного или неразветвленного ангиогенеза, наличие выраженных синцитиокапиллярных мембран и синцитиальных узелков в терминальных ворсинах (в 7 и более ворсинах в поле зрения микроскопа), а также наличие клеточных островков (5 и более скоплений вневорсинчатого

трофобласта в препарате) и микрокист в септах плаценты (3 септ с микрокистами в препарате) [5].

Следующим этапом исследования стало изучение морфофункциональных особенностей сосудистого русла плацент с помощью метода иммуногистохимии. На парафиновых срезах толщиной 4 мкм проведено ИГХ-исследование автоматическим иммуностейнером с закрытым протоколом для детекции Ventana (Roche, UK) с применением моноклональных антител к тканевому фактору - Polyclonal Antibody to Tissue Factor (PAA524Hu01) и ингибитору пути тканевого фактора - Polyclonal Antibody to Tissue Factor Pathway Inhibitor (PAA394Hu01). Иммуногистохимическое окрашивание проводилось в рабочем разведении рекомендованным производителем с соответствующим окрашиванием в контрольном срезе и положительным внутренним контролем. Оценивалась экспрессия в клетках синцитиотрофобласта ворсин, в синцитиокапиллярных мембранах и почках ворсин, в эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках магистральных сосудов стволовых ворсин и их ветвей, в строме ворсин; в клетках амниотического эпителия, гистиоцитах, фибробластах и трофобласте децидуальной пластинки, в клетках Гофбауэра-Кащенко.

Микрофотографии, получали с помощью системы фиксации микроскопических изображений: микроскопа AxioLab (Carl Zeiss Jena, Germany) с использованием цифровой фотокамеры (Carl Zeiss Jena, Germany), на увеличении 400×, 200×. Изображения сохраняли, в формате tif размером 2080×1544 пикселей.

Интенсивность экспрессии антигенов (TF и TFPI) определяли стандартным полуколичественным методом с учётом интенсивности окрашивания:

- 0 – экспрессия отсутствует (0);
- 1 – слабое окрашивание клеток (слабая экспрессия – «1+»);
- 2 – умеренное окрашивание клеток (умеренная экспрессия – «2+»);
- 3 – максимальное окрашивание клеток (выраженная экспрессия – «3+»).

Гистохимический коэффициент в баллах рассчитывали по формуле H-score (англ. Histochemical Score): $H\text{-score} = 1 \times (\% \text{ клеток со слабым окрашиванием}) + 2$

$\times$ (% клеток с умеренным окрашиванием) + 3 $\times$ (% клеток с максимальным окрашиванием). Значения H-score были в диапазоне от 0 до 300.

2.3 Методы статистического анализа

В работе использовано несколько методов статистической обработки полученных данных, в зависимости от типа случайных величин и поставленной задачи исследования [6, 10]. Для обработки и графического представления данных использовался пакет статистического программного обеспечения MedCalc Version 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51).

Для оценки типа распределения признаков использовали критерий Шапиро–Уилка (Shapiro-Wilk's W-test) в случае малых выборок, в случае больших выборок - критерий Колмогорова-Смирнова.

Для оценки эффекта воздействия каждого конкретного фактора на риск развития ранней ПЭ и/или тяжёлой поздней ПЭ применяли величину отношения шансов (ОШ, Odds Ratio) – отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой группе, или отношение шансов того, что событие произойдёт, к шансам того, что событие не произойдёт. ОШ используется для представления результатов мета-анализов и исследований «случай — контроль». Значения ОШ от 0 до 1 соответствуют низкому риску, более 1 — высокому. ОШ равное 1 означает отсутствие эффекта.

Качественные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентов. Сравнение пропорций качественных данных проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона. При наличии малых частот (менее 10) для данного критерия использовали поправку Йейтса на непрерывность. При частотах меньше 5 использовали точный метод Фишера. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий $p < 0,05$. Изменение качественных признаков в динамике наблюдения оценивали с помощью Q-критерия Кохрена.

В случае распределения величин отличного от нормального, как в случае с данными плацентометрии, измеренными в миллиметрах и показателями лабораторных тестов рассчитывали медиану (Me), 95% доверительный интервал (95%CI) для медианы и интерквартильный размах (25-й и 75-й перцентили; Q1-Q3). Сравнение рядов выполняли с использованием непараметрических методов. Критический уровень значимости различий (p), определен как $p < 0,05$.

Для оценки эффективности различных технологий прогнозирования ранней ПЭ использовались следующие тесты:

- Se (Sensitivity) – чувствительность, вероятность того, что результат теста будет положительным при развитии ПЭ;
- Sp (Specificity) – специфичность, вероятность того, что результат теста будет отрицательным при развитии ПЭ;
- PLR (Positive Likelihood Ratio) - отношение правдоподобия положительного результата теста, показывающее во сколько раз вероятность положительного результата теста у пациенток с факторами риска больше, чем при их отсутствии.
- NLR (Negative Likelihood Ratio) - отношение правдоподобия отрицательного результата теста, показывающее во сколько раз вероятность отрицательного теста у пациенток с факторами риска больше, чем при их отсутствии.
- PPV (Positive Predictive Value) - предсказательная ценность положительного результата, вероятность наличия заболевания при положительном (патологическом) результате теста.
- NPV (Negative Predictive Value) - предсказательная ценность отрицательного результата, вероятность наличия заболевания при отрицательном (патологическом) результате теста [10].

ГЛАВА 3

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПАМИ ПРЕЭКЛАМПСИИ (РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ ЭТАП)

3.1 Соматический статус и анамнестические характеристики пациенток с различными фенотипами преэклампсии

Для решения первой диссертационной задачи проведен ретроспективный анализ 373 историй беременности и родов за период 2009–2018 гг. Для более объективной оценки факторов риска исследование проводилось в двух центрах: клиническая база кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России - родильный дом КГБУЗ Городская больница №11 (г. Барнаул) (главный врач - доктор медицинских наук, профессор Коломиец А.А.) и клиническая база кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации - Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом № 6 им. проф. В. Ф. Снегирева» (главный врач - доктор медицинских наук, профессор Зайнулина М.С.).

Проанализировано более ста потенциальных клинико-анамнестических факторов риска реализации ПЭ, а также особенности течения беременностей и исходы родов. В основной группе пациенток ($n=173$), течение беременности которых осложнилось развитием тяжелой преэклампсии, у 44 женщин ПЭ реализовалась до 34 недель гестации (ранняя), у 129 – после 34 недель (поздняя). Соотношение фенотипов ПЭ определено как 1/4 (Рисунок 3), что соответствует данным литературных источников и позволяет с высокой степенью доказательности проводить статистический анализ [133].

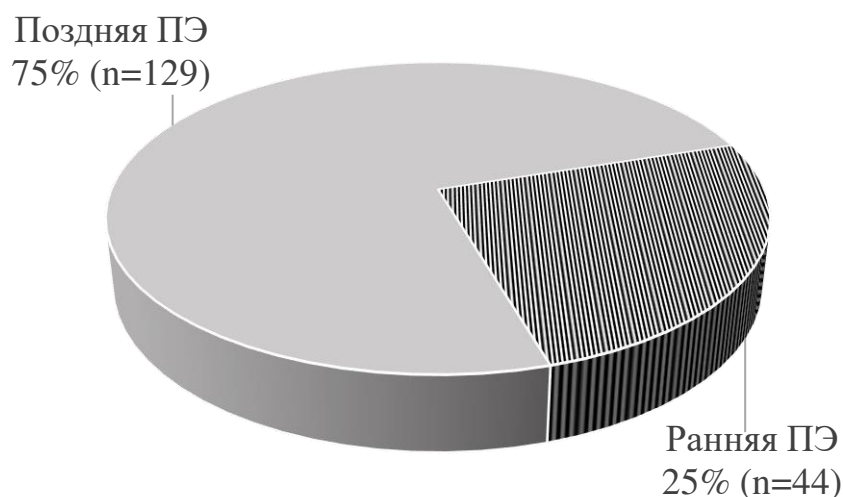


Рисунок 3 - Соотношение фенотипов ПЭ в исследованной группе

В таблице 2 представлена возрастная линейка пациенток групп сравнения. Необходимо отметить, что юный (<19 лет) и старший (>35 лет) репродуктивный возраст показали себя как значимые факторы риска развития как ранней, так и поздней ПЭ.

Таблица 2 - Возраст пациенток в группах при реализации ранней, поздней преэклампсии и при физиологическом течении беременности

Возраст	Основная группа		Контрольная группа, (n = 200) – (3), n (%)	Статистические показатели		
	Ранняя ПЭ (n = 44) – (1), n (%)	Поздняя ПЭ (n = 129) – (2), n (%)		OR, (p) 1/2	OR, (p) 1/3	OR, (p) 2/3
15–19 лет	2 (4,5)	5 (3,9)	0 (0)	1,17 (0,8521)	22,52 (0,0456)	17,03 (0,0557)
20–24 лет	6 (13,6)	16 (12,4)	14 (7)	1,09 (0,8524)	1,95 (0,1959)	1,77 (0,1353)
25–29 лет	13 (29,5)	38 (29,5)	94 (47)	1,00 (0,9935)	0,63 (0,1716)	0,62 (0,0361)
30–34 лет	10 (22,7)	36 (27,9)	70 (35)	0,81 (0,0658)	0,65 (0,2519)	0,79 (0,3334)
35–39 лет	11(25,0)	27 (20,5)	22 (11)	1,19 (0,6553)	2,27 (0,0427)	1,90 (0,0371)
≥40 лет	2 (4,5)	7 (5,4)	0 (0)	0,83 (0,8391)	22,52 (0,0456)	23,22 (0,0318)

В таблице 3 представлены результаты анализа соматического статуса и акушерско-гинекологического анамнеза пациенток групп сравнения.

Согласно результатам, одним из наиболее значимых соматических факторов риска развития ПЭ является избыточная масса тела. Причем, риски реализации ПЭ увеличиваются прогрессивно и прямо пропорционально увеличению индекса массы тела (ИМТ). Также нами определено, что независимо от фенотипа ПЭ, женщины основной группы имели достоверно более высокий индекс соматической заболеваемости. Установлено, что гипертоническая болезнь и сахарный диабет являются значимыми факторами риска развития для любого из фенотипов ПЭ. Хронический пиелонефрит статистически значимо ассоциировался только с поздней ПЭ, а в группе с реализованной ранней ПЭ его частота была сопоставима с группой контроля. Патология щитовидной железы достоверно чаще определялась в группе ПЭ для обоих фенотипов: $OR=2,59$ ($p=0,0438$) для ранней и $OR=2,10$ ($p=0,0443$) для поздней ПЭ, а аутоиммунный тиреоидит определен статистически значимым фактором риска развития поздней ПЭ: $OR=20,1$ ($p=0,0414$). Заболевания желудочно-кишечного тракта, верхних дыхательных путей, болезни центральной нервной системы встречались с идентичной частотой в группах сравнения, и не рассматриваются как факторы риска реализации ПЭ.

При анализе семейного тромботического анамнеза нами определена значимая корреляция между тромботическими событиями у родственников первой линии родства в возрасте до 45 лет с риском развития ранней ПЭ [$OR=2,77$ ($p=0,0242$)], что не характерно для ее позднего фенотипа [$OR=0,43$ ($p=0,1098$)]. При этом установлено, что локализация тромбозов у родственников определена только в артериальном русле: в 3 случаях - острый инфаркт миокарда у отцов пациенток (в 38, 40 и 42 года соответственно) и в 6 случаях - острое нарушение мозгового кровообращения, 3 из которых с летальным исходом.

Таблица 3 - Оценка значимости соматических факторов риска и данных акушерско-гинекологического анамнеза в развитии ранней и поздней преэклампсии

Показатель	Основная группа, n=173				Контрольная группа, n=200		Статистические показатели					
	рПЭ, n=44		пПЭ, n=129				(рПЭ/пПЭ)		(рПЭ/контроль ная группа)		(пПЭ/контроль ная группа)	
	абс	%	абс	%	абс	%	OR	p	OR	p	OR	p
Соматический статус												
Индекс массы тела (ИМТ) 25-29	11	25,0	42	32,6	21	10,5	0,77	0,4882	2,38	0,0334	3,1	0,0001
Индекс массы тела (ИМТ) 30 и более	7	15,9	38	29,5	0	0	0,54	0,1680	67,58	0,0042	119,21	0,0008
Гипертоническая болезнь	14	31,8	31	24,0	10	5	1,48	0,3109	8,87	0,0001	6,01	0,0001
Сахарный диабет	4	9,1	8	6,2	0	0	1,47	0,5481	40,55	0,0136	26,32	0,0251
Хронический пиелонефрит	5	11,4	21	16,3	13	6,5	0,66	0,4333	1,84	0,2700	2,79	0,0058
Акушерско-гинекологический анамнез												
Первобеременные	17	38,6	44	34,1	69	34,5	1,13	0,7096	1,12	0,7217	0,99	0,9593
Повторнородящие	27	61,4	85	65,9	84	42	0,93	0,8004	1,46	0,1709	0,99	0,9593
ПЭ в анамнезе	8	18,2	16	12,4	0	0	1,56	0,3429	76,60	0,0031	48,00	0,0072
в том числе ранняя (до 34 недель)	5	11,4	3	2,3	0	0	5,38	0,0254	55,84	0,0068	10,84	0,116
поздняя (тяжелая)	3	6,8	13	10,1	0	0	0,65	0,522	33,82	0,0207	46,47	0,0079
ПР роды в анамнезе до 34 недель	3	6,8	6	4,7	0	0	1,50	0,5785	33,82	0,0207	21,11	0,0383

Анализ гинекологического анамнеза выявил тенденцию к более раннему началу половой жизни у пациенток с последующим развитием ПЭ (Рисунок 4). Удельный вес женщин, выполнивших первый искусственный аборт до 12 недель в группах сравнения идентичен и не сопряжен с риском развития ПЭ, чего нельзя сказать про анамнез, отягощенный 2 и более искусственными абортами, наличие которых достоверно значимо увеличивает риск реализации тяжелой ПЭ независимо от ее клинического фенотипа.

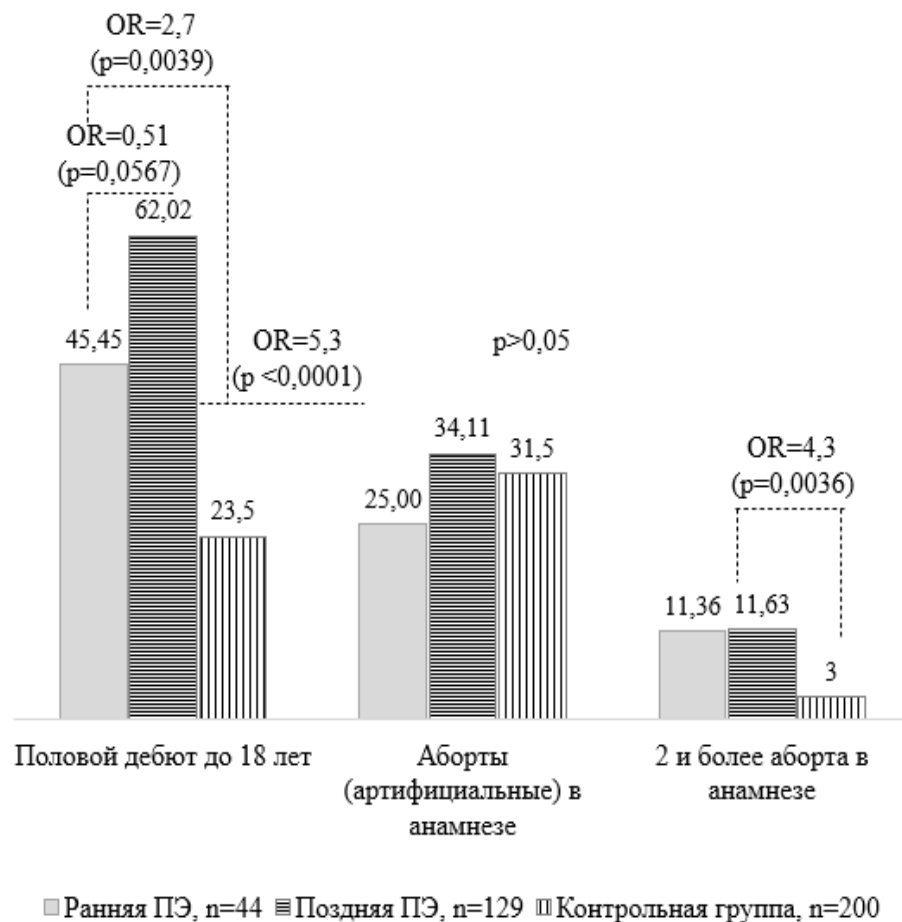


Рисунок 4 - Удельный вес (%) отдельных гинекологических состояний, предшествующих анализируемой беременности, и рассматриваемых в качестве факторов риска развития ПЭ

Первичное нарушение репродуктивной функции в нашем исследовании было определено значимым фактором риска развития поздней ПЭ при последующих беременностях, наступивших без применения вспомогательных репродуктивных

технологий [OR=26,3 (p=0,0251)], чего не определено у пациенток с ранней ПЭ [OR=13,5 (p=0,1126)].

Анализ акушерского анамнеза позволил выявить определенные закономерности (Таблица 3). Паритет родов по данным нашего исследования не был определен как фактор риска развития ПЭ, количество первородящих и повторнородящих женщин оказалось сопоставимо в группах сравнения. Наличие преждевременных родов до 34 недель гестации в анамнезе значимо и сопоставимо чаще определено при обоих фенотипах ПЭ. Реализованная ПЭ при предыдущих беременностях достоверно сопряжена с риском ее повторной реализации. При этом ранняя ПЭ значимо чаще диагностирована только в случае ее повторного развития.

По результатам проведенного анализа данных анамнеза и соматического статуса на прегравидарном этапе, определены общепринятые и хорошо доказанные факторы риска развития преэклампсии. Мы не получили специфических соматических и/или анамнестических характеристик пациенток с реализацией ранней ПЭ.

3.2 Клинические и параклинические особенности течения беременности и родов при реализации различных фенотипов преэклампсии

Несмотря на достаточно высокий процент пациенток в обследуемых группах (>95), вставших на диспансерный учет по беременности до 12 недели гестации, только 27,3% и 53,3% женщин из подгрупп ранней и поздней ПЭ, соответственно, прошли первый ультразвуковой скрининг в сроке 11–13,6 недели гестации. Но даже столь небольшая доступная выборка позволила в представленном исследовании подтвердить достоверность известных ранних ультразвуковых маркеров ПЭ, таких как предлежание хориона и увеличение пульсационного индекса (ПИ) в маточных артериях более 95 процентиля для срока гестации (Таблица 4).

Таблица 4 - Характеристика течения первого триместра беременности в группах сравнения

Анализируемый показатель	Основная группа, n=173				Контрольная группа, n=200		Статистические показатели					
	рПЭ, n=44		пПЭ, n=129				(рПЭ/пПЭ)		(рПЭ/контрольн я группа)		(пПЭ/контрольн я группа)	
	абс	%	абс	%	абс	%	OR	р	OR	р	OR	р
Диспансерный учет до 12 недель	35	79,5	100	77,5	167	83,5	1,03	0,9218	0,95	0,8459	0,93	0,6611
Первый ультразвуковой скрининг в 11–13,6 недель	12	27,3	69	53,5	190	95	0,33	0,0033	0,02	<0.0001	0,06	<0,0001
в том числе определено: - предлежание хориона	4	33,3	20	29,0	55	27,5	1,15	0,8246	1,21	3,9066	1,05	0,8590
- ПИ маточных артерий >95 процентиля для срока	0	0	5	7,2	0	0	0,51	0,6511	16,04	0,1697	31,73	0,0198
- доплерометрические признаки гипофункция желтого тела	1	8,3	18	26,1	0	0	0,32	0,2880	48,12	0,0195	106,74	0,0012
Артериальная гипертензия (дебют)	4	9,1	10	7,8	0	0	1,17	0,7962	40,55	0,0136	32,51	0,0165
Манифестный сахарный диабет	4	9,1	27	20,9	0	0	0,43	0,1389	40,55	0,0136	85,15	0,0019

Гипофункция желтого тела, установленная с помощью доплерометрического исследования, у пациенток из обеих групп ПЭ с последующей медикаментозной коррекцией гестагенами, была определена как достоверный фактор риска развития ПЭ.

У пациенток основной группы вне зависимости от фенотипа ПЭ в первом триместре отмечалось повышение артериального давления выше 140/80 мм. рт. ст., чего не зарегистрировано в группе контроля. Также, характерной особенностью течения первого триместра у пациенток с реализованной поздней ПЭ, является клиническая манифестация сахарного диабета у каждой пятой беременной. При этом, ранняя ПЭ также сопряжена с сахарным диабетом в каждом 10 случае.

Анализ течения второго триместра беременности групп сравнения (Таблица 5) показал, что наряду с классической триадой Цангемейстера (отеки, гипертензия, протеинурия), предвестниками манифестации ранней ПЭ явились выраженная цефалгия (6,8%), лабораторные показатели, свидетельствующие об активации функции печени (6,8%) и железодефицитная анемия у 45,5% женщин. При этом медиана показателя гемоглобина была определена как $Me=97$ [95%CI 94–102] г/литр, при нормальных показателях гемоглобина в первом триместре. Артериальная гипертензия характеризовалась показателями систолического давления до 190 в 13,6% случаев ранней ПЭ, протеинурия более 5 г/л.

Общеизвестные факторы риска развития ПЭ - гестационный сахарный диабет и гестационный пиелонефрит [1, 23], выявленные во втором триместре беременности, в нашем исследовании также определены значимыми факторами риска для развития раннего фенотипа.

Ультразвуковой второй пренатальный скрининг, проводимый в сроки 18–21 неделя гестации позволил определить толщину плаценты как значимый предиктор развития ранней ПЭ. Толщина плаценты в декретируемые сроки менее 10 процентиля была указана в 45,5% случаев ранней ПЭ.

Таблица 5 - Характеристика течения второго триместра беременности в группах сравнения

Анализируемый показатель	Основная группа, n=173				Контрольная группа, n=200		Статистические показатели					
	рПЭ, n=44		пПЭ, n=129				(рПЭ/пПЭ)		(рПЭ/контрольн я группа)		(пПЭ/контрольн я группа)	
	абс	%	абс	%	абс	%	OR	р	OR	р	OR	р
Анемия	20	45,5	8	6,2	10	5	7,33	<0,0001	9,09	<0,0001	1,24	0,6587
Цефалгия	3	6,8	1	0,8	0	0	8,8	0,0626	31,54	0,0233	4,64	0,3481
Отеки	19	43,2	13	10,1	0	0	4,29	0,0003	175,72	0,0003	41,8	0,0098
Гипертензия (дебют)	14	31,8	22	17,1	0	0	1,87	0,1043	130,66	0,0008	69,67	0,0031
Протеинурия	15	34,1	3	2,3	0	0	14,66	<0,0001	139,67	0,0006	10,84	0,1160
Активация печеночных ферментов (уровень АЛТ>50 Ед)	3	6,8	2	1,6	0	0	0,12	0,1110	31,54	0,0233	7,74	0,1876
Гестационный сахарный диабет	2	4,5	4	3,1	0	0	1,47	0,6651	22,53	0,0456	13,93	0,0780
Гестационный пиелонефрит	2	4,5	4	3,1	0	0	1,47	0,6651	22,53	0,0456	13,93	0,0780
Толщина плаценты <10 процентиля для срока	10	22,7	7	5,4	0	0	4,19	0,0062	94,62	0,0018	23,22	0,0318
Толщина плаценты <25 процентиля для срока	26	59,1	2	1,6	0	0	38,11	<0,0001	238,8	0,0001	7,74	0,1876
ПИ маточных артерий >95 процентиля для срока	9	20,5	22	17,1	14	7	1,7	0,2614	7,14	0,0001	4,19	0,0001
Аntenатальная гибель плода	9	20,5	0	0	0	0	55,29	0,006	85,61	0,0023	1,55	0,8273

Допплерометрические характеристики маточно-плацентарного кровотока свидетельствуют о значимости повышения ПИ в маточных артериях более 95 процентиля для срока гестации при втором ультразвуковом скрининге для прогноза любого фенотипа ПЭ.

Аntenатальная гибель плода во втором триместре беременности зарегистрирована только в группе ранней ПЭ и составила 20,5%.

В третьем триместре беременности частота классических клинических проявлений ПЭ закономерно смещается в сторону реализации позднего фенотипа ПЭ (Таблица 6).

Ультразвуковые маркеры ранней ПЭ в начале третьего триместра свидетельствуют о декомпенсации функции плаценты и реализуются в виде: ЗРП, маловодия и различных степеней нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока.

Необходимо отметить, что клинические признаки ПЭ манифестировали в нашем исследовании при раннем фенотипе молниеносно за 1–2 суток до реализации события, а при позднем – были отсрочены по времени на 3–4 суток.

Таблица 6 - Характеристика течения третьего триместра беременности в группах сравнения

Анализируемый показатель	Основная группа, n=173				Контрольная группа, n=200		Статистические показатели					
	рПЭ, n=44		пПЭ, n=129				(рПЭ/пПЭ)		(рПЭ/контрольная группа)		(пПЭ/контрольная группа)	
	абс	%	абс	%	абс	%	OR	р	OR	р	OR	р
Цефалгия	9	20,5	5	3,9	0	0	5,28	0,0044	85,61	0,0023	17,03	0,0557
Отеки	18	40,9	104	80,6	0	0	0,51	0,0283	166,71	0,0004	323,59	<0,0001
Артериальная гипертензия (дебют)	26	59,1	97	75,2	0	0	0,79	0,3920	238,8	0,0001	301,91	0,0001
Протеинурия	28	63,6	108	83,7	0	0	0,76	0,3180	256,82	0,0001	335,97	<0,0001
Гестационный пиелонефрит	2	4,5	4	3,1	0	0	1,46	0,6651	22,53	0,0456	13,93	0,0780
Аntenатальная гибель плода	1	4,3	7	8,1	0	0	0,53	0,5667	25,6	0,0491	34,77	0,0155
Данные третьего ультразвукового скрининга (для группы рПЭ n=23)												
ЗРП	19	82,6	22	25,6	0	0	3,23	0,0027	332,74	0,0001	104,31	0,0012
Маловодие	8	34,8	13	15,1	7	3,5	2,30	0,1002	9,94	<0,0001	4,32	0,0026
Многоводие	0	0	15	17,4	7	3,5	0,12	0,1432	0,57	0,7024	4,98	0,0007
ПИ маточных артерий >95 процентиля для срока	11	47,8	24	27,9	0	0	1,71	0,2137	196,23	0,0003	113,58	0,0010
ПИ артерии пуповины >95 процентиля для срока	4	17,4	9	10,5	0	0	1,8	0,3677	76,79	0,0040	49,15	0,0075
Нулевой кровоток в артерии пуповины	4	17,4	1	1,2	0	0	14,96	0,0179	76,79	0,0040	6,95	0,2365

3.3 Родоразрешение, течение послеродового периода и перинатальные исходы при реализации различных фенотипов преэклампсии

У всех пациенток основной группы беременность закончилась индуцированными родами, как единственным методом лечения возникшего осложнения беременности. Сроки родоразрешения представлены на рисунке 5.

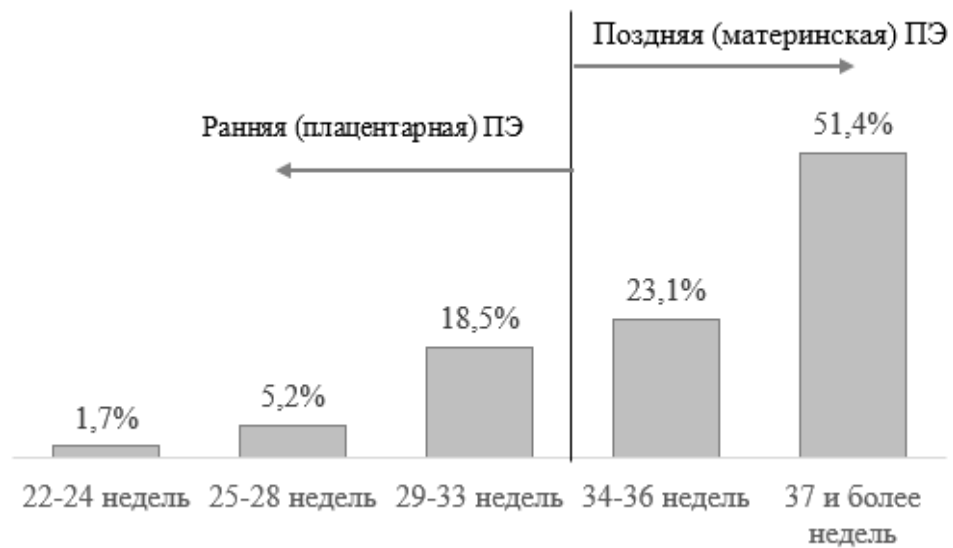


Рисунок 5 - Сроки родоразрешения пациенток основной группы (n=173) исследования с реализованной ранней ПЭ (до 34 недель) и поздней ПЭ (после 34 недель)

Частота экстренного оперативного родоразрешения в группе ранней ПЭ составила 77,3%, а в группе поздней – 53,5%, что было сопоставимо ($p=0,1774$) и значимо превышает показатели контрольной группы (16,5%). Плановое кесарево сечение в группе ранней ПЭ не проводилось. Индуцированные роды через естественные родовые пути (n=20 (15,5%) родов) в подгруппе поздней ПЭ достоверно чаще осложнялись вторичной слабостью родовой деятельности (n=8), по сравнению с контрольной группой (n=0, $p=0,0251$), и требовали дополнительной коррекции.

В контрольной группе неблагоприятных перинатальных исходов не зафиксировано, что обусловлено критериями включения в группу. Детальный анализ перинатальных исходов в основной группе, в зависимости от клинического фенотипа представлен на рисунке 6. Анте/интранатальная гибель плода в группе с ранней ПЭ была значимо больше, чем в группе с поздней ПЭ. В группе ранней ПЭ 9 женщин были родоразрешены в сроке гестации до 28 недель, что, в том числе, определило неблагоприятные перинатальные исходы. Задержка роста плода, подтвержденная осмотром неонатолога после рождения статистически значимо сопряжена с реализацией ранней ПЭ. Число новорожденных, умерших в течение первых 7 суток, было сопоставимо в группах ранней и поздней ПЭ – 2 (4,5%) против– 3 (2,3%) ($p=0,4907$) случаев соответственно, и закономерно выше по сравнению с контрольной группой.

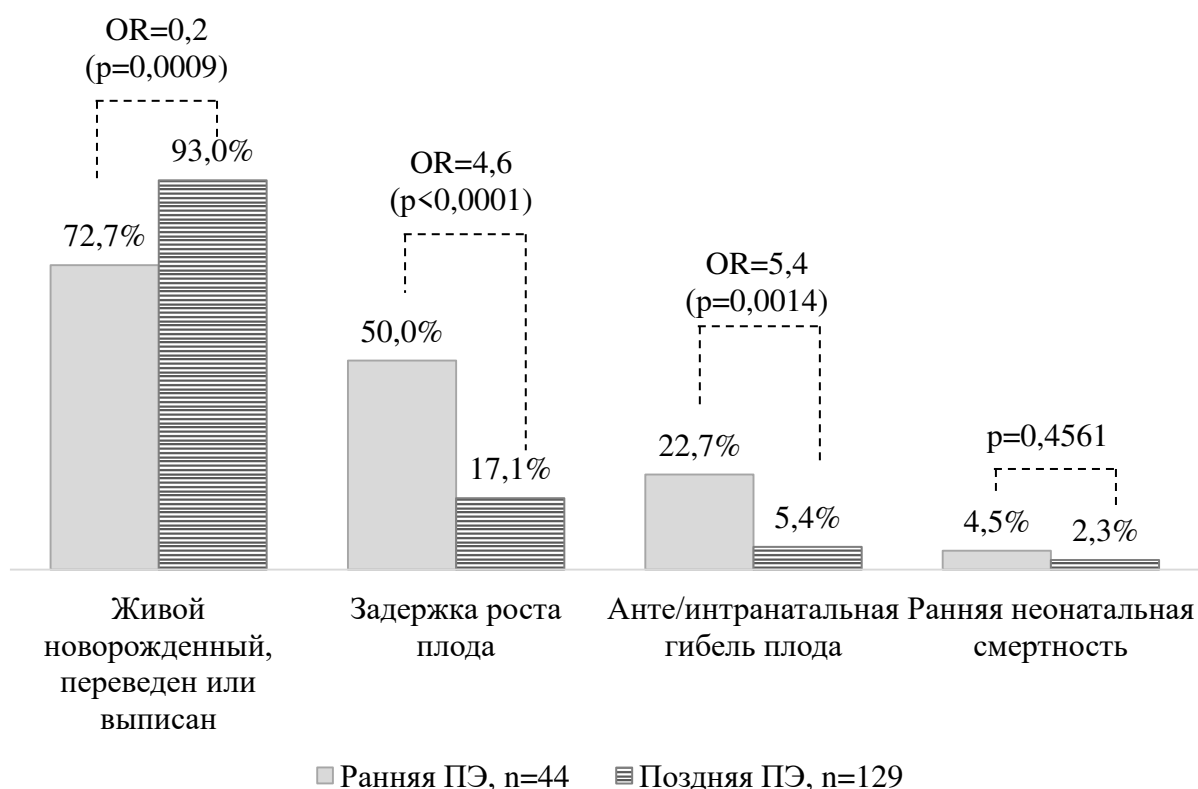


Рисунок 6 - Перинатальные исходы пациенток основной группы (n=173) исследования с реализованной ранней ПЭ (до 34 недель) и поздней ПЭ (после 34 недель)

Клинический фенотип ПЭ не повлиял на течение послеродового периода. По числу и характеру послеродовых осложнений (субинволюция матки, лохиометра) пациентки всех групп исследования сравнения были сопоставимы.

3.4 Математическое моделирование клинико-анамнестической модели прогнозирования различных фенотипов преэклампсии в первом триместре беременности

Согласно полученным данным при проведении анализа клинико-анамнестических факторов риска, нами предпринята попытка создания модели прогнозирования ранней ПЭ на доклинической стадии.

В первом триместре беременности мы стратифицировали исследуемых пациенток в группы высокого и низкого риска развития ПЭ, с учетом её клинического фенотипа, в момент постановки на диспансерный учет по беременности.

Получившаяся суммарная матрица решений рассматриваемых технологий прогнозирования представлена в таблице 7. Так, при положительном результате исследуемого теста (1) у одной пациентки без последующей реализации ПЭ (0), запись соответствует ложноположительному результату и располагается в ячейке «прогноз теста «+»/ПЭ «-»».

Таблица 7 - Матрица решений технологий прогнозирования развития ПЭ в первом триместре беременности при различном наборе анализируемых данных

Технология прогнозирования	Прогноз теста	Реализация преэклампсии	
		ПЭ «+»	ПЭ «-»
Клинико-анамнестические данные (ПЭ всего), n=373	+	75	27
	-	98	173
Клинико-анамнестические данные (ранняя ПЭ), n=244	+	13	21
	-	31	179
Клинико-анамнестические данные (поздняя ПЭ), n=329	+	54	21
	-	75	179

Результаты вычисления операционных характеристик диагностических технологии прогнозирования различных фенотипов ПЭ представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Операционные характеристики диагностических технологий прогнозирования ПЭ в первом триместре беременности

Технология прогнозирования		Ложно-«отр», %	Se (95 % CI)	Sp (95 % CI)	PLR 95 % CI	NLR 95 % CI	PPV (95 % CI)	NPV (95 % CI)
Клинико-анамнестические характеристики	ПЭ всего	13,3	37,6 (30,3–45,2)	81,5 (75,4–86,6)	2,0 (1,4–2,9)	0,8 (0,7–0,9)	63,7 (53,6–73,0)	60,2 (54,0–66,0)
	ранняя ПЭ	10,5	29,6 (16,7–45,2)	86,5 (80,9–90,9)	2,7 (1,8–4,1)	0,7 (0,6–0,8)	65,4 (53,7–75,8)	66,3 (60,2–72,0)
	поздняя ПЭ	10,5	36,7 (28,7–45,3)	89,5 (84,4–93,4)	2,8 (1,5–5,2)	0,8 (0,7–0,9)	38,2 (22,2–56,4)	85,2 (79,7–89,7)
Примечание (здесь и далее): Se (Sensitivity) – чувствительность Sp (Specificity) – специфичность PLR (Positive Likelihood Ratio) - отношение правдоподобия положительного результата теста NLR (Negative Likelihood Ratio) - отношение правдоподобия отрицательного результата теста PPV (Positive Predictive Value) - предсказательная ценность положительного результата NPV (Negative Predictive Value) - предсказательная ценность отрицательного результата								

Анализ полученных операционных характеристик клинико-анамнестических данных показал, что в первом триместре беременности правильно идентифицировать реализацию ПЭ возможно у 37,6% беременных с ложноотрицательной частотой 13,3%. При детальном рассмотрении клинических фенотипов определено, что предсказательная способность клинико-анамнестических данных для поздней ПЭ выше, чем для раннего фенотипа – 36,7% и 29,6% соответственно, при идентичной частоте ложноотрицательных результатов – 10,5%.

Ретроспективный расчет риска развития ПЭ с помощью онлайн-калькулятора FMF был возможен у 275 (73,3% от 373) пациенток группы исследования первого этапа с учетом анамнестических данных и показателя пульсационного индекса

маточных артерий, тройной комбинированный тест (с данными уровня РАРР-А) ретроспективно рассчитан у 151 (40,5% от 373) пациентки.

Результаты вычисления операционных характеристик онлайн-калькулятора FMF для прогнозирования ПЭ представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Операционные характеристики онлайн-калькулятора FMF для прогнозирования преэклампсии

FMF-калькулятор	Ложно- «отр», %	Se (95% CI)	Sp (95% CI)	PLR 95% CI	NLR 95% CI	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
без данных РАРР-А	25,0%	46,7% (38,0–55,4)	79,3% (71,6–85,7)	2,3 (1,6–3,7)	0,67 (0,6–0,8)	68,5% (57,9–77,8)	60,7% (53,2–67,8)
с данными РАРР-А	34,7%	53,9% (43,8–63,8)	75,5% (61,1–86,7)	2,2 (1,3–3,7)	0,6 (0,5–0,8)	82,1% (70,8–90,4)	44,1% (33,2–55,3)

Анализ показал, что при использовании комбинации материнских клинико-анамнестических характеристик с биофизическим маркерами (артериальное давление и ПИ маточных артерий), чувствительность теста составляет 46,7%. Использование максимально доступных в нашем регионе данных с добавлением в прогностическую модель показателей биологического маркера РАРР-А увеличило предсказательную ценность теста до 53,9%, при достаточно высоких уровнях ложноотрицательных результатов в 25% и 34,7% наблюдений соответственно.

Недостаточная эффективность прогностической способности модели как по результатам обработки клинико-анамнестических данных, так и по прогнозу ПЭ согласно калькулятору FMF в первом триместре, определило наш дальнейший поиск возможных предикторов развития ранней ПЭ во втором триместре. Принимая во внимание, что у 45,5% пациенток с реализованной ранней ПЭ отмечалось нарушение ее линейных размеров, нам представилось целесообразным более детально изучить и проанализировать показатели плацентометрии в скрининговые сроки, а именно в 19–21 неделю гестации.

3.5 Ультразвуковая предикция ранней преэклампсии в сроки 19–21 недель гестации

Для решения второй задачи диссертационного исследования, были проанализированы данные плацентометрии при проведении второго ультразвукового скрининга у 80 пациенток, проходивших обследование в отделении антенатальной охраны плода в КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» в 2019–2021 годах. В основную группу вошли 40 пациенток, которые были родоразрешены при сроке 28–32 недели гестации в КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» с диагнозом ранняя ПЭ. В контрольную группу включены 40 пациенток без гестационных осложнений, родоразрешенные в срок новорожденными без признаков гипотрофии.

Медиана возраста пациенток контрольной группы составила 28 [95%CI 24,0–33,1] лет, основной - 27 [95%CI 22,0–34,3] лет. Группы были сопоставимы по клиническим характеристикам и социальному статусу.

Медиана (Me) длины плаценты (L_p) в группе контроля составила 146,5 мм (95%CI:144,0-149,3), в основной 149,5 мм (95%CI:146,0-151,7), что не имело статистической разницы ($p=0,2743$) (Рисунок 7). Медиана (Me) толщины плаценты (Th_p) в группе контроле составила 22,0 мм (95%CI:21,0-22,7), в основной 19,0 мм (95%CI:18,0-20,0), разница показателей была статистически достоверна ($p<0,0001$) (Рисунок 8).

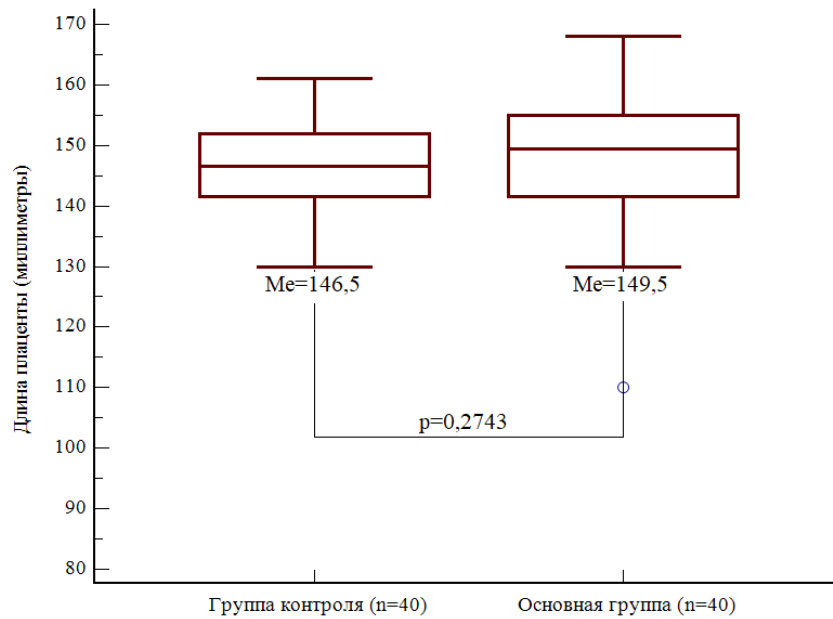


Рисунок 7 - Медиана (Me) длины плаценты (мм) в сроки гестации 19–21 неделя в группе женщин с физиологическим течением беременности и своевременным родоразрешением (контрольная группа) и в группе пациенток с реализованной ранней ПЭ (основная группа)

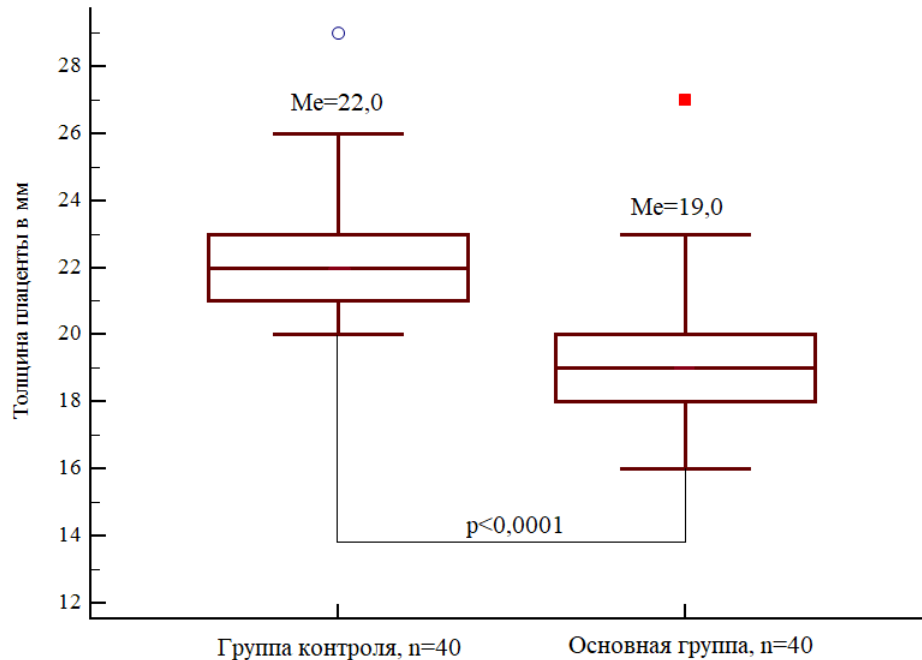
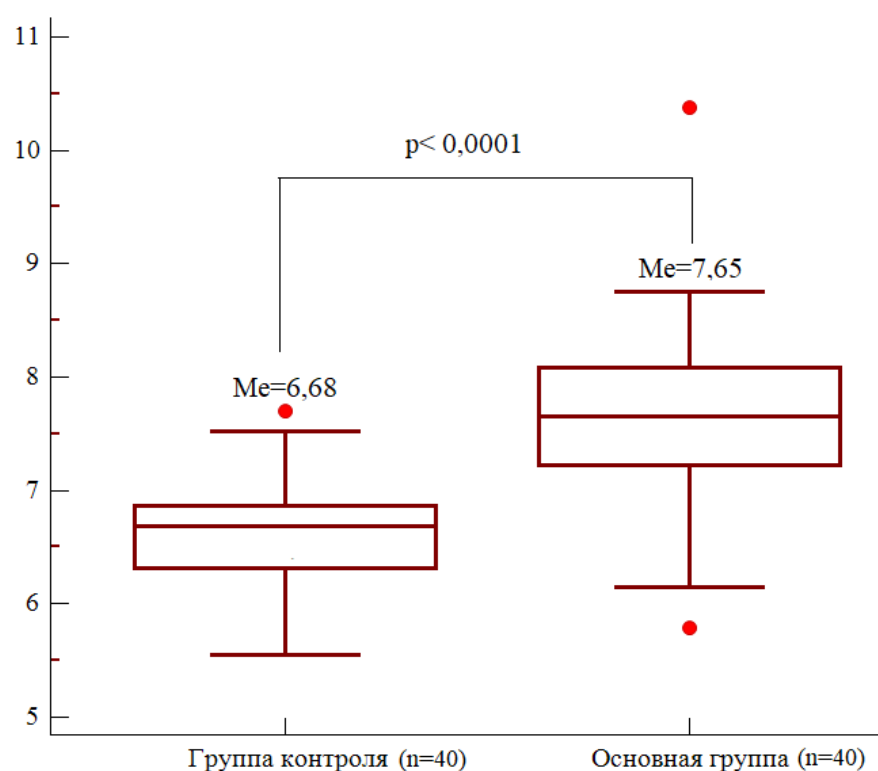


Рисунок 8 - Медиана (Me) толщины плаценты (мм) в сроки гестации 19–21 неделя в группе женщин с физиологическим течением беременности и своевременным родоразрешением (контрольная группа) и в группе пациенток с реализованной ранней ПЭ (основная группа)

Принимая во внимание, что результаты измерений линейных показателей (длина, толщина) могут носить условно субъективный характер, нами рассчитано два «обратных» интегральных показателя:

- индекс плацентарного отношения (PRi) по формуле: отношение длины (L_p) плаценты к ее толщине (Th_p), измеренных в миллиметрах: $PRi = L_p / Th_p$;
- площадь плаценты (S_p) по формуле: $S_p = \pi/2 L_p^2$

Оба интегральных показателя имели статистически значимую разницу в группах сравнения. Медиана индекса плацентарного отношения в группе контроля рассчитана как $PRi (Me) = 6,5$ (95%CI:6,3-6,7), в основной группе $PRi (Me) = 7,7$ (95%CI:7,4-7,8) (Рисунок 9).



Обозначения (здесь и далее): медиана — маркер; «ящик» - межквартильный размах между 25% и 75%; «усы» — значения, соответствующие 2,5 и 97,5 перцентилям.

Рисунок 9 - Медиана индекса плацентарного отношения (PRi), определенная в сроки гестации 19–21 неделя при физиологическом течении беременности (контрольная группа) и при реализации ранней ПЭ (основная группа)

Медианы площади плаценты (S_p) в группах сравнения представлены на рисунке 10.

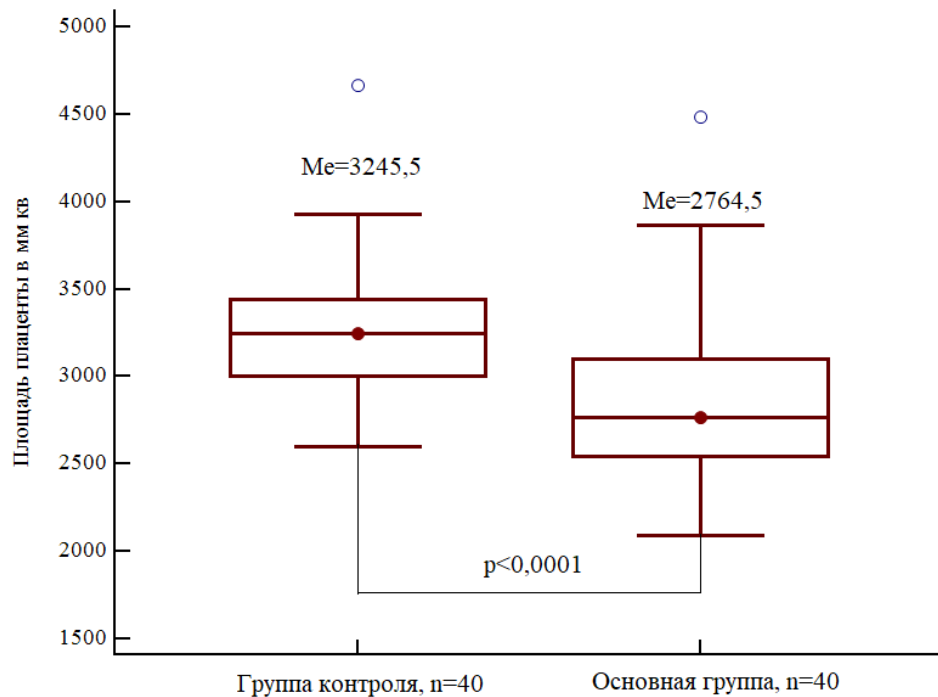


Рисунок 10 - Медиана площади плаценты (S_p), определенная в сроки гестации 19–21 неделя при физиологическом течении беременности (контрольная группа) и при реализации ранней ПЭ (основная группа)

Принимая во внимание, что медианы показателей Th_p , PR_i и S_p статистически значимо отличаются в группах сравнения проведен комбинированный ROC-анализ для определения более информативного теста (Рисунок 11).

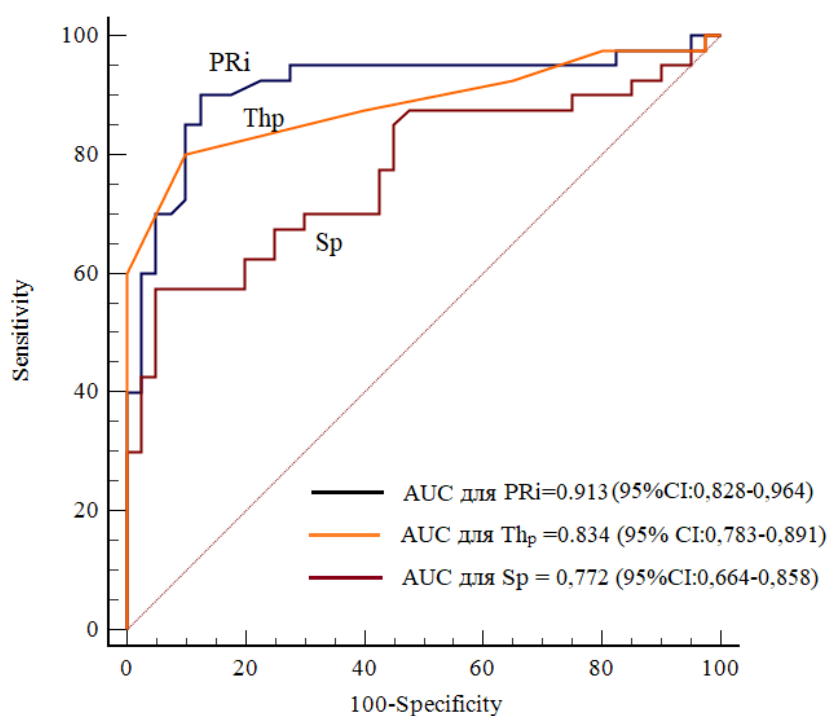


Рисунок 11 - Результаты комбинированного ROC-анализа показателей: Th_p (Me), PR_i (Me) и S_p (Me) определенных в сроки гестации 19–21 неделя с целью прогнозирования ранней ПЭ

Согласно проведенным расчетам, прогностическая способность показателя PR_i (Me) более значима. Расчет порогового показателя PR_i , показал, что при значении $PR_i \geq 7$ прогностическая способность модели составляет 91,3%, при чувствительности теста 90% и специфичности – 87,5% (Рисунок 12).

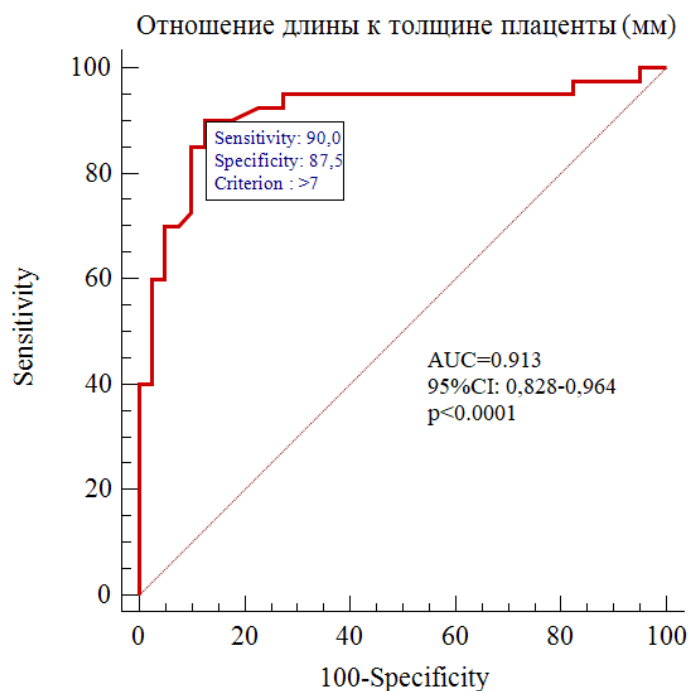


Рисунок 12 - Результаты ROC-анализа показателя для показателя PRi (Me) определенного в сроки гестации 19–21 неделя с целью прогнозирования ранней ПЭ

3.6 Резюме

Первая задача нашего исследования была направлена на определение возможности прогнозирования различных фенотипов ПЭ на основе изучения клинико-анамнестических характеристик пациенток на доклинической стадии развития заболевания.

Полученные данные показали сопоставимость анамнестических факторов риска, клинических симптомов и диагностических критериев различных фенотипов заболевания. При этом для раннего фенотипа ПЭ характерно более тяжелое течение со специфическими клиническими и ультразвуковыми предикторами, что позволяет выделить когорту женщин для более тщательного мониторинга и своевременного проведения профилактических мероприятий.

Второй задачей нашего исследования было оценить показатели плацентометрии в сроки гестации 19–21 неделя при физиологическом течении беременности и при развитии ранней ПЭ.

Сонометрическая оценка плаценты в настоящее время не включена в существующие программы ультразвукового скрининга, в том числе и скрининга плацентарных осложнений. Представленное исследование демонстрирует, что ультразвуковое исследование плаценты с расчетом индекса плацентарного отношения (PRi) может быть полезным в контексте прогнозирования развития ранней ПЭ у пациенток группы низкого риска и позволит своевременно стратифицировать беременных в группу для проведения дополнительных методов обследования и профилактических мероприятий.

По результатам главы 3 опубликовано:

1. Щеклеина, К.В. Клинико-анамнестические характеристики пациенток с различными фенотипами преэклампсии в 1 триместре беременности / К.В. Щеклеина // Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству: Тезисы VII Общероссийской конференции с международным участием (г. Санкт-Петербург, 18-20 февраля 2021г.). – М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2020. - С. 61.

2. Щеклеина, К.В. Прогнозирование плацентарной преэклампсии по данным плацентометрии в сроки гестации 19–21 недель у пациенток низкого риска / К.В. Щеклеина, М.Г. Николаева // Тезисы XV Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и VIII Общероссийской конференции «Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии». - Сочи, 2021. - С. 77–79.

3. Клиническая реализация различных фенотипов преэклампсии (результаты двуцентрового исследования) / К.В. Щеклеина, В.Ю. Терехина, Е.Ю. Чабан, М.Г. Николаева // Сибирское медицинское обозрение. - 2021. - № 5 (131). - С. 71–79.

4. Клинические предвестники ранней и поздней преэклампсии (результаты двухцентрового ретроспективного исследования) / В.Ю. Терехина, К.В. Щеклеина, Е.Ю. Чабан, М.Г. Николаева // Журнал теоретической и клинической медицины. - 2021. - № 6-1. - С. 149–152.

5. Щеклеина, К.В. Возможности предикции ранней преэклампсии при проведении второго ультразвукового скрининга / К.В. Щеклеина, М.Г. Николаева // Журнал теоретической и клинической медицины. - 2021. - № 6-1. - С. 166–170.

6. Возможность прогнозирования различных фенотипов преэклампсии в первом триместре беременности (результаты двухцентрового ретроспективного исследования) / К.В. Щеклеина, В.Ю. Терехина, Е.Ю. Чабан, М.Г. Николаева // Журнал акушерства и женских болезней. - 2022. - Т. 71, № 1. - С. 91–100.

7. Щеклеина, К.В. Плацентометрия в прогнозировании ранней преэклампсии / К.В. Щеклеина, М.Г. Николаева // Доктор. Ру. - 2022. - Т. 21, № 1. - С. 13–17.

8. Патент №2771762 Российская Федерация, МПК А61В 8/00 (2006.01), А61В 8/00 (2022.01). Прогнозирование плацентарной преэклампсии по данным плацентометрии в сроки гестации 19–21 неделя у пациенток группы низкого риска : № 2021118976 : заявл. 28.06.2021 : опубл. 11.05.2022 / Николаева М.Г., Щеклеина К.В. – Бюл. № 14. - 2 с.

9. База данных № 2019621814 Российская Федерация. Пациентки с ранней и поздней преэклампсией на территории Барнаула за период 2009–2018 гг. : № 2019621710 : заявл. 08.10.2019 : опубл. 18.10.2019 / Николаева М.Г., Щеклеина К.В., Корчагина А.В., Трухина Д.А. – Бюл. №12. - 2 с.

ГЛАВА 4

РОЛЬ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА В РЕАЛИЗАЦИИ РАННЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

На втором проспективном этапе исследования для определения роли коагуляционного гемостаза в развитии ранней преэклампсии проведено динамическое исследование отдельных показателей системного гемостаза и оценка гемостатических реакций на локальном, плацентарном уровне.

4.1 Клиническая характеристика и лабораторные показатели при реализации ранней преэклампсии в различные сроки гестации

Для динамической оценки гемостатических реакций сформированы две группы: в основную включено 50 пациенток, у которых по данным плацентометрии ($PRi > 7$) в срок 19-21 неделя прогнозировался высокий риск развития ранней ПЭ, контрольную группу составили 40 женщин с неосложненной беременностью, которая закончилась своевременными родами через естественные родовые пути, доношенными новорожденными без признаков гипотрофии.

Из принятых в исследование 50 пациенток основной группы в 41 наблюдении развилась ранняя ПЭ, 9 выбыли из исследования (см. Дизайн исследования, Глава 2).

Клинико-анамнестические характеристики групп сравнения представлены в таблице 10. Пациентки были сопоставимы по возрасту и паритету, отдельные виды соматической патологии по удельному весу были идентичны и соотносились с группой ретроспективного контроля (Глава 3, Таблица 3). В группе с реализованной ранней ПЭ диагностирован гестационный сахарный диабет, но без статистической разницы по частоте встречаемости.

Медиана срока родоразрешения в основной группе составила $30,1 \pm 2,1$ неделю, что объяснимо значимо меньше, чем в группе контроля. Диагностические критерии

тяжелой ПЭ представлены медианой САД =176±21, медианой ДАД=100,9±18 и протеинурией 4,3±1,2 г/л на момент родоразрешения.

Таблица 10 - Клинические характеристики пациенток при физиологическом течении беременности и своевременными родами (группа контроля) и женщин, с реализованной ранней преэклампсией (основная группа)

Характеризуемые параметры	Группа контроля (n=40)		Основная группа, ПЭ, (n=41)		p
	абс	уд. вес (%)	абс	уд. вес (%)	
Средний возраст	31±2,1		28,4 ±1,2		0,0653
Индекс массы тела на момент принятия на диспансерное наблюдение	22,1±2,3		22,3±1,8		0,1561
Паритет	0,32		0,29		0,7530
Артифициальные аборты	9	22,5	8	19,5	0,7415
Самопроизвольные выкидыши	2	5	3	7,3	0,6666
Неразвивающаяся беременность	2	5	1	2,4	0,5500
Хронический пиелонефрит	2	5	3	7,3	0,6666
Заболевания щитовидной железы	5	12,5	4	9,8	0,6951
ВБНК	1	2,5	2	4,9	0,3393
Угрожающий самопроизвольный выкидыш до 12 недель	2	5,0	3	7,3	0,6666
Угрожающие преждевременные роды в сроке больше 22 недель	0	0	2	4,9	0,2964
Гестационный сахарный диабет	0	0	5	12,2	0,0875
Срок родоразрешения (полных недель)	38,2± 1,2		30,1±2,1		0,0012
Оперативное родоразрешение	9	22,5	38	90,4	<0,0001
Среднее САД (мм.рт.ст.) на момент родоразрешения	105 ±18		176±21		<0,0001
Среднее ДАД (мм.рт.ст.) на момент родоразрешения	71±7		100,9±18		<0,0001
Протеинурия (г/л) на момент родоразрешения	0		4,3±1,2		<0,0001
Вес новорожденного при рождении	3129±298		1454±116		<0,0001
Перцентиль веса новорожденного при рождении	69,6 ± 8,3		52,3 ± 15,2		<0,0001
Масса плаценты (г)	456 ± 54		298 ± 26		<0,0001

Необходимо отметить, что у новорожденных основной группы не регистрировалось ЗРП и медиана перцентиля веса при рождении составила $52,3 \pm 15,2$.

При изучении особенностей маточно-плацентарного кровотока выявлены следующие закономерности. Нарушение маточно-плацентарного кровотока в регламентируемые сроки проведения ультразвукового исследования значимо чаще определялось в основной группе, однако данные показатели в совокупности с клинико-анамнестическими характеристиками пациенток не повлияли на расчет риска развития ПЭ по калькулятору FMF в сроки гестации 11–13,6 недель и риск был рассчитан как низкий. Значимые нарушения плодово-плацентарного кровотока зарегистрированы только в основной группе, что обусловлено декомпенсацией функции плаценты при реализации ПЭ и эквивалентно данным ретроспективного этапа (Глава 3, Таблица 6). Допплерометрические характеристики маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Допплерометрические характеристики маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока у пациенток при физиологическом течении беременности и своевременными родами (группа контроля) и женщин, с реализованной ранней преэклампсией (основная группа)

Характеризуемые параметры	Группа контроля (n=40)		Основная группа, ПЭ, (n=41)		p
	абс	уд. вес (%)	абс	уд. вес (%)	
ПИ маточных артерий 1 скрининг >95 процентиля	14	35	3	7	0,0051
ПИ маточных артерий 2 скрининг >95 процентиля	16	40	5	12	0,0065
ПИ маточных артерий >95 процентиля перед родоразрешением	26	65	11	27	0,0008
ПИ артерии пуповины >95 процентиля перед родоразрешением	2	5	0	0	0,2819
Отсутствие диастолического компонента кривой скорости кровотока в артерии пуповины перед родоразрешением	8	20	0	0	0,0368

Необходимо отметить, что диспансеризация пациенток групп сравнения проспективного этапа осуществлялась, согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» [16], что и определило сроки выполнения клинического анализа крови и биохимического (общетерапевтического) анализа крови: 11-12, 19-21 и 28-32 недели беременности. При статистическом анализе регламентированных к исследованию параметров периферической крови определено, что отмечается динамическое снижение показателя гемоглобина в периферической крови со срока гестации 11–12 недель, до 28–32 недель: в группе контроля на 9,4%, в основной группе на 13,2%. При этом в группе пациенток с реализованной ранней ПЭ к концу второго триместра показатель гемоглобина значимо меньше, чем в группе контроля (Рисунок 13).

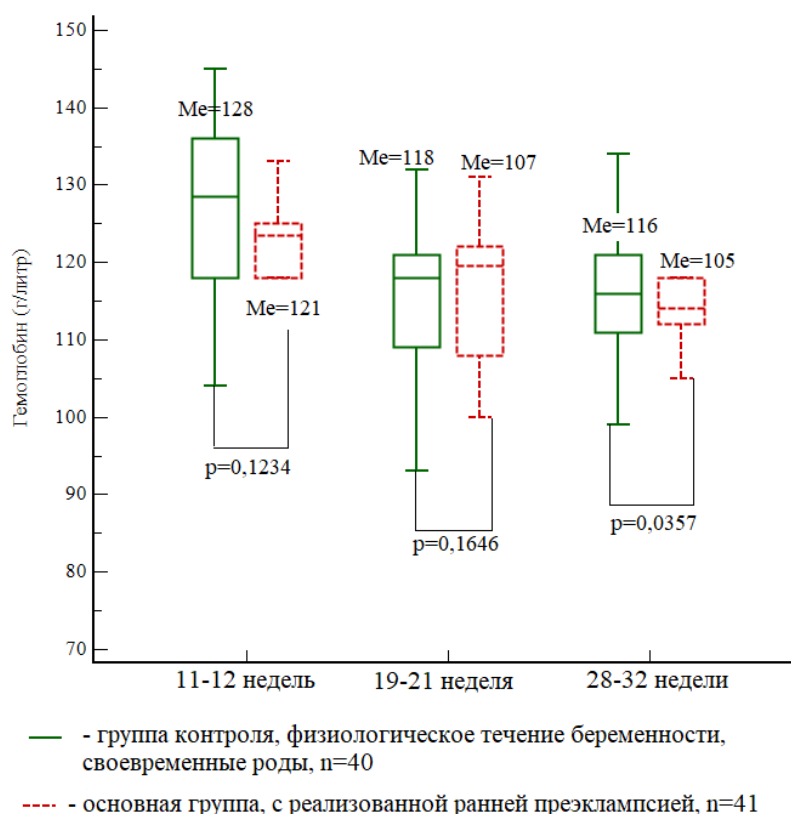


Рисунок 13 - Показатели гемоглобина в различные сроки беременности при физиологическом течении и при реализации ранней преэклампсии

Результаты, полученные при исследовании количества тромбоцитов в группе контроля, свидетельствуют о динамическом снижении их количества к третьему

триместру, не превышающем 10%, что свойственно для физиологической гестации [21] (Рисунок 14).

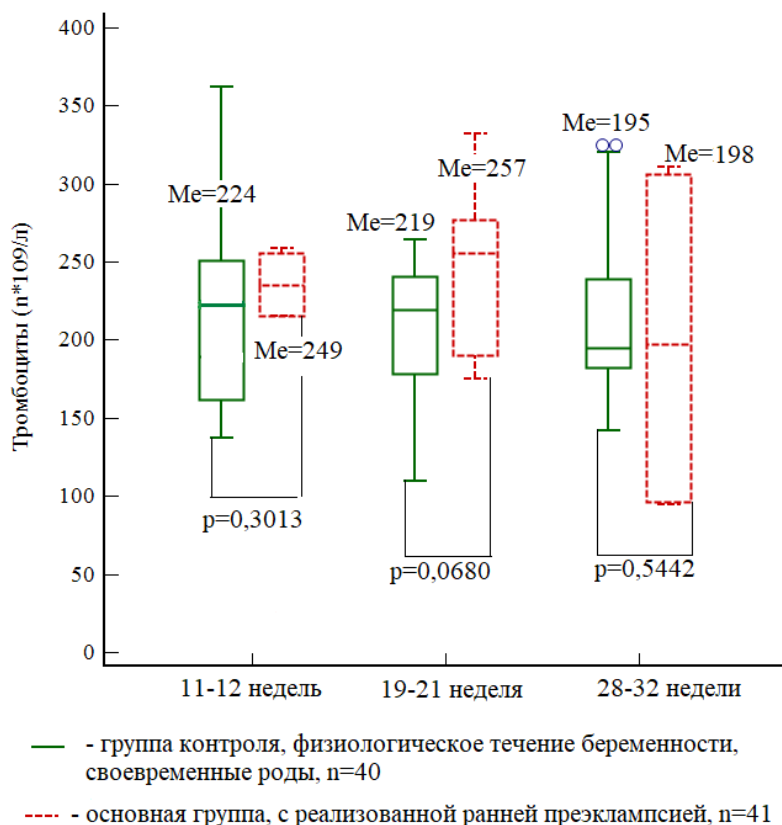


Рисунок 14 - Количество тромбоцитов в различные сроки беременности при физиологическом течении и при реализации ранней преэклампсии

Несмотря на отсутствие статистически значимой разницы по медиане количества тромбоцитов в сроки 28-32 недели гестации, необходимо отметить, что у 12 пациенток основной группы отмечалось снижение тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9$, и именно у данных пациенток клинические проявления ПЭ реализовались в ближайшие 3–5 суток.

Концентрация фибриногена в группах сравнения имела динамику роста, без статистической разницы по медиане. В группе контроля уровень фибриногена вырос на 21,2%, в группе с реализованной ранней преэклампсией на 20,5% к сроку беременности 28-32 недели (Рисунок 15).

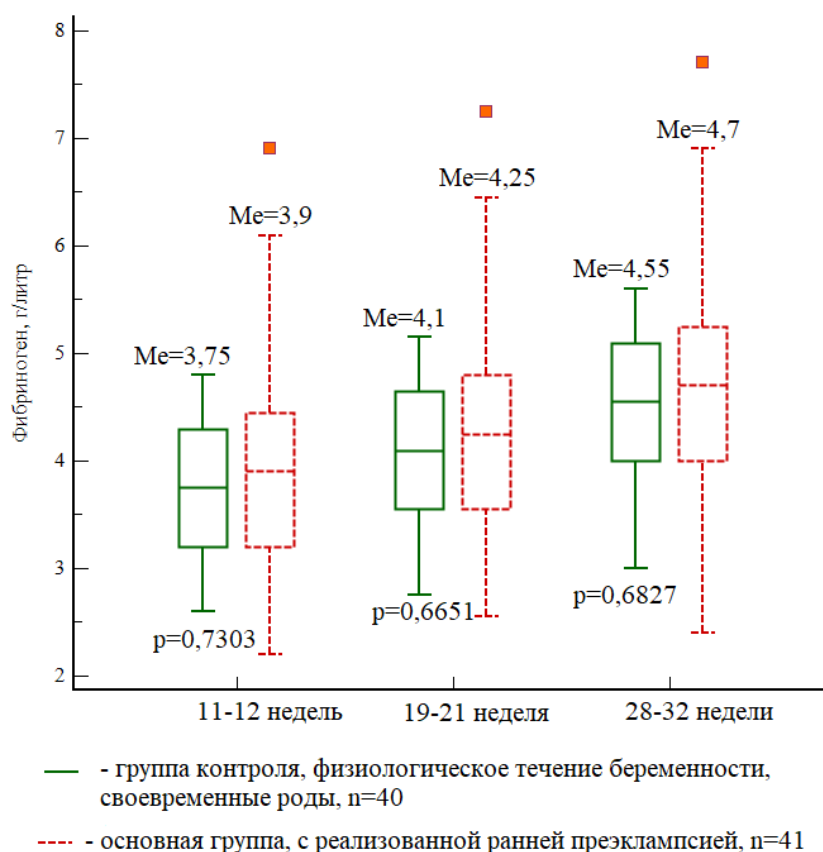


Рисунок 15 - Показатели уровня фибриногена в различные сроки беременности при физиологическом течении и при реализации ранней преэклампсии

При исследовании активности печеночных трансаминаз в различные сроки беременности определено, что медиана показателей АЛТ и АСТ сопоставима в 11–12 и в 19–21 неделю гестации. Медиана показателей ферментов в сроке 28–32 недели в случае реализации ранней ПЭ значимо больше в основной группе (Рисунок 16).

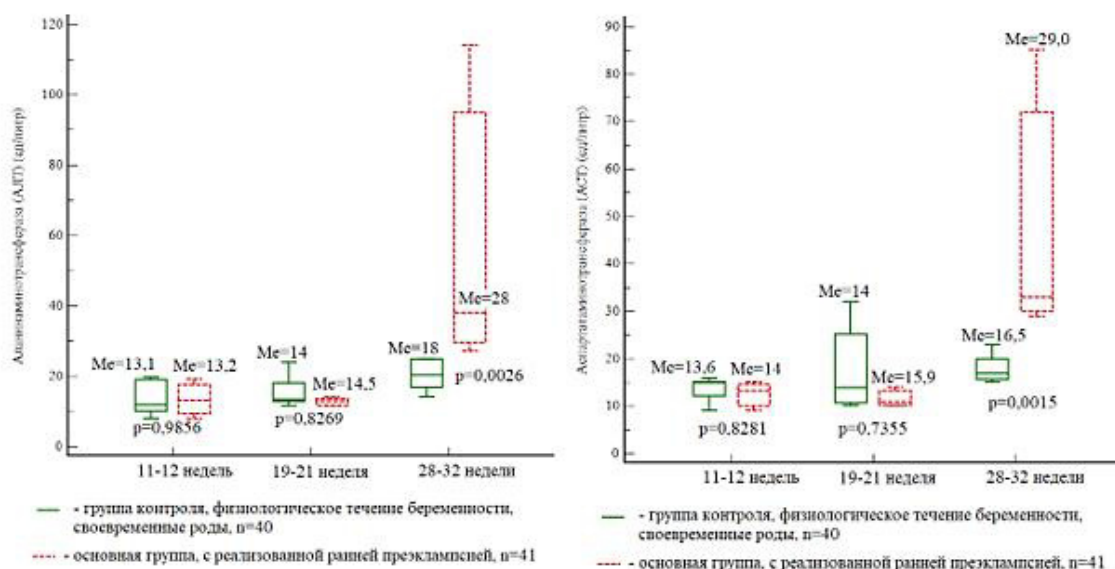


Рисунок 16 - Показатели активности печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ) в различные сроки беременности при физиологическом течении и при реализации ранней преэклампсии

При исследовании клоттинговых тестов плазменного гемостаза, свидетельствующих о возможной гиперкоагуляции, в сроки беременности 28–32 недели, нами не определено статистической значимой разницы в группах сравнения, а значения показателей соответствовали референтным на срок гестации [8, 21]. На рисунке 17 (А и Б) представлены результаты тестов по определению активированного частичного протромбинового времени (АЧТВ) и активности антитромбина в плазме крови.

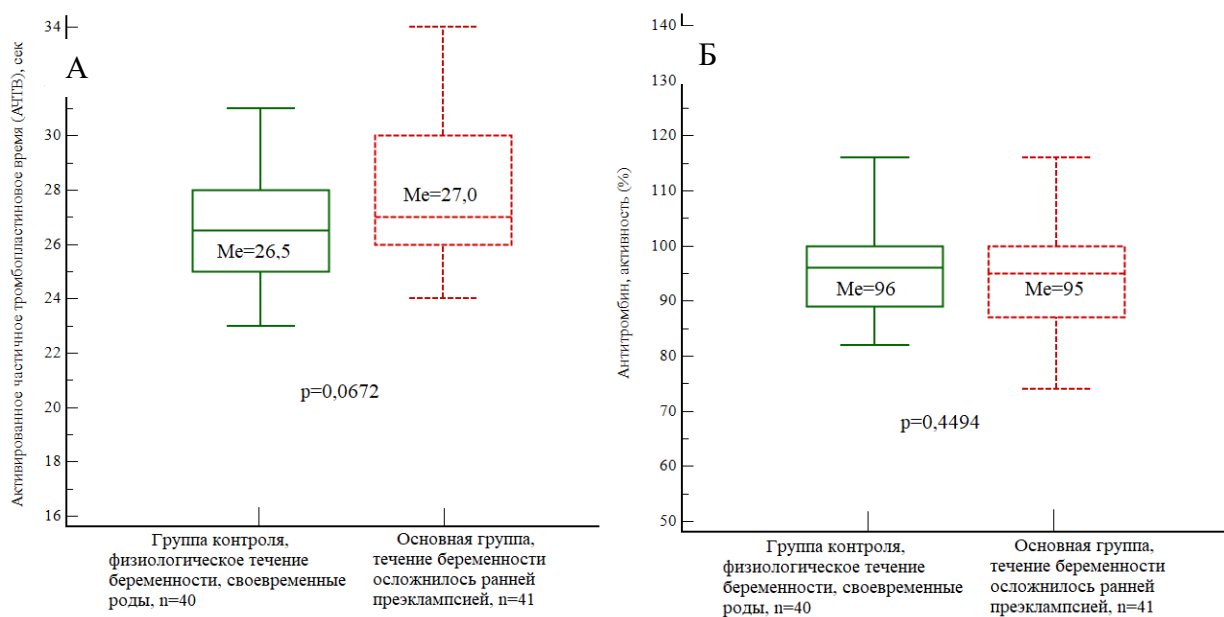


Рисунок 17 - Показатели АЧТВ (А) и активности антитромбина (Б) в сроки гестации 28–32 недели при физиологическом течении и при реализации ранней преэклампсии

Исследование уровня D-димера в плазме крови беременных сравниваемых групп также не выявило статистически значимой разницы в исследуемых группах при беременности 28–32 недели (Рисунок 18).

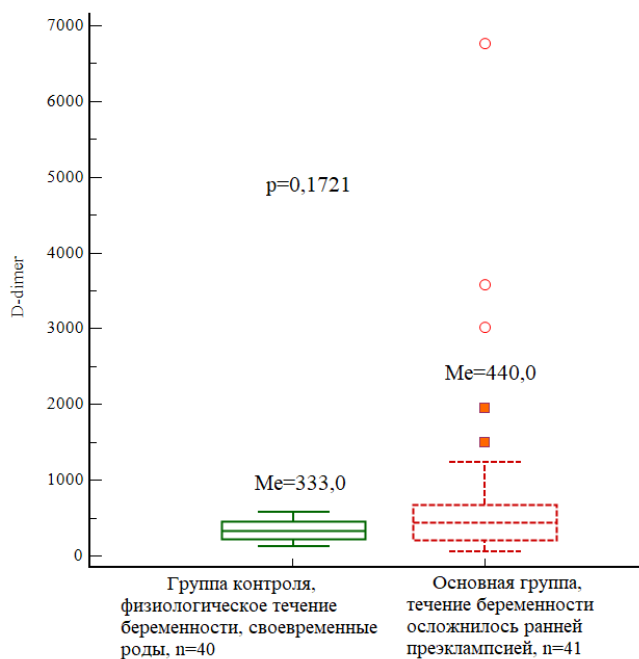


Рисунок 18 - Показатели уровня D-димера в сроки гестации 28–32 недели при физиологическом течении и при реализации ранней преэклампсии

Необходимо отметить, что несмотря на сопоставимость показателя, у 8 беременных с реализованной ранней ПЭ отмечено кратное повышение уровня D-димера выше референтных значений. Именно у данных пациенток манифестация ПЭ отмечена в ближайшие 3 -5 суток.

Подводя итог результатам динамического обследования пациенток групп сравнения, можно заключить, что достоверных лабораторных маркеров, отражающих состояние системы гемостаза, среди рекомендованных клиническими рекомендациями «Нормальная беременность» [16] и свидетельствующих о риске развития ранней ПЭ не определено. В группе пациенток с реализованной ранней ПЭ к сроку гестации 28 недель отмечается статистически значимое снижение уровня гемоглобина, а за 3–5 суток до манифестации заболевания определено повышение активности печеночных трансаминаз и уровня D-димера в плазме крови. Однако данные лабораторные параметры в большей степени являются диагностическими критериями, а не прогностическими, требующими в совокупности с дополнительными клиническими проявлениями принятия решения о родоразрешении, а не о превенции заболевания.

4.2 Показатели системного коагуляционного гемостаза при реализации ранней преэклампсии в различные сроки гестации

Ключевым моментом нашей работы было исследование отдельных параметров коагуляционного гемостаза, а именно: тканевой фактор (TF), ингибитор пути тканевого фактора (TFPI) и способность к генерации тромбина.

При определении уровня прокоагулянтной активности TF выявлено, что у пациенток, стратифицированных в группу высокого риска развития ранней ПЭ по показателю PRi, определенного в сроки гестации 19-21 неделя, его значение было больше чем в группе контроля в 9,2 раза ($p < 0,0001$). При этом к сроку гестации 27–28 недель отмечалось динамическое повышение его активности на 11,2% (Рисунок

19), а в сравнении с группой контроля разница была кратна 10,7, что статистически значимо.

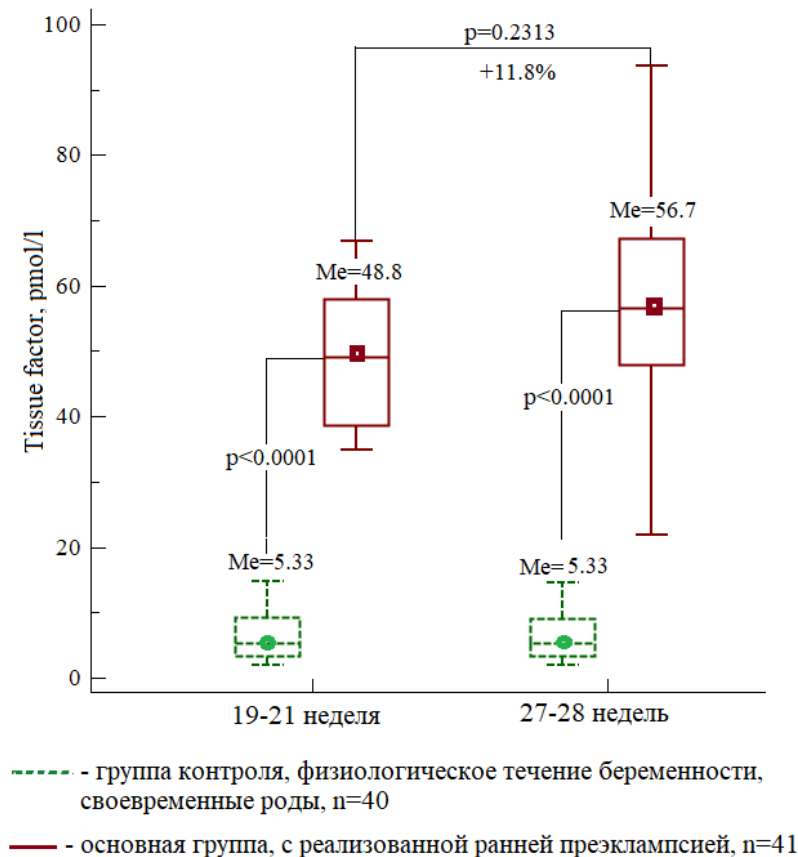


Рисунок 19 - Показатели активности TF в сроки гестации 19–21 и 27–28 недель при физиологическом течении и при реализации ранней преэклампсии

При определении активности физиологического ингибитора TF – TFPI, динамика параметра была отлична. Так, в сроки гестации 19–21 неделя, медиана активности TFPI, в группе пациенток с реализованной ранней ПЭ была статистически значимо ниже, чем в группе контроля (Рисунок 20). При динамическом исследовании показателя в 27-28 недель определено статистически достоверное повышение его активности на 28,8% ($p < 0,0001$), что привело к сопоставимости его значений в контрольной и основной группах.

Необходимо отметить, что в группе беременных с физиологическим течением беременности уровень активности как TF, так и TFPI, были идентичны в контрольных точках исследования.

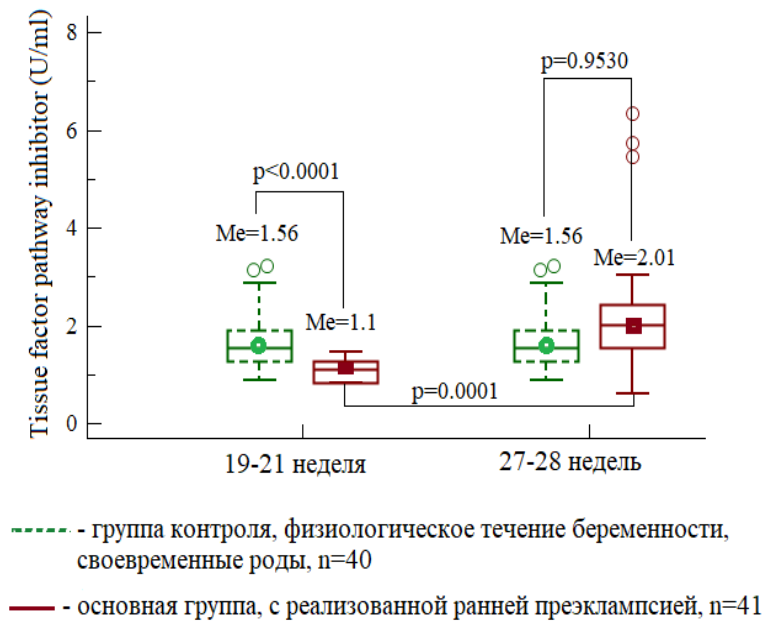


Рисунок 20 - Показатели активности TFPI в сроки гестации 19–21 и 27–28 недель при физиологическом течении и при реализации ранней преэклампсии

Нами также исследована способность к генерации тромбина в тесте калиброванной тромбографии в группах сравнения. Наиболее информативными показателями оказались: пик тромбина («Peak Thrombin») и эндогенный тромбиновый потенциал (ETP). По результатам проведенного теста, способность к тромбоинообразованию была выше в группе пациенток с реализованной ранней ПЭ в обеих точках исследования, как по показателю «Peak Thrombin», так и по показателю ETP (Рисунки 21 и 22).

При этом, в группе пациенток с реализованной ранней ПЭ, тромбоинообразование к 27–28 неделям гестации в тесте генерации тромбина было ниже, чем в точке определения 19–21 недель: по показателю «Peak Thrombin» на 10,8% ($p=0,0127$), по определению ETP на 20,4% ($p=0,0801$). В контрольной группе, наоборот, отмечалось значимое увеличение значений «Peak Thrombin» на 14,9% ($p=0,0239$).

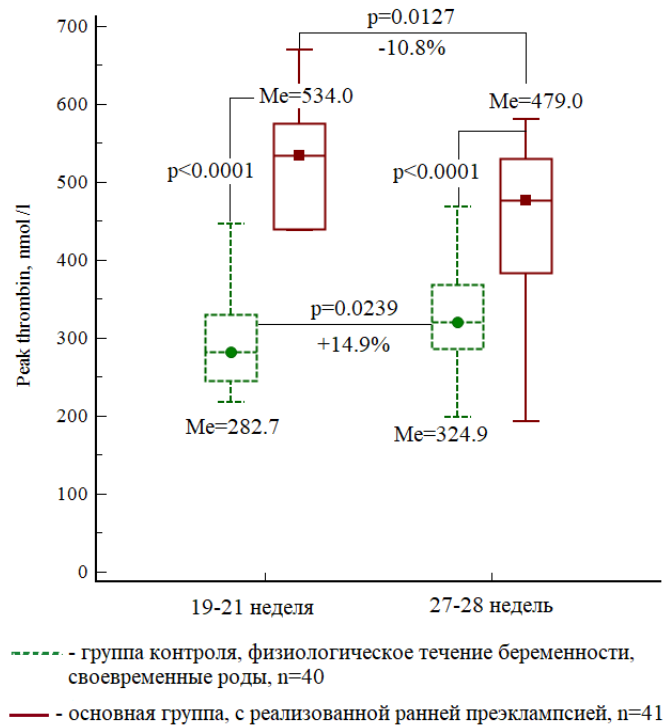


Рисунок 21 - Динамика показателя «Peak Thrombin» в тесте калиброванной тромбографии в сроки гестации 19–21 и 27–28 недель при физиологическом течении и при реализации ранней преэклампсии

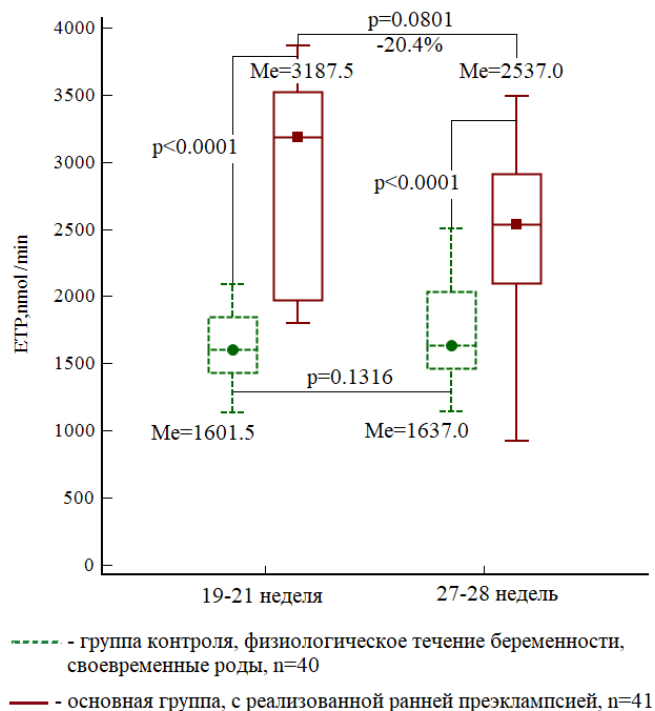


Рисунок 22 - Динамика показателя «Эндогенный тромбиновый потенциал» в тесте калиброванной тромбографии в сроки гестации 19–21 и 27–28 недель при физиологическом течении и при реализации ранней преэклампсии

Принимая во внимание, что наиболее достоверная информация о коагуляционной активности может быть получена при совместном рассмотрении действия активатора и ингибитора, нами рассчитан коэффициент отношения TF к TFPI (TF/TFPI), результаты расчётов представлены на рисунке 23. В обеих точках исследования отмечается статистически значимо высокие показатели коэффициента при реализации ранней ПЭ. При этом в контрольной группе определено снижение показателя к 27–28 неделям относительно срока 19–21 недель беременности, но без статистической значимости ($p=0,0798$). В основной группе определено снижение коэффициента отношения TF/TFPI на 29,8%, что имеет статистическую достоверность.

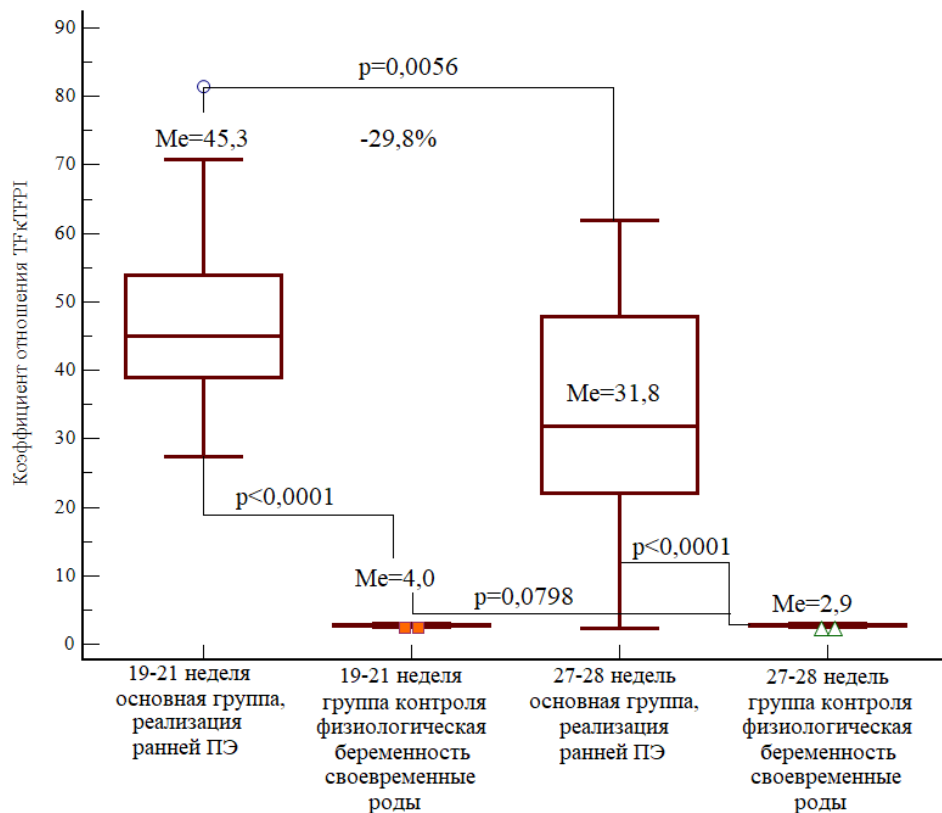


Рисунок 23 - Динамика коэффициента отношения TF к TFPI в сроки гестации 19–21 и 27–28 недель при физиологическом течении и при реализации ранней преэклампсии

Учитывая, полученную статистическую разницу по всем определяемым показателям коагуляционного гемостаза при реализации ранней ПЭ в группе пациенток с неудовлетворительными показателями плацентометрии в сроки

гестации 19–21 неделя, проведен комбинированный ROC-анализ, для определения наиболее информативного из них (Рисунок 24).

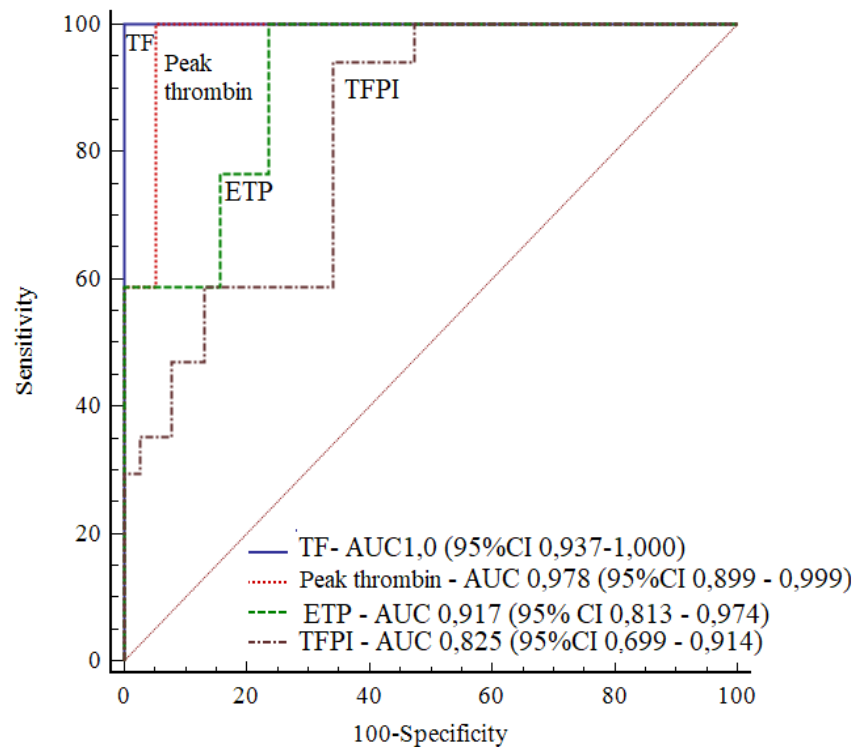


Рисунок 24 - Результаты комбинированного ROC-анализа уровня прокоагулянтной активности TF, TFPI, показателей Peak thrombin и ETP, определенных в сроки гестации 19-21 неделя с целью прогнозирования ранней ПЭ

Согласно проведенным расчетам, все тесты имеют высокую значимость по способности прогнозировать развитие ранней ПЭ в выделенной когорте пациенток, однако площадь под кривой (AUC) для параметра TF – максимальна. При уровне коагуляционной активности TF, определяемой в плазме периферической крови $>14,74$ пмоль/л, риск развития ранней ПЭ прогнозируется в 100% случаев (Рисунок 25), что позволяет рассматривать TF как идеальный биомаркер предикции ранней ПЭ у беременных с неудовлетворительной картиной плацентометрии ($PRi > 7$) в сроки гестации 19–21 недель.

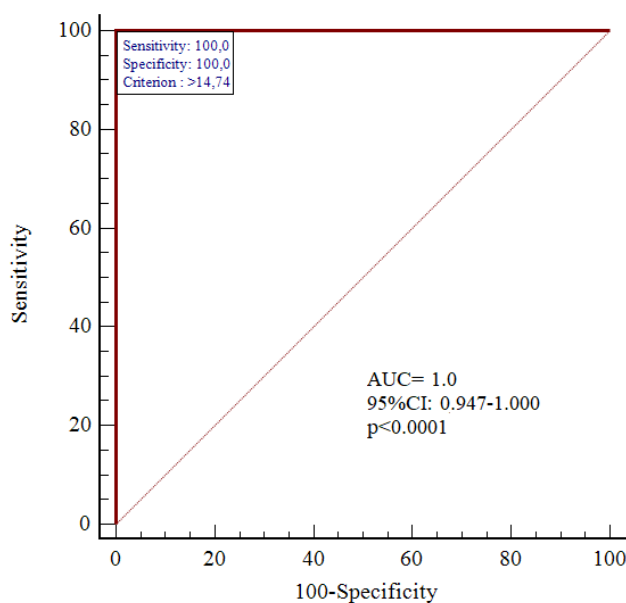


Рисунок 25 - ROC-кривая активности TF в сроки гестации 19–21 при реализации ранней преэклампсии

Для определения сопряженности показателей, характеризующих коагуляционное звено гемостаза и данных плацентометрии, проведенной в сроки гестации 19–21 неделя выполнен корреляционный анализ (Таблица 12).

Таблица 12 - Данные корреляционного анализа Спирмана для параметров TF, TFPI, и показателей Peak thrombin и ETP, относительно значения индекса плацентарного отношения, определенных в сроки гестации 19–21 неделя

Показатель	Spearman's coefficient of rank correlation	p	95% CI
Коэффициент TF/TFPI	0,631	0,0001	0,537 - 0,703
Тканевой фактор (TF)	0,511	0,0001	0,404 - 0,679
Пик тромбина (Peak thrombin)	0,499	0,0001	0,374 - 0,672
Эндогенный тромбиновый потенциал (ETP)	0,376	0,0030	0,235 - 0,575
Ингибитор пути тканевого фактора (TFPI)	-0,327	0,131	(-0,541) – (-0,1724)

Для коэффициента TF/TFPI, показателей TF, Peak thrombin и ETP определена прямая достоверная корреляционная связь умеренной силы, для показателя TFPI корреляционная связь определена как обратная слабая.

Учитывая, что результаты корреляционного анализа не могут свидетельствовать о прямой причинно-следственной связи между явлениями, и тот факт, что нарушение формирования плаценты многофакторное, невозможно утверждать, что уменьшение толщины плаценты обусловлено только нарушением в коагуляционном звене гемостаза матери, но вклад выявленного дисбаланса в природе недостаточного роста плаценты неоспорим.

Проведенные расчеты позволяют предположить, что максимальная активность TF в группе пациенток с реализованной ранней ПЭ приходится на период пика 2 волны инвазии синцитиотрофобласта (19-21 неделя гестации), что сопряжено с нарушением архитектоники плаценты по данным корреляционного анализа (таблица 12) и плацентометрии в анализируемые сроки у данной когорты беременных, и имеет объективный способ измерения – индекс плацентарного отношения (PRi), значение которого выше, чем при физиологической беременности за счет снижения толщины плаценты (Глава 1, пункт 3,5, Рисунок 9). По мере снижения инвазивных потенциалов синцитиотрофобласта, к 28 неделям гестации, отмечается повышение активности TFPI ($p < 0,0001$), что, на наш взгляд, и определяет снижение способности к генерации тромбина по результатам теста калиброванной тромбографии.

Принимая во внимание тот факт, что источником как TF, так и TFPI в плазме периферической крови матери может быть не только эндотелий сосудов и клетки крови матери, но и плацентарная ткань, нами предложена гипотеза: гиперкоагуляционные сдвиги в системном кровотоке в период пика 2 волны инвазии синцитиотрофобласта, с последующим снижением способности к тромбинообразованию к окончанию 2 волны инвазии синцитиотрофобласта при реализации ранней ПЭ, может быть обусловлено дисбалансом экспрессии изучаемых белков тканями плаценты.

Именно на подтверждение или опровержения данной гипотезы и был направлен наш последующий этап работы.

4.3 Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика плацент при реализации ранней преэклампсии

Для изучения морфологических особенностей плаценты при реализации ранней ПЭ проведено патологоанатомическое исследование плацент женщин контрольной группы при благоприятном течении беременности ($n=25$) и при реализовавшейся ранней ПЭ (основная группа, $n=25$). С целью изучения степени экспрессии тканями плаценты TF и TFPI проведено иммуногистохимическое исследование 23 плацент женщин, в том числе 11 плацент – контрольной и 12 плацент основной группы.

При макроскопическом исследовании плацент определено, что, несмотря на различный срок гестации к моменту родоразрешения (группа ранней ПЭ до 34 недель, группа контроля – 37 и более недель), медиана длин плацент в группах сравнения была сопоставима, чего нельзя сказать о толщине плаценты. В группе с реализованной ранней ПЭ толщина плаценты была значимо меньше, чем в группе контроля (таблица 13). Тип разветвления сосудов хориальной пластины был идентичен в группах сравнения. Примечательным является обнаружение плацент, окруженных ободком (*Pl. marginata*) у каждой 4 пациентки группы ранней ПЭ, что статистически значимо больше, чем в группе контроля.

Основными отличительными характеристиками при микроскопическом исследовании плаценты для пациенток группы ранней ПЭ определены следующие явления: массивные отложения фибриноида ($p=0,0367$) и фибрина ($p=0,0014$) в маточно-плацентарной области, тромбоз межворсинчатого пространства ($p=0,0027$), псевдоинфаркты плаценты ($p=0,0007$), локализующиеся, как правило по периферии, и значительное количество спавшихся сосудов в области плацентарной площадки ($p=0,0484$).

Морфологические характеристики пуповины, плодных оболочек, а также степень зрелости ворсин на анализируемый гестационный срок была идентична в группах сравнения.

Таблица 13 - Морфометрическая характеристика гистологических структур в плаценте при реализации ранней преэклампсии и физиологическом течении беременности

Анализируемый параметр	Группа ранней ПЭ, n=25		Группа контроля, роды в срок, n=25		Р
Длина плаценты (мм)	17,0 (16,0–19,0)		16,5 (15,0–18,0)		0,0851
Толщина плаценты (мм)	2,2 (1,25–2,3)		2,5 (2,3–3,0)		0,0051
Рассыпной тип сосудов хориальной пластины	19	76,0%	20	80,0%	0,4952
Магистральный тип сосудов хориальной пластины	6	24,0%	5	20,0%	0,4952
Спавшиеся стенки сосудов	18	72,0%	11	44,0%	0,0484
Наличие клеток Гофбауэра	19	76,0%	16	64,0%	0,3570
Массивные отложения фибриноида в маточно-плацентарной области	11	44,0%	4	16,0%	0,0367
Массивное отложение фибрин в маточно-плацентарной области	23	92,0%	11	44,0%	0,0014
Инфаркты ворсинчатого дерева плаценты	6	24,0%	0	0,0%	0,0586
Псевдоинфаркты ворсинчатого дерева плаценты	15	60,0%	2	8,0%	0,0007
Тромбоз межворсинчатого пространства	18	72,0%	7	28,0%	0,0027
Клетки Лангханса	9	36,0%	16	64,0%	0,0500
Инфильтраты в плаценте	11	44,0%	6	24,0%	0,1401
Placenta marginata	7	28,0%	1	4,0%	0,0449

Принимая во внимание данные, полученные при проведении плацентометрии в сроки гестации 19–21неделя, нам представилось интересным определить соотношение длины плаценты к ее толщине при макроскопическом описании плаценты после родоразрешения. Результаты расчётов представлены на рисунке 26, из которых следует, что, несмотря на различный гестационный возраст в

группах сравнения, интегральный показатель отношения длины плаценты к ее толщине в группе женщин с реализованной ранней ПЭ значимо больше, чем в группе контроля ($p=0,0098$).

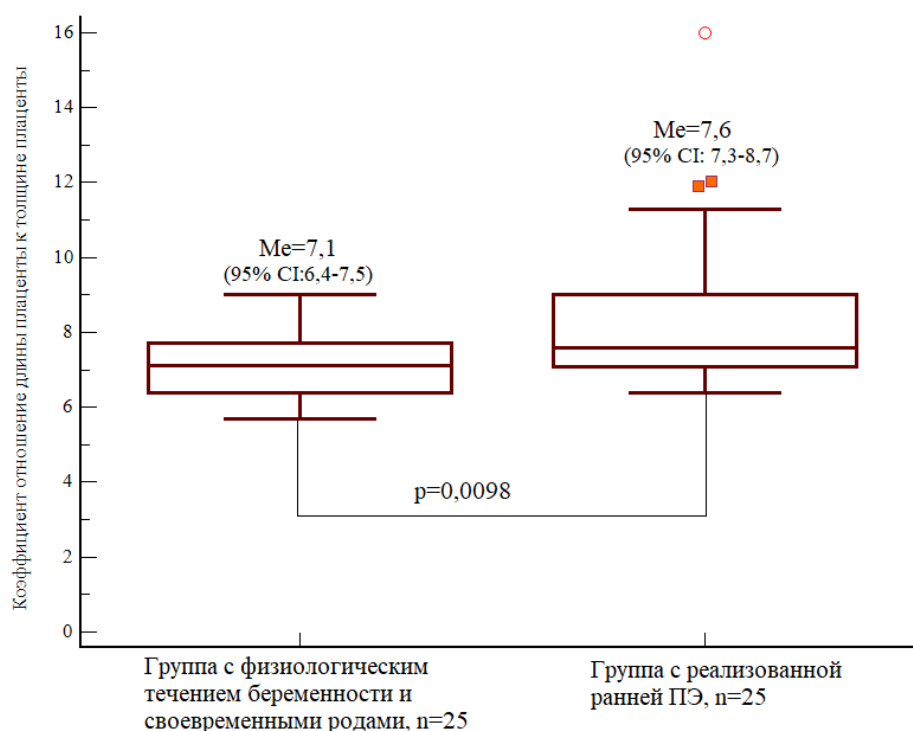


Рисунок 26 - Показатели медианы отношения длины плаценты к ее толщине определенных при проведении патологоанатомического исследования плаценты в группе женщин с реализованной ранней ПЭ и при физиологическом течении беременности и своевременными родами

Определенные нами микроскопические особенности плацент в группе с ранней ПЭ, а именно: массивные отложения фибриноида и фибрина в маточно-плацентарной области, тромбоз межворсинчатого пространства, псевдоинфаркты плаценты (Рисунок 27), косвенно свидетельствуют о возможном гемостатическом дисбалансе в сторону гиперкоагуляции на локальном уровне. Именно на поиск нарушений локального гемостаза и было направлено иммуногистохимическое исследование, путем определения экспрессии TF и TFPI различными структурами плаценты.

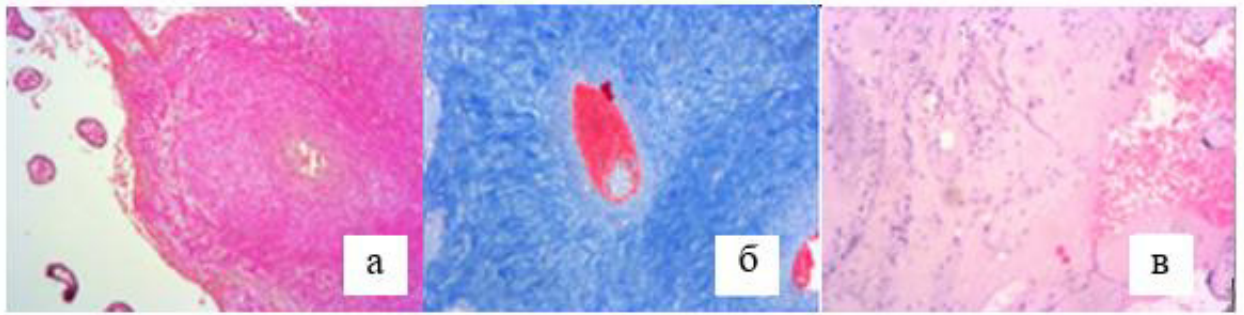


Рисунок 27 - Гистологическое исследование плодовой/материнской части плаценты (окраска гематоксилин-эозин): облитерационная ангиопатия (а); тромб в просвете створочной ворсины (б); избыточное скопление фибриноида (в).

Увеличение *100

Полуколичественный анализ интенсивности экспрессии TF и TFPI различными структурами плаценты (в совокупности) показал, что экспрессия TFPI является идентичной в контрольной и основной группах ($p=0,9502$). При этом экспрессия TF тканями плаценты по медиане рассчитанных баллов H-score в случае реализованной ПЭ оказалась статистически значимо выше значений в контрольной группе в 1,6 раза ($p=0,0001$) (Рисунок 28).

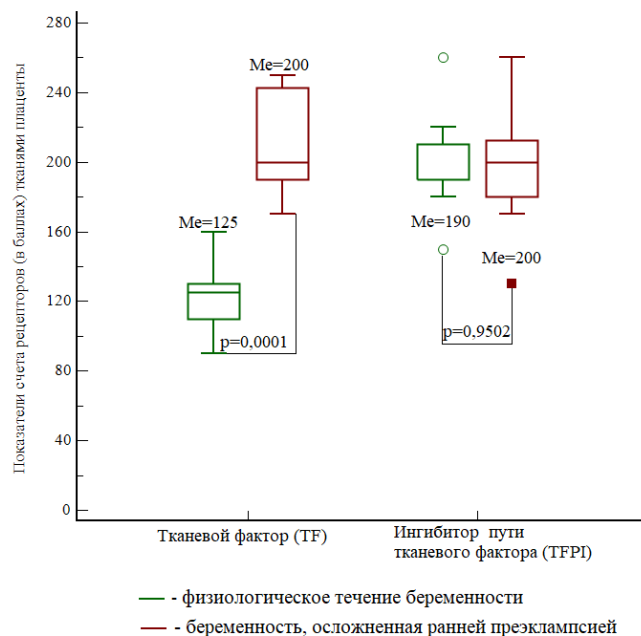


Рисунок 28 - Статистические характеристики экспрессии TF и TFPI различными структурами плаценты при проведении ИГХ исследования в группе женщин с реализованной ранней ПЭ и при физиологическом течении беременности и своевременными родами

Обращает на себя внимание тот факт, что показатель интенсивности экспрессии TF и его физиологического ингибитора – TFPI, на локальном уровне при реализации ранней ПЭ противоположны значениям уровня активности изучаемых белков в плазме периферической крови, где медиана прокоагулянтной активности TF кратно больше, чем медиана активности TFPI (Глава 4, Рисунки 19, 20). Соответственно, при расчёте коэффициента отношения уровня экспрессии TF к TFPI, определено, что при реализации ранней ПЭ медиана искомого отношения составила $Me=1,1$ (95%CI: 0,9766 - 1,1634); а в контрольной группе - $Me=0,68$ (95%CI: 0,4960 - 0,7353), что имеет статистическую значимость ($p=0,0001$).

Более детальный анализ полученных результатов экспрессии TF и TFPI различными структурами плаценты позволил определить некоторые закономерности (Таблицы 14, 15). Вне зависимости от клинической ситуации экспрессия TF и TFPI осуществляется гистиоцитами, фибробластами, трофобластом децидуальной пластинки, эндотелиоцитами и гладкомышечными клетками магистральных сосудов стволовых ворсин и их ветвей. Синцитиокапиллярные мембраны и почки ворсин по результатам проведенного ИГХ исследования не принимают участие в экспрессии TF, при этом в 100% случаев экспрессируют TFPI в обеих группах сравнения.

Статистически значимым отличием групп явилась способность к более высокой экспрессии как TF ($p=0,028$), так и TFPI ($p=0,0022$), клетками стромы ворсин в случае развития ранней ПЭ (Таблицы 14, 15).

Таблица 14 -Характеристика экспрессии антигена Polyclonal Antibody to Tissue Factor (PAA524Hu01) структурами плаценты, в группе женщин с реализованной ранней ПЭ и при физиологическом течении беременности и своевременными родами

Структурный элемент плацентарного комплекса	Ранняя ПЭ, n=12 интенсивность экспрессии по числу эпизодов			Всего эпизодов активности (1)		Группа контроля, n=11 интенсивность экспрессии по числу эпизодов			Всего эпизодов активности (2)		p (1/2)
	выражен- ная (3+)	умерен- ная (2+)	Слабая (1+)	абс.	уд. вес (%)	выражен- ная (3+)	умерен- ная (2+)	Слаба я (1+)	абс.	уд. вес (%)	
Клетки синцитиотрофобласта ворсин	1	0	8	9	75,0	0	3	7	10	90,9	0,3326
Клетки амниотического эпителия	2	3	0	5	41,7	2	0	0	2	18,2	0,2319
Гистиоциты	7	4	1	12	100,0	7	0	0	7	63,6	0,0827
Фибробласты	7	4	1	12	100,0	7	0	0	7	63,6	0,0827
Трофобласт децидуальной пластинки	7	4	1	12	100,0	7	0	0	7	63,6	0,0827
Эндотелиоциты и гладкомышечные клетки магистральных сосудов стволовых ворсин и их ветвей	0	8	1	9	75,0	6	3	0	9	81,8	0,6931
Клетки стромы ворсин	0	6	1	7	58,3	0	4	0	4	36,4	0,028
Синцитиокапиллярные мембраны и почки ворсин	0	0	0	0	0,0	0	0	0	0	0,0	1

Таблица 15 -Характеристика экспрессии антигена Polyclonal Antibody to Tissue Factor Pathway Inhibitor (PAA394Hu01) структурами плаценты, в группе женщин с реализованной ранней ПЭ и при физиологическом течении беременности и своевременными родами

Структурный элемент плацентарного комплекса	Ранняя ПЭ, n=12 интенсивность экспрессии по числу эпизодов			Всего эпизодов активности (1)		Группа контроля, n=11 интенсивность экспрессии по числу эпизодов			Всего эпизодов активности (2)		p (1/2)
	выражен- ная (3+)	умерен- ная (2+)	Слаба я (1+)	абс.	уд. вес (%)	выражен- ная (3+)	умерен- ная (2+)	Слаба я (1+)	абс.	уд. вес (%)	
Клетки синцитиотрофобласта ворсин	11	1	0	12	100,0	11	0	0	11	100,0	1
Клетки амниотического эпителия	5	0	0	5	41,7	2	0	0	2	18,2	0,2319
Гистиоциты	0	1	11	12	100,0	0	1	10	11	100,0	1
Фибробласты	11	1	0	12	100,0	11	0	0	11	100,0	1
Трофобласт децидуальной пластинки	11	1	0	12	100,0	11	0	0	11	100,0	1
Эндотелиоциты и гладкомышечные клетки магистральных сосудов стволовых ворсин и их ветвей	0	1	11	12	100,0	0	1	10	11	100,0	1
Клетки стромы ворсин	0	1	11	12	100,0	0	1	0	1	9,1	0,0022
Синцитиокапиллярные мембраны и почки ворсин	11	1	0	12	100,0	11	0	0	11	100,0	1

Принимая во внимание гипотезу о том, что повышение прокоагулянтной активности тканевого фактора (TF) в плазме периферической крови у беременных обусловлено, в том числе, избыточной его экспрессией тканями плаценты нами проведен корреляционный анализ (Таблица 16).

Таблица 16 - Корреляционные взаимосвязи между молекулярно-биологическими маркерами в группе женщин с реализованной ранней ПЭ и при физиологическом течении беременности и своевременными родами (коэффициент Спирмена)

Анализируемый показатель	Коэффициент Спирмена (r)		
	TFPI (периферическая кровь)	TF (экспрессия тканями плаценты)	TFPI (экспрессия тканями плаценты)
TF (периферическая кровь)	0,788 (p<0,0001)	0,710 (p=0,0009)	0,120 (p=0,5866)
TFPI (периферическая кровь)		0,713 (p=0,003)	0,0241 (p=0,9132)

Корреляционный анализ показал, что имеется прямая положительная корреляционная связь умеренной силы между прокоагулянтной активностью тканевого фактора (TF) в плазме периферической крови с активностью его физиологического ингибитора (TFPI) в плазме крови (p<0,0001) и интенсивностью экспрессии тканевого фактора тканями плаценты (p=0,0009). Необходимо отметить, что интенсивность экспрессии TF тканями плаценты также достоверно коррелирует с активностью TFPI в плазме периферической крови (p=0,003).

Подводя итог исследованию гемостаза на локальном (плацентарном) уровне, можно заключить, что, манифестация ранней ПЭ, требующая экстренного родоразрешения, с одной стороны сопровождается повышением экспрессии TF тканями плаценты и обнаружением как на макро-, так и на микроскопическом уровне обнаружением продуктов, свидетельствующих о длительной гиперкоагуляции в межворсинчатом пространстве плаценты, в виде избыточного отложения фибриноида и фибрина в маточно-плацентарной области, тромбозов

межворсинчатого пространства и псевдоинфарктов плаценты. С другой стороны, для тканей плаценты характерна преобладающая экспрессия TFPI и значимо более низкие показатели отношения TF/TFPI в сравнении с периферической кровью, что, вероятно является компенсаторной реакцией на системный гиперкоагуляционный сдвиг. Можно предположить, что активности TFPI достаточно для подавления каскада тромбинообразования на локальном (плацентарном) уровне при физиологическом течении беременности, а при реализации ранней ПЭ избыточная неконтролируемая экспрессия TF тканями плаценты инициирует тромбинообразование как на локальном (плацентарном) уровне, так и, возможно, вносит вклад в уровень коагулянтной активности TF в периферической крови.

По результатам главы 4 опубликовано:

1. Особенности активации свертывания крови при развитии преэклампсии / М.Г. Николаева, А.П. Момот, В.Ю. Терехина, К.В. Щеклеина, А.В. Корчагина // Гематология и трансфузиология. - 2020. - Т. 65, №S1. - С.190.
2. Связь активации системы гемостаза с развитием преэклампсии / М.Г. Николаева, А.П. Момот, К.В. Щеклеина, А.В. Корчагина, В.Ю. Терехина // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. - Т.8, №1(27). - С. 103.
3. Щеклеина, К.В. Состояние системы гемостаза при развитии преэклампсии / К.В. Щеклеина // Scientist (Russia). - 2020. - № 4 (14). - С. 6.
4. Эхографические кистозные изменения плаценты – маркер гестационного неблагополучия / А.В. Корчагина, К.В. Щеклеина // Scientist (Russia). - 2020. - № 4 (14). - С. 3.
5. Роль коагуляционного гемостаза в реализации ранней преэклампсии у пациенток низкого риска / М.Г. Николаева, К.В. Щеклеина, А.П. Момот, В.Ю. Терехина, Е.В. Григорьева // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2022. – URL: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.324>

6. Заявка на патент №2022117403 Российская Федерация. Способ прогнозирования ранней преэклампсии по сдвигу в показателях коагуляционного гемостаза : приоритет №2022117403 от 29.06.2022.

7. База данных № 2022621543 Российская Федерация. Ультразвуковые характеристики и гематологические показатели пациенток с ранней преэклампсией : № 2022621458 : заявл. 22.06.2022 : опубл. 29.06.2022 / Николаева М.Г., Щеклеина К.В. – 2 с.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное диссертационное исследование, целью которого являлось разработать модель определения вероятности развития ранней ПЭ у беременных группы низкого риска, позволило определить, что специфических анамнестических, клинических, функциональных и лабораторных предикторов развития ранней преэклампсии, определяемых прегравидарно и на этапе первичной плацентации нет.

На наш взгляд современная тенденция акцентуации прогнозирования ПЭ на сроках первого триместра беременности может быть недостаточно эффективна в случаях первых предстоящих родов у пациенток без соматической патологии, так как плацента в качестве ключевого звена патогенеза ранней ПЭ окончательно формируется в сроки, выходящие за пределы 12 недель. По результатам выполненного исследования нами предложена модель прогнозирования ранней ПЭ на пике второй волны, в период максимальной активности инвазивных потенциалов синцитиотрофобласта, а именно в сроки 19–21 неделя. Алгоритм действий практического врача акушера-гинеколога представлен на рисунке 28, и включает пошаговую оценку риска развития ранней ПЭ в скрининговые сроки. Необходимо отметить, что при визуализации неудовлетворительной ультразвуковой картины ($PRi > 7$) и последующем выявлении лабораторных маркеров гиперкоагуляции ($TF > 14,74$ пмоль/л) рекомендуется консультация гематолога для определения терапевтических корректирующих мероприятий и дальнейшее наблюдение согласно клиническим рекомендациям «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» (2021) [24], с выполнением всех дополнительных предупреждающих методов функциональной диагностики и профилактических мероприятий.



Рисунок 28 - Модель определения вероятности развития ранней преэклампсии у беременных группы низкого риска и последующая диспансеризация

С точки зрения дальнейшей перспективы представленного научного исследования определяются несколько направлений, которые предполагают наблюдение за большим количеством беременных, включенных в исследование и клиническую апробацию терапевтических мероприятий при обнаружении коагуляционных сдвигов в системном гемостазе.

Формируя последующие гипотезы для исследования, мы полагаем, что гиперкоагуляционные сдвиги в системном кровотоке в группе пациенток с последующей реализацией ранней ПЭ - первичны, однако этиопатогенетические аспекты их возникновения являются предметом дальнейшего научного поиска. При этом, представленное исследование позволило определить объективный биологический маркер заболевания – повышение генерации тромбина, инициируемое повышением коагуляционной активности тканевого фактора и предшествующее манифестации ранней ПЭ за 9–12 недель, что позволяет осуществлять коррекцию гемостатического сдвига. В аспекте возможного терапевтического таргетного метода воздействия достаточно перспективным выглядит использование низкомолекулярного гепарина, который, как известно, действуя на фактор II и фактор X, снижает интенсивность образования тромбина. Вторичная профилактика ранней преэклампсии антикоагулянтами – второй вектор продолжения научных исследований при междисциплинарном взаимодействии акушеров-гинекологов и гематологов.

И, наконец, сонографические нарушения, определяемые в плаценте в сроке гестации 19–21 неделя, вероятно, являются вторичными по отношению к гиперкоагуляционным сдвигам в системной кровотоке матери. Плаценту при этом можно рассматривать, как интегрирующую биологическую систему, которая в ответ на гиперкоагуляцию в системном кровотоке матери, свойственную и физиологическому течению беременности, реагирует повышенной экспрессией физиологического ингибитора тканевого фактора (TFPI), явно недостаточной при значимом повышении активности плазменного TF и избыточной экспрессии TF тканями плаценты при реализации ранней ПЭ.

Исследование биологических маркеров в материнской крови и дальнейший поиск ассоциаций между направленностью и степенью сдвига гемостатического баланса с архитектурой и функцией плаценты при реализации ранней ПЭ, позволит лучше понять патофизиологию и определить терапевтические мишени для профилактики и терапии ранней ПЭ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках первого (ретроспективного) этапа нашего исследования анализ клинико-анамнестических предикторов развития ПЭ не выявил достоверных различий в прогнозировании определенного фенотипа заболевания, и по результатам анализа исходов беременностей соотношение фенотипов ПЭ определено как 1/4, что согласуется с данными мировых ассоциаций по изучению ПЭ [81, 177]. Современная тенденция в европейских странах к увеличению возраста беременных женщин значимо увеличивает риск развития ПЭ [52]. Так, в сравнительном исследовании факторов риска развития ПЭ у населения Швеции и Китая средний материнский возраст развития ПЭ оказался значимо выше у матерей из Швеции, чем из Китая (30.9 ± 5.6 года против 28.6 ± 4.6 лет). [134]. Группа отечественных исследователей указывают на то, что возраст старше 36 лет является значимым фактором риска только для позднего фенотипа ПЭ [9]. В нашей работе доля пациенток старше 35 лет значимо превалировала в группе реализованной ПЭ, при этом частота развития ранней и поздней ПЭ в данной возрастной категории была идентична.

Также, результатом проведенных вычислений явилось определение прямой положительной связи индекса массы тела (ИМТ) беременной женщины в первом триместре с риском развития ПЭ, начиная с показателя 25 и более, что подтверждено множеством научных работ о ПЭ. Большинство исследователей избыточная масса тела рассматривается как основной фактор риска развития ПЭ, особенно ее позднего фенотипа [77, 91]. Q.W. Ren et al. (2021) выявили, что $\text{ИМТ} < 18.5 \text{ кг/м}^2$ до наступления беременности оказывает протекторное действие на развитие ранней и поздней ПЭ ($\text{OR} = 0.52$, 95%CI: 0.32-0.83; $\text{OR} = 0.47$, 95%CI: 0.23-0.97), в то время как $\text{ИМТ} \geq 24.0 \text{ кг/м}^2$ до наступления беременности является значимым фактором риска для всех клинических подтипов ПЭ ($\text{OR} = 1.82$, 95%CI: 1.54-2.14; $\text{OR} = 1.82$, 95%CI: 1.54-2.15), также авторы рекомендуют рассматривать ИМТ в совокупности с чрезмерным увеличением веса во время беременности в качестве предиктора ранней и поздней ПЭ [150]. В представленном диссертационном исследовании патологическая прибавка массы тела (более 15 кг)

различалась по группам. Так к 28 неделе гестации в группе поздней ПЭ каждая третья пациентка (29,5%) прибавляла 15–20 кг, что было статистически значимо больше, чем у пациенток с реализовавшейся ранней ПЭ, в которой пациентки набирали 10–15 кг ($p=0,0105$).

По мнению многих исследователей тщательный анализ акушерского анамнеза крайне важен для оценки потенциального риска развития осложнений последующих беременностей и неблагоприятных исходов, так как любая беременность провоцирует четко выверенную череду изменений, реализующих инвазию генетически чужеродных эмбриональных тканей [61, 69, 110]. Хотя клеточные и молекулярные детали механизма инвазии трофобласта остаются в основном неопределенными, предшествующая беременность безусловно влияет на результат будущей и риск осложнений последовательно увеличивается в случае регистрации события в анамнезе, в то время как предшествующая успешная беременность оказывает протективное действие во время будущей беременности. Иммунологический дисбаланс, связанный с потерей эмбриона на ранних сроках гестации, способен сохраниться как патологическая защитная реакция у матери, тем самым нарушая процесс инвазии трофобласта при последующих беременностях, приводя к связанным с плацентой осложнениям [31, 61]. Так и по результатам нашего исследования синдром привычной потери плода стал значимым предиктором реализации ранней ПЭ ($p=0,0456$), тем самым подтверждая возможную роль иммунологических механизмов в формировании данного осложнения.

Общепризнанной считается ассоциация личной и/или семейной истории ПЭ с риском ее рецидива. Ebbing C et al. (2017) выявили, что в случае ПЭ в личном анамнезе женщины риск рецидива для раннего и позднего фенотипа повышается при последующей беременности в 27 и 97 раз соответственно [153]. По результатам нашей работы личный анамнез ПЭ также проявил себя значимым предиктором для обоих фенотипов заболевания, при этом частота повтора события не имела статистически достоверной разницы между группами ранней и поздней ПЭ и составила 18,2 и 11,6 процентов соответственно.

Семейные соматические заболевания, такие как гипертоническая болезнь и сахарный диабет являются общеизвестными факторами риска развития ПЭ, что и подтвердилось в представленной работе, при этом частота реализации осложнения беременности была идентична для обоих фенотипов. Мета-анализ четырех баз данных, включая MEDLINE, EMBASE, Библиотеку Кокрейна и CINAHL/pre-CINAHL (в общей сложности 84 соответствующих исследования) определили непосредственную связь между семейной историей гипертонии или непосредственно заболевания с развитием ПЭ [98]. При этом, исследования, направленные на изучение связи семейной истории сахарного диабета и риска развития ПЭ сообщают о незначущих ассоциациях [98]. По результатам проведенного нами анализа и семейная история сахарного диабета и непосредственно само заболевание у пациентки до наступления беременности оказались ценными предикторами ПЭ, не имея при этом достоверной разницы при реализации различных ее фенотипов. Так, гестационный сахарный диабет был диагностирован у каждой пятой женщины из группы с материнской ПЭ и у каждой десятой из группы ранней, что в обоих случаях оказалось значимо больше, чем в группе контроля ($p=0,0019$ и $p=0,0136$ соответственно).

Пациентки с хроническими заболеваниями почек при наступлении беременности потенциально находятся в группе риска неблагоприятных исходов, включая прогрессирование почечной дисфункции, обострение болезни почек и неблагоприятные осложнения беременности, такие как ПЭ и преждевременные роды [90]. По результатам проведенной работы личный анамнез хронического заболевания мочевыделительной системы оказался достоверным предиктором развития только позднего фенотипа ПЭ, что связано с патофизиологическими особенностями формирования данного осложнения беременности, где ведущая роль отводится материнскому неблагоприятному фону.

Интересной представляется полученная нами достоверно значимая корреляция реализации ранней ПЭ с отягощенным семейным тромботическим анамнезом у родственников первой линии в возрасте до 45 лет за счет тромботических событий

в артериальном русле ($p=0,0044$). В изученной литературе мы не обнаружили никаких указаний на данную закономерность.

По результатам представленного исследования значимое преобладание женских плодов ($OR=3,1$; $95\%CI:1,45-6,4$; $p=0,0032$) оказалось характерным в случае реализации ранней ПЭ, что не противоречит ранее полученным результатам другими авторами [152, 166].

Общеизвестно, что анемия отягощает течение беременности, способствует развитию акушерских осложнений, в том числе и ПЭ [3, 25]. Радзинский В. Е. с соавт. (2016) отмечают, что инвазия трофобласта нарушается в силу того, что при выраженной анемии спиральные артерии не трансформируются, сохраняя свой гладкомышечный слой, а прогрессирующая гипоксия плода способна повышать риск развития ПЭ [25]. В подтверждение этих данных и совокупности информации о преимущественном формировании раннего фенотипа ПЭ на фоне сбоя в момент инвазии трофобласта, в нашем исследовании мы не обнаружили связи развития позднего фенотипа ПЭ с анемией беременной ($OR=1,2$; $95\%CI:0,18-114,89$; $p=0,3480$), в то время как реализации ранней ПЭ достоверно чаще была связана с низкими показателями гемоглобина, медиана которого составила 97 [$95\%CI:94-102$] г/литр ($OR=9,1$; $95\%CI:3,98-20,77$; $p<0,0001$) во втором триместре беременности. Противоречивые данные о корреляции анемии беременной с риском развития ПЭ возможно связаны с игнорированием ее фенотипического варианта. Так, исследование, проведенное в Челябинске в 2015 году, включающем 421 пациентку, выявило протективное воздействие умеренной анемии на развитие акушерских осложнений, в том числе и ПЭ, объясняя это защитным действием физиологической гемоделиции [46]. Однако более масштабные и современные работы отмечают прямую достоверную корреляцию между уровнем гемоглобина и риском развития ПЭ. По данным мета-анализа Meazaw M.W. et al (2019) анемия при беременности увеличивает риск развития ПЭ в 3 раза ($OR: 3,22$; $95\% CI: 2,70-3,75$) [171], что согласуется с результатами нашей работы.

Международная федерация Гинекологии и Акушерства (FIGO) приняла и издала в рекомендации 2019 года процедуру прогнозирования ПЭ, предложенную

Fetal Medicine Foundation (FMF), обладающую по мнению многих исследователей достаточной диагностической точностью в первом триместре беременности [174]. На территории Российской Федерации согласно приказу Минздрава России от 20.10.2020 N1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология", вступившим в силу с 01.01.2021 года в рамках проведения первого скрининга все пациентки в сроки 11–14 недель гестации также подлежат оценки риска акушерских осложнений, в том числе и ПЭ по калькулятору FMF [18, 174]. В калькуляторе учитываются данные материнского анамнеза, биофизические данные (среднее артериальное давление и пульсационный индекс в маточных артериях) и биохимические маркеры (РАРР-А и PLGF). Эффективность прогностической модели по данным разработчиков напрямую зависит от набора доступных биомаркеров, учитываемых при расчете риска [114]. По мере накопления клинического опыта применения данной модели прогнозирования ПЭ появляется большое количество работ, отражающих противоречивые мнения о результативности использования предложенных маркеров как в качестве самостоятельных предикторов, так и в различных комбинациях [36, 14, 160]. Необходимо отметить, что большинство исследователей единодушно во мнении о низкой эффективности однофакторного подхода. Так, профессиональные организации, такие как Американская Коллегия Акушеров и Гинекологов (ACOG) и Национальный Институт Здравоохранения и передового опыта (NICE) показали, что подход к прогнозированию ПЭ, основанный только на материнских факторах риска является субоптимальным с максимальной предсказательной способностью не более 41% при 10%-ом ложноположительном уровне [62, 81]. Pedroso M.A. et al (2018) по результатам своей работы сообщили, что использование пульсационного индекса маточных артерий, как самостоятельного предиктивного теста на ПЭ не может применяться рутинно из-за низкой точности, а только в совокупности с другими факторами [198].

Наиболее удачной комбинацией по мнению ряда авторов признано сочетание материнского анамнеза, биофизических факторов и биохимического маркера PLGF, а не РАРР-А, и достигает 59% при ложноположительном уровне 5% для всех

фенотипов ПЭ [34, 160]. По мнению Khanam Z. et al (2021) добавление показателей уровня PAPP-A к прогностической модели не улучшают чувствительность объединенного теста, таким образом дополнение PAPP-A к исследованиям не может быть рекомендовано для предикции ПЭ в 11–14 недель беременности [101]. Необходимо отметить, что именно уровень PAPP-A в России используется в качестве биохимического маркера в регламентированном тройном тесте на ПЭ в сроки 11–14 недель гестации, а PLGF не используется ввиду высокой стоимости обследования и отсутствия данного параметра в перечне доступных исследований по программе обязательного медицинского страхования населения. Возможно именно недостаточной чувствительностью PAPP-A в выделенной когорте беременных в нашем исследовании можно объяснить низкую прогностическую эффективность комбинированного теста для прогноза ПЭ, рассчитанную с помощью калькулятора FMF, которая была нами определена как 53,9%, при ложноотрицательном показателе 34,7%.

Несмотря на значительные достижения в области прогнозирования акушерских осложнений в 11–14 недель гестации, реализация программы скрининга сталкивается с необходимостью поиска новых маркеров и новых подходов, учитывающих фенотип прогнозируемого осложнения. Так в 2020 году исследователями из Испании была предложена новая двухэтапная модель для скрининга ранней ПЭ с эффективностью до 94% с первоочередным определением материнских характеристик и уровней PLGF и PAPP-A в 8 недель гестации и последующим добавлением в прогностическую модель данных о среднем артериальном давлении и пульсационного индекса маточных артерий, измеренных в 11-13,6 недель гестации [34]. Перспективным дополнительным биохимическим маркером развития ранней ПЭ по мнению Bujold E. (2022) является уровень sFlt-1 в первом триместре, но подобные исследования требуют дополнительного внешнего подтверждения и дальнейшего исследования [44].

На наш взгляд современная тенденция акцентуации прогнозирования ПЭ на сроках первого триместра беременности может быть недостаточно эффективна в случаях первых предстоящих родов у пациенток без метаболических нарушений,

так как плацента в качестве ключевого звена патогенеза ранней ПЭ окончательно формируется в сроки, выходящие за пределы 12 недель. Проведение второго ультразвукового скрининга в сроки гестации 19–21 неделя также, по нашему мнению, недостаточно внимания уделяет плаценте несмотря на то, что ультразвуковое изображение способно обеспечить важной дополнительной информацией о состоянии плаценты. Сонометрические параметры плаценты неоднократно рассматривались как маркер неблагоприятных акушерских или перинатальных исходов. В работе 2021 года исследователями больницы университета Нью-Дели (Индия) были рассчитаны различные параметры и коэффициенты отношений, характеризующие плаценту во втором и третьем триместрах беременности. Полученные значения, включая толщину плаценты и отношение длины к толщине плаценты, достоверно отличались в группе пациентов с последующим развитием ПЭ [127]. Так толщина плаценты для ПЭ была достоверно меньше среди всех подгрупп акушерских осложнений в 20–24 недели (AUC-0,743; чувствительность-75%, специфичность- 66,3%) [127], что согласуется с полученными нами данными при выполнении второго ультразвукового скрининга в 19–21 неделю гестации. По результатам нашего исследования медиана (Me) толщины плаценты в группе с физиологически протекающей беременностью составила 22,0 мм (95%CI:21,0-22,7), в то время, как при дальнейшем развитии ПЭ - 19,0 мм (95%CI:18,0-20,0), разница показателей была статистически достоверна ($p < 0,0001$). При этом толщина плаценты в 87,5% всех проанализированных нами случаев развития ранней ПЭ оказалась менее медианы для срока гестации, причем в 20% случаев - менее 10 перцентиля для срока. В то время как в группе пациенток с неосложненной беременностью лишь в 20% случаев толщина плаценты была менее 50 перцентиля для срока гестации, и ни одного случая толщины плаценты менее 10 перцентиля, что также соответствует данным других работ [80]. Однако ряд исследований наоборот указывает на увеличение толщины хориона/плаценты в различные сроки гестации при развитии ПЭ [168, 170]. Также, нами рассчитаны интервалы для показателя длины плаценты в сроки 19-21 неделя гестации, при этом значения параметра оказалось идентичным при физиологической беременности и

реализованной ранней ПЭ и составили 125 - 167 мм (Me 146,5 мм) и 120-167 мм (Me 149,5 мм) соответственно, что не противоречит данным Ирландских ученых, представивших референтные значения для длины плаценты в сроки 18-24 недели гестации [194]. Несмотря на то, что многие исследователи считают, что параметры и состояние плаценты напрямую связаны с материнскими и перинатальными исходами [107, 163], а ультразвуковая оценка плаценты несомненно полезна в контексте прогнозирования развития ранней ПЭ, ее многомерный анализ в настоящее время не включен в регламент скрининга плацентарных осложнений, а отклонение линейных параметров плацентометрии от нормативов не является предпосылкой для пересчета риска акушерских осложнений. С целью отступления от линейных измерений плаценты мы рассчитали интегральный показатель - индекс плацентарного отношения (PRi), который значительно отличался в группе с реализованной ранней ПЭ, что не противоречит литературным данным [127]. Полученные в диссертационной работе значения индекса плацентарного отношения (PRi) ≥ 7 в сроки гестации 19–21 неделя позволяют прогнозировать развитие ранней ПЭ в 91,3% случаев, при этом чувствительность теста составляет 90%, специфичность – 87,5%.

Группа пациенток, определенная в 11–13 недель гестации в группу низкого риска развития ПЭ по результатам расчёта калькулятора FMF, и со значениями индекса плацентарного отношения (PRi) ≥ 7 в сроки гестации 19–21 неделя, как ультразвукового признака неадекватной инвазии и/или перфузии плаценты была отобрана для исследования коагуляционного гемостаза. Роль системы гемостаза в патогенезе ПЭ убедительна, а именно влияние тромбина и TF на сложный процесс становления хориона/плаценты непосредственно путем инициации каскада свертывания крови, а также опосредованно путем развития асептического воспаления, и подавления ангиогенеза [73]. Таким образом, тщательному изучению подлежит роль TF в онтогенезе плаценты на локальном уровне и роль системных последствий повышенной активности и/или уровня TF в плазме крови с усиленным тромбинообразованием у пациенток с реализованной ПЭ.

Выводы исследователей о сроках повышения уровня TF, а также уровня его естественного ингибитора - TFPI неоднозначны. Ряд работ констатируют повышение уровня TF у пациенток с поздней ПЭ при сроке более 36 недель, при неизменном уровне TFPI [179, 184]. Другие исследователи в те же сроки гестации демонстрируют повышенный уровень TFPI [50, 67, 188]. Работа Di Bartolomeo A. et al (2017) указывает на достоверное повышение уровня TFPI у пациенток с реализованной ПЭ после 24 недели гестации, при отсутствии достоверной разницы между уровнем TFPI в группе с плацентарными осложнениями и при физиологической беременности до 20 недель гестации [187]. Однако в работе исследователей из Китая Teng Y. et al (2010) показан сниженный уровень TFPI в плазме крови в случаях тяжелых акушерских осложнений, в том числе и ранней ПЭ [179].

В результате динамического наблюдения за показателями системы гемостаза в нашей работе определено значимое повышение уровня TF в двух исследуемых временных точках (19–21 и 27-28 недель гестации) у пациенток с реализованной ранней ПЭ, при этом уровень TFPI достоверно увеличивался только к сроку 27-28 недель гестации, то есть незадолго до клинической манифестации. С нашей точки зрения кратное увеличение уровня TFPI (на 82%) является вторичным и сопряжено с повышением уровня TF в плазме крови.

Также в диссертационной работе показано, что у пациенток с реализованной ранней ПЭ отмечается значимое повышение способности к генерации тромбина, что было подтверждено в тесте калиброванной тромбографии показателями «Peak thrombin» и «ETP». Многие исследователи пришли к такому же выводу, но только при реализации позднего фенотипа заболевания: в случае реализации ПЭ показатели «Peak thrombin» и «ETP» отличаются более высокими значениями по сравнению с физиологической беременностью после 36 недель гестации [71, 144]. С целью подтверждения роли TF в процессе тромбинообразования нами проведен корреляционный анализ между показателями «Peak thrombin» и коагуляционная активность TF, результаты которого свидетельствуют о наличии прямой

положительной корреляционной связи умеренной силы, что не противоречит мнению других исследователей [178].

Связь ранней ПЭ с нарушением гистологической структуры плаценты прослежена многими авторами. Так, при сравнении патологии плаценты при реализованной ранней и поздней ПЭ относительно нормальной беременности учеными Канады и Франции (2021) определено, что ранняя ПЭ связана с большим количеством инфарктов плаценты (65% против 20% при поздней ПЭ), а также с умеренной и тяжелой децидуальной васкулопатией (56% против 10% при поздней) ($p < 0,05$) [120], что согласуется с результатами нашего исследования, в котором при развитии ранней ПЭ инфаркты плаценты определены у каждой пятой пациентки. Как известно, инфаркты плаценты в основном обусловлены окклюзией спиральных артерий тромбом, странгуляцией ворсинок плаценты из-за увеличения перивиллезного или межвиллезного отложения фибрина и/или фибриноида [122]. В нашей работе, в случае реализации ранней ПЭ массивное отложение фибриноида и фибрина отмечалось в 92% и 44% случаев, что было значимо больше, чем при физиологическом течении гестационного процесса (глава 4, таблица 12). Избыточное отложение перивиллезного фибрина и межвиллезное отложение фибрина, рассматривается отдельными авторами, как показания для антенатального использования низкомолекулярного гепарина и аспирина, в случае выявления аномальной структуры плаценты (картина, схожая с инфарктами плаценты) при проведении ультразвукового исследования [140, 145].

Представляет интерес заключения патологов о нарушении созревания ворсин плаценты при реализации ранней ПЭ в виде ускоренного созревания ворсинок, дистальной гипоплазии ворсинок и увеличение синцитиальных узлов [118]. Примечательно, что эти сосудистые и ворсинчатые поражения не специфичны для ПЭ, а также встречаются при многих других нарушениях беременности, таких как ЗРП, спонтанные преждевременные роды, отслойка плаценты и мертворождение [113]. В систематическом обзоре 2017 года представлен анализ распространенности сосудистых и ворсинчатых поражений в случае развития ПЭ и при нормальной беременности [123]. Авторы продемонстрировали, что

поражения ворсинок плаценты и сосудов наблюдалось в 45,2% плацент при реализации ранней и в 38,2% в случае поздней ПЭ, при частоте обнаружения обозначенных поражений в 10–20% нормальных беременностей. Интересно, что команда ученых аналогичного обзора сообщила о трехкратном превышении количества поражений плаценты при ПЭ, когда патолог осведомлен о диагнозе ПЭ, по сравнению со слепыми отчетами [162]. В представленной нами работе морфологические характеристики пуповины, плодных оболочек, а также степень зрелости ворсин на анализируемый гестационный срок была идентична в группах сравнения.

Таким образом, вероятнее всего, гистологические сосудистые и ворсинчатые поражения плаценты, ранее считавшиеся характерными для ПЭ, не являются ни специфическими, ни чувствительными маркерами заболевания [140].

Исследования относительно экспрессии TF и TFPI представлены в ограниченном количестве, при этом консенсуса относительно уровня экспрессии факторов не получено. Так по результатам исследования колумбийских ученых (2022 г.) разницы в экспрессии TF тканями плаценты при своевременных родах и при развитии ранней и поздней ПЭ не получено. При этом, определено значимое различие в экспрессии TF различными ее структурами в случае реализации ПЭ: в перивелллёзных отложениях фибрина сигнал был ниже, а в субдецидуальных отложениях фибрина – выше, чем в группе контроля [73], что не противоречит нашим результатам.

С другой стороны, учеными из Китая (2020) установлено, что при реализации ПЭ отмечается сверхэкспрессия TFPI тканями плаценты, которая по мнению исследователей играет решающую роль в мониторинге биологической функции клеток трофобластов и является основной для терапевтического контроля за гемостатическим дисбалансом [202]. Акушеры из Японии в своей работе сделали вывод о том, что парадоксальная значимо большая активность TFPI в сыворотке периферической крови при реализации ПЭ объясняется снижением на апикальной части ворсин протеингликана - *glurican-3*, который при физиологическом течении

беременности удерживает TFPI на материнской поверхности плаценты [117]. Данная закономерность определена и в нашей работе: в группе пациенток с ранней ПЭ отмечается достоверное повышение активности сывороточного TFPI ($p < 0,0001$).

Подводя итог патологоанатомическому исследованию плаценты в представленном диссертационном исследовании, можно сказать, что полученные нами результаты согласуются с выводами ведущих экспертов по данному вопросу и подтверждают значимую роль факторов, инициирующей активацию коагуляционного гемостаза в патогенезе развития ранней ПЭ.

ВЫВОДЫ

1. Определено, что клинико-анамнестические факторы риска развития ранней и поздней преэклампсии идентичны на доклиническом этапе заболевания. Основными факторами риска преэклампсии, предшествующие наступлению беременности определены для раннего и позднего фенотипа соответственно: хроническая артериальная гипертензия – OR8,87 ($p=0,0001$) и OR6,01 ($p=0,0001$); возраст матери больше 35 лет - OR2,27 ($p=0,0427$) и OR1,90 ($p=0,0371$); индекс массы тела >25 - OR2,38 ($p=0,0334$) и OR3,1 ($p=0,0001$); два и более аборта OR4,2 ($p=0,0031$) и OR4,3 ($p=0,0036$) и тяжелая преэклампсия – OR76,60 ($p=0,0031$) и OR48,00 ($p=0,0072$) в личном анамнезе. Хронический пиелонефрит значимо ассоциировался только с поздней преэклампсией - OR2,79 ($p=0,0058$), а семейный отягощенный анамнез артериальными тромботическими событиями достоверно сопряжен с реализацией ранней преэклампсией - OR=2,77 ($p=0,0242$).

2. Доказано, что индекс плацентарного отношения (PRi), рассчитанный при проведении второго ультразвукового скрининга в сроки гестации 19–21 неделя в группе беременных низкого риска развития преэклампсии является достоверным предиктором развития ранней преэклампсии, и при значении $PRi \geq 7$ развитие прогнозируется в 91,3% случаев.

3. Для ранней преэклампсии характерно повышение активности TF в 9,2 раза ($p<0,0001$) в 19-21 неделю и 10,7 раза ($p<0,0001$) в 27-28 недель относительно физиологически протекающей беременности. Специфично снижение активности TFPI в сроки 19-21 недель ($p<0,0001$) при его динамическом повышении к 27-28 недели на 28,8% ($p<0,0001$) в случае ранней ПЭ до сопоставимых значений относительно группы контроля. Развитие ранней ПЭ сопряжено со статистически значимым повышением способности к тромбинообразованию по результатам калиброванной тромбографии в сроке 19-21 неделя: по показателю «Peak Thrombin» в 1,9 раза ($p<0,0001$), показателю «ETP» в 2 раза ($p<0,0001$). При этом, к сроку гестации 27–28 недель значение показателя «Peak Thrombin» в случае реализации ранней ПЭ значимо снижается ($p=0,0127$), при физиологическом течение повышается ($p=0,0239$).

4. Определена достоверная корреляционная связь для показателей активность TF ($r=0,51$), «Peak thrombini» ($r=0,49$), «ETP» ($r=0,38$) и для активности TFPI ($r=(-)0,33$) с неудовлетворительными показателями плацентометрии в сроки 19-21 неделя, а именно с индексом плацентарного отношения ($PRi > 7$). Повышенная генерация тромбина в системном кровотоке статистически значимо сопряжена с морфологическими изменениями в плаценте, в том числе: массивные отложения фибриноида ($p=0,0367$) и фибрина ($p=0,0014$) в маточно-плацентарной области, тромбоз межворсинчатого пространства ($p=0,0027$) и псевдоинфаркты плаценты ($p=0,0007$).

5. Оценку риска развития ранней преэклампсии необходимо выполнять на прегравидарном этапе, в первом триместре (11–13 недель) беременности по результатам скрининга FMF калькулятора и при втором ультразвуковом скрининге в сроки гестации 19–21 неделя, дополнив обследование плацентометрией с вычислением индекса плацентарного отношения (PRi). При значении $PRi \geq 7$ показано исследование показателей коагуляционного гемостаза (TF, Peak thrombini и ETP) для решения вопроса о необходимости коррекции выявленных сдвигов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациенток низкого риска развития ПЭ по результатам FMF скрининга, проведенного в 11 -13 недель, рекомендуется рассчитывать индекс плацентарного отношения (PRi) по формуле: отношение длины (L_p) плаценты к ее толщине (Th_p), измеренных в миллиметрах ($PRi = L_p / Th_p$) во время второго ультразвукового скринингового исследования.

2. При определении показателя $PRi \geq 7$ рекомендовано: стратифицировать беременных в группу высокого риска развития ранней преэклампсии и осуществлять дальнейшую диспансеризацию согласно клиническим рекомендациям «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» (2021г); провести исследование показателей коагуляционного звена гемостаза: активность TF, его ингибитора TFPI и способность к генерации тромбина в тесте калиброванной тромбографии.

3. В случае сочетания повышения уровня прокоагулянтной активности тканевого фактора ($TF > 14,74$ пмоль/л и неудовлетворительной картине плацентометрии ($PRi > 7$) в сроки гестации 19–21 неделя, беременным рекомендована консультация гематолога для решения вопроса о возможной коррекции, в том числе и путем назначения низкомолекулярного гепарина.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ - аспартатаминотрансфераза
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ДАД – диастолическое артериальное давление
ЗРП – задержка роста плода
ИАЖ – индекс амниотической жидкости
ИГХ – иммуногистохимическое исследование
ИМТ – индекс массы тела
КТР – копчико-теменной размер
ОШ – отношение шансов
ПИ – пульсационный индекс
пПЭ – поздняя преэклампсия
ПЭ - преэклампсия
рПЭ – ранняя преэклампсия
САД – систолическое артериальное давление
ТГТ – тест генерации тромбина
АС – окружность живота
BPD – бипариетальный размер
ЕТР – эндогенный тромбиновый потенциал
EWF – предполагаемая масса плода
FL – длина бедренной кости
FMF – фонд медицины плода
НС - окружность головы
IU/L – международная единица/литр
Lp – длина плацента
Me - медиана
РАРР-А – ассоциированный с беременностью протеин А
PLGF – плацентарный фактор роста

PRi – индекс плацентарного отношения

sFLT – растворимая фмс-подобная тирозинкиназа

Sp – площадь плаценты

TF – тканевой фактор

TFPI – ингибитор пути тканевого фактора

Thp – толщина плаценты

TNF – фактор некроза опухоли

VEGF – эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акушерские и перинатальные осложнения при гестационном сахарном диабете / Ф.Ф. Бурумкулова, В.А. Петрухин, Р.С. Тишенина и др. // Журнал акушерства и женских болезней. - 2011. - Т. 60, № 3. - С. 69-73.
2. Блинов, А.Ю. Основы ультразвуковой фетометрии / А.Ю. Блинов, М.В. Медведев. – М., 2012. – 136 с.
3. Виноградова, М.А. Железодефицитная анемия во время беременности: особенности терапии / М.А. Виноградова // Медицинский совет. – 2017. – № 20. – С. 194–197.
4. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения). – 2016.
5. Гистологические изменения плаценты и васкуляризация ее ворсин при ранней и поздней преэклампсии / А.И. Щеголев , В.М. Ляпин , У.Н. Туманова и др. // Архив патологии. – 2016. – Т.78, № 1. – С. 13-18.
6. Гланц, С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. / С. Гланц. –М., 1998. – 459 с.
7. Гунин, А.Г. Гистология в схемах и таблицах / А.Г. Гунин. – М.: Практическая медицина, 2017. - 288 с.
8. Допустимые значения различных показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности / А.П. Момот, И.В. Молчанова, Д.Е. Белозёров и др. // Лабораторная медицина (Казахстан). - 2014. - Т. 11, № 4. - С. 51-59.
9. Кан, Н.Е. Клинико-анамнестические факторы риска развития преэклампсии у беременных / Н.Е. Кан, Л.А. Беднягин, Н.В. Долгушина и др. // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 6. – С. 39-44.
10. Корнеенков, А.А. Вычисление и интерпретация показателей информативности диагностических медицинских технологий / А.А. Корнеенков, С.В. Рязанцев, Е.Э. Вяземская // Медицинский совет. - 2019. - № 20. - С. 45-51.

11. Медведев, М.В. Основы доплерографии в акушерстве / М.В. Медведев. – М., 2013. – 80 с.
12. Медведев, М.В. Основы ультразвукового скрининга в 20–22 недели беременности / М.В. Медведев. – М., 2010. – 112 с.
13. Милованов, А.П. Патология системы «мать-плацента-плод» / А.П. Милованов. - М.: Медицина, 1999.
14. Момот, А.П. Физиологическая беременность как модель несостоявшегося тромбоза / А.П. Момот // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. - 2017. - № 2. - С. 44-52.
15. Неотложная помощь в акушерстве и гинекологии / В.Н. Серов, И.И. Баранов, О.Г. Пекарев и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 240 с.
16. Нормальная беременность. Клинические рекомендации (Z32.1, Z33, Z34.0, Z34.8, Z35.0-Z35.9, Z36.0, Z36.3) / Российское общество акушеров-гинекологов. – М., 2020.
17. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий): Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1.11.2012 г. №572н.
18. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 г. №1130н.
19. Особенности плацентации при преэклампсии и эклампсии / И.С. Сидорова, А.П. Милованов, Н.А. Никитина и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Vol.14(3). – Р.4-10.
20. Оценка состояния системы гемостаза при физиологически протекающей беременности (методические рекомендации) / А.П. Момот, М.Г. Николаева, Г.В. Сердюк, В.А. Елыкомов, А.Н. Мамаев, В.В. Романов, Н.И. Фадеева, И.Ю. Кудинова, Д.Е. Белозеров, Д.А. Трухина, Н.В. Максимова, Ж.И. Вахлова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2018. - Т. 18, № 3-2. - С. 2-37.

21. Оценка состояния системы гемостаза при физиологически протекающей беременности. Алгоритмы обследования в группах риска / А.П. Момот, М.Г. Николаева, Г.В. Сердюк, А.Н. Мамаев, В.В. Романов и соавт. // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2019. - № 4 (80). - С. 80-130.
22. Правила проведения патолого-анатомических исследований плаценты. Класс XV и XVI МКБ-10. Клинические рекомендации / Г.А. Франк и др.; Российское общество патологоанатомов. – М., 2017. – 74 с.
23. Прегестационные и гестационные предпосылки развития near miss и материнской смертности, обусловленные преэклампсией / А.С. Оленев, В.А. Новикова, И.Н. Костин, В.Е. Радзинский // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. - 2019. - Т. 7, № 3 (Прил.). - С. 49-55.
24. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. – М., 2021.
25. Радзинский, В.Е. Железодефицитная анемия как фактор риска плацентарной недостаточности и перинатальных осложнений / В.Е. Радзинский, И.М. Ордянц, О.С. Побединская // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 12. – С. 125–130.
26. 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.
27. Роль тромбоцитов в воспалении и иммунитете / С.П. Свиридова, О.В. Соменова, Ш.Р. Кашия и др. // Исследование и практика в медицине. – 2018. – Т.5, №3. – С. 40-52.
28. Сидорова, И.С. Результаты конфиденциального аудита материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в России в 2017-2018 гг. / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина, Е.В. Гусева // Акушерство и гинекология. - 2020. - № 1. - С. 119-127.

29. Стокоз, К.Ю. История изучения преэклампсии и эклампсии в акушерстве / К.Ю. Стокоз, Д.С. Лысяк // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. - №62. – С.110-117.
30. Фадеева, Н.И. Особенности доплерометрических и морфологических характеристик системы мать-плацента-плод у пациенток с задержкой роста плода и/или преэклампсией / Н.И. Фадеева, С.И. Бурякова, Т.Н. Чугунова // Врач-аспирант. - 2014. - Т. 63, № 2. - С. 76-84.
31. Факторы риска развития тяжелой преэклампсии / А.В. Слободина, Е.Б. Рудакова, В.Т. Долгих и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2012. - № 5. – С. 68-71.
32. Экспериментальные исследования под свободной лицензией GNU GPL v. 3.0. / Е.В. Куевда, Е.А. Губарева, И.С. Гуменюк, Д.Д. Карал-оглы // СТМ. – 2017. — Т.9, №4. – С. 82-88.
33. A new look at care in pregnancy: simple, effective interventions for neglected populations / S. Hodgins, J. Tielsch, K. Rankin et al. // PLoS One. – 2016. – Vol. 11. – P.e0160562.
34. A new model for screening for early-onset preeclampsia / B. Serra, M. Mendoza, E. Scazzocchio et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2020. – Vol.222(6). – P.608.e1-608.e18.
35. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia // Obstet Gynecol. – 2019. – Vol.133. – P.e1–25.
36. Advances in biomarker development and potential application for preeclampsia based on pathogenesis / N. Liu, Y.N. Guo, L.K. Gong, B.S. Wang // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X. – 2020. – Vol.9. – P.100119.
37. Agius, A. An update on the genetics of pre-eclampsia / A. Agius, R. Sultana, Ch. Camenzuli // Minerva Gynecol. - 2018. – Vol.70(4). – P.465-479.
38. Alterations in fibrin formation and fibrinolysis in early onset-preeclampsia: Association with disease severity / G. Haire, K. Egan, K. Parmar et al. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2019. – Vol.241. – P.19-23.

39. Alterations of Several Serum Parameters Are Associated with Preeclampsia and May Be Potential Markers for the Assessment of PE Severity / Z. Duan, C. Li, W.T. Leung et al. // *Dis Markers*. – 2020. – Vol.2020. – P.7815214.
40. Bahlmann, F. Blood flow velocity waveforms of the umbilical artery in a normal population: reference values from 18 weeks to 42 weeks of gestation / F. Bahlmann, M. Fittschen, I. Reinhard // *Ultraschall. Med.* – 2012. – Vol.33. – P.7.
41. Bouter, A.R. Evaluation of the clinical impact of the revised ISSHP and ACOG definitions on preeclampsia / A.R. Bouter, J.J. Duvekot // *Pregnancy Hypertens.* – 2020. – Vol.19. – P.206-211.
42. Brosens, I. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes / I. Brosens, P. Puttemans, G. Benagiano // *Am J Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol.221(5). – P.437-456.
43. Brosens, I. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy / I. Brosens, W.B. Robertson, H.G. Dixon // *J Pathol Bacteriol.* – 1967. – Vol.93. – P.569-579.
44. Bujold, E. Optimal Screening for Preeclampsia in the First Trimester of Pregnancy / E. Bujold // *Hypertension*. – 2022. – Vol.79(2). – P.323-324.
45. Burton, G.J. The John Hughes Memorial Lecture: Stimulation of early placental development through a trophoblast-endometrial dialogue / G.J. Burton // *J Equine Vet Sci.* – 2018. – Vol.66. – P.14-18.
46. Buzyan, L.O. Mild anemia as a protective factor against pregnancy loss / L.O. Buzyan // *The International Journal Of Risk & Safety In Medicine*. – 2015. – Vol.27, Suppl 1. – P.S7-8.
47. Chaemsaitong, P. First trimester preeclampsia screening and prediction / P. Chaemsaitong, D.S. Sahota, L.C. Poon // *Am J Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. S0002-9378(20). – P. 30741-30749.
48. Changes of plasma and placental tissue factor pathway inhibitor-2 in women with preeclampsia and normal pregnancy / Y. Xiong, Q. Zhou, F. Jiang et al. // *Thrombosis Research*. – 2010. – Vol.125. – P.317–e322.

49. Chu, A.J. Tissue Factor, Blood Coagulation, and Beyond: An Overview / A.J. Chu // *International Journal of Inflammation*. – 2011. - Article ID 367284. - 30 p.
50. Circulating Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) is increased preceding preeclampsia diagnosis and in established preeclampsia / T.M. MacDonald, S. Tong, J. Myers et al. // *Placenta*. – 2021. – Vol.105. – P.32-40.
51. Clinical features and outcomes of acute coronary syndrome in women with previous pregnancy complications / S. Grand'Maison, L. Pilote, D.J. Stewart et al. // *Can J Cardiol*. – 2017. – Vol.33. – P.1683–1692.
52. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation / N. O'Gorman, D. Wright, A. Syngelaki et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol*. – 2015. – Vol.214(1). – P.103.e1–103.e12.
53. Complement and coagulation cascades activation is the main pathophysiological pathway in early-onset severe preeclampsia revealed by maternal proteomics / L. Youssef, J. Miranda, M. Blasco et al. // *Sci Rep*. – 2021. – Vol.11(1). – P.3048.
54. Correlation of elevated levels of lipoprotein(a), high-density lipoprotein and low-density lipoprotein with severity of preeclampsia: a prospective longitudinal study / E. Konrad, O. Güralp, W. Shaalan et al. // *J Obstet Gynaecol*. – 2020. – Vol.40(1). – P.53-58.
55. Correlations of P-selectin and E-selectin gene polymorphisms with preeclampsia / G. Chen, L. Li, J. Wu et al. // *Panminerva Med*. – 2021. – Vol.63(1). – P.93-94.
56. C-reactive protein and fibrinogen levels as determinants of recurrent preeclampsia: a prospective cohort study / B.B. van Rijn, J.H. Veerbeek, L.C. Scholtens et al. // *J Hypertens*. – 2014. – Vol. 32(2). – P.408-414.
57. D-dimer in preeclampsia: systematic review and meta-analysis / B. Pinheiro Mde, D.R. Junqueira, F.F. Coelho et al. // *Clin Chim Acta*. – 2012. – Vol. 414. – P.166-170.

58. De Smedt, E. The technique of measuring thrombin generation with fluorogen c substrates: 3. The effects of sample dilution / E. De Smedt, R. Wagenvoort, H.C. Hemker // *J Thromb Haemost.* - 2009. - Vol. 101, N 1. - P. 165-170.
59. Defective decidualization during and after severe preeclampsia reveals a possible maternal contribution to the etiology / T. Garrido-Gomez, F. Dominguez, A. Quiñonero et al. // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2017. – Vol.114. – P.E8468-77.
60. Derivation of human trophoblast stem cells / H. Okae, H. Toh, T. Sato et al. // *Cell Stem Cell.* – 2018. – Vol.22. – P.50-63.e6.
61. Deshmukh, H. Immunological Basis for Recurrent Fetal Loss and Pregnancy Complication / H. Deshmukh, S.S. Way // *Annu Rev Pathol.* - 2019. – Vol.14. – P.185-210.
62. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance / K. Webster, S. Fishburn, M. Maresh et al.; Guideline Committee // *BMJ.* – 2019. – Vol.366. – P.15119.
63. DIC in Pregnancy – Pathophysiology, Clinical Characteristics, Diagnostic Scores, and Treatments / O. Erez, M. Othman, A. Rabinovich et al. // *J Blood Med.* – 2022. – Vol.13. – P.21-44.
64. Early and late onset pre-eclampsia and small for gestational age risk in subsequent pregnancies / T.P. Bernardes, B.W. Mol, A.C.J. Ravelli et al. // *PLoS One.* – 2020. – Vol.15(3). – P.e0230483.
65. Early first trimester uteroplacental flow and the progressive disintegration of spiral artery plugs: new insights from contrast-enhanced ultrasound and tissue histopathology / V.H.J. Roberts, T.K. Morgan, P. Bednarek et al. // *Hum Reprod.* – 2017. – Vol.32. – P.2382-2393.
66. Early screening and prevention of preterm pre-eclampsia with aspirin: time for clinical implementation / D.L. Rolnik, N. O’Gorman, S. Roberge et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 50. – P. 551–556.
67. Elevated plasma TFPI activity causes attenuated TF-dependent thrombin generation in early onset preeclampsia / K. Egan, H. O'Connor, B. Kevane et al. // *Thromb Haemost.* – 2017. – Vol.117(8). – P.1549-1557.

68. Emerging role for dysregulated decidualization in the genesis of preeclampsia / K.P. Conrad, M.B. Rabaglino, Post Uiterweer ED // Placenta. – 2017. – Vol.60. – P.119-129.
69. Epidemiology of Pregnancy Complications Through the Lens of Immunological Memory / E.J. Gregory, J. Liu, H. Miller-Handley et al. // Front Immunol. – 2021. – Vol.12. – P.693189.
70. Evaluation of D-dimer as a marker for severity in pregnancies with preeclampsia / G. Marcq, L. Beaugrand Dubart, A. Tournoy et al. // Gynecol Obstet Fertil. – 2014. – Jvol.42(6). – P.393-398.
71. Evaluation of global haemostatic assays and fibrin structure in patients with pre-eclampsia / S. Lalic-Cosic, V. Dopsaj, M. Kovac et al. // Int J Lab Hematol. – 2020. – Vol.42(3). – P.322-330.
72. Evidence of in vivo generation of thrombin in patients with small-for-gestational-age fetuses and pre-eclampsia / T. Chaiworapongsa, J. Yoshimatsu, J. Espinoza et al. // Journal of Maternal–Fetal and Neonatal Medicine. - 2002. – Vol.11. - P.362–367.
73. Expression of tissue factor and thrombomodulin in the placentas of pregnancies affected by early-onset and late-onset preeclampsia / P. Ayala-Ramírez, T. Gámez, D.L. Castro-Pontón et al. // J Obstet Gynaecol Res. – 2021. – Vol.47(7). – P.2307-2317.
74. External validation of prognostic models predicting pre-eclampsia: individual participant data meta-analysis / K.I.E. Snell, J. Allotey, M. Smuk et al. // BMC Med. – 2020. – Vol.18(1). – P.302.
75. Fetal sex dependency of maternal vascular adaptation to pregnancy: a prospective population-based cohort study / Z.A. Broere-Brown, S. Schalekamp-Timmermans, A. Hofman et al. // BJOG. – 2016. – Vol.123. – P.1087-1095.
76. Filipek, A. Preeclampsia - a disease of pregnant women / A. Filipek, E. Jurewicz // Postepy Biochem. – 2018. – Vol.64(4). – P.232-229.

77. First-trimester screening for early preeclampsia risk using maternal characteristics and estimated placental volume / Y.R. Kim, I. Jung, G. Park et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2021. – Vol.34(7). – P.1155-1160.
78. Genetic determinants of tissue factor pathway inhibitor plasma levels / J. Dennis, I. Kassam, P.E. Morange et al. // *Thromb Haemost.* – 2015. – Vol.114(2). – P.245-257.
79. Genome-wide oxidative bisulfite sequencing identifies sex-specific methylation differences in the human placenta / S. Gong, M.D. Johnson, J. Dopierala et al. // *Epigenetics.* – 2018. – Vol.13. – P.228-239.
80. Gestational age-specific reference values of placental thickness in normal pregnant women / E. Keshavarz, M. Motevasselian, B. Amirnazeri et al. // *Women & Health.* – 2019. – Vol.7. – P. 718-729.
81. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222 // *Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol.135. – P.e237–e260.
82. Global Pregnancy Collaboration. Fetal sex-specific differences in gestational age at delivery in pre-eclampsia: a meta-analysis / S. Schalekamp-Timmermans, L.R. Arends, E. Alsaker et al. // *Int J Epidemiol.* – 2017. – Vol.46. – P.632-642.
83. Goldstein, S.A. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Heart Failure Risk / S.A. Goldstein, N.J. Pagidipati // *Curr Hypertens Rep.* – 2022. - doi: 10.1007/s11906-022-01189-2
84. Guettler, J. Maternal platelets at the first trimester maternal-placental interface – Small players with great impact on placenta development / J. Guettler, D. Forstner, M. Gauster // *Placenta.* – 2021. - <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.12.009>
85. Han, C. Prothrombotic state associated with preeclampsia / C. Han, Y.Y. Chen, J.F. Dong // *Curr Opin Hematol.* – 2021. – Vol.28(5). – P.323-330.
86. Hemostatic variables as independent predictors for fetal growth retardation in preeclampsia / Schjetlein R. , Abdelnoor M. , Haugen G. et al. // *ACTA Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* – 1999. – Vol. 78. – P.191–197.
87. High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of

large cohort studies / E. Bartsch, K.E. Medcalf, A.L. Park, J.G. Ray // *BMJ*. – 2016. – Vol.353. – P.i1753.

88. Histological changes in the placenta and vascularization of its villi in early- and late-onset preeclampsia / A.I. Shchegolev, V.M. Lyapin, U.N. Tumanova et al. // *Arkhiv Patologii*. – 2016. – Vol.78(1). – P.13-18.

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

90. Hladunewich, M.A. Chronic Kidney Disease and Pregnancy / M.A. Hladunewich // *Semin Nephrol*. – 2017. – Vol.37(4). – P.337-346.

91. Increased BMI has a linear association with late-onset preeclampsia: A population-based study / P.Y. Robillard, G. Dekker, M. Scioscia et al. // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14(10). – P. e0223888.

92. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice / M.A. Brown, L.A. Magee, L.C. Kenny et al. // *Hypertension*. – 2018. – Vol.72. – P.24-43.

93. Intersection of regulatory pathways controlling hemostasis and hemochorial placentation / M. Muto, D. Chakraborty, K.M. Varberg et al. // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2021. – Vol.118(50). – P.e2111267118.

94. Intraplacental Villous Artery Doppler as an Independent Predictor for Placenta-Mediated Disease and Its Comparison with Uterine Artery Doppler and/or Placental Biochemical Markers in Predictive Models: A Prospective Cohort Study / I. Babic, A. Mejia, J.A. Wroblewski et al. // *Fetal Diagn Ther*. – 2020. – Vol.47(4). – P.292-300.

95. Jaatinen, N. Eclampsia in Finland; 2006 to 2010 / N. Jaatinen, E. Ekholm // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2016. – Vol.95. – P.787-792.

96. Jauniaux, E. The human first trimester gestational sac limits rather than facilitates oxygen transfer to the foetus-a review / E. Jauniaux, B. Gulbis, G.J. Burton // *Placenta*. – 2003. – Vol.24(Suppl A). – P.S86-93.

97. Jim, B. Preeclampsia: pathogenesis, prevention, and long-term complications / B.
98. Kay, V.R. Family History of Hypertension, Cardiovascular Disease, or Diabetes and Risk of Developing Preeclampsia: A Systematic Review / V.R. Kay, N. Wedel, G.N. Smith // *Fam J Obstet Gynaecol Can.* – 2021. – Vol.43(2). – P.227-236.e19.
99. Kaya, S. Evaluation of Fetal Renal Artery Doppler Indices in Pregnancies Complicated with Preeclampsia / S. Kaya, B. Kaya // *Gynecol Obstet Invest.* – 2021. – Vol.1-7.
100. Key, N.S. Tissue factor and its measurement in whole blood, plasma and microparticles / N.S. Key, N. Mackman // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis.* – 2010. – Vol.36(8). – P.865-875.
101. Khanam, Z. Does the Addition of Serum PAPP-A and β -hCG Improve the Predictive Value of Uterine Artery Pulsatility Index for Preeclampsia at 11-14 Weeks of Gestation? A Prospective Observational Study / Z. Khanam, P. Mittal, J. Suri // *J Obstet Gynaecol India.* – 2021. – Vol.71(3). – P.226-234.
102. Lanir, N. Procoagulant and anticoagulant mechanisms in human placenta / N. Lanir, A. Aharon, B. Brenner // *Semin Thromb Hemost.* – 2003. – Vol.29(2). – P.175-184.
103. Linkins, L.A. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly / L.A. Linkins, S. Takach Lapner // *Int J Lab Hematol.* – 2017. – Vol.39, Suppl 1. – P.98-103.
104. 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. – P.107.e1–6.
105. Lyall, F. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome / F. Lyall, S.C. Robson, J.N. Bulmer // *Hypertension.* – 2013. – Vol.62. – P.1046-1054.
106. Ma'ayeh, M. Prevention of Preeclampsia / M. Ma'ayeh, M.M. Costantine // *Semin Fetal Neonatal Med.* - 2020. – Vol. 25(5). – P. 101123.

107. Maduray, K. Morphometrical analysis of placental functional efficiency in normotensive versus preeclamptic South African black women / K. Maduray, J. Moodley, T. Naicker // *Hypertens Pregnancy*. - 2016. - Vol. 35, N 3. - P. 361-370.
108. Maternal serum placental growth factor at 12-, 22-, 32- and 36-weeks gestation in screening for pre-eclampsia / A. Tsiakkas, R. Cazacu, A. Wright et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2016. – Vol. 47. – P. 472-477.
109. Maternal soluble fms-like tyrosine kinase-1 at 12-, 22-, 32- and 36-weeks gestation in screening for pre-eclampsia / A. Tsiakkas, O. Montes, A. Wright et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2016. – Vol. 47. – P. 478-483.
110. Memory T Cells in Pregnancy / T.E.C. Kieffer, A. Laskewitz, S.A. Scherjon et al. // *Front Immunol*. – 2019. – Vol.10. – P.625.
111. Milovanov, A.P. Role of Immune Distribution of Tissue Factor in the Development of Hemostasis during the First Trimester of Normal Pregnancy / A.P. Milovanov, N.B. Kuznetsova, T.V. Fokina // *Bull Exp Biol Med*. – 2019. – Vol.166(4). – P.503-506.
112. Moore, T. The amniotic fluid index in normal human pregnancy / T. Moore, J. Cayle // *Am J Obstet Gynecol*. – 1990. – Vol.162(5). – P.1168-73.
113. Neonatal outcomes following preterm birth classified according to placental features / J.M. Catov, C.M. Scifres, S.N. Caritis et al. // *Am. J. Obstet Gynecol*. – 2017. – Vol. 216. – P. e411–e414.
114. O'Gorman, N. The use of ultrasound and other markers for early detection of preeclampsia / N. O'Gorman, K.H. Nicolaides, L.C. Poon // *Womens Health (Lond)*. - 2016. - PMID: 26900911
115. Ophthalmic artery Doppler for prediction of pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis / E. Kalafat, A. Laoreti, A. Khalil et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2018. – Vol.51(6). – P.731-737.
116. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in early-onset and late-onset preeclampsia / R. Marín, D.I. Chiarello, C. Abad et al. // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. – 2020. – Vol.1866(12). – P.165961.

117. Paradoxical discrepancy between the serum level and the placental intensity of PP5/TFPI-2 in preeclampsia and/or intrauterine growth restriction: possible interaction and correlation with glypican-3 hold the key / M. Ogawa, S. Yanoma, Y. Nagashima et al. // *Placenta*. – 2007. – Vol. 28(2-3). – P. 224-232.
118. Parks, W.T. Manifestations of hypoxia in the second and third trimester placenta / W.T. Parks // *Birth Defects Res.* – 2017. – Vol.109. – P.1345–1357.
119. Paternal Determinants in Preeclampsia / C. Galaviz-Hernandez, M. Sosa-Macias, E. Teran et al. // *Front Physiol.* – 2019. – Vol.9. – P.1870.
120. Pathological investigation of placentas in preeclampsia (the PEARL study) / A. Fillion, P. Guerby, D. Menzies et al. // *Hypertens Pregnancy*. – 2021. – Vol.40(1). – P.56-62.
121. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction / J.P. Granger, B.T. Alexander, M.T. Llinas et al. // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 38. – P. 718–722.
122. Placental damages in preeclampsia - from ultrasound images to histopathological findings / C.G. Predoi, C. Grigoriu, R. Vladescu, A.E. Mihart // *J Med Life*. – 2015. – Vol.8 (Spec Issue). – P.62-65.
123. Placental histopathology associated with pre-eclampsia: Systematic review and meta-analysis / M.L. Falco, J. Sivanathan, A. Laoreti et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 50. – P.295–301.
124. Placental vascular pathology and increased thrombin generation as mechanisms of disease in obstetrical syndromes / S.A. Mastrolia, M. Mazor, G. Loverro et al. // *Peer J*. – 2014. – Vol.2. – P.e653.
125. Point-of-Care Fibrinogen Testing in Pregnancy / D. Katz, J. Hamburger, D. Batt et al. // *Anesth Analg.* – 2019. – Vol. 129(3). – P.e86-e88.
126. Pre- eclampsia and maternal anaemia display reduced apoptosis and opposite invasive phenotypes of extravillous trophoblast / M. Kadyrov, C. Schmitz, S. Black et al. // *Placenta*. – 2003. – Vol.24. – P.540-548.

127. Prediction of hypertension in pregnancy in high risk women using maternal factors and serial placental profile in second and third trimester / A. Hasija, K. Balyan, E. Debnath et al. // *Placenta*. – 2021. – Vol.104. – P.236-242.
128. Preeclampsia – pathophysiology and clinical presentations / Ch.W. Ives, R. Sinkey, I. Rajapreyar et al. // *JACC*. – 2020. - Vol.76(14). – P. 1690-1702.
129. Pre-eclampsia / B.W.J. Mol, C.T. Roberts, S. Thangaratinam et al. // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387(10022). – P.999-1011.
130. Preeclampsia / S. Rana, E. Lemoine, J. Granger, S.A. Karumanchi // *Circ Res*. – 2019. – Vol.124. – P.1094–1112.
131. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome / O. Erez, R. Romero, E. Jung et al. // *Am J Obstet Gynecol*. – 2022. – Vol.226(2S). – P.S786-S803.
132. Preeclampsia and late fetal growth restriction / F. Marasciulo, R. Orabona, N. Fratelli et al. // *Minerva Obstet Gynecol*. – 2021. – Vol.73(4). – P.435-441.
133. Preeclampsia has 2 phenotypes which require different treatment strategies / G. Masini, L.F. Foo, J. Tay et al. // *Am J Obstet Gynecol*. - 2020. - <https://DOI.org/10.1016/j.ajog.2020.10.052>
134. Preeclampsia Prevalence, Risk Factors, and Pregnancy Outcomes in Sweden and China / Y. Yang, I. Le Ray, J. Zhu et al. // *&&&&* 2021. – Vol.4(5). – P.e218401.
135. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health / E. Abalos, C. Cuesta, G. Carroli et al.; WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network // *BJOG*. – 2014. – Vol.121(Suppl 1). – P.14-24.
136. Pre-eclampsia: an important risk factor for asymptomatic heart failure / C. Ghossein-Doha, J. van Neer, B. Wissink et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2017. – Vol.49. – P.143–149.
137. Preeclampsia: Linking Placental Ischemia with Maternal Endothelial and Vascular Dysfunction / B.A. Bakrania, F.T. Spradley, H.A. Drummond et al. // *Compr Physiol*. – 2020. – Vol.11(1). – P.1315-1349.

138. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors / T. Tomimatsu, K. Mimura, S. Matsuzaki et al. // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol.20(17). – P.4246.
139. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives / S. Rana, E. Lemoine, J.P. Granger, S.A. Karumanchi // *Circ Res.* – 2019. – Vol.124(7). – P.1094-1112.
140. Preeclampsia: The Relationship between Uterine Artery Blood Flow and Trophoblast Function / A. Ridder, V. Giorgione, A. Khalil, B. Thilaganathan // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol.20(13). – P.3263.
141. Preeclampsia: the role of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor / L.C. Godoi, K.B. Gomes, P.N. Alpoim et al. // *J Thromb Thrombolysis.* – 2012. – Vol.34. – P.1-6.
142. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate / A. Bokslag, M. van Weissenbruch, B.W. Mol, C.J.M. de Groot // *Early Hum. Dev.* – 2016. – Vol.102. – P. 47–50.
143. Pregnancy, parturition and preeclampsia in women of African ancestry / A. Nakimuli, O. Chazara, J. Byamugisha et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2014. – Vol.210. – P.510-520.e1.
144. Profile of Thrombin Generation Assay and Thromboelastometry in Women with Moderate and Severe Preeclampsia. the Roadmap-Preeclampsia Study / P. Van Dreden, E. Lefkou, A. Rousseau, G.T. Gerotziafas // *Blood.* - 2020. – Vol.136 (Suppl 1). – P. 37–38.
145. Raia-Barjat, T. Preeclampsia and Venous Thromboembolism: Pathophysiology and Potential Therapy / T. Raia-Barjat, O. Edebiri, F. Ni Ainle // *Front Cardiovasc Med.* – 2022. – Vol.9. – P.856923.
146. 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. – P. 642–654.

147. Redman, C.W. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity / C.W. Redman, A.C. Staff // *Am J Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol.213(4 Suppl). – P.S9.e1, S9-11.
148. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation / O. Gymez, F. Figueras, S. Fernandez et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 32. – P.128-132.
149. Regulation of Placental Extravillous Trophoblasts by the Maternal Uterine Environment / J. Pollheimer, S. Vondra, J. Baltayeva et al. // *Front Immunol.* – 2018. – Vol.9. – P.2597.
150. Relationship between the pre-pregnancy BMI, gestational weight gain, and risk of preeclampsia and its subtypes / Q.W. Ren, F.F. Yang, T.B. Han et al. // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2021. – Vol.42(11). – P.2037-2043.
151. Renal artery stenosis presenting as preeclampsia / M.B. Omar, W. Kogler, S. Maharaj, W. Aung // *Clin Hypertens.* – 2020. – Vol. 26. – P.6.
152. Review: Sexual dimorphism in the formation, function and adaptation of the placenta / J.I. Kalisch-Smith, D.G. Simmons, H. Dickinson, K.M. Moritz // *Placenta.* – 2017. – Vol.54. – P.10-16.
153. Risk factors for recurrence of hypertensive disorders of pregnancy, a population-based cohort study / C. Ebbing, S. Rasmussen, R. Skjaerven, L.M. Irgens // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2017. – Vol.96(2). – P.243-250.
154. Risk for preeclampsia // The Fetal Medicine Foundation. - 2021. - URL: <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester> (дата обращения 20.07.2021)
155. Risk of pre-eclampsia in patients with a maternal genetic predisposition to common medical conditions: a case-control study / K.J. Gray, V.P. Kovacheva, H. Mirzakhani et al. // *BJOG.* – 2021. – Vol.128(1). – P.55-65.
156. Robertson, W.B. The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy / W.B. Robertson, I. Brosens, H.G. Dixon // *J Pathol Bacteriol.* – 1967. – Vol.93. – P.581-592.

157. Rousseau, A. Elevated circulating soluble thrombomodulin activity, tissue factor activity and circulating procoagulant phospholipids: new and useful markers for pre-eclampsia? / A. Rousseau, R. Favier, P. Van Dreden // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* - 2009. – Vol.146. – P.46-49.
158. Sandset, PM. Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) – an update / PM. Sandset // *Haemostasis.* – 1996. – Vol.26. – P.154-165.
159. Saving lives, improving mothers' care—lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland confidential enquiries into maternal deaths and morbidity 2013–15 / Knight M. ., Nair M. ., Tuffnell D. et al. (eds.). - Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford, 2017. - <https://www.npeu.ox.ac.uk/downloads/files/mbrance-uk/reports/MBRRAUK%20Maternal%20Report%202017%20-%20Web.pdf>
160. Screening for pre-eclampsia at 11-13 weeks' gestation: use of pregnancy-associated plasma protein-A, placental growth factor or both / A. Mazer Zumaeta, A. Wright, A. Syngelaki et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol.56(3). – P.400-407.
161. Sebire, N.J. Implications of placental pathology for disease mechanisms; methods, issues and future approaches / N.J. Sebire // *Placenta.* – 2017. – Vol.52. – P.122-126.
162. Sebire, N.J. Placental histology findings in relation to pre-eclampsia: Implications for interpretation of retrospective studies / N.J. Sebire // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol.50. – P.291–292.
163. Second-Trimester 3-Dimensional Placental Sonography as a Predictor of Small-for-Gestational-Age Birth Weight / H.S. Quant, M.D. Sammel, S. Parry, N. Schwartz // *J Ultrasound Med.* - 2016. - Vol. 35, N 8. - P. 1693-1702.
164. Serum placental growth factor in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history / A. Tsiakkas, N. Duvdevani, A. Wright et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 45. – P. 591-598.
165. Serum soluble fms-like tyrosine kinass-1 in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history / A. Tsiakkas, N.

Duvdevani, A. Wright et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 45. – P. 584-590.

166. Sex differences in the late first trimester human placenta transcriptome / T.L. Gonzalez, T. Sun, A.F. Koepfel et al. // *Biol Sex Differ.* – 2018. – Vol.9. – P.4.

167. Sonographic estimation of fetal weight / F.R. Hadlok, R.E. Harrist et al. // *Radiology.* - 1984. - Vol. 150. - P. 537.

168. Sonographically abnormal placenta: an association with an increased risk poor pregnancy outcomes / W.D. Wan Masliza, M.Y. Bajuri, M.R. Hassan et al. // *Clin Ter.* - 2017. - Vol. 168, N 5. - P. e283-e289.

169. Spencer, T.E. Biological roles of uterine glands in pregnancy / T.E. Spencer // *Semin Reprod Med.* – 2014. – Vol.32. – P.346-357.

170. Sun, X. Insights into the role of placenta thickness as a predictive marker of perinatal outcome / X. Sun, J. Shen, L. Wang // *J Int Med Res.* – 2021. – Vol.49(2). – P.300060521990969.

171. Systematic and meta-analysis of factors associated with preeclampsia and eclampsia in sub-Saharan Africa / M.W. Meazaw, C. Chojenta, M.D. Muluneh, D. Loxton // *PLoS One.* – 2020. – Vol.15(8). – P.e0237600.

172. 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.e0230955.

173. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation / I. Brosens, R. Pijnenborg, L. Vercruysse, R. Romero // *Am J Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol.204. – P.193-201.

174. The 11–13 weeks scan // The Fetal Medicine Foundation. - URL: <https://fetalmedicine.org/education/the-11-13-weeks-scan> (last use 01.05.2022)

175. The Fetal Medicine Foundation. – [http:// www.fetalmedicine.org](http://www.fetalmedicine.org)

176. The Immediate and Long-Term Impact of Preeclampsia on Offspring Vascular and Cardiac Physiology in the Preterm Infant / Frost A.L. , Suriano K. , Aye C.Y.L. et al. // *Front Pediatr.* – 2021. – Vol. 9. – P.625726.

177. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention / L.C. Poon, A. Shennan, J.A. Hyett et al. // *Int J Gynaecol Obstet.* - 2019. - Vol. 145, Suppl 1. - P. 1-33.
178. The pattern and magnitude of "in vivo thrombin generation" differ in women with preeclampsia and in those with SGA fetuses without preeclampsia / O. Erez, R. Romero, E. Vaisbuch et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* - 2018. - Vol.31(13). - P.1671-1680.
179. The relationship between plasma and placental tissue factor, and tissue factor pathway inhibitors in severe pre-eclampsia patients / Y. Teng, R. Jiang, Q. Lin et al. // *Thromb Res.* - 2010. - Vol.126. - P.e41-5.
180. The role of haemostasis in placenta-mediated complications / J.C. Gris, S. Bouvier, É. Cochery-Nouvellon et al. // *Thromb Res.* - 2019. - Vol.181, Suppl 1. - P.S10-S14.
181. The Roles of Uterine Natural Killer (NK) Cells and KIR/HLA-C Combination in the Development of Preeclampsia: A Systematic Review / X. Yang, Y. Yang, Y. Yuan et al. // *Biomed Res Int.* - 2020. - Vol.2020. - P.4808072.
182. Thrombin generation, a function test of the haemostatic-thrombotic system / H.C. Hemker, R. Al Dieri, F. De Smalt et al. // *J Thromb Haemost.* - 2006. - Vol. 96, N 5. - P. 553-561.
183. Thrombosis and hemostasis health in pregnancy: Registries from the International Society on Thrombosis and Haemostasis / M. Othman, A. Santamaría Ortiz, M. Cerdá et al. // *Res Pract Thromb Haemost.* - 2019. - Vol.3(4). - P.607-614.
184. Tissue factor activity in women with preeclampsia or SGA: a potential explanation for the excessive thrombin generation in these syndromes / O. Erez, R. Romero, E. Vaisbuch et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* - 2018. - Vol.31(12). - P.1568-1577.
185. Tissue factor and its natural inhibitor in pre-eclampsia and SGA / O. Erez, R. Romero, D. Hoppensteadt et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* - 2008. - Vol.21. - P.855-869.

186. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in women with a past history of preeclampsia: implication for a hypercoagulable state postpregnancy / B.A. Lwaleed, M.O. Breish, B.R. Birch et al. // *Blood Coagul Fibrinolysis*. – 2014. – Vol.25(7). – P.671-674.
187. Tissue factor pathway inhibitor for prediction of placenta-mediated adverse pregnancy outcomes in high-risk women: AngioPred study / A. Di Bartolomeo, C. Chauleur, J.C. Gris et al. // *PLoS One*. – 2017. – Vol.12(3). – P.e0173596.
188. Tissue factor-dependent pathway in severe preeclampsia revisited: a Brazilian cohort study / L.M. Dusse, L.C. Godoi, K.B. Gomes et al. // *Blood Coagul Fibrinolysis*. – 2016 . – Vol.27(4). – P.436-440.
189. Total and free tissue factor pathway inhibitor in pregnancy hypertension / A.M. Abdel Gader, A.A. Al-Mishari, S.A. Awadalla et al. // *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. - 2006. – Vol.95. – P.248–253.
190. Total plasma tissue factor pathway inhibitor levels in pre-eclampsia / L.M. Dusse, M.G. Carvalho, K. Getliffe et al. // *Clin Chim Acta*. – 2008. – Vol. 388. – P.230-232.
191. Transient Hyperglycemia and Hypoxia Induce Memory Effects in AngiomiR Expression Profiles of Feto-Placental Endothelial Cells / J. Strutz, K. Baumann, E. Weiss, U. Hiden // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Vol. 22(24). – P.13378.
192. Trophoblast plugs: impact on utero-placental haemodynamics and spiral artery remodeling / J.L. James, R. Saghian, R. Perwick, A.R. Clark // *Hum Reprod*. – 2018. – Vol.33(8). – P.1430-1441.
193. Ultra-high sensitive C-reactive protein during normal pregnancy and in preeclampsia: a pilot study / L. Raio, N.A. Bersinger, A. Malek et al. // *J Hypertens*. – 2019. – Vol.37(5). – P.1012-1017.
194. Ultrasound assessment of placental function: the effectiveness of placental biometry in a low-risk population as a predictor of a small for gestational age neonate / P. McGinty, N. Farah, V.O. Dwyer et al. // *Prenat Diagn*. – 2012. – Vol.32(7). – P.620-626.

195. Understanding abnormal uterine artery Doppler waveforms: A novel computational model to explore potential causes within the utero-placental vasculature / A.R. Clark, J.L. James, G.N. Stevenson, S.L. Collins // *Placenta*. – 2018. – Vol.66. – P.74-81.
196. Update on Thrombocytopenia in Pregnancy / S.F.C. Subtil, J.M.B. Mendes, A.L.F.A. Areia, J.P.A.S. Moura // *Rev Bras Ginecol Obstet*. – 2020. – Vol.42(12). – P.834-840.
197. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia / W. Plasencia, N. Maiz, S. Bonino et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol*. – 2007. – Vol.30. – P. 742–749.
198. Uterine Artery Doppler in Screening for Preeclampsia and Fetal Growth Restriction / M.A. Pedroso, K.R. Palmer, R.J. Hodges et al. // *Rev Bras Ginecol Obstet*. – 2018. – Vol.40(5). – P.287-293.
199. Uterine artery pulsatility index in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history / A. Tayyar, L. Guerra, A. Wright et al. // *Ultrasound. Obstet. Gynecol*. – 2015. – Vol.45(6). – P. 689–697.
200. Validation and development of models using clinical, biochemical and ultrasound markers for predicting pre-eclampsia: an individual participant data meta-analysis / J. Allotey, K.I. Snell, M. Smuk et al. // *Health Technol Assess*. – 2020. – Vol.24(72). – P.1-252.
201. Weel, I.C. Association between Placental Lesions, Cytokines and Angiogenic Factors in Pregnant Women with Preeclampsia [Electronic resource] / I.C. Weel, R.N. Baergen, M. Romão-Veiga et al. // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11 (6). – Mode of access: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0157584> (date of access 31.07.2021)
202. Zheng, L. Overexpression of tissue factor pathway inhibitor 2 attenuates trophoblast proliferation and invasion in preeclampsia / L. Zheng, J. Huang, Y. Su et al. // *Hum Cell*. – 2020. – Vol. 33(3). – P. 512-520.

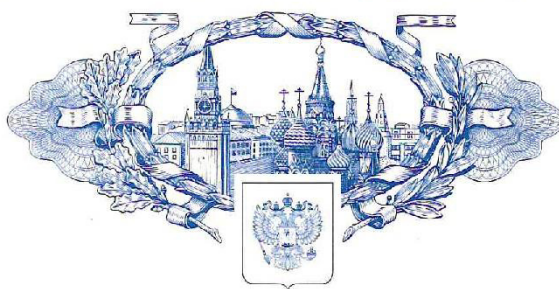
ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

(справочное)

База данных № 2019621814

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2019621814

«Пациентки с ранней и поздней преэклампсией
на территории Барнаула за период 2009-2018гг.»

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Алтайский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Николаева Мария Геннадьевна (RU), Шеклеина Ксения
Владимировна (RU), Корчагина Анна Викторовна (RU),
Трухина Дина Анатольевна (RU)*



Заявка № 2019621710

Дата поступления 08 октября 2019 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных 18 октября 2019 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

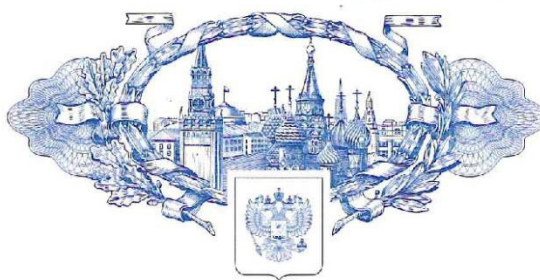
Г.П. Ильев

Приложение Б

(справочное)

База данных № 2022621543

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2022621543

**«Ультразвуковые характеристики и гематологические
показатели пациенток с ранней преэклампсией»**

Правообладатель: **Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Алтайский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации (RU)**

Авторы: **Николаева Мария Геннадьевна (RU), Щеклеина
Ксения Владимировна (RU)**

Заявка № 2022621458

Дата поступления 22 июня 2022 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных 29 июня 2022 г.



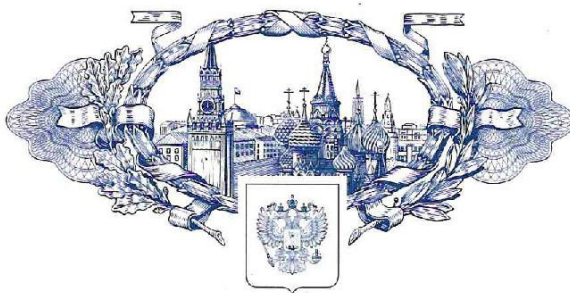
Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю. С. Зубов

Приложение В
(справочное)

Патент № 2771762

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2771762

**Прогнозирование плацентарной преэклампсии по
данным плацентометрии в сроки гестации 19-21 неделя
у пациентов группы низкого риска**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
"Алтайский государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Николаева Мария Геннадьевна (RU), Щеклеина Ксения
Владимировна (RU)*

Заявка № 2021118976

Приоритет изобретения 28 июня 2021 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 11 мая 2022 г.

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 28 июня 2041 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов