

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В.И. ВЕРНАДСКОГО»
МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

Пылаева
Наталья Юрьевна

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
У ПАЦИЕНТОК С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ
И HELLP-СИНДРОМОМ

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Ефим Муневич Шифман

Симферополь 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ПРОБЛЕМА ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ И СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОЗМОЖНОСТЯХ ИХ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ.....	17
1.1. Современные возможности прогнозирования риска развития преэклампсии и ее осложнений.....	20
1.1.1. Возможности прогнозирования и диагностики ранней преэклампсии.....	21
1.1.2. Значение оценки протеинурии для прогнозирования неблагоприятных исходов беременности и родов для матери и новорожденного у пациенток с преэклампсией.....	25
1.1.3. Возможность использования показателей антитромбина III для прогнозирования тяжелой преэклампсии и ее осложнений.....	26
1.1.4. Роль мочевой кислоты как предиктора развития тяжелой преэклампсии и ее осложнений.....	30
1.1.5. Возможность использования показателей N-терминального отрезка неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа для прогнозирования исходов беременности и родов у пациенток с различными фенотипами преэклампсии.....	36
1.1.6. Предикторный потенциал компонентов системы комплемента для прогнозирования развития тяжелой преэклампсии.....	42
1.1.7. Возможность использования показателей прокальцитонина в качестве маркера тяжелой преэклампсии.....	49
1.2. Прогнозирование вероятности развития и длительности течения HELLP-синдрома.....	52
1.3. Влияние преэклампсии на возникновение и исходы преждевременной отслойки плаценты.....	59
1.4. Современные представления о возможностях профилактики послеродовых кровотечений у пациенток с преэклампсией.....	62
1.5. Заключение.....	64
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	66
2.1. Дизайн исследования.....	67
2.2. Протоколы исследования.....	68
2.2.1. Клиническое исследование 1. Оценка влияния протеинурии на исход беременности и родов у пациенток с преэклампсией.....	68
2.2.2. Клиническое исследование 2. Изучение показателей антитромбина III у здоровых беременных и пациенток с тяжелой ПЭ.....	70
2.2.3. Клиническое исследование 3. Изучение уровня мочевой кислоты у здоровых беременных и пациенток с тяжелой преэклампсией.....	74
2.2.4. Клиническое исследование 4. Определение уровней N- терминального отрезка неактивной части предшественника	

натрийуретического пептида В-типа, прокальцитонина, С3- и С4-компонентов системы комплемента у здоровых беременных и пациенток с тяжелой преэклампсией.....	75
2.2.5. Клиническое исследование 5. Оценка влияния критериальных клиничко-лабораторных признаков HELLP-синдрома и анамнестических факторов на продолжительность его течения.....	76
2.2.6. Клиническое исследование 6. Исследование оценки эффективности терлипессина для профилактики послеродового кровотечения у родильниц без гестационных гипертензивных нарушений и пациенток с преэклампсией.....	78
2.2.7. Клиническое исследование 7. Исследование влияния преэклампсии на возникновение и исходы преждевременной отслойки плаценты.....	83
2.3. Методы исследования.....	85
2.3.1. Клинические методы исследования.....	86
2.3.2. Лабораторные методы исследования.....	86
2.3.3. Методы статистической обработки данных.....	88
2.4. Этическая экспертиза.....	91
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	92
3.1. Оценка влияния протеинурии на исход беременности и родов у пациенток с преэклампсией.....	92
3.1.1. Оценка влияния протеинурии, регистрируемой при поступлении в стационар, на исход беременности и родов у пациенток с преэклампсией.....	92
3.1.2. Оценка влияния протеинурии, регистрируемой перед родоразрешением, на исход беременности и родов у пациенток с преэклампсией.....	100
3.2. Изучение показателей антитромбина III у здоровых беременных и пациенток с тяжелой преэклампсией.....	106
3.3. Исследование уровня мочевой кислоты у здоровых беременных и пациенток с тяжелой преэклампсией.....	109
3.4. Определение уровней С3- и С4-компонентов системы комплемента, прокальцитонина и N-терминального отрезка неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа у здоровых беременных и пациенток с тяжелой преэклампсией.....	124
3.5. Оценка влияния критериальных клиничко-лабораторных признаков и анамнестических факторов HELLP-синдрома на продолжительность его течения.....	130
3.6. Прогностические модели вероятности развития тяжелой преэклампсии и HELLP-синдрома.....	184
3.6.1. Прогностическая модель вероятности развития тяжелой преэклампсии.....	184
3.6.2. Прогностические модели вероятности развития HELLP-синдрома...	191

3.6.2.1. Прогностическая модель вероятности развития HELLP-синдрома при поступлении без учета показателей активности лактатдегидрогеназы и соотношения ЛДГ/АСТ.....	191
3.6.2.2. Прогностическая модель вероятности развития при поступлении с учетом показателей активности лактатдегидрогеназы и соотношения ЛДГ/АСТ.....	195
3.6.2.3. Прогностическая модель вероятности развития HELLP-синдрома перед родоразрешением без учета показателей активности лактатдегидрогеназы и соотношения ЛДГ/АСТ.....	198
3.6.2.4. Прогностическая модель вероятности развития HELLP-синдрома перед родоразрешением с учетом показателей активности лактатдегидрогеназы и соотношения ЛДГ/АСТ.....	201
3.7. Оценка эффективности терлипессина для профилактики послеродового кровотечения у рожениц без гипертензивных нарушений во время беременности и пациенток с преэклампсией.....	205
3.8. Исследование влияния преэклампсии на возникновение и исходы преждевременной отслойки плаценты.....	221
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	229
4.1. Значение оценки выраженности протеинурии как предиктора жизнеугрожающих исходов беременности и родов для матери и новорожденного у пациенток с преэклампсией.....	229
4.2. Возможность использования показателей антитромбина III сыворотки крови в роли маркера тяжелой преэклампсии.....	236
4.3. Целесообразность применения показателей мочевой кислоты в качестве маркера тяжелой преэклампсии и ее осложнений.....	247
4.4. Сравнительный анализ показателей С3- и С4-компонентов системы комплемента, прокальцитонина и N-терминального отрезка неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа сыворотки крови у здоровых беременных и пациенток с тяжелой преэклампсией.....	251
4.5. Возможность использования анамнестических факторов и критериальных признаков HELLP-синдрома для прогнозирования продолжительности его течения.....	260
4.6. Прогностическая информативность моделей вероятности развития тяжелой преэклампсии и форм HELLP-синдрома.....	279
4.7. Целесообразность применения терлипессина для профилактики послеродового кровотечения у рожениц без гипертензивных нарушений во время беременности и пациенток с преэклампсией.....	285
4.8. Прогнозирование развития тяжелой преэклампсии и ее осложнений у пациенток с преждевременной отслойкой плаценты	288
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	290
ВЫВОДЫ.....	303
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	306

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	308
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	310

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Преэклампсия, осложняя течение от 2 до 8% беременностей, ежегодно является причиной около 46 000 материнских и 500 000 перинатальных смертей в мире [28,108,202].

Долгосрочная медицинская и социальная значимость проблемы гестационных гипертензивных расстройств заключается в том, что после беременности они приводят к тяжелой заболеваемости, инвалидизации матерей и их младенцев, существенно ухудшают качество последующей жизни женщины, повышают вероятность нарушений физического и нервно-психического развития, увеличивают риск соматических заболеваний у детей в будущем [228,358]. Основными причинами летального исхода у пациенток с преэклампсией являются ее осложнения, такие как отек головного мозга, острое нарушение мозгового кровообращения, эклампсия, полиорганная недостаточность, HELLP-синдром и массивное коагулопатическое кровотечение [73,84,244]. Среди неблагоприятных исходов для новорожденных у матерей с преэклампсией лидируют перинатальная гибель плода, его недоношенность, низкая масса тела при рождении и тяжелые дыхательные нарушения [207,223]. К основным причинам высоких показателей материнской и перинатальной летальности и заболеваемости на фоне преэклампсии относятся недостаточная оценка степени тяжести заболевания, позднее начало интенсивной терапии и родоразрешения [74,257]. Одним из значимых факторов материнской заболеваемости и неонатальной смертности при этом осложнении беременности является преждевременная отслойка плаценты [59].

Эксперты разных стран считают, что надлежащий междисциплинарный подход к лечению пациенток с преэклампсией позволяет предотвратить бóльшую часть неблагоприятных исходов для матери и плода [243]. В реализации этой задачи первым шагом является своевременное прогнозирование жизнеугрожающих осложнений преэклампсии. Однако преэклампсия является

патогенетически гетерогенной и представлена двумя клиническими фенотипами – ранней и поздней, для которых поиск единого маркера признан безуспешным [156]. Большинство предикторов, предложенных для клинического использования, чувствительны и специфичны в отношении ранней преэклампсии, этиологически связанной с нарушением процессов имплантации и сопровождающей беременность только в 10-20% всех случаев заболевания [127,216]. Возможности прогнозирования поздней преэклампсии, обусловленной, по мнению многих авторов, системной эндотелиопатией, недостаточны [213], а ее многофакторный механизм развития определяет необходимость изучения предикторного потенциала отдельных звеньев патогенеза для научного обоснования многокомпонентной прогностической модели жизнеугрожающих осложнений преэклампсии и HELLP-синдрома.

Степень разработанности темы диссертации

В качестве методологической и теоретической основ диссертационного исследования использовались работы отечественных и зарубежных исследователей, посвященные изучению проблемы прогнозирования осложнений преэклампсии и HELLP-синдрома.

Анализ литературы показал, что большинство лабораторных и клинических тестов направлено на оценку вероятности раннего фенотипа преэклампсии. Убедительных доказательств эффективного использования предложенных факторов риска для предикции поздней преэклампсии крайне недостаточно. Вместе с тем, мнения исследователей в отношении потенциальных маркеров противоречивы. Сообщения о прогнозирования развития, степени тяжести и продолжительности течения такого осложнения тяжелой преэклампсии, как HELLP-синдром, единичны, рекомендации для практического применения не разработаны. Нерешенным вопросом является и влияние тяжелой преэклампсии на возникновение и исходы такого ее осложнения, как преждевременная отслойка плаценты. Другое направление, заслуживающее пристального изучения – исследование новых возможностей профилактики массивной кровопотери у

пациенток с преэклампсией, в интенсивной терапии которой на протяжении долгого времени серьезных успехов, значимо влияющих на исходы заболевания, не наблюдается.

Таким образом, одним из наиболее перспективных направлений профилактики и лечения неблагоприятных исходов преэклампсии и HELLP-синдрома является изучение и внедрение в повседневную врачебную практику точных моделей ранней диагностики и прогнозирования их жизнеугрожающих осложнений, что и определило цель данного исследования.

Цель исследования

Повышение безопасности родоразрешения беременных с тяжелой преэклампсией и HELLP-синдромом путем прогнозирования их жизнеугрожающих осложнений.

Задачи исследования

1. Изучить возможность использования показателей антитромбина III сыворотки крови в качестве маркера тяжелой преэклампсии.
2. Определить значение оценки выраженности протеинурии как предиктора жизнеугрожающих исходов для матери и новорожденного у пациенток с преэклампсией.
3. Провести сравнительный анализ уровня прокальцитонина сыворотки крови перед родоразрешением у пациенток с тяжелой преэклампсией и здоровых беременных с целью определения дальнейшей возможности его использования как маркера развития тяжелой преэклампсии.
4. Изучить изменения показателей C3- и C4-компонентов системы комплемента сыворотки крови при тяжелом течении преэклампсии и целесообразность их применения в качестве маркеров тяжелой преэклампсии и ее жизнеугрожающих осложнений.
5. Оценить роль мочевой кислоты как предиктора развития осложнений тяжелой преэклампсии.

6. Исследовать характер изменений показателя N-терминального отрезка неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа сыворотки крови у пациенток с тяжелой преэклампсией и у здоровых беременных для определения возможности его использования в качестве маркера тяжелой преэклампсии и ее осложнений.
7. Определить влияние анамнестических факторов и критериальных признаков HELLP-синдрома на продолжительность его течения и разработать прогностические модели развития тяжелой преэклампсии и формы HELLP-синдрома.
8. Оценить эффективность и безопасность введения терлипрессина в толщу миометрия у пациенток с гипертензивными расстройствами во время беременности для профилактики послеродовых кровотечений при операции кесарева сечения.
9. Изучить факторы риска возникновения преждевременной отслойки плаценты и ее влияние на исходы беременности и родов у пациенток с тяжелой формой ПЭ.

Научная новизна

В проведенной диссертационной работе впервые:

1. Оценена использованием метода пар возможность применения антитромбина III сыворотки крови в качестве маркера тяжелой преэклампсии.
2. Подтверждена целесообразность оценки выраженности протеинурии как предиктора жизнеугрожающих исходов для матери и новорожденного у пациенток с преэклампсией.
3. Оценена роль мочевого кислоты как маркера развития тяжелой преэклампсии.
4. Изучен характер изменений показателя прокальцитонина сыворотки крови перед родоразрешением у пациенток с тяжелой преэклампсией и здоровых

беременных, определяющий возможность его использования в качестве маркера развития тяжелой преэклампсии.

5. Выявлена нецелесообразность применения С3-компонента системы комплемента сыворотки крови как маркера тяжелого течения преэклампсии.
6. Определена возможность использования С4-компонента системы комплемента сыворотки крови в качестве маркера тяжелой преэклампсии.
7. Исследован характер изменений показателя N-терминального отрезка неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа сыворотки крови у пациенток с тяжелой преэклампсией и у здоровых беременных, определяющий возможность его использования в качестве маркера тяжелой преэклампсии.
8. Выявлены анамнестические факторы и критериальные признаки HELLP-синдрома, влияющие на продолжительность его течения.
9. Предложена прогностическая модель развития тяжелой преэклампсии, включающая клиничко-лабораторные показатели.
10. Предложены прогностические модели развития полной и парциальных форм HELLP-синдрома, учитывающие его критериальные признаки.
11. Доказана эффективность и безопасность введения терлипрессина в толщу миометрия у пациенток с гипертензивными расстройствами во время беременности для профилактики послеродовых кровотечений при операции кесарева сечения.
12. Определено влияние тяжелой преэклампсии, на фоне которой развивается преждевременная отслойка плаценты, на исходы беременности и родов.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Расширены представления о возможностях прогнозирования жизнеугрожающих осложнений преэклампсии. Теоретическое и практическое значение для клинической практики имеет выявление возможности использования показателей антитромбина III, выраженности протеинурии, уровней мочевой кислоты, N-терминального отрезка

неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа, прокальцитонина и С4-компонента системы комплемента в качестве маркеров и предикторов преэклампсии и ее жизнеугрожающих осложнений для матери и новорожденного.

2. Практическим значением обладает выявленная взаимосвязь между динамикой соотношения лактатдегидрогеназа/аспартатдегидрогеназа и продолжительностью течения HELLP-синдрома.
3. Практическое значение имеет выявление такого фактора риска длительного течения HELLP-синдрома, как наличие сочетанной соматической патологии у беременных с тяжелой преэклампсией, включающей заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, печени, центральной нервной системы и свертывания крови.
4. Практическое значение имеет определение влияния тяжелой преэклампсии, на фоне которой развивается преждевременная отслойка плаценты, на повышение риска таких неблагоприятных исходов беременности и родов для матери, как тяжелая заболеваемость, гистерэктомия, коагулопатия и полиорганная недостаточность.
5. Практическое значение имеет использование предложенных моделей для прогнозирования развития тяжелой преэклампсии и формы HELLP-синдрома, позволяющее осуществить своевременную профилактику, диагностику и лечение их жизнеугрожающих осложнений.
6. Практическое значение имеет обоснование эффективности и безопасности введения терлипессина в толщу миометрия у пациенток с гипертензивными расстройствами во время беременности для профилактики послеродовых кровотечений при операции кесарева сечения.

Основные положения работы внедрены в повседневную клиническую практику Перинатального центра (структурное подразделение) ГБУЗ РК «Клиническая больница имени Н.А. Семашко», г. Симферополь; ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом №1»; КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр»; ГБУЗ МО «Московский

областной НИИ акушерства и гинекологии»; КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства».

Полученные в результате исследований данные включены в образовательный процесс кафедры общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи, кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь; кафедры анестезиологии и реаниматологии Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; учебного отдела НИИ АГиР имени Д.О. Отта, г. Санкт-Петербург.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертационной работы доложены на межрегиональных, общероссийских и международных научно-практических конференциях, форумах и конгрессах: Форумы Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов РФ «Теория и практика анестезии и интенсивной терапии: мультидисциплинарный подход»: 126 (онлайн, 23 апреля 2020), 130 (онлайн, 18 июня 2020), 135 (22 октября 2020), 144 (онлайн, 26 февраля 2021), 147 (Владикавказ, 4-5 июня 2021), 153 (онлайн, 22-23 ноября 2021); IV Съезд Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов РФ (онлайн, 24-27 сентября 2020); XVII Всероссийская научно-образовательная конференция с международным участием «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии», 20 июня 2020, Геленджик; XVIII Всероссийская научно-образовательная конференция «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии», 21-23 мая 2021, Геленджик; V Съезд Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов РФ, 23-24 сентября 2022, Санкт-Петербург; II Научно-практическая конференция с международным участием «Здоровье женщины, плода, новорожденного», посвященная 225-летию ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»

21-23 апреля 2022, Санкт-Петербург; IX Всероссийская научно-образовательная конференция «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (онлайн, 21-22 и 27-28 мая 2022); XX Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов России, 15-17 октября 2022, Санкт-Петербург; XX Всероссийская научно-образовательная конференция «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии», 18-20 мая 2023, Геленджик; V Пленум правления Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов РФ, 22-23 сентября 2023, Москва.

Методология и методы исследования

Теоретическую базу исследования составляют научные исследования отечественных и зарубежных авторов по проблематике диссертации. Методологической основой исследования послужил системный подход. На проведение работы получено разрешение Этического комитета ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского» института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, протокол № 25 от 5 мая 2023 года. Клинические исследования проводились в соответствии с требованиями статьи №20 Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и приказа Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23.04.2012 № 390н после информированного добровольного согласия пациента на проведение медицинских вмешательств, а также согласия на обработку необходимых персональных данных в объеме и способами, указанными в п.1,3 ст.3, ст.11 Федерального закона № 152-ФЗ «О персональных данных». Выводы диссертации сделаны на основе статистической обработки результатов исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Исследование показателей N-терминального отрезка неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа, С4-компонента системы комплемента, прокальцитонина, мочевой кислоты и выраженности протеинурии перед родоразрешением у беременных с гипертензивными расстройствами позволяет прогнозировать развитие тяжелой преэклампсии и ее осложнений.
2. Тяжелая преэклампсия характеризуется значительным снижением уровня антитромбина III.
3. Критериальные признаки HELLP-синдрома в сочетании с рядом анамнестических данных позволяют прогнозировать продолжительность его течения.
4. Преждевременная отслойка плаценты у пациенток с тяжелой преэклампсией значительно повышает риск развития тяжелой заболеваемости, гистерэктомии, коагулопатии, нарушений функции печени и почек, значительно ухудшая исходы беременности и родов.
5. Местное применение терлипессина в толщу миометрия у рожениц с гипертензивными расстройствами для профилактики массивных послеродовых кровотечений во время операции кесарева сечения эффективно и безопасно, не сопровождается гемодинамическими изменениями и позволяет сократить объем кровопотери.
6. Предложенные модели прогнозирования, созданные на основании критериальных признаков и клинико-лабораторных показателей, позволяют предположить вероятность развития тяжелой преэклампсии и формы HELLP-синдрома.

Степень достоверности и апробация работы

Надёжность результатов клинического исследования обоснована репрезентативностью и достаточностью для статистической обработки выборки

пациенток и здоровых беременных женщин, включенных в исследование. Использованные в ходе исследования методики сбора и обработки первичной информации адекватны и корректны. Статистическая обработка данных выполнена с помощью современных параметрических и непараметрических методов анализа. Полученные результаты не противоречат существующим положениям, сопоставлены с данными других исследователей. Разработанные методы и модели апробированы. Апробация состоялась на совместном заседании сотрудников кафедр общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи; внутренней медицины № 1; акушерства, гинекологии и перинатологии №1 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского» 20 декабря 2022 г.

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, в том числе: 14 – в изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации; 10 статей – в изданиях, состоящих в перечне базы RSCI; получен 1 патент на изобретение.

Личный вклад автора

Полученные в работе научные данные являются результатом самостоятельной работы диссертанта. Автором выбрана тема диссертационного исследования, выполнен патентно-информационный поиск, анализ актуальности и степени изученности проблемы, определено направление исследования, цель и задачи диссертационной работы, разработан план диссертационной работы, определены методологические подходы и дизайн. Автором самостоятельно собран и обработан материал исследования, проделаны анализ и статистическая обработка полученных данных, сформулированы основные положения диссертации, научные выводы и практические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 352 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания клинической характеристики и методов исследования пациенток, глав с изложением и обсуждением результатов,

полученных при клинических исследованиях, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 361 источник, из которых 35 отечественных и 326 иностранных. Работа содержит 117 таблиц и 112 рисунков.

ГЛАВА 1

ПРОБЛЕМА ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ И СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОЗМОЖНОСТЯХ ИХ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ

Преэклампсия (ПЭ), как проявление гестационных гипертензивных расстройств (ГР), известна исследователям с середины IX века, когда R. Brighton и J.C.W. Lever – в Англии, а Н. Пирогов – в России связали судороги беременных и родильниц с повреждением почек. В те же годы J.C.W. Lever предложил рассматривать сочетание отеков, протеинурии (ПУ) и головной боли в качестве предвестников эклампсии. Так впервые возникла гипотеза о возможности прогнозирования жизнеугрожающих осложнений ПЭ, да и сам термин «преэклампсия» был предложен С.Д. Михновым в 1898 году именно в данном контексте. С тех пор знания о ПЭ значительно расширились, что позволило достичь замечательных успехов в ее диагностике и лечении. И все-таки – является ли ПЭ проблемой сегодня?

Согласно данным мировой статистики, ПЭ осложняет течение 2-8% беременностей, ежегодно являясь причиной около 46 000 материнских и 500 000 перинатальных смертей [108,202].

В Российской Федерации на протяжении последнего десятилетия в структуре причин материнской смертности ГР при беременности устойчиво занимают 3-4-е место. В 2016-2018 гг. ПЭ и эклампсия, наряду с акушерскими кровотечениями и сепсисом, как и в предыдущие годы, составили тройку предотвратимых причин 40,3% материнской смертности [15,28].

Непосредственными причинами летального исхода у пациенток с тяжелой ПЭ являются ее жизнеугрожающие осложнения: эклампсия, отек головного мозга, острое нарушение мозгового кровообращения, отек легких, полиорганная недостаточность, HELLP-синдром, преждевременная отслойка плаценты (ПОП), массивное коагулопатическое кровотечение, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) [68,73,84,162,244,302]. Среди

неблагоприятных исходов для новорожденных, рожденных от матерей с ПЭ, лидируют недоношенность, низкая масса тела при рождении, тяжелые дыхательные нарушения, перинатальная гибель [45,223,275].

Согласно результатам конфиденциального аудита материнской смертности от ПЭ и эклампсии в России в 2017-2018 гг., основными осложнениями, послужившими причиной летального исхода, являлись отек головного мозга с дислокационным синдромом (76%), синдром полиорганной недостаточности (48%), массивные коагулопатические кровотечения (72%) и, что особенно обратило на себя внимание, увеличение частоты развития острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) с 23,8% в 2013-2015 гг. до 52% в 2017-2018 [15,28]. Более 90% всех случаев ОНМК произошли в процессе родоразрешения или сразу после него, а 9,1% – во время беременности. В этой группе умерших женщин развитию ОНМК в 81,8% случаев предшествовала тяжелая артериальная гипертензия (АГ). К моменту манифестации клиники инсульта у всех пациенток регистрировалась тромбоцитопения. У 72,7% ОНМК возникло на фоне HELLP-синдрома, для которого также были характерны тромбоцитопения и коагулопатия. Почти половина погибших пациенток (44%) умерли в течение 2-7 суток после родоразрешения. Среди новорожденных у матерей с ПЭ 90% родились преждевременно, погибли – 28,6%. Наиболее частыми осложнениями в этой группе пациенток являлись гипоксически-ишемические поражения центральной нервной системы (ЦНС), внутрижелудочковые кровоизлияния, тяжелая асфиксия и гипотрофия новорожденных [15,28].

Таким образом, тяжелая ПЭ и ее жизнеугрожающие осложнения остаются не только важной медицинской, но и социальной проблемой, затрагивающей самый ценный ресурс всей человеческой популяции – сохранность и качество жизни матери и ее ребенка.

Несмотря на высокие показатели материнской и перинатальной летальности при развитии жизнеугрожающих осложнений ПЭ, надлежащая организация лечебно-диагностических мероприятий согласно клиническим рекомендациям и протоколам, а также междисциплинарное взаимодействие врачей различных

специальностей позволяют предотвратить большинство случаев неблагоприятных исходов беременности, осложненной тяжелой ПЭ [73,167,243,236,312]. Для определения перспективных направлений оптимизации менеджмента ГР у беременных важно выявить наиболее значимые причины высоких показателей материнской и перинатальной летальности и заболеваемости при данной патологии. К таковым, согласно мнению многих исследователей, относятся недостаточная оценка степени тяжести заболевания, позднее начало интенсивной терапии и, что особенно важно, родоразрешения, о сроках которого при поздней ПЭ ведутся давние дискуссии [74,178,256]. Результаты многоцентрового исследования RHOENIX, проведенного в Великобритании в 2019 году с включением 1606 женщин с поздней ПЭ и сроком гестации от 34 до 37 недель, показали, что у женщин с поздней преждевременной ПЭ проведение планового родоразрешения было связано с улучшением исходов для матери по сравнению с выжидательной тактикой, хотя и сопровождалось большей частотой госпитализаций новорожденных по поводу недоношенности [258]. Подобные результаты несколько ранее, в 2015 г., продемонстрировало исследование HURITAT-II, включившее 703 женщины в Нидерландах [178]. Авторы обоих исследований активно поддержали тактику инициирования родов у женщин с поздней преждевременной ПЭ, однако подчеркнули, что четкие критерии выбора активной или выжидательной тактики в отношении мероприятий интенсивной терапии и сроков родоразрешения при данной патологии на сегодняшний день еще не определены и требуют дальнейшего исследования.

Таким образом, учитывая, что своевременность начала мероприятий интенсивной терапии и родоразрешения является ключевым фактором профилактики жизнеугрожающих осложнений ПЭ, перспективным направлением решения этой задачи представляется изучение и использование современных методов их прогнозирования и ранней диагностики [85,216, 263].

1.1. Современные возможности прогнозирования риска развития преэклампсии и ее осложнений

Эксперты разных стран считают, что надлежащий междисциплинарный подход к лечению и ведению пациенток ПЭ позволяет предотвратить большую часть неблагоприятных исходов для матери и плода [243]. В реализации этой задачи первым шагом является предикция, или прогнозирование, и профилактика развития ПЭ, начиная с преконцепционного этапа. Термин «предиктивная» (предсказательная) медицина был предложен Жаном Доссэ (Dausset Jean) еще в 1985 г. В свете современных представлений предиктивная (предупредительная) медицина включает четыре функции анализа и медицинской помощи, включенных в аббревиатуру «4P»: 1 – prediction – предсказание рисков возникновения заболеваний, 2 – personalization – персонализация – идентификация индивидуальных рисков, в том числе на основе генетического картирования фенотипа конкретного индивидуума, 3 – participation – сознательное участие пациента в решении своей судьбы до и после выявления патогенных модификаций с правом полной конфиденциальности информации и правом предвосхищающего отказа от ознакомления с результатами генетических исследований, 4 – preemptive – выявление приоритетных задач в профилактике негативных последствий патогенных изменений на основе согласия с пациентом [48,239]. В 2015 г. было добавлено еще одно требование к современной медицине – прецизионная (от англ. precise) – повышенной степени точности, высокоточная [38,60].

Верификацию и изучение экспрессии сигнальных молекул (биомаркеров) у конкретного пациента при той или иной патологии можно рассматривать как основной методологический подход к своевременной диагностике заболевания, выбору адекватной схемы лечения и оценке эффективности проводимой терапии [26]. Однако на сегодняшний день не существует ни одного теста, обеспечивающего выявление риска развития ПЭ с достаточными чувствительностью и специфичностью. Прогнозирование вероятности развития как самой ПЭ, так и ее осложнений является непростой задачей, поскольку

признаки ПЭ зачастую неспецифичны и маскируются другими заболеваниями. Кроме того, в многочисленных исследованиях показана безуспешность поиска универсальных специфических маркеров ПЭ, вероятно, обусловленная патогенетической неоднородностью заболевания, представленного ранней и поздней формой, отличающимися не только временем манифестации и тяжестью клинических проявлений, но и особенностями патогенеза [127,157,217,290]. Кроме этого, многофакторный механизм развития ПЭ, инициируемый нарушением плацентарного ангиогенеза и иммунной толерантности, сопровождается активацией процессов асептического воспаления и дисрегуляцией гемостаза с вовлечением значительного количества молекулярных, клеточных и ферментативных участников, потенциально способных выступать в качестве маркеров и предикторов ПЭ [165,262,273,274,276].

1.1.1. Возможности прогнозирования и диагностики ранней преэклампсии

Большинство предикторов, предложенных для клинического использования, чувствительны и специфичны в отношении ранней ПЭ, этиологически связанной с нарушением процессов имплантации и сопровождающей беременность только в 10-20% всех случаев заболевания [37,127,213,217].

В настоящее время описано несколько десятков потенциальных прогностических факторов ранней ПЭ. Наиболее изученными в отношении прогнозирования ГР при беременности являются ангиогенные и антиангиогенные факторы, показатели которых для увеличения прогностической значимости в некоторых работах рекомендовано сочетать с материнскими факторами риска ПЭ, уровнем среднего артериального давления и индекса пульсации маточных артерий [85].

К ангиогенным факторам относится группа веществ, объединяемых семейством сосудисто-эндотелиальных факторов роста (VEGF), представители которых могут быть использованы не только в качестве предикторов ранней ПЭ,

но и для дифференциальной диагностики фенотипов ранней и поздней ПЭ [122,250,254,319].

Снижение уровня другого важного участника ангиогенеза, фактора роста плаценты (PlGF), также принадлежащего семейству VEGF, ассоциировано не только с вероятностью развития ранней ПЭ, но и с более высоким риском таких осложнений ПЭ у матери, как летальный исход, эклампсия, HELLP-синдром, отек легких, преждевременная отслойка плаценты (ПОП), острое почечное повреждение (ОПП), инфаркт миокарда, гипертоническая энцефалопатия, корковая слепота, отслойка сетчатки, инсульт, ДВС-синдром, микроангиопатия, острая жировая дистрофия печени, а также гематома или разрыв печени. Уменьшение значений PlGF у матерей с ПЭ связано и со значительной частотой возникновения неблагоприятных исходов для плода и новорожденного [251].

Из антиангиогенных факторов наиболее изученным в настоящее время является растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) – рецептор, связывающий и VEGF, и PlGF. При беременности увеличение уровня sFlt-1 приводит к снижению концентрации свободных VEGF и PlGF и нарушению первичного этапа маточно-плацентарного ангиогенеза, являясь, таким образом, важным патогенетическим звеном ПЭ [192].

Мониторинг значений как изолированного показателя sFlt-1, так и в сочетании с PlGF и/или VEGF, рекомендован преимущественно для скрининга ранней ПЭ при одноплодной беременности [136,310], однако в последние годы появились первые публикации, свидетельствующие о возможности применения отмеченных показателей и для прогнозирования поздней ПЭ, в том числе и при многоплодной беременности, а также осложнений ПЭ [97,98]. Так, в работе E. Simon и соавт. представлены данные о взаимосвязи повышения показателей соотношения sFlt-1/PlGF при ранней ПЭ со степенью выраженности таких ее осложнений, как АГ, ПУ, отечный синдром и фетоплацентарная недостаточность. Отмечено, что увеличение значений sFlt-1/PlGF более 655 сопровождается пятикратным повышением риска родов в течение 48 часов [311].

Исследование, проведенное L.A. Dröge и соавт., выявило возможность как изолированного применения показателей соотношения sFlt-1/PlGF, так и в сочетании с клиническими маркерами для прогнозирования неблагоприятных исходов ПЭ для матери (смерть, почечная недостаточность, гемолиз, повышенный уровень печеночных ферментов, тромбоцитопения, отек легких, ДВС-синдром, кровоизлияние в мозг, эклампсия, отслойка плаценты) и плода (роды до 34 недель, задержка внутриутробного развития, респираторный дистресс-синдром, некротизирующий энтероколит, внутрижелудочковое кровоизлияние, внутриутробная гибель плода или смерть новорожденного в течение 7 дней после рождения) [265].

Интересными представляются работы, которые для увеличения степени прогностической значимости показателя sFlt-1/PlGF в отношении неблагоприятных исходов для плода предлагают его комбинировать с такими клиническими характеристиками беременных, как артериальное давление (АД), индекс массы тела (ИМТ), возраст, а также данными о плацентарной перфузии (доплерография маточного кровотока) [99,303]. По мнению H. Stepan и соавт. [99], выявление изменения показателей соотношения sFlt-1/PlGF или только PlGF необходимо включить, наряду с АГ и другими признаками, в перечень обязательных диагностических критериев ПЭ для максимально ранней диагностики синдрома задержки роста плода (СЗРП).

Несмотря на большое число публикаций о целесообразности использования вышеперечисленных предикторов как ранней (преимущественно), так и поздней ПЭ (в меньшей степени), необходимо сказать, что, по мнению многих исследователей, их прогностическая точность даже в сочетании с клиническими данными является недостаточной [41,216]. Так, совместная оценка материнских факторов риска с показателями среднего АД, индекса пульсации маточных артерий и циркулирующим PlGF позволяет прогнозировать лишь раннюю ПЭ, осложняющую только 0,38% беременностей. При этом данный тест выявляет не более 42,5% всех случаев ПЭ, а его своевременное использование в первом триместре даже в сочетании с профилактическим приемом аспирина не влияет на

снижение частоты поздней ПЭ, возникающей после 37 недели гестации и составляющей большинство случаев клинических проявлений ПЭ [97].

Нельзя не признать, что использование соотношения sFlt1/PlGF позволяет с высокой степенью вероятности исключить развитие ПЭ в течение предстоящих четырех недель при его значении, равном 38 или меньше, однако при значениях, превышающих 38, точность данного теста для прогнозирования вероятности возникновения ПЭ недостаточна [266].

Изолированное использование показателей PlGF (снижение менее 100 пг/мл), эффективное для прогнозирования манифестации ПЭ в течение предстоящих двух недель у женщин с предполагаемой ПЭ, ограничено возможностью его применения сроком гестации менее 35 недель. В более поздние сроки прогностическая ценность данного теста резко снижается [93,100,252,253].

Наряду с описанием предыдущих групп потенциальных маркеров, наиболее популярных у исследователей последних десятилетий, в настоящее время появилось много сообщений о роли и других веществ, участвующих в различных звеньях патогенеза ПЭ и являющихся ее потенциальными предикторами. К ним относятся плацентарный белок PP13 [264]; ассоциированный с беременностью плазменный протеин PAPPA, альфа-фетопротеин и их соотношение [324], растворимые молекулы адгезии: межклеточная молекула адгезии-1 (ICAM-1) и сосудистая молекула клеточной адгезии-1 (VCAM-1) [190], фактор дифференциации роста 15 (GDF-15) [190]; матричные РНК, экспрессированные в плаценте и эндотелии – mRNAs и microRNAs (miRNAs) [91,92,128,216]; матриксные металлопротеиназы, играющие решающую роль в процессах инвазии; фактор некроза опухолей; тромбомодулин; фактор Виллебранда; трансформирующий фактор роста- β 1; инсулиноподобный фактор роста-1; тканевой активатор плазминогена и отношение его ингибиторов 1 и 2 типов, а также много других факторов [110,116,142].

Перечисленные вещества, по мнению изучающих их исследователей, несомненно, участвуют в различных механизмах развития гестационных ГР, однако единого мнения об их предикторном потенциале в отношении ПЭ и ее

жизнеугрожающих осложнений, несмотря на большое количество работ, так и не сформировано.

1.1.2. Значение оценки протеинурии для прогнозирования неблагоприятных исходов для матери и новорожденного у пациенток с преэклампсией

Впервые предположение, что судорожный синдром беременных, сопровождающийся высочайшей летальностью, неразрывно связан именно с поражением почек и проявляется ПУ, высказал R. Bright в 1827 г. Чуть позже, после публикации работ английского врача J.C.W. Lever, ПУ, наряду с отеками и головной болью, стали рассматривать в качестве обязательного предвестника эклампсии, что позволило сформировать мнение о периоде ПЭ, как о некотором отрезке времени, характеризующимся наличием трех вышеупомянутых признаков [22].

В настоящее время, несмотря на существенный прогресс, достигнутый в понимании патогенеза ПЭ, интерес к ПУ, как и прежде, остается значительным, поскольку, наряду с АГ, именно ПУ является одним из наиболее часто диагностируемых симптомов гестационных ГР. И хотя существует точка зрения, что наличие ПУ на фоне ПЭ не влияет на исходы беременности [118], большинство публикаций свидетельствуют о том, что ее показатели не только важны для диагностики ПЭ [288], но и, наряду с другими маркерами, связаны с высокой вероятностью возникновения эклампсии, HELLP-синдрома [185] и неблагоприятными исходами для плода и новорожденного [287]. Более того, многие исследователи обращают внимание на вероятность развития почечного повреждения у пациенток с ПЭ и ПУ после родоразрешения, в отдаленные сроки, что еще более актуализирует интерес к изучению указанной проблемы [63,269].

Интересна эволюция взглядов исследователей о значимости симптома ПУ в отношении гестационных ГР. До начала 2000-х годов количественная оценка ПУ неизменно использовалась для определения тяжести ПЭ, при этом уровень экскреции белка с мочой более 2 граммов в сутки часто применялся в качестве

критерия необходимости прерывания беременности путем индуцированных родов или кесарева сечения [242]. В 2010 году международные ассоциации согласились с тем, что количественная оценка ПУ не должна определять сроки прерывания беременности, поскольку исследования того времени показали, что уровень ПУ не коррелирует с неблагоприятными исходами для матери и плода. С 2013 года некоторыми ассоциациями даже было принято решение о том, что показатель ПУ при диагностике ПЭ больше не требуется [338].

Тем не менее, дискуссия о значимости абсолютной количественной оценки ПУ все еще продолжается [176]. Некоторые исследователи считают, что степень тяжести ПУ незначительно влияет на стратификацию риска (за исключением таковой при нефротическом синдроме) и нет оснований для учета показателей ПУ при определении тяжести ПЭ [78,114]. Более того, появились работы, которые послужили основой для исключения ПУ, как критериального признака, определяющего тактику родоразрешения, и прогностического фактора жизнеугрожающих осложнений для матери и плода [175,227].

В работах других исследователей показано, что при выраженной ПУ (>5 г/сут) чаще регистрируются преждевременные роды и тяжелые исходы для новорожденных. Авторы считают, что лечебные учреждения могут самостоятельно принимать решение о продолжении контроля ПУ, поскольку заключение о родоразрешении принимается, в том числе, и на основе оценки ее степени [203].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о большом интересе современных исследователей к роли ПУ при гестационных ГР, что требует дальнейшего подтверждения значения данного показателя для своевременной диагностики и прогнозирования ПЭ и ее осложнений.

1.1.3. Возможности использования показателей антитромбина III для прогнозирования тяжелой преэклампсии и ее осложнений

Известно, что физиологическая динамика процессов свертывания крови при беременности характеризуется постепенным увеличением суммарного

коагуляционного потенциала, достигающего максимума к концу третьего триместра, но не приводящего, однако, к тромботическим осложнениям [94,235].

Более значительная и, в некоторых случаях, более ранняя активация механизмов коагуляции, как показали исследования последних десятилетий, ассоциирована с развитием ПЭ, привычного невынашивания беременности, СЗРП, ПОП и венозными тромбоэмболическими осложнениями [89,147,149,278].

Особенно интересными в генезе ГР при беременности представляются нарушения со стороны системы гемостаза [52,186,240]. В этих процессах, наряду с другими звеньями патогенеза, активное участие принимает естественный ингибитор свертывания крови – антитромбин III (АТ-III), изучение патогенетической роли которого в генезе ГР при беременности давно привлекает исследователей. По мнению некоторых авторов, повышенное потребление именно этого антикоагулянта при активации процессов асептического воспаления в области плацентарной площадки обуславливает гемостатический дисбаланс и связанные с тромбофилией осложнения в организме матери [31,82,187].

Необходимо отметить, что концентрация АТ-III в популяции здоровых людей переменна и зависит от пола, возраста и национальности, а у беременных – и от срока гестации [46,87,131,144,234,292]. Период полувыведения АТ-III составляет приблизительно 72 часа, поэтому даже кратковременные эпизоды аномальной синтетической функции печени, например, при тяжелой ПЭ и HELLP-синдроме, могут снижать продукцию АТ-III, приводя к потенциальной вероятности тромбоза. Можно предположить, что в генезе полиорганной недостаточности, обусловленной тотальным микротромбозом системы микроциркуляции, лежит, наряду с другими механизмами, развивающийся дефицит АТ-III. В случае, если данная гипотеза найдет подтверждение, прояснится еще одно звено патогенеза тромботической микроангиопатии (ТМА) при развитии многих критических состояний как в общей клинической практике, так и в акушерской.

Если состояние женщины в родах осложняется патологической кровопотерей и развитием ДВС-синдрома, то период полужизни АТ-III

сокращается до четырех часов и менее, в связи с чем может возникнуть потребность в заместительной терапии препаратом АТ-III [8,226].

Кроме антикоагулянтных свойств, АТ-III оказывает, как уже упоминалось, противовоспалительное и антипролиферативное действие, что еще раз доказывает связь между механизмами воспаления и свертывания крови, призванными играть единую функцию сохранения гомеостаза при действии повреждающего фактора. Так, в ряде исследований была описана способность АТ-III ингибировать миграцию и адгезию лейкоцитов, обусловленную либерацией простагландинов из эндотелиальных клеток [57]. С. Oelschlager и соавт. [56] показали, что экзогенный АТ-III снижает уровень фактора некроза опухолей, а также уменьшает содержание ядерного фактора κB , контролирующего экспрессию процессов иммунного ответа и воспаления в культивируемых моноцитах и эндотелиальных клетках, а также продукцию провоспалительных цитокинов. Можно предположить, что в механизмах генерализованного повреждения эндотелия у пациенток с ПЭ, эклампсией и HELLP-синдромом АТ-III также играет значимую роль.

Меняется ли уровень АТ-III при физиологической беременности? В настоящее время принято считать, что его уровень остается стабильным в течение всего периода гестации [201,337]. Однако есть сообщения о том, что приобретенный гестационный дефицит АТ-III у исходно здоровых женщин более вероятен при многоплодной беременности [86]. Данные, отличающиеся от устоявшейся точки зрения по этому вопросу, были получены в 2014 г. А.Н. James и соавт. [88], которые провели обследование 305 здоровых беременных женщин с одноплодной беременностью и наблюдали отрицательную корреляцию уровня АТ-III с гестационным возрастом. Согласно их результатам, к концу первого триместра происходило снижение содержания АТ-III на 20% по сравнению с исходным уровнем, к концу третьего – еще на 13%. Наименьших значений показатели АТ-III достигали через 12 часов после родов, что авторы исследования связывали с потреблением изучаемого антикоагулянта во время родовой деятельности. К исходному состоянию уровень АТ-III в указанном исследовании возвращался только через 72 часа после родов.

Наблюдений, описывающих динамику АТ-III при гестационных ГР, достаточно много, однако единого мнения в отношении изменения его уровня при ПЭ и её осложнениях в настоящее время нет. Опубликовано сообщение М.А. Dehkordi и соавт. [66], которые, несмотря на достаточно большое число привлеченных в исследование пациенток (142 женщины с ПЭ в сравнении с таким же количеством здоровых беременных), не выявили никаких различий уровня АТ-III на фоне развития ПЭ с его показателями при нормально протекающей беременности. Также не обнаружили разницы в показателях АТ-III при изучаемой патологии и без таковой и некоторые другие исследователи [307].

И все же публикаций, свидетельствующих о дефиците АТ-III при гестационных ГР, в современной литературе гораздо больше [10,32,89].

Противоречивость данных, приведенных выше, вероятно, объясняется значительной гетерогенностью патологии, провоцирующей манифестацию дефицита данного антикоагулянта, а также наличием факторов, влияющих на вариативность его показателей и затрудняющих формирование однородной группы исследования. Можно предположить, что для стратификации пациенток следует применить другие статистические методы исследования. Тем не менее, указанные работы послужили основанием для изучения возможности использования АТ-III в качестве потенциального биомаркера развития ГР при беременности, а так же независимого критерия степени тяжести ПЭ, что нашло отражение в результатах исследований последних 15 лет [32,212].

При этом, несмотря на полученные результаты, окончательного мнения о целесообразности применения АТ-III в качестве предиктора ПЭ и ее осложнений сформировано так и не было, что, безусловно, обосновывает актуальность дальнейших исследований.

Таким образом, какими бы противоречивыми ни были многочисленные данные о потенциальных предикторных свойствах АТ-III в отношении ПЭ и ее осложнений, на наш взгляд, большинство исследователей склонны рекомендовать его использование для ранней диагностики гестационных ГР у пациенток с

наличием повышенного риска тромбофилических нарушений во время беременности.

1.1.4. Роль мочевой кислоты как предиктора развития тяжелой преэклампсии и ее осложнений

Мочевая кислота является конечным продуктом метаболизма пуринов, образуется под действием ксантиноксидазы и играет важную роль в процессах свободнорадикального окисления, обладая как прооксидантными, так и антиоксидантными свойствами [355]. При нормальной беременности из-за увеличения объема плазмы концентрация уратов значительно снижается, а их клиренс усиливается вследствие повышения скорости клубочковой фильтрации и урикозурических эффектов эстрогенов [90]. Развитие ПЭ характеризуется гиперурикемией за счет повышенной канальцевой реабсорбции уратов, относительной гиповолемии и действия ангиотензина II [335]. Кроме того, при ГР происходит нарушение экскреции мочевой кислоты в проксимальных канальцах из-за конкурентного повышения экскреции лактата, в то время как ее продукция увеличивается за счет активного метаболизма в тканях трофобласта [335].

Следствием отмеченных процессов является прогрессирующее повышение сывороточного уровня мочевой кислоты, приводящее к значимой почечной дисфункции. При этом гиперурикемия является одним из ранних признаков ПЭ и часто предшествует ПУ [16,19].

В одном из обзоров 2018 года о повреждающем влиянии мочевой кислоты на функцию почек авторы даже назвали ее «мочевым токсином» [339]. Механизм токсичного действия мочевой кислоты, согласно V. P. Kovacheva и соавт. [193], может быть обусловлен прооксидантными свойствами метаболита. Окислительный стресс является существенным фактором патогенеза эндотелиопатии на фоне ПЭ, а концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови может быть предложена в качестве подходящего маркера для определения тяжести этого стресса. Во-первых, реактивные виды кислорода способны вызвать апоптоз синцитиотрофобласта во время плацентации и нарушить нормальное

ремоделирование артериол. Во-вторых, окислительный стресс может индуцировать асептический воспалительный ответ, проходить одновременно с ним или быть его следствием [297]. В результате в цикле обмена мочевой кислоты формируется так называемый «порочный круг» [70]:

- нарушение инвазии трофобласта ведет к ишемии и повреждению синцитиотрофобласта, что сопровождается высвобождением его клеточных фрагментов (микрочастиц) в кровообращение матери;
- фрагменты синцитиотрофобласта попадают в материнский кровоток, метаболизируются в тканях легких и печени, образуя другие соединения, в том числе пурины, и становятся маркерами повреждения плаценты;
- сосудистые эффекты, которыми, наряду с другими биологически активными веществами, могут обладать мочевая кислота и пурины, усугубляют повреждение эндотелия матери и плаценты.

Клиническое применение исследования уровня мочевой кислоты и ее предшественников пуринов является легко доступным инструментом для биохимической предикции ПЭ. Действительно, по данным многочисленных работ, мочевая кислота привлекает внимание исследователей в качестве перспективного предиктора ПЭ достаточно давно, обладая высокой чувствительностью и специфичностью для данной патологии и представляя один из наименее затратных и эффективных лабораторных методов исследования. Однако однозначного мнения о том, предшествует ли изменение уровня мочевой кислоты началу заболевания и целесообразно ли его применение для прогнозирования неблагоприятных исходов беременности для матери и новорожденного до сих пор нет.

Так, в своём исследовании V.S. Talaulikar и соавт. [317] выступили против рутинного анализа мочевой кислоты при беременности, осложненной гипертонией, поскольку, по их мнению, она стала не только «бесплодной академической нагрузкой», но и, прекратив рутинно использоваться, может обеспечить экономию средств для медицинских услуг. По данным указанных авторов, систематический обзор пяти исследований 2006 года, в которых

участвовали 572 женщины, в том числе 44 с ПЭ, привел их к выводу, что для включения мочевой кислоты в обязательную панель исследований доказательств крайне недостаточно. Не было никаких убедительных аргументов и для целесообразности использования таких терапевтических мер, как введение сульфата магния или досрочное родоразрешение, направленных на снижение количества осложнений у матери и плода на основании измененного уровня мочевой кислоты при ГР. Свое сообщение авторы завершили выводом о том, что они приветствуют дальнейшее тестирование мочевой кислоты только в конкретных ситуациях, таких как сочетание ПЭ с хронической гипертензией на фоне исходного почечного повреждения.

Q. Chen и соавт. [309] сообщили, что в их исследовании уровень сывороточного содержания мочевой кислоты в первом и втором триместрах у женщин, чья беременность в дальнейшем осложнилась ПЭ, не отличался. Полученные ими результаты показали, что уровень мочевой кислоты в сыворотке крови увеличивался только после проявления клинических симптомов ПЭ и коррелировал со степенью выраженности заболевания. По мнению авторов, мочевая кислота не участвует в патогенезе ПЭ и не может быть ранним предиктором этого заболевания.

В то же время M. J. Schmella и соавт. [346] установили, что для определения перинатальных рисков у женщин с высокой вероятностью развития ПЭ гиперурикемия столь же точна, как и ПУ. Участники исследования группировались в зависимости от наличия/отсутствия гестационной гипертензии (H), ПУ (P) и гиперурикемии (U). Неблагоприятные перинатальные исходы не различались между группами «H» или «U» и женщинами с нормально протекающей беременностью. Преждевременные роды происходили чаще при сочетании гипертензии и ПУ («H/P»), гипертензии и гиперурикемии («H/U») по сравнению со здоровыми женщинами. Кроме того, у женщин группы «H/U» новорожденные отличались недоношенностью и маловесностью.

В исследование, проведенное A. Nair и соавт. [221], были включены 50 беременных женщин с тяжелой ПЭ (группа исследования) и 50 нормотензивных

женщин (контрольная группа). В обеих группах была оценена концентрация мочевой кислоты материнской сыворотки – она была выше в группе пациенток с ПЭ. Осложнений для новорожденных также было больше в данной группе: 54% детей родились недоношенными (по сравнению с 4% контрольной группы). Средний вес при рождении в группе исследования составлял 1,8 кг, 13 детей (26%) были очень низкого веса, 28 (56%) – низкого веса, а 9 (18%) имели нормальный вес при рождении, в то время как в контрольной группе средний вес при рождении составлял 2,99 кг. В исследуемой группе концентрация мочевой кислоты была выше у детей с низким и очень низким весом по сравнению с новорожденными от здоровых матерей. По мнению авторов, существует положительная корреляция между повышенным уровнем мочевой кислоты, выраженностью ПЭ и числом неблагоприятных исходов для плода у пациенток с ПЭ.

В исследовании К.Н. Pereira и соавт. [241] значения мочевой кислоты измеряли у 36 беременных женщин с ПЭ и 26 здоровых беременных женщин. Уровень мочевой кислоты была значительно выше, а вес новорожденных – значительно ниже у женщин с ПЭ. Наблюдалась значительная корреляция между гиперурикемией, систолическим АД (систАД), а также суточной ПУ. Кроме этого, имела место обратная корреляция между уровнем мочевой кислоты и весом новорожденных, а также между систАД и массой новорожденных.

М. Asgharnia и соавт. [211] обследовали 160 беременных женщин с ПЭ, из которых 38 были с тяжелой ПЭ. У всех женщин была выявлена гиперурикемия, однако у пациенток с тяжелой ПЭ, а так же при нарушении функции печени в группе исследования уровень мочевой кислоты оказался выше. Кроме этого, была выявлена значимая связь между повышенным уровнем мочевой кислоты и вероятностью преждевременных родов. Авторами был сделан вывод о целесообразности использования уровня мочевой кислоты в качестве маркера для тяжелой ПЭ.

Обращает на себя внимание сообщение А.А.S. Moreno и соавт. [219], которые в 2018 году опубликовали результаты исследования 100 пациенток с

тяжелой ПЭ. В своей работе авторы сделали вывод о том, что концентрация мочевого кислоты более 6 мг/дл является ценным предиктором, с высокой степенью вероятностью прогнозирующим неблагоприятные исходы для матери и плода.

S. Vyakaranam и соавт. [315] в своем исследовании определяли показатели сывороточной мочевого кислоты и креатинина при гестационных ГР и их корреляцию с исходами дл плода. Важно отметить, что беременные женщины с отягощенным акушерским и соматическим анамнезом, а также многоплодием из исследования были исключены. Показатели сывороточной мочевого кислоты проявили высокую специфичность и чувствительность при ПЭ, а также отрицательно коррелировала с весом плода при рождении. Надо отметить, что уровни мочевого кислоты и креатинина в сыворотке варьировали в зависимости от гестационного срока, поэтому для диагностики ПЭ на ранней стадии и профилактики неблагоприятного исхода для матери и плодамониторирование этих маркеров должны проводиться в течение всех трех триместров.

Результаты исследования, проведенного R. Cífkova и соавт. [243] показали, что при подозрении на развитие гестационных ГР и ПЭ уровень сывороточной мочевого кислоты, превышающий 309 мкмоль/л, может точно предсказать вероятность дальнейшего развития ПЭ. И хотя авторы опубликовали пороговые значения, которые могут оказаться полезными в клинической практике, для подтверждения их результатов необходимы дальнейшие исследования.

В чем же причины противоречия данных в отношении целесообразности использования показателей мочевого кислоты?

Классическая проблема с диагностическими тестами в целом, и с определением концентрации мочевого кислоты, в частности, связана с особенностями изучаемой популяции. Согласно теореме Т. Байеса [6], способность теста быть полезным в диагностике связана с частотой встречаемости ложноположительного результата: если заболевание распространено в популяции, где уровень ложноположительных результатов является относительно низким – тест имеет высокую прогностическую ценность,

тогда как в условиях, когда заболевание является редким, более высокий уровень ложноположительных результатов приведет к низкой прогностической ценности. Таким образом, основная проблема большинства негативных исследований заключается в том, что они включают всех беременных пациенток, из которых только у небольшого процента в конечном итоге разовьется ПЭ. Или, наоборот, изучают состояния, когда уровень мочевой кислоты в сыворотке в силу различных причин возрастает и при нормальной беременности, что приводит к более высокой частоте ложноположительных результатов.

Обобщая данные о предикторных свойствах мочевой кислоты, интересно привести результаты недавнего крупномасштабного мета-анализа. Опубликованная в 2020 г. работа I. Vellos и соавт. [332] представила итоговые выводы 196 обсервационных исследований с участием 39 540 женщин для оценки потенциальной эффективности мочевой кислоты в качестве маркера тяжести и осложнений ПЭ. Результаты показали, что ПЭ сопровождается значительным повышением концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови по сравнению с нормальной беременностью. При этом уровень мочевой кислоты в течение первых двух триместров у женщин, чья беременность в дальнейшем осложнилась ПЭ, превышал таковой у здоровых беременных. Однако предполагаемые прогностические интервалы показателей мочевой кислоты статистической значимости не достигли, следовательно, гарантия воспроизводимости этого результата будущими исследованиями пока обеспечена быть не может. Вторым важным результатом исследования являлся вывод о подтверждении прогностического потенциала показателей мочевой кислоты в сыворотке крови для прогнозирования развития тяжелых форм ПЭ, а также эклампсии и HELLP-синдрома. Анализ диагностической точности показал, что оценка уровня уратов в сыворотке крови в третьем триместре может служить полезным инструментом для подтверждения диагноза ПЭ, поскольку была достигнута высокая чувствительность (76,7%). Его прогностическая эффективность во 2-м триместре также была интерпретирована как многообещающая, демонстрируя высокую чувствительность (78,6%), хотя ограниченные данные наряду с высокой

вариабельностью зарегистрированных пороговых значений исключают его прямое применение в клинической практике для этой цели. Эффективность использования уровня мочевой кислоты для прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов была определена как умеренная (чувствительность – от 67,3% до 82,7%) и основывалась на результатах недостаточно масштабных исследований. Ценность использования мочевой кислоты в качестве биомаркера ПЭ также была подтверждена исследованиями, предлагающими сочетать ее показатели в сыворотке крови с клиническими, биохимическими и ультразвуковыми биомаркерами. Главным недостатком, препятствующим однозначному признанию уровня мочевой кислоты в качестве маркера ПЭ, исследователи назвали неоднородность отчетов включенных в мета-анализ работ об исходах и отсутствие установленного диапазона пороговых значений показателя. Таким образом, авторы заключили, что полученные результаты должны быть подтверждены крупномасштабными проспективными когортными исследованиями с целью определения оптимального срока гестации для выборки и диапазона порогового значения.

Суммируя вышеизложенное, можно предположить, что использование мочевой кислоты в качестве маркера ПЭ, безусловно, оправданно, однако, необходимо более глубокое исследование роли мочевой кислоты при данной патологии, понимание механизмов действия на фоне разных форм ПЭ и закономерностей динамики ее показателей от степени выраженности заболевания.

1.1.5. Возможность использования показателей N-терминального отрезка неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа для прогнозирования исходов беременности и родов у пациенток с различными фенотипами преэклампсии

Для физиологически протекающей беременности характерны специфические анатомо-функциональные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: увеличение сердечного выброса, артериальной жесткости (податливости артериальной стенки) и объема внеклеточной жидкости, а также

снижение АД и общего периферического сопротивления (ОПСС). Среднее значение АД во время беременности постепенно снижается, достигая минимальных значений к 16-20 неделям гестации, а затем, с середины третьего семестра, начинает расти [340]. Увеличение сердечного выброса и незначительное снижение АД во время беременности обусловлено заметным снижением ОПСС, которое наблюдается с ранних сроков беременности и до ее окончания. Приток крови к различным органам и тканям увеличивается, чтобы удовлетворить повышенные метаболические потребности как матери, так и плода. Можно сказать, что беременность – это состояние продолжительной перегрузки объемом циркулирующей крови, особенно в третьем триместре, когда венозный возврат и сердечный выброс резко возрастают. Увеличение объема крови является потенциальным фактором стресса для сердечно-сосудистой системы, создающим у определенной категории пациенток предпосылки для ГР [64].

Мнения исследователей о механизмах гемодинамических изменений при развитии ПЭ в настоящее время претерпели существенные изменения. Доминировавшее долгое время представление об исключительной роли плаценты в патогенезе АГ у пациенток с ПЭ в настоящее время дополнилось гипотезой о необходимости принятия во внимание исходную дисфункцию сердечно-сосудистой системы будущей матери, влияющую не только на вероятность развития ПЭ, но и на сроки и клинические проявления ее манифестации [64]. С точки зрения гемодинамических изменений, развитие ПЭ может сопровождаться двумя разнонаправленными механизмами. Раннее начало ПЭ (до 34 недель беременности) связано с низким сердечным выбросом, высоким сосудистым сопротивлением и снижением внутрисосудистого объема [125], беременные с этими особенностями имеют риск сердечно-сосудистых нарушений через много месяцев после родов [271]. Поздняя ПЭ связана с высоким сердечным выбросом, нормальным или низким сосудистым сопротивлением и гиперволемией. Исследование F.L. Foo и соавт. [64], проведенное в 2018 году у беременных со сроком гестации от 24 до 40 недель, в котором все показатели сердечно-сосудистой системы были соотнесены с гестационным возрастом в момент

начальных проявлений ПЭ, позволило предположить, что важным критерием, влияющим на различные варианты течения заболевания, является сочетание ПЭ и СЗРП. Данная гипотеза дает возможность говорить о специфических гемодинамических изменениях у пациенток с ПЭ и СЗРП в отличие от беременных с ПЭ и плодом нормального размера. СЗРП чаще встречается на фоне ПЭ с ранним началом, гораздо реже – на фоне ПЭ с поздним началом [341]. При развитии СЗРП характеристики центральной гемодинамики схожи с теми, которые наблюдаются в случаях развития ПЭ вместе с СЗРП вне зависимости от срока беременности.

Таким образом, авторы предположили, что реальное различие между двумя формами ПЭ связано не с временем ее начала, а с наличием или отсутствием СЗРП. Ранняя ПЭ с СЗРП, начиная с первого триместра, проявляется высоким периферическим сосудистым сопротивлением, связанным с неспособностью сердечно-сосудистой системы адекватно увеличивать сердечный выброс в период с первого по второй триместры [154,289]. Последнее, скорее всего, вызвано транслокацией внутрисосудистой жидкости в интерстиций, о чем при ранней ПЭ свидетельствует большой объем внеклеточной воды, определяемый уже в первом триместре. Важно отметить, что гемодинамика беременных с этим фенотипом ПЭ, как правило, характеризуется низким сердечным выбросом и высоким периферическим сосудистым сопротивлением еще до беременности [64]. Интересно, что часть беременных с фенотипом ПЭ, сопровождающимся высоким сосудистым сопротивлением и снижением сердечного выброса в конце третьего триместра, первоначально, в первом триместре, имели высокий сердечный выброс и низкое периферическое сосудистое сопротивление, впоследствии характеризующиеся противоположными изменениями [206]. Одним из объяснений такой динамики является развитие эндотелиальной дисфункции, вызванное внутрисосудистой перегрузкой жидкостью с последующим повышением сосудистого тонуса и снижением сердечного выброса, как, например, у женщин с ожирением в третьем триместре неосложненной беременности [233]. Описанные гемодинамические варианты течения различных

вариантов ПЭ имеют большое значение не только для понимания механизмов ее развития, но и дают возможность дифференцированного подхода к использованию методов прогнозирования, ранней диагностики и терапии в зависимости от фенотипа заболевания.

Учитывая описанные выше особенности водного дисгомеостаза на фоне ПЭ, представляется интересным обсуждение роли и динамики показателей натрийуретических пептидов (НУП) при данном заболевании, являющихся важными участниками регуляции водно-электролитного баланса в организме.

НУП – это семейство гормонов, основной функцией которых является регуляция водно-солевого обмена [222]. Предсердный натрийуретический пептид (ANP), первый идентифицированный член семейства НУП, был открыт в 1983-1984 гг. как пептидный гормон, ответственный за натрийуретическое и диуретическое действие экстракта ткани предсердий. Позже из тканей головного мозга свиньи был выделен натрийуретический пептид головного мозга (BNP или НУП В-типа), а затем – НУП С-типа (CNP). Однако более поздние исследования показали, что и ANP, и BNP преимущественно продуцируются в сердечной мышце, а НУП С-типа – экспрессируется в различных отделах ЦНС и периферических тканях [220]. Имеющиеся сегодня данные свидетельствуют о том, что система НУП играет важную роль в регуляции АД и объема жидкости в организме. Так, ANP и BNP синтезируются в кардиомиоцитах в ответ на перегрузку сердца объемом, повышение диастолического растяжения желудочков сердца, увеличение систолического напряжения его стенок и ишемию миокарда. Одним из эффектов этих представителей НУП является перераспределение жидкости в организме, реализуемое за счет усиления сосудистой проницаемости и перемещения жидкой части плазмы во внесосудистое пространство, что функционально противодействует ренин-ангиотензин-альдостероновой системе [304]. В настоящее время как BNP, так и биологически инертная молекула N-терминального отрезка неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP), являющиеся частями общего предшественника proBNP108, широко используются в качестве признанных биомаркеров сердечных

заболеваний [195,196,232] и даже специфического критерия дифференциальной диагностики сердечной недостаточности и острого коронарного синдрома у пациентов с жалобами на болевые ощущения в грудной клетке [350].

Определение концентрации NT-proBNP в целях диагностики миокардиальной дисфункции имеет ряд преимуществ перед исследованием уровня самого BNP: NT-proBNP имеет более длительный период полувыведения (60-120 минут в сравнении с 20 минутами для BNP), не разрушается эндопептидазами, более стабилен в плазме крови в течение 72 часов, то есть менее подвержен случайным колебаниям. Кроме того, в связи с более медленной элиминацией, концентрация NT-proBNP в плазме крови в 3-5 раз выше концентрации BNP, поэтому результаты исследования уровня NT-proBNP являются более достоверными [3,349].

При физиологически протекающей беременности плазменная концентрация NT-proBNP повышается в ранние сроки, совпадая с максимальным за время гестации периодом увеличения показателей ОПСС, снижаясь в более поздние сроки и возвращаясь к исходным до беременности значениям через 24 недели после родоразрешения [79,229].

Для развития гестационных ГР, как уже упоминалось выше, характерны систоло-диастолическая дисфункция камер сердца, расширение левого предсердия и сопровождающее указанные гемодинамические нарушения повышение уровня НУП [308]. В связи с отмеченными изменениями, по мнению многих авторов, плазменные концентрации BNP и, особенно NT-proBNP, могут рассматриваться в качестве диагностических маркеров неблагоприятных кардиальных исходов как у беременных с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы [305], так и у пациенток с ГР.

Результаты работы, опубликованной Р. Sadlecki и соавт. [305] свидетельствовали о том, что у пациенток с гестационными ГР и ПЭ уровень NT-proBNP был значительно выше, чем у женщин с неосложненной беременностью. По мнению исследователей, NT-proBNP может быть полезным клиническим маркером гестационных ГР и ПЭ. Более того, авторами указанной публикации

были получены данные о корреляции между уровнем NT-proBNP и низкой массой тела новорожденного, что открывает возможности дифференцированного подхода к диагностике различных фенотипов ПЭ, например, ранней ПЭ, более часто по сравнению с поздней ПЭ сопровождающейся СЗРП, о чем свидетельствовали и результаты работы Y. Zhang и соавт. [359].

В исследовании G. Szabo и соавт. [184] также было показано, что уровень BNP оказался значительно выше у пациенток с ранней ПЭ, чем у беременных с поздней ПЭ, хотя и во второй группе значения BNP превышали нормальные. Авторы отметили прямую корреляцию между повышением уровня BNP и ПУ, а также привели данные о том, что пороговое значение BNP менее 24,5 пг/мл, вероятно, позволяет исключить диагноз ПЭ.

V.T.M. Borges и соавт. [208] показали, что у беременных женщин с ранними проявлениями ПЭ кардиальная дисфункция была существеннее, чем у пациенток с поздней ПЭ и нормотензивными беременными, характеризуясь большей выраженностью толщины стенки и индексом массы левого желудочка и более высокими показателями BNP в их крови.

K. Melchiorre и соавт. [271] было проведено эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ), которое показало, что в течение года после родов женщины с ПЭ, особенно ранней, имели повышенный риск изменений геометрии левого желудочка (концентрическое ремоделирование, эксцентрическая гипертрофия) и нарушение его релаксации с глобальной диастолической и систолической дисфункцией (фракция выброса 45% -55%).

S. Fayers и соавт. [140] предположили, что возможные изменения уровней BNP, связанные с ПЭ, могут быть ассоциированы с динамикой давления/объема в желудочках сердца. Было показано, что как BNP, так и NT-proBNP, являются чувствительными маркерами для выявления систоло-диастолической, а также бессимптомной дисфункции ЛЖ. Полученные результаты показали, что уровень NT-proBNP был значительно выше в группе пациенток с ПЭ по сравнению с нормотензивной группой, при этом с помощью ЭХО-КГ были подтверждены статистически значимое увеличение массы, конечного систолического и

диастолического объема ЛЖ, сопровождающееся значительным снижением его фракции выброса.

L. Yu и соавт.[199] так же использовали ЭХО-КГ для изучения зависимости между систолической дисфункцией и уровнем NT-pro-BNP у пациенток с гестационной гипертензией, ПЭ и нормотензивных беременных женщин. Нарушения сократительной способности миокарда и показатели NT-pro-BNP были значительно выше у пациенток с гестационной гипертензией и, особенно с ПЭ, чем у женщин с нормотензивной беременностью, причем указанные изменения наблюдались у пациенток с ПЭ в течение 3 месяцев после родов.

Резюмируя мнения исследователей о целесообразности использования BNP и NT-pro-BNP для прогнозирования исходов беременности у пациенток с патологией сердечно-сосудистой системы и/или ПЭ, надо отметить, что несмотря на признание возможности применения указанных показателей с прогностической целью, особенно при ранней ПЭ, единого мнения в отношении их пороговых значений, а также рекомендаций для дифференциального подхода к ранней диагностики различных фенотипов ПЭ до сих пор нет, что обосновывает необходимость проведения дальнейших исследований.

1.1.6. Предикторный потенциал компонентов системы комплемента для прогнозирования развития тяжелой преэклампсии

Система комплемента является важной частью врожденного иммунитета. В ее состав входят около 60 белков сыворотки крови, белковые регуляторы комплемента и ряд специфических клеточных рецепторов. Циркулирующие в кровеносном русле белки системы комплемента представляют собой ферментативные комплексы, последовательно вступающие в реакции и активирующие друг друга по каскадному принципу, в результате чего развивается мощный воспалительный ответ, приводящий в конечном итоге к уничтожению чужеродных агентов, в роли которых во время беременности, при определенных условиях, могут выступать клетки плода и плаценты [106,117].

Известны три основных этапа активации системы комплемента:

- формирование С3-конвертазы, которая расщепляет С3-компонент комплемента сыворотки;
- формирование С5-конвертазы, расщепляющей С5-компонент;
- сборка комплекса мембранной атаки (МАК или терминального комплекса комплемента С5b-9) на поверхности чужеродной клетки и ее лизис.

В зависимости от триггера активация комплемента происходит различными путями – классическим, лектиновым или альтернативным, различающимися инициаторами, но сходным финальным этапом – образованием МАК, разрушающего клетку-мишень [132].

При физиологически протекающей беременности, несмотря на антигенную провокацию со стороны полуаллогенного плода и плаценты, система комплемента, в целом, остается иммунологически толерантной. Подобная нейтральность в период гестации обеспечивается сложным комплексом ингибиторных факторов, регулирующих инициацию всех трех путей активации [123,293]. Однако некоторое повышение активности определенных участников системы комплемента при нормальной беременности все-таки происходит. Так, K. Richani и соавт. [230] почти двадцать лет назад наблюдали повышение уровня С3а-, С4а- и С5а-компонентов в крови беременных женщин в период с 20 по 42 неделю беременности, а Z. Derzsy и соавт. [42] показали, что у 60 здоровых беременных женщин к окончанию срока гестации возрастает не только содержание циркулирующих компонентов С4d- и С3а-, но и терминального мембранатакующего комплекса С5b9 (МАК), ответственного за фатальное повреждение мембраны клетки. Сходные результаты были получены и в недавних работах других исследователей [218,322,352].

Физиологический смысл умеренной активации отдельных участников системы комплемента понятен лишь частично. Известно, например, что С1q-компонент важен для миграции трофобластов и ремоделирования спиральных артерий, необходимых для нормальной плацентации [105]. Также данный белок играет важную роль в индукции иммунологической толерантности при взаимодействии системы комплемента и макрофагов на границе мать/плод [342].

Описанное повышение активности системы комплимента во время физиологической беременности уравнивается сопутствующим увеличением содержания регуляторов комплемента, представленных как плазменными, так и фиксированными на поверхности клеток белками [105,156,231]. В целом, нормальная беременность характеризуется иммуносупрессивным балансом, при котором системная активация комплемента стабилизируется усилением синтеза регуляторных белков как в системе материнского кровообращения, так и в локусе плацентации.

При развитии гестационных ГР равновесие в отношении компонентов системы комплимента нарушается. Большое число наблюдений позволяют связать чрезмерную активацию комплимента, ПЭ и СЗРП. Очень интересным в этом отношении является исследование R. Rampersad и соавт. [325], проведенное еще в 2008 г. Учитывая, что наибольшую цитотоксичность представляет собой МАК – конечный продукт активации комплемента любым из трех известных путей, авторы в данной работе сопоставили содержание МАК в морфологических срезах плаценты здоровых беременных и беременных с ПЭ и СЗРП. Было выяснено, что в определенном количестве МАК содержались в депозитах фибрина и при нормально протекающей беременности, однако в плаценте пациенток с СЗРП и ПЭ содержание МАК было значительно выше и приводило к повреждению ворсинок трофобласта. Степень связывания МАК с культивируемыми цитотрофобластами в данном исследовании увеличивалась при моделировании гипоксии (что воссоздавало условия оксидантного стресса при нарушении плацентации) и сопровождалась усилением процессов апоптоза. Последующие исследования подтвердили данные результаты не только в отношении ПЭ, но и HELLP-синдрома, более того, в некоторых работах было показано комплементиндуцируемое увеличение уровня антиангиогенной молекулы sFlt-1, высвобождаемой из поврежденных клеток трофобласта, что позволило прояснить связь между цитотоксическими процессами, вызванными накоплением МАК и нарушением этапов ангиогенеза в месте плацентации [72,255].

Более детально взаимодействие процессов дисрегуляции комплемента и ангиогенеза было изучено в работе G. Girardi и соавт. [156]: с помощью экспериментальной модели на животных авторы продемонстрировали, что непосредственным пусковым механизмом является активация C5a-компонента, затем, через этап вовлечения моноцитов, происходит повышение синтеза sFlt-1, нарушение ангиогенеза, аномальное развитие плаценты, задержка роста плода и преждевременное прерывание беременности. Когда авторам исследования на этой же модели удалось заблокировать эффекты C5a путем ингибирования его взаимодействия с рецептором C5aR, высвобождение sFlt-1, нарушение плацентации и гибель плода были предотвращены. В работе H.F. Langer и соавт. [107] позже было показано, что C5a, наряду с моноцитами, способен вовлекать в процессы дисангиогенеза и макрофаги. С другой стороны, нормальный ангиогенез удавалось восстановить с помощью специфических антител, блокирующих C5. Данные о корреляции C5a-компонента, комплекса C5b-9 и sFlt-1 были подтверждены и в работах последних лет [101,255]. Более того, авторами этих работ высказано предположение, что обнаружение C5b-9 в моче пациенток с гестационными ГР можно использовать для прогнозирования вероятности развития тяжелых форм ПЭ.

Интересными были данные и о динамике других компонентов системы комплемента на фоне ПЭ. В 2012 году A. Vuurma и соавт. [272], учитывая гипотезу о ключевой роли плаценты в патогенезе ПЭ, провели иммуногистохимическое исследование плацентарной ткани женщин с ПЭ (n = 28) и контрольной группы (n = 44) для выявления C1q-компонента, маннозосвязывающего лектина, пропердина и C4d. В результате было выяснено, что C4d-компонент присутствовал в плаценте здоровых беременных только в 3% случаев, а в синцитиотрофобласте пациенток с ПЭ – в 50%. В отношении C1q, маннозосвязывающего лектина и пропердина различий между группами не наблюдалось. Также было отмечено, что экспрессия мРНК регуляторных белков комплемента CD55 и CD59 при развитии ПЭ была значительно выше, что свидетельствовало о выраженной компенсаторной реакции в ответ на чрезмерную

активацию системы комплемента. Очень важными были данные о том, что у женщин с ПЭ повышенное содержание C4d-компонента коррелировало со значительно более низким сроком гестации. В заключение своего сообщения авторы делают вывод о взаимосвязи между повышенным содержанием C4d-компонента и степенью недоношенности плода на фоне ПЭ, а также выраженностью нарушения регуляции комплемента и тяжестью ПЭ, высказывая надежду о рассмотрении подавления чрезмерной активации комплемента в качестве многообещающей стратегии лечения ПЭ. С другой стороны, A. Kestlerova и соавт. [180] опубликовали данные о снижении уровней C3- и C4-компонентов у пациенток с ПЭ.

Говоря об особенностях активации системы комплемента при беременности, нельзя обойти вниманием другие патологические процессы, при которых концентрация отдельных участников данной системы меняется значительно и даже может быть связана с исходом заболевания. Так, в мета-анализе A. Zinellu и соавт. [361] была показана взаимосвязь между снижением уровней C3- и C4-компонентов, обусловленным, вероятно, их потреблением при чрезмерной активации системы комплемента, с более высокой тяжестью течения и смертностью от новой коронавирусной инфекции (COVID-19). В заключение своего сообщения авторы высказали предположение о возможном использовании уровней C3- и C4-компонентов для прогнозирования неблагоприятных клинических последствий у пациентов с данной инфекцией.

В другой работе было сообщено об увеличении уровня C3-компонента в плазме крови у подростков с ожирением [296]. Повышенный уровень C3- и C4-компонентов также коррелировал с эндотелиальной дисфункцией, дислиппротеидемией, инсулинорезистентностью и, в итоге, с повышенным кардиометаболическим риском у подростков.

Взаимосвязи концентрации этих же компонентов системы комплемента с риском АГ, атеросклероза, инсулинорезистентности, дислипидемии и метаболического синдрома как у пациентов с ожирением, так и при нормальных показателях ИМТ посвящено исследование M. Copenhagen и соавт. [104].

Похожие результаты представляет и работа Y. Xin и соавт. [103], а также многие другие. Интересно, что последнее сообщение описывает взаимосвязь изменения уровня С3- и С4-компонентов с развитием метаболического синдрома, к клиническим проявлениям которого относятся такие симптомы, как эндотелиопатия и АГ, являющиеся неотъемлемыми признаками гестационных ГР.

Учитывая важную роль дисрегуляции системы комплемента в патогенезе гестационной патологии, представляется актуальным вопрос о причинах нарушения баланса данного звена иммунологического гомеостаза. В настоящее время накоплено большое количество данных о наследственной природе отмеченных нарушений. Одним из примеров генетически обусловленных комплементопосредованных заболеваний, осложняющих течение беременности, является атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС). Атипичный ГУС рассматривается как орфанное заболевание, представляющее собой системную тромботическую микроангиопатию (ТМА) вследствие хронической неконтролируемой активации альтернативного пути комплемента [139,351]. Атипичный ГУС ассоциирован с такими дефектами альтернативного пути системы комплемента, как мутации генов регуляторных белков и компонентов комплемента CFH (в большинстве случаев аГУС), MCP, CFI, THBD, факторов В и С3, а также антителами к компоненту CFH [69,150]. Реализация у беременных пациенток с аГУС генетических дефектов ингибиторных белков системы комплемента сопровождается повреждением эндотелия сосудов микроциркуляторного русла с последующим тромбообразованием на его поверхности. Преимущественное поражение почек при аГУС связано с особым строением эндотелия клубочков, которое обеспечивает повышенную чувствительность к повреждению, обусловленному нарушенной регуляцией комплемента. Однако мишенями при аГУС могут быть и другие органы и системы, что приводит к взаимоотношающему нарушению их функции и развитию полиорганной недостаточности с высокими показателями летальности [80,146,158].

Клиническим проявлением аГУС при беременности может быть тяжелая ПЭ и HELLP-синдром, хотя мутации генов регуляторных белков комплемента выявляются у беременных с ПЭ и HELLP-синдромом и без признаков явного аГУС [160,161]. Пациентки с тяжелой ПЭ должны рассматриваться как группа высокого риска манифестации ТМА, нуждающаяся в тщательном мониторинге маркеров гемолиза, количества тромбоцитов и уровня креатинина. Принимая во внимание, что развитие аГУС в подавляющем большинстве случаев происходит в послеродовом периоде, отрицательная динамика клинико-лабораторных показателей после родоразрешения (нарастание гемолиза, прогрессирующее снижение числа тромбоцитов, признаки органного поражения и развитие ОПП) позволяет предположить трансформацию клиники ПЭ в аГУС. Пролонгирование беременности у пациенток с тяжелой ПЭ не только повышает риск ассоциированных с ней осложнений (отслойка плаценты, антенатальная гибель плода, кровотечение и СЗРП), но и в 5 раз увеличивает риск развития аГУС. Учитывая значимый риск трансформации клиники ПЭ в аГУС, профилактику ПЭ можно рассматривать как предупреждение аГУС [2].

Акушерские осложнения и оперативные вмешательства (в первую очередь, кесарево сечение) могут быть триггерами акушерского аГУС даже у женщин, не имеющих мутаций в генах системы комплемента. При этом вызванная сочетанием нескольких критических акушерских состояний «вторичная» гиперактивация системы комплемента при акушерском аГУС, запуская патологические механизмы, далее уже не оказывает влияние ни на тяжесть течения, ни на прогноз заболевания. Таким образом, акушерский аГУС представляет собой неоднородную группу, включающую как «классический», первичный аГУС, так и «вторичный» ГУС, не связанный с наследственной дисрегуляцией системы комплемента, но сопоставимый по тяжести и неблагоприятному прогнозу с классическим аГУС, в связи с чем дифференцировать в острый период «классический» аГУС и вторичный ГУС в акушерской практике практически невозможно [1].

Интересно, что несмотря на очевидную роль дисрегуляции системы комплемента в патогенезе акушерского аГУС, о динамике конкретных участников системы комплемента на фоне гестационных ГР известно достаточно мало, хотя мутации генов отдельных компонентов системы комплемента описаны. Возможно, дальнейшее изучение динамики указанных показателей дополнит спектр диагностических тестов идентификации акушерского аГУС.

Таким образом, анализ современной литературы демонстрирует однозначное мнение исследователей о важной роли дисрегуляции системы комплемента в патогенезе ПЭ, однако ни один из компонентов системы комплемента до сих пор не предложен в качестве прогностического фактора тяжелого течения ПЭ и ее осложнений. На наш взгляд, изучение предикторных возможностей таких компонентов, как С3-, С4- и С5-, избыточная активность которых при развитии гестационных ГР во многих исследованиях однозначно определена, позволит расширить возможности ранней диагностики тяжелой ПЭ и ее осложнений.

1.1.7. Возможность использования показателей прокальцитонина в качестве маркера тяжелой преэклампсии

Прокальцитонин, предшественник кальцитонина, представляет собой белок, состоящий из 116 аминокислот с молекулярной массой около 14 кДа. Впервые он был описан 50 лет назад [217]. Почти весь прокальцитонин, образующийся в С-клетках щитовидной железы, преобразуется в кальцитонин, поэтому у здоровых людей прокальцитонин практически не попадает в системную циркуляцию и его уровень в сыворотке крови очень низкий ($<0,05$ нг/мл) [179,285].

В настоящее время показатели прокальцитонина используются в качестве специфичного и высокочувствительного прогностического маркера сепсиса, реагирующего на развитие воспалительного процесса раньше, чем С-реактивный белок. Более того, при адекватном ответе пациента на терапию сепсиса, уровень прокальцитонина возвращается к нормальным показателям гораздо быстрее, чем

показатели С-реактивного белка, что дает преимущество этому предиктору для использования в клинике [279].

Во время острой фазы воспаления, особенно бактериального, активный синтез прокальцитонина происходит не только и не столько в тканях щитовидной железы, сколько в клетках паренхиматозных органов, а также в моноцитах [218]. Синтез прокальцитонина активируется в результате действия бактериальных эндотоксинов на продуцирующие клетки или при влиянии на них провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухолей, интерлейкины-1 β , -6 и -8 [179].

В качестве маркера инфекционного процесса прокальцитонин может использоваться и в акушерстве [286]. Однако в отношении референсных значений прокальцитонина во время физиологически протекающей беременности единого мнения у исследователей нет. Так, S. Dockree и соавт. [38] сообщают о таком верхнем референсном пределе уровня прокальцитонина у здоровых беременных, как 0,05 нг/мл, Y. Ни и соавт. [134] – в конце третьего семестра – 0,020-0,152 нг/мл, С. Rascolat и соавт. [282] в эти же сроки – 0,061 нг/мл, с последующим снижением на 2-3-й день после родов до 0,05 нг/мл, а в работе M. Prabhu и соавт. [283] приводится интервал 0,049-0,259 нг/мл.

В работе Y. Ни и соавт. [134], наряду с вариантами референсных значений прокальцитонина при беременности, приведенными выше, было показано, что уровень данного показателя во время беременности значительно больше, чем вне ее, особенно в послеродовой период. Столь выраженное увеличение уровня прокальцитонина по сравнению с показателями, характерными для здоровых небеременных женщин, можно объяснить физиологической продукцией прокальцитонина трофобластом и стромальными клетками децидуальной оболочки, что было продемонстрировано в исследовании С. Agostinis и соавт. [268].

Как же меняется уровень прокальцитонина на фоне течения гестационных ГР?

Само предположение о том, что развитие данного осложнения беременности может сопровождаться изменением концентрации прокальцитонина, связано с наличием на фоне ПЭ признаков системного асептического воспаления, инициированного нарушением процессов плацентации [112,187,237]. Вероятно поэтому, учитывая вовлечение прокальцитонина в патогенез воспалительных реакций при беременности, в последние десять лет были проведены многочисленные исследования для тестирования возможности его использования в качестве диагностического критерия ПЭ или ее прогностического маркера [50,188,284,295].

Из девяти исследований указанного вопроса, опубликованных с 2008 по 2018 годы, четыре закончились заключением о нецелесообразности использования прокальцитонина в качестве предиктора ПЭ, четыре – о наличии такой возможности, а одно – выводом о том, что прокальцитонин – это не маркер, а только медиатор воспаления при ПЭ [50,115,188,210,234,268,284,295,343]. При этом сторонники предикторных возможностей прокальцитонина обосновывают свою точку зрения тем, что его уровень на фоне ПЭ повышен существенно, чем при нормально протекающей беременности, и коррелирует со степенью тяжести ПЭ [111,177,291]. Противники возражают, предлагая рассматривать увеличение уровня прокальцитонина в качестве следствия повышенной концентрации цитокинов, индуцирующих как при сепсисе, так и при гестационных ГР, образование прокальцитонина в мононуклеарах и тканях паренхиматозных органов [179].

Есть еще одна точка зрения, описывающая возможное участие прокальцитонина в патогенезе ПЭ, которая связана с его цитотоксической активностью в отношении гепатоцитов и эндотелия и развитием эндотелиопатии и печеночной дисфункции [61,280]. Однако данная гипотеза вообще не рассматривает прокальцитонин в качестве предиктора ПЭ.

Обобщая данные, представленные в современной литературе, можно сделать вывод, что повышение уровня прокальцитонина при гестационных ГР является следствием самоподдерживающегося цикла, в котором увеличение

синтеза провоспалительных цитокинов индуцирует продукцию прокальцитонина, способствующего, в свою очередь, образованию цитокинов мононуклеарами и эндотелием, приводя при этом к прямому повреждению эндотелиоцитов.

Для окончательного вывода о возможности использования прокальцитонина в качестве предиктора ПЭ и/или ее осложнений данных крайне недостаточно, однако несомненное участие прокальцитонина в механизмах развития ПЭ свидетельствует о необходимости дальнейшего исследования этого вопроса.

1.2. Прогнозирование вероятности развития и длительности течения HELLP-синдрома

В настоящее время HELLP-синдром рассматривается как жизнеугрожающее осложнение тяжелой ПЭ [44]. И хотя о смертельно опасной триаде симптомов гемолиза, тромбоцитопении и повышения активности печеночных ферментов известно достаточно давно [353], число вопросов, связанных с HELLP-синдромом, постоянно растет [47,169,197,277]. К одному из наиболее интересных из них, на наш взгляд, относится прогнозирование манифестации HELLP-синдрома у пациенток с ПЭ после родоразрешения, когда его этиопатогенетическая причина в виде беременности устранена и можно ожидать выздоровления пациентки. Также было бы важно установить – возможно ли своевременно прогнозировать вероятность прогрессирования HELLP-синдрома, начавшегося перед родами, в послеродовом периоде, несмотря на родоразрешение, что и происходит в 30-40% наблюдений?

Данные вопросы являются крайне актуальными, поскольку HELLP-синдром в качестве опаснейшего следствия ПЭ сопровождает от 0,5% до 0,9% беременностей, а материнская и перинатальная летальность, несмотря на все достижения современной медицины, достигает, по данным разных исследований, 24% и 37% соответственно [33,44,247]. Столь высокие показатели летальности связаны с развитием таких жизнеугрожающих осложнений HELLP-синдрома, как эклампсия, отслойка плаценты, ДВС-синдром, острая почечная недостаточность, полисерозит, отек головного мозга, отек легких, подкапсульная гематома и

разрыв печени, внутримозговое кровоизлияние, ишемический инсульт и полиорганная недостаточность. Плоду на фоне течения HELLP-синдрома с большой степенью вероятности угрожают недоношенность, СЗРП, асфиксия при рождении и синдром аспирации мекония [163,209].

В последнее десятилетие впервые за всю историю изучения HELLP-синдрома появились первые конкретные данные о возможных пусковых факторах его развития. Безусловно, полученная информация о механизмах развития HELLP-синдрома интересна не только в плане изучения его фундаментальных аспектов, но и для определения потенциальных предикторов и маркеров.

Большая часть приведенных сообщений касается самого раннего этапа имплантации, когда сбалансированная генетическая регуляция иммунного ответа материнской децидуальной оболочки по отношению к аллоантигенам плода наиболее актуальна [215,218]. Именно в этот период ряд авторов объясняет развитие HELLP-синдрома генетическими аномалиями, касающимися участников иммунологического ответа на имплантацию антигенно-чужеродного агента, причем, генетические аномалии описаны как у матери, так и у плода [166,191,314].

Часть генетических аномалий уже известна. Так, например, Т. Várkonyi и соавт. [215] описали ряд плацентарных генов (LEP, CGB, LHB, INHA, SIGLEC6, PAPPA2, TREM1 и FLT1), динамика экспрессии которых была сходна при развитии как ПЭ, так и HELLP-синдрома. Интересно, что многие из этих генов кодируют белки, которые уже считаются биомаркерами ПЭ.

Также получены данные об участии компонентов системы комплемента в патогенезе HELLP-синдрома [123,293]. Повышение активности системы комплемента при физиологическом течении беременности уравновешивается сопутствующим увеличением содержания регуляторов комплемента, представленных как плазменными, так и фиксированными на поверхности клеток белками [102,105,231]. При развитии гестационных ГР равновесие в отношении регуляторов компонентов системы комплемента нарушается. Большое число наблюдений позволяют связать чрезмерную активацию комплемента, ПЭ и

HELLP-синдром. Очень интересным в этом отношении является исследование М. Bazzan и соавт. [148], в котором проведено сопоставление содержания C5b-9 в плазме крови здоровых беременных и беременных с HELLP-синдром, учитывая, что комплекс мембранной атаки C5b-9, конечный продукт активации комплемента любым из трех известных путей, обладает наибольшей цитотоксичностью. Оказалось, что при HELLP-синдроме наблюдалось значительное повышение как C5b-9, так и активного компонента C5a, причем снижение показателей последнего происходило только через три месяца после родов. Дальнейшие исследования генеза гестационных ГР показали комплементиндуцируемое увеличение уровня антиангиогенной молекулы sFlt-1, высвобождаемой из поврежденных клеток трофобласта, что позволило прояснить связь между цитотоксическими процессами, вызванными накоплением C5b-9 и нарушением этапов ангиогенеза в месте плацентации [72,255]. Результаты этих, а также многих других исследований, позволили рассматривать ПЭ и HELLP-синдром как вторичную, специфическую, ассоциированную с беременностью ТМА [1,95,146].

Очень важным прикладным аспектом приведенных выше данных о механизмах развития HELLP-синдрома, на наш взгляд, является возможность их использования не только для определения лечебной тактики, но и для его прогнозирования и ранней диагностики. Часть из приведенных выше биохимических участников патогенеза HELLP-синдрома уже сегодня являются или актуальными или потенциальными предикторами тяжелого течения ПЭ. Учитывая общность течения HELLP-синдрома с ПЭ, представляется интересным изучение возможности их использования и для предикции данного тяжелого осложнения беременности.

Однако, несмотря на сходность механизмов развития ПЭ и HELLP-синдрома, не все методы предикции, заслужившие признания на фоне ПЭ, могут применяться для прогнозирования HELLP-синдрома. Так, очень простой и финансово доступный способ заключается в изучении соотношения нейтрофилов к лимфоцитам и тромбоцитов к лимфоцитам, а также в определении среднего

объема тромбоцитов и других компонентов рутинного общего анализа крови. Перечисленные показатели оказались чувствительными биомаркерами ранней ПЭ, отражая нарушения процессов асептического воспаления в первом триместре [53,81,173]. Однако на фоне развития HELLP-синдрома, как показала работа G. Sisti и соавт. [225], уровень отмеченных маркеров ПЭ не изменялся. Авторы указанных исследований предположили, что HELLP-синдром сопровождается внезапным усилением процессов воспаления в третьем триместре, не проявляющегося на ранних этапах плацентации. По мнению исследователей, для оценки истинной способности предложенных тестов прогнозировать HELLP-синдром в первом триместре беременности необходимы более масштабные исследования.

Наряду с изучением возможностей прогнозирования вероятной манифестации HELLP-синдрома большой интерес вызывает изучение взаимосвязи между выраженностью клинических проявлений данного гестационного осложнения и исходов беременности и родов для матери и плода.

Однако перед обсуждением вопроса об указанной взаимосвязи необходимо коснуться общепринятого на сегодняшний день взгляда на критериальные признаки HELLP-синдрома.

Известно, что кроме наличия в клинике HELLP-синдрома клинических проявлений гемолиза, увеличения активности печеночных трансаминаз и тромбоцитопении, наиболее часто HELLP-синдром манифестирует такими симптомами, как боли в эпигастрии и/или правом подреберье, тошнота или рвота, массивная ПУ, выраженная АГ, головная боль и генерализованные отеки, причем у каждой третьей пациентки указанные признаки появляются впервые после родоразрешения [11,168,298].

Однако столь полная и ясная клиническая картина HELLP-синдрома характерна для данного состояния далеко не всегда. Известно, что степень проявления указанных лабораторных симптомов у разных пациенток варьирует – наблюдается как значительное превышение референсных границ критериальных показателей, так и полное отсутствие отклонений значений некоторых из них.

Например, S. Kumari и соавт. [96] описали результаты наблюдения 133 случаев HELLP-синдрома, из которых большинство были парциальными – 97 случаев (72,9%). В данной работе исследователи обратили внимание, что стоаль, казалось бы, типичные симптомы, как тошнота, рвота и боли в эпигастрии встречались только в 28% случаев развития полного HELLP-синдрома и в 15% парциального. А вот головокружение, головная боль и зрительные нарушения, традиционно рассматриваемые как характерные признаки ПЭ, наблюдались у большинства пациенток как с полной манифестацией клиники HELLP-синдрома, так и с частичной (51% и 65% соответственно). При этом такие редко описываемые проявления, как лихорадка, недомогание, боли в теле и другие симптомы, названные авторами «неспецифическими», имели место практически у трети изучаемых больных – в 28% случаях полного HELLP-синдрома и 40% парциального. Стоаль вариативное течение HELLP-синдрома значительно затрудняет диагностику, особенно раннюю, актуализируя методы своевременного прогнозирования.

Различными могут быть и осложнения/исходы тяжелого течения HELLP-синдрома. В исследовании S. Kumari и соавт. [96] было описано, что из 133 изучаемых случаев HELLP-синдрома в 23 случаях наблюдалась тяжелая анемия (уровень гемоглобина менее 60 г/л), в 11 – развилась ПОП, 16 случаев осложнились послеродовыми кровотечениями, 10 случаев – энцефалопатией, трижды наблюдались кровоизлияние в мозг, а у 9 пациенток имела место острая почечная дисфункция. Общее количество материнских смертей, зарегистрированных в данном исследовании и произошедших на фоне почечной, сердечно-сосудистой, дыхательной и полиорганной недостаточности, было 6 (4,5%). При этом почти треть пациенток (38 человек) были родоразрешены путем кесарева сечения. Безусловно, тяжелыми были и исходы для новорожденных, среди которых лидировали такие осложнения, как дыхательные нарушения, низкая масса при рождении и недоношенность. При этом общая перинатальная смертность составила 35,3%.

С учетом приведенных выше данных о различной выраженности симптомов при манифестации HELLP-синдрома представляется целесообразным проанализировать взаимосвязь отдельных признаков указанного жизнеугрожающего осложнения беременности с исходами для матери и новорожденного.

Очень простыми и удобными для практического применения при прогнозировании осложнений HELLP-синдрома представляются рекомендации E. Gedik и соавт. [171]. Исходя из возможности использования таких показателей, как уровень тромбоцитов, активность аспартаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в качестве критериев HELLP-синдрома, авторы предложили применять для прогнозирования осложнений этого состояния не столько наличие тромбоцитопении и повышенной активности трансаминаз, как при диагностике, сколько степень выраженности данных признаков. В результате проведенного исследования была показана связь между тромбоцитопенией, увеличением активности АЛТ, АСТ, а также лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и уровня билирубина с ростом показателей материнской смертности. А снижение концентрации фибриногена, пролонгированное активированное тромбопластиновое время, повышенный уровень международного нормализованного отношения, а также мочевины и креатинина коррелировал с более высоким риском осложнений. К сожалению, авторы данной работы не привели референсных значений изучаемых показателей для прогнозирования тяжелого течения HELLP-синдрома и его осложнений, однако предложили интересное направление для планирования будущих исследований.

На целесообразность использования показателей ЛДГ и АСТ при HELLP-синдроме обращает внимание еще одно исследование, правда, не столько для прогнозирования его осложнений, сколько для дифференциальной диагностики с первичными ТМА/аГУС и тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП), проведение которой является сложной, но необходимой для определения дальнейшей тактики лечения задачей [198]. Авторы данной работы предложили использовать соотношение ЛДГ/АСТ, которое, согласно их наблюдениям, при

развитии HELLP-синдрома и ТТП не превышает 10, а при аГУС – гораздо выше. Вероятно, указанная закономерность обусловлена превалированием поражения печени над интенсивностью гемолиза при HELLP-синдроме в отличие от более выраженного гемолиза по сравнению с печеночной дисфункцией при аГУС. Данное наблюдение, на наш взгляд, имеет большую практическую значимость, поскольку лабораторный контроль динамики активности ЛДГ и АСТ является рутинным методом лабораторной диагностики, результаты которого могут быть получены через несколько часов, в отличие от уровня специфического показателя ADAMTS-13, возможность исследования которого доступна немногим клиникам и требует гораздо большего времени.

В сообщении Sh.D. Keiser и соавт. [36] можно увидеть использование более высоких показателей порогового значения соотношения ЛДГ/АСТ для дифференциальной диагностики HELLP-синдрома и ТТП – при повышении указанного соотношения более 22,12, по их мнению, диагноз HELLP-синдрома можно исключить. На наш взгляд, пороговое значение показателей соотношения ЛДГ/АСТ, определяющее вероятность развития HELLP-синдрома, требует дальнейших исследований.

Таким образом, обобщая приведенные выше данные, можно сделать вывод о значительном мультидисциплинарном интересе к поиску высокочувствительных и специфичных предикторов ранних проявлений HELLP-синдрома, который на сегодняшний день не является завершенным и требует дальнейших исследований. Наиболее перспективным направлением, на наш взгляд, представляется тщательное обоснование прогностической модели HELLP-синдрома, включающей использование биохимических предикторов с инструментальными и клиническими методами обследования, а также учитывающей индивидуальные особенности пациенток, что, с высокой степенью вероятности, позволит предположить манифестацию HELLP-синдрома, форму и продолжительность его течения для своевременного определения дальнейшей тактики интенсивной терапии пациенток.

1.3. Влияние преэклампсии на возникновение и исходы преждевременной отслойки плаценты

ПОП – редкая акушерская патология, осложняющая примерно 1% родов. Распространенность ПОП варьирует от 0,5% в скандинавских государствах до 5% в развивающихся странах [21]. Данное состояние определяется как полное или частичное отделение плаценты от стенки матки, возникающее до рождения плода [137]. Каждый случай ПОП потенциально опасен для матери и плода из-за высокой вероятности преждевременных родов, риска материнской и перинатальной заболеваемости и смерти. К неблагоприятным исходам ПОП для матери относятся, в первую очередь, последствия массивной кровопотери: геморрагический шок, ДВС-синдром, гистерэктомия. В редких случаях описаны послеродовые цереброваскулярные расстройства, острая дыхательная, сердечная, почечная недостаточность, отек легких, инфаркт миокарда, кардиомиопатия, тромбоэмболические осложнения, сепсис, летальный исход [21,120].

Одним из наиболее значимых факторов риска ПОП являются ГР [248]. Каким же образом связаны механизмы развития ПЭ и ПОП?

При нормальной беременности в процессе гестационного ремоделирования происходит полная трансформация миометральных сегментов 90% спиральных артерий в области плацентарной площадки [323]. Цитотрофобластическая инвазия в эндометриальные и миометральные сегменты спиральных артерий матки имеет волнообразный характер, регулируемый фактором гипоксии, приводя к замещению фибриноидом всех компонентов стенок артерий. Данный процесс обеспечивает полную автономию маточно-плацентарного кровотока от вазопрессорных влияний матери и адекватное кровоснабжение плода. Именно в этот период нарушение указанной последовательности ангиогенеза в области плацентарного локуса и может оказаться причиной ГР во время беременности.

Впервые связь недостаточной гестационной перестройки спиральных артерий матки с развитием ПЭ была описана более 50 лет назад I. Brosens и соавт. [76]. В данном исследовании ключевая роль отводилась нарушению ремоделирования именно миометральных сегментов спиральных артерий. G.

Gerretsen и соавт. еще в 1981 г. отмечали, что их полноценная трансформация при нормальной беременности происходит в 96% случаев, а при ПЭ – только в 3% [153]. Сходные результаты были получены и другими исследователями [39,326,333].

В последние годы недостаточность инвазии цитотрофобласта с последующим нарушением ремоделирования маточно-плацентарных артерий связывают с целым спектром осложнений беременности, включающим ПЭ, СЗРП, преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, поздний самопроизвольный выкидыш и ПОП – так называемые большие акушерские синдромы [77].

Гистологические исследования матки в области плацентарной площадки при ПЭ также свидетельствуют об отсутствии ремоделирования именно миометральных сегментов спиральных артерий и сохранении гипертрофированной мышечной оболочки, несмотря на обнаружение инвазивного интерстициального трофобласта [249].

Изменения в маточно-плацентарной области при ПЭ на фоне СЗРП сходны с описанными выше при изолированной ПЭ: в обоих случаях отмечается большое количество нетрансформированных миометральных сегментов спиральных артерий. Кроме того, часто выявляются характерные для этой патологии обструктивные поражения артерий, такие как острый атероз и тромбоз, которые были описаны I. Brosens и соавт. еще в 1977 г. [75]. При преждевременных родах и СЗРП без АГ отмечается не полное отсутствие, а частичное ремоделирование миометральных сегментов артерий [138].

Таким образом, можно утверждать, что возникновение ПЭ и ПОП обусловлено сходными механизмами патогенеза, связанными с отсутствием гестационной перестройки маточно-плацентарных артерий, недостаточной концентрацией внутрисосудистого цитотрофобласта, дефицитом инвазирующих клеток в стенках артерий и сужением просветов этих сосудов [20,77].

Говоря о взаимосвязи ПЭ и исходов ПОП, важно отметить, что развитие отслойки плаценты на фоне гестационных ГР сопровождается более тяжелыми

последствиями, чем изолированное течение указанных заболеваний. Так, согласно результатам исследований М. Нап и соавт. [59], у пациенток с ПЭ ПОП была диагностирована значительно раньше, чем у пациенток без нее, свидетельствуя о большей вероятности преждевременных родов именно в этой группе. Кроме этого, число пациенток с отслойкой плаценты III степени было значительно выше среди беременных с одновременным течением ПЭ по сравнению с пациентками, у которых ПЭ не было: отношение шансов увеличения частоты отслойки плаценты III степени у пациенток с одновременной ПЭ составило 5,27 (95% ДИ[2,346, 12,41]) по сравнению с пациентками без ПЭ. В этой же работе авторы показали, что число детей, рожденных недоношенными, количество мертворождений, неонатальных смертей, а также частота случаев дистресса плода и низкой массы тела новорожденных были значительно выше у пациенток, у которых ПОП произошла на фоне ПЭ, по сравнению с пациентками, у которых ПЭ не было.

Наряду с негативными исходами для плода и новорожденного осложнение ПЭ отслойкой плаценты опасно для матери жизнеугрожающими осложнениями, связанными с развитием массивной кровопотери и коагулопатии [51,214]. Результаты конфиденциального аудита материнской смертности от ПЭ и эклампсии в России в 2017-2018 гг. показали, что к основным осложнениям, послужившим причиной летального исхода у матерей с ПЭ, наряду с отеком головного мозга и синдромом полиорганной недостаточности, в 72% случаев относятся массивные коагулопатические кровотечения, непосредственной причиной которых в большом числе случаев является именно ПОП [28].

Таким образом, можно сказать, что, по данным литературы, течение ПЭ значительно чаще осложняется развитием ПОП, чем нормально протекающая беременность. В связи с этим, дальнейшее изучение влияния тяжелой ПЭ на возникновение и исходы ПОП позволит реализовать прогностические и терапевтические возможности оказания помощи пациенткам с большими акушерскими синдромами.

1.4. Современные представления о возможностях профилактики послеродовых кровотечений у пациенток с преэклампсией

Акушерские кровотечения являются одной из основных причин материнской смертности во всем мире [135,182]. Для решения этой проблемы постоянно разрабатываются новые хирургические методы гемостаза, позволяющие снизить объём кровопотери. Хотя причин послеродовых кровотечений достаточно много, самой частой остается атония матки. На её долю приходится почти 70% случаев послеродовых кровотечений, в интенсивной терапии которых, несмотря на оптимизацию применения утеротоников и новаторские хирургические и медикаментозные методы профилактики, в течение долгого времени серьезной позитивной динамики не наблюдается [133,261,294]. Определенный прогресс достигнут в понимании негативной роли стандартных доз окситоцина по сравнению с малыми дозами при возникновении гемодинамических нарушений и увеличении объема кровопотери [5,238]. Также подтверждена эффективность применения утеротоника карбетоцина для профилактики послеродовых кровотечений [83,356], хотя исследования его безопасности в отношении центральной и периферической гемодинамики до сих пор продолжаются [327,348].

Тем не менее, несмотря на все достижения и кажущиеся порой обнадеживающими успехи терапии, массивные послеродовые кровотечения продолжают и сегодня оставаться глобальным вызовом современному акушерству, анестезиологии и интенсивной терапии. Одной из причин данной проблемы является наличие серьезных факторов риска развития ранних послеродовых кровотечений, обуславливающих недостаточную эффективность существующих утеротонических средств и актуализирующих поиск новых методов профилактики и лечения атонических кровотечений во время операции кесарева сечения. К таким факторам риска относятся гестационные ГР.

В настоящее время известно, что ПЭ повышает вероятность развития атонии матки как после родов через естественные пути, так и после оперативного родоразрешения [71,294,301]. Более того, использование магнезии, столь

необходимое при проведении интенсивной терапии ПЭ, в дальнейшем требует бóльшей интраоперационной дозы окситоцина для достижения удовлетворительного сокращения матки после родов по сравнению с нормотензивными беременными, что, учитывая негативные эффекты окситоцина, манифестирующие при увеличении его дозировки, является небезопасным [129]. В связи с этим расширение арсенала традиционных средств, используемых для профилактики и терапии ранних послеродовых кровотечений у пациенток с ПЭ, является крайне своевременным. Одним из потенциальных претендентов на роль такого препарата является селективный агонист V1-вазопрессиновых рецепторов – терлипрессин, влияющий преимущественно на тонус сосудов микроциркуляции внутренних органов. В настоящее время опубликованы результаты эффективного использования терлипрессина для профилактики послеродовых кровотечений в группе пациенток высокого риска [35]. Тем не менее, в отношении применения терлипрессина остается много вопросов, особенно касающихся возможности введения препарата при сопутствующих заболеваниях, сопровождающихся гипертензией. Вышедший недавно систематический обзор с мета-анализом, посвященный факторам риска атонических маточных кровотечений, продемонстрировал, что гипертоническая болезнь и сахарный диабет, которые, как известно, ассоциированы с сосудистыми и перфузионными нарушениями, включены в качестве ранее недооцененных факторов риска атонического послеродового кровотечения [302]. Очевидно, что использование терлипрессина для профилактики послеродовых кровотечений при наличии АГ и ПЭ вызывает определенные опасения. Тем не менее, являясь мощным вазоактивным препаратом, в настоящее время терлипрессин уже достаточно широко используется в неакушерской практике – для поддержания гемодинамики во время септического шока, при интенсивной терапии кровотечений в гепатобилиарной и в сердечно-сосудистой хирургии [40,119,130]. Поэтому, учитывая присущую терлипрессину способность влияния как на гладкую мускулатуру сосудов, так и матки, представляется интересным оценить эффективность и безопасность применения данного препарата для профилактики

послеродовых кровотечений после операции кесарева сечения у пациенток с гестационными ГР.

1.5. Заключение

На сегодняшний день своевременное прогнозирование жизнеугрожающих осложнений тяжелых форм ПЭ является важным аспектом повышения безопасности родоразрешения беременных с ГР, оказывающим значительное влияние на качество, результат и экономическую составляющую медицинского обеспечения родов. Большинство лабораторных и клинических тестов направлено на оценку вероятности раннего фенотипа ПЭ. Убедительных доказательств эффективного использования предложенных факторов риска для предикции поздней ПЭ крайне недостаточно, мнения исследователей в отношении потенциальных маркеров противоречивы. Современный взгляд на многофакторный этиопатогенез ГР однозначно отвергает поиск единого и универсального предиктора, что обращает внимание на необходимость исследования отдельных звеньев механизма развития ПЭ, возможно, обладающих собственными биомаркерами ПЭ и ее жизнеугрожающих осложнений. Сообщения о прогнозировании развития, степени тяжести и продолжительности течения такого осложнения ПЭ, как HELLP-синдром, единичны, рекомендации для практического применения не разработаны. Нерешенным вопросом является влияние тяжелой ПЭ на возникновение и исходы такого ее осложнения, как ПОП.

Другое направление, заслуживающее пристального изучения – это исследование новых возможностей профилактики массивной кровопотери у пациенток с ПЭ, в интенсивной терапии которой на протяжении долгого времени серьезных успехов, значимо влияющих на исходы заболевания, не наблюдается. Использование селективных вазопрессоров для профилактики послеродовых кровотечений у пациенток с ГР в настоящее время ограничено вероятностью реализации системного вазопрессорного эффекта и прогрессирования гипертензии. Изучение безопасности и эффективности применения селективных

вазопрессоров у матерей с ПЭ является перспективным направлением предупреждения и терапии жизнеугрожающих осложнений данного заболевания.

Таким образом, одним из наиболее перспективных направлений профилактики и лечения неблагоприятных исходов тяжелых форм ГР является изучение и внедрение в клиническую практику точных моделей ранней диагностики и прогнозирования жизнеугрожающих осложнений ПЭ и HELLP-синдрома.

ГЛАВА 2

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» (структурное подразделение) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ректор – д.м.н., профессор А.П. Фалалеев) на кафедре общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и ДПО (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор М.Ю. Михайличенко). Объектами исследования были как жительницы Республики Крым, так и жительницы городов Российской Федерации, в лечебных учреждениях которых проводился сбор данных для многоцентровых исследований (названия медицинских центров указаны в соответствующих разделах данной главы). Исследование выполнялось в период с 2018 по 2022 гг.

Диссертационная работа была включена в план научно-исследовательской работы ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского» института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» (Протокол ученого совета № 6 от 28.11.2017), выполняемой на кафедре общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи международного факультета (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор М.Ю. Михайличенко).

В работе с беременными пациентками соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, 2013 г., все исследования пациенток проводились после информированного согласия самой пациентки. Работа одобрена локальным Этическим комитетом ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, протокол № 25 от 5 мая 2023 г. Конфликт интересов отсутствует.

2.1. Дизайн исследования

Для решения поставленных задач в период с июля 2018 года по сентябрь 2022 года было проведено 7 клинических исследований (рисунок 2.1):

- клинические исследования 1-4 – для изучения прогностического потенциала изучаемых биохимических маркеров и предикторов ПЭ и ее осложнений;
- клиническое исследование 5 – для оценки возможностей прогнозирования развития HELLP-синдрома и продолжительности его течения у пациенток с тяжелой ПЭ;
- клиническое исследование 6 – для оценки эффективности и безопасности применения терлипрессина с целью профилактики послеродового кровотечения у родильниц с ГР;
- клиническое исследование 7 – для оценки вероятных исходов беременности у пациенток с тяжелой ПЭ, на фоне которой происходит ПОП.

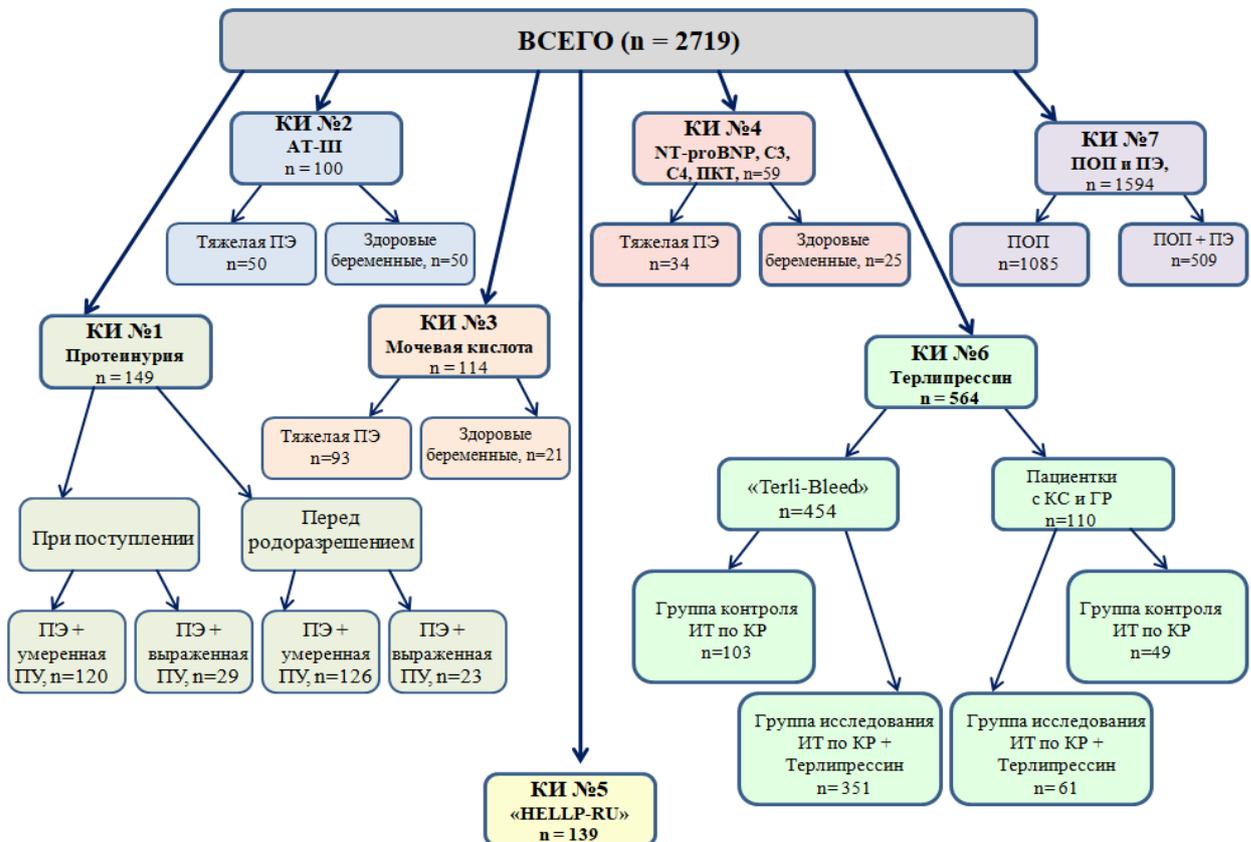


Рисунок 2.1 – Диаграмма потока участников исследования

Примечание: КИ – клиническое исследование; ПОП – преждевременная отслойка плаценты; АТ-III – антитромбин III; ПЭ – преэклампсия; ИТ – интенсивная терапия; КР – клинические рекомендации; ПКТ – прокальцитонин

2.2. Протоколы исследования

2.2.1. Клиническое исследование 1. Оценка влияния протеинурии на исход беременности и родов у пациенток с преэклампсией

Проведено ретроспективное изучение 149 историй родов пациенток с ПЭ, поступивших с 10.01.2014 по 29.12.2018 гг. в отделение анестезиологии и реанимации для женщин структурного подразделения «Перинатальный центр» ГБУЗ РК «РКБ имени Н.А. Семашко» г. Симферополя.

Критерии включения пациенток в исследование:

- наличие письменного информированного согласия пациентки на участие в исследовании;
- возраст беременных – от 18 до 49 лет;
- срок гестации – более 20 недель;
- установленный диагноз умеренной и тяжелой формы ПЭ с регистрацией ПУ при поступлении и перед родоразрешением.

Диагноз устанавливали в соответствии с критериями умеренной и тяжелой ПЭ [12].

Критерии исключения пациенток из исследования:

- многоплодная беременность;
- наличие соматической патологии – онкологических заболеваний, туберкулеза, тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации, ментальных и психических расстройств, затрудняющих продуктивный контакт, хронического алкоголизма и наркомании.

Полученную выборку стратифицировали на две группы по признаку выраженности ПУ. В первую группу включали беременных пациенток с умеренной ПУ (0,3 и более г/сутки, но менее 5,0 г/сутки), объем группы при поступлении в стационар составил 120 пациенток, перед родоразрешением – 126 пациенток (рисунок 2.2).

Во вторую группу включали беременных пациенток с выраженной ПУ (5,0 и более г/сутки), объем данной группы при поступлении в стационар составил 29 участниц, перед родоразрешением – 23 пациентки (рисунок 2.3).

Указанное разделение интервала значений белка в порции мочи и наименование степени тяжести ПУ проводили согласно клиническим рекомендациями (протоколам лечения) «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» Минздрава РФ от 7 июня 2016 г. [12].

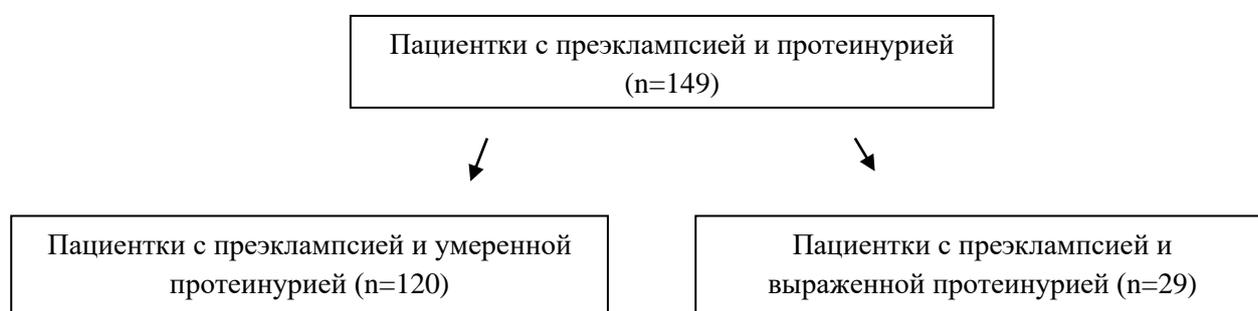


Рисунок 2.2 – Схема клинического исследования 1 при поступлении пациенток в стационар

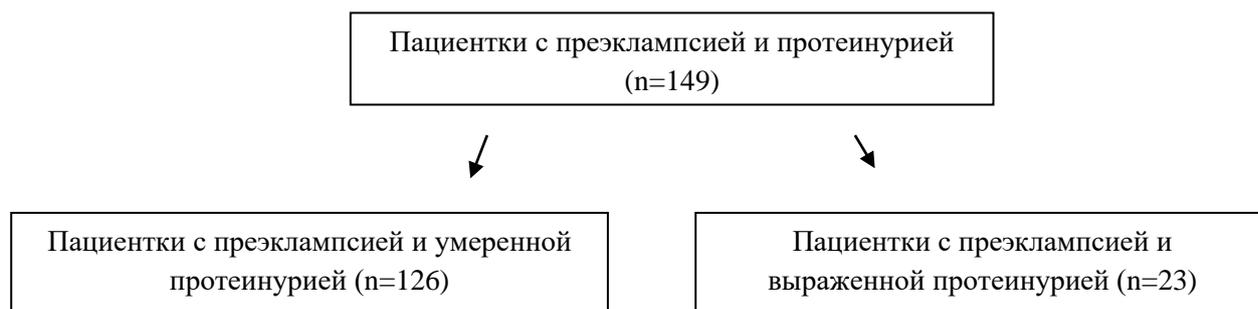


Рисунок 2.3 – Схема клинического исследования 1 перед родоразрешением пациенток

Конечными точками исследования являлись частоты встречаемости исходов беременности/родов для матери, плода и новорожденного, зарегистрированные дважды – при поступлении в стационар и перед родоразрешением.

Среди исходов беременности/родов для матери определяли такие состояния, как HELLP-синдром, отек зрительного нерва, головная боль, боль в эпигастральной области, генерализованные отеки, тромбоцитопения, повышение активности АСТ, повышение активности АЛТ, повышение систАД ≥ 160 мм рт.ст. и повышение диастАД ≥ 110 мм рт.ст.

Среди исходов беременности/родов для плода отмечали наличие/отсутствие подтвержденного страдания плода.

Среди исходов беременности/родов для новорожденного исследовали частоту благоприятных исходов, а также недоношенности, дистресса плода, дыхательных расстройств, преходящих нарушений углеводного обмена, специфичных для плода и новорожденного, антенатальной гибели плода и смерти после рождения.

2.2.2. Клиническое исследование 2. Изучение показателей антитромбина III у здоровых беременных и пациенток с тяжелой преэклампсией

Проведено проспективное клиническое контролируемое обсервационное исследование 100 пациенток, поступивших в структурное подразделение «Перинатальный центр» ГБУЗ РК «РКБ имени Н.А. Семашко» г. Симферополя.

Для достижения целей исследования было сформировано две группы по 50 беременных женщин: группа исследования и группа контроля.

Группу исследования формировали в порядке естественного поступления беременных женщин с тяжелой ПЭ в отделение анестезиологии и реанимации для женщин структурного подразделения «Перинатальный центр» ГБУЗ РК «РКБ имени Н.А. Семашко» г. Симферополя.

Критерии включения пациенток в группу исследования:

- наличие письменного информированного согласия пациентки на участие в исследовании;
- возраст беременных – от 18 до 49 лет;
- срок гестации – более 20 недель;
- установленный диагноз тяжелой формы ПЭ.

Критерии исключения пациенток из группы исследования:

- многоплодная беременность;
- хронические заболевания почек, сердечно-сосудистой системы, печени и системы свертывания крови;
- онкологические заболевания, туберкулез, тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации, ментальные и психические расстройства, затрудняющие продуктивный контакт, хронический алкоголизм и наркомания.

Контрольная группа включала здоровых беременных женщин, наблюдавшихся в консультативно-диагностической поликлинике структурного подразделения «Перинатальный центр» ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко» г. Симферополя, и формировалась методом подбора пар, принимая во внимание тот факт, что вариабельность концентрации АТ-III зависит от многих факторов, а именно: пола, возраста, наличия/отсутствия ожирения, национальности, а у беременных – и от срока гестации [46,87,131,144,234,292]. Указанная многофакторная зависимость затрудняет выявление и оценку изменения концентрации АТ-III собственно под воздействием изучаемой патологии, так как в смешанной выборке национальность, возраст, срок гестации и наличие/отсутствие ожирения оказывают совместное влияние, которое невозможно разделить.

Метод подбора пар, использованный нами для анализа результатов в этой части исследования, позволил каждой пациентке в группе исследования поставить в соответствие здоровую пациентку из контрольной группы со сходными значениями показателей, влияющих на уровень АТ-III и, тем самым, уменьшить их вклад при последующем сравнении. К указанным показателям относили национальность, возраст, массу тела и срок гестации.

Благодаря точному следованию указанной методике были сформированы 2 группы – с ПЭ и без ПЭ, статистически сопоставимые по таким параметрам, как национальность (крымские татарки/славянки), возраст, наличие/отсутствие ожирения и срок гестации, влияющих на концентрацию АТ-III, что, в

дальнейшем, при анализе результатов исследования, позволило минимизировать влияние данных факторов на индивидуальный уровень АТ-III (рисунок 2.4).

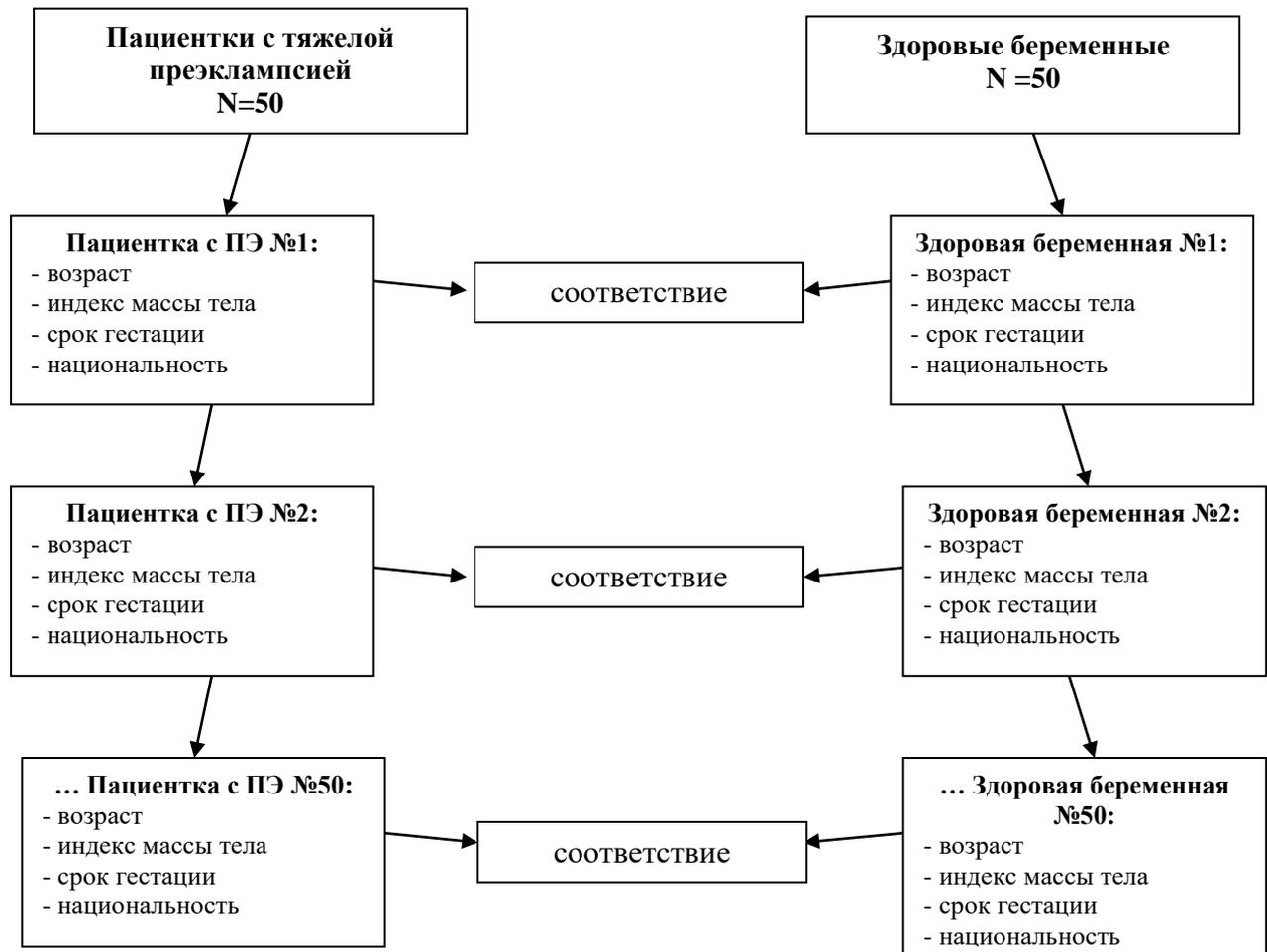


Рисунок 2.4 – Схема клинического исследования – метод подбора пар

Конечной точкой исследования являлся уровень АТ-III у пациенток с тяжелой ПЭ и здоровых беременных.

Среднее значение возраста беременных, включенных в исследование, составило $26,2 \pm 5,1$ лет, срока гестации – $33,2 \pm 1,7$ недель, ИМТ – $26,6 \pm 4,5$ кг/м² (таблица 2.1).

Таблица 2.1 Характеристика пациенток, включенных в клиническое исследование 2

Показатели	Количество пациенток, n	Mean (StD)	Min-Max
Срок гестации, недели	100	33,2 (1,7)	30-37
Возраст, годы	100	26,2 (5,1)	19-36
Рост, см	100	163,7 (3,8)	157-172
Масса тела, кг	100	71,3 (12,4)	55-97
Индекс массы тела, кг/м ²	100	26,6 (4,5)	20,2-35,8

Результаты сравнения двух групп пациенток, сформированных методом подбора пар, по частотам и средним значениям основных факторов, потенциально влияющих на уровень АТ-III, свидетельствовали об их статистической сопоставимости (таблицы 2.2, 2.3).

Таблица 2.2 Сравнение исследуемых групп пациенток, включенных в клиническое исследование 2, на сопоставимость по национальной принадлежности и наличию/отсутствию ожирения

	Тяжелая преэклампсия, n	Группа контроля, n
Вся выборка	50	50
Ожирение (есть/нет)	18/32	18/32
Национальность: славянка/крымская татарка	27/23	27/23

Таблица 2.3 Сравнение исследуемых групп, включенных в исследование №2, на сопоставимость по сроку гестации, возрасту и антропометрическим показателям

	Тяжелая преэклампсия			Здоровые беременные			<i>p</i>
	n	Mean (StD)	Min-Max	n	Mean (StD)	Min-Max	
Срок гестации, нед.	50	33,2 (1,7)	30-37	50	33,2 (1,7)	30-37	0,999
Возраст, годы	50	26,4 (5,3)	19-36	50	26,0 (5,0)	19-36	0,713
Рост, см	50	163,5 (3,7)	157-172	50	164,0 (3,9)	157-172	0,493
Масса тела, кг	50	70,9 (11,2)	57-96	50	71,6 (13,5)	55-97	0,760
Индекс массы тела, кг/м ²	50	26,5 (4,3)	20,2-35,3	50	26,6 (4,8)	20,9-35,8	0,944

Таким образом, подход к планированию дизайна исследования с использованием метода пар позволил минимизировать воздействие известных факторов, которые могут влиять на индивидуальный уровень АТ-III.

2.2.3. Клиническое исследование 3. Изучение уровня мочевой кислоты у здоровых беременных и пациенток с тяжелой преэклампсией

Проведено проспективное клиническое контролируемое наблюдательное исследование 93 пациенток с тяжелой ПЭ, включенных в группу исследования, и 21 здоровой беременной, включенной в группу контроля, поступивших в структурное подразделение «Перинатальный центр» ГБУЗ РК «РКБ имени Н.А. Семашко» г. Симферополя.

Критерии включения пациенток в группу исследования:

- наличие письменного информированного согласия пациентки на участие в исследовании;
- возраст беременных – от 18 до 49 лет;
- срок гестации – более 20 недель;
- установленный диагноз тяжелой формы ПЭ.

Критерии исключения пациенток из группы исследования:

- многоплодная беременность;
- наличие соматической патологии – онкологических заболеваний, туберкулеза, тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации, ментальных и психических расстройств, затрудняющих продуктивный контакт, хронического алкоголизма и наркомании.

Конечными точками исследования являлись частоты встречаемости исходов беременности/родов для матери, плода и новорожденного, зарегистрированные трижды – при поступлении в стационар, перед родоразрешением и после родоразрешения.

Среди исходов беременности/родов для матери определяли такие состояния, как зрительные нарушения, головная боль, отек зрительного нерва, боль в эпигастральной области, генерализованные отеки, протеинурия, лейкоцитоз, повышение активности креатинина, повышение активности АСТ и АЛТ, повышение уровня билирубина, повышение систАД ≥ 140 мм рт.ст. и повышение диастАД ≥ 90 мм рт.ст.

Среди исходов беременности/родов для плода определяли наличие/отсутствие подтвержденного страдания плода.

Среди исходов беременности/родов для новорожденного исследовали частоту благоприятных исходов, а также крайне малой массы тела при рождении и дыхательных расстройств.

2.2.4. Клиническое исследование 4 . Определение уровня N-терминального отрезка неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа, прокальцитонина, С3- и С4-компонентов системы комплемента у здоровых беременных и пациенток с тяжелой преэклампсией

Проведено проспективное клиническое контролируемое обсервационное исследование 59 беременных женщин, поступивших в структурное подразделение «Перинатальный центр» ГБУЗ РК «РКБ имени Н.А. Семашко» г. Симферополя.

Для достижения целей исследования было сформировано 2 группы: группа исследования – 35 беременных с тяжелой ПЭ и группа контроля – 25 здоровых беременных.

Группу исследования формировали в порядке естественного поступления беременных женщин с тяжелой ПЭ в отделение анестезиологии и реанимации для женщин структурного подразделения «Перинатальный центр» ГБУЗ РК «РКБ имени Н.А. Семашко» г. Симферополя.

Критерии включения пациенток в исследование:

- наличие письменного информированного согласия пациентки на участие в исследовании;
- возраст беременных – от 18 до 49 лет;
- срок гестации – более 20 недель;
- установленный диагноз тяжелой формы ПЭ.

Критерии исключения пациенток из исследования:

- многоплодная беременность;
- наличие соматической патологии – онкологических заболеваний, туберкулеза, тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации, ментальных и

психических расстройств, затрудняющих продуктивный контакт, хронического алкоголизма и наркомании.

Контрольная группа включала здоровых беременных женщин, наблюдавшихся в консультативно-диагностической поликлинике структурного подразделения «Перинатальный центр» ГБУЗ РК «РКБ имени Н.А. Семашко» г. Симферополя.

Конечной точкой исследования являлся уровень NT-proBNP, С3- и С4-компонентов системы комплемента, а также прокальцитонина в плазме крови у пациенток с тяжелой ПЭ при поступлении в отделение анестезиологии и интенсивной терапии и здоровых беременных.

2.2.5. Клиническое исследование 5. Оценка влияния критериальных клинико-лабораторных признаков HELLP-синдрома и анамнестических факторов на продолжительность его течения

Проведено ретроспективное продольное аналитическое клиническое исследование 139 женщин с HELLP-синдромом без группы контроля с групповым анализом под названием «HELLP-RU». Разработка и утверждение дизайна исследования происходили под непосредственным руководством научного комитета Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов.

Исследование проведено на базе 16 медицинских центров: Республиканской клинической больницы имени Н.А. Семашко» г. Симферополя, Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта (Санкт-Петербург), Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства, Кировского областного клинического перинатального центра, Областного клинического перинатального центра Тверской области имени Е.М. Бакуниной, Городской клинической больницы № 15 имени О.М. Филатова Департамента Здравоохранения Москвы (ДЗМ), Городской клинической больницы № 24 ДЗМ, Городской клинической больницы № 29 имени Н.Э. Баумана ДЗМ, Городской клинической больницы № 40 ДЗМ, Городской клинической больницы № 67 имени Л.А. Ворохобова ДЗМ, Городской

клинической больницы имени В.В. Виноградова ДЗМ, Городской клинической больницы имени В.П. Демихова ДЗМ, Городской клинической больницы имени А.К. Ерамишанцева ДЗМ, Городской клинической больницы имени Е.О. Мухина ДЗМ, Городской клинической больницы № 50 имени С.И. Спасокукоцкого ДЗМ, Городской клинической больницы имени С.С. Юдина ДЗМ.

Критерии включения пациенток в исследование:

- наличие письменного информированного согласия пациентки на участие в исследовании;
- возраст беременных – от 18 до 49 лет;
- срок гестации – более 20 недель;
- установленный диагноз ПЭ, эклампсии и HELLP-синдрома.

Критерии исключения пациенток из исследования:

- многоплодная беременность;
- наличие соматической патологии – онкологических заболеваний, туберкулеза, тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации, ментальных и психических расстройств, затрудняющих продуктивный контакт, хронического алкоголизма и наркомании.

Конечной точкой являлась оценка влияния компонентов критериальных клинико-лабораторных признаков HELLP-синдрома и анамнестических факторов на вероятность его развития и продолжительность течения.

Для регистрации изучаемых данных были выбраны три *контрольные точки*: при поступлении, до родоразрешения, после операции/родоразрешения.

В исследование включали пациенток как с полной формой HELLP-синдрома, так и с парциальными: ELLP-синдром и HEL-синдром.

Для прогнозирования риска развития тяжелой ПЭ и формы HELLP-синдрома были разработаны модели прогнозирования.

С этой целью определяли степень связи изучаемых в данном исследовании маркеров и предикторов ПЭ и HELLP-синдрома с вероятностью ее манифестации. Для этого сначала проводили однофакторный дисперсионный анализ, а затем, после выявления показателей, которые, по данным однофакторного анализа, были

статистически значимо ассоциированы с преэклампсией, выполняли многофакторный анализ.

2.2.6. Клиническое исследование 6. Исследование оценки эффективности терлипрессина для профилактики послеродового кровотечения у рожениц без гестационных гипертензивных нарушений и пациенток с преэклампсией

Проведено многоцентровое всенаправленное когортное исследование «Terli-Bleed», целью которого являлась оценка эффективности терлипрессина для профилактики послеродового кровотечения.

Препарат терлипрессин (Реместип®, «Ferring Company», Берлин, Германия; (Реместип®, «Ferring-Leciva, a.s.», Чешская Республика) является селективным вазопрессором, действующим преимущественно на V1-вазопрессиновые рецепторы внутренних органов, в том числе и матки. При этом происходит локальная вазоконстрикция артериол, венул и вен матки и уменьшение маточного кровотока, что снижает кровопотерю в области операционного разреза матки и плацентарной площадки. Кроме этого, терлипрессин влияет на гладкую мускулатуру матки, усиливает сократительную активность миометрия, вызывая спазм артериол и уменьшение кровотечения [9].

Использование терлипрессина не противоречило его инструкции по медицинскому применению, согласно которой показаниями к применению препарата являются: кровотечения во время хирургических вмешательств на органах брюшной полости и малого таза, маточных кровотечениях, в том числе в родах и при прерывании беременности [9].

Обязательным условием было наличие информированного добровольного согласия пациентки на применение препарата во время операции кесарева сечения.

Первый этап исследования проведен у рожениц без ГР с февраля по декабрь 2020 г. на базе 5 медицинских центров: Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства; Алтайского краевого клинического перинатального центра «Дар»; Кузбасской областной детской

клинической больницы; Воронежской городской клинической больницы скорой медицинской помощи №8; Перинатального центра при городской клинической больнице №24 ДЗМ.

Разработка и утверждение дизайна исследования происходили под непосредственным руководством научного комитета Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов Российской Федерации.

Сбор и регистрация клинических данных проводились проспективно (группа контроля) и ретроспективно (группа исследования). Ретроспективная часть когорты исследуемых пациенток набиралась путем экстракции историй родов, соответствующих критериям включения/исключения, за указанный период из архивов лечебных учреждений, участвующих в исследовании. Проспективная часть выборки формировалась путем естественного поступления пациенток в стационары, участвующих в исследовании, и соответствующих критериям включения/исключения. Рандомизация в данном исследовании не предполагалась. Согласия этических комитетов были получены непосредственно в каждой клинике, где проводилось исследование.

В исследовании приняли участие 454 пациентки с факторами высокого риска по развитию послеродовых кровотечений [12], такими как:

- нарушение сократительной способности матки (атония, паритет родов более четырех);
- многоплодная беременность, многоводие, крупный плод;
- миома матки с узлом/узлами больших размеров (более 5 см);
- аномальная плацентация – предлежание, вращение, плотное прикрепление плаценты.

Критерии включения пациенток в исследование:

- наличие письменного информированного согласия пациентки на участие в исследовании;
- беременные женщины с факторами высокого риска по развитию массивных и тяжелых послеродовых кровотечений, которым будет выполнена операция кесарево сечение в плановом или в экстренном порядке;

- возраст от 18 до 49 лет;
- отсутствие непереносимости терлипрессина.

Критерии исключения пациенток из исследования:

- наличие онкологических заболеваний, туберкулеза, тяжелой соматической патологии в стадии декомпенсации, ментальных и психических расстройств, затрудняющих продуктивный контакт, хронического алкоголизма и наркомании, физикальный статус по шкале ASA – 4,5,6 степени;
- наличие противопоказаний к применению препарата терлипрессина – Реместипа®.

Все пациентки были разделены на две группы: контрольную группу, включившую 351 пациентку, получивших стандартную профилактику послеродовых кровотечений в соответствии клиническим рекомендациям [12], и группу исследования, состоявшую из 103 пациенток, получивших кроме стандартной профилактики дополнительно препарат терлипрессина Реместип®.

Все включенные в исследование женщины были родоразрешены путем операции кесарева сечения. Оперативное родоразрешение выполнялось как в условиях регионарной, так и общей анестезии. Оценка объёма кровопотери проводилась гравиметрическим методом путем прямого сбора крови в градуированные ёмкости совместно со взвешиванием пропитанных кровью салфеток и операционного белья.

Первичными конечными точками исследования для оценки профилактического эффекта препарата являлись:

- тяжесть массивной послеродовой кровопотери;
- необходимость проведения дополнительных методов хирургического гемостаза;
- необходимость проведения гистерэктомии;
- необходимость проведения релапаротомии;
- оценка показателей центральной гемодинамики и шокового индекса;
- оценка развернутого анализа крови.

Вторичными конечными точками исследования для всесторонней оценки безопасности применения терлипрессина в указанной популяции родильниц являлись:

- острая дыхательная недостаточность (в том числе показания к протезированию дыхательной функции);
- ОПП;
- неврологические осложнения;
- осложнения со стороны печени;
- полиорганная недостаточность;
- исход для матери;
- исход для плода;
- побочные эффекты препарата терлипрессина Реместипа®.

Для регистрации изучаемых данных были выбраны следующие *контрольные точки*:

T0 – за 24 часа до операции кесарева сечения;

T1 – сразу после операции кесарева сечения;

S1 – на следующий день, через 24 часа после операции кесарева сечения.

Терлипрессин вводили в место разреза на матке – в толщу миометрия после извлечения плода и пересечения пуповины в дозе до 0,4 мг, разведенных до 10 мл раствором 0,9%-го натрия хлорида [9].

Вторым этапом данного исследования являлось продолжение многоцентрового всенаправленного когортного исследования безопасности применения терлипрессина, однако теперь – у пациенток с ГР во время беременности. Целью исследования являлась оценка безопасности местного применения терлипрессина у пациенток с ГР с целью профилактики послеродовой кровопотери при операции кесарева сечения.

Разработка и утверждение дизайна исследования происходили под непосредственным руководством научного комитета Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов РФ. В исследовании приняли участие два медицинских центра: Красноярский краевой клинический центр охраны

материнства и детства и Алтайский краевой клинический перинатальный центр. Согласие этических комитетов на исследование было получено в каждой клинике. Использование терлипессина не противоречило инструкции по его медицинскому применению [9]. Кроме этого, нами получен патент на изобретение [29] с обоснованием возможности введения терлипессина в мышечную ткань матки. Обязательным условием было наличие информированного добровольного согласия пациентки на применение препарата во время операции кесарева сечения. Набор пациенток был проведен с декабря 2020 г. по декабрь 2021 г.

Первоначально в исследование были отобраны 124 пациентки с ГР и высокими факторами риска развития послеродовых кровотечений. Впоследствии 14 пациенток были исключены, так как соответствовали критериям исключения. Диагноз ГР устанавливали в соответствии с критериями согласно клиническим рекомендациям [12].

Пациенток разделили на две группы: группу контроля из 49 женщин, получавших стандартную терапию согласно клиническим рекомендациям [12], и группу исследования из 61 женщины, которым кроме стандартной профилактики был дополнительно введен терлипессин.

Препарат вводили в толщу миометрия в края раны матки после пересечения пуповины плода до отделения плаценты от плацентарной площадки в дозе 0,4 мг (4 мл), которую разводили 0,9% раствором натрия хлорида до 10 мл.

Дополнительно для более детального анализа группы были стратифицированы по объему кровопотери на две подгруппы с порогом отсечения, равным 1000 мл (≤ 1000 мл и > 1000 мл).

Критерии включения в группу исследования: наличие у пациенток ГР, а также акушерских факторов риска развития тяжелых и массивных послеродовых кровотечений, описанных выше.

Критерии исключения для обеих групп: несоответствие критериям включения, тяжелая соматическая патология в стадии декомпенсации, наличие ментальных и психических расстройств, затрудняющих продуктивный контакт.

Родоразрешение происходило путем операции кесарева сечения. Операции выполняли в условиях регионарной и общей анестезии. Контроль измеряемых параметров проводили трижды: за 24 ч до операции (T0), сразу после операции (T1) и на следующий день, через 24 ч после операции кесарева сечения (C1).

Конечная точка исследования – влияние местного введения терлипрессина на системную гемодинамику в указанной популяции пациенток при операции кесарева сечения. Для этого оценивали параметры неинвазивного АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и шокового индекса (ШИ). Дополнительно гравиметрическим методом оценивали объем послеродовой кровопотери. Кроме этого, мы рассматривали частоту использования методов терапии патологической кровопотери: необходимость введения утеротоников второй линии, проведение дополнительных методов хирургического гемостаза, особенно таких, как релапаротомия и гистерэктомия. Также была проведена оценка клинико-лабораторных данных, регистрация осложнений, аллергических и побочных эффектов, связанных с применением терлипрессина.

2.2 7. Клиническое исследование 7. Исследование влияния преэклампсии на возникновение и исходы преждевременной отслойки плаценты

Проведено национальное многоцентровое когортное обсервационное ретроспективное исследование влияния ПЭ и многоплодия на вероятные различия исходов беременности/родов для матери у пациенток с ПОП на фоне ПЭ и без ПЭ. Данные для исследования были собраны в перинатальных центрах и родильных домах 16 городов Российской Федерации. Объем общей выборки составил 1594 пациентки с подтвержденным диагнозом ПОП. Объемы региональных выборок варьировали от 19 до 291 пациентки, в среднем составляя чуть менее 100 женщин (таблица 2.4).

В нашей работе были использованы данные о 509 беременных женщинах с тяжелой ПЭ, на фоне которой произошла ПОП, включенных в группу исследования и составивших 31,9% общей выборки. В группу контроля были включены 1085 беременных с ПОП без ПЭ.

Доля пациенток с ПЭ в выборках каждого региона существенно варьировала – от 10,2% (Санкт-Петербург) до 57,9% (Кемерово).

Таблица 2.4 Вклад каждого региона в общую выборку пациенток с преждевременной отслойкой плаценты и в выборку пациенток с преждевременной отслойкой плаценты и преэклампсией

Город/регион	Всего, n (%)	Преэклампсия, n (%)
Адыгея	100 (6,3)	20(3,9)
Барнаул	89 (5,6)	13 (2,6)
Волгоград	61 (3,8)	12(2,4)
Екатеринбург	62 (3,9)	31(6,1)
Забайкальский край	64 (4,0)	10(2,0)
Кемерово	19 (1,2)	11(2,2)
Красноярск	89 (5,6)	28(5,5)
Москва	86 (5,4)	39(7,7)
Нижний Новгород	155 (9,7)	69(13,6)
Новосибирск	34 (2,1)	12(2,4)
Омск	291 (18,3)	109(21,4)
Санкт-Петербург	86 (5,4)	9(1,8)
Петрозаводск	71 (4,5)	28(5,5)
Саратов	238 (14,9)	77(15,1)
Симферополь	51 (3,2)	18(3,5)
Хабаровск	98 (6,1)	23(4,5)
ВСЕГО	1594(100,0)	509(100,0)

В большинстве региональных выборок доля пациенток с тяжелой формой ПЭ превалировала над их долей с умеренной формой ПЭ в приблизительном соотношении 70-80%/20-30% соответственно, за исключением Барнаула и Волгограда, где это соотношение было обратным (рисунок 2.5).

Критерии включения пациенток в исследование:

- наличие письменного информированного согласия пациентки на участие в исследовании;
- срок гестации – более 22 недель;
- установленный диагноз ПОП.

Критерии исключения:

- родовая деятельность и преждевременное излитие околоплодных вод;
- аномальная плацентация;

- установленный диагноз новой коронавирусной инфекции, непосредственно перед возникновением ПОП.

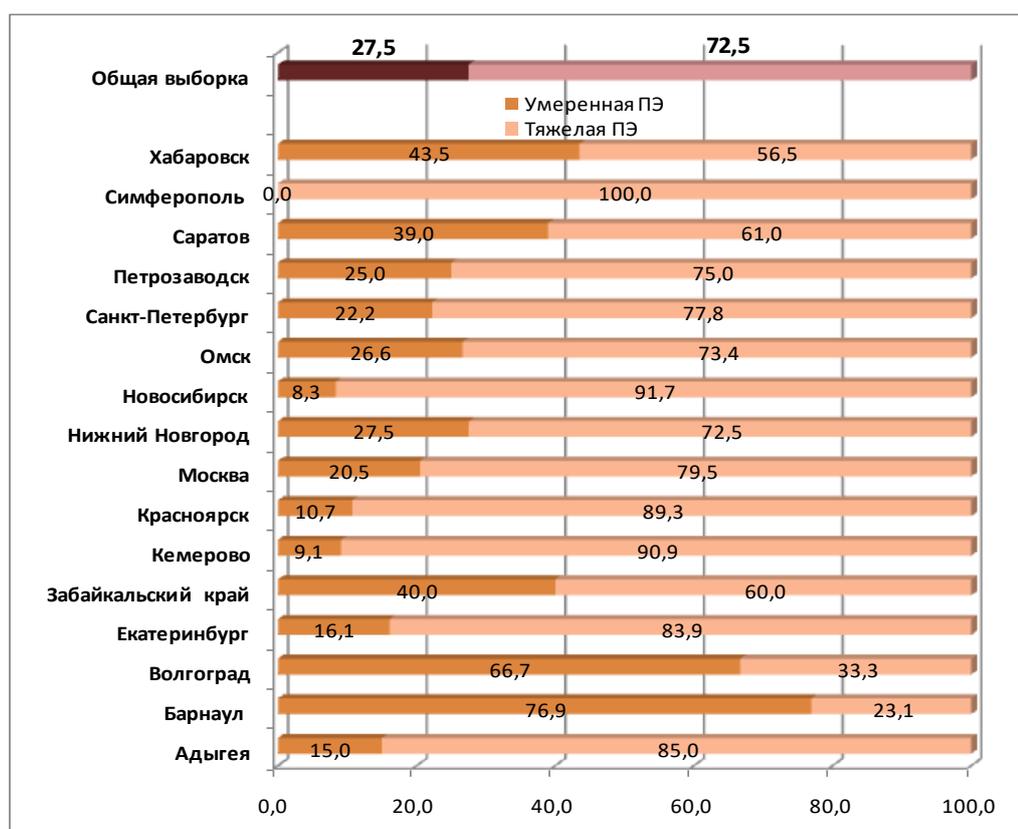


Рисунок 2.5 – Региональное распределение частот умеренной и тяжелой преэклампсии в выборке пациенток с преждевременной отслойкой плаценты, %

Конечными точками исследования являлись частоты встречаемости исходов беременности/родов для матери: патологическая и массивная кровопотеря, необходимость релапаротомии, гистерэктомию, гемотрансфузии тяжелая материнская заболеваемость: дисфункция сердечно-сосудистой системы, печени, почек, нервной системы (в т.ч. эклампсия), тромбоемболические осложнения, респираторные и гематологические нарушения.

2.3. Методы исследования

Для решения поставленных задач использованы клинические, лабораторные и статистические методы исследования.

2.3.1 Клинические методы исследований

Всем пациенткам проводили общеклиническое обследование, соответствующее стандартам обследования беременных, поступающих в стационар согласно диагностическим мероприятиям в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. N 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», с изменениями и дополнениями от 17 января 2014 г., 11 июня 2015 г., 12 января 2016 г.

Данные, полученные при объективном осмотре, специальном гинекологическом и клинико-лабораторном исследовании, а также при копировании из первичной медицинской документации, заносили в унифицированные таблицы, в которых также регистрировали сведения о перенесенных ранее заболеваниях, особенностях акушерско-гинекологического анамнеза и течения данной беременности/родов.

ИМТ определяли по формуле Кетле: $ИМТ = m/h^2$, где m – масса тела (кг), h – рост (м) [354]. Исходный ИМТ регистрировали до беременности.

2.3.2. Лабораторные методы исследования

При проведении исследования использовали следующие лабораторные методы:

- концентрацию общего белка определяли биуретовым методом на автоматическом биохимическом анализаторе ВА 400 (BIOSYSTEMS, Испания);
- концентрацию креатинина определяли методом Яффе (компенсированным) на автоматическом биохимическом анализаторе ВА 400 (BIOSYSTEMS, Испания);
- уровень мочевины определяли ультрафиолетовым методом на автоматическом биохимическом анализаторе ВА 400 (BIOSYSTEMS, Испания);
- уровень мочевой кислоты определяли ферментативным методом на автоматическом биохимическом анализаторе ВА 400 (BIOSYSTEMS, Испания);

- активность АЛТ и АСТ определяли ферментативными методами IFCC (Международная федерация клинической химии) с катализом пирувата и глутамата (для АЛТ), а также оксалацетата и глутамата (для АСТ) на автоматическом биохимическом анализаторе ВА 400 (BIOSYSTEMS, Испания);
- уровень билирубина определяли в реакции с диазосульфаниловой кислотой на автоматическом биохимическом анализаторе ВА 400 (BIOSYSTEMS, Испания);
- концентрацию альбумина определяли бромкрезоловым методом на автоматическом биохимическом анализаторе ВА 400 (BIOSYSTEMS, Испания);
- уровень гаптоглобина определяли турбидиметрическим (иммунологическим) методом на автоматическом биохимическом анализаторе ВА 400 (BIOSYSTEMS, Испания);
- активность ЛДГ определяли ферментативным оптимизированным методом, разработанным с учетом рекомендаций Немецкой ассоциации клинической химии (DGKC) на автоматическом биохимическом анализаторе ВА 400 (BIOSYSTEMS, Испания);
- уровень АТ-III определяли клоттинговым методом («Реаклот-АТIII тест», МБООИ «Общество больных гемофилией», Россия) на автоматическом анализаторе;
- уровень NT-proBNP определяли с помощью электрохемилюминесцентного иммунотеста "ECLIA" на иммунохимической модульной платформе Cobas 8000-e602(Roche);
- значения С3- и С4-компонентов системы комплемента определяли с помощью иммунотурбидиметрического анализа на биохимической платформе Cobas 8000-c702 (Roche);
- показатели прокальцитонина определяли с помощью электрохемилюминесцентного иммунотеста "ECLIA" на иммунохимической модульной платформе Cobas 8000-e602(Roche);
- активированное парциальное (частичное) тромбластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время и фибриноген определяли на автоматическом анализаторе гемостаза АК37 (Россия);

– показатели гемоглобина, количество эритроцитов, лейкоцитов и их фракций, а также тромбоцитов определяли на гематологическом анализаторе SWELABALFA производства BOULE, Швеция.

2.3.3. Методы статистического анализа

Статистическая обработка данных на первом этапе каждого исследования начиналась с общей характеристики выборки и групп сравнения методами описательной статистики, которые включали:

- проверку выборочных распределений каждого числового показателя на статистическую значимость соответствия нормальному закону по критерию Шапиро-Уилка;
- расчет средних значений, стандартных отклонений и стандартных ошибок среднего, медиан, интерквартильных размахов для всех числовых показателей;
- расчет абсолютных и относительных частот всех показателей бинарного и категориального типов.

Для сравнения средних значений между двумя группами и проверки их различия на статистическую значимость применялся критерий Стьюдента либо критерий Манна-Уитни, в зависимости от наличия статистической значимости отклонения выборочных распределений от нормального закона. В случае использования критерия Манна-Уитни сравнивались распределения в целом. Для сравнения средних значений более двух групп использовался аппарат дисперсионного анализа. В случае существенного отклонения выборочного распределения от нормального закона применялся критерий Крускала-Уоллиса для оценки статистической значимости различия распределений в целом.

Сравнение абсолютных и относительных частот между двумя и более группами проводилось с помощью критерия χ^2 , если все сравниваемые частоты имели значения не менее 5. Если хотя бы одна их сравниваемых частот была ниже 5, использовался точный критерий Фишера.

Для последующих этапов статистического анализа данных применялись методы обработки данных, выбор которых был обусловлен целями каждого исследования и типами изучаемых показателей.

Для исследования структуры связей между числовыми показателями применялся параметрический корреляционный анализ с расчетом парных коэффициентов корреляций по Пирсону и построением кросскорреляционных матриц. Оценка значимости каждого коэффициента корреляции проводилась по стандартной процедуре.

Для исследования парных связей между бинарными показателями, а также между бинарным откликом и показателями категориального типа использовался метод кросстабуляции с построением соответствующих таблиц и оценкой статистической значимости различия между полученными рядами частот.

Для оценки влияния бинарного признака на бинарный отклик рассчитывалась четырехпольная таблица сопряженности признаков, из которой были получены все возможные характеристики связи и влияния одного показателя на другой, в частности, расчет и сравнение групповых относительных частот, расчет ОШ и его 95% доверительного интервала (95%ДИ), статистическая значимость различия полученного ОШ с единицей, что доказывало или опровергало предположение об объективности связи между показателями.

Результаты, полученные в ходе кросстабуляции, дублировались и проверялись в процессе однофакторного анализа, который проводился методом логистической регрессии с одной независимой переменной.

Для анализа связи бинарного отклика с показателями любого типа (вероятными факторами риска или протективными факторами), а также ранжирования этих показателей по силе влияния на отклик, проводились однофакторный и многофакторный анализы методом логистической регрессии.

Однофакторный анализ оценивал ОШ отклика для конкретного фактора риска в условиях свободного изменения остальных факторов, а многофакторный анализ позволял очистить стороннее влияние остальных факторов на связь между конкретным фактором и откликом. Сравнение результатов, полученных для

каждого вероятного фактора влияния на отклик в однофакторном и многофакторном анализах, далее сравнивались между собой, что позволяло сделать вывод не только о силе их связи с откликом, но и о взаимном влиянии факторов друг на друга.

Для разработки прогностических моделей был использован метод машинного обучения с учителем – логистическая регрессия с пошаговым исключением переменных до достижения индексом Акаике нижнего плато. Для полученной прогностической формулы далее строилась ROC-кривая, по которой проводился анализ и определение порога классификации, в соответствии с наиболее близким к заданному балансом чувствительности, специфичности и точности прогноза. Прогностическая эффективность полученной модели оценивалась по величине индекса AUC. Прогностическая ценность не проверялась в связи с отсутствием тестовой выборки. Полученные прогностические формулы позволили выделить минимальное количество предикторов, наиболее точно обеспечивающих классификацию пациенток по двум взаимоисключающим классам и оказывающих наиболее сильное влияние на отклик.

Результаты описательной статистики представлены в следующих форматах:

- для числовых показателей – в виде среднего значения (стандартного отклонения) или медианы [интерквартильного размаха];
- для показателей бинарного и категориального типов – в виде абсолютной и относительной частот: n (%).

Результаты, полученные в ходе остальных статистических исследований, представлены в соответствие со стандартами каждой из расчетных процедур.

Уровень статистической значимости был принят равным 0,05, соответственно гипотеза о статистической значимости различия принималась при полученном значении $p < 0,05$.

Для проведения расчетных процедур и построения графиков в ходе статистического анализа данных использовались следующие программные

пакеты: Excel 2019, Статистика 12.0, StatTools 1.0 (Интелтек Лаб, Россия), программная среда R 4.2.1.

Для разработки прогностических моделей и графического сопровождения большинства результатов были использованы статистические и графические библиотеки R, а также были написаны специализированные скрипты на языке R в одноименной среде.

2.4. Этическая экспертиза

Работа одобрена Этическим комитетом ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, протокол № 25, заседание проведено 5 мая 2023 года. Конфликт интересов отсутствует.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Оценка влияния протеинурии на исход беременности и родов у пациенток с преэклампсией

3.1.1. Оценка влияния протеинурии, регистрируемой при поступлении в стационар, на исход беременности и родов у пациенток с преэклампсией

Оценивая показатели общей характеристики пациенток данного исследования при поступлении в стационар (таблица 3.1), необходимо отметить, что среднее значение возраста пациенток с умеренной ПУ было статистически значимо выше, чем этот же показатель в группе беременных с выраженной ПУ ($31,2 \pm 6,1$ против $27,6 \pm 6,0$; $p = 0,005$). Также обратило на себя внимание различие среднего значения ИМТ между группами пациенток. В группе с умеренной ПУ среднее значение ИМТ было выше, чем в группе с выраженной ПУ, однако статистическая значимость на данной выборке достигнута не была.

Таблица 3.1 Характеристика пациенток, включенных в клиническое исследование 1, при поступлении в стационар

Показатель	Протеинурия		<i>p</i>
	Умеренная (n=120)	Выраженная (n=29)	
Возраст, лет (M±σ)	31,2 ± 6,0	27,6 ± 6,0	0,005
Рост, см (M±σ)	164,3 ± 6,6	164,6 ± 6,9	0,865
Масса тела, кг (M±σ)	84,7 ± 21,4	79,4 ± 14,1	0,115
Индекс массы тела, м ² /кг (M±σ)	31,2 ± 7,2	29,3 ± 4,9	0,095
Срок гестации, нед. (M±σ)	34,9 ± 3,4	34,4 ± 2,9	0,437
Родоразрешение путем кесарева сечения, n (%)	93 (77,5)	26 (89,7)	0,143

Учитывая, что критериальные признаки классической формы ПЭ включают гипертензию и ПУ, представлялось интересным изучить соматический анамнез пациенток, включенных в данное исследование.

Исследование соматического анамнеза исследуемой выборки пациенток при поступлении в стационар показало отсутствие статистически значимых различий частот встречаемости выбранных для сравнения соматических заболеваний между группами (таблица 3.2).

Таблица 3.2 Соматический анамнез беременных с протеинурией при поступлении в стационар, n (%)

Показатель	Протеинурия		<i>p</i>
	Умеренная (n=120)	Выраженная (n=29)	
Ожирение	38 (31,7)	7 (24,1)	0,425
Патология сердечно-сосудистой системы	16 (13,3)	5 (17,2)	0,589
Патология почек	26 (21,7)	4 (13,8)	0,343
Патология печени	5 (4,2)	0 (0,0)	0,263
Патология центральной нервной системы	3 (2,5)	2 (6,9)	0,239

Тем не менее, особого внимания заслуживают следующие результаты:

- более высокая частота ожирения в группе с умеренной ПУ по сравнению с группой выраженной ПУ (31,7% против 24,1%; $p = 0,425$), что согласуется с отмеченными ранее большей массой тела и ИМТ в этой группе (см. таблицу 3.1);
- более высокая частота заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациенток с выраженной ПУ по сравнению с группой умеренной ПУ (17,2% против 13,3%; $p = 0,589$);
- более высокая частота патологии почек среди пациенток с умеренной ПУ по сравнению с группой выраженной ПУ (21,7% против 13,8%; $p = 0,343$).

Анализ акушерского анамнеза исследуемых групп при поступлении в стационар показал существенно более высокую частоту встречаемости следующих признаков среди пациенток с выраженной ПУ по сравнению с группой умеренной ПУ (таблица 3.3):

- наличие ПЭ в течение предыдущих беременностей (17,2% против 7,5%; $p = 0,109$);
- первая беременность (62,1% против 42,5%; $p = 0,058$);
- первые роды (65,5% против 46,7%; $p = 0,070$).

Таблица 3.3 Акушерский анамнез беременных с протеинурией при поступлении в стационар, n (%)

Показатель	Протеинурия		p
	Умеренная (n=120)	Выраженная (n=29)	
Наличие преэклампсии в течение предыдущих беременностей	9 (7,5)	5 (17,2)	0,109
Наличие операции кесарева сечения в течение предыдущих беременностей	24 (20,0)	5 (17,2)	0,733
Отсутствие предыдущих беременностей (текущая беременность является первой)	51 (42,5)	18 (62,1)	0,058
Число предыдущих беременностей:			0,960*
1	25 (20,8)	6 (20,7)	
2	14 (11,7)	1 (3,4)	
3	12 (10,)	3 (10,3)	
>3	18 (15,0)	1 (3,4)	
Отсутствие предыдущих родов (текущие роды являются первыми)	56 (46,7)	19 (65,5)	0,070
Число предыдущих родов:			0,929*
1	41 (34,2)	8 (27,6)	
2	18 (15,0)	1 (3,4)	
>2	5 (4,2)	1 (3,4)	

Примечание: * значения p рассчитаны для различия между частотами беременностей (родов) в группе с умеренной и выраженной протеинурией

Статистическая значимость различия частот на данной выборке получена не была, но величина разницы (дельты) процентов между группами и показатели p -уровня оказались довольно значительны и поэтому обратили на себя внимание, позволяя предположить, что при большем объеме группы с выраженной ПУ можно ожидать получение статистически значимых результатов. Тем не менее, необходимо отметить, что все изучаемые признаки являются прогностическими факторами риска развития ПЭ, ожидаемым проявлением которой является выраженная в той или иной степени ПУ.

Сравнительный анализ осложнений беременности и родов, отмеченных при поступлении в стационар между двумя исследуемыми группами, демонстрировал полученные в соответствии с заданным уровнем значимости следующие результаты (таблица 3.4):

- частота встречаемости HELLP-синдрома – выше в группе с выраженной ПУ по сравнению с группой умеренной ПУ (13,8% против 1,7%; $p = 0,003$);

- частота встречаемости головной боли – выше в группе пациенток с выраженной ПУ, чем у пациенток с умеренной ПУ (17,2% против 4,2%; $p = 0,012$);
- частота встречаемости генерализованных отеков – выше в группе пациенток с выраженной ПУ, чем у пациенток с умеренной ПУ (96,6% против 76,6%; $p = 0,015$);
- частота встречаемости повышенной активности АСТ – больше в группе пациенток с выраженной ПУ, чем у беременных женщин, страдающих умеренной ПУ (20,7% против 7,5%; $p = 0,035$);
- частота встречаемости повышенной активности АЛТ – больше в группе пациенток с выраженной ПУ по сравнению с группой пациенток с умеренной ПУ (17,2% против 5,8%; $p = 0,043$).

Статистически незначимые, но также заслуживающие внимания результаты, полученные по таким признакам, как отек зрительного нерва и показатели гемодинамики приведены в таблице 3.4 и на рисунке 3.1.

Таблица 3.4 Осложнения беременности/родов у беременных с протеинурией при поступлении в стационар, n (%)

Показатель	Протеинурия		Значение p
	Умеренная (n=120)	Выраженная (n=29)	
Преэклампсия	105 (87,5)	23 (79,3)	0,256
HELLP-синдром	2 (1,7)	4 (13,8)	0,003
Головная боль	5 (4,2)	5 (17,2)	0,012
Отек зрительного нерва	35 (29,2)	6 (20,7)	0,359
Боль в эпигастральной области	3 (2,5)	2 (6,9)	0,239
Тромбоцитопения	25 (20,8)	9 (31,0)	0,242
Генерализованные отеки	92 (76,7)	28 (96,6)	0,015
Повышение активности аспаргатаминотрансферазы	9 (7,5)	6 (20,7)	0,035
Повышение активности аланинаминотрансферазы	7 (5,8)	5 (17,2)	0,043
Артериальное давление систолическое \geq 160 мм рт.ст.	24 (22,9)	7 (29,2)	0,478
Артериальное давление диастолическое \geq 110 мм рт.ст.	8 (7,6)	4 (16,7)	0,133

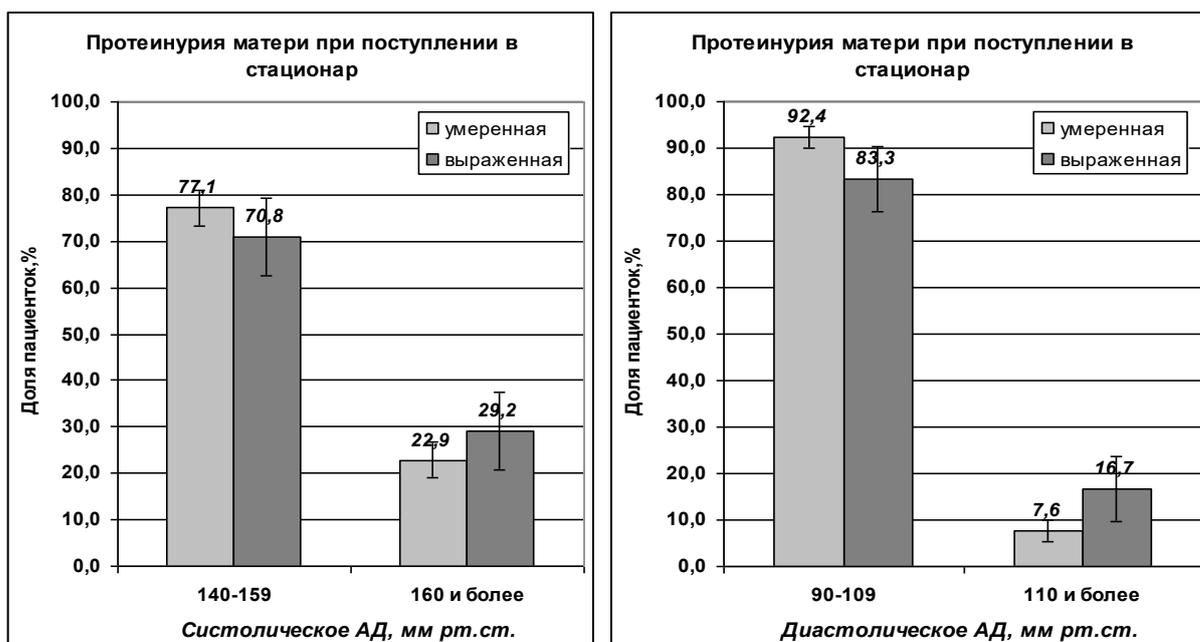


Рисунок 3.1 – Распределение частот встречаемости артериальной гипертензии у беременных с протеинурией при поступлении в стационар

При анализе показателей гемодинамики обращает на себя внимание различие частот встречаемости уровня диастАД более 110 мм рт. ст. между группами, что является одним из значимых критериальных признаков тяжелой ПЭ. Среди пациенток с выраженной ПУ частота встречаемости данного симптома была выше по сравнению с показателями диастАД в группе с умеренной ПУ.

Исследование величины эффекта ассоциативной связи между степенью ПУ и наличием осложнений течения беременности/родов, отмеченных при поступлении беременных с ПУ в стационар, проводилось методом расчета ОШ. Полученные результаты представлены на рисунке 3.2 в формате диаграммы форест-графа, где группой исследования обозначены пациентки с выраженной ПУ, а группой контроля – пациентки с умеренной ПУ.

Анализ ассоциативной взаимосвязи уровня протеинурии и осложнений течения беременности/родов

Сравнение: Протеинурия при поступлении в стационар: умеренная/выраженная

Исход: Осложнения при поступлении в стационар (матери)

Модель: -----

Метод: Отношение шансов (ОШ)

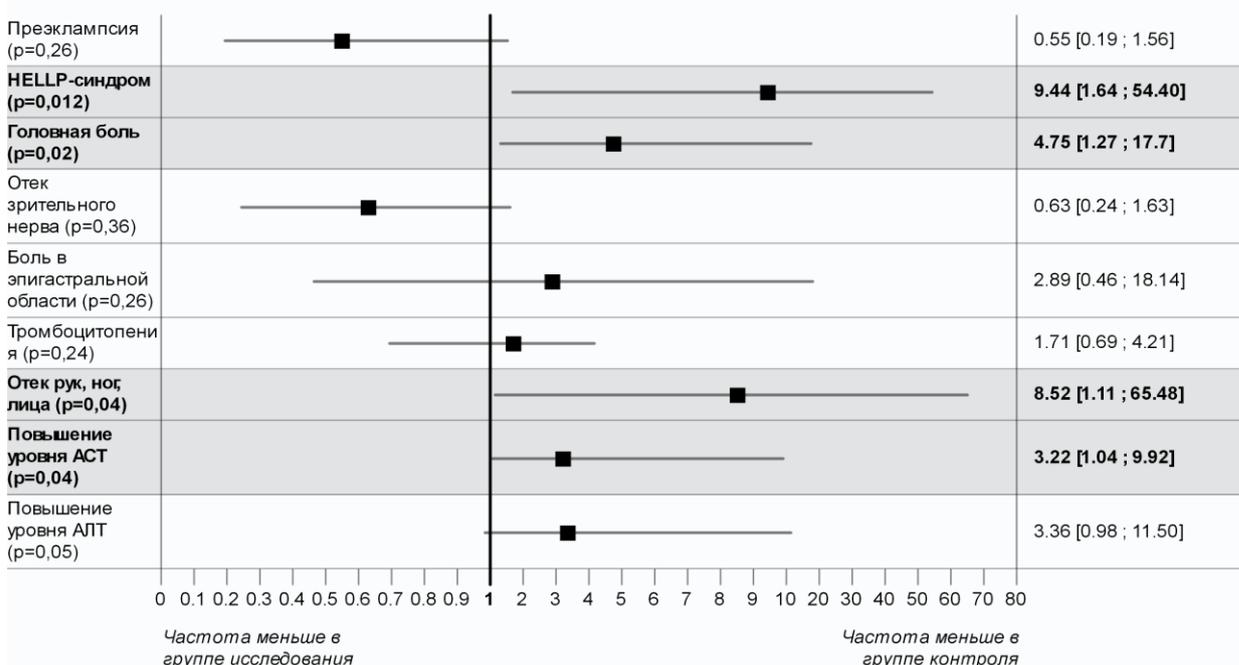


Рисунок 3.2 – Риск развития осложнений беременности/родов, зарегистрированных при поступлении в стационар, у беременных с выраженной протеинурией (на графике – группа исследования) по сравнению с группой беременных с умеренной протеинурией (на графике – группа контроля)

Анализ результатов исследования свидетельствовал о том, что у беременных в группе выраженной ПУ по сравнению с группой пациенток с умеренной ПУ:

- риск развития HELLP-синдрома был выше в 9,44 раза;
- риск развития головной боли был выше в 4,75 раза;
- риск развития отеков рук, ног, лица был выше в 8,52 раза;
- риск повышения активности АСТ был больше в 3,22 раза;
- риск повышения активности АЛТ был больше в 3,36 раза.

Сравнительный анализ осложнений беременности/родов для плода, отмеченных при поступлении в стационар в обеих указанных группах, позволил сделать вывод о том, что в отношении рассмотренных исходов для плода

существенных различий между группами пациенток с умеренной и выраженной ПУ обнаружено не было (рисунок 3.3).

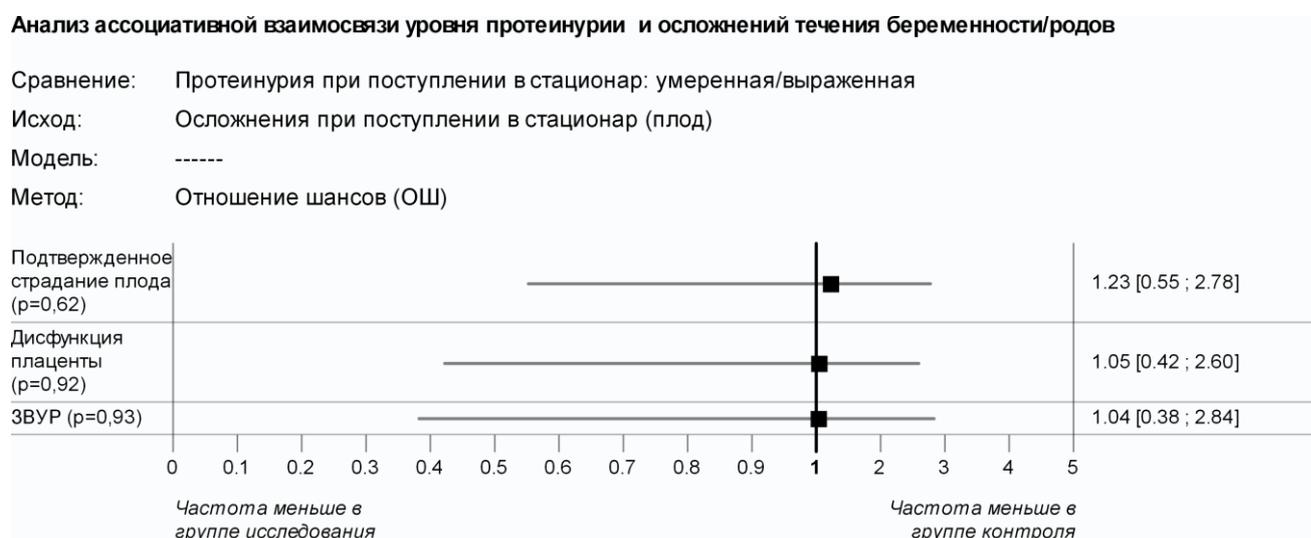


Рисунок 3.3 – Риск развития осложнений беременности/родов для плода, зафиксированных при поступлении в стационар у групп беременных с выраженной (на графике – группа исследования) и умеренной протеинурией (на графике – группа контроля)

При рассмотрении исходов беременности/родов для детей, рожденных у матерей с ПУ, отмеченной при поступлении в стационар (таблица 3.5), особое внимание следует обратить на частоту дыхательных расстройств в группе с выраженной ПУ, которая значительно превышала таковую в группе с умеренной ПУ (41,4 % против 22,5 %; $p = 0,038$).

Таблица 3.5 Исходы беременности/родов для детей, рожденных у матерей с протеинурией, отмеченной при поступлении в стационар, n (%)

Показатель	Протеинурия		p
	Умеренная (n=120)	Выраженная (n=29)	
Благоприятный исход	42 (35,0)	8 (27,6)	0,450
Недоношенность	58 (48,3)	17 (58,6)	0,321
Дистресс плода	12 (10,0)	1 (3,4)	0,260
Дыхательные расстройства	27 (22,5)	12 (41,4)	0,038
Диабетические расстройства плода	4 (3,3)	0 (0,0)	---
Антенатальная смерть плода	1 (0,8)	0 (0,0)	---
Смерть после рождения	1 (0,8)	0 (0,0)	---

Анализ величины эффекта ассоциативной связи между уровнем ПУ и осложнениями беременности/родов для плода показал, что риск развития дыхательных расстройств среди новорожденных в группе пациенток с выраженной ПУ оказался в 2,42 раза выше по сравнению с таковым в группе с умеренной ПУ (рисунок 3.4). При этом важно отметить, что указанный эффект является статистически значимым ($p = 0,038$).

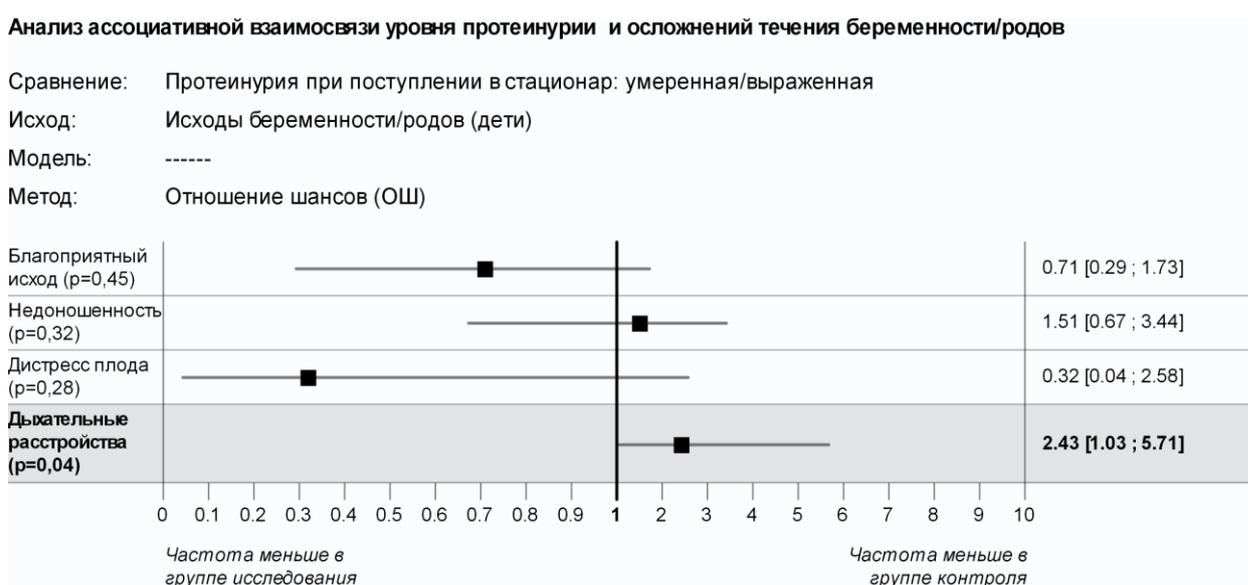


Рисунок 3.4 – Риск развития исходов беременности/родов для ребенка у беременных с выраженной протеинурией (на графике – группа исследования) по сравнению с умеренной протеинурией (на графике – группа контроля) при поступлении в стационар

При этом риск развития дистресса плода, отмеченного при поступлении у беременных в группе с умеренной ПУ в 3 раза превышал таковой в группе с выраженной ПУ (ОШ = 0,32 [0,04-2,58]). Хотя эффект на данной выборке оказался статистически незначим, клинически его величина была достаточно существенна, чтобы обратить на него внимание.

3.1.2. Оценка влияния протеинурии, регистрируемой перед родоразрешением, на исход беременности и родов у пациенток с преэклампсией

При исследовании антропометрических показателей и возраста пациенток с ПУ во второй временной период наблюдения – перед родоразрешением – статистически значимых различий у пациенток, включенных в данное исследование, выявлено не было (таблица 3.6).

Таблица 3.6 Характеристика пациенток с протеинурией, включенных в клиническое исследование 1, перед родоразрешением, $M \pm \sigma$

Показатель	Протеинурия		<i>p</i>
	Умеренная (n=126)	Выраженная (n=23)	
Возраст, лет	30,5 ± 6,1	31,1 ± 6,3	0,662
Рост, см	164,8 ± 6,6	162,4 ± 6,2	0,100
Масса тела, кг	84,0 ± 21,1	82,9 ± 13,0	0,175
Индекс массы тела, м ² /кг	30,8 ± 6,9	31,6 ± 5,7	0,542
Срок гестации, недели	35,1 ± 3,5	34,1 ± 2,7	0,118

Результаты исследования соматического анамнеза исследуемых пациенток перед родоразрешением продемонстрировали отсутствие статистически значимых различий частот отмеченных показателей между группами (таблица 3.7).

Таблица 3.7 Соматический анамнез беременных женщин с протеинурией, включенных в клиническое исследование 1, перед родоразрешением, n (%)

Показатель	Протеинурия		<i>p</i>
	Умеренная (n=126)	Выраженная (n=23)	
Ожирение	37 (29,1)	9 (39,1)	0,340
Заболевания сердечно-сосудистой системы	19 (15,0)	2 (8,7)	0,425
Заболевания почек	29 (18,9)	5 (21,7)	0,755
Заболевания печени	5 (4,2)	0 (0,0)	0,319
Заболевания центральной нервной системы	3 (2,4)	1 (4,3)	0,606

Из анализа и сравнения показателей акушерского анамнеза, приведенных в таблице 3.8, следует, что встречаемость пациенток с ПЭ во время предыдущей беременности в группе с выраженной ПУ перед родоразрешением оказалась

значительно выше, чем в группе с умеренной ПУ (21,7% против 7,1, $p = 0,0275$). По остальным отмеченным данным акушерского анамнеза и паритету различия между группами не достигли статистической значимости и разности частот были клинически несущественны.

Таблица 3.8 Акушерский анамнез беременных с протеинурией, включенных в клиническое исследование 1, перед родоразрешением, n (%)

Показатель	Протеинурия		
	Умеренная (n=126)	Выраженная (n=23)	<i>p</i>
Предыдущие преэклампсии	9 (7,1)	5 (21,7)	0,0275
Предыдущие операции кесарева сечения	24 (18,5)	6 (26,1)	0,401
Отсутствие предыдущих беременностей (текущая беременность является первой)	57 (44,9)	11 (47,8)	0,798
Число предыдущих беременностей:			0,999*
1	27 (21,3)	4 (17,4)	
2	15 (11,8)	2 (8,7)	
3	11 (8,7)	3 (13,0)	
>3	17 (13,4)	3 (13,0)	
Отсутствие предыдущих родов (текущие роды являются первыми):	63 (49,6)	12 (52,2)	0,799
Число предыдущих родов:			0,997*
1	43 (33,9)	6 (26,1)	
2	16 (12,6)	4 (17,4)	
>2	5 (3,9)	1 (4,3)	

Примечание: * значения *p* рассчитывали для различия между частотами беременностей (родов) в группах с умеренной и выраженной протеинурией

Анализ показателей соматического анамнеза пациенток исследуемых групп показал отсутствие статистически значимых различий частот указанных показателей как при поступлении, так и перед родоразрешением (таблица 3.9).

Однако при этом обратили на себя внимание следующие данные:

– более высокая частота ожирения среди пациенток в группе с выраженной ПУ, чем в группе с умеренной ПУ (39,1% против 29,1%; $p = 0,340$);

– более высокая частота заболеваний сердечно-сосудистой системы в группе пациенток с выраженной ПУ, чем в группе с умеренной ПУ (15,0% против 8,7%; $p = 0,425$).

Таблица 3.9 Соматический анамнез беременных женщин с протеинурией перед родоразрешением, n (%)

Показатель	Протеинурия		
	Умеренная (n=126)	Выраженная(n=23)	<i>p</i>
Ожирение	37 (29,1)	9 (39,1)	0,340
Заболевания сердечно-сосудистой системы	19 (15,0)	2 (8,7)	0,425
Заболевания почек	29 (18,9)	5 (21,7)	0,755
Заболевания печени	5 (4,2)	0 (0,0)	0,319
Заболевания центральной нервной системы	3 (2,4)	1 (4,3)	0,606

Сравнительный анализ осложнений беременности/родов (таблица 3.10) показал, что при заданном уровне значимости в группе с выраженной ПУ чаще, чем при умеренной ПУ, встречались HELLP-синдром (13,0% против 1,6%; $p = 0,005$), повышенная активность АСТ (26,1% против 7,9%, $p = 0,01$) и АЛТ (26,1% против 5,5%; $p = 0,001$).

Таблица 3.10 Осложнения беременности/родов для матери перед родоразрешением, n (%)

Показатель	Протеинурия		
	Умеренная (n=126)	Выраженная(n=23)	<i>p</i>
Преэклампсия	120 (95,2)	22 (95,7)	0,814
HELLP-синдром	2 (1,6)	3 (13,0)	0,005
Головная боль	8 (6,3)	4 (17,4)	0,072
Отек зрительного нерва	36 (28,6)	7 (30,4)	0,838
Боль в эпигастральной области	6 (4,7)	2 (8,7)	0,433
Тромбоцитопения	28 (22,0)	7 (30,4)	0,382
Генерализованные отеки	102 (80,9)	22 (95,7)	0,074
Повышение уровня аспартаминотрансферазы	10 (7,9)	6 (26,1)	0,010
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	7 (5,5)	6 (26,1)	0,001
Артериальное давление систолическое ≥ 160 мм рт.ст.	61 (48,4)	14 (60,9)	0,232
Артериальное давление диастолическое ≥ 110 мм рт.ст.	16 (12,7)	6 (26,1)	0,180

Результаты исследования величины эффекта ассоциативной связи между степенью ПУ и наличием осложнений беременности/родов, отмеченных перед

родоразрешением, полученные методом расчета ОШ, представлены в формате диаграммы форест-графа на рисунке 3.5.

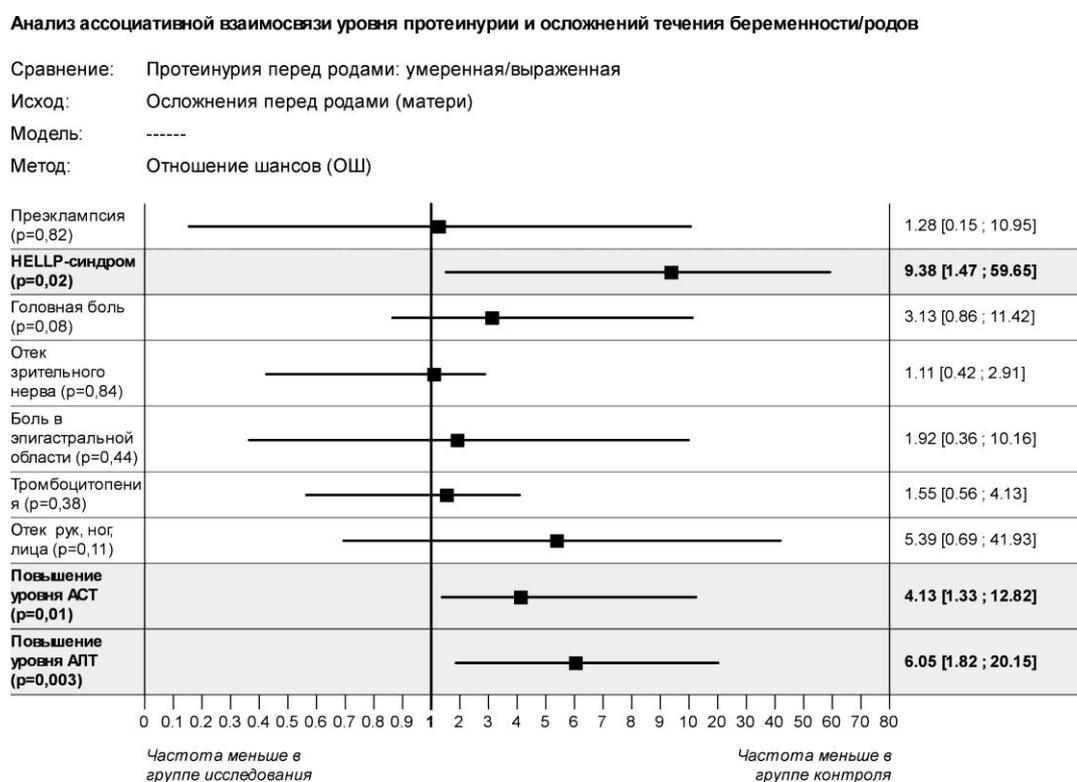


Рисунок 3.5 – Риск развития осложнений беременности/родов, зарегистрированных перед родоразрешением, у беременных с выраженной протеинурией (на графике – группа исследования) по сравнению с группой беременных с умеренной протеинурией (на графике – группа контроля)

Полученные результаты свидетельствовали о том, что в группе пациенток с выраженной ПУ риск развития HELLP-синдрома оказался в 9,38 раза выше, а риск повышения активности АСТ и АЛТ – в 4,13 и 6,05 раза выше, чем в группе с умеренной ПУ.

Несмотря на то, что в отношении исходов для плода статистически значимых различий между группами пациенток с умеренной и выраженной ПУ обнаружено не было, обратила на себя внимание более высокая частота встречаемости подтвержденного страдания плода и дисфункции плаценты в группе пациенток с выраженной ПУ перед родоразрешением (60,9% и 34,8% против 48,4% и 26,2% соответственно) (таблица 3.11, рисунок 3.6).

Таблица 3.11 Осложнения беременности/родов для плода перед родоразрешением, n (%)

Показатель	Протеинурия		p
	Умеренная (n=126)	Выраженная (n=23)	
Подтвержденное страдание плода	61 (48,4)	14 (60,9)	0,257
Дисфункция плаценты	33 (26,2)	8 (34,8)	0,386
Задержка внутриутробного развития	27 (21,4)	4 (17,4)	0,672
Аntenатальная смерть плода	1 (0,8)	0	-
Преходящие нарушения углеводного обмена, специфичные для плода и новорожденного	4 (3,2)	0	-

Анализ ассоциативной взаимосвязи уровня протеинурии и осложнений течения беременности/родов

Сравнение: Протеинурия перед родами: умеренная/выраженная

Исход: Осложнения перед родами (плод)

Модель: -----

Метод: Отношение шансов (ОШ)

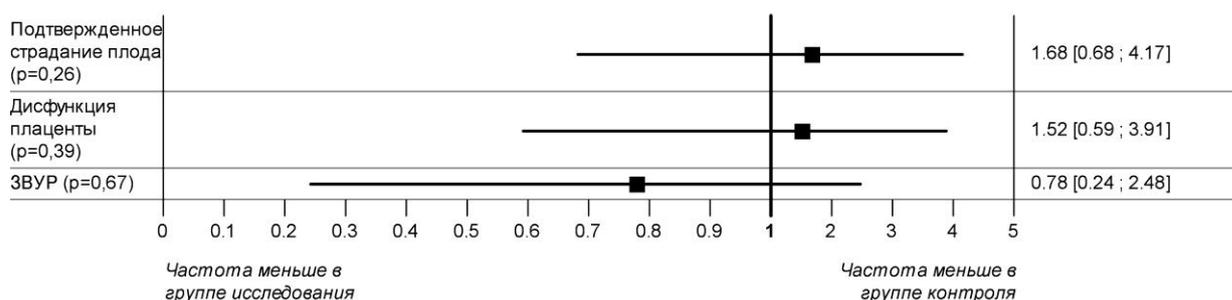


Рисунок 3.6 – Риск развития осложнений плода у беременных с выраженной протеинурией (на графике – группа исследования) по сравнению с беременными с умеренной протеинурией (на графике – группа контроля), зафиксированной перед родоразрешением

Среди исходов беременности/родов для новорожденных у матерей с ПУ, регистрируемой перед родоразрешением (таблица 3.12), дыхательные расстройства в группе с выраженной ПУ встречались почти в 2 раза чаще, чем в группах умеренной ПУ (43,5% против 23,0%; $p = 0,038$).

Таблица 3.12 Исходы беременности/родов для детей, рожденных у матерей с протеинурией, отмеченной перед родоразрешением, n (%)

Показатель	Протеинурия		p
	Умеренная (n=126)	Выраженная (n=23)	
Благоприятный исход	47 (37,3)	5 (21,7)	0,158
Недоношенность	61 (48,4)	15 (65,2)	0,131
Дистресс плода	10 (7,9)	0	0,164
Дыхательные расстройства	29 (23,0)	10 (43,5)	0,038
Преходящие нарушения углеводного обмена, специфичные для плода и новорожденного	3 (2,4)	0	-
Аntenатальная смерть плода	1 (0,8)	0	-
Смерть после рождения	1 (0,8)	0	-

Необходимо также отметить, что риск развития дыхательных расстройств у новорожденных у матерей с выраженной ПУ был в 2,6 раза выше по сравнению с таковым в группе пациенток с умеренной ПУ (рисунок 3.7), при этом указанный эффект оказался статистически значим ($p = 0,038$).

Анализ ассоциативной взаимосвязи уровня протеинурии и осложнений течения беременности/родов

Сравнение: Протеинурия перед родами: умеренная/выраженная

Исход: Исходы беременности/родов (дети)

Модель: ----

Метод: Отношение шансов (ОШ)

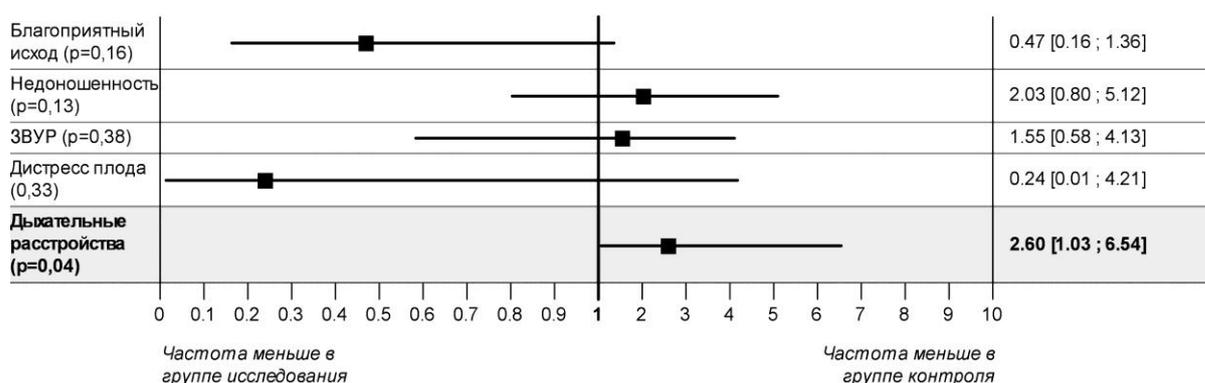


Рисунок 3.7 – Риск развития исходов беременности/родов для новорожденного беременной с выраженной протеинурией (на графике – группа исследования) по сравнению с пациентками с умеренной протеинурией (на графике – группа контроля), зафиксированными перед родоразрешением

3.2. Изучение показателей антитромбина III у здоровых беременных и пациенток с тяжелой преэклампсией

Результаты сравнения выборочных средних тенденций АТ-III между группой пациенток с тяжелой ПЭ (группа исследования) и группой здоровых беременных (группа контроля) указывают, как следует из рисунка 3.8, на статистически значимое и ярко выраженное по величине различие средних и медиан данного показателя.

У пациенток с тяжелой ПЭ значения АТ-III оказались существенно ниже, чем у здоровых пациенток ($73,23 \pm 10,44$ против $118,94 \pm 5,53$, $p < 0,0001$), при этом внутригрупповые интервалы изменения этого показателя даже не имели пересечений между группами, что фактически не требовало применения статистических методов для доказательства отсутствия принадлежности двух сравниваемых групп к одной генеральной совокупности и наглядно демонстрировалось графически.

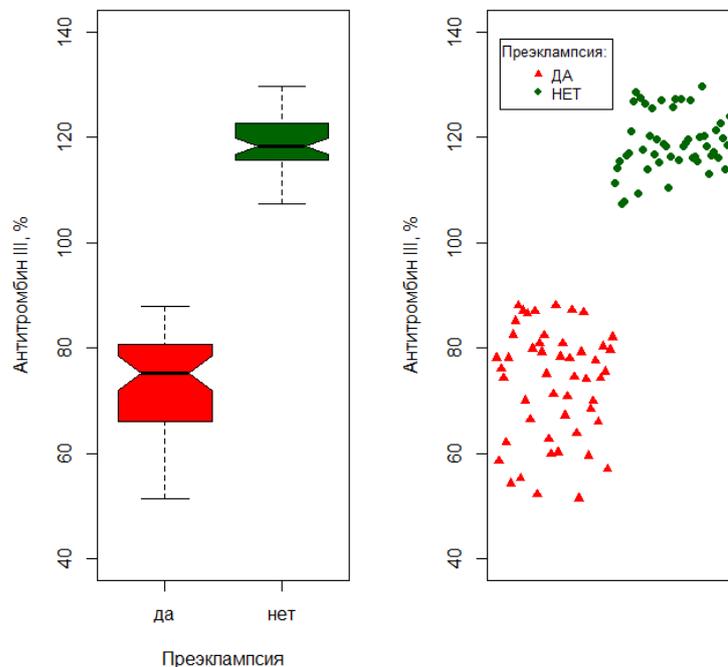


Рисунок 3.8 – Интервалы значений и плотность распределения уровня антитромбина III между группами здоровых беременных и пациенток с тяжелой преэклампсией

Также были получены различия в отношении плотностей распределения значений АТ-III между двумя указанными группами, что наглядно отражали не только диаграмма плотности распределения и диаграмма рассеяния, приведенные выше на рисунке 3.8, но и диаграмма сравнения ядерной оценки плотности распределения АТ-III в группах с/без ПЭ на рисунке 3.9.

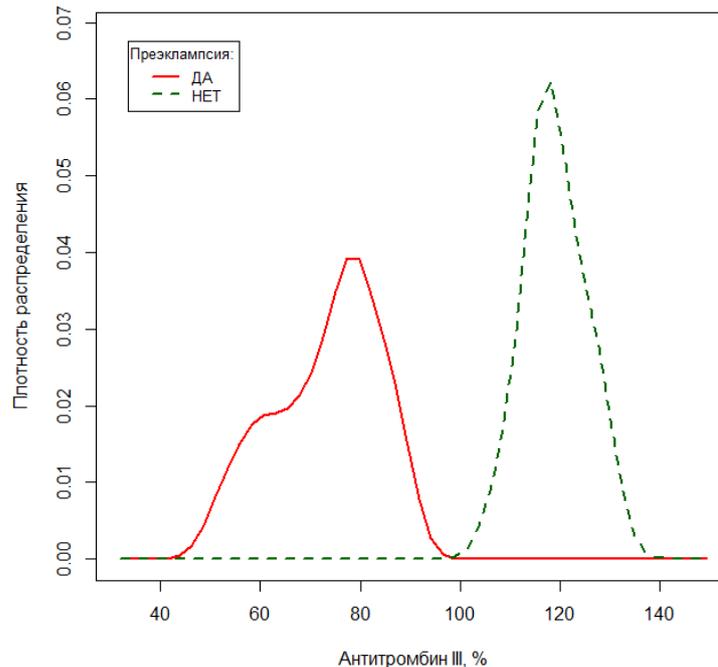


Рисунок 3.9 – Ядерная оценка плотности распределения уровня антитромбина III между группами здоровых беременных и пациенток с тяжелой преэклампсией

Необходимо также отметить существенное различие средних значений показателей АТ-III между пациентками с ожирением и без такового как в общей выборке – у пациенток с ПЭ по сравнению со здоровыми беременными, так и внутри групп – при наличии ПЭ и без ПЭ (таблица 3.13).

Таблица 3.13 Сравнение средних значений показателей антитромбина III между группами здоровых беременных и пациенток с тяжелой преэклампсией

	Преэклампсия Mean (StD)	Здоровые беременные Mean (StD)	<i>p</i>
Вся выборка	73,23 (10,44)	118,94 (5,53)	<0,0001
Ожирение - есть	61,40 (5,95)	115,94 (4,50)	<0,0001
Ожирение - нет	79,89 (5,08)	120,63 (5,39)	<0,0001
Славянки	73,34 (11,57)	118,57 (6,45)	<0,0001
Крымские татарки	73,11 (9,19)	119,38 (4,32)	<0,0001

На диаграмме рассеяния (рисунок 3.10) наглядно отражено, что в группе пациенток с ПЭ это различие оказалось более выражено: $61,4 \pm 5,95$ и $79,89 \pm 5,08$, с и без ожирения соответственно, $p < 0,0001$. В группе пациенток без ПЭ различие средних значений АТ-III между пациентками с ожирением и без него не достигало статистической значимости. Интервалы значений АТ-III у пациенток с и без ожирения в группе с ПЭ практически не пересекались. Минимальное значение АТ-III в подгруппе без ожирения являлось максимальным значением АТ-III в подгруппе с ожирением.

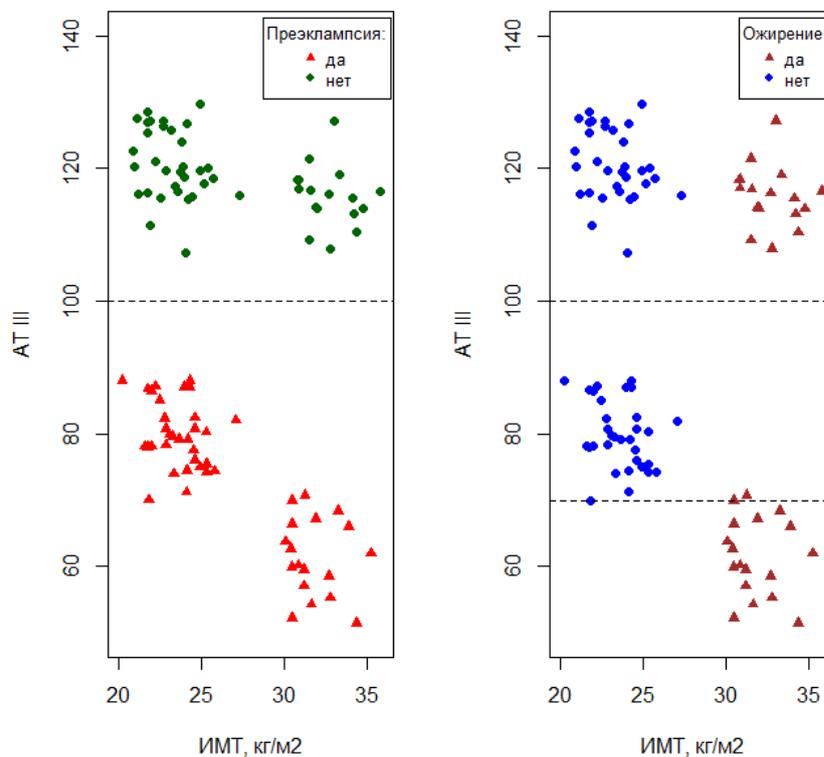


Рисунок 3.10 – Графическое сравнение значений антитромбина III между группами беременных с наличием/отсутствием тяжелой преэклампсии (слева) и с наличием/отсутствием ожирения (справа)

3.3. Исследование уровня мочевой кислоты у здоровых беременных и пациенток с тяжелой преэклампсией

Результаты сравнения общих характеристик пациенток группы беременных с тяжелой ПЭ и группы здоровых беременных, приведенные в таблице 3.14, указывали на сопоставимость групп только по возрасту и росту. Масса тела до беременности была существенно выше в группе пациенток с тяжелой ПЭ по сравнению со здоровыми беременными ($69,3 \pm 15,3$ против $60,1 \pm 7,0$; $p = 0,008$), а срок гестации – статистически значимо ниже ($33,1 \pm 4,2$ против $35,8 \pm 1,9$; $p = 0,005$). Номер текущей беременности также оказался ниже в группе беременных с ПЭ, чем у здоровых беременных ($2,2 \pm 1,4$ против $3,2 \pm 1,8$; $p = 0,006$).

Таблица 3.14 Общие характеристики пациенток групп исследования и контроля, включенных в клиническое исследование 3

Показатель	Группа исследования, Mean (StD)	Группа контроля, Mean (StD)	<i>p</i>
Возраст, лет	29,7 (5,9)	29,6 (4,3)	0,942
Рост, см	163,8 (5,5)	162,6 (5,0)	0,361
Масса тела до беременности, кг	69,3 (15,3)	60,1 (7,0)	0,008
Срок гестации, нед.	33,1 (4,2)	35,8 (1,9)	0,005
Номер текущей беременности	2,2 (1,4)*	3,2 (1,8)	0,006

Примечание: * – для группы пациенток с ПЭ указано число предшествующих беременностей, а для группы контроля – номер текущей беременности. Для корректности сравнения все данные приведены к единому формату – номеру текущей беременности

Среди соматических заболеваний в представленной выборке пациенток с тяжелой ПЭ наиболее часто, как видно из таблицы 3.15, встречались заболевания сердечно-сосудистой системы (в 20,4% случаев), затем – почек (в 14% случаев).

Таблица 3.15 Соматический анамнез пациенток с тяжелой преэклампсией, n (%)

Соматические заболевания	Пациентки с тяжелой преэклампсией
Заболевания сердечно-сосудистой системы	19 (20,4)
Заболевания почек	13 (14,0)
Заболевания печени	8 (8,6)

Сравнение частот встречаемости клинических симптомов ПЭ в группе исследования между указанными точками наблюдения показало статистически

незначимое различие встречаемости их подавляющего большинства (таблицы 3.16, 3.17).

Таблица 3.16 Частота встречаемости симптомов тяжелой преэклампсии в группе исследования при поступлении и перед родами, n (%)

Симптомы	При поступлении	Перед родами
Артериальное давление систолическое ≥ 140 мм рт.ст.	87 (93,5)	86 (92,5)
Артериальное давление диастолическое ≥ 90 мм рт.ст.	91 (97,8)	84 (90,3)
Протеинурия $> 0,3$ г/л	92 (98,9)	91 (97,8)
Креатинин > 90 мкмоль/л	16 (17,2)	22 (23,2)
Головная боль	37 (39,8)	37 (39,8)
Рвота	10 (10,8)	---
Зрительные нарушения	12 (12,9)	15 (16,1)
Отек диска зрительного нерва	12 (12,9)	12 (12,9)
Боли в эпигастрии	15 (16,1)	14 (15,1)
Тромбоцитопения	32 (34,4)	31 (33,3)
Отеки на руках, ногах или лице	56 (60,2)	50 (53,8)
Подтвержденное страдание плода	50 (53,8)	52 (55,9)
Повышение активности аспаратаминотрансферазы	25 (26,9)	34 (36,6)
Повышение активности аланинаминотрансферазы	59 (63,4)	41 (44,1)

Исключение составили только три симптома:

– частота встречаемости диастАД ≥ 90 мм рт.ст., которая в период от поступления к родам снизилась с 97,8% до 90,3%; $p = 0,031$;

– частота встречаемости протеинурии ПУ более 0,3 г/л, снижающаяся от момента поступления к периоду после родоразрешения с 98,9% до 55,9%; $p < 0,0001$;

– частота встречаемости повышения активности АЛТ, которая в период от поступления к родам уменьшилась с 63,4% до 44,1%; $p = 0,009$.

Таблица 3.17 Показатели протеинурии и уровня креатинина у пациенток группы исследования в различные периоды наблюдения

Симптом	Протеинурия $> 0,3$ г/л	Креатинин ≥ 90 мкмоль/л
При поступлении	92 (98,9)	16 (17,2)
Перед родами	91 (97,8)	22 (23,2)
После родов	52 (55,9)	14 (15,1)

При поступлении практически у всех пациенток группы исследования отмечалось повышение систАД более 140 мм рт.ст., диастАД – более 90 мм рт.ст. и увеличение значений ПУ более 0,3 г/л (рисунок 3.11). Более чем у 80% пациенток был диагностирован лейкоцитоз. Частота встречаемости повышенной активности АЛТ существенно превышала таковую в отношении АСТ (63% против 27%). Около 60% пациенток имели отеки на руках, ногах и/или лице. Более чем у половины пациенток отмечалось подтвержденное страдание плода.

Тромбоцитопения и головные боли встречались менее, чем у половины пациенток с тяжелой ПЭ (34% и 40% соответственно). Более чем у 15% пациенток отмечались боли в эпигастральной области и увеличение уровня креатинина свыше 90 мкмоль/л. Встречаемость остальных исследуемых симптомов составляла около 10% от общей выборки.

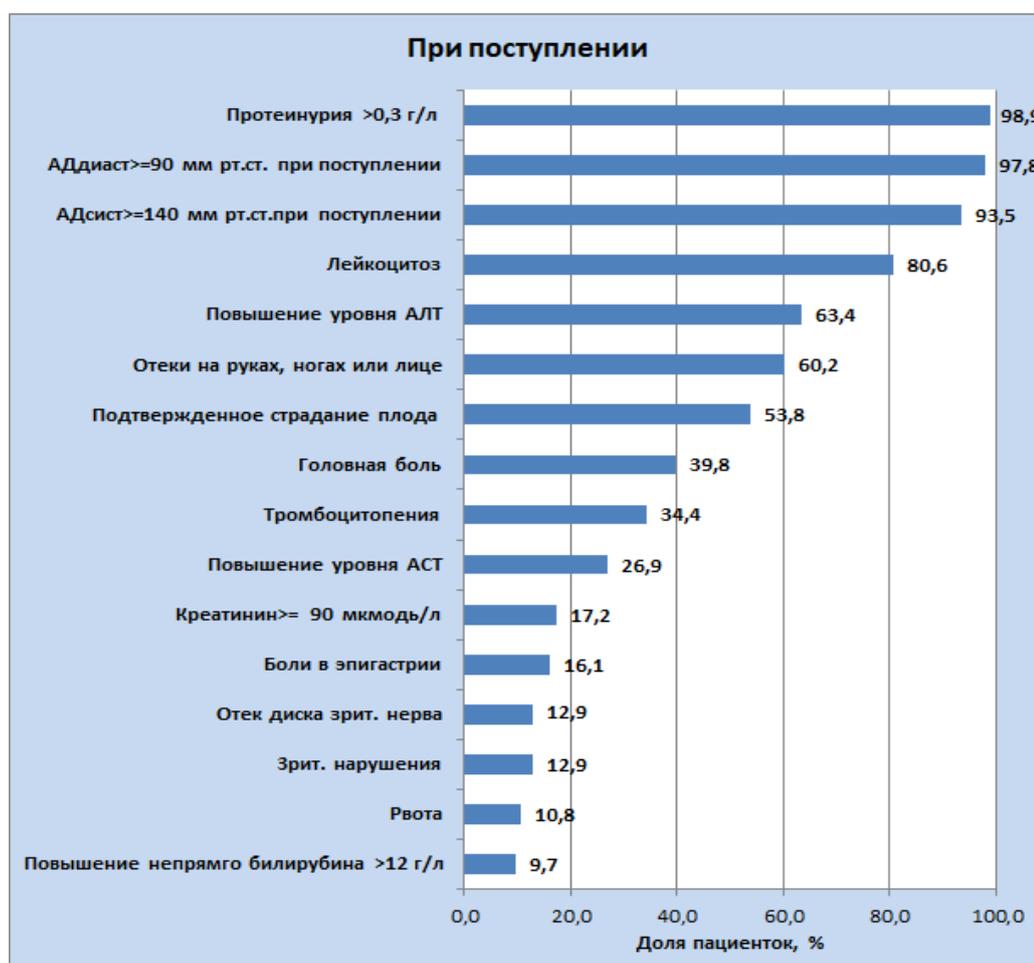


Рисунок 3.11 – Встречаемость симптомов тяжелой преэклампсии в группе исследования при поступлении, %

Перед родами (рисунок 3.12) три наиболее часто наблюдаемых симптома – повышение систАД, повышение диастАД и ПУ – оставались лидерами по встречаемости, их частота по сравнению с предыдущим этапом наблюдения уменьшилась несущественно. Наиболее выраженное изменение претерпела частота повышения активности АЛТ – она снизилась до 44%. Частоты остальных симптомов остались без значимых изменений.

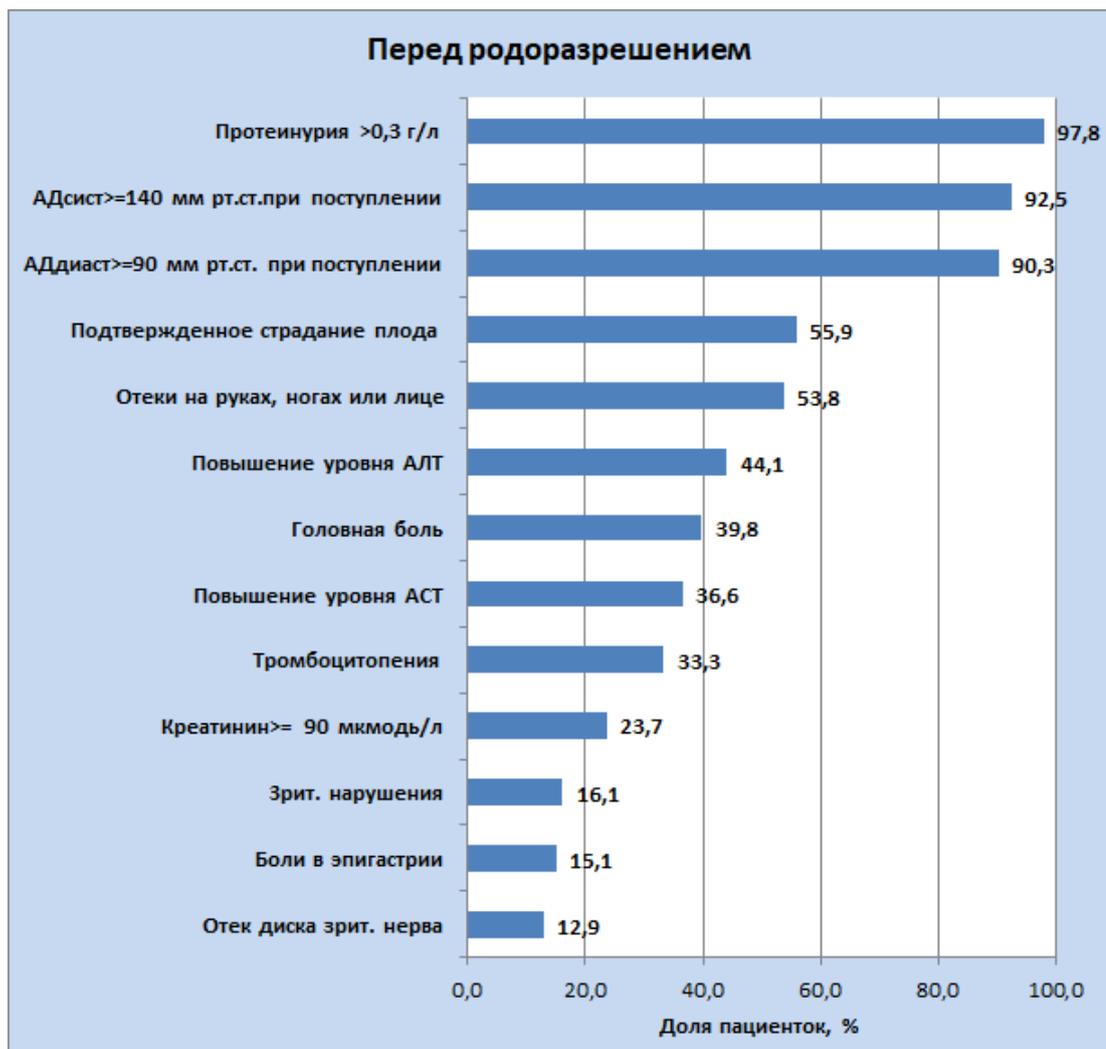


Рисунок 3.12 – Встречаемость симптомов тяжелой преэклампсии в группе исследования после родоразрешения, %

В отношении детей, рожденных у матерей с тяжелой ПЭ, включенных в исследование, необходимо отметить, что 43% новорожденных имели дыхательные нарушения и почти столько же (39,8%) – малую массу тела при

рождении (таблица 3.18). Благоприятный исход беременности/родов для новорожденного у матерей с тяжелой ПЭ был выявлен только в 19,4% случаев.

Таблица 3.18 Исходы беременности/родов для новорожденных у пациенток с тяжелой преэклампсией

Показатели	Новорожденные, n	Доля от всей выборки, %
Благоприятный исход	18	19,4
Дыхательные нарушения	40	43,0
Малая масса тела при рождении	37	39,8

Сравнение уровня мочевой кислоты в исследуемых группах при поступлении выявило существенное, статистически значимое повышение изучаемого показателя у пациенток с тяжелой ПЭ по сравнению со здоровыми беременными ($399,9 \pm 69,1$ против $221,4 \pm 36,0$; $p < 0,0001$) (таблица 3.19).

Таблица 3.19 Показатели мочевой кислоты у пациенток группы исследования и группы контроля при поступлении и после родоразрешения

Показатель	Группа исследования, Mean (StD)	Группа контроля, Mean (StD)	<i>p</i>
При поступлении	399,9 (69,1)	221,4 (36,0)	$< 0,0001$
После родоразрешения	423,6 (83,3)	---	---

Более того, средний уровень мочевой кислоты у пациенток с тяжелой ПЭ с момента поступления до родоразрешения продолжал повышаться – с $399,9 \pm 69,1$ до $423,6 \pm 83,3$, при этом различие между отмеченными этапами было статистически значимым ($p = 0,0002$) (таблица 3.20). Необходимо подчеркнуть, что после родоразрешения наблюдались такие высокие значения мочевой кислоты, которых при поступлении отмечено не было.

Таблица 3.20 Показатели мочевой кислоты у пациенток с тяжелой преэклампсией при поступлении и после родоразрешения

Показатель	N	Mean (StD)	Median[Q1;Q3]	Min	Max	<i>p</i>
При поступлении	83	399,9 (69,1)	400,0 [358,0; 457,0]	162,0	558,0	$0,0002$
После родоразрешения	71	423,6 (83,3)	435,0 [365,0; 471,0]	178,0	643,0	

Наряду с определением уровня мочевой кислоты в группах пациенток с тяжелой ПЭ и здоровых беременных, представлялась интересной динамика данного показателя при наличии/отсутствии сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, почек и печени между этапами «при поступлении» и «после родоразрешения». Однако полученные результаты показали, что различие средних уровней мочевой кислоты у пациенток с наличием/отсутствием перечисленных заболеваний не имело статистической значимости ни на одном из этапов (таблица 3.21).

Таблица 3.21 Показатели мочевой кислоты при поступлении у пациенток с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и без таковых, мкмоль/л

Анамнез	Мочевая кислота при поступлении			Мочевая кислота после родоразрешения		
	Наличие	Отсутствие	<i>p</i>	Наличие	Отсутствие	<i>p</i>
Заболевания сердечно-сосудистой системы	369,0	407,3	0,046	400,5	429,8	0,229
Заболевания почек	399,8	399,9	0,993	412,7	425,4	0,658
Заболевания печени	377,3	402,3	0,332	423,0	423,7	0,984

Исключением являлось только статистически значимое различие уровней мочевой кислоты при поступлении у пациенток с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и без таковых ($p = 0,046$) (рисунок 3.13).

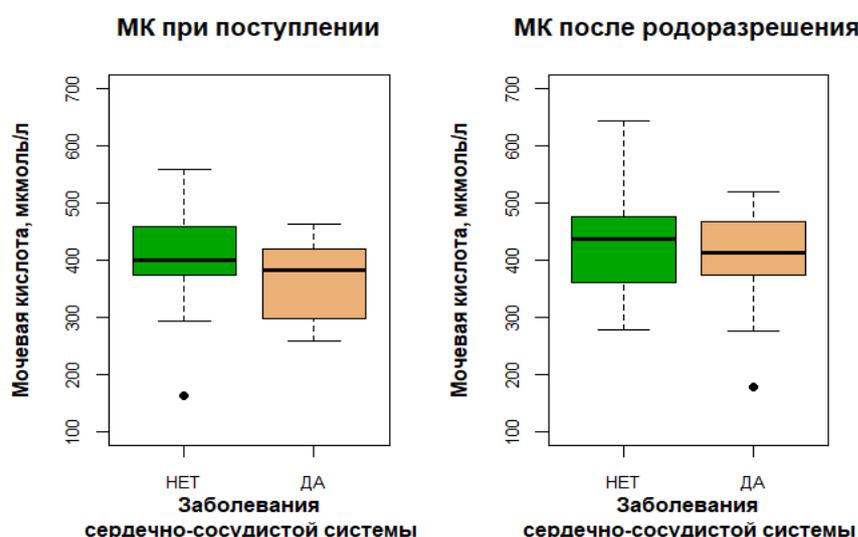


Рисунок 3.13 – Показатели мочевой кислоты при поступлении и после родоразрешения у пациенток группы исследования с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и без таковых

Следующим этапом данного исследования было изучение взаимосвязи между уровнем мочевой кислоты и такими клиническими проявлениями тяжелой ПЭ, как АГ, ПУ, повышение уровня креатинина, головная боль, зрительные нарушения, отек зрительного нерва, боли в эпигастрии, тромбоцитопения, генерализованные отеки, повышение уровня креатинина, подтвержденное страдание плода и повышение активности АЛТ и АСТ.

У пациенток без повышения АД статистически значимого различия средних показателей мочевой кислоты между периодами поступления и после родов не наблюдалось (таблица 3.22).

Таблица 3.22 Показатели мочевой кислоты в группе исследования при поступлении и после родоразрешения при наличии/отсутствии повышения артериального давления

Показатель	Статус	Время	N	Mean (StD)	Min-Max	<i>p</i>
Артериальное давление систолическое ≥ 140 при поступлении	Наличие	При поступлении	77	395,9 (69,6)	162,0 - 558,0	0,0001
		После родов	65	421,0 (86,5)	178,0 - 643,0	
	Отсутствие	При поступлении	6	451,2 (36,3)	400,0 - 499,0	0,941
		После родов	6	452,3(17,3)	435,0 - 479,0	
Артериальное давление систолическое ≥ 140 перед родами	Наличие	При поступлении	78	400,4 (67,6)	162,0 - 558,0	0,00007
		После родов	66	428,4 (80,1)	275,0 - 643,0	
	Отсутствие	При поступлении	5	391,6 (98,2)	259,0 - 499,0	0,346
		После родов	5	360,6(109,5)	178,0 - 450,0	
Артериальное давление диастолическое ≥ 90 при поступлении	Наличие	При поступлении	81	399,7 (69,9)	162,0 - 558,0	0,0003
		После родов	69	423,1 (84,5)	178,0 - 643,0	
	Отсутствие	При поступлении	2	408,5 (12,0)	400,0 - 417,0	0,258
		После родов	2	440,0 (7,1)	435,0 - 445,0	
Артериальное давление диастолическое ≥ 90 перед родам	Наличие	При поступлении	79	403,4 (68,1)	162,0 - 558,0	0,0004
		После родов	64	431,7 (78,7)	275,0 - 643,0	
	Отсутствие	При поступлении	4	330,8 (54,7)	259,0 - 392,0	0,118
		После родов	7	349,9 (94,7)	178,0 - 455,0	

У пациенток с систАД ≥ 140 мм рт.ст. при поступлении уровень мочевой кислоты был в среднем ниже, чем у пациенток с систАД < 140 мм рт.ст. ($395,9 \pm 67,6$ против $451,2 \pm 36,3$), причем это различие очень близко подходило к порогу статистической значимости ($p = 0,059$) (таблица 3.23). Также

статистической значимости достигло различие средних значений мочевой кислоты после родоразрешения между подгруппами пациенток с диастАД \geq 90мм рт.ст. и диастАД $<$ 90 мм рт.ст. перед родами: как при поступлении у пациенток с диастАД \geq 90 средний уровень мочевой кислоты был выше, чем у пациенток с диастАД $<$ 90 мм рт.ст. перед родами (403,4 \pm 68,1 против 330,8 \pm 54,7; $p = 0,039$); так и после родоразрешения у пациенток с диастАД \geq 90 мм рт.ст. средний уровень мочевой кислоты был больше, чем у пациенток с диастАД $<$ 90 мм рт.ст. перед родами (431,7 \pm 78,7 против 349,9 \pm 94,7; $p = 0,013$).

Таблица 3.23 Показатели мочевой кислоты при поступлении и после родоразрешения у пациенток группы исследования при наличии/отсутствии протеинурии, гипертензии и повышения уровня креатинина

Симптомы	Мочевая кислота при поступлении, Mean (StD)			Мочевая кислота после родоразрешения, Mean (StD)		
	Наличие	Отсутствие	p	Наличие	Отсутствие	p
АДсист \geq 140 при поступлении	395,9	451,2	0,059	421,0	452,3	0,381
АДсист \geq 140 до родоразрешения	400,4	391,6	0,783	428,4	360,6	0,079
АДдиаст \geq 90 при поступлении	399,7	408,5	0,860	423,1	440,0	0,780
АДдиаст \geq 90 до родоразрешения	403,4	330,8	0,039	431,7	349,9	0,013
ПУ $>$ 0,3 г/л после родоразрешения	395,9 (71,1)	405,5 (66,9)	0,534	422,4(81,8)	425,5(87,1)	0,879
Повышение креатинина $>$ 90 ммоль/л при поступлении	395,3 (41,3)	400,9 (74,0)	0,778	405,0(30,3)	427,0(89,5)	0,424
Повышение креатинина $>$ 90 ммоль/л перед родами	407,6 (36,0)	397,5 (76,7)	0,574	458,2(66,5)	413,6(85,5)	0,059
Повышение креатинина $>$ 90 ммоль/л после родов	425,4 (40,0)	395,1 (73,0)	0,151	505,1(97,8)	410 (73,3)	0,001

Остальные варианты сравнений не показали существенных различий между уровнями мочевой кислоты при наличии повышенного АД ни при поступлении, ни после родов.

Говоря о взаимосвязи уровня мочевой кислоты и ПУ, необходимо отметить, что наличие ПУ более 0,3 г/л было характерно для всех пациенток группы исследования как при поступлении, так и перед родоразрешением. Однако после родоразрешения у части пациенток этой группы ПУ не диагностировалась, поэтому на данном этапе наблюдения выборка была стратифицирована на две подгруппы – с наличием и отсутствием ПУ. В обеих указанных подгруппах средние уровни мочевой кислоты статистически значимо различались между периодами поступления и после родов, однако различий между наличием/отсутствием ПУ для средних уровней мочевой кислоты после родов не наблюдалось ни при поступлении, ни после родоразрешения (таблица 3.24).

Таблица 3.24 Показатели мочевой кислоты при поступлении и после родоразрешения у пациенток группы исследования с/без протеинурии более 0,3 г/л при поступлении, перед родами и после родоразрешения

Показатель	Статус	Время	N	Mean (StD)	Min-Max	p
Протеинурия >0,3 г/л при поступлении	Наличие	При поступлении	83	399,9 (69,1)	162,0 - 558,0	0,0002
		После родов	70	427,1 (78,5)	275,0 - 643,0	
	Отсутствие	При поступлении	0	---	---	---
		После родов	1	178,0	---	
Протеинурия >0,3 г/л перед родами	Наличие	При поступлении	83	399,9 (69,1)	162,0 - 558,0	0,0002
		После родов	71	423,6 (83,3)	178,0 - 643,0	
	Отсутствие	При поступлении	0	---	---	---
		После родов	0	---	---	
Протеинурия >0,3 г/л после родов	Наличие	При поступлении	48	395,9 (71,1)	259,0 - 558,0	0,006
		После родов	43	422,4 (81,8)	275,0 - 600,0	
	Отсутствие	При поступлении	35	405,5 (66,9)	162,0 - 499,0	0,012
		После родов	28	425,5(87,1)	178,0 - 643,0	

При исследовании взаимосвязи между средним уровнем мочевой кислоты и повышением креатинина более 90 ммоль/л (см. таблицу 3.23) было получено статистически значимое различие средних уровней мочевой кислоты после родоразрешения между подгруппами пациенток с показателями креатинина, превышающими 90 ммоль/л и креатинином менее 90 ммоль/л также после родоразрешения: у пациенток с уровнем креатинина более 90 ммоль/л среднее значение показателя мочевой кислоты было статистически значимо выше, чем у

пациенток с уровнем креатинина менее 90 ммоль/л ($505,1 \pm 97,8$ против $410 \pm 73,3$; $p = 0,001$).

Кроме этого, было проведено сравнение уровней мочевой кислоты при поступлении и после родоразрешения у пациенток группы исследования с ПУ и повышением креатинина разной продолжительности. Для этого все пациентки были стратифицированы на группы с различными имеющимися в выборке вариантами длительности ПУ и повышенного креатинина с учетом 3-х точек наблюдения: при поступлении, перед родами и после родоразрешения.

Были приняты следующие обозначения:

- 0 – повышения уровня креатинина или ПУ не наблюдалось;
- 1 – повышение уровня креатинина или ПУ происходило только после родов;
- 10 – повышение уровня креатинина или ПУ происходило только перед родами;
- 11 – повышение уровня креатинина или ПУ происходило перед родами и после родов;
- 100 – повышение уровня креатинина или ПУ происходило только при поступлении;
- 110 – повышение уровня креатинина или ПУ происходило при поступлении и перед родами;
- 111 – повышение уровня креатинина или ПУ происходило при поступлении, перед родами и после родов.

Полученные результаты показали, что средние уровни мочевой кислоты при поступлении и после родоразрешения у пациенток с различной продолжительностью ПУ статистически значимых различий не имели (таблица 3.25).

Таблица 3.25 Показатели мочевой кислоты при поступлении и после родоразрешения у пациенток группы исследования с различной продолжительностью протеинурии

Продолжительность протеинурии	Мочевая кислота при поступлении		Мочевая кислота после родов		<i>p</i>
	N	Mean (StD)	N	Mean (StD)	
110	35	405,5 (66,9)	27	434,7 (73,7)	0,012
111	48	395,9 (71,1)	43	422,4 (81,8)	0,006
<i>p(D)*</i>	---	0,535	---	0,483	---

Примечание: * – оценка статистической значимости различия среднего уровня мочевой кислоты в указанной временной точке у пациенток с различной продолжительностью протеинурии

Сравнение уровней мочевой кислоты при поступлении у пациенток с различной продолжительностью повышения креатинина более 90 мкмоль/л статистически значимого различия также не показало (рисунок 3.14).

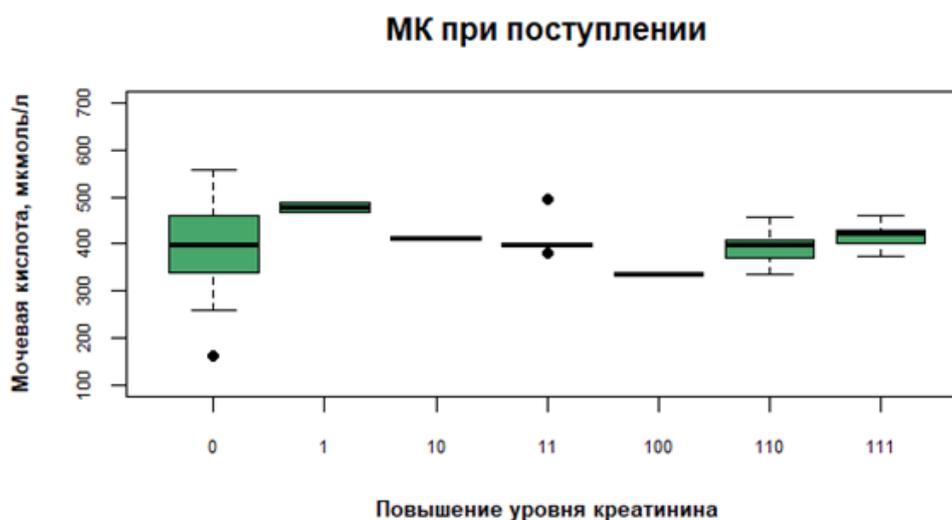


Рисунок 3.14 – Показатели мочевой кислоты при поступлении у пациенток группы исследования с различной продолжительностью повышения креатинина более 90 мкмоль/л

Однако после родов средний уровень мочевой кислоты в зависимости от продолжительности срока наблюдения повышенного уровня креатинина различался (рисунок 3.15). Так, наиболее высокий средний уровень мочевой кислоты был выявлен у пациенток с креатинином, уровень которого повышался только после родов ($632,5 \pm 14,8$; обозначение на рисунке 3.15 – «1»). Также

высокими были средние уровни мочевой кислоты у пациенток с повышенными показателями креатинина только перед родами ($515,0 \pm 7,1$; обозначение на рисунке 3.15 – «10») или в течение двух периодов наблюдения – перед родами и после родов ($512,6 \pm 78,6$; обозначение на рисунке 3.15 – «11»). Минимальный средний уровень мочевой кислоты после родоразрешения был определен у пациенток с повышенными показателями креатинина, отмеченными только при поступлении ($358,5 \pm 9,2$; обозначение на рисунке 3.15 – «100»), средний уровень мочевой кислоты после родов у этих пациенток был почти равен таковому в подгруппе, где повышение уровня креатинина не наблюдалось ни в одном из интервалов наблюдения.

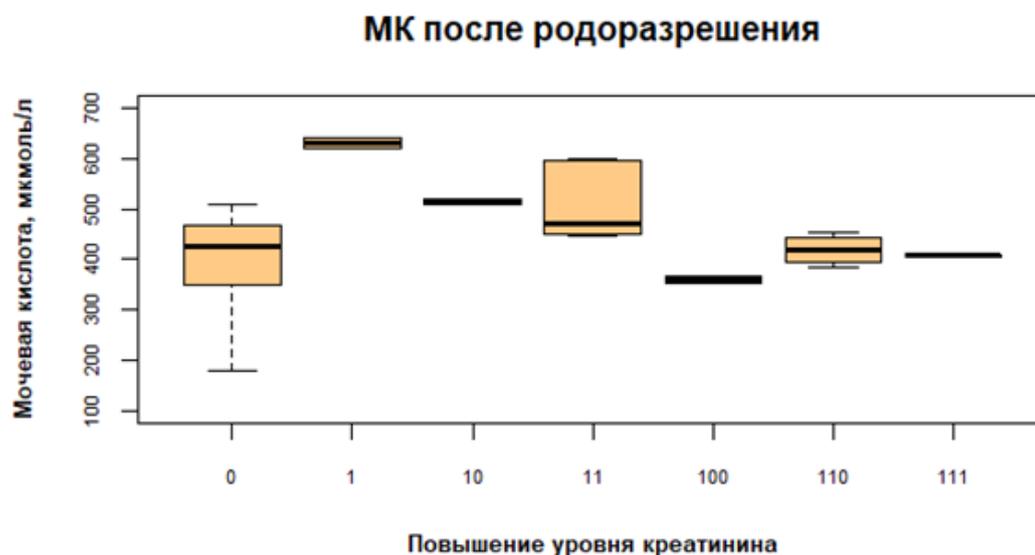


Рисунок 3.15 – Показатели мочевой кислоты после родоразрешения у пациенток группы исследования с различной продолжительностью повышения креатинина более 90 ммоль/л

Изучение взаимосвязи среднего уровня мочевой кислоты при поступлении и после родоразрешения с остальными, перечисленными выше симптомами ПЭ, статистически значимого различия не выявило, за исключением зрительных нарушений и уровня непрямого билирубина (таблица 3.26).

Таблица 3.26 Показатели мочевой кислоты пациенток группы исследования при наличии/отсутствии симптомов тяжелой преэклампсии

Симптомы	Мочевая кислота при поступлении, Mean (StD)			Мочевая кислота после родоразрешения, Mean (StD)		
	Наличие	Отсутствие	<i>p</i>	Наличие	Отсутствие	<i>p</i>
Головная боль при поступлении	403,8 (65,5)	397,5 (71,8)	0,691	406,4 (85,7)	434,8 (80,8)	0,161
Головная боль до родоразрешения	402,1 (65,9)	398,6 (71,6)	0,824	406,0 (82,7)	436,5 (82,4)	0,129
Зрительные нарушения при поступлении	365,4 (67,8)	405,2 (68,2)	0,075	354,4 (83,4)	436,3 (77,4)	0,002
Зрительные нарушения до родоразрешения	386,4 (72,7)	402,7 (68,6)	0,424	375,9 (92,6)	434,3 (78,0)	0,021
Отек диска зрительного нерва при поступлении	382,7 (48,8)	402,8 (71,8)	0,353	416,7 (46,4)	424,8 (88,1)	0,779
Отек диска зрительного нерва до родоразрешения	382,7 (48,8)	402,8 (71,8)	0,353	416,7 (46,4)	424,8 (88,1)	0,779
Боли в эпигастральной области при поступлении	387,1 (87,1)	402,3 (65,7)	0,469	393,5 (91,5)	429,2 (81,3)	0,194
Боли в эпигастральной области до родоразрешения	381,0 (88,1)	403,1 (65,6)	0,308	393,5 (91,5)	429,2 (81,3)	0,194
Тромбоцитопения при поступлении	396,3 (78,3)	401,8 (64,3)	0,732	434,1 (54,7)	418,3 (94,7)	0,452
Тромбоцитопения до родоразрешения	394,4 (80,3)	402,7 (63,3)	0,609	430,0 (55,5)	420,4 (94,8)	0,650
Генерализованные отеки при поступлении	401,4 (66,3)	397,3 (75,9)	0,800	432,3 (74,4)	409,5 (95,9)	0,267
Генерализованные отеки до родоразрешения	399,6 (65,6)	400,5 (75,4)	0,954	431,4 (75,0)	411,7 (94,9)	0,335
Подтверждение страдания плода при поступлении	398,5 (71,3)	401,5 (67,3)	0,849	433,4 (77,1)	413,0 (89,5)	0,307
Подтверждение страдания плода до родоразрешения	395,5 (72,7)	405,4 (64,8)	0,524	433,4 (77,1)	413,0 (89,5)	0,307

Продолжение таблицы 3.26

Симптомы	Мочевая кислота при поступлении, Mean (StD)			Мочевая кислота после родоразрешения, Mean (StD)		
	Наличие	Отсутствие	<i>p</i>	Наличие	Отсутствие	<i>p</i>
Повышение уровня АСТ до родоразрешения	392,2 (68,8)	404,8 (69,5)	0,421	434,4 (68,1)	416,6 (92,0)	0,383
Повышение уровня АЛТ при поступлении	396,4 (72,6)	401,6 (67,9)	0,753	423,0 (52,1)	423,9 (93,8)	0,968
Повышение уровня АЛТ до родоразрешения	387,1 (68,0)	410,7 (68,9)	0,122	430,2 (66,3)	418,2 (95,5)	0,549
Непрямой билирубин более 12 г/л	352,5 (63,8)	403,6 (68,4)	0,047	440,3 (122,7)	420,0 (80,3)	0,573

При наличии зрительных нарушений у пациенток как при поступлении, так и после родов среднее значение мочевой кислоты, определяемое после родоразрешения, было статистически значимо ниже, чем у пациенток с отсутствием этого симптома ($354,4 \pm 83,4$ против $436,3 \pm 77,4$; $p = 0,002$ и $375,9 \pm 92,6$ против $434,3 \pm 78,0$; $p = 0,021$ соответственно).

Также следует обратить внимание на показатели мочевой кислоты при наличии/отсутствии повышения непрямого билирубина (см. таблицу 3.26, рисунок 3.16).

На представленной диаграмме видно, что на этапе поступления уровень мочевой кислоты при повышении непрямого билирубина оказался заметно ниже, чем при концентрации билирубина менее 12 г/л. При этом после родоразрешения медиана уровня мочевой кислоты оказалась существенно меньше в подгруппе пациенток с повышенным непрямым билирубином, однако верхняя граница интервала значений мочевой кислоты у этих пациенток была значительно выше, чем у тех, у которых непрямой билирубин повышен не был.

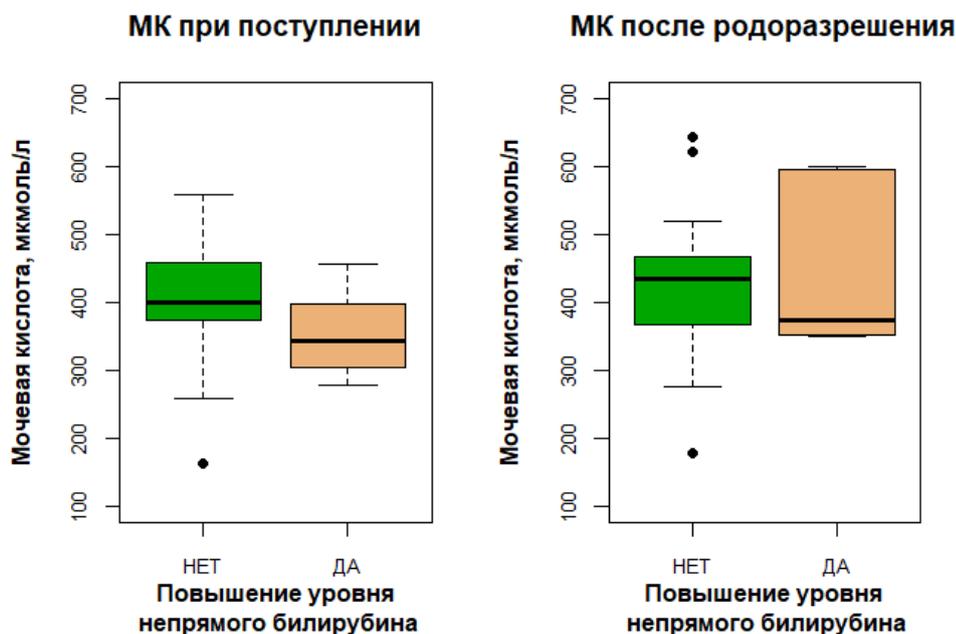


Рисунок 3.16 – Показатели мочевой кислоты при поступлении и после родоразрешения у пациенток группы исследования с/без повышения уровня непрямого билирубина более 12 г/л

При анализе взаимосвязи среднего уровня мочевой кислоты в выбранные сроки наблюдения и наличия изучаемых исходов для новорожденных статистически значимых различий между указанными признаками получено не было (таблица 3.27).

Таблица 3.27 Уровень мочевой кислоты при поступлении и после родоразрешения в зависимости от наличия/отсутствия изучаемых исходов для новорожденных от матерей из группы исследования

Исходы для новорожденных	Мочевая кислота при поступлении, Mean (StD)			Мочевая кислота после родоразрешения, Mean (StD)		
	Наличие	Отсутствие	<i>p</i>	Наличие	Отсутствие	<i>p</i>
Благоприятный исход при выписке	399,2 (61,9)	400,1 (71,0)	0,965	405,4 (97,6)	427,7 (80,2)	0,386
Дыхательные нарушения	392,9 (72,9)	405,6 (66,1)	0,409	439,7 (73,9)	412,5 (88,4)	0,178
Малая масса тела при рождении	385,6 (71,2)	409,4 (66,7)	0,126	420,8 (56,4)	425,4 (97,5)	0,821

3.4. Определение уровня С3- и С4-компонентов системы комплемента, прокальцитонина и N-терминального отрезка неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа у здоровых беременных и пациенток с тяжелой преэклампсией

Данные, полученные при сравнении характеристик пациенток изучаемых групп (таблица 3.28), показали, что статистически значимое различие средних между группой здоровых беременных и группой пациенток с тяжелой ПЭ было получено для таких показателей, как масса тела ($58,0 \pm 6,6$ против $71,8 \pm 13,3$; $p = 0,00001$) и срок гестации ($36,8 \pm 1,2$ против $33,6 \pm 4,0$; $p = 0,0002$).

Таблица 3.28 Характеристика групп здоровых беременных и беременных с тяжелой преэклампсией, включенных в клиническое исследование 4

Показатели	Группы	N	Mean(StD)	Median [Q ₁ ;Q ₃]	Min	Max	<i>p</i>
Масса тела, кг	Здоровые беременные	25	58,0(6,6)	57,0 [54,0; 61,0]	49,0	74,0	0,00001
	Тяжелая преэклампсия	34	71,8(13,3)	71,5 [62,0; 80,0]	47,0	103,0	
Рост, см	Здоровые беременные	25	163,6(5,3)	165,0 [160,0; 167,0]	151,0	170,0	0,621
	Тяжелая преэклампсия	34	164,5(7,0)	166,0 [160,0; 170,0]	148,0	178,0	
Возраст, лет	Здоровые беременные	25	29,9 (5,3)	29,0 [28,0; 35,0]	21,0	40,0	0,488
	Тяжелая преэклампсия	34	31,0(6,5)	33,5 [25,0; 35,0]	18,0	40,0	
Срок гестации, нед.	Здоровые беременные	25	36,8(1,2)	36,0 [36,0; 38,0]	36,0	40,0	0,0002
	Тяжелая преэклампсия	34	33,6(4,0)	34,0 [31,0; 37,0]	25,0	40,0	

В отношении уровня С3-компонента системы комплемента было установлено, что значимого различия средних показателей между группами беременных выявлено не было (таблица 3.29, рисунок 3.17). При изучении выборочной распределения вероятности значений этого показателя было получено почти полное совпадения графиков для обеих групп и близкое расположение как медиан, так и других выборочных характеристик обоих распределений.

Таблица 3.29 Показатели С3-и С4-компонента системы комплемента у здоровых беременных и беременных с тяжелой преэклампсией

Показатели	Группы	N	Mean (StD)	Median[Q ₁ ; Q ₃]	Min	Max	<i>p</i>
С3, г/л	Здоровые беременные	25	1,43 (0,17)	1,46[1,33; 1,56]	1,16	1,79	0,925
	Тяжелая преэклампсия	34	1,43(0,28)	1,43[1,30; 1,58]	0,39	1,85	
С4, г/л	Здоровые беременные	25	0,28 (0,08)	0,27[0,22; 0,33]	0,15	0,51	0,00006
	Тяжелая преэклампсия	34	0,19(0,08)	0,18[0,13; 0,26]	0,05	0,38	

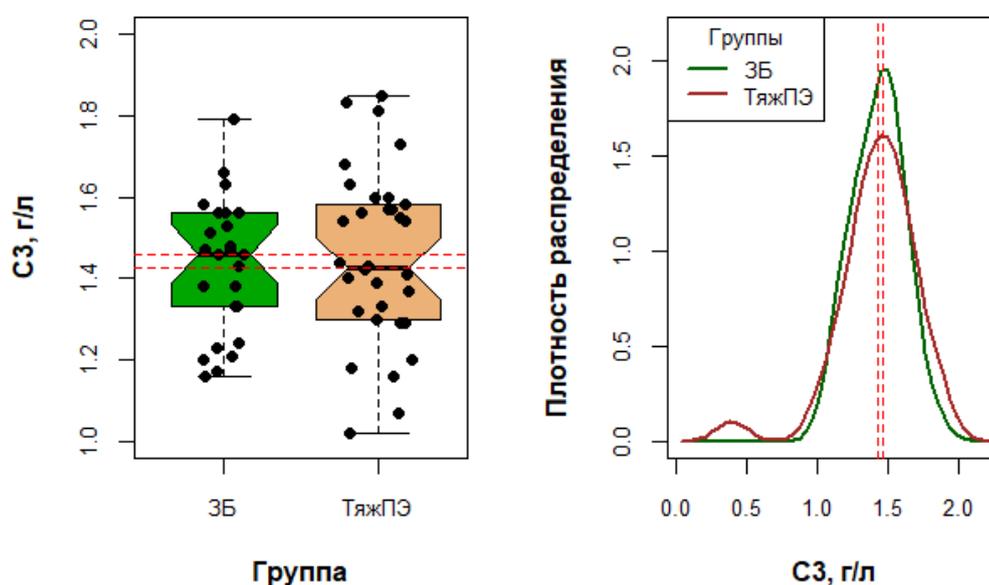


Рисунок 3.17 – Выборочные распределения, центральные характеристики и вариабельность уровня С3-компонента системы комплемента групп здоровых беременных (ЗБ) и беременных с тяжелой преэклампсией (ТяжПЭ)

Совсем иная картина была отмечена в отношении С4-компонента (см. таблицу 3.29, рисунок 3.18). Контуры выборочных распределений в обеих группах оказались очень схожи, но интервал значений для беременных с тяжелой ПЭ был существенно сдвинут влево по отношению к соответствующим показателям здоровых беременных. Медианы и средние значения имели существенное и статистически значимое различие между группами здоровых беременных и пациенток с тяжелой ПЭ (0,27[0,22;0,33] против 0,18[0,13;0,26] и $0,28 \pm 0,08$ против $0,19 \pm 0,08$ соответственно, $p = 0,00006$).

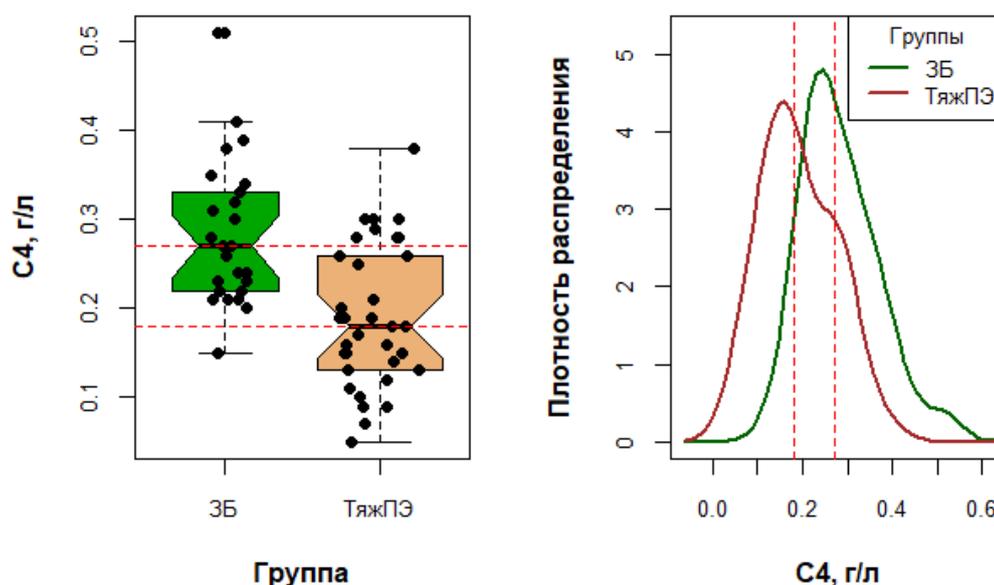


Рисунок 3.18 – Выборочные распределения, центральные характеристики и вариабельность уровня С4 компонента системы комплемента в группах здоровых беременных (ЗБ) и беременных с тяжелой преэклампсией (ТяжПЭ)

Уровень прокальцитонина различался между группами не только центральными тенденциями, но и вариабельностью (таблица 3.30, рисунок 3.19).

Таблица 3.30 Показатели прокальцитонина и NT-proBNP у здоровых беременных и беременных с тяжелой преэклампсией

Показатели	Группы	N	Mean (StD)	Median [Q ₁ ; Q ₃]	Min	Max	<i>p</i>
Прокальцитонин, нг/мл	Здоровые беременные	25	0,07 (0,04)	0,06 [0,05; 0,07]	0,03	0,21	0,0003
	Тяжелая преэклампсия	34	0,25(0,23)	0,19 [0,09; 0,31]	0,02	1,18	
NT-proBNP, пг/мл	Здоровые беременные	25	55,0 (37,4)	43,8 [28,9; 73,7]	5,0	143,0	0,00005
	Тяжелая преэклампсия	34	470,0 (467,5)	356,5 [214,5; 544,0]	41,1	2544,0	

Значения уровня прокальцитонина в группе здоровых беременных находились в очень узком диапазоне, а профиль выборочного распределения имел высокий пик, симметрично расположенный между пределами интервала значений. В группе беременных с тяжелой ПЭ интервал значений

прокальцитонина был растянут более значительно, пик его распределения расположен несимметрично и сдвинут в сторону меньших значений, спад распределения происходил значительно медленнее его нарастания. Это указывало на существенно бóльшую вариабельность показателей прокальцитонина у пациенток с тяжелой ПЭ, полученную преимущественно за счет более высоких его значений, которые не наблюдались среди здоровых беременных. Уровень всех центральных параметров распределения прокальцитонина (среднее значение, медиана, мода) также был статистически значимо выше в группе беременных с тяжелой ПЭ по сравнению с группой контроля. Уровень прокальцитонина у пациенток с тяжелой ПЭ оказался в 3,57 раз выше, чем у здоровых беременных ($0,25 \pm 0,23$ против $0,07 \pm 0,04$; $p < 0,0003$).

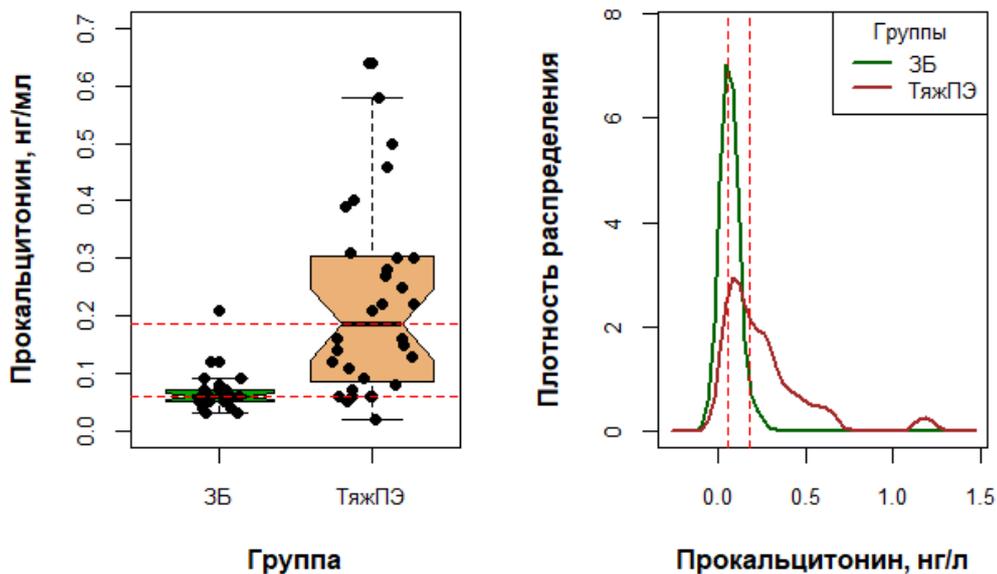


Рисунок 3.19 – Выборочные распределения, центральные характеристики и вариабельность показателей прокальцитонина в группах здоровых беременных (ЗБ) и беременных с тяжелой преэклампсией (ТяжПЭ)

Очень сходная с изменениями уровня прокальцитонина динамика была получена в отношении показателя NT-proBNP (см. таблицу 3.30, рисунок 3.20). В группе здоровых беременных значения NT-proBNP находились в очень узком

интервале и имели почти нормальное распределение, тогда как в группе пациенток с тяжелой ПЭ интервал значений был значительно больше. При этом расширение этого интервала происходило в сторону более высоких значений NT-proBNP, как представлено на рисунке 3.20. Более половины значений NT-proBNP, полученных у беременных с тяжелой ПЭ, не наблюдались в группе здоровых беременных. Среднее значение и медиана NT-proBNP имели статистически значимое и клинически важное различие между группами. Показатели NT-proBNP у пациенток с тяжелой формой ПЭ были в 8,5 раз выше по сравнению со здоровыми беременными ($p < 0,00005$).

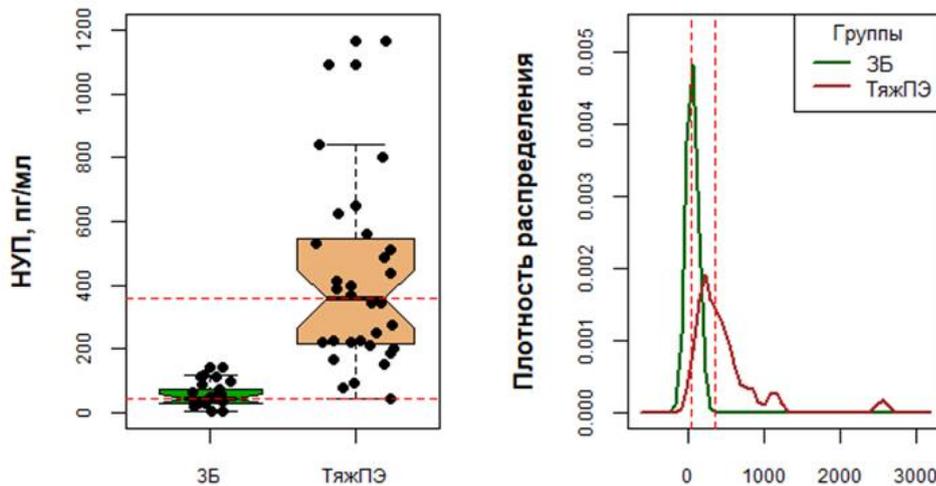


Рисунок 3.20 – Выборочные распределения, центральные характеристики и вариабельность показателей NT-proBNP в группах здоровых беременных (ЗБ) и беременных с тяжелой преэклампсией (ТяжПЭ)

На рисунке 3.21 отражена обобщенная картина различий четырех лабораторных показателей (С3- и С4-компонентов системы комплемента, прокальцитонина и NT-proBNP) между группами здоровых беременных и пациенток с тяжелой ПЭ.

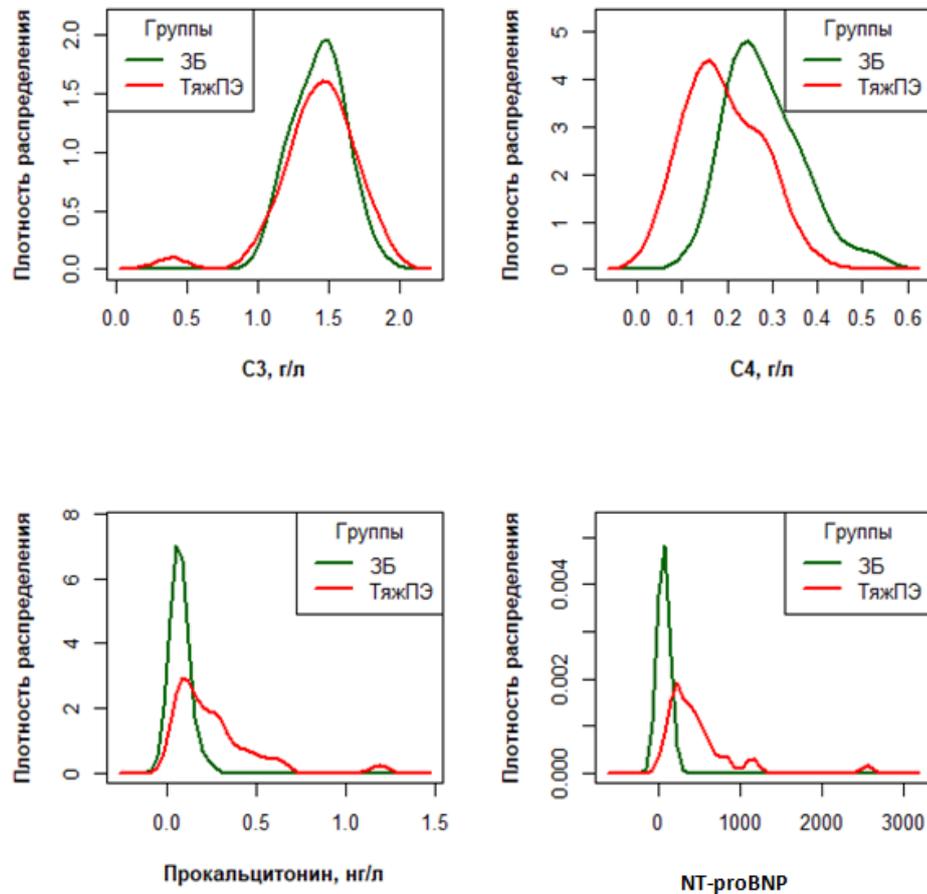


Рисунок 3.21– Плотность распределения значений С3- и С4-компонентов системы комплемента, прокальцитонина и NT-проВНР в группах здоровых беременных (ЗБ) и беременных с тяжелой преэклампсией (ТяжПЭ)

Интерпретируя данные, представленные на рисунке 3.21, следует отметить, что динамика значений С3-и С4-компонентов системы комплемента между группами была различной. Хотя незначительное увеличение вариабельности и интервала фиксируемых значений показателей С3-компонента у беременных с тяжелой ПЭ все-таки происходило, однако их медианы и средние значения в обеих группах почти совпадали, т.е. в группе больных встречались значения как в меньшей, так и в большей степени выходящие за пределы интервала С3-компонента здоровых беременных. Для показателей С4-компонента – напротив, изменения вариабельности и размера интервала значений у беременных с тяжелой ПЭ не наблюдалось, а происходило лишь смещение указанного интервала по сравнению с группой контроля. Отмеченные изменения объясняют более низкое

среднее значение и медиану С4-компонента по сравнению с таковыми в группе здоровых беременных.

Результаты, полученные при изучении динамики уровня прокальцитонина, свидетельствовали о различии его выборочных распределения у здоровых беременных и пациенток с ПЭ по всем статистическим параметрам – и центральным характеристиками, и параметрам вариабельности. Для указанных показателей в группе здоровых беременных отмечена очень плотная концентрация в узком диапазоне значений, тогда как для группы пациенток с тяжелой ПЭ интервал полученных значений был значительно шире, а медиана и среднее значение существенно превосходили аналогичные параметры для группы здоровых беременных.

3.5. Оценка влияния критериальных клинико-лабораторных признаков HELLP-синдрома и анамнестических факторов на продолжительность его течения

Для удобства представления отличий разных форм HELLP-синдрома друг от друга по времени манифестации и продолжительности течения были использованы сокращения обозначения временного интервала (точки) манифестации изучаемых форм заболевания, приведенные в таблице 3.31.

Таблица 3.31 Принятые сокращения временного интервала манифестации различных форм HELLP-синдрома

Обозначения	Точка манифестации формы HELLP-синдрома
ПРМ	при поступлении, перед родами и после родов
ПРMhel	при поступлении – «HEL», перед родами – «HEL» и после родов - «HELLP»
ПРН	при поступлении, перед родами, о состоянии после родов – данных нет
ПР	только при поступлении и перед родами, после родов не наблюдалось
П	только при поступлении
РМ	только перед родами и после родов
РMhel	только перед родами – «HEL» и после родов – «HELLP»
Р	только перед родами
М	только после родов

По возрастным показателям пациентки групп с различными формами и временем манифестации HELLP-синдрома оказались несопоставимы (таблица 3.32).

Таблица 3.32 Возраст и антропометрические характеристики пациенток с различными формами HELLP-синдрома

	N	Mean(StD)	Median[Q ₁ ; Q ₃]	Min	Max	<i>p</i>
Возраст, лет						
Группа М	9	29,1 (6,8)	31,0 [24,0; 35,0]	16,0	36,0	<i>0,022</i>
Группа РМ	5	32,8 (5,4)	31,0 [28,0; 37,0]	28,0	40,0	
Группа ПР	15	32,8 (6,1)	33,0 [28,0; 38,0]	22,0	41,0	
Группа ПРМ	74	28,7 (5,4)	28,0 [25,0; 33,0]	18,0	41,0	
Группа HEL	25	30,8 (5,4)	30,0 [28,0; 34,0]	18,0	41,0	
Группа ELLP	8	33,8 (4,6)	33,5 [32,0; 35,5]	26,0	42,0	
Рост, см						
Группа М	9	159,4 (5,3)	159,0[155,0; 165,0]	151,0	166,0	<i>0,281</i>
Группа РМ	5	163,2(9,3)	163,0 [162,0; 165,0]	150,0	176,0	
Группа ПР	8	159,0(5,1)	160,5 [155,5; 162,5]	151,0	164,0	
Группа ПРМ	27	163,4(5,6)	164,0 [160,0; 168,0]	147,0	172,0	
Группа HEL	11	160,5(5,7)	160,0 [157,0; 167,0]	152,0	168,0	
Группа ELLP	7	161,0(6,9)	162,0 [154,0; 165,0]	154,0	172,0	
Масса тела до беременности, кг						
Группа М	7	60,0 (13,5)	54,7 [51,5; 60,3]	51,0	89,7	<i>0,860</i>
Группа РМ	5	66,7 (13,0)	74,6 [54,3; 75,8]	50,9	77,8	
Группа ПР	9	59,9 (20,5)	55,0 [52,3; 63,3]	32,4	106,7	
Группа ПРМ	17	63,3 (14,4)	64,5 [54,2; 74,2]	39,0	91,9	
Группа HEL	8	61,1 (7,6)	63,1 [55,5; 66,1]	49,0	70,7	
Группа ELLP	7	63,0 (12,7)	59,2 [54,9; 69,6]	50,4	88,1	
Масса тела на момент поступления, кг						
Группа М	7	72,2 (15,8)	71,0 [61,0; 72,0]	60,0	106,3	<i>0,954</i>
Группа РМ	5	75,9 (12,9)	82,0 [66,0; 82,3]	59,0	90,3	
Группа ПР	8	68,9 (15,4)	70,6 [62,3; 75,6]	40,6	94,0	
Группа ПРМ	26	73,0 (13,5)	72,2 [62,9; 80,9]	45,2	104,5	
Группа HEL	10	72,6 (12,2)	74,7 [67,0; 78,8]	52,0	89,9	
Группа ELLP	7	73,0 (15,1)	65,8 [63,2; 89,4]	55,7	96,7	

Самые молодые пациентки были отмечены в группе манифестации HELLP-синдрома только после родоразрешения ($29,1 \pm 6,8$) и его наличия во всех трех точках наблюдения ($28,7 \pm 5,4$). Пациентки наиболее старшего возраста составили группу с ELLP-синдромом ($33,8 \pm 4,6$).

Возрастные различия пациенток указанных групп были статистически значимы ($p = 0,022$). В отношении антропометрических показателей группы были сопоставимы. Различия распределений по паритету беременности, родов и срока гестации статистической значимости не достигли (таблица 3.33).

Таблица 3.33 Показатели текущей беременности пациенток с различными формами HELLP-синдрома

	N	Mean (StD)	Median [Q1; Q3]	Min	Max	<i>p</i>
Паритет беременности						
Группа М	9	2,7 (0,7)	1,0 [1,0; 1,0]	1,0	8,0	0,553
Группа РМ	5	2,8 (0,9)	4,0 [1,0; 2,0]	1,0	4,0	
Группа ПР	15	3,4 (1,7)	2,0 [1,0; 3,0]	1,0	11,0	
Группа ПРМ	51	2,5 (1,5)	2,0 [1,0; 2,0]	1,0	9,0	
Группа HEL	5	3,0 (1,5)	3,0 [1,0; 3,0]	1,0	5,0	
Группа ELLP	8	3,6 (1,4)	3,0 [1,0; 2,5]	1,0	8,0	
Паритет родов						
Группа М	9	1,2 (2,8)	1,0 [1,0; 3,0]	1,0	3,0	0,157
Группа РМ	5	1,6 (1,6)	1,0 [1,0; 4,0]	1,0	3,0	
Группа ПР	15	2,2 (3,1)	2,0 [1,0; 5,0]	1,0	7,0	
Группа ПРМ	73	1,9 (2,1)	1,0 [1,0; 3,0]	1,0	6,0	
Группа HEL	25	2,3 (1,6)	2,0 [2,0; 4,0]	1,0	6,0	
Группа ELLP	8	2,1 (2,6)	2,0 [1,5; 5,5]	1,0	5,0	
Срок гестации						
Группа М	9	35,0 (4,8)	38,1 [31,2; 39,0]	27,0	39,5	0,375
Группа РМ	5	30,7 (6,4)	27,6 [26,0; 36,1]	25,0	39,0	
Группа ПР	15	32,6 (4,8)	33,0 [30,0; 36,0]	22,0	39,0	
Группа ПРМ	74	34,4 (4,6)	35,2 [33,0; 37,0]	21,0	41,0	
Группа HEL	25	35,2 (2,7)	36,0 [35,0; 37,0]	27,5	39,0	
Группа ELLP	8	34,3 (3,1)	34,1 [32,5; 37,0]	29,0	38,0	

При анализе распределений длительности госпитализации в изучаемых группах были отмечены статистически значимые различия (таблица 3.34). Наиболее длительная госпитализация (не менее 9 суток) наблюдалась в группе пациенток с HELLP-синдромом, диагностированным только перед и после родоразрешения (группа РМ). Половина пациенток в группах ПРМ и HEL провела в стационаре менее 7 суток. Максимальная длительность госпитализации была наименьшей в группах ПР и HEL – 13 суток, в остальных группах этот показатель составил 16 суток и более.

Таблица 3.34 Длительность госпитализации пациенток с различными формами HELLP-синдрома

	N	Mean(StD)	Median[Q ₁ ; Q ₃]	Min	Max	<i>p</i>
Группа М	9	10,1 (3,0)	9,0 [8,0; 11,0]	7,0	17,0	0,004
Группа РМ	5	13,8 (5,4)	13,0 [9,0;16,0]	9,0	22,0	
Группа ПР	15	8,2 (2,9)	9,0 [7,0; 10,0]	2,0	13,0	
Группа ПРМ	71	7,5 (3,6)	7,0 [5,0; 10,0]	2,0	20,0	
Группа HEL	24	7,9 (2,7)	7,0 [6,0; 9,5]	3,0	13,0	
Группа ELLP	8	10,6 (3,9)	9,5 [9,0; 14,0]	4,0	16,0	

Среди соматической патологии в анамнезе пациенток общей выборки наиболее часто встречались заболевания почек (11,7%), наиболее редко – коагулопатия (3,6%) (таблица 3.35, рисунок 3.22).

Таблица 3.35 Частота встречаемости соматических патологий у пациенток с различными формами HELLP-синдрома, n (%)

Группы	Сердечно-сосудистая система	Почки	Печень	Центральная нервная система	Коагулопатия	Всего в группе, n
М	0	1 (11,1)	0	0	1 (11,1)	9
РМ	1 (20,0)	1(20,0)	0	0	0	5
ПР	2 (13,3)	2 (13,3)	0	0	0	15
ПРМ	7 (9,3)	11 (14,7)	6 (8,0)	6 (8,0)	4 (5,3)	75
HEL	0	1 (4,0)	0	1 (4,0)	0	25
ELLP	2 (25,0)	0	0	0	0	8
Всего	12 (8,8)	16 (11,7)	6 (4,4)	7 (5,1)	5 (3,6)	139



Рисунок 3.22 – Частота встречаемости соматических патологий в группе пациенток с HELLP-синдромом наибольшей продолжительности течения: при поступлении, перед и после родоразрешения

Основное количество всех встретившихся случаев соматических заболеваний приходилось на группу ПРМ, в которой HELLP-синдром наблюдался при поступлении, перед и после родоразрешения.

В остальных группах ряд соматических заболеваний не наблюдался вовсе, а те, которые встречались, были отмечены в единичных случаях (таблица 3.36, 3.37). В частности, заболевания печени наблюдались только в группе ПРМ. Подавляющее большинство случаев заболевания ЦНС и коагулопатии было также отмечено в группе ПРМ и только по одному случаю – в группе HEL (патология ЦНС) и группе М (коагулопатия). Лишь одна пациентка из выборки, которая также была из группы ПРМ, имела 4 сочетанных соматических заболевания.

Таблица 3.36 Частота встречаемости соматических заболеваний у пациенток с различными формами HELLP-синдромом в общей выборке

Количество соматических заболеваний, n	Число пациенток, n	Доля пациенток в общей выборке, %
0	105	75,5
1	25	18,0
2	6	4,3
3	2	1,4
4	1	0,7
Всего	139	100,0

Таблица 3.37 Частота встречаемости соматических заболеваний в группах пациенток с различными формами HELLP-синдрома, n

Количество соматических заболеваний, n	М	PM	ПР	ПРМ	HEL	ELLP
0	7	3	12	53	23	6
1	2	2	2	14	2	2
2	0	0	1	5	0	0
3	0	0	0	2	0	0
4	0	0	0	1	0	0
Всего	9	5	15	75	25	8

Три четверти пациенток выборки (75%) не имели сопутствующих соматических патологий, 18% имели по одному соматическому заболеванию, чуть более 4% – по два заболевания и 1,4% (две пациентки, также из группы ПРМ) имели три сочетанные соматические патологии (таблица 3.44). В этой группе наблюдался наибольший процент пациенток с соматическими заболеваниями – почти треть всей группы (29,3%), тогда как в других группах доля пациенток с сопутствующими заболеваниями составляла не более 20%, а в подавляющем большинстве – менее 15% группы. При этом практически во всех группах, кроме ПРМ, пациентки имели лишь по одному соматическому заболеванию. Только в группе ПР у одной пациентки наблюдалось сочетание двух соматических патологий.

Различия распределений по паритету беременности, родов и срока гестации статистической значимости не достигли (таблица 3.38). Однако следует отметить, что в группе ПР паритет беременности был максимальным. Минимальная вариабельность паритета беременности наблюдалась в группе PM, номер текущей беременности в этой группе не превышал четырех.

Наибольший паритет родов также наблюдался в группе ПР: его максимум составил семь. Самая низкая вариабельность, а также интервалы значений паритета родов наблюдались в группах М и PM, т.е. у пациенток, которые не имели HELLP-синдрома при поступлении.

Таблица 3.38 Показатели текущей беременности пациенток с различными формами HELLP-синдрома

Показатели	N	Mean (StD)	Median[Q ₁ ; Q ₃]	Min	Max	<i>p</i>
Паритет беременности						
Группа М	9	2,7 (0,7)	1,0[1,0; 1,0]	1,0	8,0	0,553
Группа РМ	5	2,8 (0,9)	4,0[1,0; 2,0]	1,0	4,0	
Группа ПР	15	3,4 (1,7)	2,0[1,0; 3,0]	1,0	11,0	
Группа ПРМ	51	2,5 (1,5)	2,0[1,0; 2,0]	1,0	9,0	
Группа HEL	5	3,0 (1,5)	3,0[1,0; 3,0]	1,0	5,0	
Группа ELLP	8	3,6 (1,4)	3,0[1,0; 2,5]	1,0	8,0	
Паритет родов						
Группа М	9	1,2 (2,8)	1,0[1,0; 3,0]	1,0	3,0	0,157
Группа РМ	5	1,6 (1,6)	1,0[1,0; 4,0]	1,0	3,0	
Группа ПР	15	2,2 (3,1)	2,0[1,0; 5,0]	1,0	7,0	
Группа ПРМ	73	1,9 (2,1)	1,0[1,0; 3,0]	1,0	6,0	
Группа HEL	25	2,3 (1,6)	2,0[2,0; 4,0]	1,0	6,0	
Группа ELLP	8	2,1 (2,6)	2,0[1,5; 5,5]	1,0	5,0	
Срок гестации						
Группа М	9	35,0 (4,8)	38,1[31,2; 39,0]	27,0	39,5	0,375
Группа РМ	5	30,7 (6,4)	27,6[26,0; 36,1]	25,0	39,0	
Группа ПР	15	32,6 (4,8)	33,0[30,0; 36,0]	22,0	39,0	
Группа ПРМ	74	34,4 (4,6)	35,2[33,0; 37,0]	21,0	41,0	
Группа HEL	25	35,2 (2,7)	36,0[35,0; 37,0]	27,5	39,0	
Группа ELLP	8	34,3 (3,1)	34,1[32,5; 37,0]	29,0	38,0	

В отношении частоты встречаемости первобеременных и повторнобеременных в группах пациенток с HELLP-синдромом были отмечены следующие закономерности: наибольшая частота встречаемости первобеременных наблюдалась в группе с HELLP-синдромом, диагностированным после родоразрешения. В остальных группах с HELLP-синдромом первобеременными были примерно 40% пациенток (рисунок 3.23).

У пациенток с HEL- и ELLP-синдромом доля первобеременных составила 20% и 25% соответственно. Различие частоты встречаемости первой беременности между исследуемыми группами на данной выборке не имела статистической значимости, что, вследствие указанных ранее ограничений обсервационного исследования, может быть связано с малым числом пациенток в некоторых группах. В связи с этим полученные тенденции требуют внимания и дальнейшего исследования.

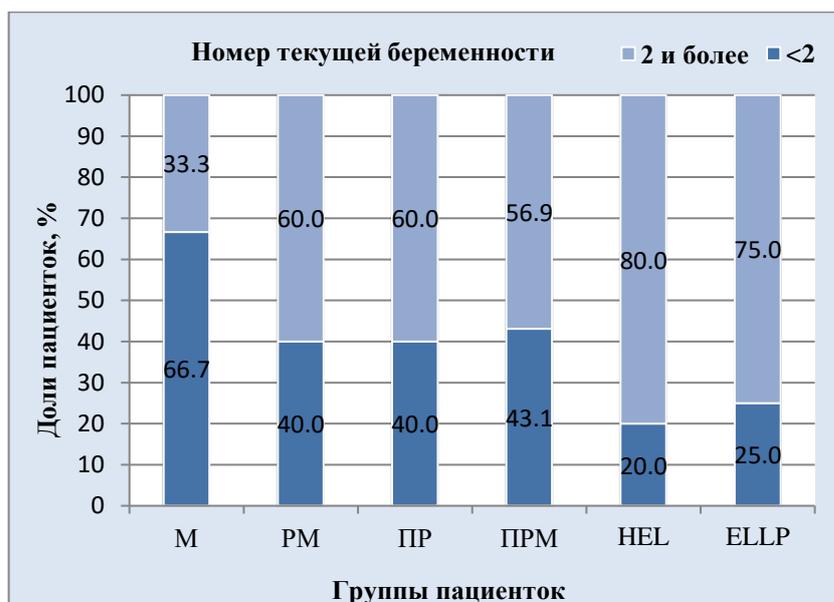


Рисунок 3.23 – Частота встречаемости первобеременных и повторнобеременных в группах пациенток с HELLP-синдромом различных форм и продолжительности

Более выраженные различия между группами наблюдались по частоте первых родов (рисунок 3.24). Большинство первородящих пациенток было отмечено в группе М (88,9%). В группах PM, ПРМ и ПР первородящими были почти половина пациенток. У двух третей женщин в группах HEL и ELLP текущие роды являлись вторыми и более. Различия между группами по частоте встречаемости первых/повторных текущих родов были статистически значимы.

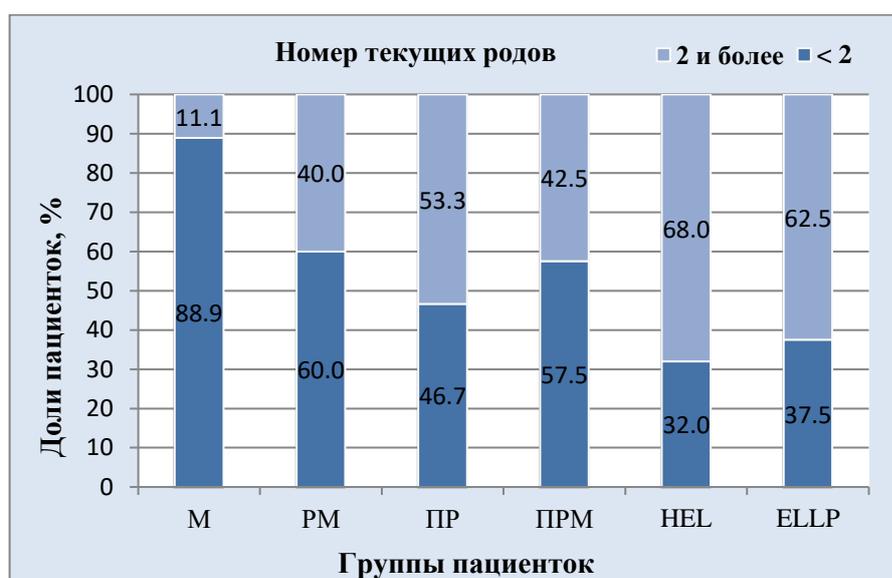


Рисунок 3.24 – Частота встречаемости первородящих и повторнородящих в группах пациенток с HELLP-синдромом различных форм и продолжительности

В отношении сроков гестации надо отметить, что их минимальные показатели встречались в группе ПР и ПРМ – 22 и 21 неделя соответственно (см. таблицу 3.38). В группе ELLP гестация длилась не менее 29 недель. Только в группе М (HELLP-синдром манифестировал после родов) у половины пациенток срок гестации превышал 38 недель. Половина пациенток с HEL-синдромом имела срок гестации более 36 недель, в остальных группах у половины и более пациенток срок гестации составил менее 35 недель.

Учитывая, что HELLP-синдром в настоящее время рассматривается в качестве жизнеугрожающего осложнения ПЭ, представлялось особенно важным выяснить наличие ГР в анамнезе пациенток выборки. Как показали полученные данные, ПЭ в анамнезе встречалась только у двух пациенток, обе были из группы ELLP.

Эклампсия, осложнившая текущую беременность, по аналогии с HELLP-синдромом, рассматривалась в данном исследовании как процесс с различной временной точкой диагностики и различной продолжительностью. Чуть более четверти всех пациенток группы ПРМ (20 из 75) имели диагноз эклампсии, установленный при поступлении. В остальных группах пациенток с эклампсией было или по одной, или не было вовсе (таблица 3.39).

Таблица 3.39 Распределение частоты встречаемости эклампсии различной продолжительности в исследуемых группах пациенток с HELLP-синдромом

Продолжительность эклампсии	HELLP-М	HELLP-РМ	HELLP-ПР	HELLP-ПРМ	HEL	ELLP
Эклампсия не встречалась	8	5	15	55	24	7
Эклампсия-М	1	0	0	0	0	0
Эклампсия-ПР	0	0	0	16	1	1
Эклампсия-ПРМ	0	0	0	4	0	0
Всего	9	5	15	75	25	8

Только у одной пациентки (0,7%) выборки эклампсия была диагностирована после родоразрешения (таблица 3.40). У этой же пациентки HELLP-синдром был установлен тоже только после родоразрешения.

Таблица 3.40 Распределение частоты встречаемости эклампсии различной продолжительности в общей выборке пациенток с HELLP-синдромом

Начало и продолжительность эклампсии	Число пациенток, n	Доля пациенток в общей выборке, %
Эклампсия не встречалась	115	82,7
Эклампсия после родов (М)	1	0,7
Эклампсия при поступлении и перед родами (ПР)	19	13,7
Эклампсия при поступлении, перед и после родов (ПРМ)	4	2,9
Всего	139	100,0

У 19 (13,7%) пациенток выборки эклампсия была установлена при поступлении и продолжалась до этапа «перед родоразрешением», после родов эклампсии не было, из них 16 женщин были из группы ПРМ и по одной – из групп с парциальными формами HELLP-синдрома – HEL- и ELLP-. Эклампсия, установленная при поступлении и продолжавшаяся перед и после родоразрешения, отмечалась у четырех (2,9%) пациенток выборки и все они были из группы ПРМ.

Перед описанием результатов, полученных при изучении клинико-лабораторных данных включенных в исследование пациенток, необходимо отметить особенности структуры форм HELLP-синдрома в выбранных точках наблюдения. Поскольку в представленной выборке пациенток регистрировались различные формы HELLP-синдрома, а также время (точка) его манифестации и продолжительность течения, то, в первую очередь, нами был предпринят анализ полученных данных для изучения соотношения разных форм HELLP-синдрома в указанной выборке, а также отличий разных форм HELLP-синдрома друг от друга по времени манифестации и продолжительности.

Объем общей выборки составил 139 пациенток. Достаточно широкое варьирование объемов полученных групп наложило некоторые ограничения на исследование, инициируя трудности с достижением статистической значимости исследуемых различий, но имеющиеся данные вполне удовлетворяют формату пилотного исследования, позволяя сформулировать гипотезы и определить направления дальнейшего изучения данной проблемы.

Процентное соотношение всех исследуемых форм HELLP-синдрома в изученной выборке иллюстрирует рисунок 3.25:

- HELLP-синдром, 104 пациенток – 76,3%;
- HEL-синдром, 22 пациентки – 15,8%;
- ELLP-синдром, 8 пациенток – 5,8%;
- HEL-синдром, трансформировавшийся в HELLP-синдром, 3 пациентки – 2,2%.

Представленные данные демонстрируют, что в ряде случаев парциальная форма «HEL» после родоразрешения трансформировалась в полную форму «HELLP» (2,2%, согласно данной выборке), что затрудняло отдельный анализ этих форм.

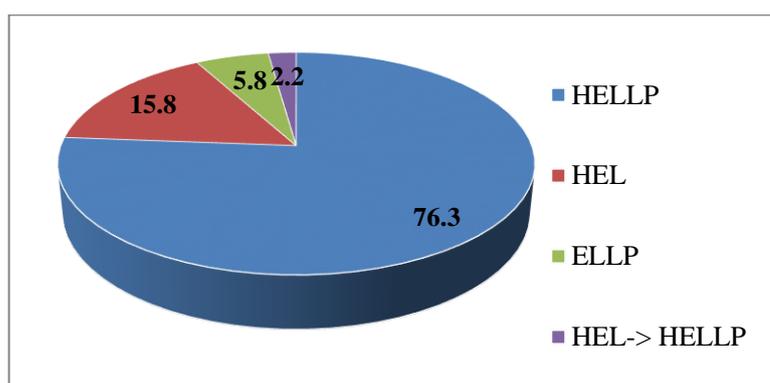


Рисунок 3.25 – Частота встречаемости различных форм HELLP-синдрома в представленной выборке

Структура HELLP-синдрома в выбранных точках наблюдения (при поступлении, перед родоразрешением, после родоразрешения) оказалась различной (таблица 3.41).

Таблица 3.41 Структура форм HELLP-синдрома в точках наблюдения: при поступлении, перед родоразрешением, после родоразрешения

Форма HELLP-синдрома	При поступлении, n(%)	Перед родами, n(%)	После родов, n(%)	Всего пациенток в выборке, n
HELLP	90 (75,0)	95 (74,2)	57 (98,3)	139
HEL	23 (19,2)	24 (18,8)	0	139
ELLP	7 (5,8)	8 (6,25)	1 (1,7)	139
Всего отмечено	120 (86,3)	127 (91,4)	58 (41,7)	139

Наличие одной из форм HELLP-синдрома при поступлении в стационар отмечалось у 120 (86,3%) пациенток. Среди них полный HELLP-синдром встречался у 90 (75%) пациенток. Парциальная форма «HEL» встречалась при поступлении у 23 (19,2%) пациенток, ELLP-синдром – у 7 (5,8%) (рисунок 3.26,А). Перед родами диагноз HELLP-синдром был поставлен 127 (91,4%) пациенткам, из них 95 (74,2%) имели полный HELLP-синдром, 24 (18,8) – HEL-синдром и 8 (6,3%) – ELLP-синдром (рисунок 3.26,Б).

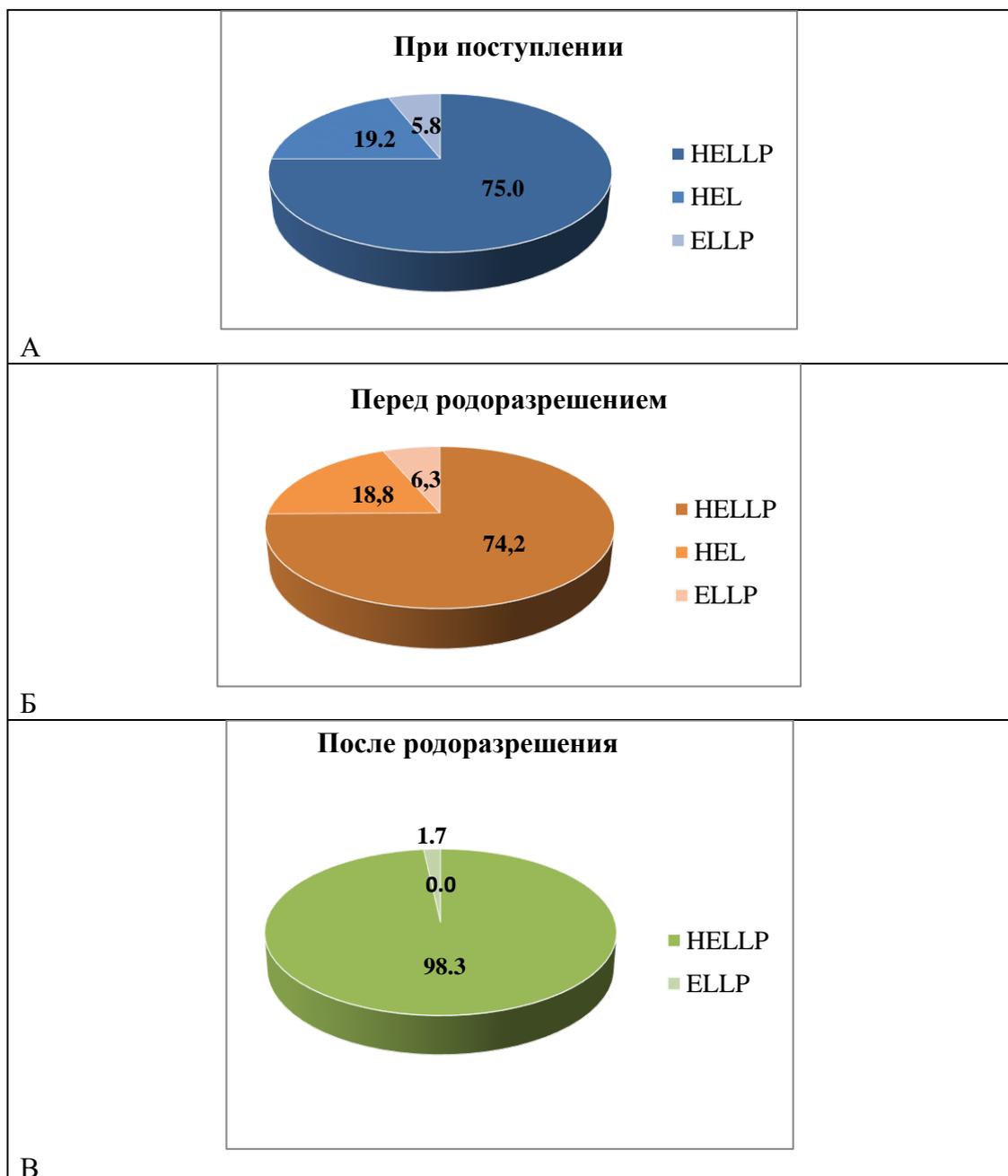


Рисунок 3.26 – Структура форм HELLP-синдрома: А - При поступлении; Б - Перед родоразрешением; В - После родоразрешения

После родов пациенток с HEL-синдром не наблюдалось, одной пациентке был поставлен диагноз ELLP-синдром, а подавляющее большинство пациенток с HELLP-синдромом имели полную форму данного заболевания – 57 из 58 пациенток (98,3%) (рисунок 3.25,В).

Полная форма HELLP-синдрома была диагностирована во всех трех изучаемых временных точках, то есть при поступлении в стационар, а также перед родами и после родов более чем у трети исследуемых пациенток ($n = 38$; 34,9%) (рисунок 3.27).

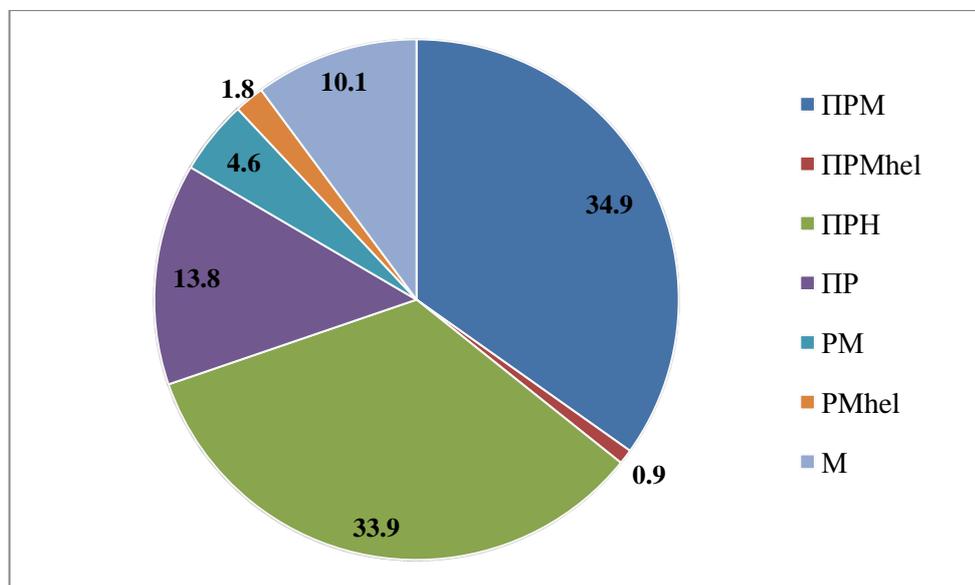


Рисунок 3.27 – Распределение частоты встречаемости временного этапа манифестации и продолжительности течения HELLP-синдрома

Почти такая же доля пациенток не имела данных о наличии/отсутствии HELLP-синдрома после родов, однако при поступлении и перед родами у этих пациенток HELLP-синдром диагностирован уже был ($n = 37$; 33,9%). У 15 пациенток (13,8%) HELLP-синдром был диагностирован при поступлении, а также перед родами, но после родов HELLP-синдром отсутствовал.

Таким образом, пациентки, в отношении которых о HELLP-синдроме после родов в нашей выборке или нет данных, или таковой после родов не развился, составляли достаточно весомую по численности группу – 52 человека (47,7 %).

Пять пациенток (4,6%) при поступлении не имели признаков HELLP-синдрома, но перед родами и после родов HELLP-синдром был диагностирован. У 11 (10,1%) пациенток HELLP-синдром развился только после родоразрешения.

Особое внимание обращают на себя три пациентки (2,1%), у которых после родоразрешения развился HELLP-синдром из предшествовавшего HEL-синдрома, в одном случае отмеченного при поступлении и перед родоразрешением, а в двух случаях – только перед родоразрешением. В данном анализе указанные три случая рассматриваются только описательно, отдельно от основной выборки, не подвергаясь статистическому анализу. Следует отметить, что если не принимать во внимание наличие в указанных трех случаях парциальной формы «HEL» до родоразрешения, то число случаев полного HELLP-синдрома, диагностированного только после родоразрешения, будет больше – 14 (13,8%).

В отношении точки манифестации и продолжительности течения парциальной «HEL» формы следует отметить, что почти у всех наблюдаемых пациенток она была диагностирована только при поступлении (23 из 25 пациенток, что составляет 92%) и купирована после родов (рисунок 3.28). Только у одной пациентки HEL-синдром был определен исключительно при поступлении, а у двух – только перед родами (8%), однако к этапу послеродового наблюдения произошла его трансформация в HELLP-синдром.

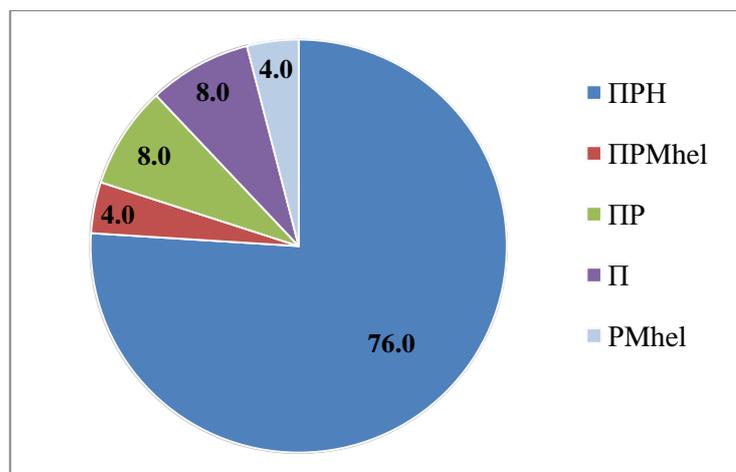


Рисунок 3.28 – Распределение частоты встречаемости временного этапа манифестации и продолжительности течения HEL-синдрома

Говоря о манифестации и продолжительности течения еще одной парциальной формы – «ELLP», нужно подчеркнуть, что трансформации данной формы в одну из двух других изучаемых в данной работе форм HELLP-синдрома ни в одном из наблюдений не происходило, причем встречалась данная форма гораздо реже, чем «HELLP» и «HEL» (рисунок 3.29). В подавляющем большинстве случаев форма «ELLP» диагностировалась при поступлении с продолжением до этапа перед родоразрешением (шесть пациенток из восьми, что составляет 75%). Только одно наблюдение продемонстрировало течение ELLP-синдрома при поступлении, перед и после родоразрешения, причем это был единственный случай, когда он имел место после родов. Изолированной манифестации ELLP-синдрома после родов не наблюдалось. Также только в одном случае эта форма отмечена перед родами без продолжения течения в послеродовом периоде и без предшествующего диагноза при поступлении.

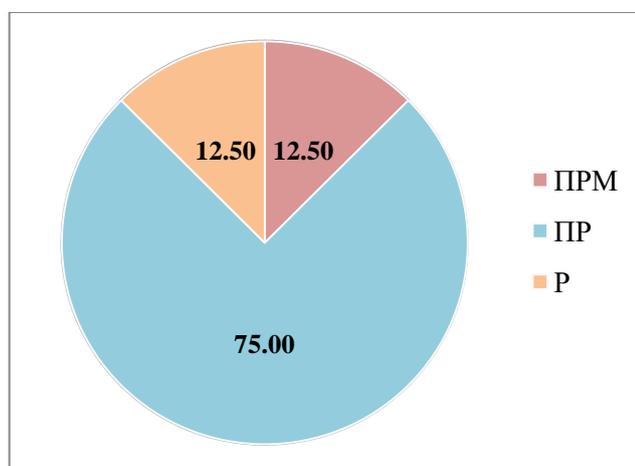


Рисунок 3.29 – Распределение частоты встречаемости временного этапа манифестации и продолжительности течения ELLP -синдрома

Изложив результаты, связанные с изучением структуры форм HELLP-синдрома, необходимо перейти к данным, полученным при исследовании динамики биохимических показателей крови в изучаемых группах пациенток, которые, на наш взгляд, целесообразно рассматривать в зависимости от наблюдаемой формы HELLP-синдрома. Заслуживающей внимания оказалась динамика активности ЛДГ (рисунок 3.30).

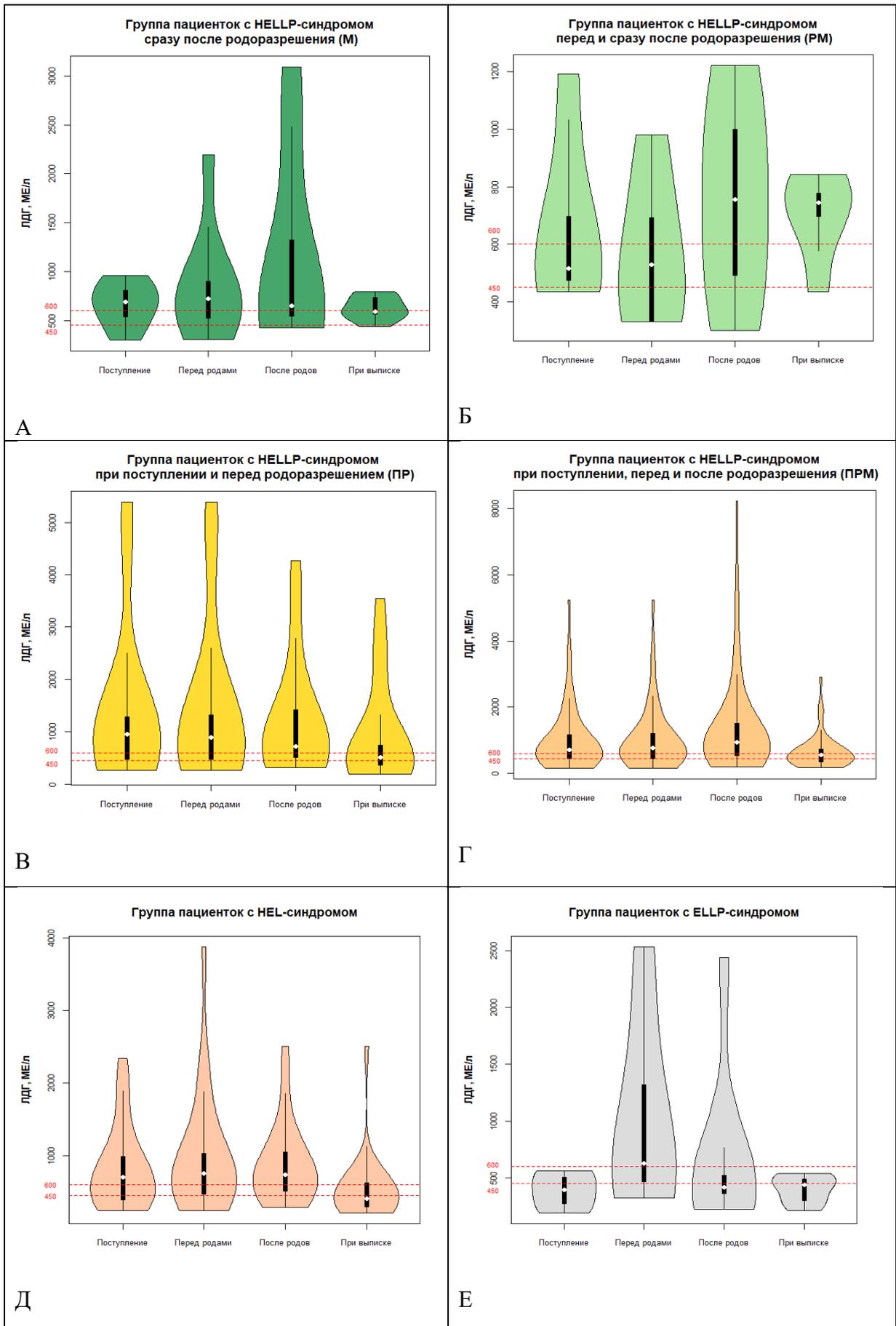


Рисунок 3.30 – Активность лактатдегидрогеназы у пациенток с различными формами и продолжительностью течения HELLP-синдрома

Средние и максимальные значения активности этого фермента в группах М и РМ (HELLP-синдром при поступлении отсутствовал) оказались существенно ниже, чем в группах пациенток с началом HELLP-синдрома при поступлении, хотя статистической значимости различия полученных данных в этих группах не имели. В группе М на протяжении всего периода госпитализации у половины пациенток активность ЛДГ не превышала 600 МЕ/л, при выписке ее показатели у всех пациенток оказались более 450 МЕ/л, а у половины выборки – превышали 600 МЕ/л (Рисунок 3.30, А). В группе РМ активность ЛДГ ниже 600 МЕ/л перед родами имели более половины пациенток, после родов – чуть менее 75% пациенток, а при выписке таких пациенток было практически 100% (рисунок 3.30, Б). В группах ПР и ПРМ динамика распределения показателей активности ЛДГ демонстрировала статистически значимое различие пикового значения и времени достижения этого значения: в группе ПР – это период при поступлении и перед родоразрешением, а в группе ПРМ – после родоразрешения, при этом активность ЛДГ достигала 8000 МЕ/л и более (рисунок 3.30, В и Г).

Исследование динамики средних значений активности ЛДГ между группами пациенток с полным HELLP-синдромом различной продолжительности и времени также показало, что самая высокая активность ЛДГ на протяжении всего периода наблюдения отмечалась у пациенток с манифестацией HELLP-синдрома при поступлении, перед родами и после родов (ПРМ) (рисунок 3.31).

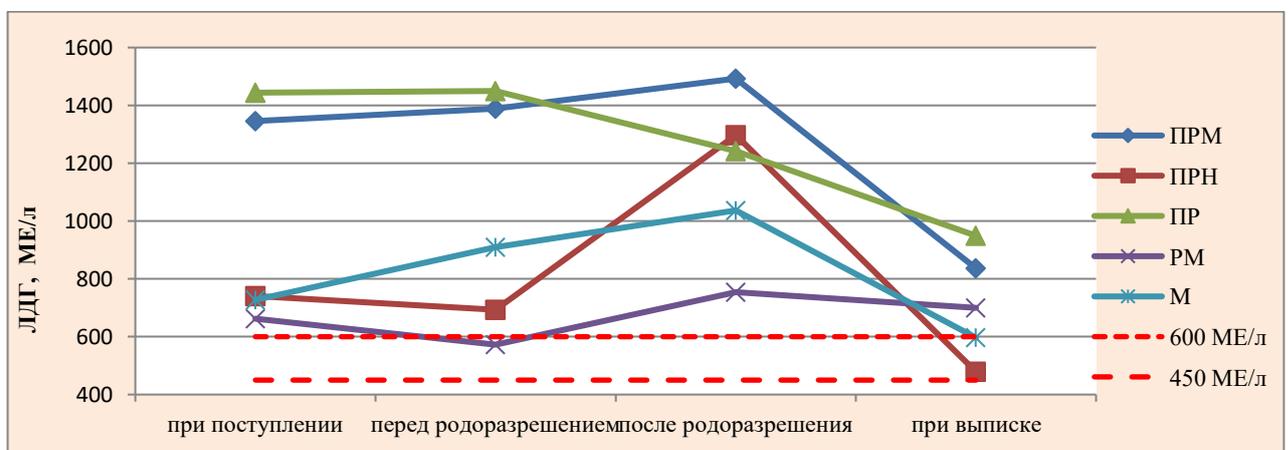


Рисунок 3.31 – Активность лактатдегидрогеназы у пациенток с различной продолжительностью течения HELLP-синдрома

Сходные значения средних показателей активности ЛДГ и их динамика отмечались у пациенток с продолжительностью HELLP-синдрома при поступлении и перед родами (ПР). У остальных подгрупп пациенток средние значения активности ЛДГ были существенно ниже, чем у двух указанных групп на протяжении всего времени наблюдения за исключением периода после родоразрешения в подгруппе ПРН (HELLP-синдром при поступлении и перед родами, после родов – данных не имелось). Только в этой подгруппе среднее значение активности ЛДГ при выписке приближалось к порогу 450 МЕ/л. Во всех остальных подгруппах среднее значение активности ЛДГ при выписке было значительно выше этого порога, а в других точках регистрации – существенно выше порога 600 МЕ/л, кроме подгруппы РМ (HELLP-синдром – только перед родоразрешением и после него).

Для регистрации уровня активности АСТ использовались две временные точки – при поступлении и перед родоразрешением (рисунок 3.32). В группе РМ различие распределений активности АСТ между этими этапами наблюдения достигло статистической значимости (рисунок 3.32,Б). В остальных группах различие было статистически незначимо, что вполне объяснимо, поскольку только в группе РМ HELLP-синдром отсутствовал в одной точке наблюдения (при поступлении) и имел место в другой (перед родами). В других группах HELLP-синдром либо отсутствовал в обеих точках регистрации, либо диагностировался в оба периода наблюдения.

Средние значения активности АСТ в подгруппах ПРМ и ПРН за время от поступления до родоразрешения (перед родоразрешением) имели очень высокий уровень, но динамика их была незначительной (рисунок 3.33). То же самое можно сказать о подгруппах ПР и М, хотя уровень их показателей был существенно ниже. Выраженный рост среднего значения активности АСТ наблюдался в подгруппе РМ (только перед и после родоразрешения) – от незначительно превышающего 20 МЕ/л при поступлении до почти 200 МЕ/л перед родами.

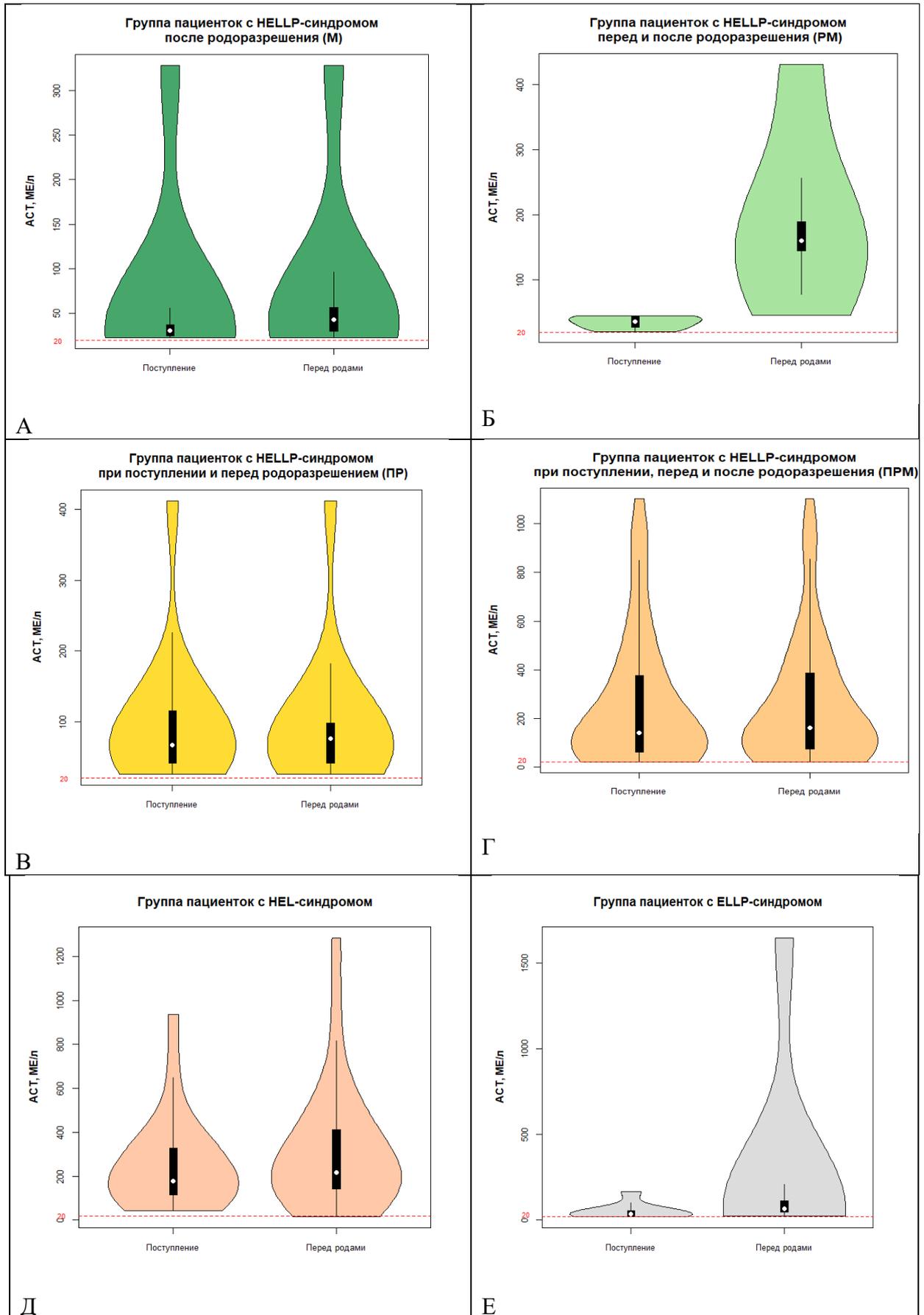


Рисунок 3.32 – Активность аспаратаминотрансферазы у пациенток с различными формами и продолжительностью HELLP-синдрома

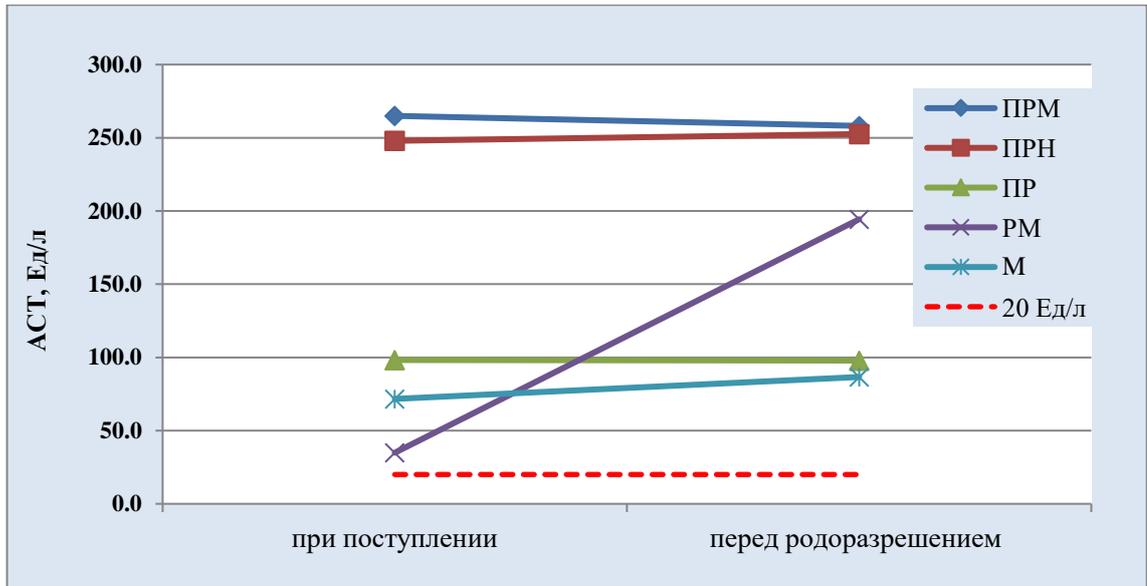


Рисунок 3.33 – Средние показатели активности аспаратаминотрансферазы у пациенток с различной продолжительностью HELLP-синдрома

Сходная картина наблюдалась и для средних значений активности АЛТ, с той лишь разницей, что ее показатель при поступлении в подгруппе РМ оказался ниже порога 35 МЕ/л (рисунок 3.34).

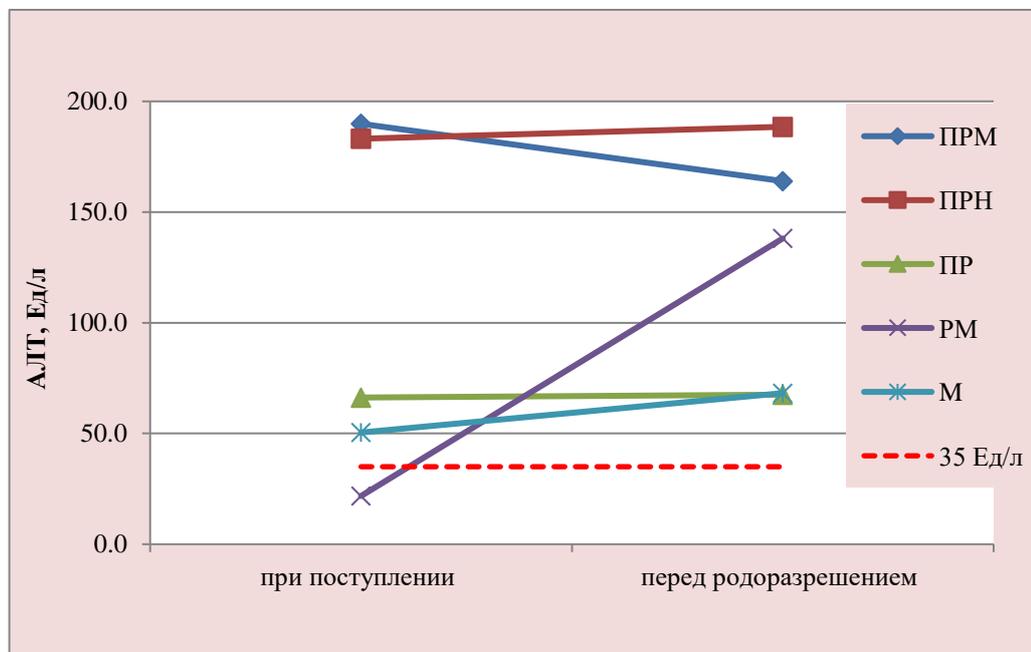


Рисунок 3.34 – Активность аланинаминотрансферазы у пациенток с различной продолжительностью HELLP-синдрома

Показатель соотношения ЛДГ/АСТ только в одной группе из шести (группа РМ) имел статистически значимое различие между точками «при поступлении» и «перед родоразрешением» (таблица 3.42).

Таблица 3.42 Показатели соотношения ЛДГ/АСТ в группах с различными формами и продолжительностью течения HELLP-синдрома

	N	Mean(StD)	Median[Q ₁ ; Q ₃]	Min	Max	<i>p</i>
Группа М						
При поступлении	6	19,8 (8,3)	20,0[13,5; 22,7]	9,2	33,1	0,500
Перед родами	7	18,5 (13,4)	15,2[2,3; 3,7]	2,9	39,1	
Группа РМ						
При поступлении	5	20,8 (13,0)	15,5[11,9; 22,4]	11,7	45,0	0,043
Перед родами	5	4,4 (4,0)	2,3[43,6; 111,6]	2,1	430,9	
Группа ПР						
При поступлении	14	34,6 (57,5)	11,2[7,1; 28,3]	2,9	207,2	0,110
Перед родами	12	37,2 (62,0)	11,1[5,4; 32,3]	2,8	207,2	
Группа ПРМ						
При поступлении	56	9,9 (17,2)	4,3[2,4; 10,3]	0,3	1102,0	0,850
Перед родами	53	10,0 (17,5)	4,2[2,5; 10,2]	0,3	1102,0	
Группа HEL						
При поступлении	22	4,4 (3,1)	3,1[2,3; 6,6]	1,3	11,1	0,859
Перед родами	23	6,7 (12,1)	3,1[1,8; 4,9]	0,5	59,6	
Группа ELLP						
При поступлении	4	10,3 (9,0)	7,3[4,7; 16,0]	3,4	23,4	0,465
Перед родами	6	11,7 (11,9)	5,8[3,9; 22,8]	1,5	30,4	

Во всех остальных группах различие показателей соотношения ЛДГ/АСТ между указанными временными точками было статистически незначимо. Этот факт был вполне объясним и ожидаем, поскольку распределение показателей активности ЛДГ не имело статистически значимого различия между указанными временными точками ни в одной из групп, а распределение показателей активности АСТ статистически значимо различалось между этими этапами наблюдения только в группе РМ. Учитывая, что изучаемое соотношение является производной величиной от показателей активности ЛДГ и АСТ, его значение «наследует» все особенности статистического различия этих показателей.

Однако обратила на себя внимание более стабильная динамика показателей медианы соотношения ЛДГ/АСТ между двумя этапами, чем динамика показателей медиан активности ЛДГ и АСТ по отдельности. При отсутствии

смены состояния пациентки средний уровень распределения соотношения (характеризуемый медианой) был практически равен между этапами наблюдения (см. таблицу 3.42). Например, в группе ПР – 11,2 при поступлении и 11,1 – перед родами; в группе ПРМ – 4,3 при поступлении и 4,2 – перед родами; в группе HEL – 3,1 при поступлении и 3,1 – перед родами.

Также следует отметить, что в группе М, где пациентки не имели HELLP-синдрома в двух точках наблюдения, показатель соотношения ЛДГ/АСТ при поступлении и перед родами в среднем составлял 20,0 и 15,2 соответственно. В группе РМ на этапе, где HELLP-синдром еще не наблюдался, соотношение ЛДГ/АСТ в среднем имело значение 15,5, а перед родоразрешением, когда HELLP-синдром уже манифестировал, показатель медианы соотношения снизился до 2,3, т.е. половина пациенток данной группы перед родами имела значение соотношения, не превышающее 2,3.

В группе ПР, где HELLP-синдром наблюдался только перед и после родов, значение медианы соотношения ЛДГ/АСТ составило 11,2 и 11,1, что оказалось несколько ниже, чем у пациенток в период, когда HELLP-синдром не наблюдался, но существенно выше, чем у пациенток с HELLP-синдромом после родоразрешения. В данной группе HELLP-синдром после родоразрешения у пациенток не встречался. Минимальные и стабильно низкие показатели медианы соотношения наблюдались у пациенток с HELLP-синдромом наибольшей продолжительности (при поступлении, до и после родов) и у пациенток с HELLP-синдромом, продолжительность которого была столь же длительной.

Результаты сравнения уровней соотношения ЛДГ/АСТ между группами на каждом этапе наблюдения показали, что их распределения имели статистически значимое различие (таблица 3.43).

На рисунке 3.35 видно, что в четырех подгруппах пациенток с HELLP-синдромом из пяти наблюдаемых динамики показателей соотношения ЛДГ/АСТ за период от поступления к родам практически не было. Исключение составила только подгруппа с HELLP-синдромом, наблюдавшимся перед и после родоразрешения. В этой группе существенный рост активности АСТ при

одновременном постоянном уровне активности ЛДГ приводил к тому, что показатель соотношения ЛДГ/АСТ от периода поступления к родоразрешению резко снижался.

Таблица 3.43 Показатели соотношения ЛДГ/АСТ между группами пациенток с различными формами и продолжительностью течения HELLP-синдрома

	N	Mean(StD)	Median[Q1; Q3]	Min	Max	p
При поступлении						
Группа М	6	19,8 (8,3)	20,0[13,5; 22,7]	9,2	33,1	<i><0,0001</i>
Группа РМ	5	20,8 (13,0)	15,5[11,9; 22,4]	11,7	45,0	
Группа ПР	14	34,6 (57,5)	11,2[7,1; 28,3]	2,9	207,2	
Группа ПРМ	56	9,9 (17,2)	4,3[2,4; 10,3]	0,3	1102,0	
Группа HEL	22	4,4 (3,1)	3,1[2,3; 6,6]	1,3	11,1	
Группа ELLP	4	10,3 (9,0)	7,3[4,7; 16,0]	3,4	23,4	
Перед родоразрешением						
Группа М	7	18,5 (13,4)	15,2[2,3; 3,7]	2,9	39,1	<i>0,004</i>
Группа РМ	5	4,4 (4,0)	2,3[43,6; 111,6]	2,1	430,9	
Группа ПР	12	37,2 (62,0)	11,1[5,4; 32,3]	2,8	207,2	
Группа ПРМ	53	10,0 (17,5)	4,2[2,5; 10,2]	0,3	1102,0	
Группа HEL	23	6,7 (12,1)	3,1[1,8; 4,9]	0,5	59,6	
Группа ELLP	6	11,7 (11,9)	5,8[3,9; 22,8]	1,5	30,4	

В остальных подгруппах отчетливо заметно, что средние значения соотношения ЛДГ/АСТ имели существенно различные и постоянные уровни, не зависящие от этапа наблюдения. Наиболее высокое среднее значение изучаемого соотношения было отмечено в подгруппе ПР (HELLP-синдром при поступлении и перед родоразрешением), самое низкое – в подгруппе ПРН.

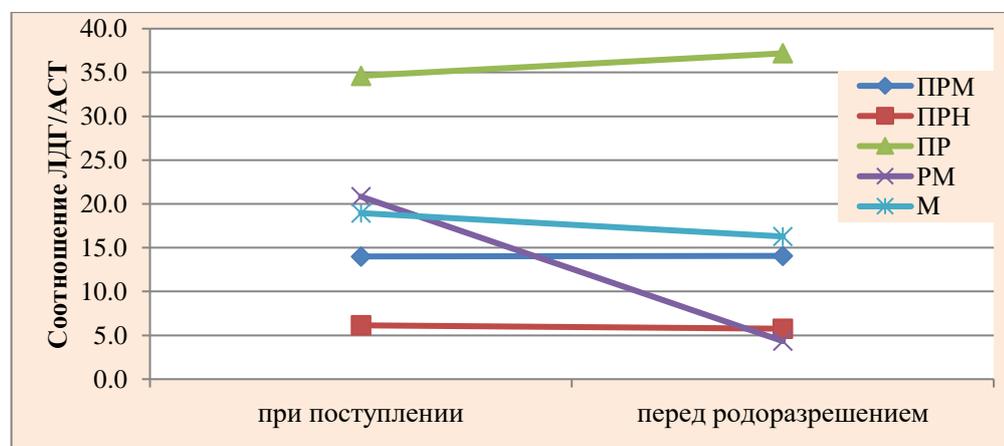


Рисунок 3.35 – Показатели соотношения ЛДГ/АСТ у пациенток с различной продолжительностью HELLP-синдрома

Различие уровней лейкоцитов между этапами при поступлении и перед родоразрешением статистической значимости не имело (таблица 3.44).

Таблица 3.44 Динамика уровня лейкоцитов в группах с различными формами HELLP-синдрома между этапами при поступлении и перед родоразрешением

	N	Mean(StD)	Median[Q ₁ ; Q ₃]	Min	Max	<i>p</i>
Группа М						
При поступлении	9	11,3 (2,5)	11,3[9,9; 12,7]	7,7	15,6	0,483
Перед родами	6	10,7 (2,2)	11,3[8,5; 12,6]	7,7	12,7	
Группа РМ						
При поступлении	5	10,7 (5,8)	10,8[6,1; 11,0]	5,5	20,0	0,811
Перед родами	5	10,9 (6,5)	7,7[7,4; 12,4]	5,4	21,7	
Группа ПР						
При поступлении	15	10,1 (3,5)	10,4[6,6; 12,1]	4,8	18,8	0,628
Перед родами	14	10,1 (3,8)	10,4[8,4; 11,6]	3,6	18,8	
Группа ПРМ						
При поступлении	69	12,8 (5,9)	12,1[9,4; 15,1]	2,8	35,5	0,744
Перед родами	62	12,6 (6,1)	11,5[8,4; 14,9]	2,8	35,5	
Группа HEL						
При поступлении	25	13,4 (3,7)	13,4[10,3; 16,1]	7,3	20,7	0,172
Перед родами	23	13,6 (3,6)	13,4[10,3; 16,1]	7,3	20,7	
Группа ELLP						
При поступлении	8	9,3 (1,6)	9,0[8,6; 10,6]	6,4	11,7	0,432
Перед родами	8	10,0 (2,2)	9,0[7,4; 12,4]	7,4	12,4	

Результаты сравнения уровня лейкоцитов между группами при поступлении указывали на статистически значимое различие распределений и средних тенденций (таблица 3.45).

Перед родоразрешением это различие становилось менее выраженным, из-за чего статистическая значимость на данной выборке не достигалась, однако значение вероятности ошибки ($p = 0,088$) заставляет с вниманием отнестись к этим различиям и на этапе перед родоразрешением. Для уточнения данного вопроса необходимы дальнейшие исследования на большем объеме выборки.

Таблица 3.45 Сравнение уровней лейкоцитов между группами пациенток с различными формами и продолжительностью HELLP-синдрома при поступлении и перед родоразрешением

	N	Mean(StD)	Median[Q ₁ ; Q ₃]	Min	Max	<i>p</i>
При поступлении						
Группа М	9	11,3 (2,5)	11,3 [9,9; 12,7]	7,7	15,6	0,025
Группа РМ	5	10,7 (5,8)	10,8 [6,1; 11,0]	5,5	20,0	
Группа ПР	15	10,1 (3,5)	10,4 [6,6; 12,1]	4,8	18,8	
Группа ПРМ	69	12,8 (5,9)	12,1 [9,4; 15,1]	2,8	35,5	
Группа HEL	25	13,4 (3,7)	13,4 [10,3; 16,1]	7,3	20,7	
Группа ELLP	8	9,3 (1,6)	9,0[8,6; 10,6]	6,4	11,7	
Перед родоразрешением						
Группа М	6	10,7 (2,2)	11,3 [8,5; 12,6]	7,7	12,7	0,088
Группа РМ	5	10,9 (6,5)	7,7 [7,4; 12,4]	5,4	21,7	
Группа ПР	14	10,1 (3,8)	10,4 [8,4; 11,6]	3,6	18,8	
Группа ПРМ	62	12,6 (6,1)	11,5 [8,4; 14,9]	2,8	35,5	
Группа HEL	23	13,6 (3,6)	13,4 [10,3; 16,1]	7,3	20,7	
Группа ELLP	8	10,0 (2,2)	9,0 [7,4; 12,4]	7,4	12,4	

Различия распределения значений уровня мочевины между этапами наблюдения при поступлении и перед родоразрешением ни в одной из групп статистической значимости не имели (таблица 3.46).

Таблица 3.46 Динамика уровня мочевины в группах с различными формами HELLP-синдрома между этапами при поступлении и перед родоразрешением

	N	Mean(StD)	Median[Q ₁ ; Q ₃]	Min	Max	<i>p</i>
Группа М						
При поступлении	8	4,1 (1,1)	4,2[4,0; 4,6]	1,7	5,5	0,321
Перед родами	4	5,6 (3,4)	5,5[3,6; 7,7]	1,7	9,9	
Группа РМ						
При поступлении	5	4,6 (1,5)	4,4[3,6; 5,9]	2,9	6,3	0,898
Перед родами	4	5,0 (0,6)	4,8[4,6; 5,4]	4,5	5,9	
Группа ПР						
При поступлении	13	6,8 (3,3)	6,0[4,7; 7,0]	3,7	15,4	0,352
Перед родами	12	7,0 (3,4)	6,1[4,8; 8,2]	3,5	15,4	
Группа ПРМ						
При поступлении	47	5,7 (4,0)	4,6[3,3; 6,7]	2,0	26,0	0,468
Перед родами	38	5,9 (4,4)	4,7[3,5; 6,8]	2,2	26,0	
Группа HEL						
При поступлении	5	5,7 (2,6)	5,4[4,4; 8,1]	2,2	8,2	0,678
Перед родами	3	5,5 (3,8)	4,8[2,2; 9,6]	2,2	9,6	
Группа ELLP						
При поступлении	8	4,9 (1,3)	4,8[4,0; 6,0]	3,2	6,9	0,909
Перед родами	7	5,0 (1,5)	4,9[3,3; 6,8]	3,2	6,9	

На графике динамики средних значений уровня мочевины следует отметить незначительный диапазон его колебаний, при этом самые высокие значения получены в группе ПР, а самые низкие – в группе ПРН (рисунок 3.36), что в точности повторяло характер изменений показателей соотношения ЛДГ/АСТ (см. рисунок 3.35).

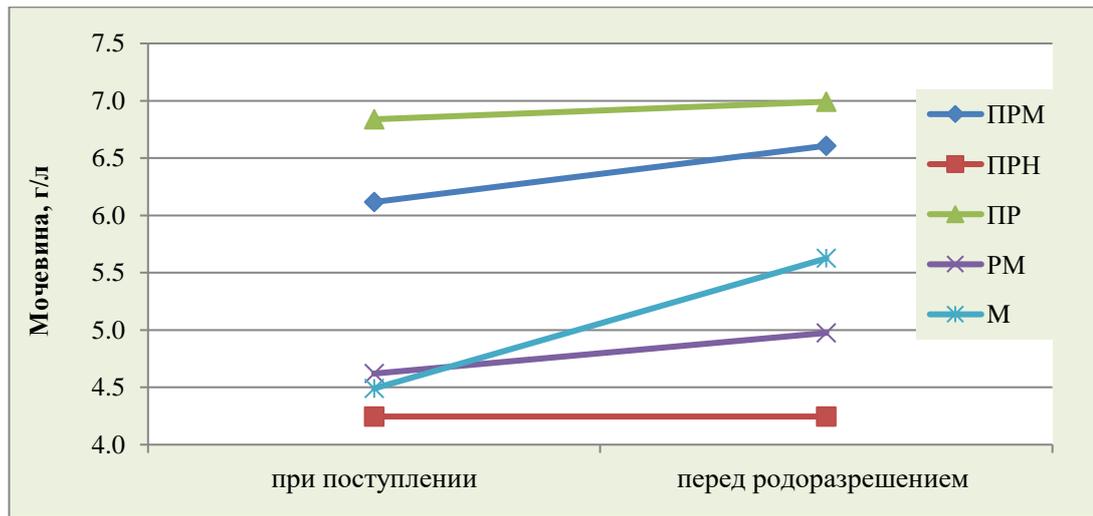


Рисунок 3.36 – Сравнение средних значений уровня мочевины между группами пациенток с различной продолжительностью HELLP-синдрома

В этой же группе (ПРН) был отмечен и минимальный уровень средних значений показателей креатинина (рисунок 3.37).

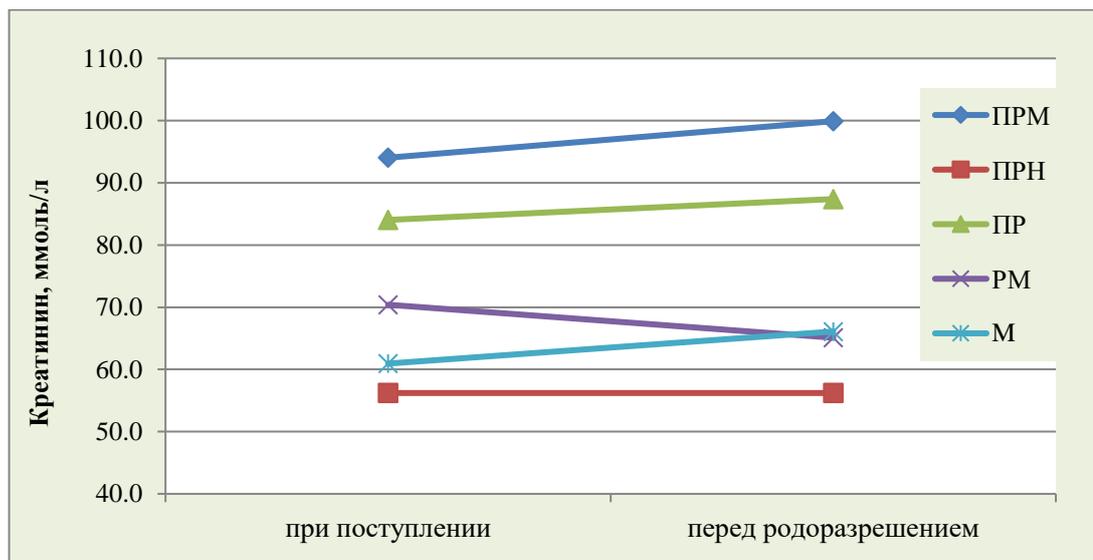


Рисунок 3.37 – Сравнение средних значений уровня креатинина между группами пациенток с различной продолжительностью HELLP-синдрома

Говоря об особенностях изменений лабораторных показателей при парциальной «HEL» форме, надо отметить, что более чем у половины пациенток активность ЛДГ превышала 600 МЕ/л при поступлении, перед и после родов, а у половины – оставалась выше 450 МЕ/л даже при выписке (рисунок 3.38).

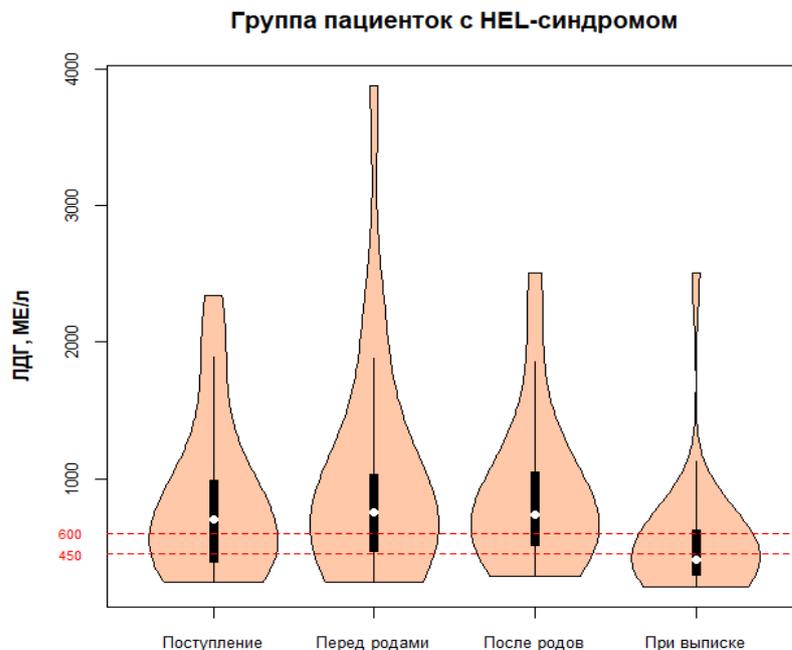


Рисунок 3.38 – Динамика распределения показателей активности лактатдегидрогеназы у пациенток с различной продолжительностью течения HEL-синдрома

Средние значения активности ЛДГ у этих пациенток при поступлении и перед родами оказались значительно выше, а после родоразрешения – столь же существенно ниже, чем у остальных пациенток с HEL-синдромом (таблица 3.47). Средние показатели соотношения ЛДГ/АСТ в группе пациенток при поступлении и перед родоразрешением (ПР) также значительно превышали таковые у пациенток с другой продолжительностью HEL-синдрома.

Остальных данных о показателях крови в группе пациенток с HEL-синдромом оказалось недостаточно, чтобы делать аргументированные заключения.

Таблица 3.47 Средние показатели активности лактатдегидрогеназы, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и соотношения ЛДГ/АСТ у пациенток с различной продолжительностью HELLP-синдрома

Показатели	Этап	ПРН, n=19	ПР, n=2	П, n=1
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л	при поступлении	808,11	1066,85	889,00
	перед родоразрешением	976,88	1289,75	822,00
	после родоразрешения	905,34	494,35	1017,50
	при выписке	513,16	551,00	794,10
Аспаратаминотрансфераза, МЕ/л	при поступлении	288,39	137,70	236,90
	перед родоразрешением	353,11	143,35	173,80
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л	при поступлении	239,54	84,05	236,20
	перед родоразрешением	267,59	86,95	165,00
ЛДГ/АСТ	при поступлении	3,70	7,58	3,73
	перед родоразрешением	3,56	8,98	4,70

Наиболее заметная во всех группах динамика показателей активности ЛДГ наблюдалась именно у пациенток с ELLP-формой HELLP-синдрома (рисунок 3.39). При поступлении у всех этих пациенток активность ЛДГ была менее 600 МЕ/л, а примерно у половины – даже ниже, чем 450 МЕ/л. Однако перед родами и после родов у половины пациенток активность ЛДГ увеличилась до уровня более 600 МЕ/л, а при выписке – половина пациенток вновь имела активность ЛДГ менее 450 МЕ/л. При этом, у всех выписывающихся пациенток этой группы активность ЛДГ не превышала 600 МЕ/л.

Таким образом, отмеченные выше особенности указывали на существенно различающуюся динамику показателей активности ЛДГ в зависимости от формы, точки манифестации и продолжительности HELLP-синдрома. Максимальные значения ЛДГ (пиковые значения до 8000 МЕ/л и более) наблюдались при длительном течении HELLP-синдрома спустя существенный период времени от его начала, минимальные – при ELLP-синдроме.

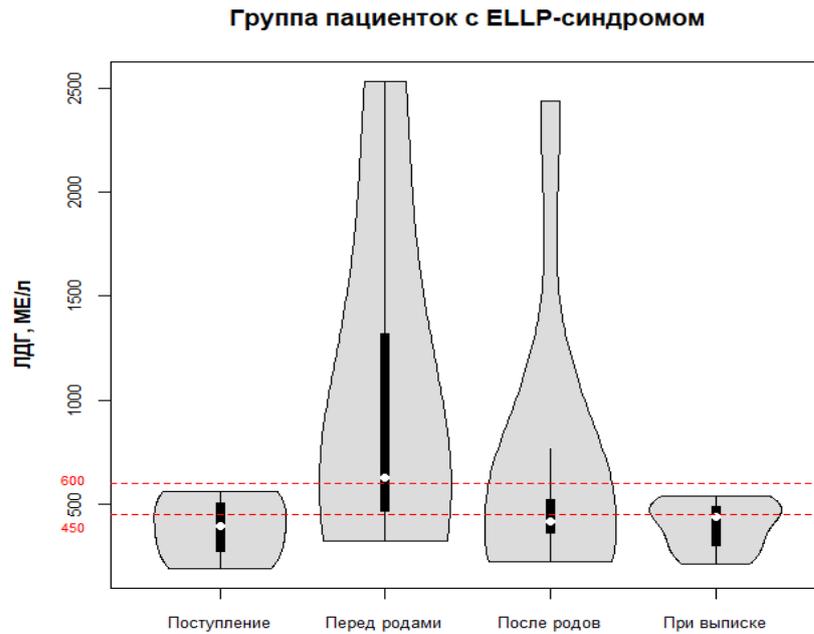


Рисунок 3.39 – Динамика распределения показателей активности лактатдегидрогеназы у пациенток с различной продолжительностью течения ELLP-синдрома

В этой же группе пациенток с ELLP-формой различие между распределениями показателей активности АСТ при поступлении и перед родами было так же заметно, как и для группы РМ полного HELLP-синдрома, однако объем выборки в группе с ELLP-формой оказался слишком мал и, кроме того, при существенном различии максимальных значений при поступлении и перед родами 95% интервалы значений активности АСТ перекрывались и различались не столь заметно (рисунок 3.40, таблица 3.48).

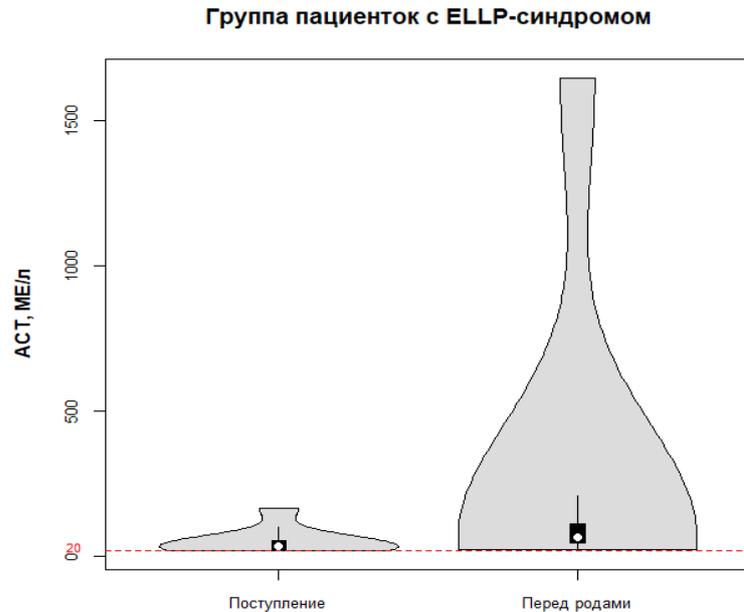


Рисунок 3.40 – Динамика распределения показателей активности аспаратаминотрансферазы у пациенток между этапами манифестации ELLP-синдрома

Таблица 3.48 Показатели активности аспаратаминотрансферазы в группах пациенток с различными формами и продолжительностью HELLP-синдрома

	N	Mean(StD)	Median[Q ₁ ; Q ₃]	Min	Max	<i>p</i>
При поступлении						
Группа М	8	68,4 (105,1)	31,1[25,1; 42,0]	23,2	327,7	<i><0,0001</i>
Группа РМ	5	34,9 (10,3)	36,6[27,9; 43,8]	21,2	45,0	
Группа ПР	15	98,2 (96,5)	66,5[40,8; 120,0]	26,0	412,0	
Группа ПРМ	70	257,2 (272,4)	140,9[61,0; 378,0]	22,0	1102,0	
Группа HEL	23	255,1 (214,1)	177,0[110,0; 333,0]	43,0	937,0	
Группа ELLP	8	52,5 (48,1)	35,5[22,9; 58,7]	20,9	164,8	
Перед родоразрешением						
Группа М	8	76,4 (102,5)	43,5[29,7; 56,9]	23,2	327,7	<i>0,0007</i>
Группа РМ	5	194,4 (142,7)	160,5[144,7; 189,4]	46,3	430,9	
Группа ПР	14	97,8 (98,9)	75,6[40,8; 98,4]	26,0	412,0	
Группа ПРМ	70	255,6 (258,7)	160,7[75,0; 392,0]	22,0	1102,0	
Группа HEL	25	316,4 (290,9)	216,3[142,7; 290,9]	16,5	1284,0	
Группа ELLP	8	264,2 (559,9)	66,8[43,6; 111,6]	22,2	1647,7	

Таким образом, результаты сравнения показателей активности АСТ в исследуемых группах на каждом из двух указанных этапов свидетельствовали о статистически значимом и клинически существенном различии. И хотя медианы и интерквартильные интервалы показателей активности АСТ в группах М, РМ и

HELLP-формы были достаточно схожи между собой, но максимальные значения – существенно различались.

Группы ПРМ и HEL также имели сходные медианы и интерквартильные интервалы, которые оказались существенно выше, чем в указанных ранее группах. Это сходство нарушалось перед родоразрешением, при этом все без исключения медианы и даже минимальные значения активности АСТ во всех группах превышали порог в 20 МЕ/л.

Среднее значение соотношения ЛДГ/АСТ в группе пациенток с ELLP-синдромом, в отличие от форм HELLP и HEL, от момента поступления к родоразрешению (в подгруппе ПР) менялось существенно, однако выявленная динамика требует дальнейшего изучения и проверки на бóльшем массиве данных (таблица 3.49).

Исследование распределений показателей активности АЛТ при разных формах HELLP-синдрома пациенток на обоих этапах наблюдения демонстрировало картину, очень схожую с динамикой активности АСТ. Все рассуждения и выводы, полученные при изучении динамики активности АСТ, можно применить к результатам, полученным при сравнении показателей активности АЛТ между группами пациенток с разными формами и продолжительностью HELLP-синдрома при поступлении и перед родоразрешением (рисунок 3.41).

Среди пациенток с HEL-формой, трансформировавшейся в HELLP-синдром (в подгруппе ПРМhel), наблюдали высокие значения активности ЛДГ в сочетании с низкими показателями активности АСТ при поступлении и перед родоразрешением и обратную картину – в случае подгруппы ПРhel, что определило очень существенную разницу показателей соотношения ЛДГ/АСТ между этими двумя подгруппами. В отношении других показателей крови в обсуждаемой группе пациенток данных для каких-либо определенных заключений было крайне недостаточно.

Таблица 3.49 Средние величины активности лактатдегидрогеназы, аспаратаминотрансферазы, соотношения ЛДГ/АСТ у пациенток с различной продолжительностью HELLP-синдрома

Показатели	Этап	ПРМ, n=1	ПР, n=6	РМ, n=1
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л	при поступлении	297,70	377,25	490,00
	перед родоразрешением	325,50	1328,23	430,00
	после родоразрешения	379,00	722,50	592,00
	при выписке	486,10	368,35	500,00
Аспаратаминотрансфераза, МЕ/л	при поступлении	50,20	58,10	20,90
	перед родоразрешением	50,20	325,38	111,30
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л	при поступлении	65,70	52,85	10,60
	перед родоразрешением	65,70	245,25	77,00
ЛДГ/АСТ	при поступлении	5,93	6,03	23,44
	перед родоразрешением	6,48	14,97	3,86

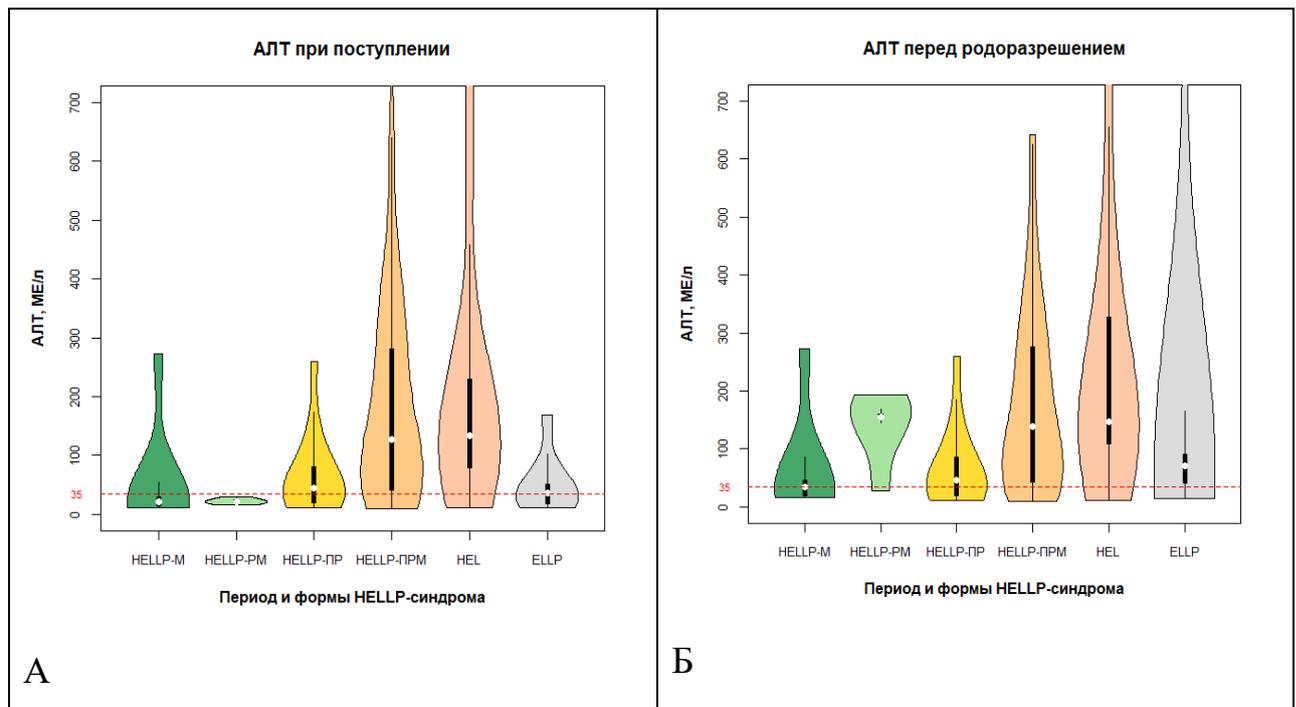


Рисунок 3.41 – Уровни активности аланинаминотрансферазы групп пациенток с различными формами и продолжительностью HELLP-синдрома при поступлении (А) и перед родоразрешением (Б)

Частота встречаемости снижения уровня гаптоглобина при поступлении и перед родами между группами статистически значимо различалась (таблица 3.50).

Таблица 3.50 Частота встречаемости снижения уровня гаптоглобина у пациенток с разными формами и продолжительностью HELLP-синдрома, n (%)

Группы	При поступлении	Перед родами	p^*
М	1 (12,5)	3 (37,5)	0,264
PM	1 (20,0)	4 (80,0)	0,072
ПР	6 (66,7)	6 (66,7)	0,999
ПРМ	9 (50,0)	7 (38,9)	0,063
HEL	5 (71,4)	6 (85,7)	0,530
ELLP	0	0	---
Всего	22 (40,7)	26 (48,1)	0,441
p^{**}	0,011	0,008	---

Примечание:

* статистическая значимость различия частоты встречаемости снижения уровня гаптоглобина между этапами исследования в каждой группе пациенток;

** статистическая значимость различия частоты встречаемости снижения уровня гаптоглобина на каждом этапе исследования между группами пациенток.

В группе ELLP не наблюдалось ни одного случая снижения уровня гаптоглобина при поступлении или перед родами. Наибольшая частота встречаемости снижения гаптоглобина на обоих этапах наблюдения отмечалась в группе HEL. Внутри групп частота снижения гаптоглобина не имела статистически значимого различия, что, вероятнее всего, можно объяснить крайне малым количеством имеющихся данных по этому показателю на обоих этапах наблюдения. В группах PM и ПРМ оценка p подходила очень близко к порогу значимости, сами частоты были существенно различны между этапами. Вероятно, частота снижения гаптоглобина в группах HEL и ПР между поступлением и родами существенным образом не менялась. Наиболее заметный рост указанной частоты был отмечен в группе PM, однако необходимо принять во внимание ее крайне малый объем (всего пять пациенток).

Частота встречаемости гипопропротеинемии между группами при поступлении различалась статистически значимо (таблица 3.51). Очень близкое к порогу значимости различие в отношении данного показателя наблюдалось и перед родами. Внутри групп различие частоты встречаемости гипопропротеинемии между двумя указанными этапами статистической значимости не имело (рисунок 3.42).

Таблица 3.51 Частота встречаемости гипопропротеинемии у пациенток с разными формами и продолжительностью HELLP-синдрома, n (%)

Группы	При поступлении	Перед родами	p^*
М	6 (75,0)	5 (100,0)	0,143
PM	3 (60,0)	4 (100,0)	0,134
ПР	12 (85,7)	11 (84,6)	0,936
ПРМ	61 (85,9)	51 (86,4)	0,932
HEL	13 (52,0)	13 (56,5)	0,752
ELLP	6 (75,0)	6 (85,7)	0,602
Всего	101 (77,1)	90 (81,1)	0,427
p^{**}	0,014	0,054	---

Примечание:

* статистическая значимость различия частоты встречаемости гипопропротеинемии между этапами исследования в каждой группе пациенток

** статистическая значимость различия частоты встречаемости гипопропротеинемии на каждом этапе исследования между группами пациенток

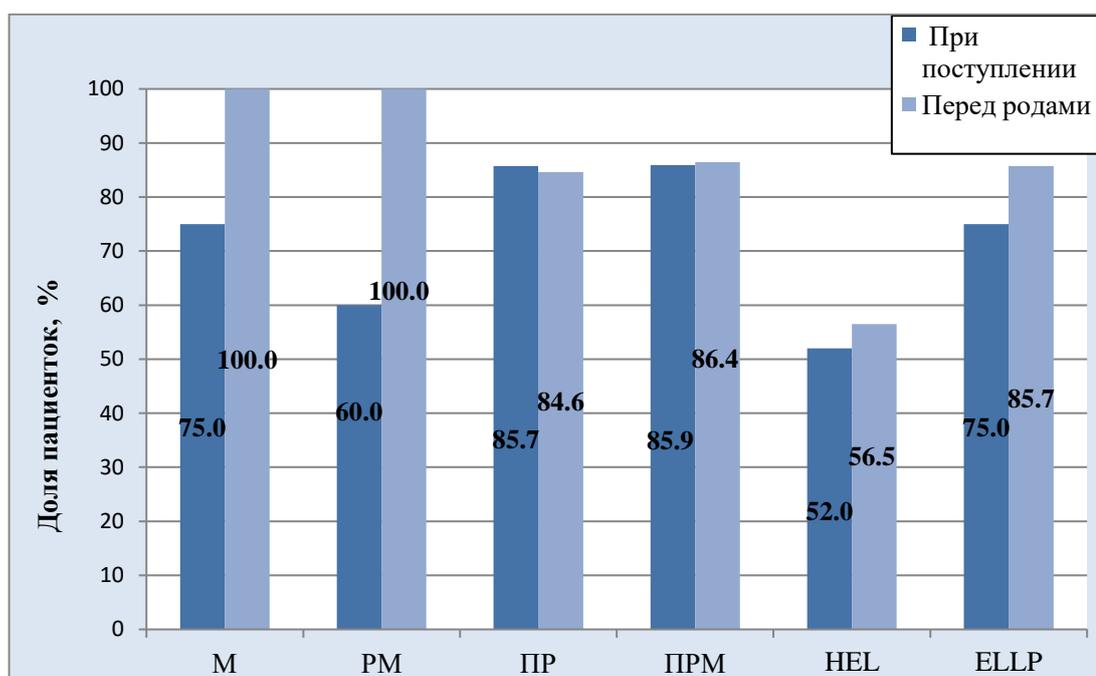


Рисунок 3.42 – Изменение частоты встречаемости гипопропротеинемии в период от поступления до родоразрешения в исследуемых группах пациенток с разными формами и продолжительностью HELLP-синдрома

Наибольшая частота встречаемости гипопропротеинемии при поступлении наблюдалась в группах ПР и ПРМ, но в период наблюдения перед родами почти во всех группах частота встречаемости гипопропротеинемии превысила 85%, только в группе HEL она составила 56,5%.

Завершив результатами анализа встречаемости гипопропротеинемии изложение данных о динамике биохимических показателей крови, необходимо перейти к результатам исследования наиболее часто встречающихся в клинике тяжелой ПЭ и HELLP-синдрома симптомов – АГ, ПУ и отеков.

Частота встречаемости АГ в изучаемых группах пациенток была статистически значимо различна ($p < 0,0001$) (таблица 3.52). Чаще всего АГ наблюдалась в группах HEL и ПР, в которых HELLP-синдром отмечался только при поступлении и перед родоразрешением. В группе РМ АГ вообще не встречалась, а в группе М – наблюдалась только у одной пациентки. В группах ELLP и ПРМ АГ была отмечена в 40% случаев.

Различие частоты встречаемости систАД более 160 мм рт.ст. между группами при поступлении было также статистически значимо ($p = 0,008$). При этом повышение показателей систАД выше 160 мм рт.ст. на этапе поступления в стационар наиболее часто отмечалось в группе HEL (более 50% пациенток группы). В группах М и РМ при поступлении не было ни одного случая систолической АГ выше 160 мм рт.ст. В остальных группах частота этого симптома при поступлении была около 40%.

Статистически значимым было и различие частоты систАД выше 160 мм рт.ст. между группами на втором этапе наблюдения – перед родоразрешением ($p = 0,039$). Максимальная частота встречаемости систАД > 160 мм рт.ст. также наблюдалась в группе HEL, хотя и была несколько ниже, чем при поступлении (52%). В группах М и РМ по-прежнему не наблюдалось ни одного случая этого симптома. В группе ПР частота встречаемости систАД > 160 мм рт.ст. перед родами была такой же, как и при поступлении, а в группах ПРМ и ELLP – снизилась до 34% и 25% соответственно.

Внутри групп в период между поступлением и родоразрешением частота встречаемости систАД выше 160 мм рт.ст. изменялась незначительно или не изменялась совсем, что заметно даже без применения статистических критериев.

Встречаемость подъема диастАД более 110 мм рт.ст. статистически значимого различия между группами ни при поступлении, ни перед родами не имела.

Таблица 3.52 Встречаемость артериальной гипертензии при поступлении и перед родоразрешением в группах пациенток с разными формами и продолжительностью HELLP-синдрома

Группы	Наличие артериальной гипертензии	Систолическое артериальное давление > 160 мм рт.ст.		Диастолическое артериальное давление > 110 мм рт.ст.	
		<i>При поступлении</i>	<i>Перед родами</i>	<i>При поступлении</i>	<i>Перед родами</i>
М	1 (11,1)	0	0	0	0
PM	0	0	0	0	0
IP	9 (60,0)	6 (40,0)	6 (40,0)	2 (13,3)	2 (13,3)
IPM	30 (40,5)	28 (38,9)	24 (34,3)	2 (2,8)	2 (2,9)
HEL	16 (66,7)	15 (62,5)	12 (52,2)	1 (4,2)	2 (8,7)
ELLP	3 (37,5)	3 (37,5)	2 (25,0)	1 (12,5)	0
Всего	59 (43,7)	52 (39,1)	44 (33,8)	6 (4,5)	6 (4,6)
<i>p</i>	<i><0,0001</i>	<i>0,008</i>	<i>0,039</i>	<i>0,280</i>	<i>0,383</i>

Переходя к результатам исследования следующего симптома – ПУ, надо отметить, что в отношении терминов, характеризующих степень тяжести ПУ только в данном фрагменте текста для облегчения восприятия комментариев были приняты следующие соглашения:

- ПУ < 0,3 г/л – «легкая ПУ»;
- ПУ = [0,3-5,0 г/л] – «умеренная ПУ»;
- ПУ > 5,0 г/л – «тяжелая ПУ».

Данные, полученные в отношении динамики ПУ у пациенток с разными формами и продолжительностью HELLP-синдрома, представляются крайне интересными и в данном разделе будут изложены максимально подробно, поскольку именно оценка выраженности ПУ, как показали предыдущие исследования [4,25] является одним из наиболее важных методов прогнозирования неблагоприятных исходов для матери и плода при наличии ПЭ.

Распределение частоты встречаемости ПУ различной тяжести от поступления к родам в общей выборке менялось незначительно (рисунок 3.43).

Почти две трети пациенток всей выборки имели ПУ 0,3-5,0 г/л, примерно у четверти пациенток ПУ составила менее 0,3 г/л. Статистически незначимое снижение частоты встречаемости наблюдалось в отношении ПУ тяжелой степени (5 и более г/л).

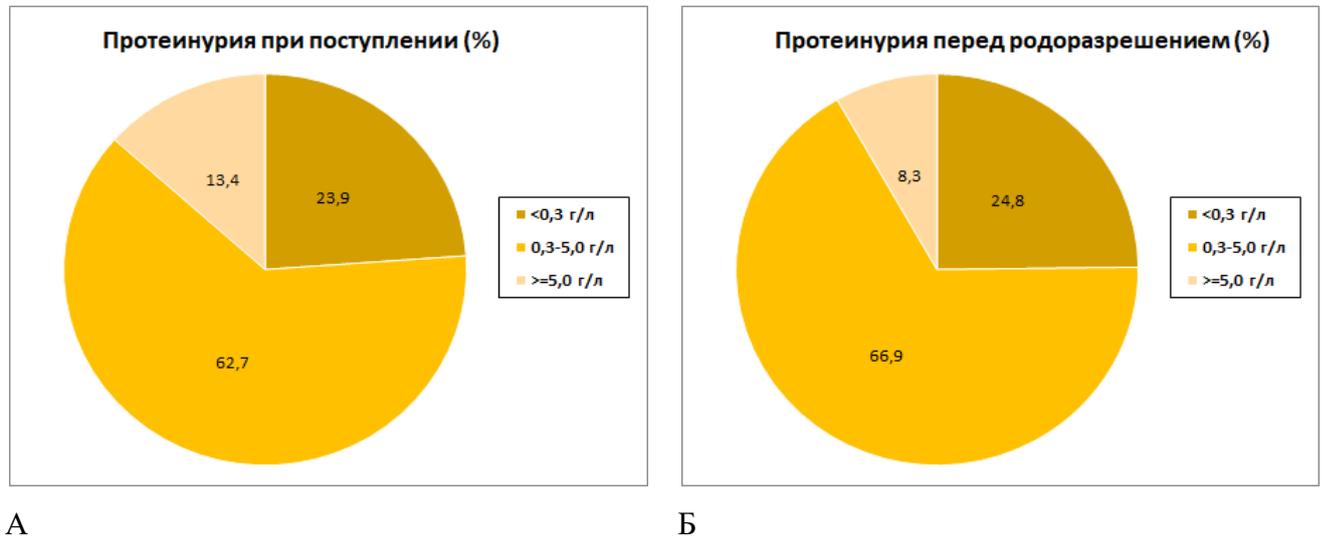


Рисунок 3.43 – Встречаемость степени тяжести протеинурии в общей выборке пациенток с разными формами и продолжительностью HELLP-синдрома при поступлении (А) и перед родоразрешением (Б)

Внутри групп различия распределения частот тяжести ПУ между поступлением и родоразрешением также были статистически незначимыми (таблица 3.53). Между группами распределение частоты тяжести ПУ было близко к статистической значимости только при поступлении.

Таблица 3.53 Статистическая значимость различия встречаемости протеинурии различной степени тяжести внутри групп пациенток с разными формами и продолжительностью HELLP-синдрома и между ними

Внутри групп При поступлении/Перед родами	
М	0,430
PM	0,571
ПР	0,875
ПРМ	0,888
HEL	0,999
ELLP	0,999
Между группами	
При поступлении	0,078
Перед родами	0,194

Наибольшая частота встречаемости умеренной ПУ (0,3-5,0 г/л) при поступлении и перед родоразрешением наблюдалась в группе HEL – 80% и 76% соответственно. Наибольшая частота тяжелой ПУ (более 5,0 мг/л) отмечена при поступлении в группах ELLPи PM, а также перед родоразрешением в группе ELLP (таблица 3.54).

Таблица 3.54 Встречаемость протеинурии различной степени тяжести при поступлении и перед родоразрешением в группах пациенток с разными формами и продолжительностью HELLP-синдрома

Группы	<0,3 г/л		0,3 – 5,0 г/л		>5,0 г/л	
	При поступлении	Перед родами	При поступлении	Перед родами	При поступлении	Перед родами
М	3(33,3)	2 (22,2)	4 (44,4)	7 (77,8)	2 (22,2)	0
PM	2(40,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	3 (60,0)	2 (40,0)	1 (20,0)
ПР	3(20,0)	3 (20,0)	8 (53,3)	10 (66,7)	4 (26,7)	2 (13,3)
ПРМ	19(26,4)	21 (29,6)	48 (66,7)	46 (64,8)	5 (6,9)	4 (5,6)
HEL	4(16,0)	4 (16,0)	19 (76,0)	20 (80,0)	2 (8,0)	1 (4,0)
ELLP	1(12,5)	2 (25,0)	4 (50,0)	3 (37,5)	3 (37,5)	3 (37,5)
Всего	32(23,9)	33 (24,8)	84 (62,7)	89 (66,9)	18 (13,4)	11 (8,3)

Распределения частот встречаемости изучаемых вариантов степени тяжести ПУ внутри групп при поступлении и перед родоразрешением были различны (рисунки 3.44 и 3.45).

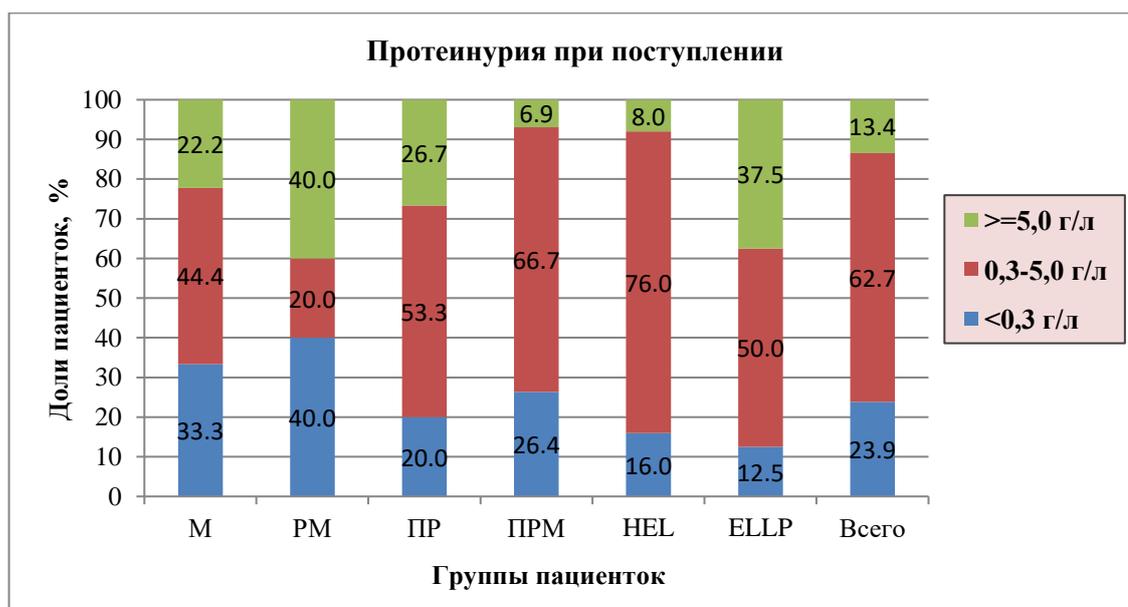


Рисунок 3.44 – Распределение частоты встречаемости вариантов степени тяжести протеинурии в исследуемых группах пациенток с разными формами и продолжительностью HELLP-синдрома при поступлении

Можно отметить достаточно существенные изменения соотношения частот легкой, умеренной и тяжелой ПУ между группами как при поступлении, так и перед родами. Вероятно, малый объем выборок некоторых групп является причиной ограничений при достижении статистической значимости этих различий на данной выборке. Этот вопрос требует дальнейшего исследования.

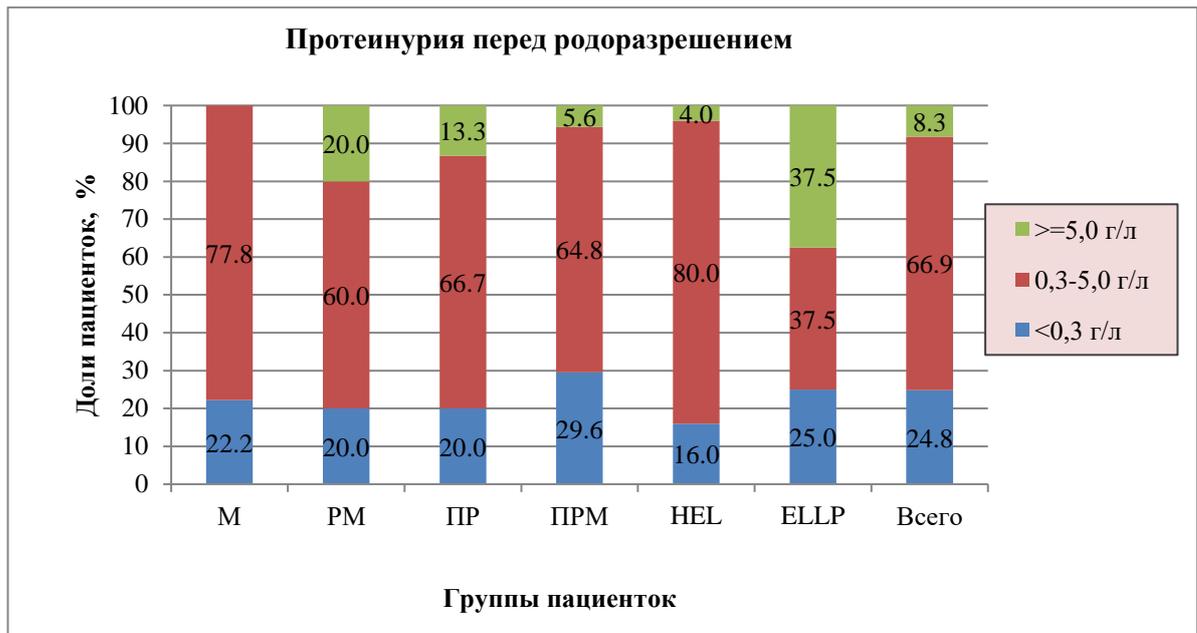


Рисунок 3.45 – Распределение частоты встречаемости вариантов степени тяжести протеинурии в исследуемых группах пациенток с разными формами и продолжительностью HELLP-синдрома перед родоразрешением

Результаты анализа внутригрупповой динамики распределения частот различной степени тяжести ПУ от поступления до родоразрешения необходимо изложить отдельно для каждой группы (рисунки 3.46-3.48).

В группах М и РМ можно визуально отметить существенное, в 2-3 раза, увеличение частоты встречаемости умеренной ПУ в интервале от поступления к родам за счет снижения частот тяжелой и легкой ПУ (рисунок 3.46).

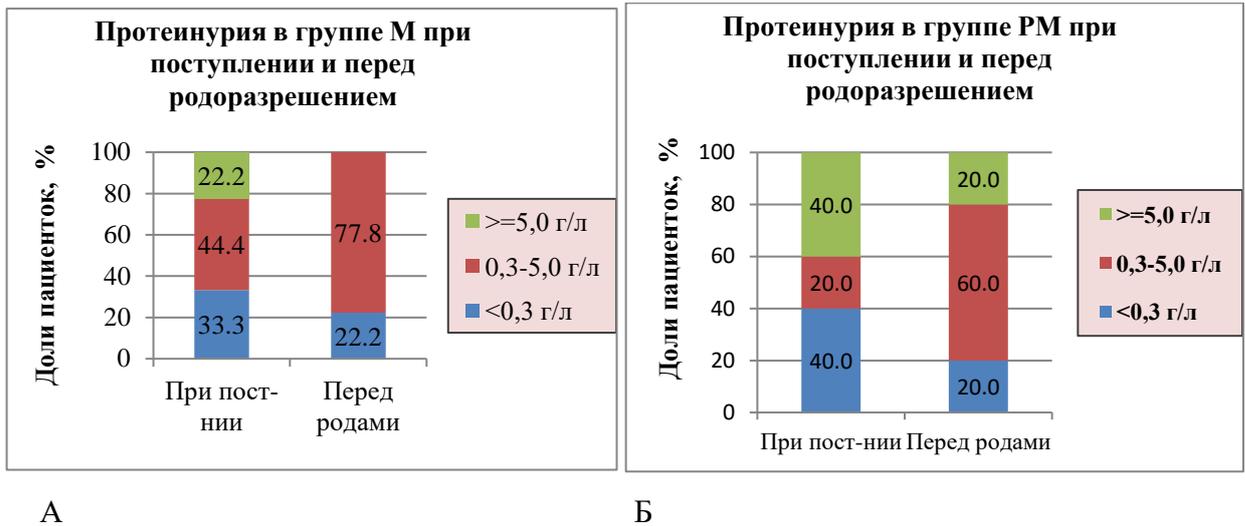


Рисунок 3.46 – Распределение частоты тяжести протеинурии от поступления до родоразрешения у пациенток с HELLP-синдромом (группы М и РМ)

Сходная динамика наблюдалась в группе ПР (рисунок 3.47 А), с той лишь разницей, что встречаемость ПУ тяжелой степени в период от поступления к родам оставалась неизменной. В группах ПРМ, HEL и ELLP соотношение частоты степеней тяжести ПУ от поступления к родам не менялось, а в группе ELLP частота ПУ $> 5,0$ мг/л даже увеличивалась, хотя этот эффект был статистически незначим (рисунки 3.47 Б, 3.48).

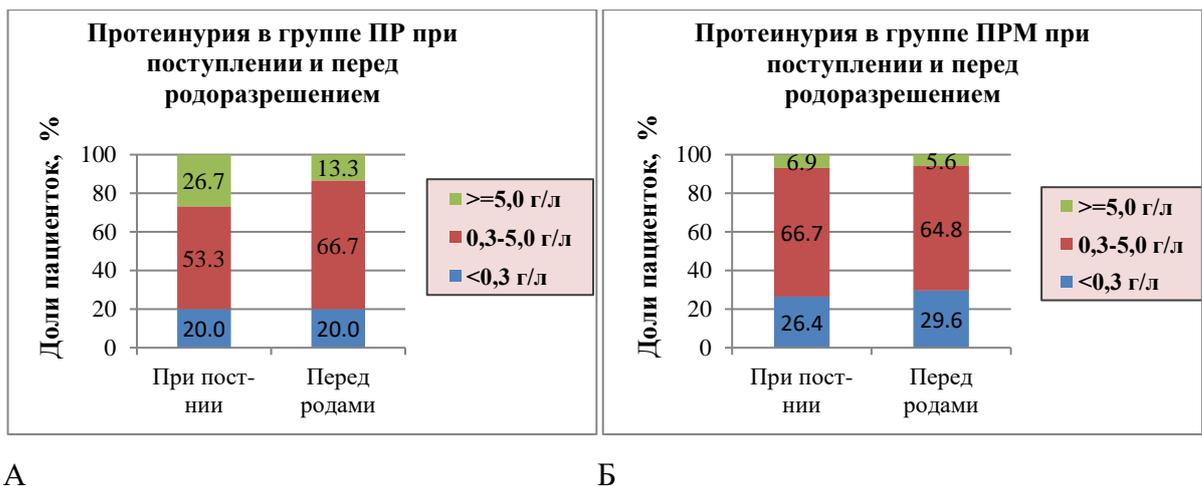
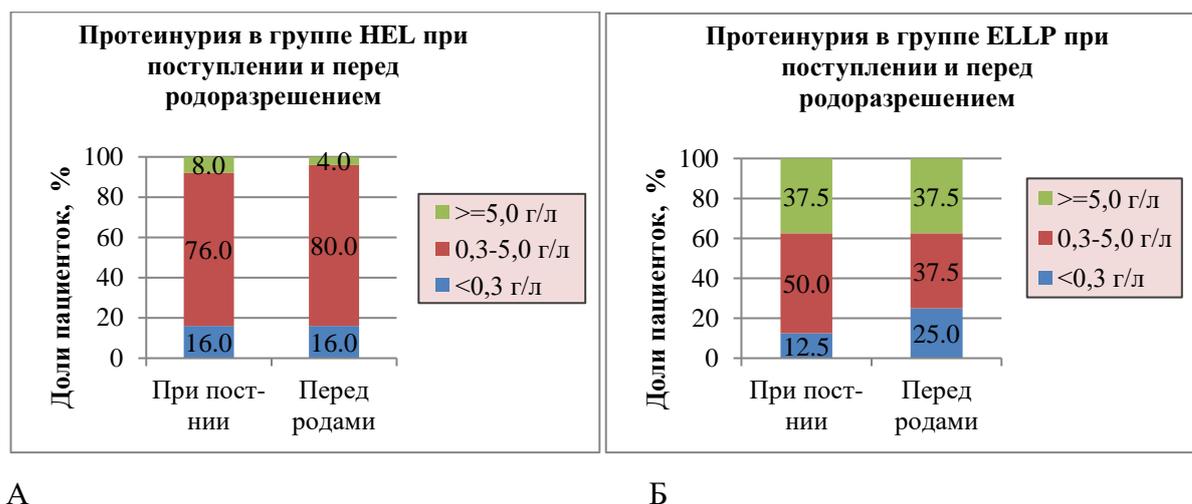


Рисунок 3.47 – Распределение частоты тяжести протеинурии при поступлении и перед родоразрешением у пациенток с HELLP-синдромом (группы ПР и ПРМ)



А

Б

Рисунок 3.48 – Распределение частоты тяжести протеинурии между поступлением и родоразрешением у пациенток групп с HEL- и ELLP-синдромом

Помимо статического распределения встречаемости частот была исследована и частота переходов степеней тяжести ПУ друг в друга за период от поступления до родоразрешения (таблицы 3.55, 3.56).

Таблица 3.55 Доля различных вариантов динамики степени тяжести протеинурии от поступления до родоразрешения внутри групп пациенток с HELLP-синдромом

Варианты динамики ПУ	М	PM	ПР	ПРМ	HEL	ELLP	Всего
(ПУ<0,3) → (ПУ<0,3)	22,2	20,0	20,0	28,0	12,0	12,5	22,6
(ПУ<0,3) → (ПУ=[0,3-5,0])	11,1	20,0	0,0	1,3	4,0	0,0	2,9
(ПУ=[0,3-5,0]) → (ПУ<0,3)	0,0	0,0	0,0	5,3	4,0	12,5	4,4
(ПУ=[0,3-5,0]) → (ПУ=[0,3-5,0])	44,4	0,0	53,3	58,7	72,0	25,0	55,5
(ПУ=[0,3-5,0]) → (ПУ>5,0)	0,0	20,0	0,0	0,0	0,0	12,5	1,5
(ПУ>5,0) → (ПУ=[0,3-5,0])	22,2	40,0	13,3	1,3	4,0	12,5	6,6
(ПУ>5,0) → (ПУ>5,0)	0,0	0,0	13,3	5,3	4,0	25,0	6,6

Анализ частоты переходов степеней ПУ друг в друга показал следующее:

- за период от поступления до родоразрешения не случилось резкого изменения тяжести ПУ от легкой сразу до тяжелой, минуя среднюю;
- среди пациенток с полной формой HELLP-синдрома, независимо от его продолжительности, около 20% и чуть более имели ПУ менее 0,3 г/л на протяжении периода от поступления до родоразрешения;
- у пациенток с HEL- и ELLP-синдромом таких случаев было только 12%;

– в группе с HEL-синдромом 72% пациенток имели стабильно умеренную ПУ на протяжении всего периода до родов;

– в группе с ELLP-синдромом около трети всех пациенток имели ПУ, равную 0,3-5,0 г/л к моменту родоразрешения и столько же пациенток имело ПУ более 5,0 г/л;

– в группе РМ у 40% пациенток за период от поступления к родам степень тяжести ПУ снизилась от тяжелой до средней, у 20% – со средней до легкой, а еще у 20% пациенток на протяжении всего периода наблюдения отмечалась стабильно легкая ПУ, таким образом, в этой группе только у 20% пациенток происходило нарастание выраженности ПУ к моменту родов;

– в группах, где HELLP-синдром при поступлении отсутствовал (группы М и РМ), тяжёлой степени ПУ не наблюдалось ни при поступлении, ни перед родоразрешением, однако именно в этих группах доля перехода от легкой степени тяжести при поступлении к средней перед родами была самой высокой и составила 11% в группе М и 20% в группе РМ;

– в остальных группах указанная выше трансформация степеней тяжести ПУ либо совсем не наблюдалась, либо была крайне редкой.

Различие встречаемости вариантов динамики степени тяжести ПУ между группами оказалось статистически высоко значимо ($p = 0,0004$).

Таблица 3.56 Доля пациенток каждой группы с HELLP-синдромом в различных вариантах динамики степени тяжести протеинурии от поступления до родоразрешения, %

Варианты динамики ПУ	М	РМ	ПР	ПРМ	HEL	ELLP	<i>p</i>
(ПУ<0,3) → (ПУ<0,3)	6,5	3,2	9,7	67,7	9,7	3,2	0,0004
(ПУ<0,3) → (ПУ=[0,3-5,0])	25,0	25,0	0,0	25,0	25,0	0,0	
(ПУ=[0,3- 5,0]) → (ПУ<0,3)	0,0	0,0	0,0	66,7	16,7	16,7	
(ПУ=[0,3-5,0]) → (ПУ=[0,3-5,0])	5,3	0,0	10,5	57,9	23,7	2,6	
(ПУ=[0,3-5,0]) → (ПУ>5,0)	0,0	50,0	0,0	0,0	0,0	50,0	
(ПУ>5,0) → (ПУ=[0,3-5,0])	22,2	22,2	22,2	11,1	11,1	11,1	
(ПУ>5,0) → (ПУ>5,0)	0,0	0,0	22,2	44,4	11,1	22,2	

Столбчатая диаграмма, приведенная на рисунке 3.49, позволяет отметить следующие особенности групповой структуры каждого варианта динамики

степени тяжести ПУ в изучаемых группах в период от поступления до родоразрешения:

– нарастание степени тяжести ПУ от умеренной до тяжелой наблюдалось только в группах РМ и ELLP и проявлялось равными абсолютными частотами (по одной пациентке в каждой группе);

– нарастание степени тяжести ПУ от легкой до умеренной наблюдалось в группах М, РМ, ПРМ и HEL и проявлялось равными абсолютными частотами (по одной пациентке в каждой группе);

– снижение степени тяжести ПУ от умеренной до легкой наблюдалось только в группах ПРМ (у 4 пациенток), HEL и ELLP (по одной пациентке).

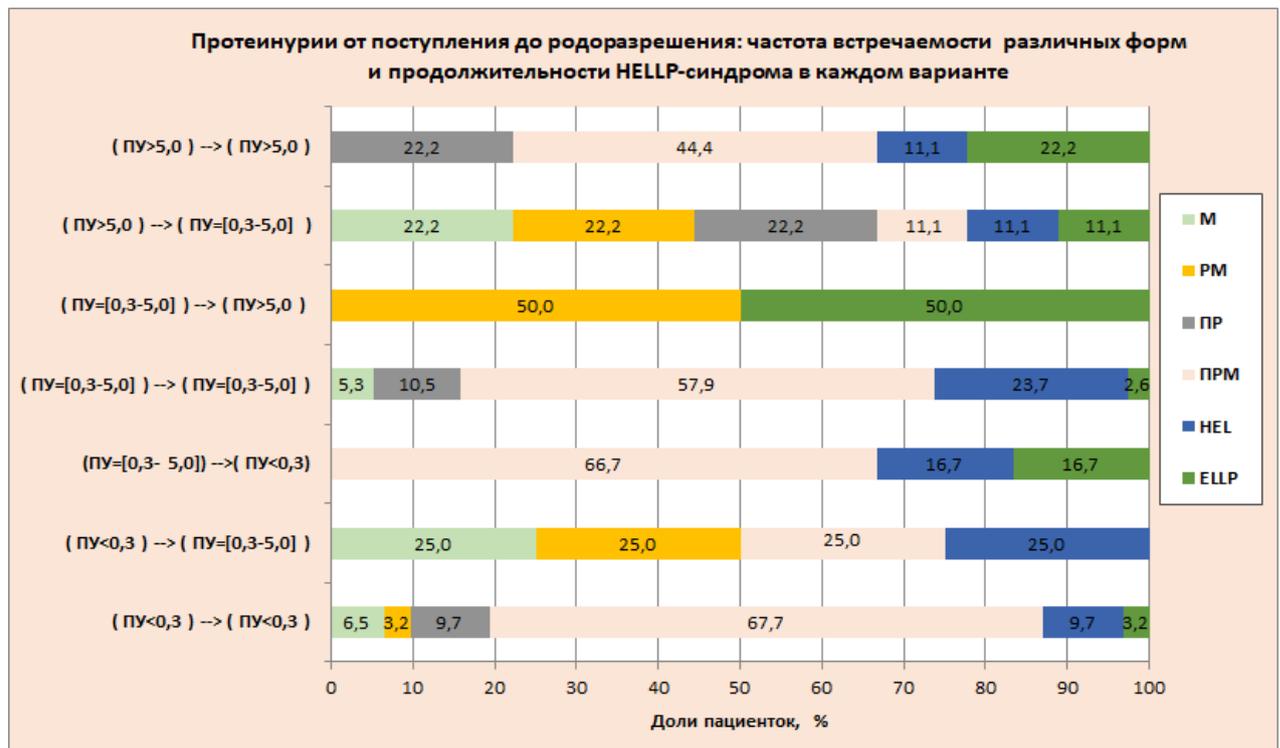


Рисунок 3.49 – Групповая структура каждого варианта динамики тяжести протеинурии от поступления к родоразрешению у пациенток с HELLP-синдромом

Следующим симптомом, который был исследован у пациенток с HELLP-синдромом, являлись отеки. Частота встречаемости отеков во всех группах от поступления до родоразрешения была очень стабильна (таблица 3.57). В группах РМ и ПР наблюдалось некоторое увеличение частоты встречаемости отеков в

период от поступления к родоразрешению, которое, однако, на данной выборке статистической значимости не достигло.

Таблица 3.57 Встречаемость отеков при поступлении и перед родоразрешением в исследуемых группах пациенток с HELLP-синдромом

Группы	При поступлении	Перед родами
М	4 (44,4)	4 (44,4)
PM	4 (80,0)	5 (100,0)
ПР	11 (73,3)	12 (80,0)
PRM	43 (58,9)	43 (58,9)
HEL	13 (56,5)	13 (56,5)
ELLP	5 (62,5)	5 (62,5)
Всего	80 (60,2)	82 (61,7)

Кроме изучения особенностей динамики наиболее часто встречающихся симптомов тяжелой ПЭ, таких как АГ, ПУ и отеки, мы провели сравнительную характеристику частот встречаемости и других типичных для HELLP-синдрома признаков в группах пациенток с его различной формой и продолжительностью течения.

Были проанализированы абсолютные и относительные частоты для следующих симптомов при поступлении и перед родоразрешением:

- головная боль;
- рвота;
- зрительные нарушения;
- боли в эпигастральной области/правом верхнем квадранте живота;
- олигурия менее 500 мл/сут.

Из анализа был исключен такой симптом, как отек зрительного нерва, так как имеющихся данных было крайне недостаточно, а сам отек наблюдался только у трех пациенток. Также в анализ не было включено повышение активности АСТ и АЛТ, поскольку увеличение активности АСТ наблюдалось практически у всех пациенток как при поступлении, так и перед родоразрешением, а повышение

активности АЛТ – в подавляющем большинстве случаев. Кроме того, более подробный анализ динамики этих показателей в числовой форме был проведен ранее.

Оценка тяжести состояния по ApacheII была отмечена менее, чем у половины пациенток, в основном равняясь нулю, поэтому этот показатель также был исключен из рассмотрения.

Полученные результаты указывали на то, что встречаемость перечисленных выше симптомов не имела статистически значимого различия ни между поступлением/перед родами, ни между группами на каждом из двух этапов исследования (таблица 3.58). В ряде случаев применение критерия значимости было невозможным из-за крайне малого или нулевого объема выборки.

Таблица 3.58 Встречаемость симптомов HELLP-синдрома при поступлении и перед родоразрешением и статистическая значимость различия этих частот в исследуемых группах

Симптомы	Э ^a	М	РМ	ПР	ПРМ	HEL	ELLP	Всего	p^{**}
Головная боль	П	0	1(20,0)	4 (26,7)	21 (28,8)	4 (17,4)	0	30 (22,7)	0,257
	Р	0	1(20,0)	5 (33,3)	19 (26,8)	3 (13,0)	0	28(21,5)	0,177
	p^*	---	---	0,698	0,785	0,691	---	0,810	---
Рвота	П	0	0	1 (6,7)	10 (13,7)	2 (8,7)	0	13 (9,8)	0,887
	Р	1(11)	0	1 (6,7)	8 (11,0)	3 (13,0)	2 (28,6)	15(11,4)	0,691
	p^*	---	---	---	0,617	0,629	0,114	0,665	---
Зрительные нарушения	П	0	0	2 (13,3)	9 (12,3)	0	0	11(8,3)	0,391
	Р	0	0	2 (13,3)	9 (12,3)	0	0	11 (8,3)	0,391
	p^*	---	---	---	---	---	---	---	---
Боли в эпигастрии	П	1(11)	0	2 (13,3)	29 (39,7)	11 (47,8)	1 (14,3)	44 (33,3)	0,410
	Р	3(33)	2(40,0)	3 (20,0)	28 (38,4)	12 (52,2)	4 (57,1)	52(39,4)	0,404
	p^*	---	---	0,628	0,871	0,758	0,082	0,291	---
Олигурия менее 500 мл	П	2(22)	0	4 (26,7)	7 (9,5)	2 (8,0)	2 (28,6)	17(12,6)	0,170
	Р	1(11)	0	5 (35,7)	7 (9,6)	2 (8,0)	2 (28,6)	17(12,8)	0,084
	p^*	---	---	0,601	0,930	---	---	---	---

Примечание: * - проверка значимости различия частот между этапами «при поступлении» и «перед родоразрешением» в каждой группе;

** - проверка значимости различия частот между группами при поступлении (П) и перед родоразрешением (Р);

^a - этап регистрации данных: П – при поступлении, Р – перед родоразрешением.

Однако обратили на себя внимание два значения p , достаточно близкие к критическому порогу:

– существенная разница частоты встречаемости боли в эпигастрии при поступлении и перед родоразрешением в группе ELLP ($p = 0,082$), которая увеличивалась почти в 3,5 раза от поступления к родам (от 14,8% до 52,2%);

– различие частоты встречаемости олигурии менее 500 мл между группами перед родоразрешением: максимальные значения данного показателя наблюдались в группе ПР (почти 36%), минимальные – в группе HEL (8%), $p = 0,084$.

К этим результатам, однако, следует относиться с осторожностью, поскольку они были получены на крайне малых объемах выборок, рассматривая их только как тенденции, которые необходимо анализировать в дальнейших исследованиях с большими объемами выборок.

Следует также отметить, что только в двух группах при поступлении и перед родами встречались все изучаемые симптомы без исключения – в ПР и ПРМ. Это важное наблюдение указывает на то, что перечисленные симптомы являются скорее диагностическими, но не прогностическими. Появление данных признаков является проявлением уже развившегося HELLP-синдрома, а не предупреждением о его вероятности.

В отношении такого признака, как головная боль, надо отметить, что в группах М и ELLP она не наблюдалась (см. таблицу 3.58). Один случай головной боли был отмечен в группе РМ при поступлении и перед родами. В остальных группах частота встречаемости данного симптома от поступления к родам изменялась несущественно. Максимальная частота встречаемости головной боли и при поступлении, и перед родами наблюдалась в группах ПР и ПРМ, минимальная – в группе HEL.

Комментируя частоту встречаемости рвоты, важно сказать, что в группе РМ данный симптом при поступлении и перед родоразрешением не встречался (см. таблицу 3.58, рисунок 3.50). В группах М и ELLP не было отмечено ни одного случая рвоты при поступлении, а перед родоразрешением эти случаи были единичны. В группе ПР рвота наблюдалась при поступлении и перед родоразрешением всего у одной пациентки. Максимальная частота встречаемости

рвоты приходилась на группы ПРМ и HEL, составляя около 10% от групповой выборки.

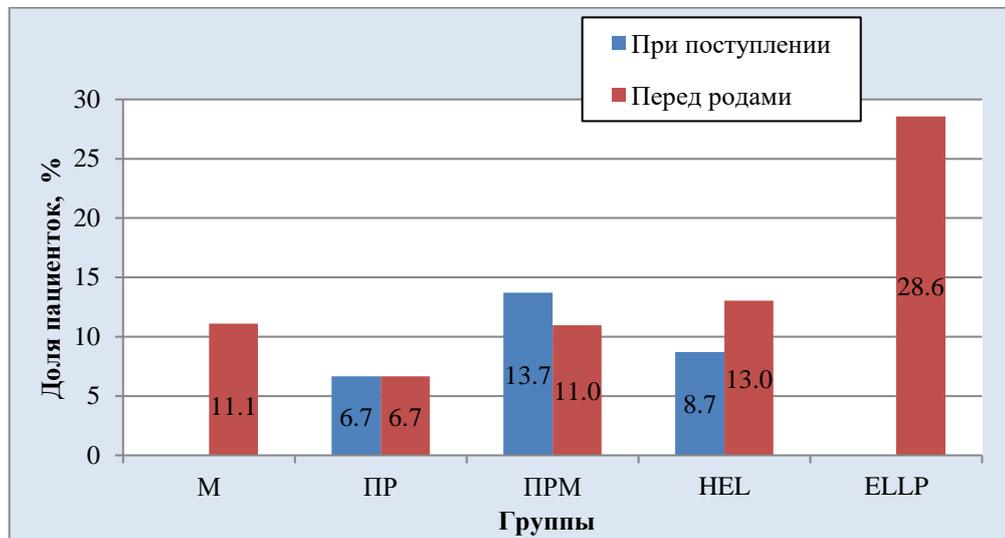


Рисунок 3.50 – Частота встречаемости рвоты при поступлении и перед родоразрешением в группах пациенток с HELLP-синдромом с частотой встречаемости данного симптома более нуля хотя бы на одном из этапов наблюдения

Зрительные нарушения наблюдались только в группах ПР и ПРМ как при поступлении, так и перед родами, значение их относительных частот было одинаковым и не менялось от поступления к родам (см. таблицу 3.58).

Боли в эпигастрии среди изучаемых симптомов встречались наиболее часто, причем практически во всех группах, за исключением группы РМ при поступлении. В группах М и ELLP при поступлении было отмечено по единичному случаю данного признака (см. таблицу 3.58, рисунок 3.51).

Несмотря на отсутствие статистической значимости различий частоты встречаемости боли в эпигастрии, необходимо обратить внимание на то, что самые высокие значения этого показателя были получены в группах HEL и ELLP, особенно перед родами – более, чем у половины пациенток. В группе HEL даже при поступлении боли в эпигастрии отмечались почти у половины наблюдаемых беременных (48%). Также достаточно высокие значения частоты встречаемости данного симптома наблюдались в группе ПРМ, а в группах, где

продолжительность HELLP-синдрома была существенно короче, частота встречаемости боли в эпигастрии при поступлении была заметно меньше.

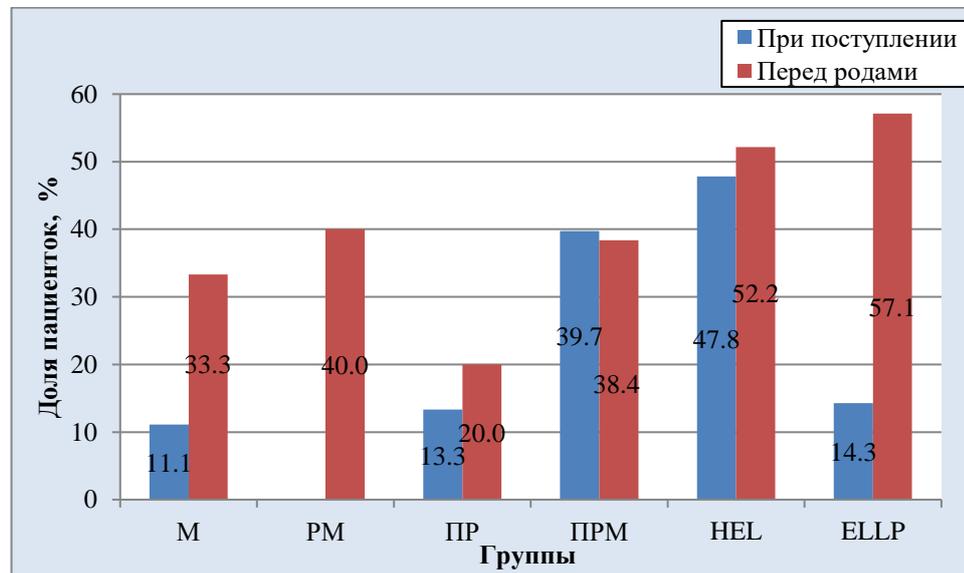


Рисунок 3.51 – Встречаемость боли в эпигастрии при поступлении и перед родоразрешением в группах пациенток с HELLP-синдромом с частотой встречаемости данного симптома более нуля хотя бы на одном из этапов наблюдения

Олигурия менее 500 мл/сутки в единичных случаях отмечалась в группах М, HEL и ELLP и совсем не наблюдалась в группе PM (см. таблицу 3.58). Только в группах PP и PPM частота встречаемости олигурии составляла заметную величину, причем в группе PPM она была одинакова как при поступлении, так и перед родоразрешением.

Наряду с вышеперечисленными симптомами, в группах пациенток с различной формой и продолжительностью течения HELLP-синдрома был проведен сравнительный анализ частоты встречаемости тромбоцитопении.

На первом этапе анализа тромбоцитопения была рассмотрена в бинарном формате «есть/нет»: « $150 \times 10^9/\text{л}$ и менее» – тромбоцитопения есть или «более $150 \times 10^9/\text{л}$ » – тромбоцитопении нет.

Полученные результаты (таблица 3.59) показали, что частота тромбоцитопении в группах между этапами «при поступлении» и «перед родами» статистически значимого различия, за исключением группы PM, не имела. PM

была единственной группой, в которой HELLP-синдром еще не наблюдался при поступлении, но уже отмечался перед родами.

Таблица 3.59 Частота наличия/отсутствия тромбоцитопении в исследуемых группах пациенток с HELLP-синдромом вне зависимости от степени ее тяжести при поступлении и перед родоразрешением, n (%)

Группы	Этап	Тромбоцитопения	Отсутствие тромбоцитопении	<i>p</i>
М	Поступление	1 (11,1)	8 (88,9)	0,294
	Перед родами	4 (44,4)	5 (55,6)	
PM	Поступление	1 (20,0)	4 (80,0)	0,048
	Перед родами	5 (100,0)	0	
PP	Поступление	15 (100,0)	0	0,999
	Перед родами	15 (100,0)	0	
PPM	Поступление	57 (80,3)	15 (19,7)	0,999
	Перед родами	56 (78,9)	15 (21,1)	
HEL	Поступление	12 (48,0)	13 (52,0)	0,778
	Перед родами	14 (56,0)	11 (44,0)	
ELLP	Поступление	4 (50,0)	4 (50,0)	0,999
	Перед родами	5 (62,5)	3 (37,5)	
Вся выборка	Поступление	90(67,7)	43(32,3)	0,279
	Перед родами	99 (74,4)	34 (25,6)	

Во всех остальных группах HELLP-синдром был либо отмечен на обоих этапах наблюдения, либо отсутствовал вовсе. При поступлении в группе PM тромбоцитопения наблюдалась только у одной пациентки, тогда как перед родоразрешением была отмечена уже у всех пациенток. Следует обратить особое внимание на группу М, где HELLP-синдром развился после родов. При поступлении только у одной пациентки этой группы была диагностирована тромбоцитопения, тогда как перед родами таких пациенток стало уже четыре, частота встречаемости выросла с 11% до 44%, хотя на обоих данных этапах HELLP-синдром в этой группе диагностирован еще не был. Можно предположить, что полученные данные указывают на вероятные прогностические свойства такого критериального признака HELLP-синдрома, как тромбоцитопения.

Противоположная картина наблюдалась в группе PP, где тромбоцитопения была отмечена у всех пациенток без исключения как при поступлении, так и

перед родами. Учитывая, что после родов у этих пациенток HELLP-синдром не диагностировался (возможно, был купирован на данном этапе), можно предположить, что к моменту окончания его течения у всех пациенток может наблюдаться тромбоцитопения. Это подтверждает и сравнение показателей группы ПР с данными группы ПРМ, где HELLP-синдром продолжался и после родоразрешения. Так, в группе ПРМ как при поступлении, так и перед родами около 20% пациенток тромбоцитопении еще не имели. Дальнейшая динамика частоты встречаемости тромбоцитопении в данной группе оказалась неизвестна, поскольку данные об этом в представленной выборке отсутствовали.

В группах неполных форм HELLP-синдрома частота встречаемости тромбоцитопении за период от поступления до родов изменялась мало, сохраняясь примерно у половины пациенток.

На втором этапе анализа было проведено изучение распределения степеней тяжести тромбоцитопении в группах при поступлении и перед родами (таблицы 3.60, 3.61, рисунки 3.52,3.53).

Таблица 3.60 Распределение степени тяжести тромбоцитопении при поступлении и перед родоразрешением в исследуемых группах, n (%)

Группы	Этап	>150	100-150	50-100	<50	<i>p</i>
М	Поступление	8 (88,9)	1 (11,1)	0	0	0,294
	Перед родами	5 (55,6)	3 (33,3)	1 (11,1)	0	
РМ	Поступление	4 (80,0)	0	1 (20,0)	0	0,079
	Перед родами	0	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)	
ПР	Поступление	0	5 (33,3)	7 (46,7)	3(20,0)	0,999
	Перед родами	0	5 (33,3)	6 (40,0)	4 (26,7)	
ПРМ	Поступление	14 (19,7)	14 (19,7)	28 (39,4)	15 (21,1)	0,944
	Перед родами	15 (21,1)	11 (15,5)	29 (40,8)	16 (22,5)	
HEL	Поступление	13 (52,0)	11 (44,0)	1 (4,0)	0	0,503
	Перед родами	11 (44,0)	10 (44,0)	4 (16,0)	0	
ELLP	Поступление	4 (50,0)	2 (25,0)	2 (25,0)	0	0,999
	Перед родами	3 (37,5)	2 (25,0)	3 (37,5)	0	
Вся выборка	Поступление	43(32,3)	33(24,8)	39(29,3)	18(13,5)	0,592
	Перед родами	34 (25,6)	32 (24,1)	46 (34,6)	21 (15,8)	

Полученные данные показали, что уровень тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ наблюдался только в группах ПР и ПРМ, т.е. у пациенток с длительным течением HELLP-синдрома.

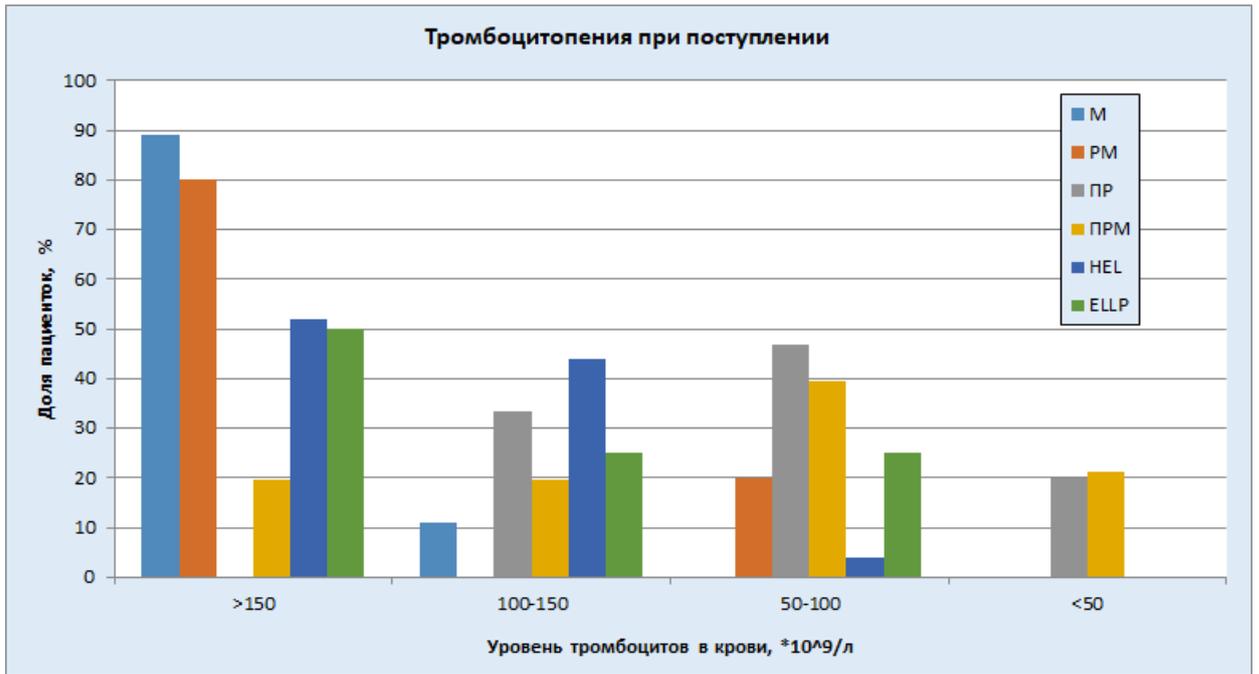


Рисунок 3.52 – Групповая структура каждой степени тяжести тромбоцитопении при поступлении у пациенток с HELLP-синдромом различной продолжительности

В остальных группах (с более коротким течением или неполными формами) такого низкого уровня числа тромбоцитов не было ни у одной пациентки, за исключением единичного случая в группе PM перед родами.

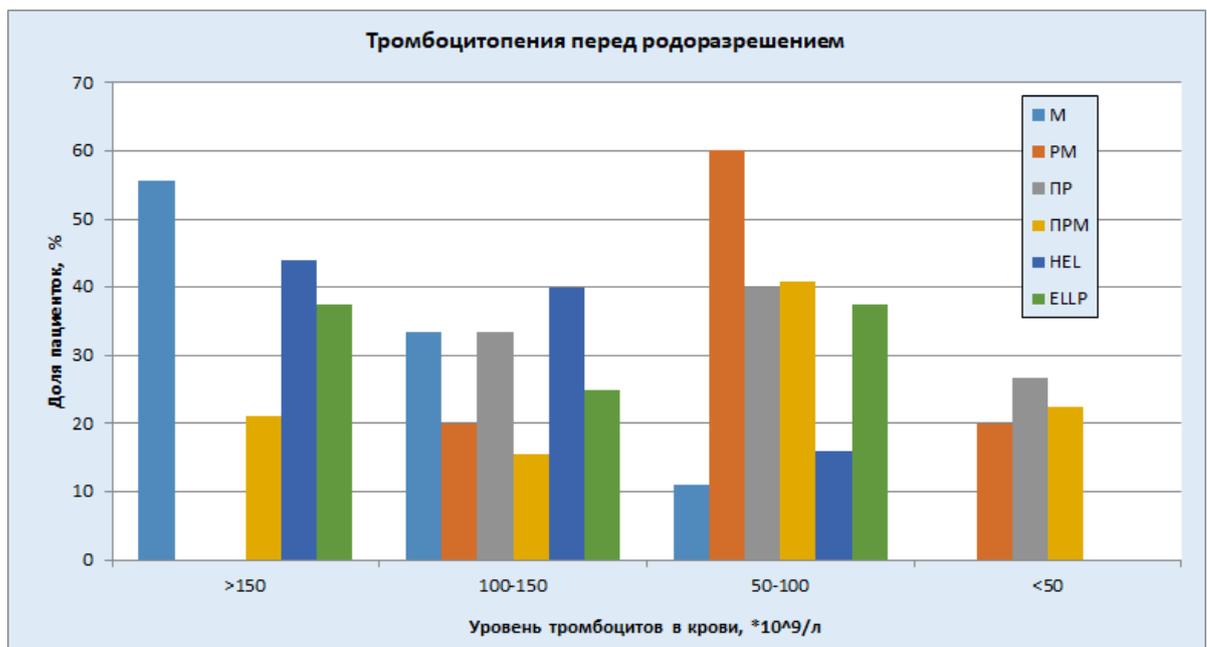


Рисунок 3.53 – Групповая структура каждой степени тяжести тромбоцитопении перед родоразрешением у пациенток с HELLP-синдромом различной продолжительности

Наиболее часто число тромбоцитов $50-100 \times 10^9/\text{л}$ отмечался группах ПР и ПРМ (около 40% пациенток и более).

Таблица 3.61 Частота наличия/отсутствия изменения степени тромбоцитопении от поступления к родоразрешению в исследуемых группах у пациенток с HELLP-синдромом различной продолжительности

Направление	М	РМ	ПР	ПРМ	HEL	ELLP
0-0	5	0	0	18	11	3
0-1,2,3	3	4	0	0	2	1
1-1	1	0	5	11	10	2
1-2,3	0	0	0	3	1	0
2-2	0	1	6	27	1	2
2-3	0	0	1	1	0	0
3-3	0	0	3	14	0	0
3-0(Ошибка?)				1		

Примечания:

0 – $Tr > 150 \times 10^9/\text{л}$

1 – $Tr = 100-150 \times 10^9/\text{л}$

2 – $T = 50-100 \times 10^9/\text{л}$

3 – $Tr < 50 \times 10^9/\text{л}$

В группах с HEL-и ELLP-синдромом при поступлении половина пациенток имела уровень тромбоцитов более $150 \times 10^9/\text{л}$, а перед родами в обеих группах общее число этих пациенток снижалось примерно до 40%, хотя статистическая значимость разницы частот достигнута не была.

Снижение числа тромбоцитов отмечалось от уровня «более $150 \times 10^9/\text{л}$ » до уровней « $100-150 \times 10^9/\text{л}$ », « $50-100 \times 10^9/\text{л}$ » или «менее $50 \times 10^9/\text{л}$ », причем максимальное число таких изменений степени тяжести тромбоцитопении зафиксировано в группах М и РМ, где процесс манифестации HELLP-синдрома только начинался. В группах ПР, ПРМ, HEL и ELLP, где HELLP-синдром был диагностирован уже при поступлении, подобные изменения наблюдались в единичных случаях (таблица 3.62, рисунок 3.54).

Таблица 3.62 Встречаемость различных вариантов изменения степени тяжести тромбоцитопении от поступления к родоразрешению в исследуемых группах

Направление	М	PM	ПР	ПРМ	HEL	ELLP	Всего
0-0	5	0	0	18	11	3	37
0-1	2	1	0	0	0	0	3
0-2	1	2	0	0	2	1	6
0-3	0	1	0	0	0	0	1
1-1	1	0	5	11	10	2	29
1-2	0	0	0	2	1	0	3
1-3	0	0	0	1	0	0	1
2-2	0	1	6	27	1	2	37
2-3	0	0	1	1	0	0	2
3-0	0	0	0	1	0	0	1
3-3	0	0	3	14	0	0	17

Примечания:

0 – Тромбоциты $>150 \times 10^9/\text{л}$

1 – Тромбоциты $=100-150 \times 10^9/\text{л}$

2 – Тромбоциты $=50-100 \times 10^9/\text{л}$

3 – Тромбоциты $<50 \times 10^9/\text{л}$

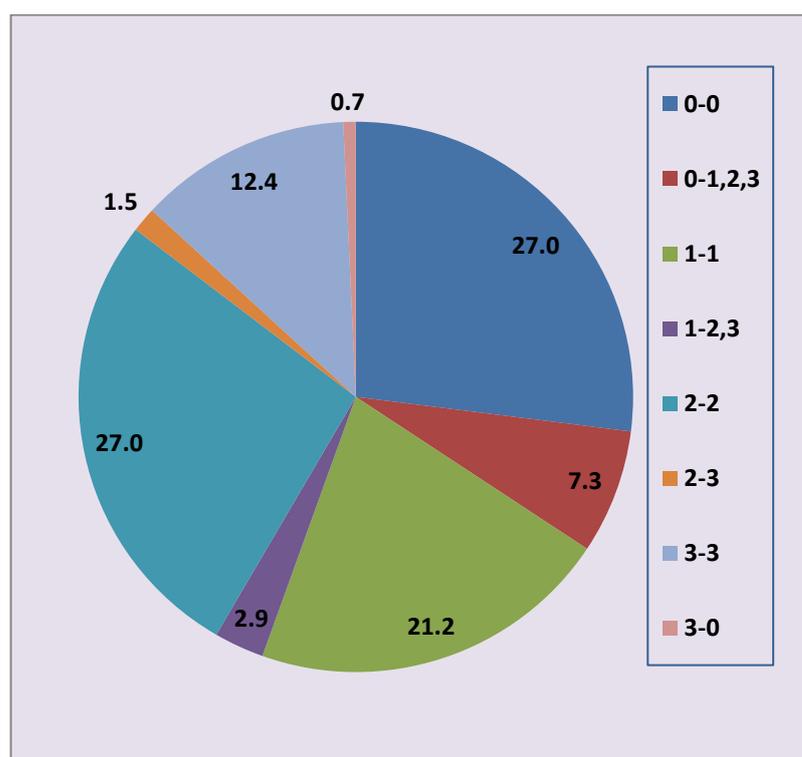


Рисунок 3.54 – Распределение частоты наличия/отсутствия изменения степени тяжести тромбоцитопении от поступления к родам в общей выборке пациенток с HELLP-синдромом

Отмечен также один эпизод роста числа тромбоцитов с уровня «менее $50 \times 10^9/\text{л}$ » до уровня «более $150 \times 10^9/\text{л}$ » – в группе ПРМ за период от поступления

до родоразрешения, однако можно предположить, что данный результат является следствием ошибки ввода данных, а не отражением реальной картины.

Из анализа результатов определения частот различных вариантов динамики степени тяжести тромбоцитопении в исследуемых группах пациенток с HELLP-синдромом, представленных в таблицах 3.63-3.68, следует, что по числу эпизодов снижения числа тромбоцитов за исследуемый период лидировали группы М и РМ (ненулевые поля располагаются в сплошные строки, диагональных заполнений мало), тогда как остальные группы в основном демонстрировали отсутствие изменений в степени выраженности тромбоцитопении (ненулевые поля в основном расположены диагонально).

Таблица 3.63 Частота различных вариантов динамики степени тяжести тромбоцитопении в группе М пациенток с HELLP-синдромом

	Группа М	<i>Перед родами</i>			
		>150	100-150	50-100	<50
При поступлении	>150	5	2	1	0
	100-150	---	1	0	0
	50-100	---	---	0	0
	<50	---	---	---	0

Таблица 3.64 Частота различных вариантов динамики степени тяжести тромбоцитопении в группе РМ пациенток с HELLP-синдромом

	Группа РМ	Перед родами			
		>150	100-150	50-100	<50
При поступлении	>150	0	1	2	1
	100-150	---	0	0	0
	50-100	---	---	1	0
	<50	---	---	---	0

Таблица 3.65 Частота различных вариантов динамики степени тяжести тромбоцитопении в группе РР пациенток с HELLP-синдромом

	Группа РР	Перед родами			
		>150	100-150	50-100	<50
При поступлении	>150	0	0	0	0
	100-150	---	5	0	0
	50-100	---	---	6	1
	<50	---	---	---	5

Таблица 3.66 Частота различных вариантов динамики степени тяжести тромбоцитопении в группе ПРМ пациенток с HELLP-синдромом

При поступлении	Группа ПРМ	Перед родами			
		>150	100-150	50-100	<50
	>150	18	0	0	0
	100-150	---	11	2	1
	50-100	---	---	27	1
	<50	---	---	---	14

Таблица 3.67 Частота различных вариантов динамики степени тяжести тромбоцитопении в группе пациенток с HEL-синдромом

При поступлении	Группа HEL	Перед родами			
		>150	100-150	50-100	<50
	>150	11	0	2	0
	100-150	---	10	1	0
	50-100	---	---	1	0
	<50	---	---	---	0

Таблица 3.68 Частота различных вариантов динамики степени тяжести тромбоцитопении в группе пациенток с ELLP-синдромом

При поступлении	Группа ELLP	Перед родами			
		>150	100-150	50-100	<50
	>150	3	0	1	0
	100-150	---	2	0	0
	50-100	---	---	2	0
	<50	---	---	---	0

3.6. Прогностические модели вероятности развития тяжелой преэклампсии и HELLP-синдрома

3.6.1. Прогностическая модель вероятности развития тяжелой преэклампсии

При выполнении однофакторного анализа в качестве изучаемых факторов были использованы показатели, проявившие на предыдущих этапах исследования признаки влияния на риск развития тяжелой формы ПЭ: ИМТ до беременности,

возраст, С3- и С4-компоненты системы комплемента, прокальцитонин и NT-pro-BNP.

Результаты однофакторного анализа показали, что ассоциативная связь возраста и С3-компонента системы комплемента с риском тяжелой ПЭ оказалась статистически незначима (таблица 3.69). Остальные, включенные в однофакторный анализ, показатели продемонстрировали статистически значимое влияние на вероятность развития тяжелой ПЭ.

Далее, для проведения многофакторного анализа, были использованы только те показатели, которые, по данным однофакторного анализа, были статистически значимо ассоциированы с ПЭ.

Результаты проведенного многофакторного анализа показали, что среди всех изучаемых показателей статистически значимая связь с риском тяжелой ПЭ была выявлена только в отношении NT-pro-BNP (см. таблицу 3.69). Для однозначного вывода в отношении остальных исследуемых потенциальных факторов риска необходимы дальнейшие исследования.

Таблица 3.69 Результаты однофакторного и многофакторного анализа вероятных факторов риска тяжелой преэклампсии

Факторы риска	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ [95%ДИ]	<i>p</i>	ОШ [95%ДИ]	<i>p</i>
Индекс массы тела до беременности, кг/м ²	1,43 [1,16; 1,76]	0,0007	---	---
Возраст, лет	1,03 [0,95; 1,12]	0,480	---	---
С3-компонент (0,1)*, г/л	0,89 [0,10; 8,39]	0,923	2,29 [0,77; 8,39]	0,135
С4-компонент (0,1), г/л	0,23 [0,10; 0,54]	0,0008	0,03 [0,00; 0,54]	0,066
Прокальцитонин (0,1), нг/мл	9,01 [2,10; 38,72]	0,003	23,62 [0,50; 38,72]	0,108
NT-pro-BNP, пг/мл	1,04 [1,01; 1,06]	0,0009	1,03 [1,00; 1,06]	0,030

Примечание: * – здесь и далее «(0,1)» означает, что ОШ и другие статистические параметры указаны на 0,1 единицы измерения соответствующего показателя

При проведении однофакторного анализа в отношении каждого показателя со статистически значимой связью с ПЭ была построена одномерная модель для оценки ее прогностической эффективности и сравнения таковой между показателями (таблица 3.70, рисунки 3.55,3.56).

Таблица 3.70 Сравнительный анализ прогностической эффективности моделей с одним фактором риска тяжелой преэклампсии

Оценки эффективности модели	Индекс массы тела	C4-компонент	Прокальцитонин	NT-pro-BNP
Cutoff	0,417	0,678	0,600	0,720
Acc, %	74,9	76,8	80,4	94,7
Se, %	83,7	64,0	71,0	90,5
Sp, %	64,0	80,0	92,5	100
AUC	0,7968	0,7955	0,8387	0,9677

Пороги классификации для каждой одномерной модели были выбраны, исходя из максимума точности (Acc) с учетом приемлемого баланса чувствительности (Se) и специфичности (Sp) (рисунок 3.55).

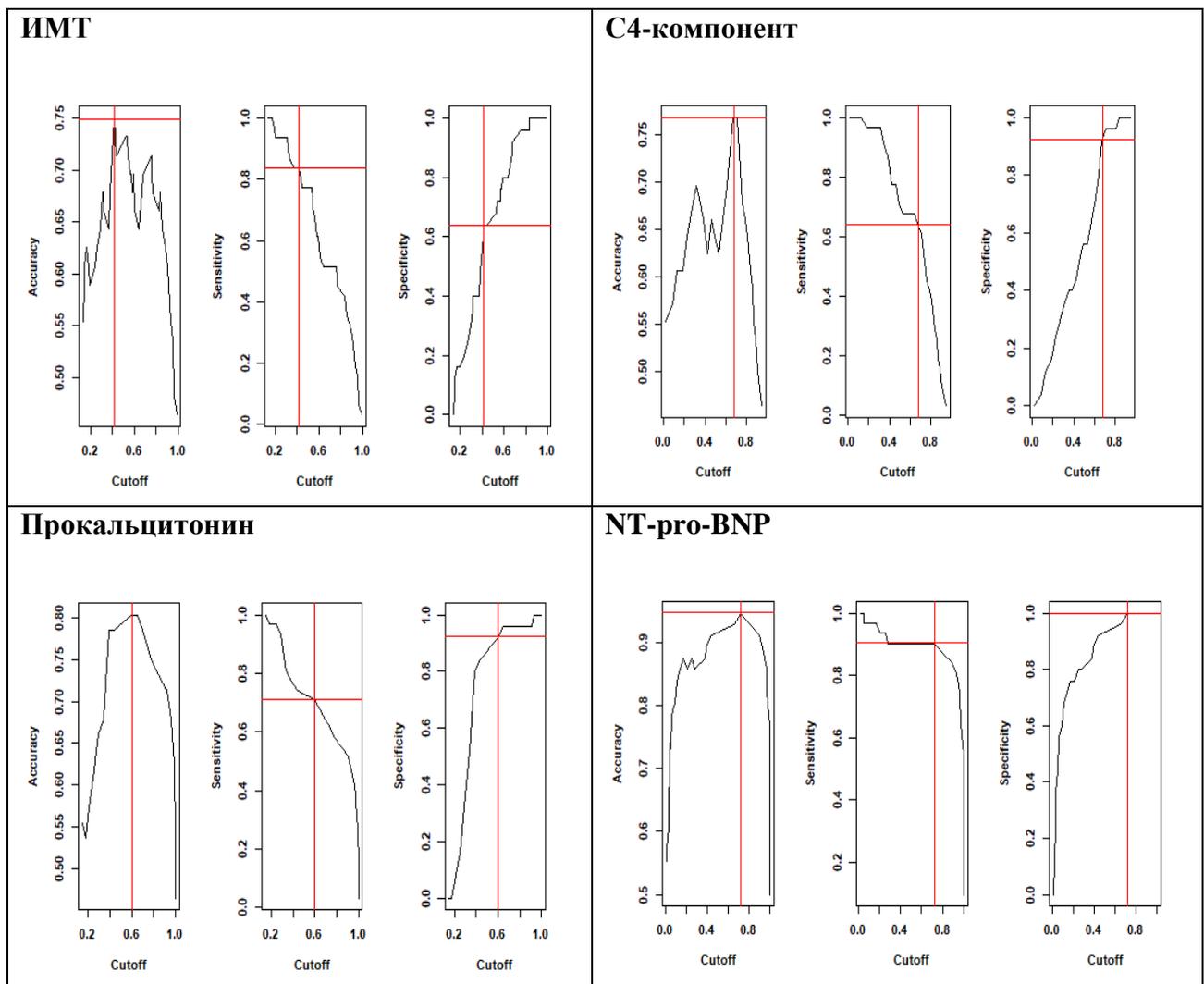


Рисунок 3.55 – Тренды точности (Acc), чувствительности (Se) и специфичности (Sp) однофакторных прогностических моделей тяжелой преэклампсии в зависимости от выбора порога классификации

Лучшей точностью среди одномерных моделей обладала формула с использованием в качестве независимой переменной показателей NT-pro-BNP (см. таблицу 3.70).

Эта же одномерная модель обладала лучшими чувствительностью и специфичностью. Таким образом, наиболее информативным и определяющим маркером риска развития тяжелой формы ПЭ является уровень NT-pro-BNP.

Среди оставшихся трех показателей (ИМТ, прокальцитонин, С4-компонент системы комплемента) максимальную точность одномерной модели обеспечивало включение прокальцитонина, этот показатель определял и лучшую специфичность, однако максимальную чувствительность обеспечивало включение в модель показателей ИМТ.

Одномерные модели, основанные на показателях ИМТ и С4-компонента системы комплемента, имели примерно одинаковую точность, однако по чувствительности и специфичности были противоположны друг другу. Модель с включением ИМТ позволяла лучше прогнозировать развитие тяжелой ПЭ, но ее использование сопровождалось большим числом ложноположительных прогнозов (гипердиагностика). Модель, основанная на применении С4-компонента, наоборот, позволяла лучше отсеивать отрицательные случаи, но не учитывала много случаев с развившейся тяжелой ПЭ (см. таблицу 3.70).

Используемый для оценки прогностической эффективности модели показатель AUC («площадь под ROC-кривой») имел максимальное значение в случае применения одномерной модели с NT-pro-BNP (см. таблицу 3.70, рисунок 3.56). Следующей по качеству предикции, однако со значительным отставанием, можно считать модель, учитывающую показатели прокальцитонина, а далее – модели с почти равными значениями AUC при использовании показателей ИМТ и С4-компонента системы комплемента.

Таким образом, в зависимости от предиктивных возможностей, четыре изученных фактора риска можно ранжировать следующим образом:

– для прогнозирования вероятности развития тяжелой ПЭ в целом – NT-pro-BNP, прокальцитонин, ИМТ и С4-компонент;

- для более эффективного прогнозирования случаев ПЭ (чувствительность)
- NT-pro-BNP, ИМТ, прокальцитонин и С4-компонент;
- в отношении более эффективного прогноза случаев без ПЭ (специфичность) – NT-pro-BNP, прокальцитонин, С4-компонент и ИМТ.

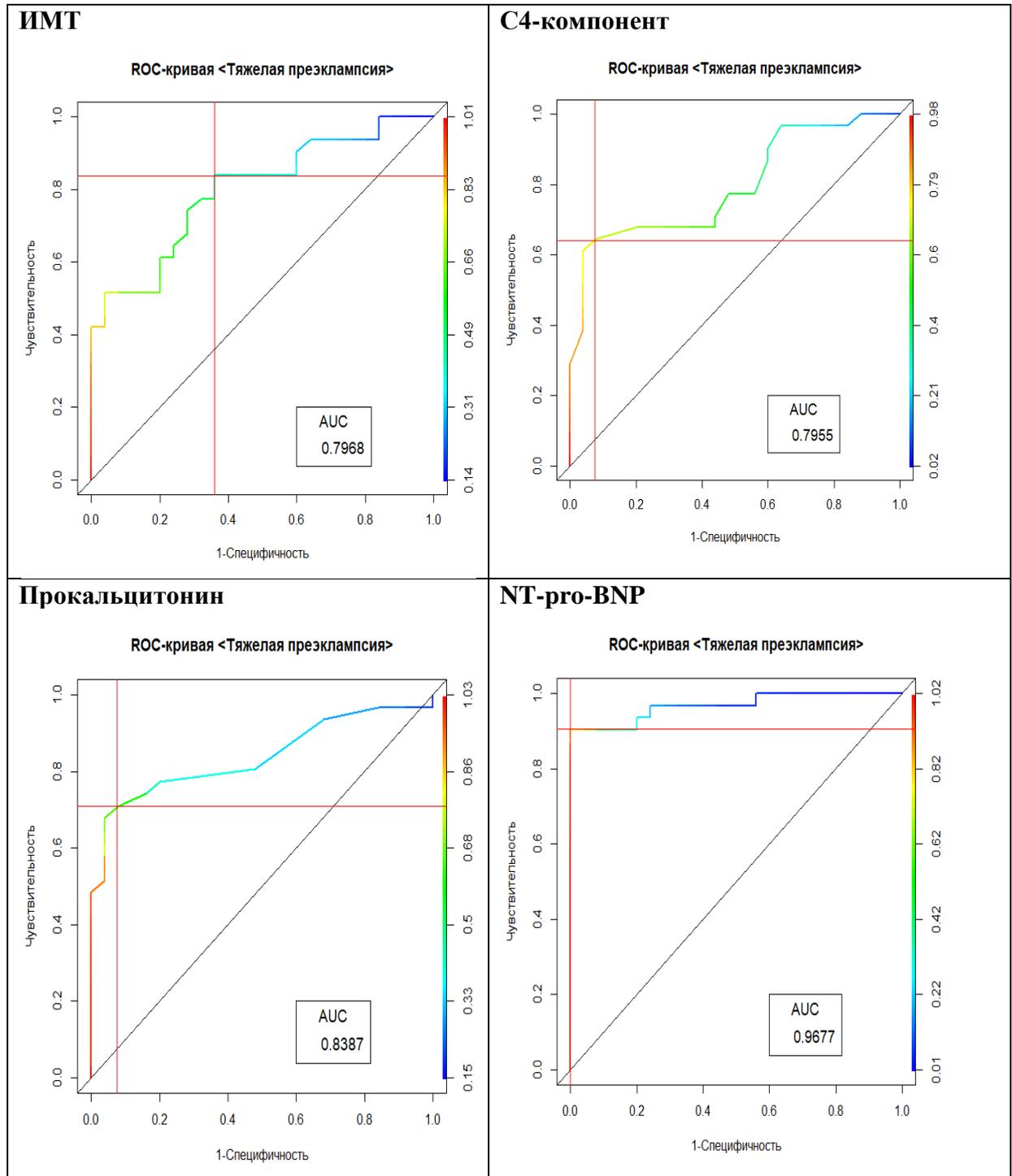


Рисунок 3.56 – ROC-кривые однофакторных прогностических моделей тяжелой преэклампсии

Примечание: красными прямыми линиями отделены доли истинноположительных и ложноположительных прогнозов

Полученные результаты указывали, что наиболее информативным маркером риска развития тяжелой ПЭ по всем критериям является NT-pro-BNP, остальные показатели дополняли друг друга, будучи более чувствительны либо к наличию, либо к отсутствию ПЭ.

Методом логистической регрессии с пошаговым исключением переменных была получена прогностическая модель, которая включала только три показателя из исходно представленных: С4-компонент, прокальцитонин и NT-pro-BNP (таблица 3.71). Статистическая значимость коэффициента была достигнута только при использовании NT-pro-BNP, однако исключение двух остальных статистически незначимых коэффициентов на фоне применения С4-компонента и прокальцитонина значительно ухудшало точность модели, что обосновывает при расчете вероятности риска тяжелой ПЭ необходимость применения всех трех показателей.

Таблица 3.71 Коэффициенты прогностической модели риска развития тяжелой преэклампсии

Переменные	Коэффициент (СО)	ОШ [95%ДИ]	<i>p</i>
Сдвиг	-0,74 (2,69)	0,48 [0,00;91,98]	0,782
С4-компонент (0,1), г/л	-2,27 (1,34)	0,10 [0,01; 1,44]	0,090
Прокальцитонин (0,1), нг/мл	2,20 (1,37)	9,03 [0,61; 133,23]	0,109
NT-pro-BNP, пг/мл	0,029 (0,029)	1,03 [1,01;1,05]	0,014

Прогностическая формула расчета ОШ тяжелой преэклампсии для конкретной пациентки:

$$\text{ОШ}_{\text{тяжПЭ}} = \exp(-0,74 - 22,7 \cdot [\text{С4}] + 22,0 \cdot [\text{ПКТ}] + 0,029 \cdot [\text{NT-pro-BNP}]), \quad (1)$$

где С4, ПКТ (прокальцитонин) и NT-pro-BNP – значения соответствующих показателей у конкретной пациентки.

Расчет вероятности развития тяжелой преэклампсии у данной пациентки проводится по формуле:

$$\text{Вероятность}_{\text{тяжПЭ}} = \text{ОШ}_{\text{тяжПЭ}} / (1 + \text{ОШ}_{\text{тяжПЭ}}) \quad (2)$$

Порог классификации равен 0,587. Если полученная после расчета по этой формуле вероятность для конкретной пациентки превышает 0,587, то риск развития тяжелой ПЭ – высокий. Если полученная вероятность – ниже 0,587, то риск развития тяжелой ПЭ у данной пациентки – низкий (рисунок 3.57).

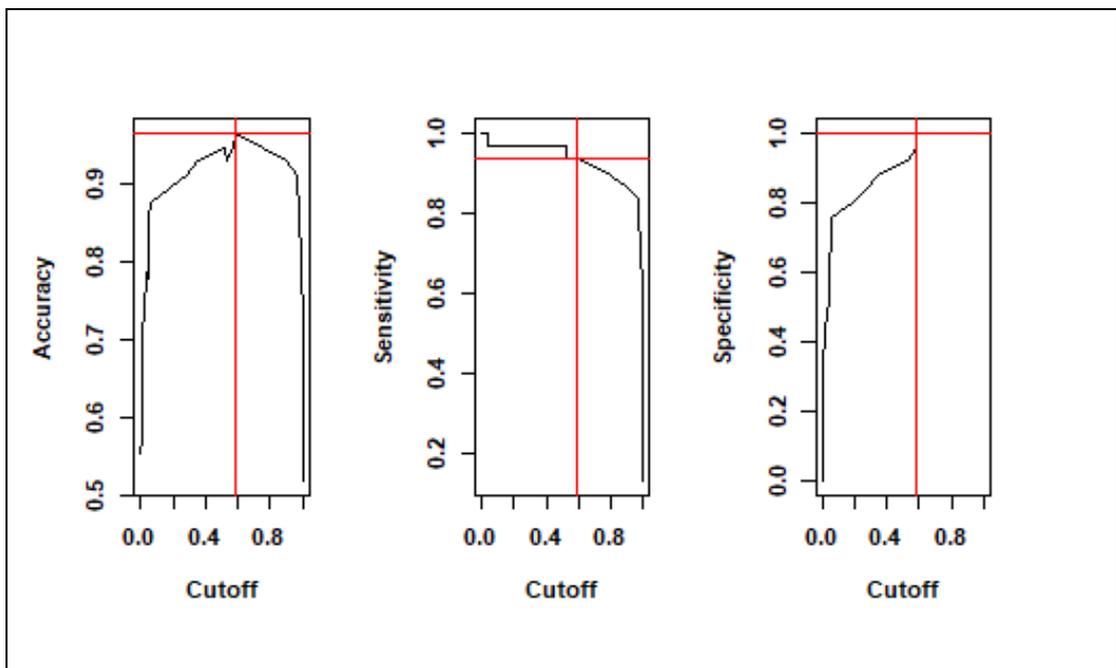


Рисунок 3.57 – Тренды точности (Acc), чувствительности (Se) и специфичности (Sp) многофакторной прогностической модели тяжелой преэклампсии в зависимости от выбора порога классификации

Индекс AUC, равный 0,9819, указывает на очень высокую прогностическую эффективность полученной модели (рисунок 3.58).

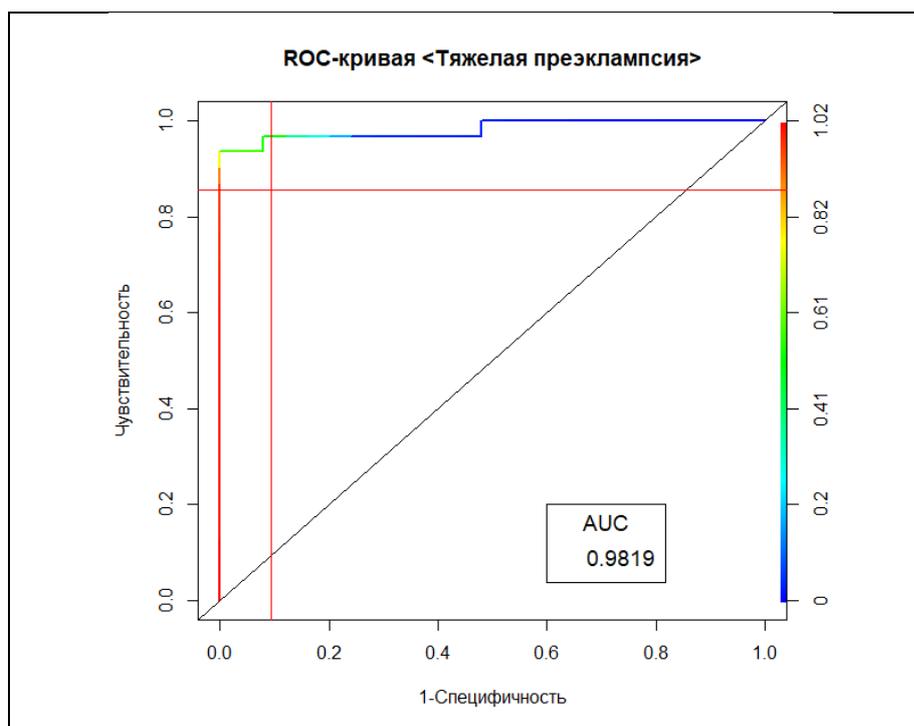


Рисунок 3.58 – ROC-кривая многофакторной прогностической модели тяжелой преэклампсии

Примечание: красными прямыми линиями отделяются доли истинноположительных и ложноположительных прогнозов при выбранном оптимальном пороге классификации, равном 0,587

3.6.2. Прогностические модели вероятности развития формы HELLP-синдрома

3.6.2.1. Прогностическая модель вероятности развития формы HELLP-синдрома при поступлении без учета показателей активности лактатдегидрогеназы и соотношения ЛДГ/АСТ

Объем обучающей выборки составил 110 пациенток, из них 83 (75,5%) – с полной формой HELLP-синдрома, 27 (24,5%) – с HEL- и ELLP-формой.

Результаты многофакторного анализа ассоциативной связи между вероятностью полной формы HELLP-синдрома и указанными выше симптомами при поступлении показали, что статистически значимыми результатами оказались только при использовании для анализа показателей тромбоцитопении. При каждом переходе от менее выраженной степени тромбоцитопении к более выраженной происходило увеличение ОШ полной формы HELLP-синдрома в 3,3

раза. Однако следует обратить внимание и на такой симптом, как головная боль при поступлении, наличие которой также увеличивало ОШ HELLP-синдрома в 3 раза по сравнению с HEL- и ELLP-формами (таблица 3.72). Кроме этого, увеличение ОШ HELLP-синдрома почти в 2 раза происходило и при использовании для расчетов симптома рвоты, хотя эффект был статистически незначим. При использовании для прогнозирования формы HELLP-синдрома остальных симптомов результаты анализа статистической значимости не достигли.

Таблица 3.72 Результаты многофакторного анализа вероятных факторов риска развития HELLP-синдрома при поступлении без учета показателей активности лактатдегидрогеназы и соотношения ЛДГ/АСТ

Симптомы	Koef (SE)	ОШ	[95%ДИ]	<i>p</i>
Головная боль	1,10 (0,69)	3,00	[0,78; 11,62]	0,110
Рвота	0,66 (0,97)	1,93	[0,29; 12,95]	0,495
Боли в эпигастрии	-0,33 (0,54)	0,72	[0,25; 2,07]	0,547
Олигурия<500 мл	0,09 (0,71)	1,09	[0,27; 4,40]	0,903
Тромбоцитопения	1,2 (0,31)	3,32	[1,81; 6,10]	<0,0001

Из полученной избыточной модели методом логистической регрессии с пошаговым исключением переменных до минимального значения индекса Акаике была получена окончательная прогностическая формула для ОШ полной формы HELLP-синдрома против HEL- и ELLP-формы (таблица 3.73). В эту прогностическую модель были включены только такие симптомы, как головная боль и степень тромбоцитопении, причем статистической значимости достиг только коэффициент при использовании переменной тромбоцитопении.

Таблица 3.73 Коэффициенты прогностической модели риска развития HELLP-синдрома при поступлении без учета показателей активности лактатдегидрогеназы и соотношения ЛДГ/АСТ

Симптомы	Koef (SE)	ОШ	[95%ДИ]	<i>p</i>
Сдвиг	-0,48 (0,40)	0,62	[0,28; 1,36]	0,234
Головная боль	1,00 (0,65)	2,72	[0,76; 9,72]	0,127
Тромбоцитопения	1,19 (0,30)	3,29	[1,83; 5,92]	<0,0001

Надо отметить, что при включении обеих переменных в окончательную формулу коэффициенты практически совпадали по значениям с исходной формулой, когда они рассчитывались в условиях высокого шума коррелированных переменных. Это указывает на объективность и независимость наличия симптомов головной боли и тромбоцитопении как маркеров полной формы HELLP-синдрома.

Прогностическая формула для расчета ОШ полной формы HELLP-синдрома против форм HEL- и ELLP-синдрома:

$$\text{ОШ} = \exp(-0,48 + 1,00 * [\text{ГБ}] + 1,19 * [\text{Уровень тромбоцитопении}]), \quad (3)$$

где [Уровень тромбоцитопении] является категориальной переменной:

0 – нет тромбоцитопении: $> 150 \times 10^9/\text{л}$;

1 – уровень тромбоцитов: $100 - 150 \times 10^9/\text{л}$;

2 – уровень тромбоцитов: $50 - 100 \times 10^9/\text{л}$;

3 – уровень тромбоцитов: $< 50 \times 10^9/\text{л}$.

Вероятность P_{HELLP} полной формы HELLP-синдрома вычисляется по формуле:

$$P_{\text{HELLP}} = \text{ОШ} / (1 + \text{ОШ}) \quad (4)$$

Вероятность $P_{\text{HEL+EELLP}}$ HEL- или ELLP-форм HELLP-синдрома вычисляется по формуле:

$$P_{\text{HEL+EELLP}} = 1 - P_{\text{HELLP}} \quad (5)$$

Для оценки прогностического качества полученной модели были рассчитаны ее точность, чувствительность и специфичность для всего диапазона порогового значения вероятности (рисунок 3.59), а также проанализирована ROC-кривая модели (рисунок 3.60). Полученный индекс AUC, равный 0,79, указывает на среднюю прогностическую эффективность.

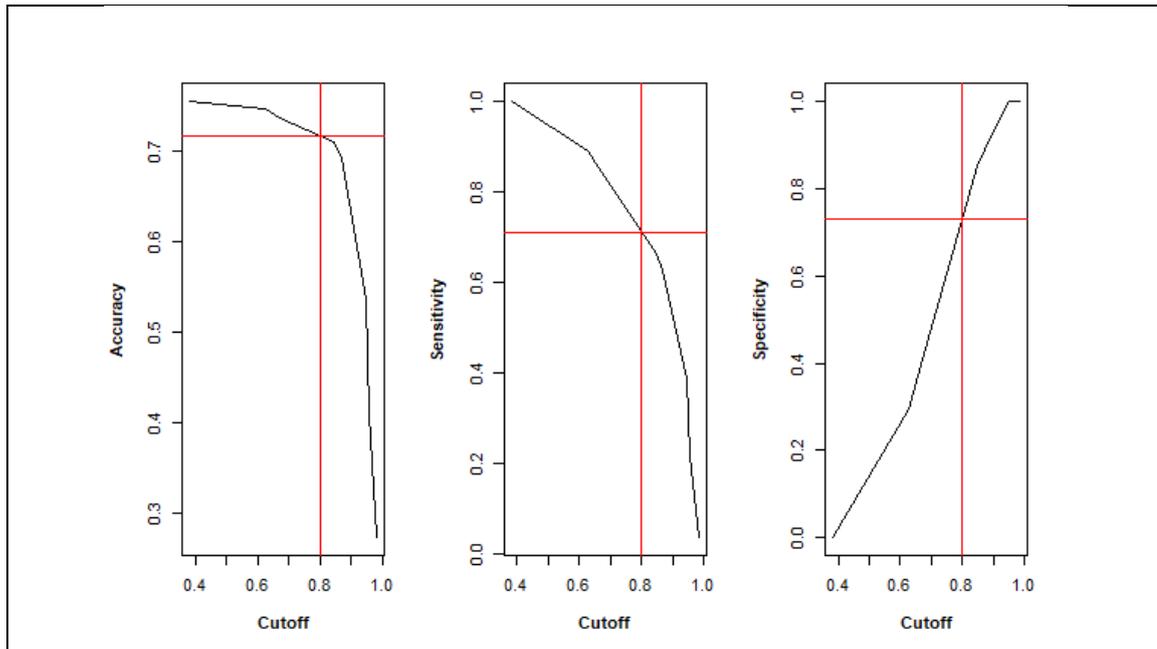


Рисунок 3.59 – Изменение точности (Acc), чувствительности (Se) и специфичности (Sp) прогностической модели HELLP-синдрома при поступлении без учета показателей активности лактадегидрогеназы и соотношения ЛДГ/АСТ в зависимости от точки классификации

Примечание: красными линиями отмечены точность (Acc), чувствительность (Se) и специфичность (Sp) прогностической модели при выбранном пороге классификации $P = 0,80$

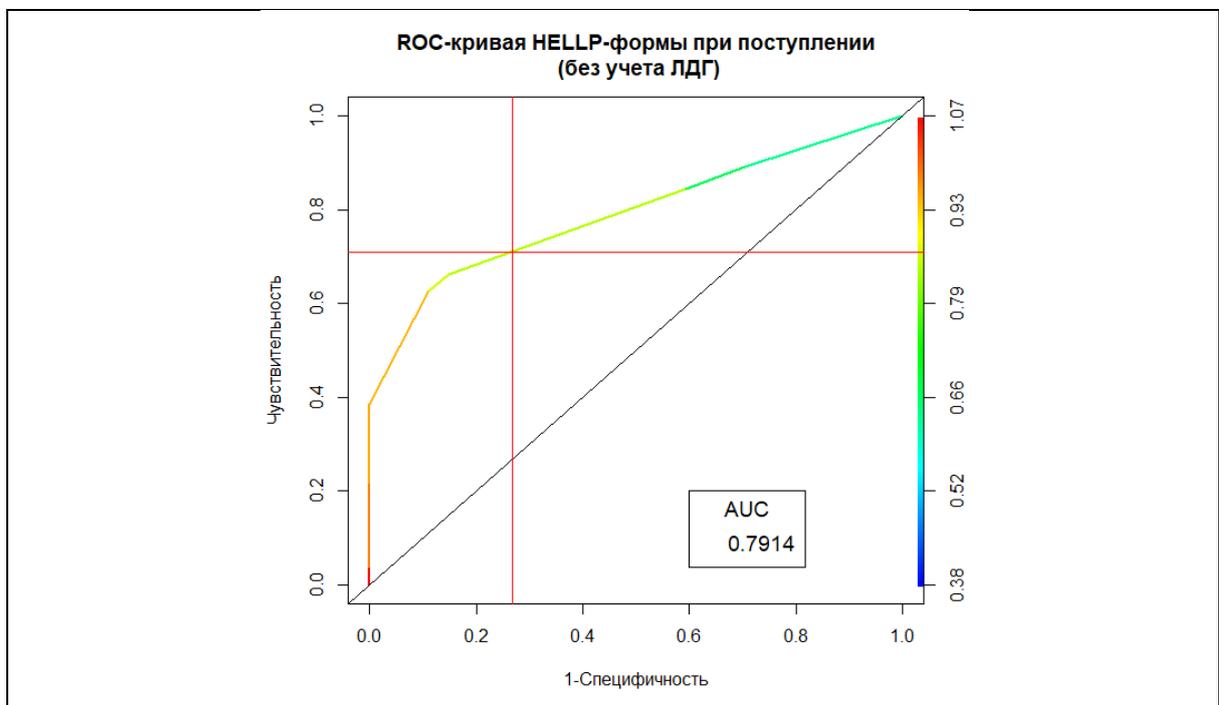


Рисунок 3.60 – ROC-кривая прогностической модели HELLP-синдрома при поступлении без учета показателей активности лактадегидрогеназы и соотношения ЛДГ/АСТ

Примечание: красными линиями отмечены доли истинноположительных и ложноположительных прогнозов, полученных на обучающей выборке при выбранном пороге классификации $P = 0,80$

Выбранный оптимальный для данной модели порог классификации, равный 0,80, обеспечивал точность прогноза, равную 71,7%, чувствительность – 71,0% и специфичность – 73,2% .

3.6.2.2. Прогностическая модель вероятности развития формы HELLP-синдрома при поступлении с учетом показателей активности лактатдегидрогеназы и соотношения ЛДГ/АСТ

Объем обучающей выборки составил 90 пациенток, из них 67 (74,4%) – с полной формой HELLP-синдрома, 22(25,6%) – с HEL- и ELLP-формой.

При включении в исходное множество переменных показателей активности ЛДГ и соотношения ЛДГ/АСТ однофакторный анализ выделял две статистически значимые независимые переменные, связанные с откликом (полной формой HELLP-синдрома): степень тромбоцитопении и соотношение ЛДГ/АСТ (таблица 3.74).

Таблица 3.74 Результаты многофакторного анализа вероятных факторов риска развития HELLP-синдрома при поступлении с учетом показателей активности лактатдегидрогеназы и соотношения ЛДГ/АСТ

Симптомы	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	[95%ДИ]	<i>p</i>	ОШ	[95%ДИ]	<i>p</i>
Головная боль	1,88	[0,57; 6,21]	0,305	2,36	[0,47; 11,79]	0,294
Рвота	0,79	[0,14; 4,37]	0,792	0,63	[0,03; 11,59]	0,751
Боли в эпигастрии	0,57	[0,21; 1,52]	0,267	0,56	[0,13; 2,34]	0,429
Олигурия<500 мл	1,72	[0,34; 8,56]	0,505	0,32	[0,03; 3,33]	0,344
Тромбоцитопения	4,18	[2,06; 8,46]	<0,0001	4,18	[1,95;8,97]	0,0002
Лактатдегидрогеназа	1,0004	[0,9998; 1,0010]	0,543	1,0004	[0,9996; 1,0012]	0,319
ЛДГ/АСТ	1,16	[1,01; 1,33]	0,043	1,21	[0,99; 1,47]	0,065

В данном случае возрастающая степень выраженности тромбоцитопении увеличивала ОШ в 4 раза, а увеличение соотношения ЛДГ/АСТ на одну единицу измерения – повышало ОШ HELLP-синдрома на 16%. При проведении многофакторного анализа на этом же множестве переменных с тем же откликом были получены сходные результаты.

Разработка окончательной прогностической формулы методом логистической регрессии с пошаговым исключением наименее информативных переменных до минимального значения индекса Акаике привело к похожей структуре модели, однако вместо симптомов головной боли в паре с тромбоцитопенией маркером полной формы HELLP-синдрома являлся показатель соотношения ЛДГ/АСТ (таблица 3.75).

Таблица 3.75 Коэффициенты прогностической модели риска развития HELLP-синдрома при поступлении с учетом показателей активности лактатдегидрогеназы и соотношения ЛДГ/АСТ

Симптомы	Koef (SE)	ОШ	[95%ДИ]	<i>p</i>
Сдвиг	-1,42(0,64)	0,24	[0,07; 0,85]	0,027
ЛДГ/АСТ	0,18 (0,09)	1,20	[1,00; 1,43]	0,053
Тромбоцитопения	1,35 (0,36)	3,86	[1,90; 7,81]	0,0002

Прогностическая формула для расчета ОШ полной формы HELLP-синдрома против форм HEL- и ELLP-синдрома:

$$\text{ОШ} = \exp(-1,42 + 0,18 * [\text{ЛДГ/АСТ}] + 1,35 * [\text{Уровень тромбоцитопении}]) \quad (6)$$

Практически все коэффициенты полученной прогностической формулы оказались статистически значимы. Коэффициент при использовании соотношения ЛДГ/АСТ лишь незначительно превышал критический порог значимости.

Тренд точности полученной модели на всем диапазоне значений порога классификации имел единственный ярко выраженный пик, что позволило однозначно выбрать точку отсечения для принятия решения о полной или неполной форме HELLP-синдрома (рисунок 3.61).

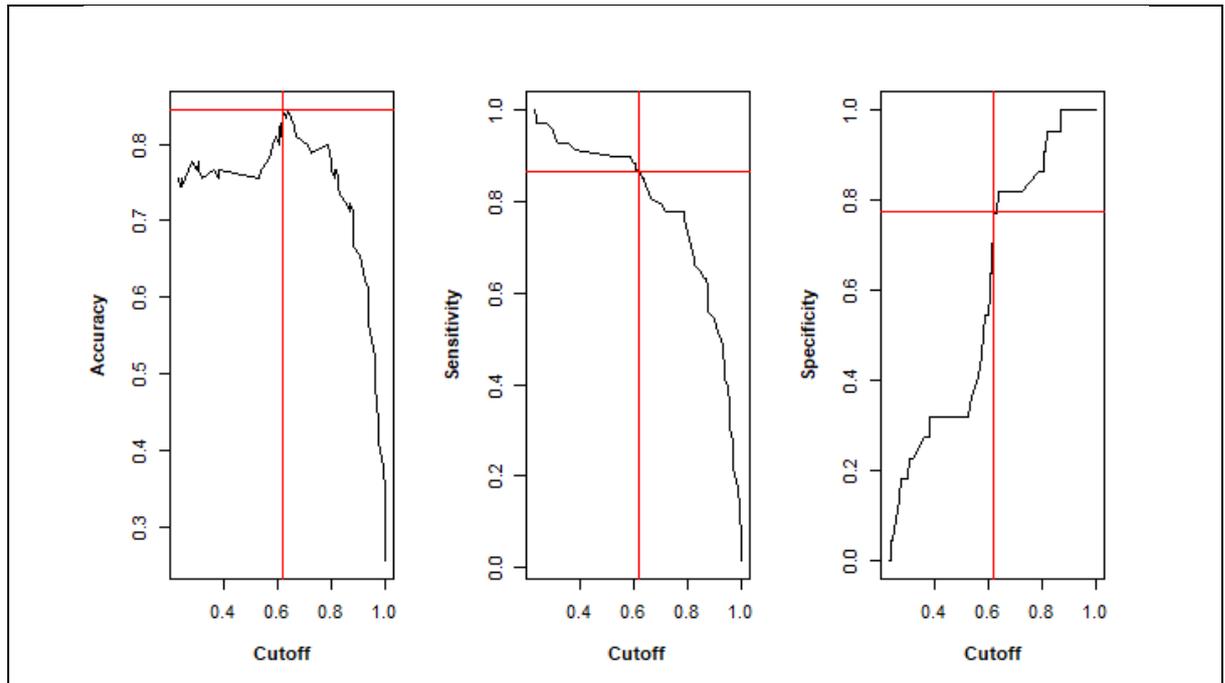


Рисунок 3.61 – Изменение точности (Acc), чувствительности (Se) и специфичности (Sp) прогностической модели риска развития HELLP-синдрома при поступлении с учетом показателей активности лактатдегидрогеназы и соотношения ЛДГ/АСТ в зависимости от точки классификации

Примечание: красными линиями отмечены точность (Acc), чувствительность (Se) и специфичность (Sp) прогностической модели при выбранном пороге классификации $P = 0,618$

При пороге классификации $P = 0,618$ точность модели составляла 84,5%, чувствительность – 86,7%, специфичность – 77,4%. Форма ROC-кривой и значение индекса AUC, равное 0,87, указывали на хорошую прогностическую эффективность полученной модели (рисунок 3.62).

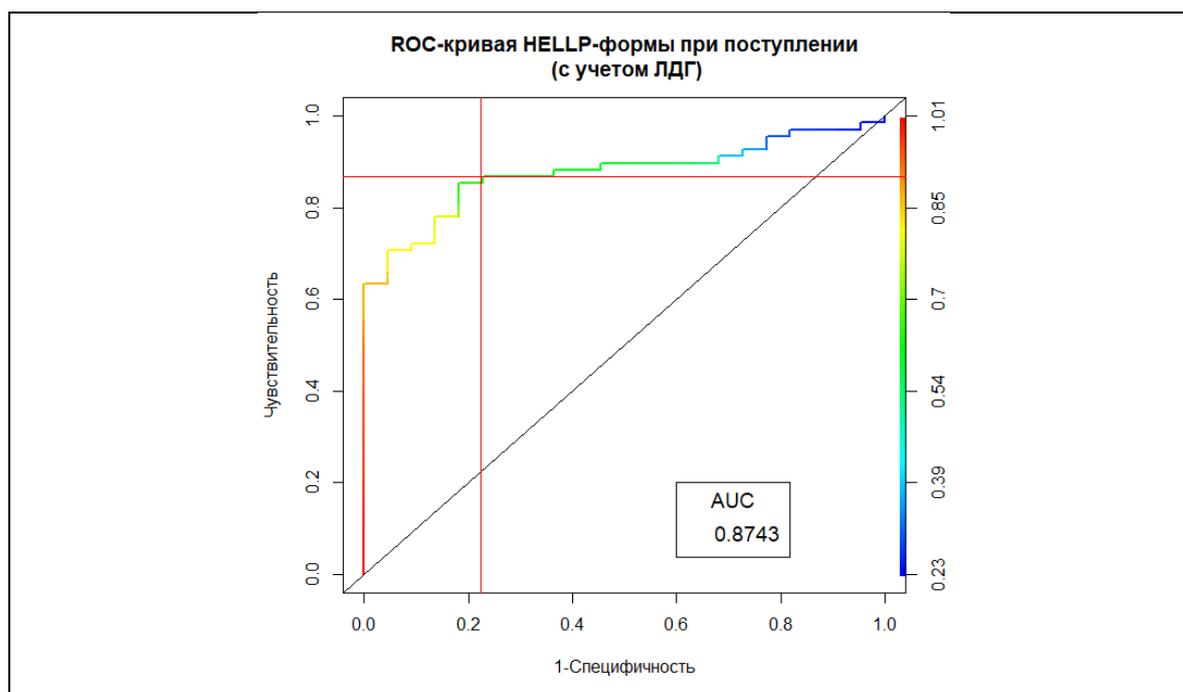


Рисунок 3.62 – ROC-кривая прогностической модели риска развития HELLP-синдрома при поступлении с учетом показателей лактатдегидрогеназы и соотношения ЛДГ/АСТ

Примечание: красными линиями отмечены доли истинноположительных и ложноположительных прогнозов, полученных на обучающей выборке, при выбранном пороге классификации $P = 0,618$

3.6.2.3. Прогностическая модель вероятности развития формы HELLP-синдрома перед родоразрешением без учета показателей активности лактатдегидрогеназы и соотношения ЛДГ/АСТ

Объем обучающей выборки составил 114 пациенток, из них 85 (74,6%) – с полной формой HELLP-синдрома, 29(25,4%) – с HEL- и ELLP-формой.

Среди симптомов, отмеченных перед родоразрешением, многофакторный анализ установил два статистически значимых прогностических маркера полной формы HELLP-синдрома – наличие головной боли и степень тромбоцитопении (таблица 3.76). Также обратил на себя внимание такой симптом, как боли в эпигастральной области, хотя его связь с развитием HELLP-синдромом оказалась статистически незначима, но значение ОШ и его 95%ДИ, а также вероятность ошибки p указывают на вероятное и существенное влияние этого симптома.

Таблица 3.76 Результаты многофакторного анализа вероятных факторов риска развития HELLP-синдрома перед родоразрешением без учета показателей активности лактатдегидрогеназы и соотношения ЛДГ/АСТ

Симптомы	Koef (SE)	ОШ	[95%ДИ]	<i>p</i>
Головная боль	1,74 (0,73)	5,70	[1,36; 23,83]	0,017
Рвота	-0,91 (0,72)	0,40	[0,10; 1,65]	0,208
Боли в эпигастрии	-0,82 (0,50)	0,44	[0,17; 1,17]	0,102
Олигурия<500 мл	0,25 (0,75)	1,28	[0,30; 5,58]	0,736
Тромбоцитопения	1,00 (0,27)	2,72	[1,60; 4,61]	0,0002

Результаты многофакторного анализа показали, что наличие головной боли перед родоразрешением увеличивало ОШ полной формы HELLP-синдрома почти в 6 раз, а наличие болей в эпигастральной области – наоборот являлось маркером снижения ОШ HELLP-синдрома примерно в 2 раза. Каждое увеличение выраженности тромбоцитопении до следующей из четырех степеней сопровождалось ростом ОШ полной формы HELLP-синдрома почти в 3 раза.

Прогностическая модель полной формы HELLP-синдрома против HEL- и ELLP-формы строилась методом логистической регрессии с пошаговым исключением наименее информативных переменных до минимума индекса Акаике (таблица 3.77).

Таблица 3.77 Коэффициенты прогностической модели риска развития HELLP-синдрома перед родоразрешением без учета показателей активности лактатдегидрогеназы и соотношения ЛДГ/АСТ

Симптомы	Koef (SE)	ОШ	[95%ДИ]	<i>p</i>
Сдвиг	-0,07 (0,46)	0,93	[0,38; 2,30]	0,876
Головная боль	1,72 (0,73)	5,58	[1,34; 23,35]	0,018
Боли в эпигастрии	-0,88 (0,50)	0,41	[0,16; 1,11]	0,081
Тромбоцитопения	0,97 (0,27)	2,64	[1,55; 4,48]	0,0003

Прогностическая формула для расчета ОШ полной формы HELLP-синдрома против форм HEL- и ELLP-синдрома:

$$\begin{aligned} \text{ОШ} = & \exp(-0,07 + 1,72 * [\text{Головная боль}] - 0,88 * [\text{Боли в эпигастрии}] \\ & + 1,19 * [\text{Уровень тромбоцитопении}]) \end{aligned} \quad (7)$$

В результате были установлены симптомы, определяющие прогноз:

- головная боль: при ее наличии ОШ HELLP-синдрома возрастало в 5,5 раза, эффект оказался статистически значим;
- боли в эпигастральной области: при их наличии ОШ HELLP-формы снижалось более, чем в 2 раза, что закономерно сопровождалось увеличением вероятности развития HEL- и ELLP-формы, хотя эффект на данной выборке статистической значимости не достиг;
- тромбоцитопения: каждый следующий уровень степени выраженности тромбоцитопении сопровождался ростом ОШ HELLP-формы более, чем в 2,5 раза по сравнению с предыдущим уровнем, эффект был статистически значим.

График точности полученной модели в зависимости от выбора точки классификации имел два пика (рисунок 3.63, слева), однако специфичность модели росла медленно и неравномерно и до 0,7 оставалась на неудовлетворительном уровне, поэтому порог классификации был выбран не по самому высокому значению точности, а в точке приемлемого баланса между уровнем чувствительности и специфичности.

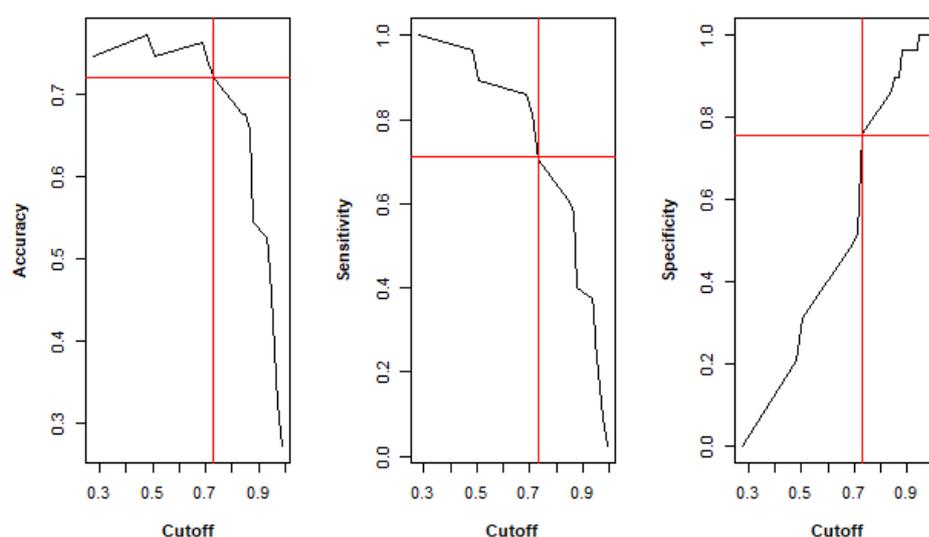


Рисунок 3.63– Изменение точности (Acc), чувствительности (Se) и специфичности (Sp) прогностической модели риска развития HELLP-синдрома перед родоразрешением без учета показателей активности лактатдегидрогеназы и соотношения ЛДГ/АСТ в зависимости от точки классификации
 Примечание: красными линиями отмечены точность (Acc), чувствительность (Se) и специфичность (Sp) прогностической модели при выбранном пороге классификации $P = 0,729$

Таким образом, порог классификации для данной модели был установлен равным 0,729, при этом точность модели составила 72,0%, чувствительность – 71,0%, специфичность – 75,8%. Значение AUC, равное 0,796, указывало на среднюю прогностическую эффективность полученной модели (рисунок 3.64).

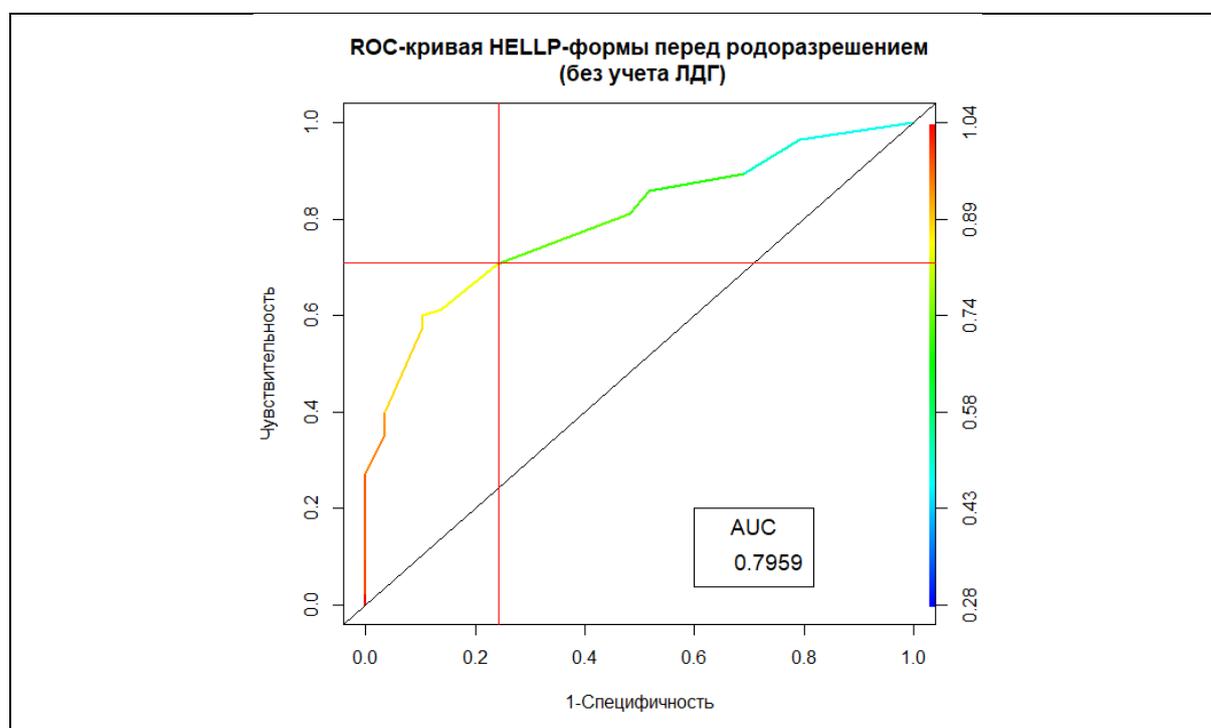


Рисунок 3.64 – ROC-кривая прогностической модели риска развития HELLP-синдрома перед родоразрешением без учета показателей лактатдегидрогеназы и соотношения ЛДГ/АСТ

Примечание: красными линиями отмечены доли истинноположительных и ложноположительных прогнозов, полученных на обучающей выборке, при выбранном пороге классификации $P = 0,729$

3.6.2.4. Прогностическая модель вероятности развития формы HELLP-синдрома перед родоразрешением с учетом показателей активности лактатдегидрогеназы и соотношения ЛДГ/АСТ

Объем обучающей выборки составил 94 пациенток, из них 67 (71,3%) – с полной формой HELLP-синдрома, 27 (28,7%) – с HEL- и ELLP-формой.

Добавление к исходному множеству симптомов данных таких переменных, как активность ЛДГ и соотношение ЛДГ/АСТ заметно меняло распределение информации по показателям и уточняло модель. Так, результаты однофакторного анализа (таблица 3.78) указывали на существенную связь симптомов головной

боли и рвоты с развитием HELLP-формы, но не достигли в их отношении статистической значимости. Многофакторный анализ выделил отмеченные два симптома как статистически значимые.

Таблица 3.78 Результаты однофакторного и многофакторного анализа вероятных факторов риска развития HELLP-синдрома перед родоразрешением с учетом показателей активности лактатдегидрогеназы и соотношения ЛДГ/АСТ

Симптомы	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	[95%ДИ]	<i>p</i>	ОШ	[95%ДИ]	<i>p</i>
Головная боль	3,16	[0,85; 11,74]	0,085	5,37	[1,10; 26,25]	0,038
Рвота	0,28	[0,07; 1,14]	0,075	0,13	[0,02; 0,93]	0,043
Боли в эпигастрии	0,37	[0,15; 0,92]	0,032	0,37	[0,11; 1,28]	0,117
Олигурия < 500 мл	0,90	[0,25; 3,20]	0,861	0,72	[0,12; 4,36]	0,721
Тромбоцитопения	2,94	[1,70; 5,10]	0,0002	3,35	[1,72; 6,53]	0,0004
Лактатдегидрогеназа	1,0001	[0,9997; 1,0005]	0,720	1,0002	[0,9996; 1,0008]	0,621
ЛДГ/АСТ	1,016	[0,987; 1,046]	0,311	1,00	[0,96; 1,04]	0,951

Наличие головной боли увеличивало ОШ полной формы HELLP-синдрома против HEL- и ELLP-формы более чем в 5 раз, а наличие рвоты было связано со снижением ОШ HELLP-формы более чем в 7,5 раз. Так же как и в трех предыдущих моделях важную и статистически значимую роль в прогнозе полной и неполной форм HELLP-синдрома играла степень выраженности тромбоцитопении. Каждая последующая степень выраженности данного симптома увеличивала ОШ HELLP-формы более чем в 3 раза.

Прогностическая формула полной формы HELLP-синдрома против HEL- и ELLP-формы перед родоразрешением, полученная методом логистической регрессии с пошаговым исключением переменных до минимального значения индекса Акаике, включала головную боль, рвоту, боли в эпигастральной области и степень тромбоцитопении (таблица 3.79).

Таблица 3.79 Коэффициенты прогностической модели риска развития HELLP-синдрома перед родоразрешением с учетом показателей активности лактатдегидрогеназы и соотношения ЛДГ/АСТ

Симптомы	Коef (SE)	ОШ	[95%ДИ]	<i>p</i>
Сдвиг	-0,31 (0,53)	0,73	0,26; 2,07	0,564
Головная боль	1,74 (0,78)	5,70	1,24; 26,28	0,026
Рвота	-1,88 (0,93)	0,15	0,02; 0,94	0,043
Боли в эпигастрии	-0,92 (0,57)	0,40	0,13; 1,22	0,105
Тромбоцитопения	1,23 (0,33)	3,42	1,79; 6,53	0,0002

Прогностическая формула для расчета ОШ полной формы HELLP-синдрома против форм HEL- и ELLP-синдрома:

$$\text{ОШ} = \exp(-0,31 + 1,74 * [\text{Головная боль}] - 1,88 * [\text{Рвота}] - 0,92 * [\text{Боли в эпигастрии}] + 1,23 * [\text{Уровень тромбоцитопении}]) \quad (8)$$

Наличие головной боли увеличивало ОШ полной формы HELLP-синдрома почти в 6 раз по сравнению с отсутствием головной боли перед родоразрешением. Наличие рвоты сопровождалось снижением ОШ HELLP-формы примерно в 6 раз. Каждая последующая степень выраженности тромбоцитопении была связана с увеличением ОШ HELLP-формы почти в 3,5 раза.

График специфичности полученной модели в зависимости от порога классификации указывал на сложности идентификации неполных форм HELLP-синдрома перед родоразрешением (рисунок 3.65).

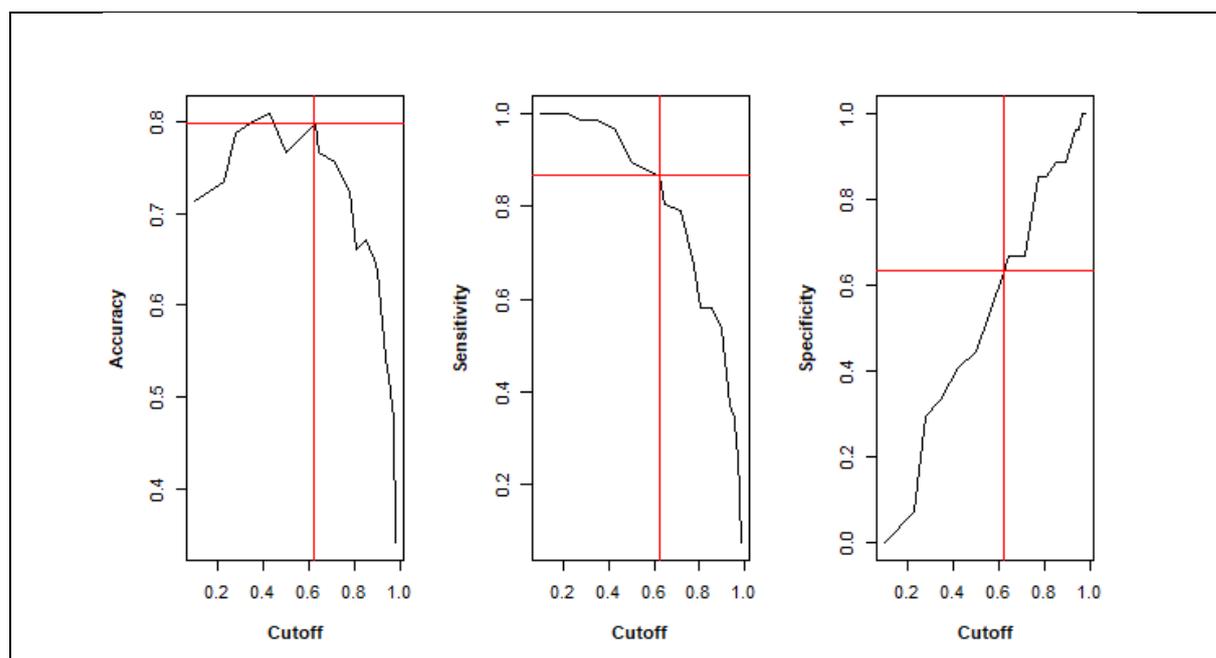


Рисунок 3.65– Изменение точности (Acc), чувствительности (Se) и специфичности (Sp) прогностической модели риска развития HELLP-синдрома перед родоразрешением с учетом показателей активности лактатдегидрогеназы и соотношения ЛДГ/АСТ в зависимости от точки классификации
Примечание: красными линиями отмечены точность (Acc), чувствительность (Se) и специфичность (Sp) полученной прогностической модели при выбранном пороге классификации $P = 0,623$

Возможно, для более качественного распознавания неполных форм использованная обучающая выборка имела недостаточно информации. Чтобы приемлемо сбалансировать чувствительность и специфичность, значение порога классификации было выбрано равным 0,623. При таком пороге точность прогноза составляла 79,8%, чувствительность – 86,7%, специфичность – 63,4%.

Показатель AUC полученной модели, равный 0,83, свидетельствовал о ее хорошей прогностической эффективности (рисунок 3.66).

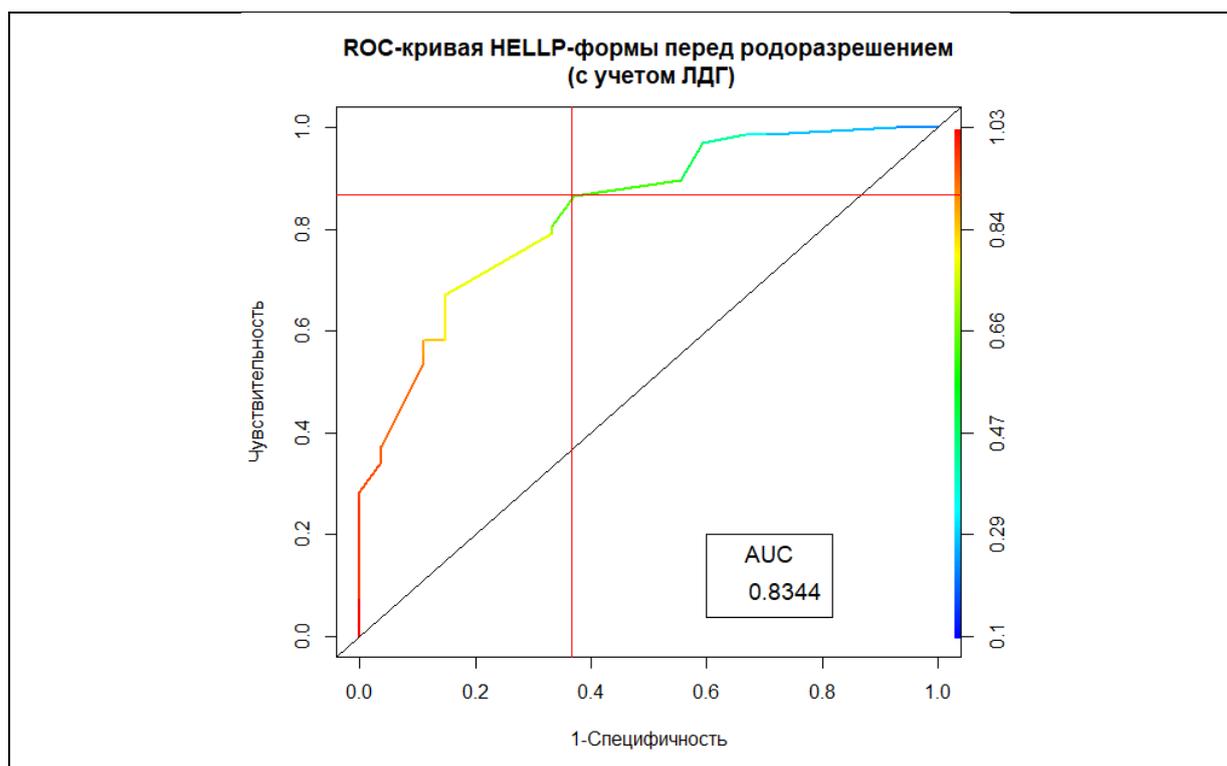


Рисунок 3.66– ROC-кривая прогностической модели риска развития HELLP-синдрома перед родоразрешением с учетом показателей активности лактатдегидрогеназы и соотношения ЛДГ/АСТ

Примечание: красными линиями отмечены доли истинноположительных и ложноположительных прогнозов, полученных на обучающей выборке, при выбранном пороге классификации $P = 0,623$

3.7. Оценка эффективности терлипессина для профилактики послеродового кровотечения у родильниц без гипертензивных нарушений во время беременности и пациенток с преэклампсией

На первом этапе данного исследования оценивали эффективность и безопасность применения терлипессина для профилактики послеродового кровотечения у беременных без ГР.

При проведении сравнительной оценки антропометрических данных пациенток, включенных в исследование, статистически значимого различия между контрольной и исследуемой группами по возрасту, росту, массе тела и ИМТ не выявили (таблица 3.80). Однако различие средних значений срока гестации было статистически значимым ($p = 0,007$): в контрольной группе данный показатель составил 36 недель, тогда как в исследуемой был на неделю дольше. Данное различие практического значения не имеет.

Таблица 3.80 Характеристика пациенток, включенных в первый этап исследования

Показатели	Исследуемая группа (n=103)		Контрольная группа (n=351)		<i>p</i>
	Mean ± StD	Min - Max	Mean ± StD	Min - Max	
Возраст, лет	32,7 ± 4,9	21,0 - 45,0	32,9 ± 5,3	16,0 - 48,0	0,675
Рост, см	164,2 ± 6,8	149,0-186,0	164,4 ± 6,1	145,0-180,0	0,719
Масса тела, кг	78,6 ± 14,4	48,3 - 118,0	79,1 ± 15,2	46,0 - 140,0	0,797
ИМТ, кг/м ²	29,1 ± 4,9	18,9 - 40,5	29,2 ± 5,3	18,0 - 54,6	0,914
Срок гестации, нед.	37,1 ± 2,9	23,0 - 39,4	36,1 ± 3,1	25,0 - 41,0	0,007

По частоте предшествующих операций кесарева сечения обе группы были сопоставимы ($p = 0,118$) (таблица 3.81). Однако в исследуемой группе пациенток с наличием патологической кровопотери в предшествующих родах было более чем в два раза больше по сравнению с контрольной группой: 8,7 % против 3,7 % всей выборки, различие статистически значимо ($p = 0,038$). Если же исключить из расчетов пациенток, у которых предшествующих родовне было, то соотношение частот между группами будет 12,9 % (9/70) и 5,2 % (13/262).

Таблица 3.81 Соматический и акушерский анамнез исследуемой и контрольной групп

Показатель	Группа исследования (n=103)		Контрольная группа (n=351)		<i>p</i>
	n	%	n	%	
Кесарево сечения в анамнезе	47	45,6	134	38,2	0,118
Патологическая кровопотеря (> 10% ОЦК или > 0,5-0,7% массы тела) во время предыдущих родов	9	8,7	13	3,7	0,038
Наличие коагулопатии	11	10,7	99	28,2	0,0003
Наличие соматической патологии	47	45,6	61	17,4	<0,0001

Частота соматической патологии в исследуемой группе более чем в 2,5 раза превосходила таковую в контрольной (45,63% против 17,4 %; $p < 0,0001$).

При анализе частоты встречаемости акушерских факторов риска кровотечений было установлено, что в контрольной группе чаще, чем в группе

исследования отмечались многоплодная беременность (33,9% против 21,4%; $p = 0,016$) и крупный плод (20,5% против 10,7%; $p = 0,024$) (рисунок 3.67).

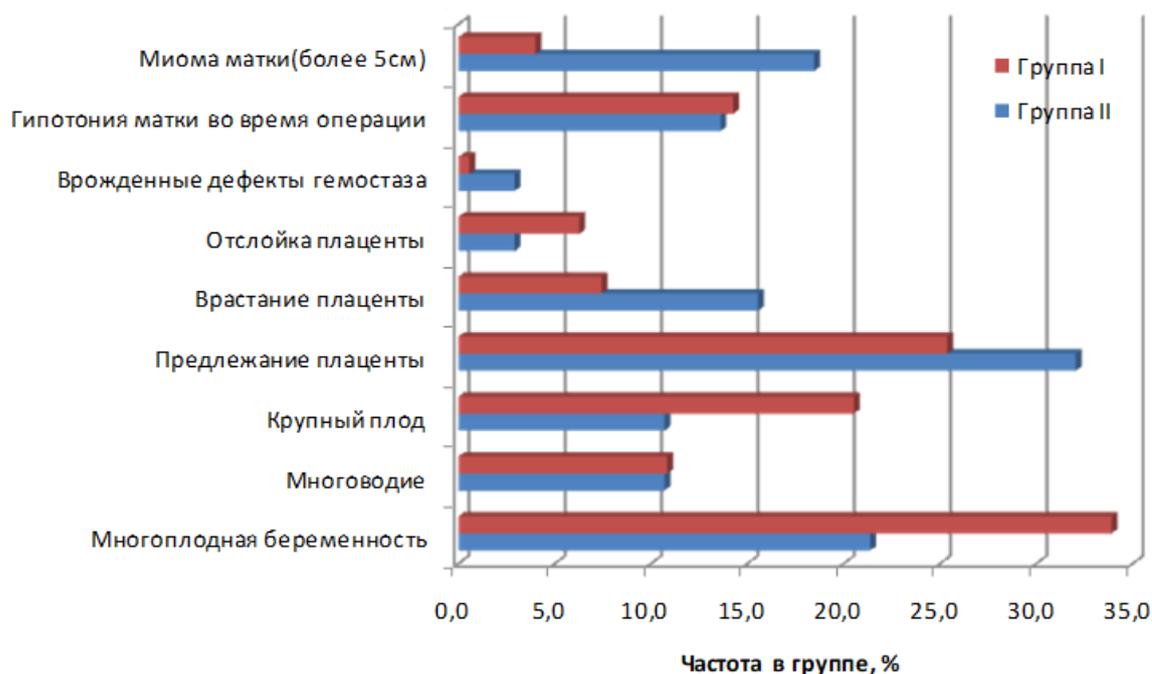


Рисунок 3.67 – Относительные частоты встречаемости факторов риска кровотечения в контрольной группе (группа I) и в группе исследования (группа II)

В группе с применением терлипрессина в два раза чаще наблюдалось вращение плаценты (15,5% против 7,4%; $p = 0,013$), которое с большей вероятностью увеличивало риск развития массивных жизнеугрожающих кровотечений. В целом, полученные результаты свидетельствовали о более высоком риске развития послеродового кровотечения у пациенток исследуемой группы, хотя коагулопатии значительно чаще встречались в анамнезе пациенток контрольной группы, чем группы исследования (28,2% против 10,7%; $p = 0,0003$).

Для оценки эффективности использования терлипрессина определялись частоты использования дополнительных хирургических методов остановки кровотечения (таблица 3.82). И хотя различия частот между группами не достигли уровня статистической значимости в отношении всех анализируемых методов, выявлению общей тенденции стоит уделить внимание.

Таблица 3.82 Частоты использования дополнительных хирургических методов остановки кровотечения в группах сравнения

Дополнительные методы хирургического гемостаза	Группа исследования (n=103)		Группа контроля (n= 351)		p
	n	%	n	%	
Компрессионные швы на матку	8	7,8	46	13,1	0,145
Баллонная тампонада	0	0,0	8	2,3	0,121
Перевязка маточных артерий	8	7,8	37	10,5	0,420
Гистерэктомия	2	1,9	9	2,6	0,686
Релапаротомия	1	1,0	5	1,4	0,754

Более частое выполнение различных дополнительных мер хирургического гемостаза наблюдалось в контрольной группе. Так, перевязка маточных артерий в контрольной группе проводилась в 10,5% случаев, в группе исследования – в 7,8%, наложение компрессионных швов на матку – в 13,1% и 7,8% соответственно, применение баллонной тампонады матки – в 2,3%, а в группе исследования – не встречалось.

Наиболее радикальный метод, применяющийся при массивной жизнеугрожающей кровопотере – гистерэктомия, чаще был использован в контрольной группе – 9 случаев (2,6%), чем в исследуемой группе – два случая (1,9%), хотя различие при этом было статистически незначимо. Проведение релапаротомий на фоне неэффективности первичного гемостаза также чаще наблюдалось в контрольной группе – в 5 случаях (1,4%) – по сравнению с группой контроля, где данный метод гемостаза был использован только у одной пациентки (1%).

Самым важным показателем эффективности профилактики послеродовых кровотечений является объем кровопотери между исследуемыми группами. При оценке данного показателя, в том числе и в отношении частоты массивных кровопотерь (>1000 мл), на первый взгляд, статистически значимого различия между группами достигнуто не было (таблица 3.83).

Таблица 3.83 Распределение объема кровопотери в исследуемых группах

Объем кровопотери, мл	Группа исследования (n=103)		Группа контроля (n= 351)		p
	n	%	n	%	
<1000	76	73,8	247	70,4	0,430
1000-2000	16	15,5	72	20,5	
2000-3000	7	6,8	14	4,0	
>/=3000	4	3,9	18	5,1	

Из-за сильно скошенного влево распределения объемов кровопотери и значительного уровня их показателей средние значения (таблица 3.84) между исследуемыми группами практически совпадали, однако медианы общих выборок различались, а критерий Манна-Уитни указывал на статистически значимое различие распределения объемов кровопотерь между группами ($p = 0,002$).

Таблица 3.84 Статистические параметры кровопотери в группах контроля и исследования

Группы	M (StD)	Med [Q ₁ ; Q ₃]	Min-Max	p(T)	p(M-W)
Контрольная(n=351)	999,5 (809,5)	800,0[700,0; 1000,0]	101,0 – 10000,0	0,688	0,002
Исследования(n=103)	962,6 (857,3)	700,0[500,0; 1000,0]	170,0 – 4500,0		

При оценке распределения объёма кровопотери, как наглядно видно на диаграмме (рисунок 3.68), можно отметить существенный разброс данных и наличие наиболее высоких значений в контрольной группе: максимальная кровопотеря у пациенток контрольной группы составила 10000 мл, а в исследуемой – более чем в два раза меньше (4500 мл). Анализируя данные показатели, сложно сразу сделать однозначные выводы об эффективности профилактического влияния терлипрессина в группах сравнения на объем кровопотери. Тем не менее, при оценке медианы и интерквартильного интервала объема кровопотери заметны более низкие показатели объема кровопотери в исследуемой группе с применением терлипрессина. Можно предположить, что если в дальнейшем в группу исследования набирать пациенток с одинаковыми факторами риска массивной кровопотери и сходной соматической патологией, динамика изучаемых показателей будет иной.

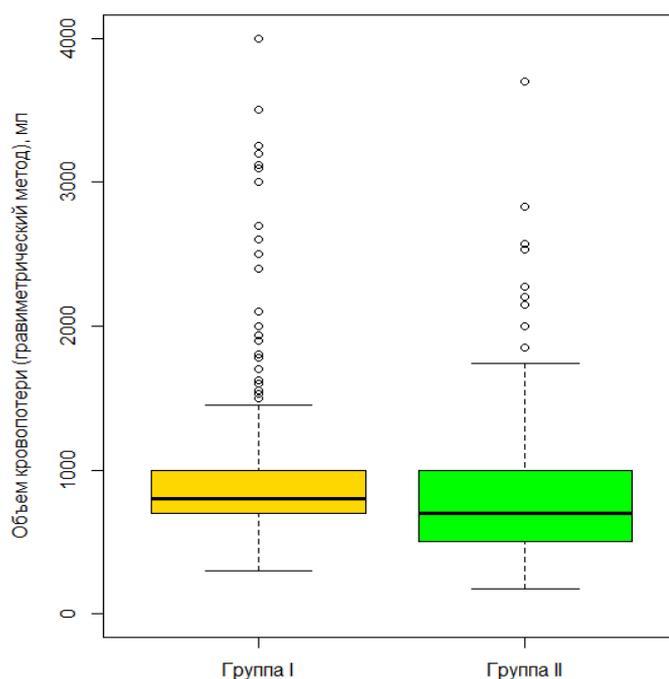


Рисунок 3.68 – Распределение объема кровопотери в контрольной (I) и исследуемой (II) группах

Следующей задачей первого этапа данного исследования являлась оценка безопасности применения терлипрессина в акушерской практике. С этой целью, учитывая наличие у терлипрессина системного вазопрессорного эффекта, нивелируемого, как предполагалось, местным введением препарата в толщу миометрия, прежде всего, определяли показатели АД и ЧСС.

При изучении показателей неинвазивного АД статистической значимой разницы в группах найдено не было (таблица 3.85). При этом обратило на себя внимание различие средних значений диастАД между группами на этапе T0 ($p = 0,063$). Однако указанные различия клинического эффекта не имели, так как показатели находились в пределах допустимых значений. Таким образом, местное применение терлипрессина не сопровождалось АГ ни во время операции, ни в послеоперационном периоде.

Таблица 3.85 Показатели систолического и диастолического артериального давления в группах, ($M \pm \sigma$)

Показатели гемодинамики	Этап исследования	Группа контроля (n=351)	Группа исследования (n=103)	<i>P</i>
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	T0	124,6 (11,8)	124,6 (2,6)	0,980
	T1	114,3 (10,6)	115,9 (12,6)	0,191
	C1	114,6 (10,1)	114,9 (9,9)	0,768
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	T0	77,3 (8,5)	79,1 (8,7)	0,063
	T1	70,0 (9,5)	71,5 (8,8)	0,158
	C1	71,3 (8,0)	70,8 (8,1)	0,611

При оценке ЧСС были обнаружены незначительные, хотя и статистически значимые, различия на этапах T1 (сразу после введения терлипрессина) и C1 (через 24 часа после введения терлипрессина) (таблица 3.86). Однако указанные изменения были незначительны и не имели клинического значения, влияющего на ход течения заболевания или операции.

Таблица 3.86 Показатели частоты сердечных сокращений в группах, ($M \pm \sigma$)

Показатель	Этап исследования	Группа контроля (n=351)	Группа исследования (n=103)	<i>P</i>
Частота сердечных сокращений, уд/мин	T0	82,9 (12,7)	81,2 (11,0)	0,199
	T1	81,7 (12,5)	77,6 (9,6)	0,0004
	C1	80,5 (10,4)	75,6 (10,1)	0,00003

Наряду с показателями гемодинамики, на всех этапах исследования была проведена оценка и сравнение различных клинико-лабораторных показателей (таблица 3.87).

На этапе C1 медиана и оба квартиля уровня гемоглобина в группе контроля были статистически значимо выше, чем в группе с применением терлипрессина ($p = 0,029$). На этом же этапе статистически значимое различие между группами имели распределение и медиана уровня тромбоцитов ($p = 0,0003$). Уровень тромбоцитов был заметно ниже у пациенток контрольной группы по сравнению с группой, где применяли терлипрессин. При сравнении уровня фибриногена оказалось, что на этапах T0 и T1 медианы показателя были сходными, хотя вариабельность была выше в группе исследования. Однако на этапе C1

выборочная медиана концентрации фибриногена в группе с применением терлипессина существенно превышала медиану в контрольной группе, эффект был статистически значим ($p < 0,0001$).

Таблица 3.87 Средние показатели уровня гемоглобина, тромбоцитов и фибриногена в группах контроля и исследования

Показатель	Этап	Группа контроля		Группа исследования		<i>P(M-W)</i>
		N	Med [Q ₁ ;Q ₃]	N	Med [Q ₁ ;Q ₃]	
Гемоглобин	T0	345	116,0 [106,0; 124,0]	102	117,5 [106,0; 125,0]	0,657
	T1	297	108,0 [97,0; 119,0]	96	111,5 [101,5; 118,5]	0,291
	C1	340	104,0 [95,0; 112,0]	101	109,0 [97,0; 118,0]	0,029
Тромбоциты	T0	346	213,0 [178,0; 264,0]	102	214,5 [172,0; 262,0]	0,524
	T1	295	200,0 [164,0; 241,0]	96	193,0 [151,0; 223,0]	0,090
	C1	340	220,0 [180,0; 274,0]	101	193,0 [157,0; 238,0]	0,0003
Фибриноген	T0	341	4,20 [3,80; 5,00]	102	4,14 [3,70; 4,62]	0,043
	T1	116	3,80 [3,10; 4,48]	91	3,70 [3,30; 4,27]	0,647
	C1	223	5,00 [4,00; 6,00]	86	3,96 [3,60; 4,40]	<0,0001

Резюмируя результаты, полученные при изучении безопасности применения терлипессина в акушерской практике, важно подчеркнуть отсутствие при его использовании серьезных осложнений в виде тяжелых органных дисфункций и летальных исходов в обеих группах. Кроме этого, у пациенток группы исследования не отмечено каких-либо осложнений, связанных с местным введением препарата в толщу миометрия.

На втором этапе данного клинического исследования оценивали эффективность и безопасность профилактики послеродового кровотечения у пациенток с ПЭ.

Статистический анализ общих характеристик пациенток группы исследования и группы контроля показал сопоставимость выборок обеих групп (таблица 3.88).

Таблица 3.88 Характеристики пациенток с преэклампсией, включенных во второй этап исследования

Показатель	Группа исследования		Группа контроля		<i>p</i>
	<i>N</i>	<i>Mean (StD)</i>	<i>N</i>	<i>Mean (StD)</i>	
Возраст, лет	61	33,4 (5,8)	49	33,5 (4,9)	0,924
Рост, см	61	162,2 (7,1)	49	163,7 (6,5)	0,704
Вес, кг	61	84,0 (17,2)	49	87,0 (18,3)	0,379
Индекс массы тела, кг/м ²	61	31,6 (5,9)	49	32,5 (6,6)	0,452
Срок гестации, недели	61	35,7 (3,8)	49	35,7 (3,2)	0,999
Число предшествующих беременностей, n	61	2,7 (2,3)	49	2,7 (2,6)	0,999
Число предшествующих родов, n	61	1,6 (1,7)	49	1,3 (1,3)	0,311

Также было проведено изучение сопоставимости сравниваемых групп по наличию различных факторов риска развития патологической кровопотери в родах или послеродовом периоде (таблица 3.89).

Таблица 3.89 Факторы риска развития кровотечения в группах контроля и исследования

Показатели	Группа исследования		Группа контроля		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Кесарево сечение в анамнезе	35	57,4	18	36,7	0,032
Кровотечения во время предыдущих родов	4	6,6	2	4,1	0,569
Коагулопатия	11	18,0	14	28,6	0,189
Соматическая патология	26	42,6	12	24,5	0,048
Преэклампсия	61	100,0	0	0,0	----
Многоплодная беременность	10	16,4	19	38,8	0,006
Многоводие	3	4,9	5	10,2	0,289
Крупный плод	2	3,3	10	20,4	0,004
Предлежание плаценты	28	45,9	13	26,5	0,037
Врастание плаценты	19	31,1	4	8,2	0,004
Преждевременная отслойка плаценты	1	1,6	1	2,0	0,875
Врожденные дефекты гемостаза	0	0,0	1	2,0	0,269
Гипотония матки во время операции	14	23,0	8	16,3	0,385
Миома матки (узел более 5см)	14	23,0	2	4,1	0,006

Оценка факторов риска развития кровотечений показала статистически значимую разницу наличия в анамнезе пациенток группы исследования бóльшего количества операций кесарева сечения (57,4% против 36,7%; $p = 0,032$),

соматической патологии (42,6% против 24,5%; $p = 0,048$), предлежания плаценты (45,9% против 26,5%; $p = 0,037$), вращающаяся плацента (31,1% против 8,2%; $p = 0,004$) и миомы матки с размером узла более 5 см (23% против 4,1%; $p = 0,006$). В группе контроля более частой была встречаемость многоплодной беременности (38,8% против 16,4%; $p = 0,006$) и крупного плода (20,4% против 3,3%; $p = 0,004$).

Частота соматической патологии в исследуемой группе в 1,7 раза превосходила таковую в контрольной (42,6% против 24,5 %; $p = 0,048$).

Для оценки эффективности препарата терлипессин было проведено сравнение частоты выполнения различных вспомогательных методов, направленных на остановку начавшегося послеродового кровотечения (таблица 3.90).

Таблица 3.90 Применение дополнительных методов остановки кровотечения в группах контроля и исследования

Показатели	Группа исследования		Группа контроля		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Потребность в дополнительном введении утеротоника	22	36,1	11	22,4	<i>0,121</i>
Компрессионные швы на матку	3	4,9	7	14,3	<i>0,090</i>
Баллонная тампонада	0	0,0	2	4,1	<i>0,112</i>
Перевязка маточных артерий	8	13,1	5	10,2	<i>0,641</i>
Дистальный гемостаз	5	8,2	0	0,0	<i>0,041</i>
Гистерэктомия	4	6,6	14	28,6	<i>0,002</i>
Релапаротомия	1	1,6	0	0,0	<i>0,376</i>

При оценке частоты применения хирургических методов остановки кровотечения статистически значимое различие между группами исследования и контроля выявлено в отношении таких методов, как дистальный гемостаз и гистерэктомия. Так, выполнение дистального гемостаза, как этапа кровосберегающей технологии, чаще применяли в группе исследования (в 8,2% случаев), а в группе контроля вообще не выполняли. Однако гистерэктомию, самый травмирующий этап хирургического гемостаза, в 4,3 раза чаще применяли в группе контроля по сравнению с группой исследования: 28,6% против 6,6%

($p = 0,002$). Достаточно близко подошедший к статистической значимости показатель частоты наложения компрессионных швов на матку также чаще встречался в группе контроля. Анализируя полученные результаты, необходимо отметить, что в группе контроля чаще развивалась атония матки, требующая наложения компрессионных швов на матку и проведения гистерэктомии.

Учитывая, что терлипрессин является мощным вазопрессором, существовало опасение, что пациенткам с гестационными ГР может угрожать усугубление АГ. Поскольку основной целью данного этапа работы было определение безопасности применения терлипрессина именно у этой группы пациенток, мы в первую очередь сравнивали в группах контроля и исследования такие гемодинамические параметры, как ЧСС, АД и их расчетные показатели (таблица 3.91).

На этапе T0 было получено статистически значимое различие средних значений систАД, диастАД и среднего АД между группами исследования и контроля: $139,4 \pm 13,1$ против $145,8 \pm 8,6$; $81,1 \pm 10,5$ против $89,2 \pm 7,1$ и $100,6 \pm 9,1$ против $108,1 \pm 6,7$ соответственно. На всех этапах исследования показатели АД оказались выше в группе контроля по сравнению с группой исследования.

Таблица 3.91 Показатели средних значений неинвазивного артериального давления, ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа исследования, n=61			Группа контроля, n=49		
	T0	T1	C1	T0	T1	C1
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	139,4(13,1)	116,1(11,6)	115,7(8,3)	145,8(8,6)	120,9 (14,0)	120,3(11,9)
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	81,1 (10,5)	71,9 (8,1)	74,6 (6,6)	89,2 (7,1)	75,1 (12,3)	72,5 (9,5)
Среднее артериальное давление, мм рт.ст.	100,6 (9,1)	86,6 (8,4)	88,3 (6,4)	108,1(6,7)	90,4 (12,0)	88,4 (9,7)

Сравнительный анализ изменений дельт показателей гемодинамики в группе контроля и группе исследования (таблица 3.92, рисунок 3.70) на этапах Т1 (сразу после введения терлипессина) и С1 (через 24 часа после введения терлипессина) статистически значимого различия между средними значениями процентного снижения или увеличения уровня изучаемых параметров не выявил.

Таблица 3.92 Статистическая значимость различия средних значений гемодинамических показателей на разных этапах наблюдения между группой исследования и группой контроля

Показатель	T0	T1	C1
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	0,004	0,520	0,020
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	<0,0001	0,104	0,175
Среднее артериальное давление, мм рт.ст.	<0,0001	0,054	0,948

Исключение составило только снижение среднего АД на этапе С1: в группе исследования среднее АД снизилось почти на 12%, тогда как в группе контроля – почти на 18% (рисунок 3.69). Также заметно, хотя статистически незначимо, различались величины снижения диастАД на этапе Т1: в группе исследования – на 10,3%, в группе контроля – на 15,4% (рисунок 3.70).

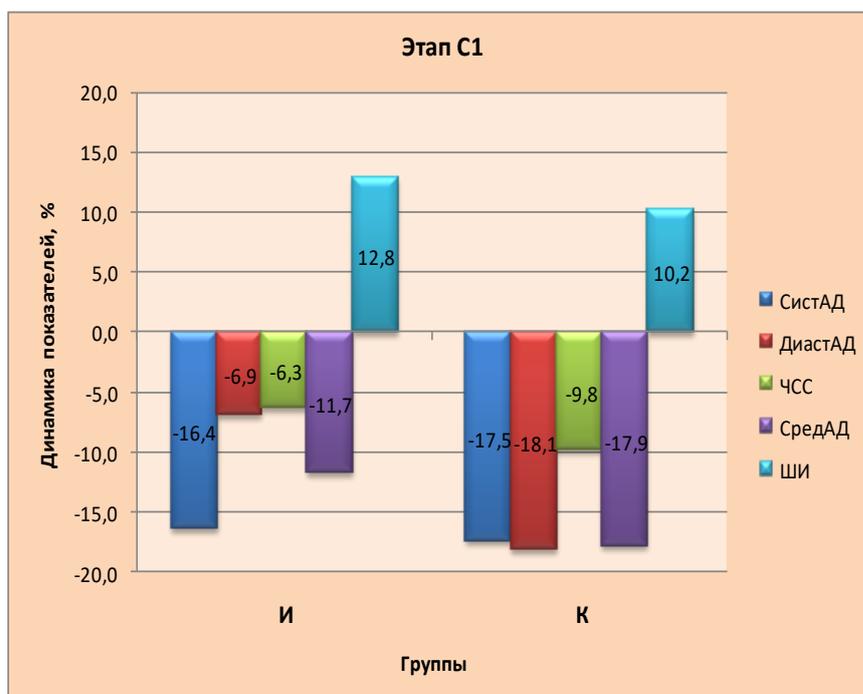


Рисунок 3.69 – Изменение показателей гемодинамики внутри групп исследования (И) и контроля (К) на этапе С1, %

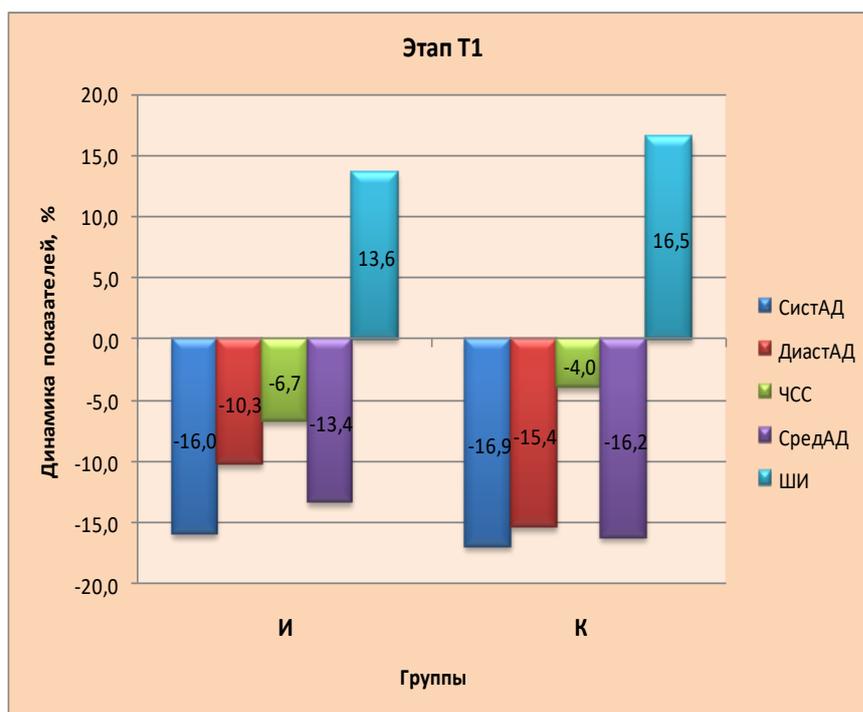


Рисунок 3.70 – Изменение показателей гемодинамики в группах исследования (И) и контроля (К) на этапе Т1, %

Максимальное снижение значений изучаемых показателей гемодинамики от исходного уровня наблюдалось в группе контроля, кроме того, вариабельность величин стандартного отклонения среди пациенток также была выше в группе контроля, чем в группе исследования.

При сравнении процентного изменения показателей гемодинамики между этапами Т1 и С1 внутри обеих групп статистически значимых различий средних значений величин (снижения/увеличения) ни по одному из параметров получено не было (рисунок 3.71).

Интересной была динамика показателей ЧСС и ШИ в группе контроля между этапами Т1 и С1 (рисунок 3.71 Б). Различие не достигло статистической значимости, однако сами процентные значения снижения ЧСС и увеличения ШИ были очень существенны: в отношении ЧСС – 4% и почти 10% – на этапах Т1 и С1 соответственно, для ШИ – 16,5% и 10% – на этих же этапах. Вариабельность в обеих группах была одинакова.

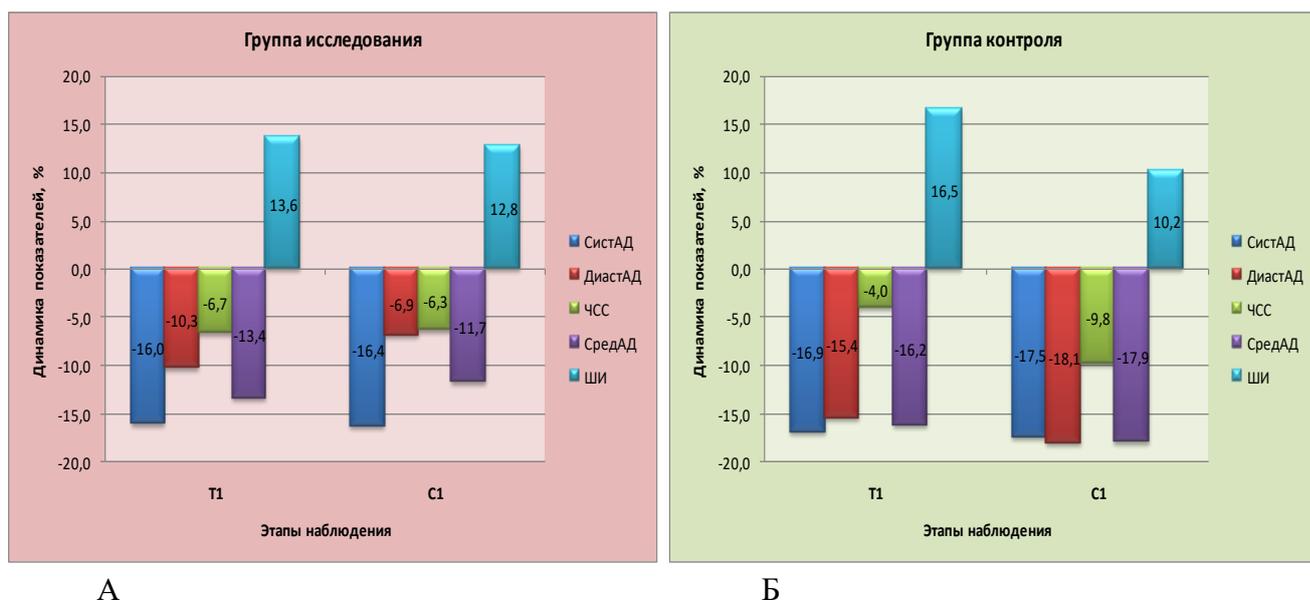


Рисунок 3.71 – Значения снижения/увеличения показателей гемодинамики в группах исследования и контроля относительно исходного уровня на этапе T0, %

Наряду с данными об неинвазивном АД на всех этапах исследования, мы изучали показатели ЧСС и рассчитывали ШИ. На этапе T1 отмечалось статистически существенное различие средних значений ЧСС ($p = 0,009$) и среднего АД ($p = 0,054$) (рисунок 3.72). Средние значения ШИ в изучаемых группах статистически не различались ни в одной из точек регистрации измерений.

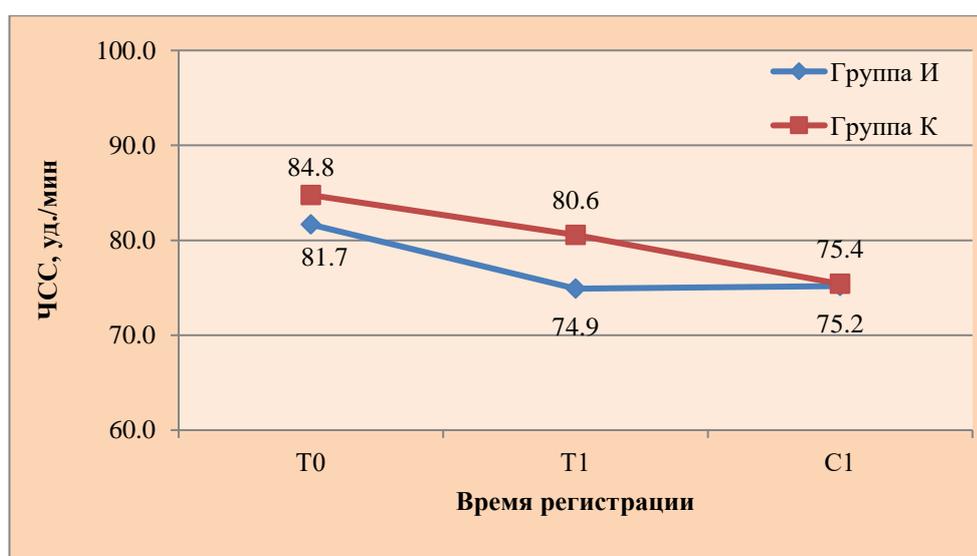


Рисунок 3.72 – Динамика средних значений частоты сердечных сокращений за весь период наблюдения, уд/мин

Для более глубокого анализа различий в отношении объема кровопотери группы были стратифицированы по объему кровопотери на две подгруппы порогом отсечения, равным 1000 мл (≤ 1000 мл и >1000 мл).

Среди пациенток группы исследования с патологической кровопотерей более 1000 мл на этапе С1 почти у половины диастАД повышалось в диапазоне 0-20% от исходного уровня, тогда как в группе контроля таких пациенток было только две, а у всех остальных показатели диастАД были равны исходному уровню (рисунок 3.73).

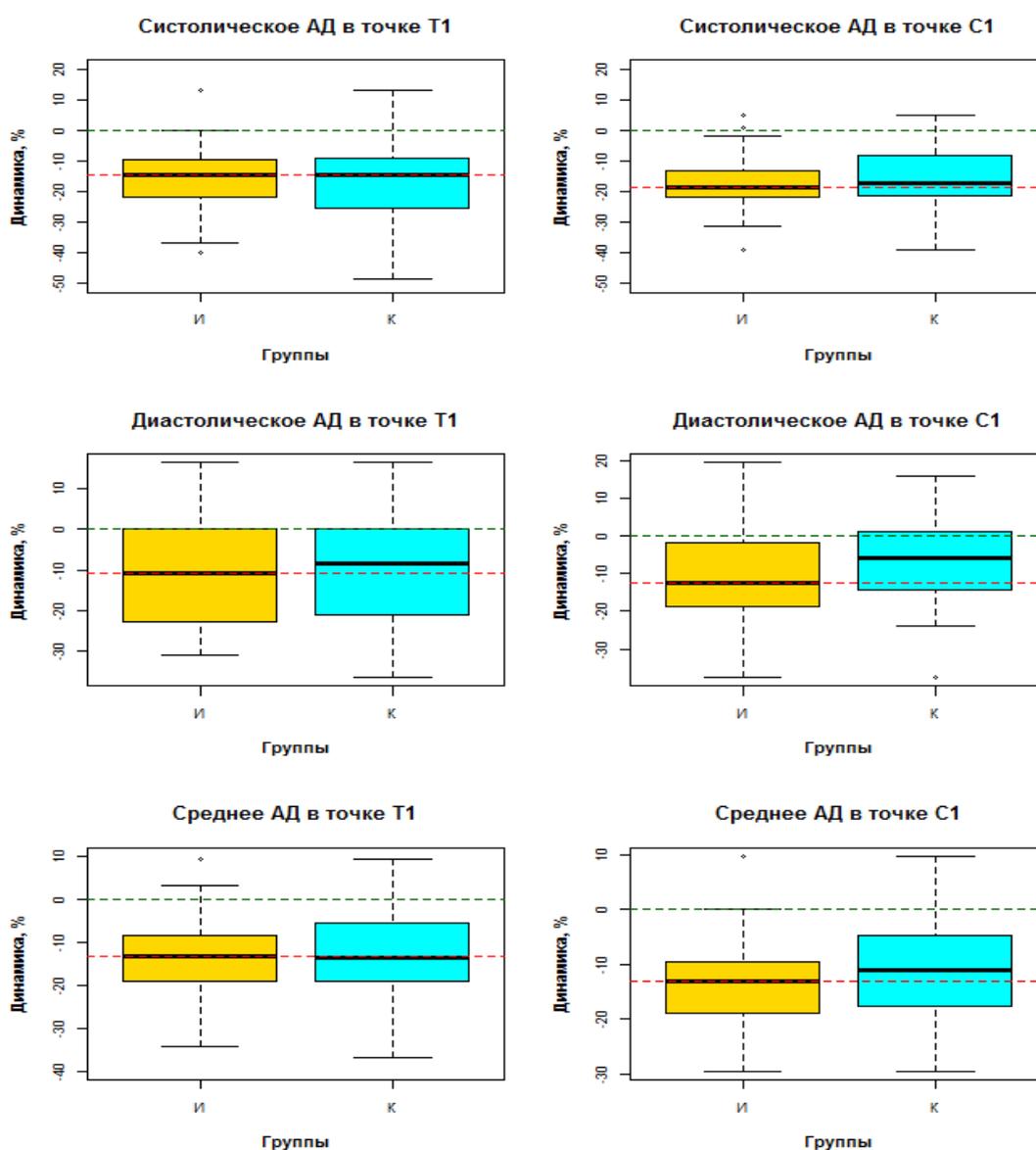


Рисунок 3.73 – Изменение показателей артериального давления в группе исследования и группе контроля у пациенток с объемом кровопотери более 1000 мл, %

Учитывая, что отмеченный феномен не отмечался среди пациенток с объемом кровопотери менее 1000 мл, можно утверждать, что именно пациентки с патологической кровопотерей определяли схожую картину при сравнении группы исследования и группы контроля в целом – без стратификации на подгруппы по объему кровопотери.

Также обратила на себя внимания особенность изменения ШИ в подгруппе пациенток с кровопотерей более 1000 мл из группы исследования (рисунок 3.74).

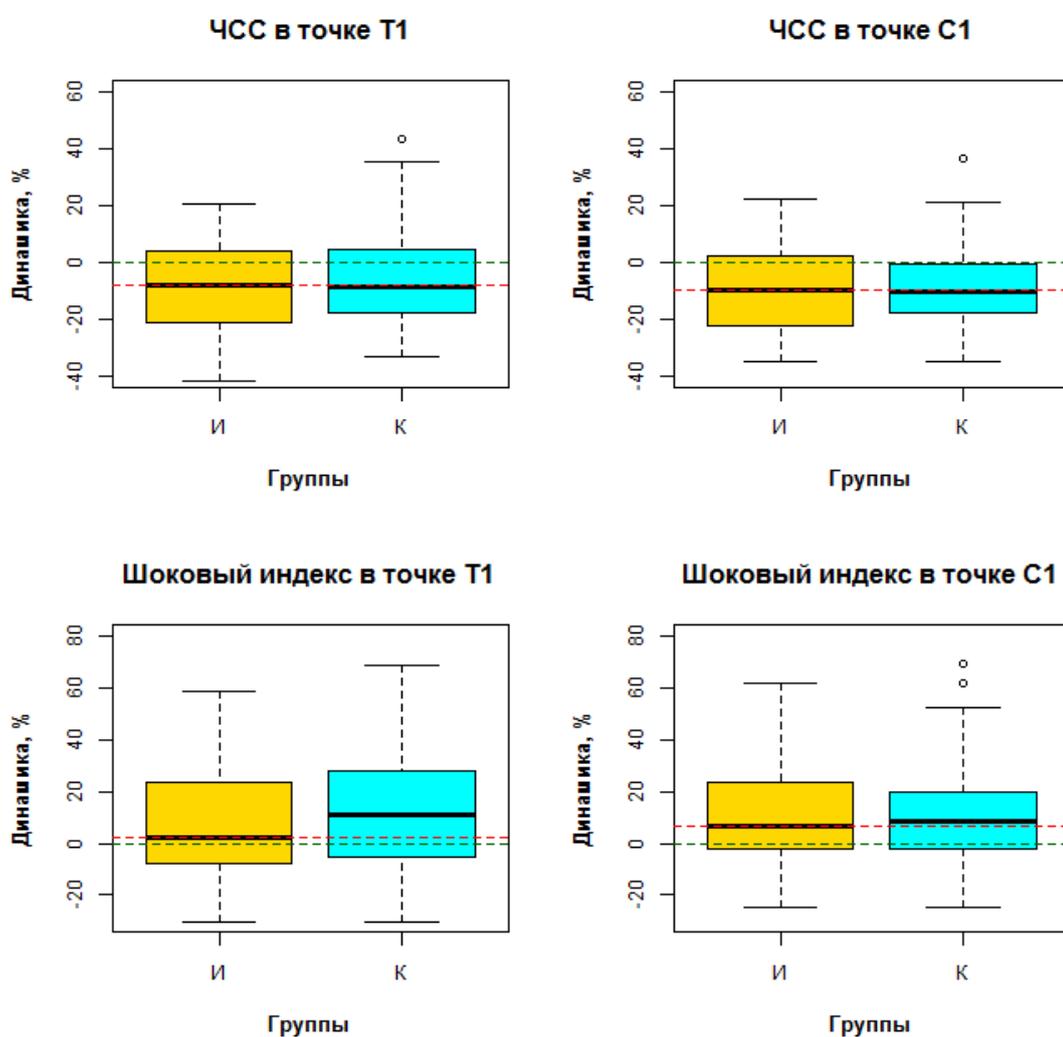


Рисунок 3.74– Изменения частоты сердечных сокращений и шокового индекса в группе исследования (И) и группе контроля (К) у пациенток с объемом кровопотери более 1000 мл, %

Хотя в обеих группах у 75% пациенток на этапе T1 и более чем у 75% – на этапе S1 отмечались более высокие значения ШИ по сравнению с этапом T0, однако в группе исследования диапазон роста составил более 60%, тогда как в группе контроля – не более 40%.

Таким образом, полученные данные наглядно продемонстрировали отсутствие значимого статистического различия изменений гемодинамики между группами как во всей выборке, так и при разделении на подгруппы, а также безопасность местного применения терлипессина у пациенток с ГР во время операции кесарево сечение. Следует отметить, что при введении терлипессина в толщу миометрия системного вазопрессорного эффекта не отмечалось, побочных и нежелательных реакций выявлено не было.

3.8. Исследование влияния преэклампсии на возникновение и исходы преждевременной отслойки плаценты

При проведении сравнительной оценки общих характеристик женщин, включенных в данное исследование (таблица 3.93), статистически значимые различия были отмечены в отношении таких показателей, как исходная масса тела, которая у пациенток с ПЭ была больше, чем у пациенток без ПЭ ($70,7 \pm 16,1$ против $65,7 \pm 13,4$; $p < 0,0001$) и срок гестации, более длительный в группе пациенток без ПЭ, чем у беременных с ПЭ ($35,2 \pm 4,4$ против $34,3 \pm 4,2$; $p = 0,0001$). Остальные показатели сравнения в группах были статистически сопоставимы.

Таблица 3.93 Общая характеристика женщин с преждевременной отслойкой плаценты, включенных в исследование

Показатель	Пациентки с преэклампсией, Mean (StD)	Пациентки без преэклампсии, Mean (StD)	<i>p</i>
Возраст, лет	31,1 (6,0)	31,0 (5,6)	0,755
Рост, см	163,9 (6,3)	164,4 (6,4)	0,123
Масса тела исходная, кг	70,7 (16,1)	65,7 (13,4)	0,0001
Общая прибавка в весе, кг	10,2 (5,2)	9,7 (4,5)	0,065
Срок гестации, нед.	34,3 (4,2)	35,2 (4,4)	0,0001

Более детальное изучение связи ИМТ с риском развития ПЭ показало, что у пациенток с ИМТ 25 кг/м^2 и более шансы развития ПЭ в 2,03 раза выше, чем у пациенток с ИМТ менее 25 кг/м^2 (таблица 3.94).

Таблица 3.94 Взаимосвязь показателей индекса массы тела с риском развития преэклампсии у пациенток с преждевременной отслойкой плаценты

ИМТ, кг/м^2	Пациентки с преэклампсией, n (%)	Пациентки без преэклампсии, n (%)	Всего, n (%)	
<25	229 (25,1)	682 (74,9)	911 (57,7)	ОШ = 2,03
≥ 25	271 (40,6)	397 (59,4)	668 (42,3)	95%ДИ [1,64; 2,52]
Всего	500(31,7)	1079 (68,3)	1579	$p < 0,0001$

Такой же анализ распределения срока гестации показал, что при сроке менее 37 недель риск развития ПЭ у пациенток с ПОП оказался на 65% выше, чем при сроке 37 и более недель (таблица 3.95).

Таблица 3.95 Взаимосвязь срока гестации менее 37 недель с риском развития преэклампсии у пациенток с преждевременной отслойкой плаценты

Срок гестации, нед.	Пациентки с преэклампсией, n (%)	Пациентки без преэклампсии, n (%)	Всего, n (%)	
Менее 37	330 (36,5)	573 (63,5)	903 (56,6)	ОШ = 1,65
Более или равно 37	179 (25,9)	512 (74,1)	691 (43,4)	95%ДИ [1,33; 2,05]
Всего пациенток	509 (31,9)	1085 (68,1)	1594	$p < 0,0001$

Из сопутствующих соматических заболеваний у пациенток с ПЭ преобладали хроническая АГ (ХАГ) (72,3%), сахарный диабет 1-го (СД 1) и 2-го (СД 2) типов (53,3%), хронические болезни почек (ХБП) (41,3%) и заболевания печени (39,4%) (таблица 3.96).

Таблица 3.96 Встречаемость соматических патологий у пациенток с/без преэклампсии и в общей выборке, n (%)

Патология	Пациентки с преэклампсией	Пациентки без преэклампсии	Всего в выборке
Курение	64 (33,9)	125 (66,1)	189 (11,9)
Хроническая артериальная гипертензия	115 (72,3)	44 (27,7)	159 (10,0)
Хроническая болезнь почек	52 (41,3)	74 (58,7)	126 (7,9)
Анемия	201 (36,0)	357 (64,0)	558 (35,0)
Антифосфолипидный синдром	3 (27,3)	8 (72,7)	11 (0,7)
Другие тромбофилии	8 (22,9)	27 (77,1)	35 (2,2)
Сахарный диабет 1 и 2 типа	8 (53,3)	7 (46,7)	15 (0,9)
Заболевания печени	26 (39,4)	40 (60,6)	66 (4,1)
Всего	509 (31,9)	1085 (68,1)	1594

Результаты исследования величины эффекта ассоциативной связи между наличием сопутствующей соматической патологии и развитием ПЭ у исследуемых пациенток с ПОП показали, что статистически значимая взаимосвязь получена в отношении следующих заболеваний (рисунок 3.75):

- ХАГ: шансы ПЭ почти в 7 раз выше у беременных с ХАГ, чем без ХАГ;
- ХБП: шансы ПЭ на 55% выше у беременных с ХБП, чем без ХБП;
- анемия: шансы ПЭ на 33% выше у беременных с анемией, чем без анемии;
- СД1/СД2: шансы ПЭ более чем в 4 раза выше у беременных с СД1/СД2, чем без СД1/СД2.

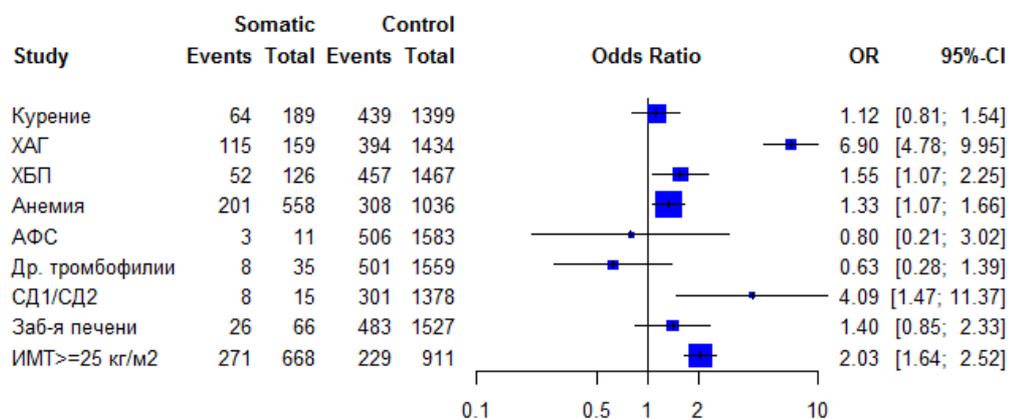


Рисунок 3.75 – Взаимосвязь наличия сопутствующей соматической патологии с риском развития преэклампсии у пациенток с преждевременной отслойкой плаценты

Частоты акушерско-гинекологических патологий в представленной выборке оказались достаточно низкие (таблица 3.97), поэтому получение результатов с достаточной степенью статистической достоверности представляется возможным только при включении в исследование нескольких сотен пациенток. В рамках проведенного мультицентрового исследования, позволившего набрать достаточный объем пациенток, данное условие было выполнено, и в этом заключается одно из его преимуществ.

Из акушерско-гинекологических заболеваний в анамнезе у пациенток с ПЭ, по сравнению с беременными без ПЭ, включенными в данное исследование, преобладало наличие ПЭ в течение предыдущих беременностей – 68,1% против 31,9 %.

Детальное исследование паритета родов и поиск рубежной точки, при которой взаимосвязь данного показателя с развитием ПЭ становится информативной, привели к разделению всей выборки на две группы: с паритетом родов до двух и более двух включительно.

Таблица 3.97 Встречаемость акушерско-гинекологических патологий у пациенток с/без преэклампсии и в общей выборке, n (%)

Патология	Пациентки с преэклампсией	Пациентки без преэклампсии	Всего в выборке
Вспомогательные репродуктивные технологии	25 (25,8)	72 (74,2)	97 (6,1)
Привычный выкидыш	16 (27,6)	42 (72,4)	58 (3,6)
Рубец на матке	100 (33,2)	201 (66,8)	301 (18,9)
Аномалии матки	13 (26,5)	36 (73,5)	49 (3,1)
Преждевременная отслойка плаценты в анамнезе	24 (36,9)	41 (63,1)	65 (4,1)
Задержка развития плода в анамнезе	24 (40,0)	36 (60,0)	60 (3,8)
Преэклампсия в анамнезе	32 (68,1)	15 (31,9)	47 (2,9)
Паритет родов <2	225 (36,2)	397 (63,8)	622 (39,0)
Всего	509 (31,9)	1085 (68,1)	1594

Искомая взаимосвязь акушерско-гинекологической патологии с риском развития ПЭ (таблица 3.98, рисунок 3.76) была выявлена только в отношении ПЭ в анамнезе ($p < 0,0001$) и паритета родов менее двух ($p = 0,004$).

Таблица 3.98 Частота встречаемости преэклампсии у пациенток с наличием/отсутствием акушерско-гинекологической патологии

Патология	Есть		Нет		<i>p</i>
	Преэклампсия, n (%)	Всего, n	Преэклампсия, n (%)	Всего, n	
Вспомогательные репродуктивные технологии	(25,8)	97	(32,2)	1495	0,187
Привычный выкидыш	(27,6)	58	(32,1)	1535	0,457
Рубец на матке	(33,2)	301	(31,5)	1289	0,579
Аномалии матки	(26,5)	49	(31,9)	1541	0,426
Преждевременная отслойка плаценты в анамнезе	(36,9)	65	(31,5)	1525	0,362
Задержка развития плода в анамнезе	(40,0)	60	(31,4)	1530	0,164
ПЭ в анамнезе	(68,1)	47	(30,6)	1541	<i>p</i> <0,0001
Паритет родов <2	225 (36,2)	622	284 (29,2)	972	0,004

В отношении остальных исследуемых патологий статистически значимой корреляции с ПЭ отмечено не было.

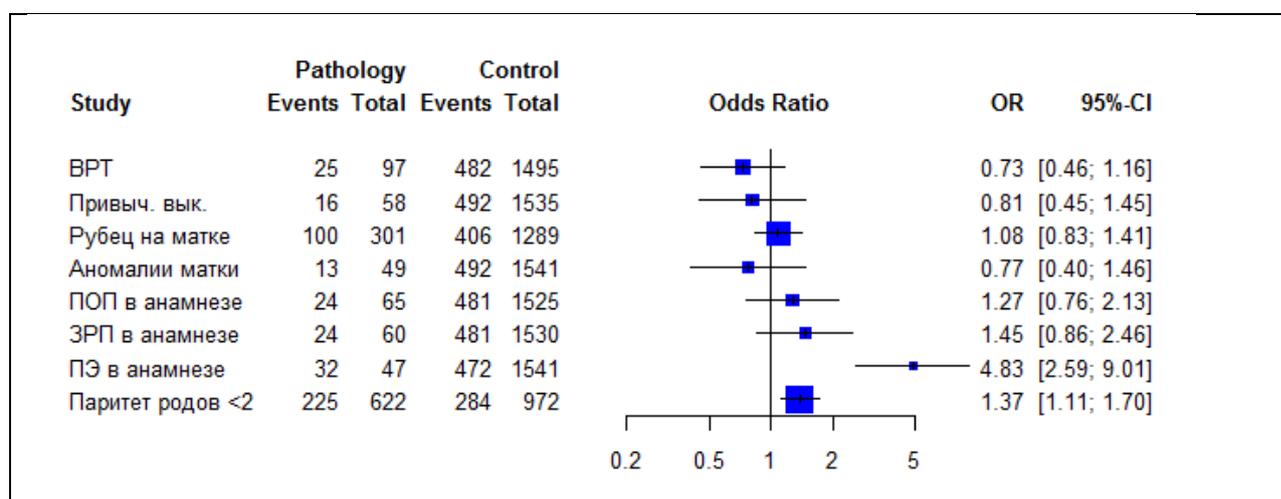


Рисунок 3.76 – Взаимосвязь акушерско-гинекологической патологии с риском развития преэклампсии у пациенток с преждевременной отслойкой плаценты

Среди пациенток с паритетом беременности «ноль» и «один» частота встречаемости ПЭ была несколько выше, чем у остальных (рисунок 3.77), но эффект статистически не подтверждался, поэтому, учитывая, достаточный объем выборки, можно утверждать, что паритет беременности не являлся фактором риска развития ПЭ в данной популяции беременных.

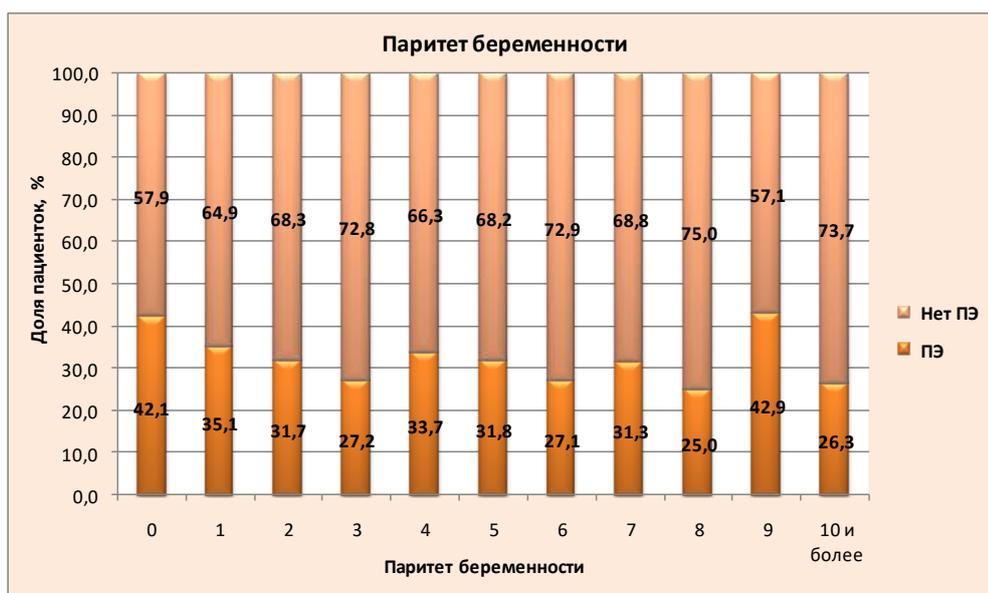


Рисунок 3.77 – Риск развития преэклампсии у пациенток с преждевременной отслойкой плаценты при различных паритетах беременности

У пациенток с паритетом родов «ноль» и «один» ПЭ развивалась значительно чаще, чем у беременных с паритетом родов 2 и выше (рисунок 3.78).

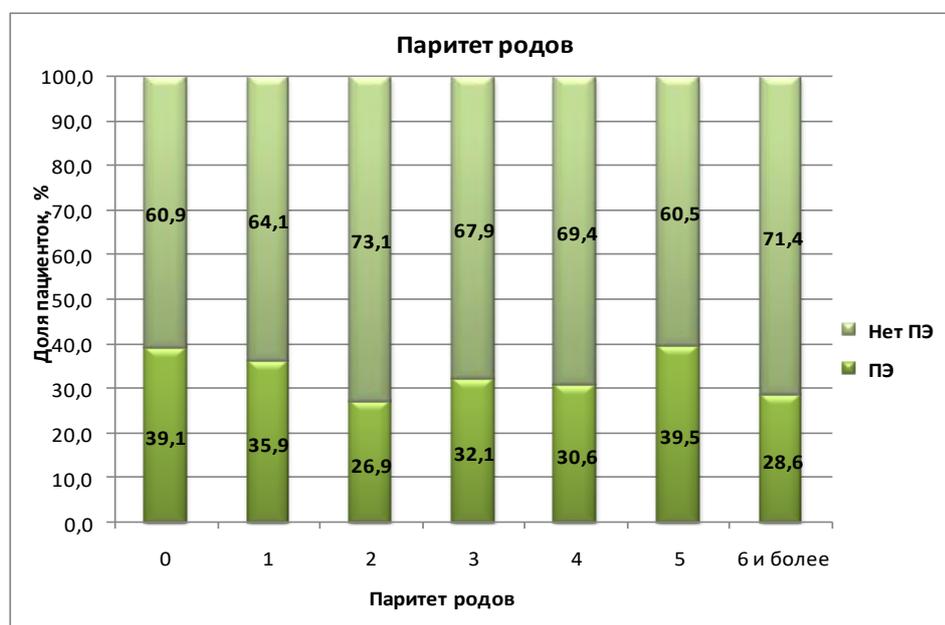


Рисунок 3.78 – Риск развития преэклампсии у пациенток с преждевременной отслойкой плаценты при различных паритетах родов

При описании неблагоприятных исходов для матери, осложнявших течение беременности при развитии ПЭ на фоне ПОП для удобства изложения было

введено понятие «тяжелая материнская заболеваемость», включающее острую сердечно-сосудистую, дыхательную, почечную, печеночную и церебральную недостаточность.

Частота встречаемости тяжелой материнской заболеваемости в общей выборке пациенток с ПОП достигала 6,3%, при этом у пациенток с ПЭ данный показатель был в два раза выше, чем у женщин без ПЭ (9,6% против 4,8%) (таблица 3.99). Материнской смертности среди исследуемых пациенток не было.

Таблица 3.99 Встречаемость исходов для матери в подгруппах пациенток с/без преэклампсии и в общей выборке

Особенности и патологии текущей беременности	Пациентки с преэклампсией, n (%)	Пациентки без преэклампсии, n (%)	Всего в выборке, n (%)
Тяжелая заболеваемость	49 (9,6)	52 (4,8)	101 (6,3)
Нарушения сердечно-сосудистой системы	5 (1,0)	5 (0,5)	10 (0,6)
Респираторные нарушения	5 (1,0)	9 (0,8)	14 (0,9)
Нарушения функции почек	11 (2,2)	1 (0,1)	12 (0,8)
Гематологические нарушения	27 (5,3)	22 (2,0)	49 (3,1)
Нарушения функции печени	6 (1,2)	1 (0,1)	7 (0,4)
Нарушения функции нервной системы	8 (1,6)	0	8 (0,5)
Гистерэктомия	21 (4,2)	25 (2,3)	46 (2,9)
Эклампсия	4 (0,8)	0	4 (0,3)
Венозные тромбоэмболические нарушения	4 (0,8)	1 (0,1)	5 (0,3)
Всего пациенток	509	1085	1594

Интересными представляются результаты изучения совместного влияния ПЭ и ПОП на исходы для матери (рисунок 3.79). Статистически значимое совместное влияние ПЭ и ПОП на исходы для матери по сравнению с нормотензивными женщинами проявилось повышением риска развития тяжелой заболеваемости – в 2,12 раз, гистерэктомии – в 1,82 раза, коагулопатии – в 2,7 раза, нарушений функции печени, почек и центральной нервной системы – в 12,93, 23,94 и 36,8 раз соответственно.

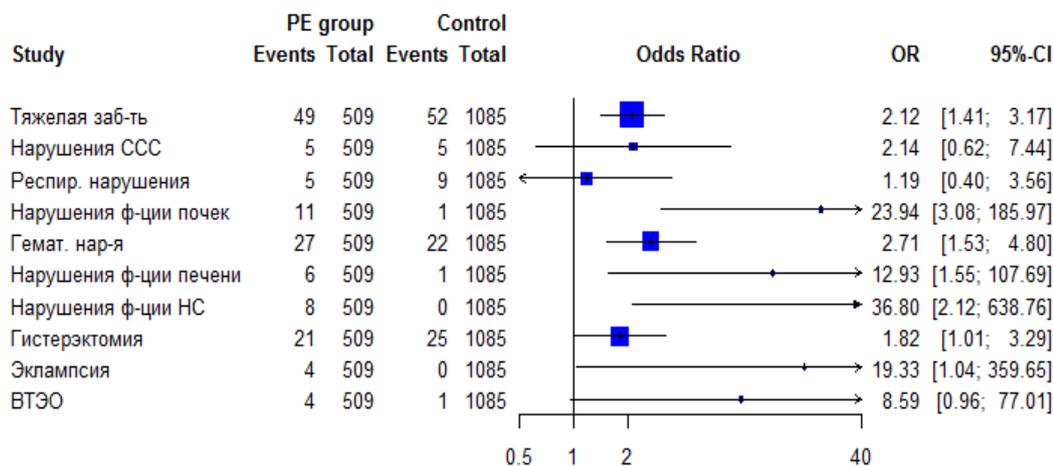


Рисунок 3.79 – Взаимосвязь исходов для матери с наличием преэклампсии у пациенток с преждевременной отслойкой плаценты

Анализ объема кровопотери у пациенток изучаемой выборки показал, что статистически значимой разницы между группами пациенток с ПОП, развивающейся на фоне ПЭ, и без таковой, выявлено не было (рисунок 3.80).

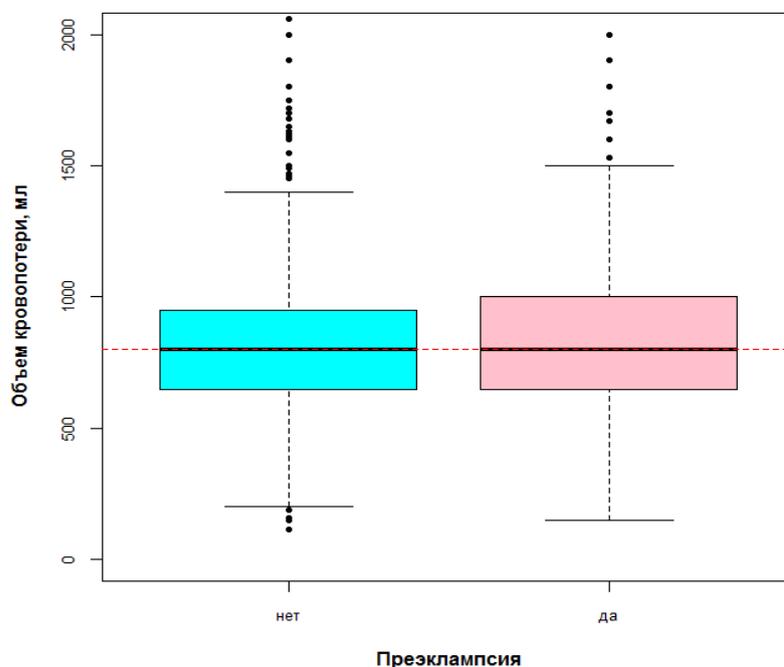


Рисунок 3.80 – Объем кровопотери в подгруппах пациенток с/без преэклампсии

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Значение оценки выраженности протеинурии как предиктора жизнеугрожающих исходов беременности и родов для матери и новорожденного у пациенток с преэклампсией

Высокие показатели материнской смертности при ГР и ухудшение качества последующей жизни матери и плода связаны с тяжелыми жизнеугрожающими осложнениями ПЭ. Их развитие, сопровождаясь значимой органной дисфункцией, зачастую протекает молниеносно, в считанные часы приводя к необратимым последствиям. Однако известно, что при надлежащем междисциплинарном менеджменте большинство случаев неблагоприятных исходов являются предотвратимыми [243,236].

Особенно важную роль в организации помощи пациенткам с ПЭ играет раннее прогнозирование ее тяжелых форм и осложнений [54]. Эта задача тем более актуальна при сложно диагностируемом течении ПЭ, завершающимся внезапным экламптическим финалом без предварительного проявления гипертензии и ПУ [121]. Однако потенциал современных методов прогнозирования ПЭ недостаточен и не позволяет в полной мере провести ее профилактику и раннюю диагностику, а значит – использовать все возможные терапевтические ресурсы.

Современный взгляд на проблему прогнозирования ГР однозначно отвергает поиск универсального предиктора и обращает внимание на необходимость исследования отдельных звеньев патогенеза ПЭ, участники которых, возможно, обладают свойствами чувствительных и специфических биомаркеров ПЭ и могут быть объединены в высокоточную многокомпонентную прогностическую модель [165,262].

В качестве одного из кандидатов на роль предиктора осложнений ПЭ в проведенной работе был выбран уровень выраженности ПУ.

Несмотря на то, что именно этот симптом относится к числу наиболее часто диагностируемых проявлений ГР, дискуссии о значимости оценки ПУ для стратификации риска ПЭ и ее осложнений все еще продолжаются и окончательного суждения по этому вопросу до сих пор нет [78,114,176].

Более того, появились работы, которые послужили даже основой для исключения ПУ из перечня критериальных признаков, определяющих сроки родоразрешения при тяжелой ПЭ [175,227].

В данном исследовании влияния ПУ на исход беременности и родов у пациенток с ПЭ изучаемая выборка была стратифицирована на две группы в соответствии со степенью выраженности ПУ. Также представлялось интересным выявление зависимости между указанными исходами и временным промежутком, когда уровень ПУ был определен – при поступлении в стационар или непосредственно перед родоразрешением.

Обсуждая особенности общей характеристики всей выборки пациенток данного исследования, необходимо отметить более высокие показатели среднего значения возраста пациенток с умеренной ПУ по сравнению с группой пациенток с выраженной ПУ ($30,5 \pm 6,1$ против $27,6 \pm 6,0$; $p = 0,005$). Также показалось важным различие средних значений массы тела и ИМТ между группами пациенток. В группе пациенток с умеренной ПУ среднее значение ИМТ было выше, чем в группе беременных с выраженной ПУ, однако статистическая значимость на данной выборке получена не была ($31,2 \pm 7,2$ против $29,3 \pm 4,9$; $p = 0,095$), при этом в обеих указанных группах показатели ИМТ превышали нормальные значения.

Интересно, что в некоторых исследованиях обе указанные характеристики (возраст более 35 лет и увеличение показателей ИМТ) приведены в качестве факторов риска ПЭ, часто определяемых при первичном осмотре беременных, полученные нами результаты дополняют и подтверждают опубликованные данные [181,204].

Необходимо обратить внимание и на выявленные особенности соматической патологии у исследуемых пациенток с ПЭ: более высокая частота

встречаемости ожирения в группе пациенток с умеренной ПУ по сравнению с группой беременных с выраженной ПУ (31,7% против 24,1%; $p = 0,425$), что согласуется с отмеченными ранее данными о бóльшей массе тела и значении ИМТ в этой группе. Также была выявлена более высокая частота встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациенток с выраженной ПУ, по сравнению с группой беременных с умеренной ПУ (17,2% против 13,3%; $p = 0,589$) и патологии почек среди пациенток с умеренной ПУ по сравнению с группой пациенток с выраженной ПУ (21,7% против 13,8%; $p = 0,343$).

Взаимосвязь ПУ и ожирения, даже при отсутствии почечной патологии до беременности, согласно данным современных исследований, может быть следствием повышенного синтеза лептина, секретируемого жировой тканью и плацентой и оказывающего прямое повреждающее действие на тубулярный аппарат почек, способствуя эндотелиальной дисфункции и альбуминурии [7,34]. Кроме этого, на проявление дисфункции почек в значительной степени может влиять не только сам факт ожирения, но и тяжесть внутрибрюшной гипертензии у беременных с ПЭ [329].

Говоря о более высокой частоте заболеваний сердечно-сосудистой системы, выявленной у пациенток с выраженной ПУ по сравнению с группой беременных с умеренной ПУ, можно предположить, что выраженная ПУ сопровождает почечное повреждение на фоне более тяжелого течения ПЭ с характерным для нее соматическим анамнезом, часто характеризующимся патологией органов кровообращения. Сердечно-сосудистые заболевания являются лидирующими среди соматических патологий у беременных в целом, и у пациенток с ПЭ – в частности [17,30], что и нашло подтверждение в выявленной нами закономерности.

Обсуждая данные, полученные при анализе взаимосвязи между уровнем ПУ и исходами беременности и родов у женщин с ПЭ при поступлении в стационар, необходимо обратить внимание не только на ее наличие, но и статистическую значимость. Выявленная взаимосвязь заключалась в существенном повышении риска развития осложнений ПЭ у пациенток с выраженной ПУ по сравнению с

группой беременных с умеренной ПУ. Так, риск манифестации генерализованных отеков повышался в 8,52 раза, головной боли – в 4,75 раза, увеличения активности АСТ – в 3,22 раза, активности АЛТ – в 3,36 раза, HELLP-синдрома – в 9,44 раза.

Комментируя полученные результаты, важно заметить, что если о роли самой ПУ в качестве прогностического маркера ПЭ и даже ее критериального признака, как упоминалось выше, ведутся дискуссии, то генерализованные отеки, головная боль и повышение активности печеночных трансаминаз в работах как зарубежных, так и отечественных исследователей единогласно интерпретируются в качестве симптомов тяжелой ПЭ, а также вероятных предвестников ее жизнеугрожающего осложнения – эклампсии [12,176].

Подробнее обсуждая данные о повышении риска развития генерализованных отеков у пациенток с ПЭ, необходимо обратить внимание на сформулированную в последние годы концепцию иммунологически опосредованного эндотелиоза, объясняющую гипергидратацию тканей при ГР [27]. По мнению авторов указанной концепции, в настоящее время полноправно может существовать представление о природе и сущности ПЭ не только как о ГР во время беременности, но и как о типичном патологическом процессе нейро-иммунокомплексного гестационного повреждения эндотелия, при котором в качестве антигена, нарушающего регуляцию белков комплемента и стимулирующего активацию провоспалительных цитокинов, впервые рассмотрены нейроспецифические белки развивающегося мозга плода в период образования и активного роста неокортекса. Такое представление о ПЭ позволяет использовать патогенетический подход таргетной терапии, блокирующей неконтролируемую активацию системы комплемента. При этом важно подчеркнуть, что отеки нижних конечностей, которые при нормальной беременности наблюдаются у 50-80% женщин, в качестве критерия ПЭ рассматривать категорически не рекомендовано [155]. Однако массивные, быстро нарастающие отеки (прибавка массы тела более одного килограмма в неделю в третьем триместре) интерпретируются в качестве одного из неблагоприятных прогностических признаков тяжелой ПЭ. При этом, ПЭ, протекающая без

генерализованных отеков, или, возможно, со скрытыми отеками, признана более опасной для матери и плода, чем ПЭ с отеками [61]. Поэтому для прогнозирования исходов ПЭ большой интерес представляет собой выявление скрытых отеков, что является непростой задачей и требует сложных или невозможных во время беременности методов исследования (двойное рентген-абсорбциометрическое сканирование, метод изотопного разведения дейтерия или брома) [205]. При этом в качестве доступного метода оценки количества общей и внеклеточной жидкости во время беременности может быть использован биоимпедансный анализ состава тела, являющийся быстрым, информативным, безопасным и неинвазивным методом [24]. Указанный метод, по данным И.И. Матвеева и соавт. [14], позволяет выявить патологическое повышение содержания внеклеточной жидкости у пациенток с ПЭ, которое может быть использовано для формирования групп высокого риска среди беременных с ГР.

Полученные в нашем исследовании данные о почти девятикратном повышении риска развития генерализованных отеков у пациенток с выраженной ПУ по сравнению с группой беременных с умеренной ПУ, возможно, свидетельствуют о системной эндотелиопатии у данной категории пациенток, угрожающей фатальной органной дисфункцией и неблагоприятными исходами.

Повышение активности печеночных трансаминаз у пациенток с тяжелой ПЭ и выраженной ПУ, выявленное в данном исследовании, вероятно, можно объяснить системной эндотелиопатией и нарушением органного печеночного кровотока [47]. К сожалению, детальное объяснение генеза выраженной дисфункции печеночной ткани при ГР в современной литературе отсутствует, что, однако, не позволяет игнорировать поражение печеночной ткани в качестве предвестника и критериального признака такого жизнеугрожающего осложнения ПЭ, как HELLP-синдром.

Обсуждая результаты, полученные в отношении симптома головной боли у пациенток с ПЭ, важно отметить, что, хотя точных данных, определяющих или исключаящих вероятность развития эклампсии у преэкламптических пациенток с головной болью, пока нет, тем не менее, авторы некоторых современных

исследований этот симптом, наряду с нарушением зрения и болью в эпигастрии, относят к наиболее часто встречающимся предвестникам судорожного приступа [84] или, по крайней мере, неблагоприятного исхода беременности и родов [334]. Более того, головная боль является очень тревожным симптомом, который у пациенток с ГР может свидетельствовать о развитии такого опасного осложнения, как PRES-синдром – синдром задней обратимой энцефалопатии, характеризующийся ассоциацией неврологических симптомов с потенциально обратимым отеком преимущественно теменно-затылочных областей мозга [260,300]. Клиника PRES-синдрома включает в себя как головную боль, так и угнетение сознания, судороги, нарушение и потерю зрения, непостоянную очаговую симптоматику (парезы и симптомы поражения ствола мозга или мозжечка), а при нейровизуализации – симметричный отек заднего белого вещества обоих полушарий головного мозга, особенно в теменно-затылочной области [143]. Выявленная корреляция между увеличением риска развития головной боли у пациенток с тяжелой ПЭ и выраженной ПУ при поступлении в стационар является важным прогностическим фактором жизнеугрожающих осложнений ПЭ. На основании полученных данных можно сформулировать вероятное направление дальнейших исследований, включающее изучение целесообразности расширения показаний для нейровизуализации у пациенток с тяжелой ПЭ и выраженной ПУ, страдающих головной болью, для раннего выявления предикторов развития у них PRES-синдрома [224].

Интересной оказалась выявленная нами динамика гемодинамических показателей у исследуемых пациенток при поступлении в стационар: увеличение уровня диастАД выше порога референсных значений (90 мм рт.ст.) наблюдалось в группе пациенток с умеренной ПУ на фоне ПЭ чаще, чем в группе беременных с выраженной ПУ. В дальнейшем более высокие показатели диастАД на фоне тяжелой ПЭ превалировали уже у пациенток с выраженной ПУ. Это позволяет предположить, что даже умеренная ПУ при гестационных ГР заслуживает особого внимания, являясь очевидным фактором риска дальнейшего прогрессирования ПЭ и ее осложнений.

Подтверждение наличия изучаемой взаимосвязи между ПУ и неблагоприятными исходами ПЭ было получено нами не только при поступлении пациенток в стационар, но и перед родоразрешением, причем в отношении некоторых показателей во второй временной интервал указанная связь была более существенной.

Так, у пациенток с выраженной ПУ перед родоразрешением наблюдалось прогрессирующее к моменту родоразрешения увеличение риска повышения активности АСТ и АЛТ. Если при поступлении у беременных с выраженной ПУ, по сравнению с группой умеренной ПУ данный показатель увеличивался, соответственно, в 3,22 и 3,36 раза, то перед родоразрешением, несмотря на проводимую в стационаре интенсивную терапию ПЭ, он возрастал в 4,13 и 6,05 раза. Таким образом, можно предположить, что ПУ сигнализирует не только о нарушении функции почек, но и может сопровождать печеночную дисфункцию, являясь проявлением полиорганной недостаточности при тяжелой ПЭ.

Кроме этого, в группе с выраженной ПУ риск развития такого жизнеугрожающего осложнения ПЭ, как HELLP-синдром, оставался, как и на этапе поступления в стационар, очень высоким – данный показатель был в 9,38 раза выше, чем при умеренной ПУ в этот же период.

Обсуждая ассоциацию выраженной ПУ с повышенным риском развития HELLP-синдрома, можно предположить, что взаимосвязь указанных состояний во многом определена генерализованной эндотелиопатией и микротромбозом, характерными для патогенеза тяжелой ПЭ [298]. От степени выраженности эндотелиопатии, вероятно, зависят и проявления органной дисфункции при ГР, в том числе почечной и печеночной, определяющих тяжесть состояния и прогноз у пациенток с ПЭ, что и было показано в нашем исследовании.

Учитывая характерные для ПЭ нарушения маточно-плацентарного кровотока [174], было важно, наряду с изучением динамики состояния матери, оценить влияние показателей ПУ у беременных с ПЭ на исходы для плода и новорожденного.

Проведенный анализ величины эффекта ассоциативной связи показал, что риск развития дыхательных расстройств среди новорожденных в группе пациенток с выраженной ПУ при поступлении в стационар оказался в 2,42 раза выше по сравнению с таковым в группе беременных с умеренной ПУ. Важно отметить, что этот же показатель в данной группе пациенток, отмеченный перед родоразрешением, продолжал увеличиваться и оказался в 2,6 раза выше.

Обсуждая полученные данные, необходимо подчеркнуть, что дыхательные расстройства у новорожденных, родившихся от матерей с тяжелой ПЭ, безусловно, связаны не только с недоношенностью, они встречаются и при рождении детей в срок, в современной литературе описана связь этого осложнения со многими факторами [33,176]. Однако результаты проведенного нами исследования, на наш взгляд, дополняют имеющиеся данные о неблагоприятных исходах для детей, рожденных у матерей с ГР.

Таким образом, анализ полученных результатов позволяет утверждать, что абсолютная количественная оценка ПУ у пациенток с ПЭ как при поступлении, так и перед родоразрешением является эффективным методом прогнозирования неблагоприятных исходов для матери и новорожденного.

4.2. Возможность использования показателей антитромбина III сыворотки крови в роли маркера тяжелой преэклампсии

В отношении уровня АТ-III при физиологической беременности общепринятой точкой зрения в настоящее время является представление о его стабильных показателях в течение всего периода гестации [201,337]. А вот по поводу динамики его концентрации на фоне ГР – единого мнения нет, хотя большая часть работ на эту тему говорит о дефиците АТ-III при данных состояниях [32,89].

Результаты проведенного нами исследования свидетельствовали о существенном снижении уровня АТ-III при тяжелой ПЭ. Обсуждая причины выявленных изменений, важно учитывать известные в настоящее время данные о противовоспалительных свойствах АТ-III, иллюстрирующих взаимосвязь между

механизмами воспаления и свертывания крови, призванными играть единую роль в сохранении гомеостаза при действии повреждающего фактора. Так, в некоторых работах отмечена способность АТ-III и других природных антикоагулянтов подавлять активность клеточных медиаторов воспаления [57,200]. Активное течение воспалительного процесса, по мнению авторов указанных работ, может привести к значительному истощению антикоагуляционного потенциала и развитию тромбофилии, играя важную роль в развитии многих критических состояний. В других работах описаны такие противовоспалительные эффекты АТ-III, как угнетение миграции и адгезии лейкоцитов, снижение содержания туморнекротического фактора, концентрации ядерного фактора κB (NF- κB), контролирующего экспрессию процессов иммунного ответа и воспаления в моноцитах и эндотелии, уменьшение продукции провоспалительных цитокинов [56,55,57].

Приведенные данные особенно актуальны в контексте нашего исследования, поскольку активация процессов воспаления в области плацентарной площадки и индуцированной ими тромбофилии в настоящее время рассматриваются в качестве неотъемлемых звеньев патогенеза таких осложнений беременности, как невынашивание и ГР. Таким образом, полученные результаты, свидетельствующие о снижении уровня АТ-III у пациенток с тяжелой ПЭ, могут быть обусловлены реализацией противовоспалительных свойств АТ-III и повышенным его потреблением [187]. Кроме этого, дефицит АТ-III на фоне ПЭ может являться следствием и других процессов. Во-первых, приобретенная недостаточность АТ-III наблюдается при нарушении синтеза данного антикоагулянта в гепатоцитах, являющихся главным источником образования АТ-III в организме. При этом патология печени, сопровождающаяся уменьшением образования как плазменных прокоагулянтов, так и антикоагулянтов, чаще осложняется смещением баланса гемостаза в сторону гипокоагуляции [172]. Период полувыведения АТ-III составляет приблизительно 72 часа, поэтому даже кратковременные эпизоды аномальной синтетической функции печени, например, при тяжелой ПЭ и HELLP-синдроме, могут снижать

продукцию АТ-III, приводя к потенциальной вероятности тромбоза. Следует отметить, что экзогенное введение АТ-III при экспериментальных исследованиях процессов ишемии-реперфузии печени сопровождалось значительным улучшением ее функции [316]. Во время беременности причиной печеночной дисфункции является тяжелое течение ПЭ и, особенно, манифестация HELLP-синдрома [145]. Можно предположить, что при этих состояниях микротромбоз сосудов микроциркуляции, обусловленный недостаточностью АТ-III, становится одним из звеньев патогенеза полиорганной недостаточности, усугубляя печеночную дисфункцию и снижение продукции АТ-III. Однако более полно ответить на этот вопрос поможет дальнейшее исследование динамики уровня АТ-III у пациенток с HELLP-синдромом. В случае, если данная гипотеза найдет подтверждение, понимание генеза ТМА при развитии критических состояний, как в общей практике, так и в акушерской дополнится новыми данными.

Другим возможным механизмом снижения уровня АТ-III при тяжелой ПЭ является эндотелиопатия, поскольку клетки эндотелия также участвуют в синтезе АТ-III, хотя и в гораздо меньшей, чем гепатоциты, степени. При тяжелом течении ПЭ эндотелиальная дисфункция относится к одной из самых ранних причин тромботических осложнений [259].

Следующим этапом нашего исследования было изучение взаимосвязи уровня АТ-III с национальностью, возрастом, а так же значениями антропометрических показателей и срока гестации у пациенток с тяжелой ПЭ и при нормально протекающей беременности.

Можно ожидать, что полученные результаты помогут создать «портрет» (совокупность признаков) пациентки с минимальными в общей выборке показателями уровня АТ-III.

Для этого были исследованы вероятные взаимосвязи между регистрируемыми у пациенток числовыми показателями и проведен корреляционный анализ. Рассчитывались парные коэффициенты корреляции по Пирсону для всех возможных пар числовых показателей как в общей выборке, так

и в группах, полученных стратификацией пациенток по признаку наличия/отсутствия тяжелой ПЭ.

Корреляционный анализ, проведенный на всей выборке (таблица 4.1), показал, что парные корреляционные связи между исследуемыми показателями оказались либо статистически незначимы, либо отражали клинически незначимые (очень слабые) взаимозависимости.

Таблица 4.1 Кросскорреляционная матрица для всей выборки пациенток (n = 100)

Показатели	Срок гестации	Возраст	Рост	Масса тела	ИМТ	АТ-III
Срок гестации	1,000	-0,261	0,113	0,003	-0,028	0,042
Возраст	-0,261	1,000	-0,053	0,198	0,219	-0,142
Рост	0,113	-0,053	1,000	0,187	-0,074	0,113
Масса тела	0,003	0,198	0,187	1,000	0,965	-0,177
ИМТ	-0,028	0,219	-0,074	0,965	1,000	-0,216
АТ-III	0,042	-0,142	0,113	-0,177	-0,216	1,000

Исключение представляла только пара «масса тела - ИМТ» ($r = 0,965$), что очевидно, поскольку ИМТ является функцией массы тела. Было сделано предположение, что полученные результаты объясняются смешением подгрупп пациенток с различной конфигурацией и силой связи.

Для проверки этой гипотезы был проведен корреляционный анализ в подгруппах пациенток, полученных стратификацией по признаку наличия/отсутствия ПЭ (таблицы 4.2, 4.3), а также в зависимости от национальной принадлежности (таблицы 4.4, 4.5).

Сравнение результатов корреляционного анализа, полученных в группах с наличием/отсутствием тяжелой ПЭ (таблицы 4.2, 4.3), показало, что предположение о разной конфигурации и тесноте парных корреляционных связей подтвердилось.

В группе пациенток без ПЭ обратило на себя внимание практически полное отсутствие статистически значимых взаимосвязей между анализируемыми

признаками. Даже статистически значимый коэффициент корреляции между ростом и массой тела по своему значению оказался крайне мал, чтобы вносить существенный вклад в вариабельность этих показателей.

Таблица 4.2 Кросскорреляционная матрица для группы пациенток с тяжелой преэклампсией (n = 50)

Показатели	Срок гестации	Возраст	Рост	Масса тела	ИМТ	АТ-III
Срок гестации	1,000	-0,273	0,372	0,040	-0,065	0,133
Возраст	-0,273	1,000	-0,144	0,197	0,233	-0,354
Рост	0,372	-0,144	1,000	0,064	-0,213	0,261
Масса тела	0,040	0,197	0,064	1,000	0,960	-0,786
ИМТ	-0,065	0,233	-0,213	0,960	1,000	-0,842
АТ-III	0,133	-0,354	0,261	-0,786	-0,842	1,000

Следует отметить единственный статистически значимый коэффициент корреляции, который по значению оказался также существенен, он был получен при оценке взаимосвязи между ИМТ и уровнем АТ-III: $r = -0,459$.

Таблица 4.3 Кросскорреляционная матрица для группы пациенток без тяжелой преэклампсии (n = 50)

Показатели	Срок гестации	Возраст	Рост	Масса тела	ИМТ	АТ-III
Срок гестации	1,000	-0,250	-0,134	-0,028	0,004	0,125
Возраст	-0,250	1,000	0,044	0,204	0,209	-0,270
Рост	-0,134	0,044	1,000	0,283	0,044	-0,056
Масса тела	-0,028	0,204	0,283	1,000	0,970	-0,455
ИМТ	0,004	0,209	0,044	0,970	1,000	-0,459
АТ-III	0,125	-0,270	-0,056	-0,455	-0,459	1,000

Практически такое же значение продемонстрировал и коэффициент корреляции между показателями массы тела и АТ-III ($r = -0,455$), что объяснимо, поскольку

ИМТ является функцией массы тела. Из этих двух возможностей предпочтительнее рассматривать корреляционную связь между показателями ИМТ и АТ-III, поскольку ИМТ учитывает также информацию о росте пациентки, т.е. он более содержателен.

Таким образом, в группе пациенток без ПЭ была выявлена статистически значимая обратная корреляционная связь умеренной силы между показателями ИМТ и АТ-III. Эта же пара показателей в группе пациенток с тяжелой ПЭ имела сильную обратную корреляционную связь ($r = -0,842$).

Исходя из полученного значения коэффициента корреляции, можно предположить, что у пациенток с тяжелой ПЭ величина ИМТ определяет около 70% вариабельности показателя АТ-III, тогда как в группе пациенток без ПЭ – только 21%. Это очень существенное различие тесноты связи. Также в группе с тяжелой ПЭ можно отметить статистически значимую слабую обратную корреляционную связь между показателями возраста и АТ-III ($r = -0,354$), которая указывала на то, что возраст пациенток в этой группе определял около 12% вариабельности показателя АТ-III, тогда как в группе без ПЭ возраст с уровнем АТ-III был не связан ($r = -0,270$; $p > 0,05$).

Таким образом, фактор наличия или отсутствия ПЭ оказывает влияние на конфигурацию и тесноту парных связей между исследуемыми показателями пациенток.

Другой вариант стратификации – по национальному признаку – демонстрировал еще более значительные различия в связях между показателями (таблицы 4.4, 4.5). В группе пациенток крымско-татарской национальности не было получено ни одного статистически значимого коэффициента корреляции, за исключением очевидного – в паре «масса тела - ИМТ», тогда как в группе пациенток славянской национальности, помимо очевидной, были получены статистически значимые коэффициенты корреляции между возрастом и сроком гестации ($r = -0,353$), возрастом и массой тела ($r = 0,374$) и, соответственно, возрастом и ИМТ ($r = 0,423$).

Таблица 4.4 Кросскорреляционная матрица для группы пациенток крымско-татарской национальности с тяжелой преэклампсией (n = 46)

Показатели	Срок гестации	Возраст	Рост	Масса тела	ИМТ	АТ-III
Срок гестации	1,000	-0,186	0,003	0,128	0,128	-0,005
Возраст	-0,186	1,000	0,022	0,022	0,024	-0,013
Рост	0,003	0,022	1,000	0,139	-0,097	0,140
Масса тела	0,128	0,022	0,139	1,000	0,971	-0,129
ИМТ	0,128	0,024	-0,097	0,971	1,000	-0,165
АТ-III	-0,005	-0,013	0,140	-0,129	-0,165	1,000

Однако корреляционные связи между показателями АТ-III и ИМТ, АТ-III и возрастом, отмеченные в группе пациенток с тяжелой ПЭ, не были получены ни в группе крымских татарок, ни в группе славянок. Можно предположить, что корреляционные связи АТ-III с другими показателями, вероятно, определяются сочетанием национальности и наличием /отсутствием тяжелой ПЭ.

Таблица 4.5 Кросскорреляционная матрица для группы пациенток славянской национальности с тяжелой преэклампсией (n = 46)

Показатели	Срок гестации	Возраст	Рост	Масса тела	ИМТ	АТ-III
Срок гестации	1,000	-0,353	0,180	-0,059	-0,116	0,085
Возраст	-0,353	1,000	-0,114	0,374	0,423	-0,259
Рост	0,180	-0,114	1,000	0,235	-0,049	0,095
Масса тела	-0,059	0,374	0,235	1,000	0,958	-0,223
ИМТ	-0,116	0,423	-0,049	0,958	1,000	-0,267
АТ-III	0,085	-0,259	0,095	-0,223	-0,267	1,000

Для проверки этой гипотезы выборка была стратифицирована на подгруппы по сочетанию указанных двух факторов. В каждой подгруппе был проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблицах 4.6, 4.7 и на рисунках 4.1, 4.2.

Результаты исследований показали, что структура корреляционных связей у пациенток крымско-татарской национальности не зависела от наличия/отсутствия тяжелой ПЭ. Подавляющее большинство показателей не имели парных взаимосвязей, исключение составлял только очевидный случай взаимосвязи между показателями «масса тела - ИМТ» (однако для исследования он неинтересен) и пары «ИМТ - АТ-III» (см. таблицы 4.6 и 4.7).

Таблица 4.6 Кросскорреляционная матрица для группы пациенток крымско-татарской национальности с тяжелой преэклампсией (n = 23)

Показатели	Срок гестации	Возраст	Рост	Масса тела	ИМТ	АТ-III
Срок гестации	1,000	-0,196	0,322	0,152	0,081	-0,004
Возраст	-0,196	1,000	0,076	0,087	0,075	0,025
Рост	0,322	0,076	1,000	0,127	-0,106	0,138
Масса тела	0,152	0,087	0,127	1,000	0,972	-0,816
ИМТ	0,081	0,075	-0,106	0,972	1,000	-0,845
АТ-III	-0,004	0,025	0,138	-0,816	-0,845	1,000

Таблица 4.7 Кросскорреляционная матрица для группы пациенток крымско-татарской национальности без тяжелой преэклампсии (n = 23)

Показатели	Срок гестации	Возраст	Рост	Масса тела	ИМТ	АТ-III
Срок гестации	1,000	-0,175	-0,236	0,110	0,169	-0,054
Возраст	-0,175	1,000	-0,015	-0,031	-0,020	0,018
Рост	-0,236	-0,015	1,000	0,137	-0,099	0,021
Масса тела	0,110	-0,031	0,137	1,000	0,971	-0,523
ИМТ	0,169	-0,020	-0,099	0,971	1,000	-0,538
АТ-III	-0,054	0,018	0,021	-0,523	-0,538	1,000

В группе крымских татарок с тяжелой ПЭ коэффициент корреляции указывал на сильную обратную взаимосвязь, т.е. чем больше ИМТ, тем меньше уровень АТ-III. Вариабельность значений АТ-III в этой группе примерно на 70%

определялась ИМТ, тогда как в группе крымских татарок без ПЭ (см. таблица 4.7) эта связь оказалась существенно слабее (определяла только около 30% вариабельности), хотя статистически была значима и также существенна. Важно отметить, что никакие другие, регистрируемые в данном исследовании, показатели на уровень АТ-III у пациенток крымско-татарской национальности не влияли.

Среди пациенток славянской национальности при наличии аналогичных по силе и направлению связей между ИМТ и уровнем АТ-III в подгруппах с наличием/отсутствием тяжелой ПЭ была получена еще одна статистически значимая и существенная обратная связь – между значением АТ-III и возрастом (таблицы 4.8, 4.9).

Таблица 4.8 Кросскорреляционная матрица для группы пациенток славянской национальности с тяжелой преэклампсией (n = 27)

Показатели	Срок гестации	Возраст	Рост	Масса тела	ИМТ	АТ-III
Срок гестации	1,000	-0,372	0,396	-0,014	-0,146	0,224
Возраст	-0,372	1,000	-0,294	0,310	0,391	-0,636
Рост	0,396	-0,294	1,000	0,040	-0,272	0,319
Масса тела	-0,014	0,310	0,040	1,000	0,949	-0,781
ИМТ	-0,146	0,391	-0,272	0,949	1,000	-0,857
АТ-III	0,224	-0,636	0,319	-0,781	-0,857	1,000

В группе славянок с тяжелой ПЭ корреляционная связь между возрастом и значением АТ-III оказалась значительно сильнее ($r = -0,636$), чем в группе славянок без ПЭ ($r = -0,460$).

Также в группе славянок без ПЭ наблюдалась существенная прямая связь между возрастом и ИМТ, которая, возможно, и обусловила наличие взаимозависимости между возрастом и значением АТ-III в данной подгруппе.

Таблица 4.9 Кросскорреляционная матрица для группы пациенток славянской национальности без тяжелой преэклампсии (n = 27)

Показатели	Срок гестации	Возраст	Рост	Масса тела	ИМТ	АТ-III
Срок гестации	1,000	-0,335	-0,057	-0,096	-0,087	0,257
Возраст	-0,335	1,000	0,099	0,438	0,456	-0,460
Рост	-0,057	0,099	1,000	0,416	0,180	-0,101
Масса тела	-0,096	0,438	0,416	1,000	0,968	-0,455
ИМТ	-0,087	0,456	0,180	0,968	1,000	-0,460
АТ-III	0,257	-0,460	-0,101	-0,455	-0,460	1,000

Ничего подобного не наблюдалось среди пациенток крымско-татарской национальности, что наглядно демонстрирует рисунок 4.1.

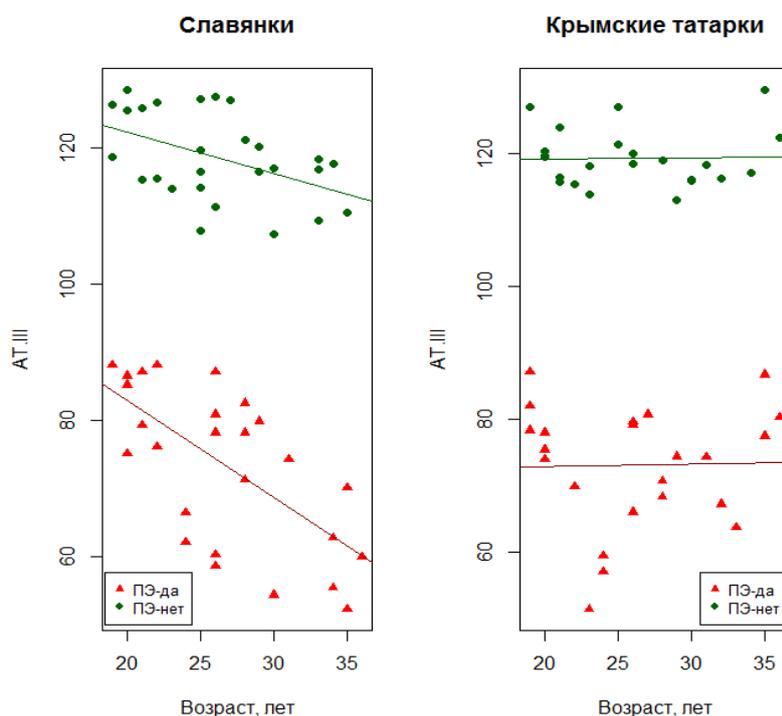


Рисунок 4.1 – Графическое сравнение интервалов значений антитромбина III между группами пациенток с наличием/отсутствием тяжелой преэклампсии в зависимости от национальности и возраста

Можно отметить и наблюдаемую на графике рассеяния тенденцию взаимосвязи между сроком гестации и значениями АТ-III в группе славянок, более выраженную при наличии тяжелой ПЭ (рисунок 4.2). Признаки данной связи в группе крымских татарок полностью отсутствовали.

Кроме этого, была определена зависимость показателей АТ-III при тяжелой ПЭ от национальной принадлежности пациенток: среди крымских татарок пациентками с наиболее низким уровнем АТ-III являлись беременные с ожирением, независимо от возраста, а среди славянок – беременные, у которых наличие повышенного ИМТ сочеталось с более старшим возрастом.

В группе беременных с тяжелой ПЭ славянской национальности выявлено влияние срока гестации на величину АТ-III, чего нельзя было сказать в отношении беременных крымско-татарской национальности. Однако для проверки этой гипотезы необходимы дополнительные исследования с большим объемом выборки беременных славянской национальности.

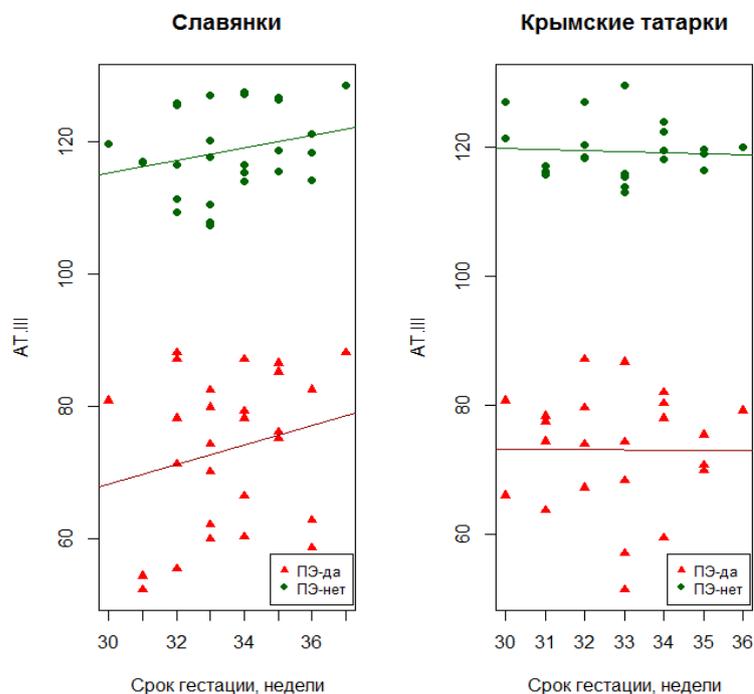


Рисунок 4.2 – Графическое сравнение интервалов значений антитромбина III между группами пациенток с наличием/отсутствием тяжелой преэклампсии в зависимости от национальности и срока гестации

Используя указанные признаки «портрета» пациентки, можно предположить, что у беременных с наличием подобных характеристик следует ожидать значительного снижения показателей АТ-III, свидетельствующего о повышенном риске тромбообразования, более тяжелого течения ПЭ, вероятности развития ее осложнений и необходимости использования заместительной терапии препаратом АТ-III.

Таким образом, результаты исследования уровня АТ-III с формированием групп сравнения методом подбора пар, позволяющим нивелировать влияние возраста, веса тела, национальности и срока гестации на показатели данного антикоагулянта, свидетельствовали, что наличие тяжелой ПЭ сопровождается значительным снижением уровня АТ-III. Полученные данные позволяют сделать заключение о возможности использования естественного ингибитора свертывания крови АТ-III в качестве маркера развития тяжелой ПЭ.

4.3. Целесообразность применения показателей мочевой кислоты в качестве маркера тяжелой преэклампсии и ее осложнений

Перед обсуждением полученных результатов важно отметить, что о целесообразности мониторинга показателей мочевой кислоты у пациенток с ГР, как и в отношении значимости определения уровня ПУ, о чем было сказано выше, единого мнения у исследователей в настоящее время нет [309,317,332]. Поэтому представлялось особенно интересным сформировать и аргументировать собственное мнение по данному вопросу.

Анализ результатов исследования свидетельствовал о существенном (на 80,6%) статистически значимом повышении уровня мочевой кислоты при поступлении у пациенток с тяжелой ПЭ по сравнению со здоровыми беременными ($399,9 \pm 69$ против $221,4 \pm 36,0$; $p < 0,0001$) (рисунок 4.3).

Интересно, что наряду с выявленной гиперурикемией, особенностью соматического анамнеза пациенток группы исследования являлась достоверно бóльшая частота встречаемости сердечно-сосудистой патологии по сравнению с другими заболеваниями (20,4%), а также более высокие показатели массы тела в

этой же группе, по сравнению с беременными контрольной группы ($69,3 \pm 15,3$ против $60,1 \pm 7,0$; $p = 0,008$). Одновременное сочетание трех таких выявленных нами особенностей беременных с ПЭ, как повышение уровня мочевой кислоты, превалирование патологии сердечно-сосудистой системы в анамнезе и более высокие показатели массы тела показалось нам заслуживающим внимания и обсуждения.

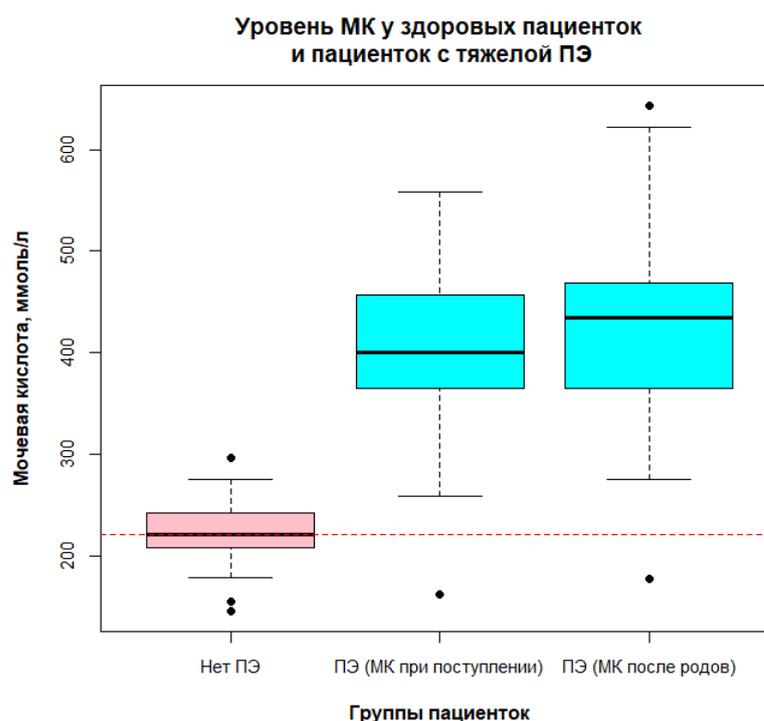


Рисунок 4.3 – Уровень мочевой кислоты в группе здоровых беременных и беременных с тяжелой преэклампсией при поступлении и после родоразрешения

Перечисленные характеристики, согласно данным литературы, имеют между собой патогенетическую взаимосвязь, описанную в отношении таких состояний, как гиперурикемия и АГ/эндотелиальная дисфункция, а также гиперурикемия и ожирение, что, учитывая наличие ПЭ у пациенток группы исследования, представляется особенно интересным. Так, повышение уровня мочевой кислоты, по мнению L.G. Sanchez-Lozada и соавт. [345], может рассматриваться в качестве ключевого участника патогенеза гипертензии, инициируя активацию ренин-ангиотензиновой системы и коррелируя с увеличением риска внезапной сердечной смерти. По данным В. DeBecker и соавт.

[344], гиперурикемия при беременности является независимым фактором риска АГ. Более того, согласно исследованиям И.В. Атюниной и соавт. [18], проведенный ими спектральный анализ показателей динамики кровотока микроциркуляторного русла продемонстрировал взаимосвязь между гиперурикемией и развитием эндотелиальной дисфункции на ранней стадии АГ. Результаты работы J. Zeng и соавт. [65], резюмирующей итоги девятилетнего наблюдения за почти 16 000 пациентами, однозначно свидетельствовали о взаимосвязи повышенного уровня мочевой кислоты с более высоким риском ожирения, влияние которого на формирование почечной дисфункции у беременных мы уже обсуждали выше при описании результатов исследования взаимосвязи ПУ с осложнениями ПЭ. Таким образом, выявленная нами ассоциация между гиперурикемией, сопутствующей сердечно-сосудистой патологией и более высокими показателями массы тела беременных группы исследования, дополняет данные о патогенезе эндотелиальной и почечной дисфункции, а также гипертензии у пациенток с ПЭ.

Полученные результаты о повышении показателей мочевой кислоты в группе исследования по сравнению со здоровыми беременными также согласуются с данными некоторых исследователей, опубликованными ранее [62,306,332,360]. В указанных работах обсуждается корреляция между повышением значений мочевой кислоты и риском развития ПЭ, преждевременных родов и низким для гестационного возраста весом новорожденных. Надо отметить, что и в нашей работе у пациенток с тяжелой ПЭ была отмечена взаимосвязь гиперурикемии с уменьшением срока гестации при сравнении со здоровыми беременными ($33,1 \pm 4,2$ против $35,8 \pm 1,9$; $p = 0,005$). Кроме того, новорожденные от пациенток группы исследования в 40% случаев наблюдения имели малую массу тела при рождении.

Также были получены данные, которые позволили определить неотмеченную другими исследователями взаимосвязь между повышением уровня мочевой кислоты и вероятностью развития отличных от перечисленных выше осложнений ПЭ. К ним относятся зрительные нарушения, повышение уровня

непрямого билирубина и повышение уровня креатинина, из которых особого внимания, на наш взгляд, заслуживает последний (рисунок 4.5).

Так, нами было выявлено статистически значимое различие уровня мочевой кислоты между подгруппами пациенток с показателями креатинина более и менее 90 мкмоль/л после родоразрешения: у пациенток с уровнем креатинина более 90 мкмоль/л среднее значение мочевой кислоты повышалось статистически значимо больше, чем у пациенток с уровнем креатинина менее 90 мкмоль/л ($505,1 \pm 97,8$ против $410 \pm 73,3$; $p = 0,001$), возможно, являясь предвестником почечной дисфункции в дальнейшем.

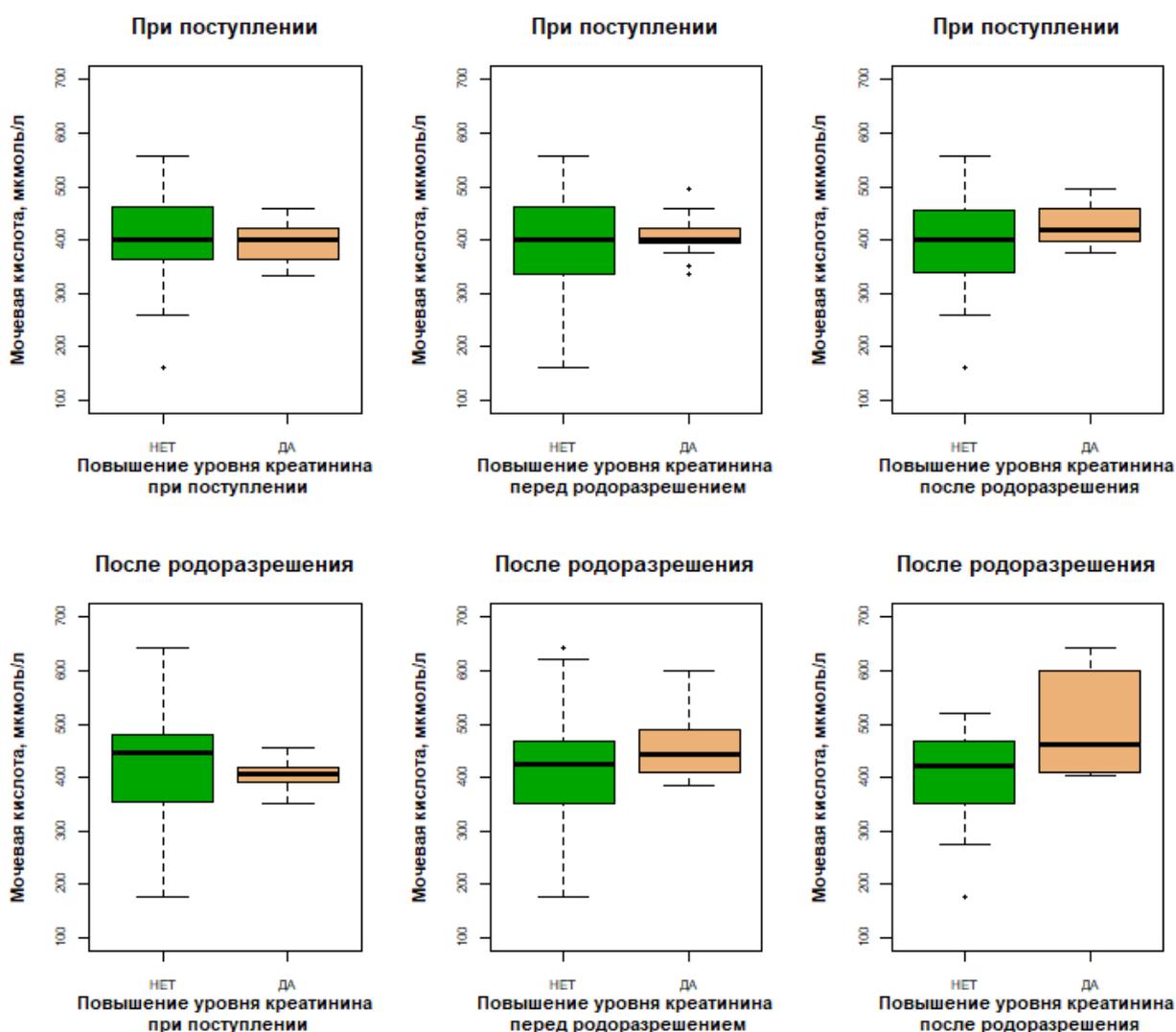


Рисунок 4.5 – Сравнение уровней мочевой кислоты при поступлении и после родоразрешения у пациенток с/без повышением уровня креатинина более 90 мкмоль/л при поступлении, перед и после родоразрешения

Ограничением данного этапа исследования был крайне малый объем выборки в ряде подгрупп, определяющий отношение к выявленным закономерностям только как к тенденциям (предположениям), требующим подтверждения/опровержения в исследованиях бóльшего объема.

Кроме изложенного выше, важно обратить внимание на варианты значений мочевой кислоты, предложенные авторами некоторых исследований в качестве порогового уровня для прогнозирования ПЭ. Разброс этих значений довольно велик – от 309 мкмоль/л [347] до 600 мкмоль/л [219]. Если уровень мочевой кислоты определяли в мг/дл, то диапазон ее значений при тяжелой ПЭ охватывал показатели от 1,79 [332] до 6,51 [62]. В нашем исследовании уровень мочевой кислоты у пациенток с ПЭ составлял $423,6 \pm 83,3$ мкмоль/л, у здоровых беременных – $399,9 \pm 69,1$ мкмоль/л.

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что повышение уровня мочевой кислоты является не только маркером развития тяжелой ПЭ, но, будучи диагностированным после родов, может рассматриваться в качестве прогностического фактора вероятности развития почечной дисфункции, что определяет необходимость обязательного мониторинга показателей мочевой кислоты у пациенток с ГР.

4.4. Сравнительный анализ показателей С3- и С4-компонентов системы комплемента, прокальцитонина и N-терминального отрезка неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа сыворотки крови у здоровых беременных и пациенток с тяжелой преэклампсией

Учитывая большой интерес к процессам регуляции активности системы комплемента при ГР, связанный в последнее десятилетие с исследованием патогенеза вторичной ТМА на фоне беременности, результаты, полученные при изучении динамики С3- и С4-компонентов системы комплемента, оказались заслуживающими особого внимания. В первую очередь, необходимо коснуться вопроса о значениях указанных показателей у здоровых беременных, поскольку в этом отношении единого мнения у исследователей в настоящее время нет.

Согласно данным некоторых авторов, нормально протекающая беременность характеризуется постепенным ростом уровня С3- и С4-компонентов, достигающим максимума к третьему триместру [42,231,352]. Результаты нашей работы показали, что уровни и С3-, и С4-компонента в третьем семестре нормально протекающей беременности не выходили за пределы референсных значений, что дополняет данные о динамике компонентов системы комплемента у здоровых беременных и способствует формированию аргументированного мнения по этому вопросу.

Обсуждая результаты, полученные нами у пациенток с ПЭ, надо отметить, что, существуют исследования, в которых говорится как о значительном росте уровня обоих показателей при ГР, в том числе и на фоне ПЭ [272], так и о снижении [180].

Можно предположить, что полученные данные, свидетельствующие об отсутствии различий уровня С3-компонента у пациенток с тяжелой ПЭ и здоровых беременных, объясняются не отсутствием активации системы комплемента, а наоборот – являются следствием значительного потребления данного фактора при чрезмерной активации системы комплемента на фоне тяжелого течения ПЭ.

В отличие от уровня С3-компонента, показатель С4-компонента в группе исследования статистически значимо изменялся: у пациенток с тяжелой ПЭ его значения были в 1,47 раза ниже, чем у здоровых беременных ($p < 0,00006$). Столь существенное снижение показателей С4-компонента, вероятно, можно связать с более выраженным, по сравнению с С3-компонентом, потреблением при активации системы комплемента. Возможно, полученные результаты характеризуют ту фазу патологического процесса при ГР, когда дисрегуляция системы комплемента выражена максимально и проявляется не увеличением уровня ее компонентов, характерным для более раннего этапа, а истощением факторов, потребляемых при реализации данного звена патогенеза. Насколько достоверно подобная гипотеза отражает механизм развития изучаемого состояния

и в чем причина более выраженного снижения уровня С4-компонента по сравнению с С3-компонентом, могут показать дальнейшие исследования.

В отношении динамики показателей прокальцитонина, который также изучали в качестве потенциального маркера ПЭ, надо отметить, что его значения во время беременности в немногих работах, обсуждающих данный вопрос, до сих пор остаются предметом дискуссии, отличаясь в опубликованных исследованиях в несколько раз [237]. Так, S. Dockree и соавт. [38] сообщают о таком верхнем референсном пределе уровня прокальцитонина у здоровых беременных, как 0,05 нг/мл, Y. Ни и соавт. в конце третьего семестра – 0,020-0,152 нг/мл [134], С. Rascolat и соавт. [282] в эти же сроки – 0,061 нг/мл, с последующим снижением на 2-3-й день после родов до 0,05 нг/мл, а в работе M. Prabhu и соавт. [283] приводится интервал 0,049-0,259 нг/мл.

В нашем исследовании уровень прокальцитонина у здоровых беременных в конце третьего триместра составил 0,07 нг/мл. Таким образом, полученные нами данные дополняют современные представления о показателях прокальцитонина во время физиологически протекающей беременности.

При развитии ПЭ у пациенток группы исследования наблюдалось значительное, в 3,57 раза, повышение значений прокальцитонина по сравнению со здоровыми беременными ($0,25 \pm 0,23$ против $0,07 \pm 0,04$, $p < 0,0003$). При этом была отмечена существенная вариабельность показателей прокальцитонина, полученная преимущественно за счет более высоких значений, которые не наблюдались среди здоровых беременных. Повышение уровня прокальцитонина у пациенток с тяжелой ПЭ, определяемое в исследовании, вероятно, иллюстрирует степень выраженности асептического воспаления, характерного для ГР, и, возможно, ассоциировано с почечной и/или полиорганной дисфункцией неинфекционного генеза, что особенно важно учитывать при развитии системной эндотелиопатии на фоне ПЭ для прогнозирования ее осложнений.

Анализ полученных показателей NT-proBNP выявил сходную с изменениями уровня прокальцитонина динамику. В группе пациенток с тяжелой ПЭ отмечался значительный диапазон его значений, а средние показатели были в

8,5 раз выше по сравнению со здоровыми беременными ($p < 0,00005$). Можно предположить, что столь выраженное увеличение уровня NT-proBNP, выявленное в нашем исследовании, является следствием повышения его синтеза как в кардиомиоцитах, так и в эндотелии при систолической и/или диастолической дисфункции левого желудочка, осложняющих течение тяжелой ПЭ.

Обобщение данных, полученных при анализе показателей, изучаемых в данном разделе, позволило предположить наличие неизученных ранее взаимосвязей между уровнем С3-, С4-компонентов системы комплемента, прокальцитонина и NT-proBNP с антропометрическими показателями, а также сроком гестации, результаты анализа которых представляют данные кросскорреляционного анализа числовых показателей в исследуемых группах (таблицы 4.10, 4.11).

Таблица 4.10 Кросс-корреляционная матрица всех числовых показателей для группы здоровых беременных

Показатели	Масса тела до беременности	Рост	Индекс массы тела до беременности	Возраст	Срок гестации	С3	С4	Прокальцитонин
Рост	0,164	1						
Индекс массы тела до беременности	0,844	-0,389	1					
Возраст	0,362	-0,175	0,425	1				
Срок гестации	-0,059	0,010	-0,053	0,045	1			
С3-компонент системы комплемента	0,124	-0,184	0,213	0,220	-0,244	1		
С4-компонент системы комплемента	0,468	0,207	0,337	0,168	-0,263	0,534	1	
Прокальцитонин	-0,185	0,121	-0,236	-0,014	-0,025	-0,392	-0,212	1
NT-proBNP	-0,313	0,288	-0,448	-0,362	0,476	-0,268	-0,349	0,068

В группе здоровых беременных были получены следующие статистически значимые парные коэффициенты корреляции и, следовательно, определены существенные корреляционные связи (таблица 4.10):

– прямая – между весом до беременности и С4-компонентом системы комплемента (0,534): чем выше вес до беременности, тем выше уровень С4-компонента;

– прямая – между С3- и С4-компонентами системы комплемента (0,468): чем выше уровень С3-, тем выше уровень С4-компонента;

– обратная – между NT-proBNP и ИМТ до беременности (-0,448): чем больше ИМТ до беременности, тем ниже уровень NT-proBNP;

– прямая – между сроком гестации и NT-proBNP (0,476): чем больше срок гестации, тем выше уровень NT-proBNP.

Все остальные полученные значения парных коэффициентов корреляции в данном исследовании статистической значимости не достигли.

Таблица 4.11 Кросс-корреляционная матрица всех числовых показателей для группы пациенток с тяжелой преэклампсией

Показатели	Масса тела до беременности	Рост	Индекса массы тела до беременности	Возраст	Срок гестации	С3	С4	Прокальцитонин
Рост	0,164	1						
Индекс массы тела до беременности	0,844	-0,389	1					
Возраст	0,362	-0,175	0,425	1				
Срок гестации	-0,059	0,010	-0,053	0,045	1			
С3-компонент системы комплемента	0,124	-0,184	0,213	0,220	-0,244	1		
С4-компонент системы комплемента	0,468	0,207	0,337	0,168	-0,263	0,534	1	
Прокальцитонин	-0,185	0,121	-0,236	-0,014	-0,025	-0,392	-0,212	1
NT-proBNP	-0,313	0,288	-0,448	-0,362	0,476	-0,268	-0,349	0,068

В группе беременных с тяжелой ПЭ были получены следующие статистически значимые парные коэффициенты корреляции и, следовательно, определены существенные корреляционные связи (см. таблицу 4.11):

– прямая – между С3- и С4-компонентами системы комплемента (0,387): чем выше уровень С3-, тем выше уровень С4-компонента;

– обратная – между NT-proBNP и С3-компонентом (-0,393): чем выше уровень С3-компонента, тем ниже уровень NT-proBNP.

Также в этой группе необходимо отметить обратную корреляционную связь между ростом и возрастом (-0,351), которая отсутствовала в группе здоровых беременных. Пациентки более старшего возраста имели меньший рост в данной группе, более молодые – были более высокими.

Все остальные полученные значения парных коэффициентов корреляции статистической значимости в данном исследовании не достигли.

Сравнение отмеченных выше статистически значимых парных корреляционных связей между группами показало, что в паре С3-С4 связь была более тесная в группе здоровых беременных, чем в группе беременных с тяжёлой ПЭ (рисунок 4.6 слева).

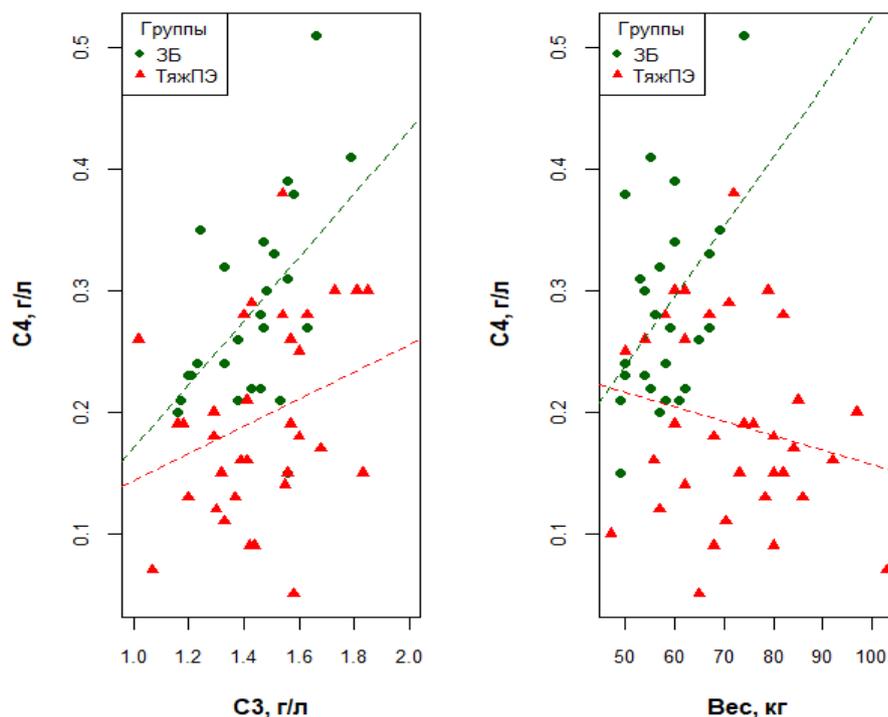


Рисунок 4.6 – Диаграммы рассеяния и направления парных корреляционных связей между С3- и С4-компонентами системы комплемента (слева) и между весом до беременности и С4-компонентом (справа) пациенток из группы здоровых беременных и пациенток с тяжелой преэклампсией

Корреляционная связь между весом до беременности и С4-компонентом системы комплемента в группах здоровых беременных и пациенток с тяжелой ПЭ вообще имела разные направления (рисунок 4.6, справа). В группе здоровых беременных эта связь была положительной, т.е. с ростом веса до беременности возрастал и уровень С4-компонента, а в группе пациенток с тяжелой ПЭ – уровень С4-компонента снижался с увеличением веса до беременности (в этой группе коэффициент корреляции статистической значимости не достиг). Корреляционные связи между NT-proBNP и ИМТ до беременности, а также NT-proBNP и сроком гестации были также более тесными в группе здоровых беременных, чем в группе пациенток с тяжелой ПЭ (рисунок 4.7).

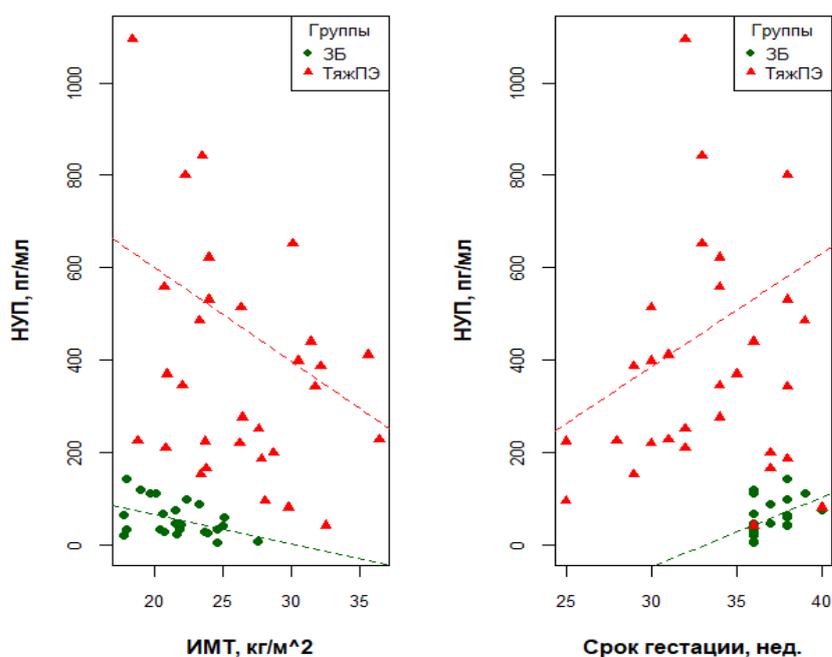


Рисунок 4.7 – Диаграммы рассеяния и направления парных корреляционных связей между NT-proBNP и индекса массы тела до беременности (слева) и между NT-proBNP и сроком гестации (справа) в группах здоровых беременных и пациенток с тяжелой преэклампсией

Результаты анализа возможных корреляционных связей прокальцитонина с другими числовыми показателями указывали на то, что прокальцитонин не имел значимых взаимосвязей ни с одной из изучаемых переменных как в группе здоровых беременных, так и в группе пациенток с тяжелой ПЭ (рисунок 4.8).

Корреляционная связь ИМТ до беременности и возраста была выражена сильнее у здоровых беременных, чем у пациенток с тяжелой ПЭ. В обеих группах связь оказалась положительной. Различие тесноты связи можно объяснить тем, что с возрастом увеличение ИМТ в определенных пределах является естественным процессом, что и наблюдалось в группе здоровых беременных. Однако в группе тяжелой ПЭ высокие показатели ИМТ встречались и у молодых пациенток, и у пациенток более старшего возраста, то же самое происходило и в отношении низкого уровня ИМТ, поэтому выявленная в этой группе связь была слабее.

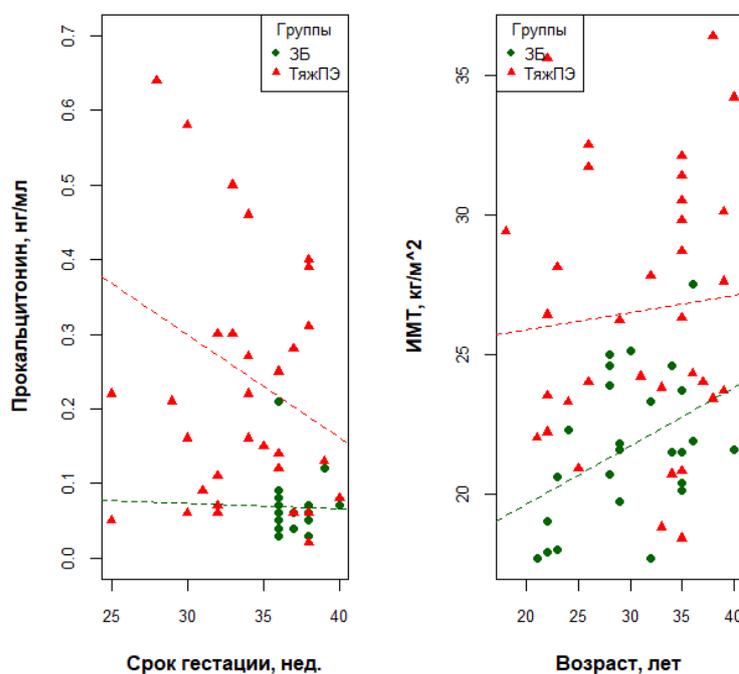


Рисунок 4.8 – Диаграммы рассеяния и направления парных корреляционных связей между прокальцитонином и сроком гестации (слева) и между индексом массы тела до беременности и возрастом (справа) в группах здоровых беременных и пациенток с тяжелой преэклампсией

Схематичное изображение всех полученных результатов наглядно демонстрирует, что взаимосвязи между показателями в группе здоровых беременных имеют определенную систему, все показатели контролируются друг другом и взаимодействуют между собой, за исключением прокальцитонина,

который не взаимодействует с другими показателями и, вероятно, имеет свою систему контроля (рисунок 4.9).

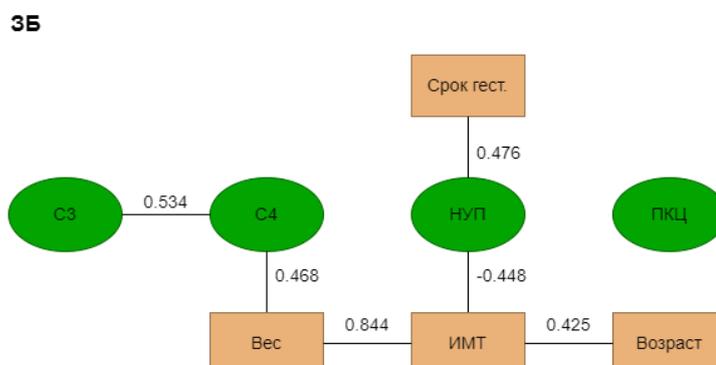


Рисунок 4.9 – Схема взаимосвязей между изучаемыми показателями в группе здоровых беременных

В группе беременных тяжелой ПЭ эти связи нарушались и меняли свой характер: оба компонента системы комплемента, а также прокальцитонин функционировали автономно от тех факторов влияния, которые контролировали их у здоровых беременных, поэтому вариабельность изучаемых показателей возрастала и система теряла устойчивость функционирования (рисунок 4.10).

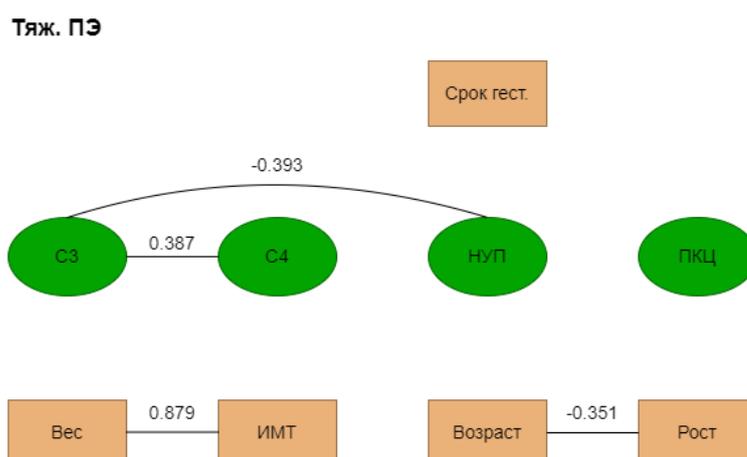


Рисунок 4.10 – Схема взаимосвязей между изучаемыми показателями в группе пациенток с тяжелой преэклампсией

Резюмируя результаты, полученные в отношении исследуемых компонентов системы комплемента, прокальцитонина и NT-proBNP, можно сделать вывод, что показатели С3-компонента системы комплемента для прогнозирования ПЭ использовать нецелесообразно, а снижение уровня С4-компонента системы комплемента, а также повышение значений прокальцитонина и NT-proBNP сыворотки крови у беременных женщин с ГР могут быть использованы в качестве маркеров тяжелой ПЭ.

4.5. Возможность использования анамнестических факторов и критериальных признаков HELLP-синдрома для прогнозирования продолжительности его течения

Обсуждая общие характеристики пациенток, включенных в данное исследование, необходимо отметить особенности их соматического анамнеза.

В анамнезе большинства пациенток с ПЭ, характеристики которых были представлены при рассмотрении результатов предыдущих этапов, выявлены заболевания сердечно-сосудистой системы, обычно лидирующие по частоте встречаемости, и патология почек. Однако в данном случае, у беременных с тяжелой ПЭ, осложненной развитием HELLP-синдрома, частота встречаемости патологии почек (11,7%) опережала даже заболевания сердечно-сосудистой системы (8,8%) (рисунок 4.11).



Рисунок 4.11 – Встречаемость соматических патологий в выборке пациенток с HELLP-синдромом

Эта же закономерность, выявленная у пациенток общей выборки, была отмечена и в группе с наиболее длительным течением HELLP-синдрома (ПРМ) – при поступлении, перед родами и после родоразрешения – частота встречаемости патологии почек достигала почти 14% (рисунок 4.12).

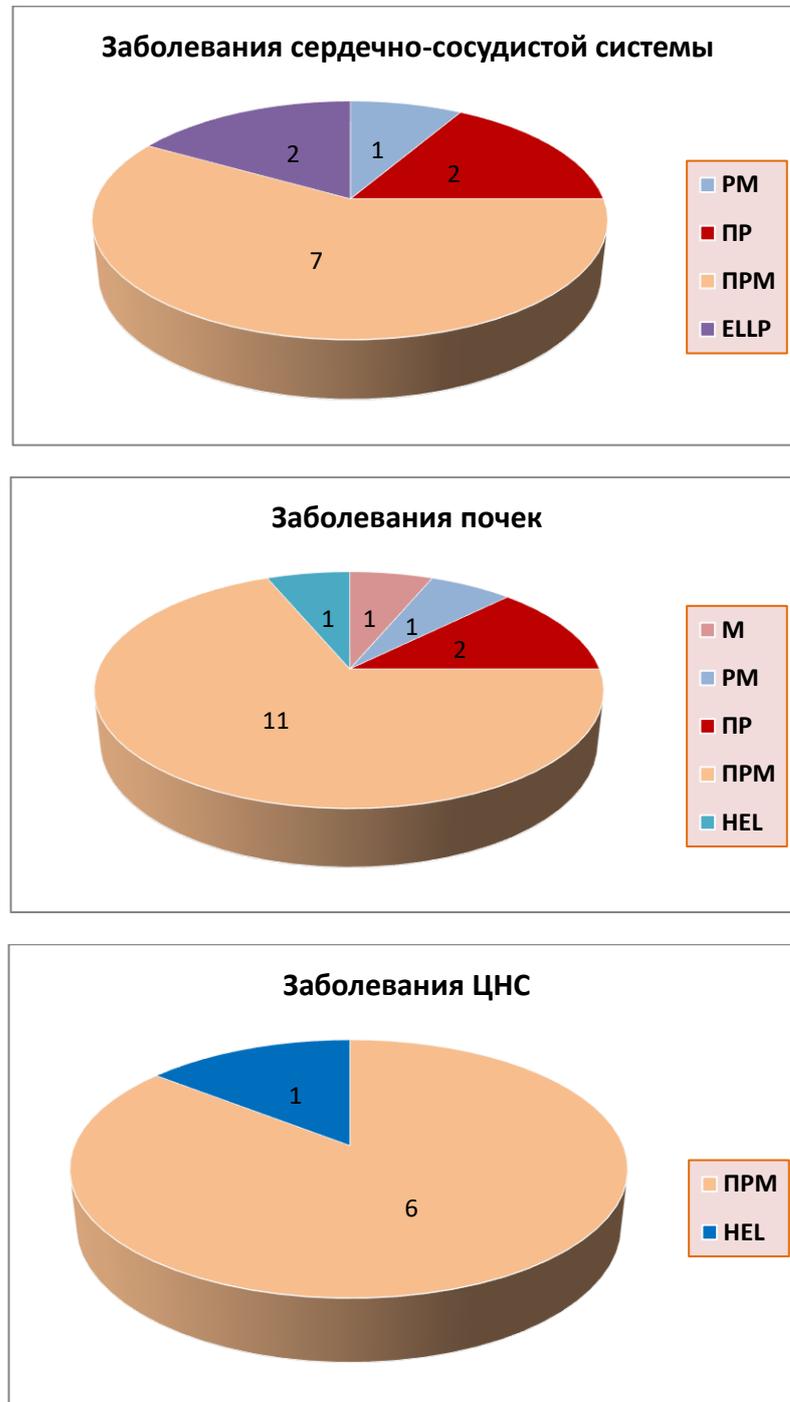


Рисунок 4.12 – Встречаемость соматических патологий в выборке пациенток с различными формами и продолжительностью течения HELLP-синдрома

Заболевания печени также наблюдались только в группе ПРМ, максимально увеличивая число соматических заболеваний по сравнению с другими группами.

Учитывая, что в данное время HELLP-синдром рассматривается как вторичная, ассоциированная с беременностью ТМА, при которой поражение почек является неотъемлемым клиническим признаком, ценность выявленной закономерности представляется значительной.

В целом, наиболее отягощенным соматический анамнез оказался в группе ПРМ.

Поскольку одной из задач данного этапа исследования было изучение влияния анамнестических факторов HELLP-синдрома на продолжительность его течения, была исследована теснота связи между отмеченными признаками.

Рассчитанное значение ОШ свидетельствовало о том, что одновременное сочетание нескольких соматических заболеваний увеличивало риск длительного течения полной формы HELLP-синдрома почти в 6 раз по сравнению с наличием только одного заболевания (рисунок 4.13). Отсутствие статистической значимости отмеченного эффекта, вероятно, было обусловлено малым числом пациенток с соматическими заболеваниями. Однако величина полученного значения ОШ достаточно убедительно говорила о наличии отмеченного эффекта, объективность которого подтверждалась значением верхней границы доверительного интервала.

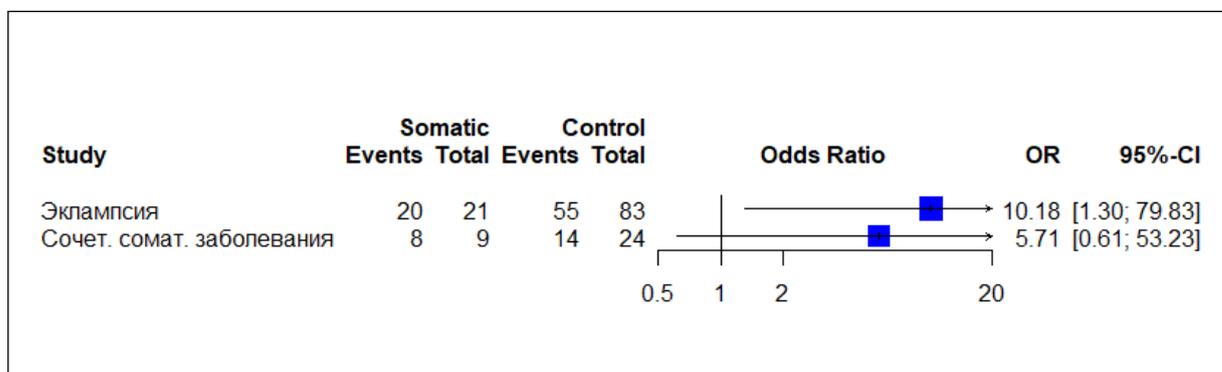


Рисунок 4.13 – Факторы, увеличивающие риск длительного течения HELLP-синдрома в общей выборке

В этой же группе (ПРМ), для которой были характерны наиболее отягощенный соматический анамнез и максимальная продолжительность течения полной формы HELLP-синдрома, выявлены очень низкий срок гестации (рисунок 4.14) и значительная длительность госпитализации (рисунок 4.15), свидетельствовавшие о наиболее тяжелом течении этой формы HELLP-синдрома.

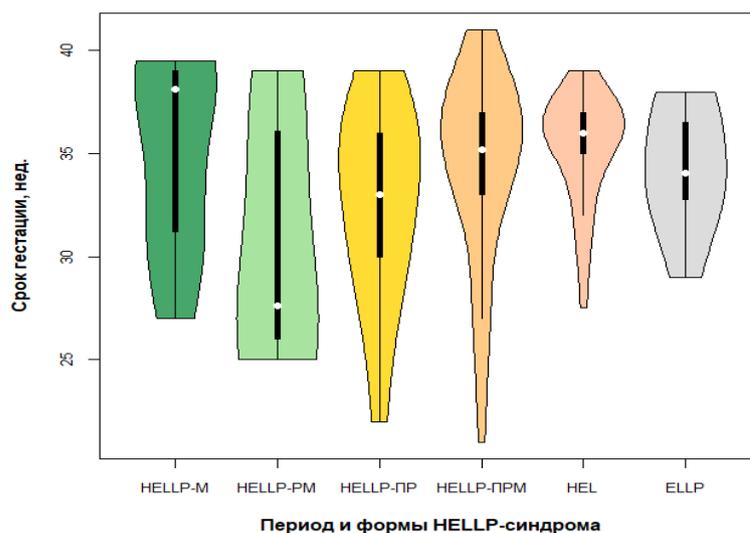


Рисунок 4.14 – Срок гестации в группах пациенток с различными формами и продолжительностью HELLP-синдрома

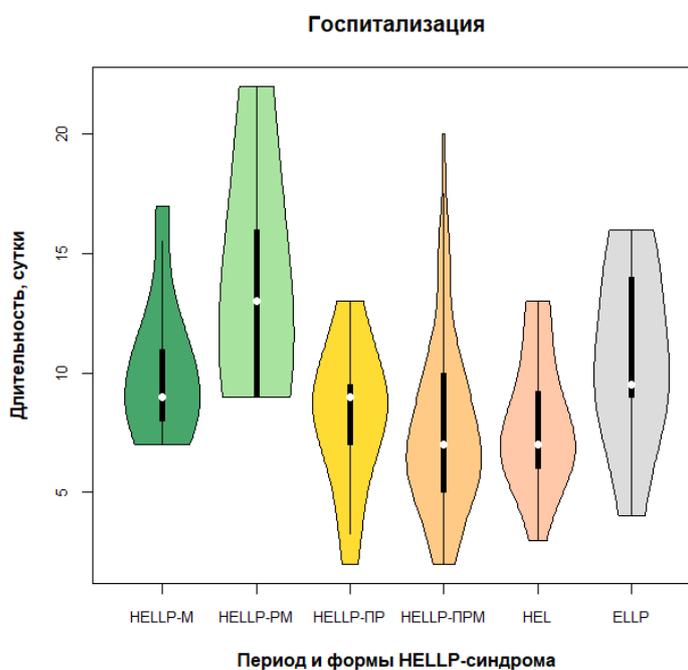


Рисунок 4.15 – Длительность госпитализации в группах пациенток с различными формами и продолжительностью HELLP-синдрома

Результаты анализа структуры HELLP-синдрома в указанной выборке подтвердили предположение о том, что для разных форм HELLP-синдрома характерны различные временные особенности точки манифестации и продолжительности течения (рисунок 4.16).

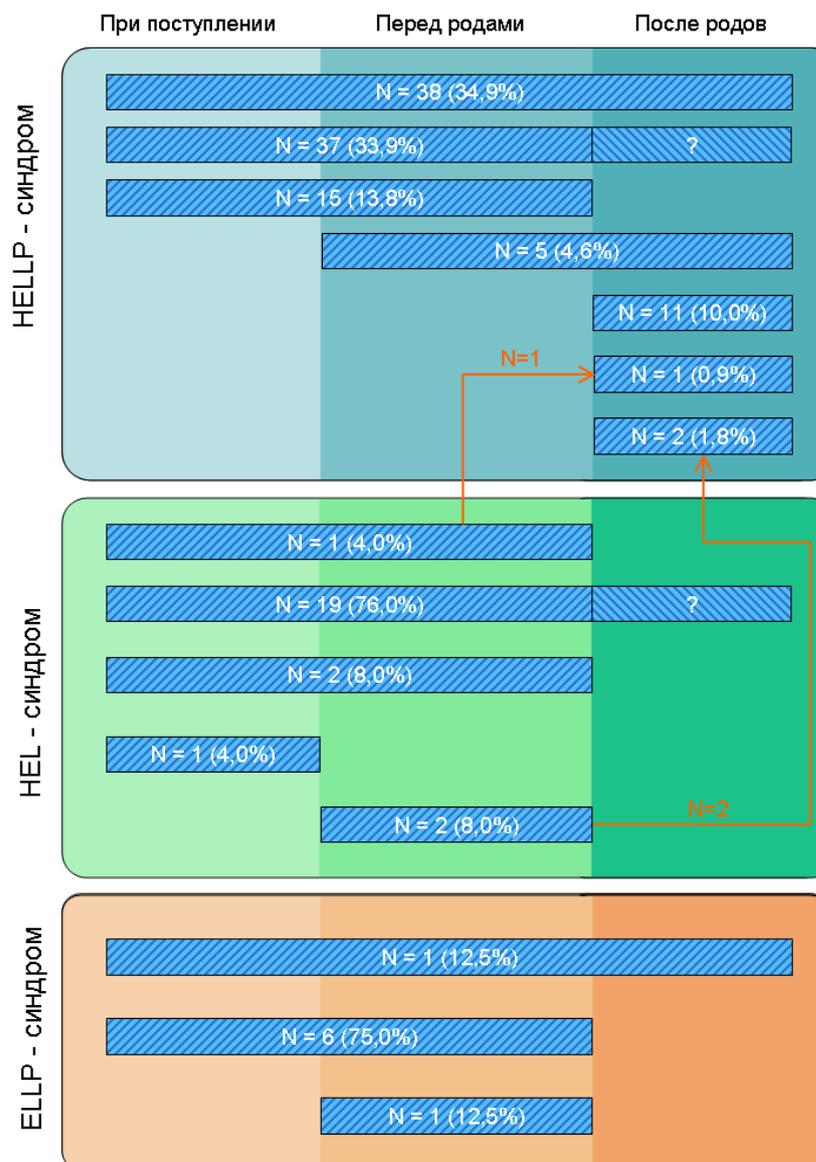


Рисунок 4.16 – Распределение частоты встречаемости всех форм HELLP-синдрома с учетом начала и продолжительности его течения и трансформации одной формы в другую

Примечание: начало и продолжительность HELLP-синдрома отмечены заштрихованными синими прямоугольниками. Их протяженность указывает на длительность течения синдрома. Части прямоугольников, в которых указан знак вопроса, означают отсутствие данных о наличии/отсутствии HELLP-синдрома на данном этапе.

Комментируя представленную на рисунке 4.16 схему, надо отметить, что у большинства пациенток была диагностирована полная форма HELLP-синдрома, признаки которой сохранялись в течение всех трех выбранных периодов наблюдения – в 90 (75%), 95 (74,2%) и 57 (98,3%) случаях соответственно.

Парциальный HEL-синдром встречался гораздо реже – у 23 пациенток при поступлении (19,2%) и 24 – перед родоразрешением (18,8%). После родоразрешения ни одного случая HEL-синдрома отмечено не было, а те случаи данной формы, которые манифестировали в более ранний период, после родов трансформировались в HELLP-синдром. Важно отметить, что к этому заключению необходимо относиться с осторожностью, поскольку в отношении 19 пациенток (76%) информации в используемой в данной работе базе данных относительно наличия/отсутствия HEL-синдрома после родоразрешения нет. При этом причина, по которой диагноз не был отмечен (был ли это пропуск данных или действительное отсутствие любой формы HELLP-синдрома) осталась неизвестна.

Самой минимальной среди всех вариантов течения была встречаемость парциального ELLP-синдрома – его симптомы наблюдались только у 7 (5,8%) пациенток при поступлении, 8 (6,25%) – перед родоразрешением и у 1 (1,7%) – после родов. С осторожностью можно предположить, что для развития ELLP-синдрома характерен период от поступления в стационар до родоразрешения.

Таким образом, полученные результаты показали, что в изучаемой выборке наиболее часто встречалась полная форма HELLP-синдрома, HEL-синдром наблюдался в 4-5 раз реже, чем полная форма, но почти в 3 раза чаще, чем парциальная ELLP-форма, которая в структуре форм HELLP-синдрома занимала минимальную долю.

К отличительной особенности развития парциальных HEL- и ELLP-форм, выявленной на данной выборке, относилась возможность купировать течение их обеих практически у всех пациенток к периоду после родоразрешения. В очень редких случаях (около 1-2%) ELLP-синдром продолжал свое течение в

послеродовом периоде, а HEL-синдром после родов трансформировался в полную HELLP-форму.

Обсуждая особенности клинических проявлений HELLP-синдрома у пациенток, включенных в исследование, необходимо обратить внимание на выявленную взаимосвязь между формой и длительностью течения HELLP-синдрома с развитием эклампсии. Учитывая, что HELLP-синдром в настоящее время рассматривается в качестве жизнеугрожающего осложнения ПЭ, а эклампсия относится к непосредственным причинам высоких показателей материнской летальности [96], выявленная закономерность представляется особенно важной.

В нашей работе развитие эклампсии, осложнившей текущую беременность, по аналогии с HELLP-синдромом, рассматривалось как процесс с различной временной точкой диагностики и различной продолжительностью. Сопоставление временных интервалов, в течение которых у пациенток с различными формами HELLP-синдрома была диагностирована эклампсия, и анализ полученных данных позволили сделать следующие выводы:

- полная и длительная форма HELLP-синдрома примерно в 20% случаев сопровождалась эклампсией также длительного течения (в терминах: «при поступлении», «перед родоразрешением», «после родоразрешения»);

- HELLP-синдром манифестировал практически одновременно с установлением диагноза эклампсии и продолжался такой же период времени, как и эклампсия или чуть дольше. Не было отмечено ни одного случая в выборке, при котором эклампсия была бы диагностирована на шаг раньше (в указанных выше временных терминах), чем HELLP-синдром и наоборот: HELLP-синдром также не предшествовал эклампсии ни в одном случае;

- наличие эклампсии являлось маркером или фактором риска длительного течения полной формы HELLP-синдрома, отсутствие эклампсии являлось прогностическим фактором более короткой продолжительности HELLP-синдрома.

Если обозначить период течения HELLP-синдрома от поступления до момента после родоразрешения термином «HELLP-синдром с длительным течением», а все более короткие периоды его течения – термином «HELLP-синдром с коротким течением», то, можно получить следующую кросс-табуляционную таблицу (таблица 4.12):

Таблица 4.12 Взаимосвязь наличия эклампсии и длительности HELLP-синдрома

Эклампсия	HELLP-синдром с длительным течением	HELLP-синдром с коротким течением	ОШ [95% ДИ]
Да	20	1	10,2[1,3; 79,8] $p = 0,027$
Нет	55	28	

Как следует из данных, представленных в таблице 4.12, наличие эклампсии увеличивало шансы длительного течения HELLP-синдрома более, чем в 10 раз ([95%ДИ:1,3; 79,8], $p = 0,027$), но не являлось значимым фактором риска его манифестации у пациенток с тяжелой ПЭ. Если к числу учтенных случаев полной формы HELLP-синдрома добавить случаи HEL- и ELLP-формы, то значение ОШ оказывается еще более высоким.

Полученные результаты дают возможность предположить, что наличие соматических заболеваний в анамнезе, особенно сочетание нескольких патологий, как и наличие эклампсии при текущей беременности, является прогностическим фактором более длительного и, вероятно, более тяжелого течения полной формы HELLP-синдрома, а не фактором риска развития (манифестации) HELLP-синдрома. Это заключение подтверждается тем, что у большей части пациенток исследуемой выборки не было отмечено ни соматических заболеваний в анамнезе, ни эклампсии во время текущей беременности, однако HELLP-синдром у них все же развился, хотя длительность его и, вероятно, тяжесть, была меньше, чем у оставшейся части женщин с наличием эклампсии и сопутствующих соматических заболеваний. Полученные данные позволяют предположить, что факторы риска именно развития (манифестации) HELLP-синдрома надо искать среди других причин.

Для изучения взаимосвязи критериальных клинико-лабораторных признаков HELLP-синдрома и продолжительности его течения была проанализирована динамика как изолированных показателей активности ЛДГ, АЛТ и АСТ, так и интегрального показателя – соотношения ЛДГ/АСТ.

Соотношение ЛДГ/АСТ в некоторых работах рекомендовано для дифференциальной диагностики HELLP-синдрома с аГУС: в случае аГУС соотношение ЛДГ/АСТ – более 10 [198], а также с ТТП, при которой значение соотношения ЛДГ/АСТ превышает 22,12 [36].

В отношении АЛТ и АСТ надо отметить, что оба данных фермента в настоящее время рассматриваются в качестве маркеров клеточного повреждения не только при патологии печени, но и при других заболеваниях, сопровождающихся некрозом тканей, ишемически-реперфузионными и метаболическими нарушениями, такими как инфаркт миокарда, острый тромбоз, ожирение, метаболический синдром и др. [313]. Известно, однако, что АЛТ является цитозольным ферментом, и преимущественное увеличение его активности с большой долей вероятности свидетельствует именно о поражении печени (цитоллизе). В свою очередь, АСТ представляет собой митохондриальный фермент, присутствующий во всех органах и тканях, повышение его активности может являться маркером глубоких дистрофических процессов, сопровождающих развитие полиорганной недостаточности [313].

Повышение активности ЛДГ также не интерпретируется современными исследователями в качестве патогномичного симптома какого-либо единственного состояния. Увеличение активности ЛДГ описано при миокардиальной ишемии-реперфузии, гемолитической анемии, ОПП, некоторых видах злокачественных новообразований и заболеваниях печени [183,194,330].

Учитывая классическую триаду симптомов HELLP-синдрома, определение активности ЛДГ и обеих трансаминаз, традиционно именуемых в этом случае «печеночными ферментами» (liver enzymes), является обязательным этапом диагностики, хотя, как было указано выше, изменения их показателей отражают

не только повреждение гепатоцитов и гемолиз, но, вероятно, эндотелиальную, почечную и сердечно-сосудистую дисфункцию.

В нашем исследовании было выявлено существенное, более чем в десятки раз превышающее референсные пределы, увеличение активности ЛДГ (рисунок 4.17).

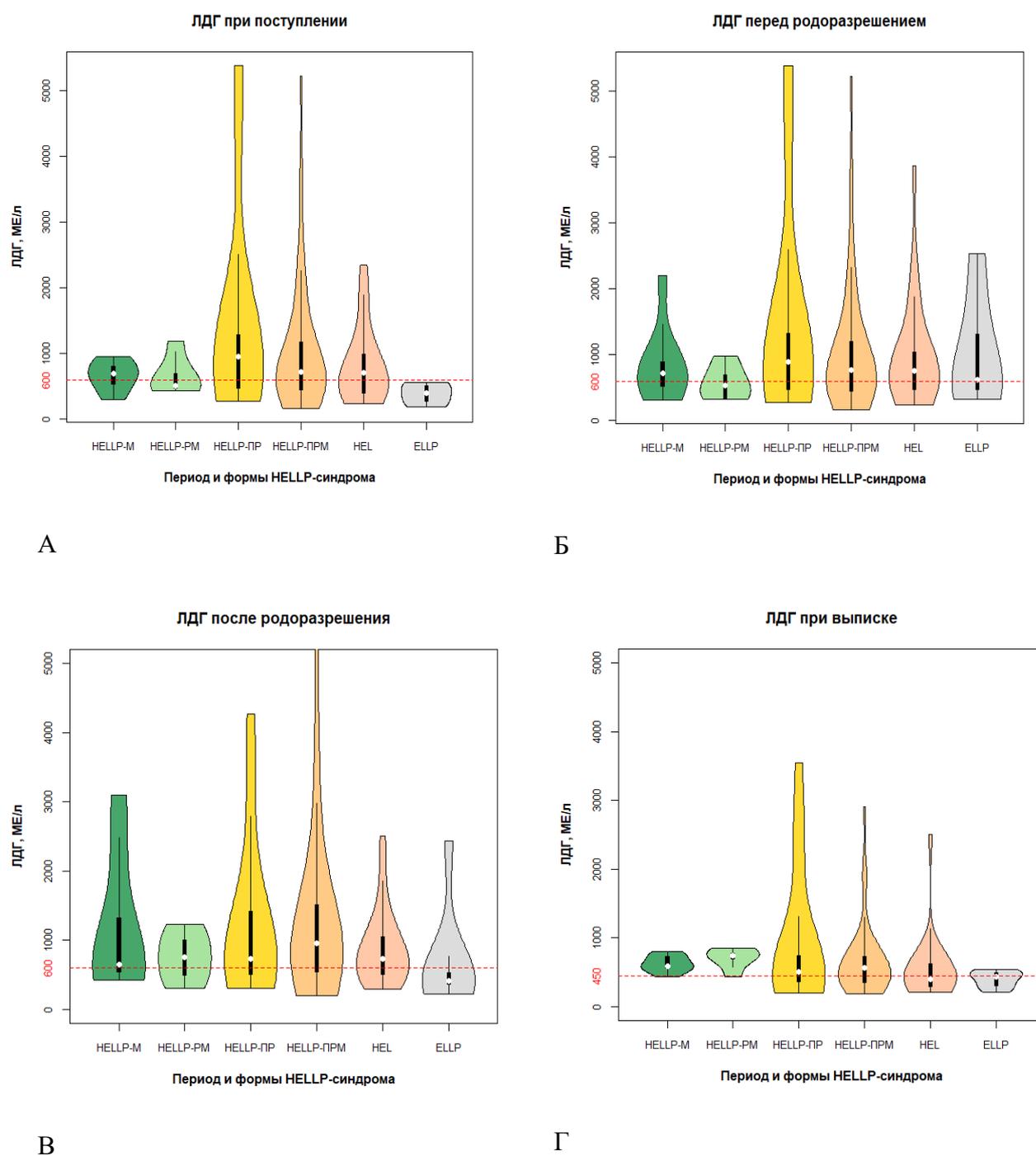


Рисунок 4.17 – Уровень активности лактатдегидрогеназы у пациенток с различными формами и продолжительностью течения HELLP-синдрома

Наиболее высокие показатели активности ЛДГ наблюдались при длительном течении HELLP-синдрома спустя существенный период времени от его начала. Столь значительный рост активности указанного фермента, на наш взгляд, можно объяснить массивным цитолизом эритроцитов, гепатоцитов и ОПП, характерными для такого серьезного осложнения тяжелой ПЭ, как HELLP-синдром при максимальной длительности и тяжести его течения.

Минимальные значения активности ЛДГ были определены при ELLP-синдроме, в клинике которого признаки гемолиза не отмечались, что, вероятно свидетельствует о том, что на показатели активности данного фермента при осложнении тяжелой ПЭ развитием HELLP-синдрома из всех потенциальных перечисленных выше причин повышения активности ЛДГ в бóльшей степени влияет наличие/отсутствие гемолиза.

Динамика активности АЛТ и АСТ была схожей, их показатели в подгруппах ПРМ и ПРН в течение периода от поступления до родоразрешения имели очень высокий уровень. То же самое можно сказать о подгруппах ПР и М, хотя уровень показателей у этих пациенток был существенно ниже. В подгруппе РМ (интервал «перед и после родоразрешения») наблюдался выраженный рост среднего значения активности обоих ферментов: для АЛТ – почти в 5 раз, для АСТ – в 10. Учитывая, что, как было упомянуто выше, преимущественное повышение активности АСТ по сравнению с АЛТ сопровождает развитие полиорганной дисфункции, можно предположить, что в перечисленных подгруппах HELLP-синдрома происходил не только цитолиз гепатоцитов, но и клеточное повреждение других органов и тканей.

Полученные в отношении изолированной активности ЛДГ, АЛТ и АСТ данные во многом определили динамику интегрального соотношения ЛДГ/АСТ. При анализе показателей медианы изучаемого соотношения обратила на себя внимание следующая закономерность: в группе, где полная форма HELLP-синдрома развилась только в самый поздний период наблюдения (после родоразрешения) медиана соотношения ЛДГ/АСТ в более ранние периоды – при поступлении и перед родами, когда признаков данного осложнения ПЭ еще не

наблюдалось – имела достаточно высокие значения и составляла в среднем 20,0 и 15,2 соответственно.

В группе, где HELLP-синдром при поступлении не наблюдался, а его манифестация произошла только перед родами (PM), средние значения медианы соотношения ЛДГ/АСТ к этой временной точке резко снизились с 15,5 до 2,3 и у половины пациенток данной группы средние значения медианы соотношения ЛДГ/АСТ перед родами не превышали 2,3.

В этой же группе перед родоразрешением произошло значительное, статистически значимое снижение средних показателей изучаемого соотношения – с $20,8 \pm 13,0$ до $4,4 \pm 4,0$ ($p = 0,0043$).

Минимальные и стабильно низкие медианы соотношения ЛДГ/АСТ наблюдались у пациенток с HELLP-синдромом максимальной продолжительности (при поступлении, до и после родов) и у пациенток с HELLP-синдромом, продолжительность которого была столь же длительной, хотя статистическая значимость в отношении различий в указанных группах достигнута не была.

Полученные данные позволили сделать предположение, что соотношение ЛДГ/АСТ может служить прогностическим маркером приближающегося развития, тяжести и продолжительности течения HELLP-синдрома. Так, если у пациентки соотношение ЛДГ/АСТ составляет менее 5, можно ожидать более продолжительного течения HELLP-синдрома. Если пациентка имеет показатели соотношения ЛДГ/АСТ более 10, то при наличии HELLP-синдрома, высока вероятность его более краткосрочного течения. Если у пациентки HELLP-синдром еще не диагностирован, а уровень соотношения ЛДГ/АСТ снижается, можно предположить серьезный риск развития HELLP-синдрома в ближайшем будущем.

Обсуждая результаты исследования других лабораторных показателей при различных формах HELLP-синдрома, необходимо обратить внимание на динамику уровня лейкоцитов (рисунок 4.18, 4.19) .

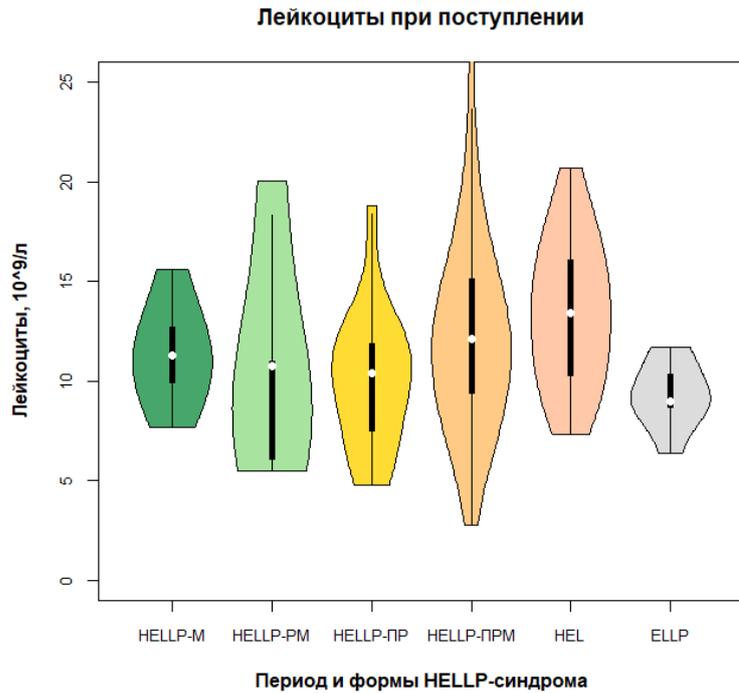


Рисунок 4.18 – Сравнение распределений уровня лейкоцитов при поступлении между группами пациенток с различными формами и продолжительностью HELLP-синдрома

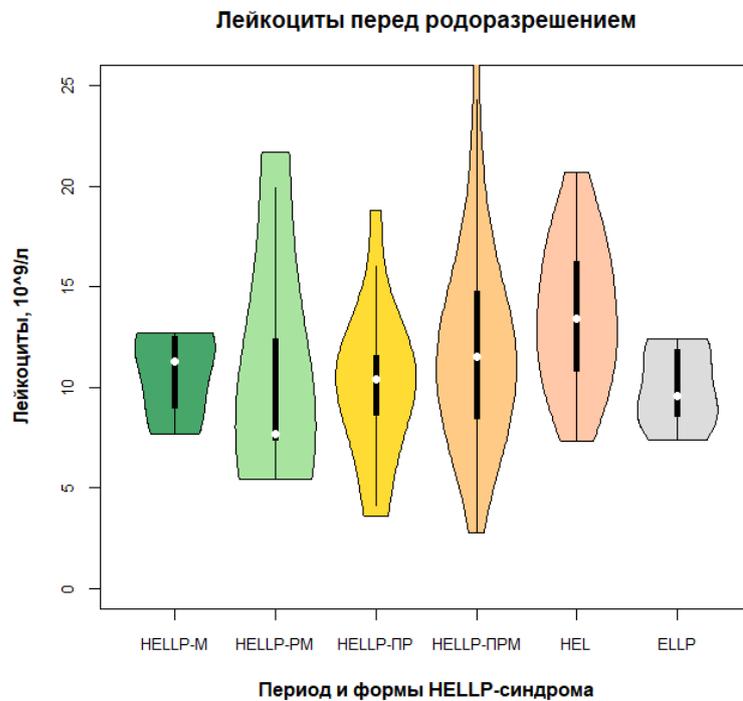


Рисунок 4.19 – Сравнение распределений уровня лейкоцитов перед родоразрешением между группами пациенток с различными формами и продолжительностью HELLP-синдрома

Полученные результаты наглядно отражали достаточно стабильный уровень лейкоцитов на протяжении указанного периода (при поступлении и перед родоразрешением), значения медиан были практически равны во всех группах, за исключением группы РМ, где состояние пациенток менялось именно в этот период – с отсутствия признаков HELLP-синдрома при поступлении на его манифестацию перед родами. Показатели медианы при этом заметно снижались, хотя интерквартильный интервал оставался практически неизменным. Это означает, что в пределах стабильного интервала у половины пациенток группы РМ уровень лейкоцитов в точке появления начальных признаков HELLP-синдрома снижался, предваряя, таким образом, его манифестацию.

Отсутствие значимых различий в отношении мочевины как между этапами наблюдения в группах, так и между группами, вероятно, обусловлено крайне малым объемом данных, а также существенным количеством пропусков данных по этому показателю в изучаемой выборке, обусловившим серьезные ограничения достоверности выводов (рисунки 4.20, 4.21).

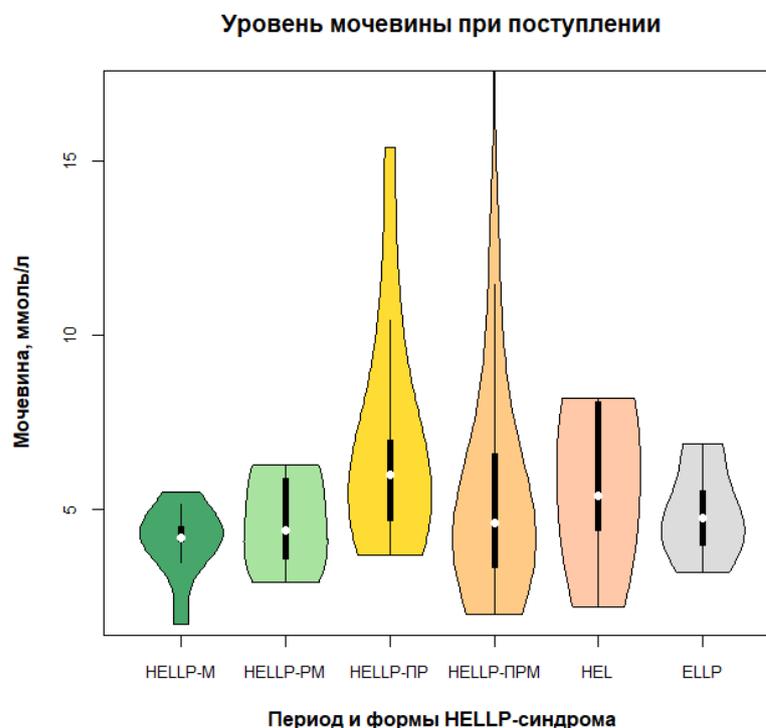


Рисунок 4.20 – Сравнение распределений уровня мочевины при поступлении между группами пациенток с различными формами и продолжительностью HELLP-синдрома

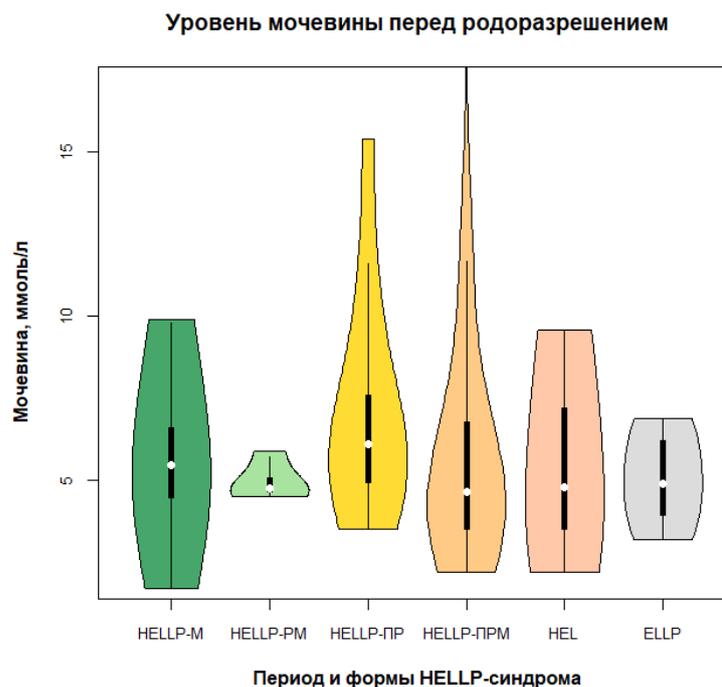


Рисунок 4.21 – Сравнение распределений уровня мочевины перед родоразрешением между группами пациенток с различными формами и продолжительностью HELLP-синдрома

Особенности распределений, полученных в данном исследовании, требуют проверки и изучения в последующих работах.

Те же самые ограничения исследования можно отметить и в отношении динамики показателей гаптоглобина, хотя различие частоты встречаемости его снижения при поступлении и перед родами между группами был статистически значимо (рисунок 4.22). В группах PM и PPM оценка p подходила очень близко к порогу значимости, а сами частоты были существенно различны между этапами. К полученным результатам, однако, нужно относиться с крайней осторожностью, вероятно, только как к тенденциям, поскольку доля введенных данных не составляла даже половины всей выборки. Именно поэтому все расчеты относительных частот проводились, исходя из реально введенного числа данных, а не всей выборки пациенток. Восполнение пропусков данных может значительно изменить распределение частот и позволит осуществить пока трудно рассчитываемый прогноз.

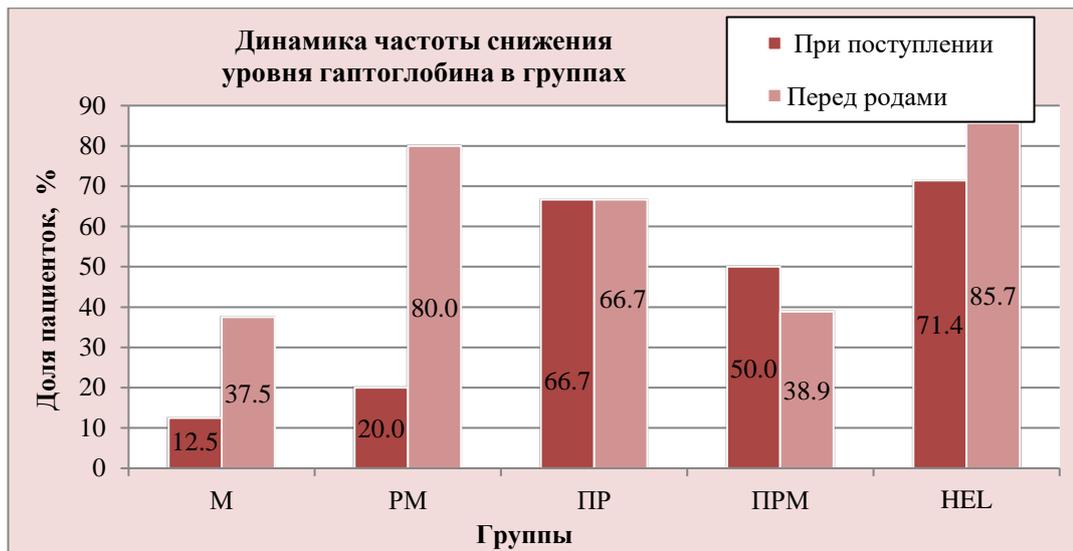


Рисунок 4.22 – Изменение частоты снижения уровня гаптоглобина от поступления до родоразрешения у пациенток с разными формами и продолжительностью HELLP-синдрома

Учитывая интерес к показателям ПУ, обусловленный результатами, полученными в данном исследовании в отношении взаимосвязи данного показателя с неблагоприятными исходами для матери и плода при наличии ПЭ, было проведено сравнение частоты встречаемости указанного симптома в изучаемых группах. Однако полученные результаты не позволили выявить какую-либо закономерность в отношении уровня ПУ и прогнозирования развития или тяжести течения HELLP-синдрома. Оказалось, что в зависимости от момента манифестации, продолжительности и формы HELLP-синдрома динамика показателей ПУ в течение временного интервала от поступления до родоразрешения у пациенток происходила совершенно различным образом, при этом все, что происходило вне предела изучаемого временного периода, данным исследованием не охвачено, поэтому экстраполяция на другие сроки наблюдения недопустима.

Наряду с ПУ, в общей выборке и в группах пациенток с различной формой и продолжительностью течения HELLP-синдрома были проанализированы частоты встречаемости типичных для данного состояния признаков, включая головную боль, рвоту, зрительные нарушения, боли в эпигастральной

области/правом верхнем квадранте живота, олигурию менее 500 мл/сут (рисунок 4.23).

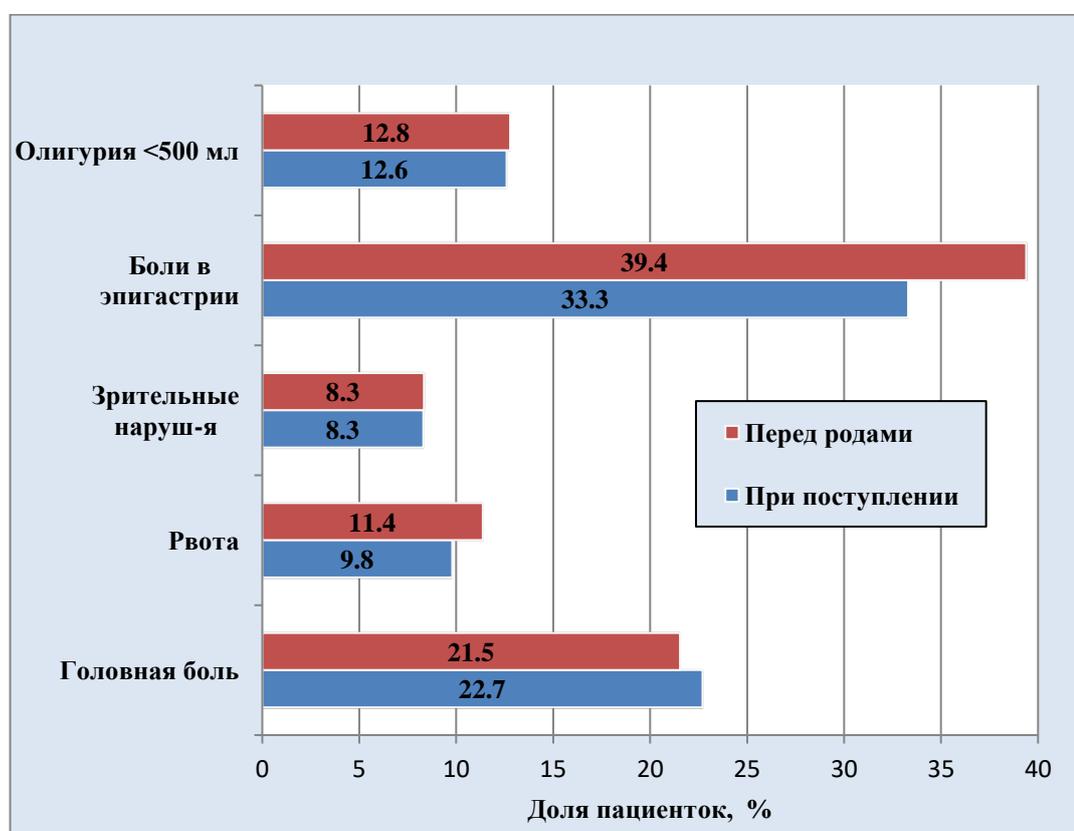


Рисунок 4.23 – Частота встречаемости симптомов HELLP-синдрома при поступлении и перед родоразрешением в общей выборке

Из анализа были исключены такие симптомы, как отек зрительного нерва и активность трансаминаз, так как в отношении отека введенных данных было крайне недостаточно, а подробный анализ динамики активности трансаминаз был изложен выше.

Общая картина частотного распределения остальных отмеченных симптомов свидетельствовала о том, что они в большей степени характерны для продолжительного течения полной формы HELLP-синдрома (преимущественно в группе ПРМ) и существенно реже встречались при коротком течении HELLP-синдрома, в случае HEL- и ELLP-синдромов. Также важно отметить, что боли в эпигастральной области встречались почти в 50% случаев при уже манифестировавшем HELLP-синдроме любой формы, но не были характерны в

группах, где развитие HELLP-синдрома еще не началось. Зрительные нарушения наблюдались исключительно при наличии полной формы HELLP-синдрома, но не были отмечены в группах с неполными формами HELLP-синдрома и в группах, где HELLP-синдром не был диагностирован при поступлении.

Кроме вышеперечисленных симптомов, в группах пациенток с различной формой и продолжительностью течения HELLP-синдрома был проведен сравнительный анализ частоты встречаемости тромбоцитопении.

На первом этапе анализа тромбоцитопения была рассмотрена в бинарном формате «есть/нет»: « $150 \times 10^9/\text{л}$ и менее» – тромбоцитопения есть или «более $150 \times 10^9/\text{л}$ » – тромбоцитопения нет. На втором этапе анализа было проведено изучение распределения степеней тяжести тромбоцитопении в группах при поступлении и перед родами.

Полученные результаты показали, что различие распределения частот встречаемости степеней тяжести тромбоцитопении между этапами в группах статистической значимости достигло, что, вероятно, связано с небольшими объемами выборки в каждой группе и требует дальнейшего исследования. А вот результаты исследования динамики тромбоцитопении в период от поступления к родоразрешению показали заслуживающими особого внимания. В отличие от разнонаправленной динамики уровня ПУ в группах, в отношении выраженности тромбоцитопении была выявлена возможность резкого ухудшения ее показателей с исходно полного отсутствия отклонений от границ референсных пределов до самой тяжелой их степени ($< 50 \times 10^9/\text{л}$). При этом степень тяжести тромбоцитопении почти у 90% пациенток за период от поступления до родов не менялась. Наиболее часто снижение уровня тромбоцитов отмечалось с уровня более $150 \times 10^9/\text{л}$ до $100-150 \times 10^9/\text{л}$, $50-100 \times 10^9/\text{л}$ и менее $50 \times 10^9/\text{л}$. Максимальное число таких изменений степени тяжести тромбоцитопении отмечено в группах М и РМ, где процесс развития HELLP-синдрома только начинался. В группах ПР, ПРМ, HEL и ELLP, где HELLP-синдром был диагностирован уже при поступлении, случаи таких изменений были единичны.

Полученные результаты позволили заключить, что уменьшение количества тромбоцитов ниже уровня референсных пределов может быть предвестником развития HELLP-синдрома, если он еще не диагностирован. При наличии уже манифестировавшего HELLP-синдрома усугубление степени тяжести тромбоцитопении наблюдалось редко, но в этом случае указывали на его более продолжительное течение.

Таким образом, на данном этапе были выявлены следующие варианты взаимосвязей:

- у большинства пациенток в изученной выборке встречалась полная форма HELLP-синдрома (76,3%). Парциальная форма «HEL» была отмечена в 4-5 раз реже, чем полная форма, а парциальная форма «ELLP» имела минимальную долю в структуре HELLP-синдрома. У 2,2% пациенток HEL-синдром, диагностированный при поступлении, в дальнейшем трансформировался в HELLP-синдром;

- длительность госпитализации была максимальной у пациенток с полной формой HELLP-синдрома, манифестировавшей перед родоразрешением и длящейся в течение послеродового периода;

- минимальная длительность срока гестации отмечена в группе с полной формой HELLP-синдрома, наблюдавшейся при поступлении и перед родами, а также во всех трех изучаемых временных точках;

- наиболее высокие значения активности ЛДГ (до 8000 МЕ/л и более) наблюдались при длительном течении HELLP-синдрома спустя существенный период времени от его начала. Минимальные значения активности ЛДГ отмечались при ELLP-синдроме;

- сочетание соматических заболеваний в анамнезе беременной может быть прогностическим маркером длительности течения HELLP-синдрома, но не является значимым фактором риска его манифестации у пациенток с тяжелой ПЭ;

- наличие эклампсии в 10,2 раза увеличивает продолжительность течения HELLP-синдрома по сравнению с продолжительностью заболевания у

пациенток с тяжелой ПЭ без эклампсии, но не является значимым фактором риска его манифестации у пациенток с тяжелой ПЭ;

– соотношение активности ферментов ЛДГ/АСТ у пациенток с тяжелой ПЭ может служить предиктором развития и продолжительности течения HELLP-синдрома;

– снижение уровня лейкоцитов у пациенток с тяжелой формой ПЭ можно рассматривать как тенденцию, свидетельствующую о вероятной манифестации HELLP-синдрома в ближайшее время;

– уменьшение количества тромбоцитов ниже уровня референсных пределов может быть предвестником развития HELLP-синдрома, если он еще не диагностирован, а при наличии уже развившейся клинической картины HELLP-синдрома дальнейшее ухудшение показателей тромбоцитопении свидетельствует о более продолжительном течении HELLP-синдрома.

Необходимо отметить, что ограничением нашего исследования было достаточно широкое варьирование объемов выборки полученных групп, инициировавшее трудности с достижением статистической значимости некоторых исследуемых различий, однако имеющиеся данные вполне удовлетворяют формату пилотного исследования, позволяя сформулировать гипотезы и определить направления дальнейшего изучения данной проблемы.

4.6. Прогностическая информативность моделей вероятности развития тяжелой преэклампсии и форм HELLP-синдрома

Проведение проверки полученной прогностической формулы на обучающей выборке показало, что только две пациентки из 56 (3,6%) были классифицированы неправильно (таблица 4.13): у них не удалось прогнозировать вероятность ПЭ, развившейся в дальнейшем, однако не было получено ни одного ложноположительного прогноза.

Интересно было сравнить полученные результаты и значение AUC при использовании трех факторов с результатами и оценкой AUC для одномерной прогностической модели с включением только показателей NT-pro-BNP.

Таблица 4.13 Результаты проверки прогностической формулы с использованием С4-компонента, прокальцитонина и NT-pro-BNP на обучающей выборке

Результаты на обучающей выборке		Реальность	
		<i>Наличие преэклампсии</i>	<i>Отсутствие преэклампсии</i>
<i>Прогноз</i>	<i>Наличие преэклампсии</i>	29	0
	<i>Отсутствие преэклампсии</i>	2	25

Показатель AUC в этой модели оказался лишь на полторы сотых меньше (0,9677), но в остальном – все оценки эффективности были вполне сопоставимы с моделью, учитывающей три переменных.

В результате проверки одномерной модели с использованием показателей NT-pro-BNP на обучающей выборке было выяснено, что риск развития ПЭ не был выявлен только у трех пациенток с ее дальнейшей манифестацией, при этом ложноположительные результаты отсутствовали (таблица 4.14).

Кроме этого, полученная одномерная модель с использованием показателей NT-pro-BNP позволяла определить критическое значение NT-pro-BNP, выше которого риск развития тяжелой ПЭ становится высоким, это значение оказалось равно 161 пг/мл.

Таблица 4.14 Результаты проверки прогностической формулы с использованием NT-pro-BNP на обучающей выборке

Результаты на обучающей выборке		Реальность	
		<i>Наличие преэклампсии</i>	<i>Отсутствие преэклампсии</i>
<i>Прогноз</i>	<i>Наличие преэклампсии</i>	28	0
	<i>Отсутствие преэклампсии</i>	3	25

Из сравнения этих результатов (таблицы 4.13 и 4.14) следует, что при дополнении модели с использованием значений NT-pro-BNP показателями С4-компонента системы комплемента и прокальцитонина происходит улучшение распознавания риска тяжелой ПЭ, однако ведущим в этом прогнозе является влияние уровня NT-pro-BNP.

Для прогнозирования вероятности развития формы HELLP-синдрома были разработаны и затем сравнивались две версии прогностической модели: без учета

данных в отношении активности ЛДГ и соотношения ЛДГ/АСТ и с учетом этих данных. Для сравнения были задействованы все параметрические и графические оценки прогностического качества моделей, включая чувствительность и специфичность модели, а также индекс AUC под каждым графиком ROC-кривой.

Сравнение всех параметров и оценок прогностической эффективности двух полученных моделей полной формы HELLP-синдрома против HEL- и ELLP-форм при поступлении однозначно указывало на предпочтение модели с учетом активности ЛДГ и соотношения ЛДГ/АСТ. Прогностическая эффективность, выраженная индексом AUC (0,79 против 0,87) подтверждала более полное и точное использование имеющихся исходных данных о пациентке второй моделью.

Обратили на себя внимание результаты, свидетельствующие о том, что наличие тромбоцитопении играло важнейшую роль в предикции формы HELLP-синдрома, так как данный симптом присутствовал в обеих моделях с высоким коэффициентом, имеющим статистическую значимость.

Сравнение и анализ параметров двух полученных моделей для прогноза полной формы HELLP-синдрома против HEL- и ELLP-формы перед родоразрешением показало, что более точное предсказание риска той или иной формы осуществляет модель без учета активности ЛДГ и значений соотношения ЛДГ/АСТ. Несмотря на то, что отмеченные данные не были учтены в модели в числовом формате, их присутствие в исходном множестве показателей позволило разработать модель с большей прогностической точностью, на что указывали более высокие значения всех оценочных параметров.

В обеих моделях для периода перед родоразрешением, так же как и для моделей при поступлении, при использовании степени выраженности тромбоцитопении коэффициент оказался статистически значим, свидетельствуя о важнейшей роли именно этого признака в прогнозировании различных форм HELLP-синдрома. Также обе модели включали данные о наличии головной боли перед родоразрешением, прогностическая информативность которой была статистически значима. В обеих моделях учитывалась информация о болях в

эпигастральной области, причем с одинаковым ОШ, равным 0,4, таким образом, данный симптом являлся маркером снижения ОШ полной HELLP-формы почти в два раза. Хотя при использовании отмеченного признака коэффициент статистической значимости не достиг, исключение данных о наличие/отсутствии боли в эпигастральной области существенно ухудшало прогностическую точность модели.

Тот факт, что отклик и подавляющее большинство независимых переменных, включенных в модели, являлись или бинарными, или категориальными, позволил разработать блок-схемы дифференциального прогноза формы HELLP-синдрома на основе полученных прогностических формул (рисунки 4.24-4.27). Это позволило не только наглядно представить алгоритм принятия решения о риске той или иной формы HELLP-синдрома у конкретной пациентки, но и сравнить различия сочетаний ведущих симптомов, ассоциированных с изучаемыми формами HELLP-синдрома при поступлении и перед родоразрешением.

При поступлении (без учета ЛДГ)

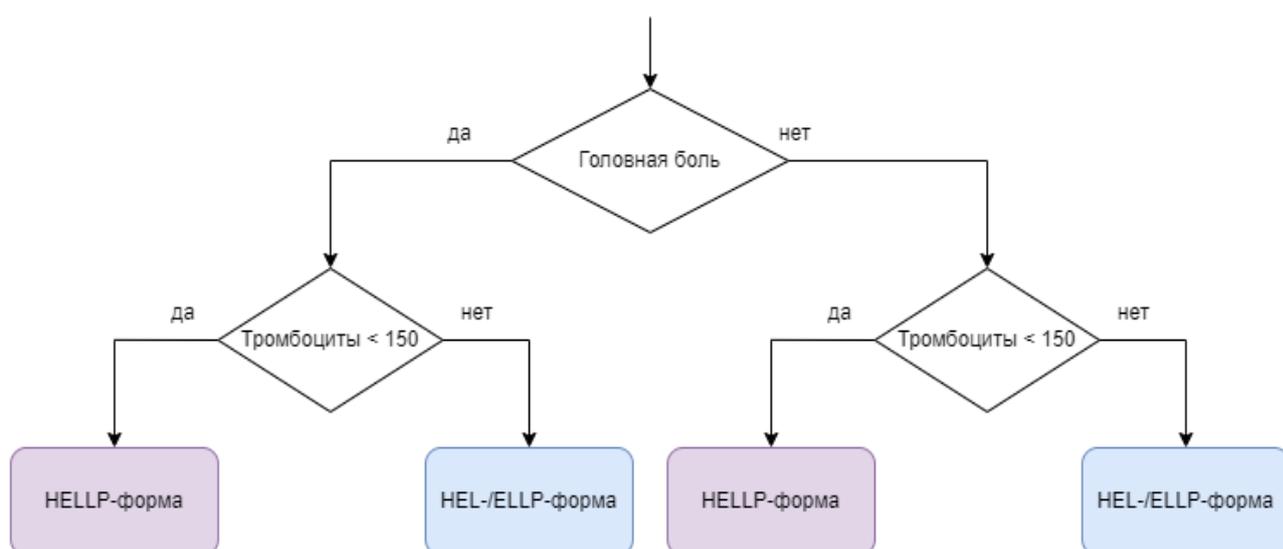


Рисунок 4.24 – Блок-схема прогнозирования формы HELLP-синдрома при поступлении без учета показателей активности лактатдегидрогеназы и соотношения ЛДГ/АСТ

При поступлении (с учетом ЛДГ и ЛДГ/АСТ)

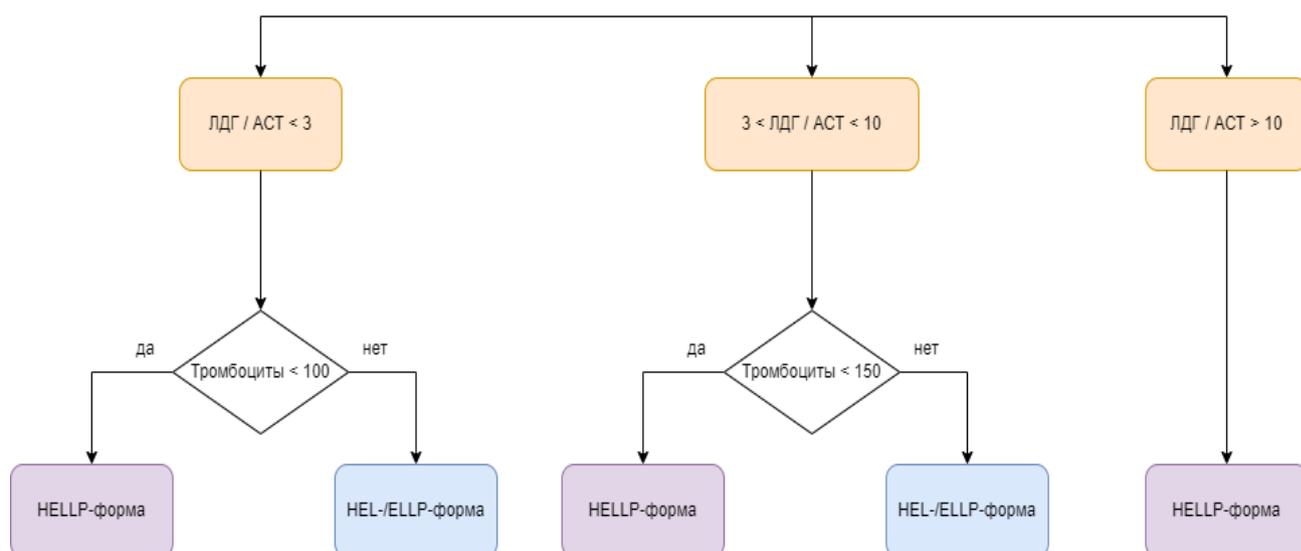


Рисунок 4.25 – Блок-схема прогнозирования формы HELLP-синдрома при поступлении с учетом показателей активности лактатдегидрогеназы и соотношения ЛДГ/АСТ

Кроме этого, блок-схемы дают ответ на вопрос, почему простая констатация наличия/отсутствия тромбоцитопении существенно ухудшает точность прогноза.

На схемах видно, что в некоторых случаях порог дифференциации по уровню тромбоцитов составляет $150 \times 10^9/\text{л}$, а в других – $100 \times 10^9/\text{л}$. На результаты расчета влияло наличие конкретных клинических симптомов у данной пациентки. В зависимости от них для прогноза формы HELLP-синдрома может оказаться важной или просто констатация наличия/отсутствия тромбоцитопении (независимо от степени) или только снижение уровня тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$.

Перед родами (без учета ЛДГ)

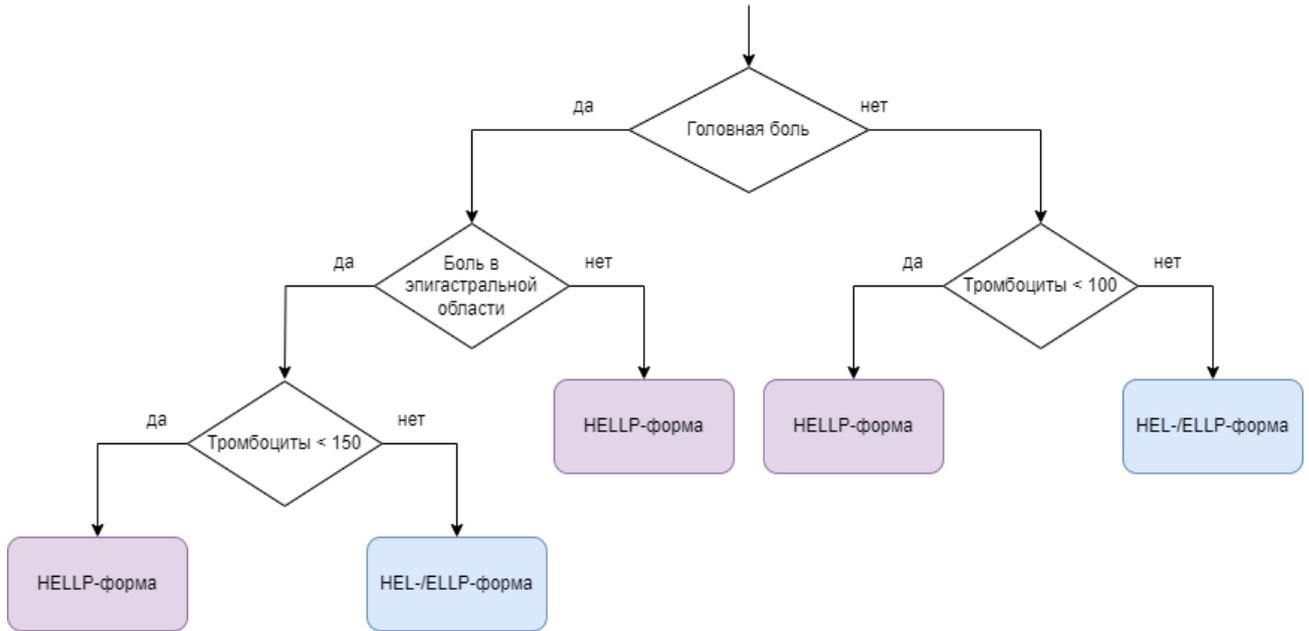


Рисунок 4.26 – Блок-схема прогнозирования формы HELLP-синдрома перед родоразрешением без учета показателей активности лактатдегидрогеназы и соотношения ЛДГ/АСТ

Перед родами (с учетом ЛДГ и ЛДГ/АСТ)

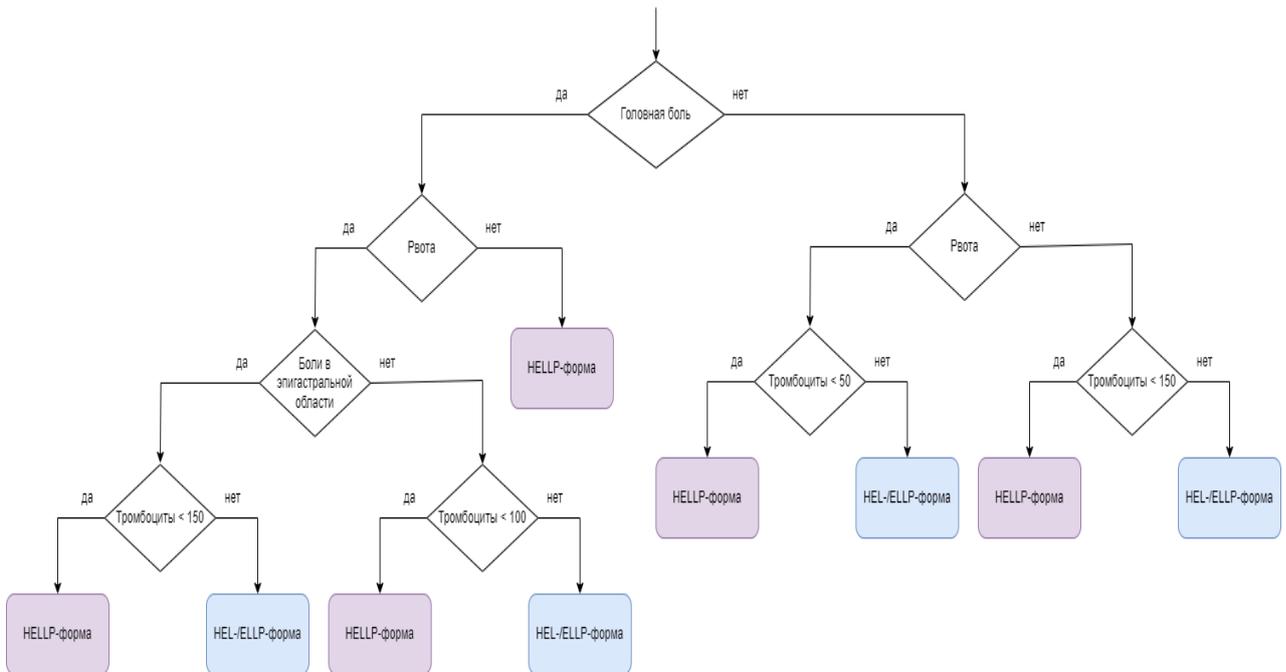


Рисунок 4.27 – Блок-схема прогнозирования формы HELLP-синдрома перед родоразрешением с учетом показателей активности лактатдегидрогеназы и соотношения ЛДГ/АСТ

4.7. Целесообразность применения терлипрессина для профилактики послеродового кровотечения у рожениц без гипертензивных нарушений во время беременности и пациенток с преэклампсией

На первом этапе данного исследования оценивали эффективность и безопасность применения терлипрессина для профилактики послеродового кровотечения у беременных без ГР.

Несмотря на то, что в группу исследования входили пациентки с более угрожающими в отношении риска массивных кровотечений факторами и с большей встречаемостью соматической патологии, использование терлипрессина у рожениц группы исследования привело к существенному уменьшению объема кровопотери и, хотя статистически незначимому, но заметному снижению частоты использования дополнительных методов хирургического гемостаза по сравнению с пациентками группы контроля, позволяя предположить, что превентивное местное введение препарата с вазопрессорным и утеротоническим действием нивелирует влияние даже факторов риска массивной кровопотери и проявляет выраженное кровесберегающее влияние.

В отношении гемодинамических сдвигов на фоне применения терлипрессина существовали определенные опасения, связанные с предположением о значительном повышении уровня АД при реализации вазопрессорного эффекта препарата. Именно это свойство объясняет использование терлипрессина, обладающего более длительным, чем вазопрессин, периодом полувыведения и временем действия, при резистентном к использованию норадреналина течении септического, а также геморрагического шока [43,245,320,321].

Для уменьшения выраженности системного гемодинамического влияния препарата было принято решение о местном применении, тем более, что более ранние работы уже показали, что при таком способе его введения маточный кровоток уменьшается без значимых гемодинамических сдвигов показателей [23].

Полученные результаты подтвердили наши предположения. На фоне применения терлипрессина по сравнению с роженицами контрольной группы

были выявлены незначительное снижение диастАД, а также повышение ЧСС и ШИ, не повлиявшие на течение заболевания и операции. Похожие данные получили и Ю.С. Александрович с соавт. [23], введившие терлипессин в толщу миометрия при операциях кесарева сечения и наблюдавшие при этом стабильные показатели АД и ЧСС.

Изучая влияние терлипессина на уровень гемоглобина и тромбоцитов, было выявлено, что, несмотря на более частую встречаемость факторов риска массивной кровопотери в группе исследования, более выраженное, статистически достоверное снижение уровня гемоглобина, свидетельствующее о преобладающем интраоперационном объеме кровопотери, отмечалось у пациенток контрольной группы. У этих же родильниц к концу первых суток после операции наблюдалось незначительное повышение уровня тромбоцитов, вероятно, объясняющегося компенсаторной активацией гемопоеза в ответ на острую кровопотерю. В целом, уровень тромбоцитов в группе исследования оставался стабильным на всех этапах измерения, также указывая на отсутствие значимой кровопотери.

Учитывая, что некоторые исследования описывают прокоагулянтные свойства вазопрессина, обусловленные увеличением агрегации тромбоцитов при активации V1a-рецепторов и высвобождением факторов свертывания крови при воздействии на экстраренальные V2-рецепторы, интересной была динамика показателей системы гемостаза [141]. Результаты, полученные в отношении такого фактора свертывания, как фибриноген, уровень которого, по мнению многих авторов, при патологической кровопотере снижается первым [246], оказались неожиданными – его значения в группе исследования были достоверно больше как на предоперационном, так и на послеоперационном этапе, оставаясь после операции более высокими, чем до нее. Полученные данные, вероятно, можно объяснить более массивной трансфузионной терапией коагулопатии в контрольной группе на фоне значительной кровопотери с применением криопреципитата и свежезамороженной плазмы.

Опираясь на результаты первого этапа исследования об отсутствии значимых гемодинамических сдвигов на фоне терлипессина у пациенток без ГР во время беременности, мы предположили, что местное применение селективного вазопрессора, изолировано действуя на сосуды микроциркуляции матки, не окажет чрезмерного гипертензивного влияния, опасного при развитии ПЭ.

Надо отметить, что как и на первом этапе, пациентки группы исследования оказались более уязвимы в отношении риска кровопотери по сравнению с женщинами группы контроля, поскольку наряду с большей встречаемостью аномалий прикрепления плаценты, в группу исследования в 100% случаев были включены беременные с ГР. Кроме того, увеличение риска оперативного родоразрешения у пациенток с ПЭ из группы исследования вызывало большие опасения в отношении развития такого жизнеугрожающего осложнения, как атоническое послеродовое кровотечение [238,294]. Также дополнительный риск кровопотери у пациенток с ПЭ был связан с использованием магния сульфата, что могло обусловить большую потребность в интраоперационной дозе окситоцина для достижения удовлетворительного сокращения матки после родов по сравнению с нормотензивными роженицами без применения магнезии. Однако полученные результаты показали, что, статистически значимой разницы в объеме кровопотери между группами исследования определено не было, а более частое выполнение гистерэктомии наблюдалось в группе контроля.

Изучая гемодинамические изменения, клинически значимых колебаний показателей АД в обеих группах исследования мы не выявили. Повышения уровня АД не наблюдалось ни в одной из групп, а незначительное снижение уровня среднего АД через сутки после операции и диастАД в ранний послеоперационный период было более выраженным в группе контроля. Различия показателей ЧСС и ШИ между группами были статистически незначимы.

Отсутствие изменений гемодинамики в обеих группах, в том числе и у пациенток с ПЭ, вероятно, можно объяснить селективностью влияния терлипессина на микроциркуляторное русло миометрия, что при местном введении позволяет избежать системного вазопрессорного эффекта и связанных с

этим гипертензивных осложнений. Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствовали о безопасности местного применения терлипрессина у пациенток с гестационными ГР во время операции кесарева сечения.

4.8. Прогнозирование развития тяжелой преэклампсии и ее осложнений у пациенток с преждевременной отслойкой плаценты

Наличие более высоких значений ИМТ и менее продолжительных сроков гестации в группе больных с ПЭ по сравнению с беременными без ГР, а также превалирование в группе пациенток с ПЭ сопутствующих заболеваний позволили выявить несколько вариантов взаимосвязей между отмеченными особенностями отмеченных характеристик и развитием ПЭ, которые, вероятно, могут быть использованы для прогнозирования развития ПЭ:

- у пациенток с ИМТ 25 кг/м^2 и более шансы развития ПЭ были выше в 2,03 раза, чем у пациенток с ИМТ менее 25 кг/м^2 ;
- при сроке гестации менее 37 недель риск развития ПЭ у пациенток с ПОП оказался на 65% больше, чем при сроке 37 и более недель;
- наличие сопутствующей соматической патологии, такой как ХАГ, ХБП, анемия и СД1/СД2, ассоциировано с более высоким риском развития ПЭ у исследуемых пациенток с ПОП;
- риск развития ПЭ у пациенток с ПОП ассоциирован с наличием ПЭ в анамнезе и паритета родов менее двух.

Для удобства описания выявленных неблагоприятных исходов для матери, осложнявших течение беременности при развитии ПЭ на фоне ПОП, было введено понятие «тяжелая материнская заболеваемость», включающее острую сердечно-сосудистую, дыхательную, почечную, печеночную и церебральную недостаточность. Частота встречаемости тяжелой материнской заболеваемости у пациенток с ПОП и ПЭ оказалась в 2 раза выше, чем у женщин с ПОП, но без ПЭ. Совместное влияние ПЭ и ПОП на материнские исходы по сравнению с нормотензивными женщинами проявилось в значительном повышении риска

развития тяжелой заболеваемости, гистерэктомии, коагулопатий, нарушений функции печени, почек и центральной нервной системы.

Отсутствие статистически значимой разницы в объеме кровопотери между группами пациенток изучаемой выборки позволило предположить, что неблагоприятные исходы для матери, наблюдаемые в данном исследовании, вероятно, обусловлены не массивной кровопотерей, а полиорганной дисфункцией вследствие взаимоотношающегося сочетания ПЭ и ПОП.

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить совместное влияние ПЭ и ПОП на возникновение осложнений тяжелой ПЭ и развитие неблагоприятных исходов беременности и родов для матери.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современный взгляд на проблему прогнозирования жизнеугрожающих осложнений тяжелой ПЭ однозначно отвергает поиск единого и универсального предиктора, что обращает внимание на необходимость исследования отдельных звеньев многофакторного патогенеза ПЭ, участники которых могут обладать свойствами чувствительных и специфических биомаркеров ПЭ и быть объединены в высокоточную многокомпонентную прогностическую модель.

Целью нашего исследования являлось повышение безопасности родоразрешения беременных с тяжелой ПЭ и HELLP-синдромом путем прогнозирования их жизнеугрожающих осложнений.

Основу работы составили результаты 7 клинических исследований:

- клинические исследования 1-4 – для изучения прогностического потенциала выбранных биохимических маркеров и предикторов ПЭ и ее осложнений;
- клиническое исследование 5 – для определения возможностей прогнозирования продолжительности течения HELLP-синдрома;
- клиническое исследование 6 – для оценки эффективности и безопасности применения терлипрессина для профилактики послеродового кровотечения у пациенток с ГР;
- клиническое исследование 7 – для оценки вероятных исходов беременности у пациенток с тяжелой ПЭ, на фоне которой происходит ПОП.

В качестве одного из кандидатов на роль предиктора осложнений ПЭ был выбран уровень ПУ. Данный выбор был обусловлен отсутствием у исследователей единого мнения о целесообразности определения ПУ для стратификации риска ПЭ и ее осложнений, что до сих пор не позволяло вынести убедительное окончательное суждение по этому вопросу [78,114,176].

Полученные данные позволили выявить взаимосвязь между уровнем ПУ и исходами беременности/родов на фоне ПЭ. Так, при поступлении в стационар у пациенток с выраженной ПУ, по сравнению с группой умеренной ПУ риск

манифестации такого жизнеугрожающего осложнения ПЭ, как HELLP-синдром, повышался в 9,44 раза, генерализованных отеков – в 8,52 раза, головной боли – в 4,75 раза, увеличения активности АСТ – в 3,22 раза, активности АЛТ – в 3,36 раза.

Перед родоразрешением, несмотря на проводимую в стационаре интенсивную терапию ПЭ, в группе пациенток с выраженной ПУ риск развития HELLP-синдрома оставался, как и на предыдущем этапе, очень высоким (увеличение в 9,38 раз), а вероятность повышения активности обеих аминотрансфераз, продолжала расти, увеличиваясь в 4,13 и 6,05 раза.

У новорожденных, родившихся от матерей с ПЭ и выраженной ПУ, риск развития дыхательных расстройств перед родоразрешением оказался в 2,42 раз выше по сравнению с детьми, родившимся от матерей с ПЭ и умеренной ПУ, продолжая расти к этапу перед родами.

Таким образом, полученные результаты свидетельствовали о том, что при наличии ПЭ абсолютная количественная оценка ПУ как при поступлении, так и перед родоразрешением является эффективным методом прогнозирования неблагоприятных исходов для матери и новорожденного.

Следующим претендентом на роль предиктора ПЭ, чьи прогностические возможности изучали в данной работе, являлся естественный ингибитор свертывания крови АТ-III.

При сравнении средних значений АТ-III в исследуемых группах было выявлено значительное снижение его показателей у пациенток с тяжелой ПЭ по сравнению со здоровыми беременными ($73,23 \pm 10,44$ против $118,94 \pm 5,53$; $p < 0,0001$). Наиболее существенное уменьшение значений АТ-III было отмечено у пациенток с ПЭ при наличии ожирения ($61,4 \pm 5,95$ против $79,89 \pm 5,08$). Проведение корреляционного анализа позволило определить группу беременных с тяжелой ПЭ и минимальным уровнем АТ-III в зависимости от национальной принадлежности, возраста и наличия/отсутствия ожирения: среди крымских татарок ими являлись беременные с ожирением, независимо от возраста, а среди славянок – беременные, у которых повышенные значения ИМТ сочетались с более старшим возрастом.

Полученные данные позволили сделать заключение о возможности использования АТ-III в качестве маркера развития тяжелой ПЭ.

Еще одним показателем, который изучали для решения поставленных задач исследования, являлась мочева кислота. Как и в отношении определения уровня ПУ у пациенток с ПЭ, о целесообразности оценки значений мочева кислоты, единого мнения в настоящее время нет [309,317]. Более того, даже пороговое значение показателей мочева кислоты, превышение которого свидетельствует о вероятном риске развития ПЭ, до сих пор остается предметом дискуссии, варьируя в достаточно значительном интервале от 309 мкмоль/л [347] до 600 мкмоль/л [219].

Полученные нами результаты показали, что у пациенток с тяжелой ПЭ уровень мочева кислоты составил $423,6 \pm 83,3$ мкмоль/л, а у здоровых беременных – $399,9 \pm 69,1$ мкмоль/л, дополняя данные современных исследований о «cut off» – предельном значении изучаемого показателя при манифестации тяжелой ПЭ. Уровень мочева кислоты у пациенток с тяжелой ПЭ по сравнению со здоровыми беременными был существенно, на 44,6% выше ($423,6 \pm 83,3$ против $399,9 \pm 69,1$; $p = 0,0002$). Кроме этого, у пациенток, включенных в группу исследования, была отмечена взаимосвязь гиперурикемии с такими осложнениями беременности и родов, как уменьшение срока гестации по сравнению со здоровыми беременными ($33,1 \pm 4,2$ против $35,8 \pm 1,9$, $p = 0,005$) и выявленная в 40% случаев наблюдения малая масса тела при рождении у новорожденных пациенток группы исследования. Также была выявлена взаимосвязь между повышением уровня мочева кислоты у пациенток группы исследования после родоразрешения и увеличением показателей креатинина более 90 ммоль/л в этот же период ($505,1 \pm 97,8$ против $410 \pm 73,3$; $p = 0,001$), свидетельствующая о вероятном развитии такого осложнения тяжелой ПЭ, как почечная дисфункция.

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что повышение уровня мочева кислоты не только является предиктором развития тяжелой ПЭ, но, будучи диагностированным после родов, может рассматриваться

в качестве прогностического фактора ее осложнений, что определяет необходимость мониторинга показателей мочевой кислоты у пациенток с ГР.

Следующая группа веществ, чьи прогностические возможности в отношении ПЭ были изучены, включала С3-, С4-компоненты системы комплемента, прокальцитонин и NT-proBNP. Необходимо отметить, что в отношении уровня С3- и С4-компонентов системы комплемента у здоровых беременных единого мнения у исследователей нет [231,352]. Результаты нашей работы показали, что значения как С3-, так и С4-компонента в третьем семестре нормально протекающей беременности не выходили за пределы референсных значений для небеременных женщин, дополняя данные о динамике отмеченных компонентов системы комплемента у здоровых беременных и способствуя формированию аргументированного мнения по этому вопросу.

При развитии тяжелой ПЭ, вопреки ожиданиям, увеличения уровня С3-компонента по сравнению со здоровыми беременными выявлено не было. Вероятно, отмеченная динамика является следствием значительного потребления данного фактора при чрезмерной активации системы комплемента – одного из ключевых звеньев тромботической микроангиопатии, вариантом течения которой является тяжелая ПЭ.

Совсем иной характер изменений был отмечен в отношении С4-компонента системы комплемента. У пациенток с тяжелой ПЭ его значения были в 1,47 раза ниже, чем у здоровых беременных ($p < 0,00006$). Столь значительное снижение уровня С4-компонента, возможно, связано с более выраженным, по сравнению с С3-компонентом, его потреблением при активации системы комплемента.

В отношении показателей прокальцитонина, который в данном исследовании, наряду с другими показателями, рассматривался в качестве потенциального маркера ПЭ, также надо отметить, что его значения при нормально протекающей беременности, приведенные в немногих опубликованных по этой теме работах, точно не определены и в исследованиях разных авторов диапазон значений отличается в несколько раз [38,134,237]. В нашем исследовании было определено, что у здоровых беременных уровень

прокальцитонина в конце третьего триместра составил 0,07 нг/мл. Полученные данные дополняют современные представления о показателях прокальцитонина во время физиологически протекающей беременности.

При развитии тяжелой ПЭ у пациенток группы исследования наблюдалось значительное, в 3,57 раза, повышение значений прокальцитонина по сравнению со здоровыми беременными ($0,25 \pm 0,23$ против $0,07 \pm 0,04$; $p < 0,0003$). Полученный результат, вероятно, отражает степень выраженности асептического воспаления, характерного для ГР, и, возможно, ассоциирован с почечной и/или полиорганной дисфункцией неинфекционного генеза, что особенно важно учитывать при развитии системной эндотелиопатии на фоне ПЭ для прогнозирования ее осложнений.

Исследование показателей NT-proBNP у пациенток с тяжелой формой ПЭ выявило их значительное, в 8,5 раз, повышение по сравнению со здоровыми беременными ($p < 0,00005$). Учитывая высокую чувствительность и специфичность NT-proBNP в отношении диагностики сердечной недостаточности [113,232], можно предположить, что столь существенное увеличение уровня NT-proBNP, отмеченное у беременных группы исследования, является опасным предвестником, прогнозирующим развитие систолической и/или диастолической дисфункции левого желудочка и отека легких, осложняющих течение тяжелой ПЭ.

Таким образом, обобщая результаты, полученные в данной части исследования, можно сделать вывод, что использование показателей С3-компонента системы комплемента для прогнозирования ПЭ является нецелесообразным, а отклонение от референсных пределов значений показателей С4-компонента системы комплемента, прокальцитонина и NT-proBNP сыворотки крови у беременных женщин с ГР может быть рекомендовано в качестве маркеров тяжелой ПЭ.

Для решения следующей поставленной задачи исследования изучали влияние анамнестических факторов и критериальных признаков HELLP-синдрома на продолжительность его течения. Было проведено ретроспективное продольное

аналитическое клиническое исследование женщин с HELLP-синдромом без группы контроля с групповым анализом под названием «HELLP-RU». В исследовании приняли участие 16 медицинских центров Российской Федерации.

Для регистрации изучаемых данных были выбраны три контрольные точки: при поступлении, до родоразрешения и после операции/родоразрешения. В исследование были включены пациентки как с полной формой HELLP-синдрома, так и с парциальными – ELLP- и HEL-синдромом.

Полученные данные продемонстрировали, что у большинства пациенток в изученной выборке встречалась полная форма HELLP-синдрома (76,3%). Парциальная HEL-форма была отмечена в 4-5 раз реже, чем полная форма, а парциальная ELLP-форма имела минимальную долю в структуре HELLP-синдрома. К отличительной особенности развития парциальных форм HEL- и ELLP-синдрома, выявленной на данной выборке, относилась возможность купировать течение обеих данных форм к периоду после родоразрешения практически у всех пациенток. В очень редких случаях (около 1-2%, по данным выборки) ELLP-синдром продолжал свое течение в послеродовом периоде, а HEL-синдром после родов трансформировался в полную HELLP-форму.

Для изучения влияния анамнестических факторов HELLP-синдрома на продолжительность его течения, была исследована теснота связи между отмеченными признаками. Рассчитанное значение ОШ свидетельствовало о том, что одновременное сочетание нескольких соматических заболеваний увеличивает риск длительного течения полной формы HELLP-синдрома почти в 6 раз по сравнению с наличием только одного заболевания (ОШ 5,71[0,61;53,23]). В той же группе, для которой был характерен наиболее отягощенный соматический анамнез, а также максимальная продолжительность течения полной формы HELLP-синдрома, выявлена тенденция к наименьшему сроку гестации и самые высокие значения длительности госпитализации, что свидетельствовало о наиболее тяжелом течении указанной формы HELLP-синдрома

Кроме этого, исследование особенностей клинических проявлений HELLP-синдрома позволило выявить взаимосвязь между формой и длительностью

течения HELLP-синдрома с развитием эклампсии. Учитывая, что HELLP-синдром в настоящее время рассматривается в качестве жизнеугрожающего осложнения ПЭ, а эклампсия относится к непосредственным причинам высоких показателей материнской летальности [96], выявленная закономерность представляется особенно важной.

Было определено, что полная и длительная форма HELLP-синдрома примерно в 20% случаев сопровождалась эклампсией также длительного течения (в терминах: «при поступлении», «перед родоразрешением», «после родоразрешения»). При этом HELLP-синдром манифестировал практически одновременно с установлением диагноза эклампсии и продолжался такой же период времени или чуть дольше. Не было отмечено ни одного случая в выборке, при котором эклампсия была бы диагностирована на шаг раньше (в указанных выше временных терминах), чем HELLP-синдром и наоборот – HELLP-синдром ни в одном случае также не предшествовал эклампсии. Наличие эклампсии увеличивало шансы длительного течения HELLP-синдрома более, чем в 10 раз ([95%ДИ:1,3; 79,8], $p = 0,027$), являясь фактором риска длительного течения полной формы HELLP-синдрома, при этом отсутствие эклампсии выступало прогностическим фактором более короткой продолжительности HELLP-синдрома.

Полученные данные дают возможность предположить, что наличие соматических заболеваний в анамнезе, особенно сочетание нескольких патологий, как и развитие эклампсии при текущей беременности, является прогностическим фактором более длительного и, вероятно, более тяжелого течения полной формы HELLP-синдрома, а не фактором риска развития (манифестации) HELLP-синдрома. Это заключение подтверждается данными о том, что у бóльшей части пациенток выборки не было отмечено ни соматических заболеваний в анамнезе, ни эклампсии во время текущей беременности, однако HELLP-синдром у них все же развился, хотя длительность его, а значит, вероятно, и тяжесть, была меньше, чем у оставшейся части женщин с наличием эклампсии и сопутствующих соматических заболеваний. Полученные данные указывают, что факторы риска

вероятности развития (манифестации) HELLP-синдрома надо искать среди других причин.

Для изучения взаимосвязи критериальных клинико-лабораторных признаков HELLP-синдрома и продолжительности его течения была проанализирована динамика как изолированно определяемой активности ЛДГ, АЛТ и АСТ, так и интегрального показателя – соотношения ЛДГ/АСТ. Полученные данные свидетельствовали о том, что наиболее высокие значения показателей ЛДГ (до 8000 МЕ/ли более) наблюдались при длительном течении HELLP-синдрома спустя существенный период времени от его начала. Минимальная активность ЛДГ отмечалась при ELLP-синдроме. Динамика активности АЛТ и АСТ была схожей, их показатели в подгруппах с наиболее длительным течением HELLP-синдрома на протяжении периода от поступления до родоразрешения имели очень высокий уровень.

Результаты, полученные в отношении изолированно определяемой активности ЛДГ, АЛТ и АСТ во многом определили динамику интегрального соотношения ЛДГ/АСТ. При анализе показателей медианы изучаемого соотношения обратила на себя внимание следующая закономерность: в группе, где полная форма HELLP-синдрома развилась только в самый поздний период наблюдения (после родоразрешения) медиана соотношения ЛДГ/АСТ в более ранние периоды (при поступлении и перед родами, когда признаков данного осложнения ПЭ еще не наблюдалось) имела достаточно высокие значения и составляла в среднем 20,0 и 15,2 соответственно.

В группе, где HELLP-синдром при поступлении не наблюдался, а его манифестация произошла только перед родами, средние значения медианы соотношения ЛДГ/АСТ к этой временной точке резко снизились с 15,5 до 2,3 и у половины пациенток данной группы перед родами не превышали 2,3. В этой же группе перед родоразрешением произошло значительное, статистически значимое, снижение средних показателей изучаемого соотношения – с $20,8 \pm 13,0$ до $4,4 \pm 4,0$ ($p = 0,0043$).

Минимальные и стабильно низкие медианы соотношения ЛДГ/АСТ наблюдались у пациенток с HELLP-синдромом наибольшей продолжительности (при поступлении, до и после родов) и у пациенток с HEL-синдромом, продолжительность которого была столь же длительной, хотя статистическая значимость в отношении различий в указанных группах не была достигнута и данный результат можно рассматривать только в качестве тенденции.

Отмеченные данные позволяют сделать предположение, что соотношение ЛДГ/АСТ может служить предиктором приближающегося развития, тяжести и продолжительности течения HELLP-синдрома. Так, если у пациентки соотношение ЛДГ/АСТ составляет менее 5, то можно ожидать более продолжительного течения HELLP-синдрома. Если пациентка имеет показатели соотношения ЛДГ/АСТ более 10, то при наличии HELLP-синдрома, высока вероятность его более краткосрочного течения. Если у пациентки HELLP-синдром еще не диагностирован, а соотношение ЛДГ/АСТ снижается, можно предположить серьезный риск развития HELLP-синдрома в ближайшем будущем.

Полученные результаты позволили разработать прогностическую модель вероятности развития тяжелой ПЭ, включающую в себя показатели С4-компонента системы комплемента, прокальцитонина и NT-proBNP сыворотки крови, а также прогностические модели вероятности развития полной формы HELLP-синдрома против HEL- и ELLP-формы при поступлении и перед родоразрешением, учитывающие активность ЛДГ, значения соотношения ЛДГ/АСТ, наличие тромбоцитопении, головной боли и болей в эпигастральной области.

Следующим этапом исследования было изучение новых возможностей профилактики массивной кровопотери, осложняющей течение ПЭ. Для сравнительной оценки эффективности терлипрессина с целью профилактики массивной послеродовой кровопотери у беременных без ГР и на фоне ПЭ было проведено многоцентровое всенаправленное когортное исследование «Terli-Bleed». В исследовании приняло участие 5 медицинских центров Российской

Федерации. Использование терлипрессина не противоречило его инструкции по медицинскому применению.

На первом этапе данного исследования оценивали эффективность и безопасность применения терлипрессина для профилактики послеродового кровотечения у беременных без ГР. В группе с применением терлипрессина оказались пациентки более угрожающими в отношении риска развития массивных кровотечений факторами. Несмотря на это, использование терлипрессина в группе исследования привело к уменьшению объема кровопотери и частоты использования дополнительных методов хирургического гемостаза, позволяя предположить, что превентивное местное введение препарата с вазопрессорным и утеротоническим действием нивелирует влияние даже факторов риска массивной кровопотери, проявляя выраженное кровесберегающее влияние.

Наряду с исследованием эффективности мы изучали безопасность использования терлипрессина в отношении гемодинамических сдвигов на фоне его применения. Полученные результаты показали, что у рожениц группы исследования были выявлены незначительные колебания показателей АД и ЧСС, снижение, не повлиявшие на течение заболевания и операции. Значимого влияния изучаемого препарата на показатели гемоглобина, тромбоцитов и фибриногена выявлено не было.

Таким образом, полученные данные свидетельствовали об эффективности и безопасности местного применения терлипрессина в толщу миометрия для профилактики послеродового кровотечения при операции кесарева сечения у рожениц без ГР.

Во второй части данного исследования мы оценивали эффективность и безопасность профилактики послеродового кровотечения у пациенток с ПЭ.

В исследовании приняли участие два медицинских центра Российской Федерации.

В группе исследования оказались пациентки с более угрожающими в отношении риска развития массивных кровотечений, поскольку у них, кроме

большой частоты встречаемости соматической и акушерской патологии, были диагностированы ГР, являющиеся дополнительным фактором риска массивной кровопотери [71,294].

Статистически значимой разницы в объеме кровопотери между группами выявлено не было. Результаты сравнительной оценки частоты выполнения различных вспомогательных методов, направленных на остановку начавшегося послеродового кровотечения, показали, что выполнение дистального гемостаза как этапа кровосберегающей технологии чаще применяли в группе исследования, а в группе контроля – не выполняли. Однако гистерэктомию, как самый травмирующий этап хирургического гемостаза, чаще использовали у пациенток группы контроля.

Применение терлипессина, обладающего мощными вазопрессорными свойствами у пациенток с ГР вызывало опасения в отношении усугубления АГ. Однако результаты исследования повышения показателей АД, а также значимых изменений ЧСС и ШИ в группе родильниц с ГР не выявили, что, вероятно, можно объяснить селективностью влияния терлипессина на микроциркуляторное русло миометрия, позволяющим при местном введении избежать системного вазопрессорного эффекта и связанных с этим гипертензивных осложнений. Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствовали о безопасности местного применения терлипессина у пациенток с ГР во время операции кесарева сечения.

Еще один этап нашего исследования был посвящен изучению влияния ПЭ на развитие и исходы ПОП. Для этого было проведено многоцентровое когортное обсервационное ретроспективное исследование влияния ПЭ на вероятные различия исходов беременности и родов для матери и новорожденного у пациенток с ПОП. Сбор данных для исследования проводили в перинатальных центрах и родильных домах 16 городов Российской Федерации.

Полученные данные позволили выявить несколько вариантов взаимосвязей между отмеченными особенностями общих характеристик беременных исследуемых групп и развитием ПЭ у исследуемых пациенток с ПОП. Так,

изучение связи ИМТ с риском развития ПЭ показало, что для пациенток с ИМТ 25 кг/м² и более шансы развития ПЭ оказались в 2,03 раза больше, чем у пациенток с ИМТ менее 25 кг/м². Кроме этого, анализ распределения срока гестации продемонстрировал, что при сроке менее 37 недель риск развития ПЭ у пациенток с ПОП был на 65% больше, чем при сроке 37 и более недель. Была выявлена статистически значимая взаимосвязь между наличием сопутствующей соматической патологии (ХАГ, ХБП, анемия, СД1/СД2) и развитием ПЭ у исследуемых пациенток с ПОП. Также была определена статистически значимая взаимосвязь наличия ПЭ в анамнезе и паритета родов менее двух с риском развития ПЭ у пациенток с ПОП. Выявленные взаимосвязи могут быть использованы для прогнозирования вероятности развития ПЭ и ее осложнений у пациенток с ПОП.

Для удобства описания неблагоприятных исходов для матери, осложнявших течение беременности при развитии ПЭ на фоне ПОП, было введено понятие «тяжелая материнская заболеваемость», включающее острую сердечно-сосудистую, дыхательную, почечную, печеночную и церебральную недостаточность. Частота встречаемости тяжелой материнской заболеваемости у пациенток с ПОП на фоне ПЭ была в два раза выше, чем у женщин с ПОП, но без ПЭ. Совместное влияние ПЭ и ПОП на материнские исходы по сравнению с нормотензивными женщинами проявилось в значительном повышении риска развития тяжелой заболеваемости, гистерэктомии, коагулопатий, нарушений функции печени, почек и центральной нервной системы.

Анализ объема кровопотери у пациенток изучаемой выборки показал, что статистически значимой разницы между группами пациенток с ПОП, развивающейся на фоне ПЭ и без таковой выявлено не было. Полученные результаты позволили предположить, что неблагоприятные исходы для матери, наблюдаемые в данном исследовании, вероятно, обусловлены не массивной кровопотерей, а полиорганной дисфункцией вследствие взаимоотношения сочетания ПЭ и ПОП.

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить особенности совместного влияния ПЭ и ПОП на возникновение осложнений тяжелой ПЭ и вероятное развитие неблагоприятных исходов беременности/родов для матери.

Обобщая данные, приведенные в этом разделе, необходимо отметить, что полученные результаты значительно расширяют представления о возможностях прогнозирования жизнеугрожающих осложнений ПЭ, обосновывая целесообразность использования с этой целью таких предикторов и маркеров ПЭ и ее осложнений, как количественная оценка ПУ, показатели АТ-III, мочевой кислоты, С-4 компонента системы комплемента, прокальцитонина и NT-proBNP. Выявленная в процессе работы взаимосвязь между анамнестическими и клинико-критериальными признаками HELLP-синдрома и продолжительностью его течения может быть использована для ранней диагностики и своевременной терапии этого жизнеугрожающего осложнения ПЭ, а обоснование эффективности и безопасности местного введения селективного вазопрессора терлипрессина у пациенток с ПЭ открывает новые возможности профилактики послеродового кровотечения не только при развитии ПОП, развитие которой на фоне ПЭ значительно ухудшает исходы для матери, как было показано в данном исследовании, но и при наличии других факторов риска массивной акушерской кровопотери.

Таким образом, проведение всех этапов исследования позволило определить новые направления повышения безопасности родоразрешения беременных с тяжелой ПЭ и HELLP-синдромом путем прогнозирования их жизнеугрожающих осложнений.

ВЫВОДЫ

1. У пациенток с тяжелой формой преэклампсии выявлено существенное снижение показателя антитромбина III сыворотки крови на 45,7% по сравнению со здоровыми беременными ($p < 0,0001$).

2. Выраженность протеинурии у пациенток с преэклампсией, определяемая перед родоразрешением, является независимым фактором риска развития HELLP-синдрома (95%ДИ [1,33;2,05]) и таких критериальных признаков угрожающей эклампсии и полиорганной недостаточности, как головная боль, полисерозит и увеличение активности печеночных ферментов, которые повышаются в 9,44 (95%ДИ [1,27;17,7]), 8,52 (95%ДИ [1,11;65,48]), 3,22 (95%ДИ [1,04;9,92]), и 3,36 (95%ДИ [0,98;11,5]) соответственно по сравнению с беременными с умеренной протеинурией.

3. У новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией и выраженной протеинурией, риск развития дыхательных расстройств в 2,6 раз выше по сравнению с детьми, родившимся от матерей с преэклампсией и умеренной протеинурией (95%ДИ [1,03;6,54]).

4. У пациенток с тяжелой преэклампсией при поступлении в стационар выявлено повышение показателей мочевой кислоты сыворотки крови на 80,6% по сравнению со здоровыми беременными, что позволяет использовать его в качестве маркера тяжелой преэклампсии ($p < 0,0001$).

5. Повышение показателей мочевой кислоты сыворотки крови при тяжелой преэклампсии сопровождается развитием таких осложнений беременности и родов, как уменьшение срока гестации ($33,1 \pm 4,2$ против $35,8 \pm 1,9$; $p = 0,005$), снижение массы тела у новорожденных, выявленное в 40% случаев наблюдения, и увеличение уровня креатинина более 90 ммоль/л после родоразрешения по сравнению со здоровыми беременными.

6. Значения показателей прокальцитонина сыворотки крови перед родоразрешением у пациенток с тяжелой преэклампсией в 3,57 раз выше, чем у

здоровых беременных ($p < 0,0003$), что определяет возможность использования данного показателя как маркера развития тяжелой преэклампсии.

7. У пациенток с тяжелой преэклампсией значения C4-компонента системы комплемента сыворотки крови снижаются в 1,47 раза по сравнению с аналогичным показателем у здоровых беременных, что позволяет использовать его в качестве маркера тяжелой преэклампсии ($p < 0,00006$).

8. Сравнительный анализ значения N-терминального отрезка неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа у пациенток с тяжелой формой преэклампсии выявил его повышение по сравнению со здоровыми беременными в 8,5 раз, что позволяет рассматривать данный показатель в качестве маркера тяжелой преэклампсии ($p < 0,00005$).

9. Сочетание соматических заболеваний в анамнезе беременной является прогностическим маркером длительности течения и тяжести клинических проявлений HELLP-синдрома (ОШ 5,71[0,61;53,23]), но не является значимым фактором риска его манифестации у пациенток с тяжелой преэклампсией.

10. Эклампсия увеличивает риск продолжительного течения HELLP-синдрома в 10,2 раза ([95%ДИ[1,3;79,8] $p = 0,027$) по сравнению с продолжительностью заболевания у пациенток с тяжелой преэклампсией.

11. Значение соотношения ЛДГ/АСТ менее 5 у пациенток с тяжелой формой преэклампсии позволяет с высокой степенью вероятности прогнозировать длительное течение HELLP-синдрома ($p < 0,043$).

12. Разработанная прогностическая модель вероятности развития тяжелой преэклампсии, учитывающая показатели C4-компонента системы комплемента, прокальцитонина и N-терминального отрезка неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа, обладает высокой прогностической ценностью.

13. Прогностическая ценность разработанных моделей вероятности развития полной или парциальной формы HELLP-синдрома повышается при включении в состав формулы их расчета показателей активности

лактатдегидрогеназы, значения соотношения ЛДГ/АСТ, тромбоцитопении, частоты встречаемости головной боли и болей в эпигастральной области.

14. Местное введение терлипессина в толщу миометрия у пациенток с гипертензивными расстройствами во время операции кесарева сечения эффективно, безопасно и не оказывает системного вазопрессорного эффекта.

15. Сравнительный анализ исходов преждевременной отслойки плаценты на фоне тяжелой преэклампсии по сравнению с беременными без преэклампсии выявил повышение риска развития тяжелой заболеваемости у матери в 2,12 раза (95%ДИ [1,41; 3,17]), гистерэктомии – в 1,85 раза (95%ДИ [1,02; 3,33]), коагулопатии – в 2,71 раза (95%ДИ [1,52; 4,79]); нарушений функции печени, почек и центральной нервной системы – в 12,93 (95%ДИ [1,55;107,69]); 23,94 (95%ДИ[3,08;185,97]) и 36,8 раз (95%ДИ [2,12;638,76]) соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании проведенных исследований сформулированы практические рекомендации для прогнозирования и предотвращения жизнеугрожающих осложнений преэклампсии и HELLP-синдрома:

1. Высокая вероятность развития жизнеугрожающих осложнений при выраженной протеинурии определяет необходимость рассматривать этот показатель в качестве фактора риска таких неблагоприятных исходов для матери и новорожденного, как HELLP-синдром и полиорганная дисфункция.

2. Снижение показателей антитромбина III ниже референсных значений перед родами следует расценивать как маркер тяжелой преэклампсии.

3. Повышение уровня мочевой кислоты, прокальцитонина и N-терминального отрезка неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа, а также снижение показателей С4-компонента системы комплемента сыворотки крови у беременных женщин с гипертензивными расстройствами может быть использовано для прогнозирования тяжелой преэклампсии и ее осложнений.

4. Уменьшение соотношения ЛДГ/АСТ менее 5 у пациенток с тяжелой формой преэклампсии целесообразно рассматривать как значимый предиктор продолжительного течения HELLP-синдрома. Увеличение соотношения ЛДГ/АСТ более 10 при наличии HELLP-синдрома повышает вероятность его более краткосрочного течения.

5. Учитывая высокий риск увеличения продолжительности течения HELLP-синдрома при развитии эклампсии, необходима постоянная настороженность для своевременной диагностики и интенсивной терапии этого осложнения.

6. Наличие сочетанной соматической патологии у беременных с тяжелой преэклампсией, включающей заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, печени, центральной нервной системы и свертывания крови, является фактором риска длительного течения HELLP-синдрома в случае его развития.

7. Разработанные прогностические модели показывают, что для прогнозирования вероятности развития тяжелой преэклампсии рекомендуется учитывать показатели С4-компонента системы комплемента, прокальцитонина и N-терминального отрезка неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа, а для прогнозирования вероятности развития формы HELLP-синдрома необходимо учитывать активность лактатдегидрогеназы, показатели соотношения ЛДГ/АСТ, тромбоцитопении, частоту встречаемости головной боли и болей в эпигастральной области.

8. С целью профилактики послеродовых кровотечений во время операции кесарева сечения у пациенток с преэклампсией целесообразно использовать терлипессин путем введения в толщу миометрия в края раны матки после пересечения пуповины плода до отделения плаценты от плацентарной площадки в дозе 0,4 мг (4 мл), разведенного 0,9 % раствором натрия хлорида до 10 мл. При местном применении терлипессина у рожениц с тяжелой преэклампсией системной артериальной гипертензии не возникает.

9. При наличии тяжелой преэклампсии и преждевременной отслойки плаценты по сравнению с беременными без преэклампсии повышается вероятность таких осложнений, как увеличение риска выполнения гистерэктомии – в 1,85 раза, развития коагулопатии – в 2,71 раза; нарушений функции печени и почек – в 12,93 и 23,94 соответственно.

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспартатдегидрогеназа
- АТ-III – антитромбин III
- ГР – гипертензивные расстройства
- ДиастАД – диастолическое артериальное давление
- ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
- ДЗМ – Департамент здравоохранения города Москвы
- ДИ – доверительный интервал
- СЗРП – синдром задержки развития плода
- ИМТ – индекс массы тела
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- МАК – мембранатакающий комплекс
- ОНМК – острое мозговое нарушение кровообращения
- ОПСС – общее сосудистое сопротивление
- ОПП – острое почечное повреждение
- ОШ – отношение шансов
- ПОП – преждевременная отслойка плаценты
- ПУ – протеинурия
- ПЭ – преэклампсия
- систАД – систолическое артериальное давление
- СД – сахарный диабет
- ТМА – тромботическая микроангиопатия
- ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
- ХАГ – хроническая артериальная гипертензия

ХБП – хронические болезни почек

ЦНС – центральная нервная система

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШИИ – шоковый индекс

ЭХО-КГ – эхокардиография

Асс – точность, диагностическая эффективность теста

ANP – предсердный натрийуретический пептид

AUC – площадь под ROC-кривой

BNP – натрийуретический пептид головного мозга

CNP – натрийуретический пептид С-типа

VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактор роста

NT-proBNP – N-терминальный отрезок неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа

Se – чувствительность диагностического теста

sFlt-1 – fms-подобная тирозинкиназа-1

Sp – специфичность диагностического теста

PlGF – фактор роста плаценты

PRES-синдром – синдром задней обратимой энцефалопатии

ROC-кривая – кривая, отражающая чувствительность модели к разным порогам классификации

TPR – true positives rate, доля истинно положительных результатов

FPR – false positive rate, доля ложноположительных результатов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром : виновата беременность или ее осложнения? / Н. Л. Козловская, Ю. В. Коротчаева, Е. М. Шифман, Д. А. Кудлай. – Текст : непосредственный // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 81–91.
2. Атипичный гемолитико-уремический синдром и преэклампсия : причина или следствие? / Ю. В. Коротчаева, Н. Л. Козловская, Е. М. Шифман [и др.]. – Текст : непосредственный // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 55–63.
3. Борисов, С. Н. Применение натрийуретических пептидов в диагностике хронической сердечной недостаточности. – Текст : непосредственный / С. Н. Борисов, Г. Е. Гендлин // Новости кардиологии. – 2011. – № 2. – С. 13–16.
4. Взаимосвязь протеинурии, регистрируемой перед родоразрешением, с исходом беременности и родов у пациенток с преэклампсией. – Текст : непосредственный / Н. Ю. Пылаева, Е. М. Шифман, А. В. Куликов, А. В. Пылаев // Доктор. Ру. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 26–32.
5. Влияние дозы окситоцина на изменение сегмента ST, артериальную гипотонию и величину кровопотери у рожениц разных возрастных групп во время операции кесарева сечения / Е. Н. Дегтярев, Е. М. Шифман, Г. П. Тихова, А. В. Куликов. – Текст : непосредственный // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2018. – № 3. – С. 77–85.
6. Диагностика заболеваний методами теории вероятностей / М. Л. Жмудяк, А. Н. Повалихин, А. В. Стребуков [и др.]. – Барнаул: Изд-во АлтГТУ, 2006. – 168 с.
7. Заболевания почек и ожирение : молекулярные взаимосвязи и новые подходы к диагностике (обзор литературы) / А. А. Вялкова, Е. Н. Лебедева, С. Н. Афонина [и др.]. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2017. – Т. 21, № 3. – С. 25–38.
8. Зубаиров, Д. М. Молекулярные основы свертывания крови и

- тромбообразования / Д. М. Зубаиров. – Казань: ФЭН, 2000. – 367 с. – Текст : непосредственный.
9. Инструкция по медицинскому применению препарата Терлипрессин, компания Ферринг–Лечива А. С.. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b101de51-90de-409b-9f78-09f6aa529149&t=. – Текст: электронный.
 10. Каюмова, Л. Х. Гемостаз при физиологической и осложненной гестозом беременности / Л. Х. Каюмова. – Текст : непосредственный // Медицинский альманах. – 2009. – Т. 4, № 9. – С. 63–66.
 11. Куликов, А. В. Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения. – Издание шестое, дополненное и переработанное / Под редакцией А. В. Куликова, Е. М. Шифмана. – Москва : Медицина, 2021. – 640 с. – Текст : непосредственный.
 12. Куликов, А. В. Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения. – Издание третье, дополненное и переработанное / Под редакцией А. В. Куликова, Е. М. Шифмана. – Москва : Медицина, 2018. – 824 с. – Текст : непосредственный.
 13. Куликов, А. В. Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения. – Издание седьмое, дополненное и переработанное / Под редакцией А. В. Куликова, Е. М. Шифмана. – Москва : Поли Принт Сервис, 2022. – 864 с. – Текст : непосредственный.
 14. Матвеев, И. М. Патологическое увеличение количества жидкости как маркер преэклампсии у женщин без ожирения / И. М. Матвеев, О. В. Троханова, С. П. Щелькалина. – Текст : непосредственный // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 12–19.
 15. Материнская смертность в Российской Федерации в 2017 году : Методическое письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации.

- федерации № 15–4/10/2–7236 от 07.11.2018 / О. С. Филиппов, Е. В. Гусева, А. И. Малышкина [и др.]. – Москва, 2018. – 90 с. – Текст : непосредственный.
16. Меркушева, Л. И. Современные представления о патогенезе поражения почек при ПЭ / Л. И. Меркушева, Н. Л. Козловская. – Текст : непосредственный // Акушерство.– 2015. – № 8. – С. 12–17.
 17. Милованов, А. П. Возрастающее значение экстрагенитальной патологии в структуре материнской смертности в России. – Текст : непосредственный / А. П. Милованов, А. В. Добряков // Архив патологии. – 2018. – Т. 80, № 2. – С. 3–6.
 18. Мочевая кислота и функция эндотелия микроциркуляторного русла у больных на ранних стадиях артериальной гипертонии / И. В. Атюнина, Е. В. Ощепкова, А. А. Федорович [и др.]. – Текст : непосредственный // Системные гипертензии. – 2012. – № 2. – С. 29–33.
 19. Мухин, Н. А. Нефрология. Национальное руководство / Н. А. Мухин. – Москва : ГЭОТАР – Медиа; 2018. – 597 с. – Текст : непосредственный.
 20. Особенности плацентации при преэклампсии и эклампсии / И. С. Сидорова, А. П. Милованов, Н. А. Никитина [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – № 3. – С. 4–10.
 21. Преждевременная отслойка плаценты. Эпидемиология, факторы риска. Систематический обзор / И. С. Рудакова, Е. М. Шифман, Е. Г. Гуменюк, Г. П. Тихова. – Текст : непосредственный // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 118–133.
 22. Преэклампсия : от истории до сегодняшнего дня / Ю. Э. Доброхотова, Л. С. Джохадзе, П. А. Кузнецов [и др.]. – Текст : непосредственный // Проблемы репродукции. – 2015. – Т. 21, № 5. – С. 120–126.
 23. Применение терлипрессина с целью уменьшения кровопотери при кесаревом сечении / Ю. С. Александрович, А. В. Ростовцев, Е. С. Кононова [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 6. – С. 20–27.

24. Руднев, С. Г. Биоимпедансное исследование состава тела населения России / С. Г. Руднев, Н. П. Соболева, С. А. Стерликов. – Москва : РИО ЦНИИОИЗ, 2014. – 493 с. – Текст : непосредственный.
25. Связь протеинурии, регистрируемой при поступлении в стационар, на исход беременности и родов у пациенток с преэклампсией / Н. Ю. Пылаева, Е. М. Шифман, М. И. Федосов, И. А. Пылаев. – Текст : непосредственный // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Солтанова. – 2019. – № 4. – С. 98–105.
26. Сигнальные молекулы : место и роль в персонифицированной диагностике, лечении и профилактике социально значимых заболеваний / М. А. Пальцев, И. М. Кветной, В. О. Полякова [и др.]. – Текст : непосредственный // Молекулярная медицина. – 2012. – № 5. – С. 3–8.
27. Сидорова, И. С. Преэклампсия как гестационный иммунокомплексный комплементопосредованный эндотелиоз / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина. – Текст : непосредственный // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2019. – Т. 19, № 1. – С. 5–11.
28. Сидорова, И. С. Результаты конфиденциального аудита материнской смертности от ПЭ и эклампсии в России в 2017–2018 гг. Результаты конфиденциального аудита материнской смертности от ПЭ и эклампсии в России в 2017–2018 гг. / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина, Е. В. Гусева. – Текст : непосредственный // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 1. – С. 119–27.
29. Патент 2786814 Российская Федерация, МПК А61 Р15/04, А61 К38/095, А61 К31/5575, А61 К31/557, А61 В17/42. Способ профилактики раннего послеродового кровотечения у пациенток с гипертензивными расстройствами при операции кесарева течения : № заявки 2022112401 : заявл. 06.05.2022 : опубл. 26.12.2022 / Пылаева Н. Ю., Шифман Е. М., Распопин Ю. А., Пылаев А. В. ; заявитель Пылаева Н. Ю., Шифман Е. М., Распопин Ю. А., Пылаев А. В. – 6 с. – Текст : непосредственный
30. Стрюк, Р. И. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при

- беременности 2018. Национальные рекомендации / Р. И. Стрюк, Ю. А. Бунин, В. М. Гурьева. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 3. – С. 91–134.
31. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности / В. О. Бицадзе, А. Д. Макацария, Д. Х. Хизроева [и др.]. – Текст : непосредственный // Практическая медицина. – 2012. – Т. 5, № 60. – С. 22–9.
32. Уровень антитромбина III у женщин с гипертензивными расстройствами во время беременности / И. В. Александров, С. Р. Беломестнов, А. А. Матковский [и др.]. – Текст : непосредственный // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2017. – Т. 1, № 69. – С. 30–33.
33. Факторы риска перинатальных потерь при HELLP-синдроме / В. Ю. Цой, Ф. З. Олимова, У. Д. Узакова [и др.]. – Текст : непосредственный // Доктор. Ру. – 2019. – № 4 (159). – С. 23–27.
34. Эндокринная дисфункция у женщин с преэклампсией и алиментарным ожирением / А. Н. Рымашевский, С. С. Туманян, Е. М. Франциянц, С. В. Туманян. – Текст : непосредственный // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 14–18.
35. Эффективность и безопасность применения терлипрессина при кесаревом сечении у беременных с высоким риском кровотечения : многоцентровое всенаправленное когортное исследование «Terli-Bleed». Часть I / Ю. С. Распопин, Е. М. Шифман, А. А. Белинина [и др.]. – Текст : непосредственный // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 11–20.
36. A high LDH to AST ratio helps to differentiate pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) from HELLP syndrome / S. D. Keiser, K. W. Boyd, J. F. Rehberg [et al.]. – Текст : непосредственный // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2012. – Vol. 25 (7). – P. 1059–63.
37. A new model for screening for early-onset preeclampsia / B. Serra, M. Mendoza, E. Scazzocchio [et al.]. – Текст : непосредственный // Am J Obstet Gynecol. – 2020. – Vol. 222 (6). – P. 608.e1–608.e18.

38. A pregnancy-specific reference interval for procalcitonin / S. Dockree, J. Brook, T. James [et al.]. – Текст : непосредственный // Clin Chim Acta. – 2021. – № 513. – P. 13–16.
39. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies / J. W. Meekins, R. Pijnenborg, M. Hanssens [et al.]. – Текст : непосредственный // Br J Obstet Gynaecol. – 1994. – Vol. 101 (8). – P. 669–74.
40. Abdelazziz, M. M. Terlipressin versus norepinephrine to prevent milrinone-induced systemic vascular hypotension in cardiac surgery patient with pulmonary hypertension / M. M. Abdelazziz, H. M. Abdelhamid. – Текст : непосредственный // Annals of cardiac anaesthesia. – 2019. – Vol. 22, №. 2. – P. 136.
41. ACOG Committee Opinion No. 743. Low-dose aspirin use during pregnancy. – Текст : непосредственный // Obstetrics and gynecology. – 2018. – Vol. 132 (1). – P. e44–52.
42. Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia / Z. Derzsy, Z. Prohászka, J. Rigó [et al.]. – Текст : непосредственный // Mol Immunol. – 2010. – № 47. – P. 1500–6.
43. Addition of terlipressin to initial volume resuscitation in a pediatric model of hemorrhagic shock improves hemodynamics and cerebral perfusion / J. Gil-Anton, V. E. Mielgo, C. Rey-Santano [et al.]. – Текст : непосредственный // PLoS One. – 2020. – Vol. 2, № 15 (7). – P. e0235084.
44. Adorno, M. HELLP syndrome / M. Adorno, C. Maher-Griffiths, H. R. G. Abadie. – Текст : непосредственный // Crit Care Nurs Clin North Am. – 2022. – Vol. 34 (3). – P. 277–288.
45. Adverse neonatal outcome of pregnancies complicated by preeclampsia / P. Tousty, M. Fraszczyk-Tousty, J. Ksel-Hryciów [et al.]. – Текст : непосредственный // Biomedicines. – 2022. – Vol. 22, № 10 (8). – P. 2048.
46. Age and origin of the founder antithrombin Budapest 3 (p.leu131phe) mutation; its high prevalence in the roma population and its association with cardiovascular

- diseases / Z. Bereczky, R. Gindele, S. Fiatal [et al.]. // *Front Cardiovasc Med.* – 2021. – Vol. 5 (7). – P. 617711.
47. Alese, M.O. Preeclampsia and HELLP syndrome, the role of the liver / M. O. Alese, J. Moodley, T. Naicker. – Текст : непосредственный // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2021. – Vol. 34 (1). – P. 117–123.
48. Alonso, S. G. Predictive, personalized, preventive and participatory (4p) medicine applied to telemedicine and ehealth in the literature / S. G. Alonso, I. de la Torre Díez, B. G. Zapirain. – Текст : непосредственный // *J Med Syst.* – 2019. – Vol. 12, № 43 (5). – P. 140.
49. Amiral, J. Revisiting antithrombin in health and disease, congenital deficiencies and genetic variants, and laboratory studies on α and β forms / J. Amiral, J. Seghatchian. – Текст : непосредственный // *Transfus Apher Sci.* – 2018. – Vol. 57 (2). – P. 291–297.
50. An analysis of C-reactive protein, procalcitonin, and D-dimer in pre-eclamptic patients / G. U. Kucukgoz, O. F. Tuncay, G. A. Baris [et al.]. – Текст : непосредственный // *Am J Reprod Immunol.* – 2012. – № 68. – P. 331–7.
51. Analysis of 62 placental abruption cases : Risk factors and clinical outcomes / L. Yang, T. Yuan, L. Ning [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 58 (2). – P. 223–226.
52. Analysis of preventability of hypertensive disorder in pregnancy-related maternal death using the nationwide registration system of maternal deaths in Japan / S. Katsuragi, H. Tanaka, J. Hasegawa [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2018. – Vol. 31 (16). – P. 2097–2104.
53. Andreeva, M. D. Early prognosis of preeclampsia: the reality of today. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie* / M. D. Andreeva, I. S. Balayan, L. Yu. Karakhalis. – Текст : непосредственный // *Obstetrics and Gynecology : News, Opinions, Training.* – 2023. – Vol. 11 (1). – P. 19–27.
54. Angiogenic factors in superimposed preeclampsia. A longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy / U. Perni, C. C. Sison, V. Sharma [et al.]. – Текст : непосредственный // *Hypertension.* – 2012. – № 59. –

- P. 740–746.
55. Antithrombin III for critically ill patients (Review) / M. Allingstrup, J. Wetterslev, F. B. Ravn [et al.]. – Текст : непосредственный // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2016. – Vol. 8, № 2 (2). – P. CD005370.
 56. Antithrombin III inhibits nuclear factor kappa B activation in human monocytes and vascular endothelial cells / C. Oelschläger, J. Römisch, A. Staubitz [et al.]. – Текст : непосредственный // Blood. – 2002. – № 99. – P. 4015–20.
 57. Antithrombin : anti-inflammatory properties and clinical applications / J. H. Levy, R. M. Sniecinski, I. J. Welsby, M. Levi. – Текст : непосредственный // Thrombosis and Haemostasis. – 2016. – Vol. 115 (4). – P. 712–28.
 58. Antithrombin: in control of coagulation / N. S. Quinsey, A. L. Greedy, S. P. Bottomley [et al.]. – Текст : непосредственный // Int J Biochem Cell Biol. – 2004. – Vol. 36 (3). – P. 386–9.
 59. Are maternal and neonatal outcomes different in placental abruption between women with and without preeclampsia? / M. Han, D. Liu, Sh. Zeb [et al.]. – Текст : непосредственный // Placenta. – 2019. – Vol. 15, № 85. – P. 69–73.
 60. Aronson, S. J. Building the foundation for genomics in precision medicine / S. J. Aronson, H. L. Rehm. – Текст : непосредственный // Nature. – 2015. – Vol. 15, № 526 (7573). – P. 336–42.
 61. Assessing the onset of pre-eclampsia in the hospital day unit : summary of the preeclampsia guideline (PRECOG II) / F. Milne, C. Redman, J. Walker [et al.]. – Текст : непосредственный // BMJ. – 2009. – № 339. – P. b3129.
 62. Association between maternal serum uric acid and preeclampsia / A. Shakarami, M. Ghafarzadeh, F. Yari, L. Fathi. – Текст : непосредственный // Arch Physiol Biochem. – 2022. – Vol. 128 (6). – P. 1434–1437.
 63. Association between nephrinuria, podocyturia, and proteinuria in women with pre-eclampsia / I. Furuta, T. Zhai, S. Ishikawa [et al.]. – Текст : непосредственный // JObstetGynaecolRes. – 2017. – Vol. 43 (1). – P. 34–41.
 64. Association between prepregnancy cardiovascular function and subsequent preeclampsia or fetal growth restriction / F. L. Foo, A. A. Mahendru, G. Masini

- [et al.]. – Текст : непосредственный // Hypertension. – 2018. – № 72. – P. 442–50.
65. Association between serum uric acid and obesity in Chinese adults : a 9-year longitudinal data analysis / J. Zeng, W. R. Lawrence, J. Yang [et al.]. – Текст : непосредственный // BMJ. – 2021. – Vol. 11 (2). – P. e041919.
66. Association of deficiency of coagulation factors (Prs, Prc, AT–III) and FVL positivity with preeclampsia and/or eclampsia in pregnant women / M. A. Dehkordi, A. Soleimani, A. Haji–Gholami [et al.]. – Текст : непосредственный // IntJHematolOncolStemCellRes. – 2014. – Vol. 8 (4). – P. 5–11.
67. Association of maternal serum high sensitive C-reactive protein level with body mass index and severity of pre-eclampsia at third trimester / I. E. Ertas, S. Kahyaoglu, B. Yilmaz [et al.]. – Текст : непосредственный // J Obstet Gynaecol Res. – 2010. – № 36. – P. 970–7.
68. Associations of thrombocytopenia, transaminase elevations, and transfusion with laboratory coagulation tests in women with preeclampsia : a cross-sectional study / D. J. Combs, K. J. Gray, S. Schulman, B. T. Bateman. – Текст : непосредственный // International Journal of Obstetric Anesthesia. – 2021. – № 46. – P. 102972.
69. Atypical hemolytic uremic syndrome: a meta-analysis of case reports confirms the prevalence of genetic mutations and the shift of treatment regimens / [V. Krishnappa](#), M. Gupta, M. Elrifai [et al.]. – Текст : непосредственный // Ther Apher Dial. – 2018. – Vol. 22 (2). – P. 178–188.
70. Bainbridge, S. A. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia / S. A. Bainbridge, J. M. Roberts. – Текст : непосредственный // Placenta. – 2008. – № 29. – P. 67–72.
71. Balki, M. Refractory uterine atony : still a problem after all these years / M. Balki, C. A. Wong. – Текст : непосредственный // Int J ObstetAnesth. – 2021. – № 48. – P. 103207.
72. Banadakoppa, M. Upregulation and release of soluble fms-like tyrosine kinase receptor 1 mediated by complement activation in human syncytiotrophoblast cells

- / M. Banadakoppa, M. Balakrishnan, C. Yallampalli. – Текст : непосредственный // *Am J Reprod Immunol.* – 2018. – № 80. – P. e13033.
73. Bartal, M. F. Eclampsia in the 21-st century / M. F. Bartal, B. M. Sibai. – Текст : непосредственный // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226 (2S). – P. 1237–1253.
74. Beardmore-Gray, A. Planned early delivery versus expectant management to reduce adverse pregnancy outcomes in pre-eclampsia in a low- and middle-income setting: study protocol for a randomised controlled trial (CRADLE-4 Trial) / A. Beardmore-Gray, N. Vousden. – Текст : непосредственный // *Trials.* – 2020. – Vol. 23. – № 21 (1). – P. 960.
75. Brosens, I. A. Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed / I. A. Brosens, H. G. Dixon, W. B. Robertson. – Текст : непосредственный // *BJOG.* – 1977. – № 84. – P. 656–664.
76. Brosens, I. A. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia / I. A. Brosens, W. B. Robertson, H. G. Dixon. – Текст : непосредственный // *Obstet Gynecol Annu.* – 1972. – № 1. – P. 177–91.
77. Brosens, I. Placental bed research : I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes / I. Brosens, P. Puttemans, G. Benagiano. – Текст : непосредственный // *Am J Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 221 (5). – P. 437–456.
78. Brown, M. A. Pre-eclampsia : proteinuria in pre-eclampsia – does it matter anymore? / M. A. Brown. – Текст : непосредственный // *Nat Rev Nephrol.* – 2012. – № 8. – P. 563–565.
79. B-type natriuretic peptide and echocardiography reflect volume changes during pregnancy / J. M. Burlingame, K. Yamasato, H. J. Ahn [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Perinat Med.* – 2017. – № 45. – P. 577–583.
80. Burwick, R. M. Complement activation and regulation in preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome / R. M. Burwick, B. B. Feinberg. – Текст : непосредственный // *Am J Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 25. – № S0002–9378 (20). – P. 31129–7.

81. Can high first trimester nlr and plr is early predictor for preeclampsia? : an experience of single tertiary care center / N. Agrawal, P. Yadav, S. Bishnoi, S. Fayyaz. – Текст : непосредственный // Archives of Reproductive Medicine and Sexual Health. – 2018. – № 1. – P. 3–7.
82. Can thrombophilia worsen maternal and perinatal outcomes in cases of severe preeclampsia? Pregnancy / F. S.Baptista, M. R. F. L. Bortolotto, F. R. M.Bianchini [et al.]. – Текст : непосредственный // Hypertens. – 2018. – № 11. – P. 81–86.
83. Carbetocin vs oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage after vaginal delivery : A meta-analysis / J. Xin-Hang, L. Dan, L. Xia [et al.]. – Текст : непосредственный // Medicine (Baltimore). – 2019. – Vol. 98 (47). – P. e17911.
84. Cerebral biomarkers in neurologic complications of preeclampsia / L. Bergman, R. Hastie, E. Bokström-Rees [et al.]. – Текст : непосредственный // Am J Obstet Gynecol. – 2022. – Vol. 227 (2) – P. 298.e1–298.e10.
85. Chaemsaitong, P. First trimester preeclampsia screening and prediction / P. Chaemsaitong, D. S. Sahota, L. C. Poon. – Текст : непосредственный // Am J Obstet Gynecol. – 2022. – Vol. 226 (2S). – P. S1071–S1097.e2.
86. Changes in antithrombin activity and platelet counts in the late stage of twin and triplet pregnancies / M. Morikawa, T. Yamada, S. Kataoka [et al.]. – Текст : непосредственный // SeminThrombHemost. – 2005. –Vol. 31(3). – P. 290–6.
87. Changes in levels of coagulation parameters in different trimesters among Chinese pregnant women / W. Wang, K. Long, F. Deng [et al.]. – Текст : непосредственный // J Clin Lab Anal. – 2021. – Vol. 35 (4). – P. e23724.
88. Characterization of antithrombin levels in pregnancy / A. H. James, E. Rhee, B. Thames, C. S. Philipp. – Текст : непосредственный // ThrombRes. – 2014. – Vol. 134 (3). – P. 648–51.
89. Chen, Y. Potential value of coagulation parameters for suggesting preeclampsia during the third trimester of pregnancy / Y. Chen, L. Lin. – Текст : непосредственный // AmJMedSci. – 2017. – Vol. 354 (1). – P. 39–43.
90. Cheung, K. L. Renal physiology of pregnancy / K. L. Cheung, R. A. Lafayette. –

- Текст : непосредственный // *Adv Chronic Kidney Dis.* – 2013. – Vol. 20 (3). – P. 209–214.
91. Circulating adrenomedullin mRNA is decreased in women destined to develop term preeclampsia / C. A. Whigham, T. M. MacDonald, S. P. Walker [et al.]. – Текст : непосредственный // *Pregnancy Hypertens.* – 2019. – № 16. – P. 16–25.
 92. Circulating growth differentiation factor 15 is increased preceding preeclampsia diagnosis: implications as a disease biomarker / T. Cruickshank, T. M. MacDonald, S. P. Walker [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Am Heart Assoc.* – 2021. – Vol. 17. – №10 (16). – P. e020302.
 93. Circulating maternal placental growth factor responses to low-molecular-weight heparin in pregnant patients at risk of placental dysfunction / K. McLaughlin, S. R. Hobson, A. R. Chandran [et al.]. – Текст : непосредственный // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226 (2S). – P. S1145–S1156.e1.
 94. Classic and global hemostasis testing in pregnancy and during pregnancy complications / F. I. Ataullakhanov, E. M. Koltsova, A. N. Balandina [et al.]. – Текст : непосредственный // *Semin Thromb Hemost.* – 2016. – Vol. 42 (7). – P. 696–716.
 95. Clinical characteristics and pregnancy outcomes of atypical hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome : A case series / R. Jiang, T. Wang, B. Li, J. He. – Текст : непосредственный // *Medicine (Baltimore).* – 2020. – Vol. 99 (18). – P. e19798.
 96. Clinical study on HELLP syndrome – maternal and perinatal outcome / S. Kumari, B. Himabindu, G. Lakshmi, M. Madumitha. – Текст : непосредственный // *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences.* – 2016. – Vol. 15 (1). – P. 71–76.
 97. Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia / T. M. MacDonald, S. P. Walker, N. J. Hannan, S. Tong. – Текст : непосредственный // *E Bio Medicine.* – 2022. – № 75. – P. 103780.
 98. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction / H. Stepan, A.

- Galindo, M. Hund [et al.]. – Текст : непосредственный // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2023. – Vol. 61 (2). – P. 168–180.
99. Combining biomarkers to predict pregnancy complications and redefine preeclampsia : the angiogenic-placental syndrome / H. Stepan, M. Hund, T. Andraczek [et al.]. – Текст : непосредственный // *Hypertension.* – 2020. – Vol. 75 (4). – P. 918–926.
100. Comparison of three commercially available placental growth factor-based tests in women with suspected preterm pre-eclampsia : the COMPARE study / F. P. McCarthy, C. Gill, P. T. Seed [et al.]. – Текст : непосредственный // *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* – 2019. – Vol. 53 (1). – P. 62–7.
101. Complement 5a-mediated trophoblasts dysfunction is involved in the development of pre-eclampsia / Y. Ma, L. R. Kong, Q. Ge [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Cell Mol Med.* – 2018. – № 22. – P. 1034–46.
102. Complement activation and regulation in preeclamptic placenta / A. I. Lokki, J. Heikkinen-Eloranta, H. Jarva [et al.]. – Текст : непосредственный // *Front Immunol.* – 2014. – № 5. – P. 312.
103. Complement C3 and C4, but not their regulators or activated products, are associated with incident metabolic syndrome: the CODAM study / Y. Xin, E. Hertle, C. Hvander Kallen [et al.]. – Текст : непосредственный // *Endocrine.* – 2018 – Vol. 62 (3). – P. 617–627.
104. Complement components, C3 and C4, and the metabolic syndrome / M. M. Copenhaver, Y. Chack-Yung, D. Zhou, R. P. Hoffman. – Текст : непосредственный // *Curr Diabetes Rev.* – 2019. – Vol. 15 (1). – P. 44–48.
105. Complement in pregnancy : a delicate balance / K. J. Denny, T. M. Woodruff, S. M. Taylor, L. K. Callaway. – Текст : непосредственный // *Am J Reprod Immunol.* – 2013. – № 69. – P. 3–11.
106. Complement, infection, and autoimmunity / P. Conigliaro, P. Triggianese, E. Ballanti [et al.]. – Текст : непосредственный // *Curr Opin Rheumatol.* – 2019. – Vol. 31 (5). – P. 532–541.

107. Complement-mediated inhibition of neovascularization reveals a point of convergence between innate immunity and angiogenesis / H. F. Langer, K. J. Chung, V. V. Orlova [et al.]. – Текст : непосредственный // *Blood*. – 2010. – № 116. – P. 4395–403.
108. Contribution of hypertension to severe maternal morbidity / J. Hitti, L. Sienas, S. Walker [et al.]. – Текст : непосредственный // *Am J Obstet Gynecol*. – 2018. – Vol. 219, №. 405. – P. e1–7.
109. Corral, J. The genetic sof antithrombin / J. Corral, M. E. delaMorena-Barrio, V. Vicente. – Текст : непосредственный// *Thromb Res*. – 2018. – № 169. – P. 23–29.
110. Correlation of maternal serum homocysteine in the first trimester with the development of gestational hypertension and preeclampsia / F. Sun, W. Qian, Ch. Zhang [et al.]. – Текст : непосредственный // *Med Sci Monit*. – 2017. – № 23. – P. 5396–5401.
111. C-reactive protein, marker for evaluation of systemic inflammatory response in preeclampsia / D. Mihiu, N. Costin, C. M. Mihiu [et al.]. – Текст : непосредственный // *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. – 2008. – № 112. – P. 1019–25.
112. Cross-talk between oxidative stress and inflammation in preeclampsia / M. B. Tenório, R. C. Ferreira, F. A. Moura [et al.]. – Текст : электронный // *Oxid Med Cell Longev*. – 2019. – Vol. 4. – Article ID 8238727 | <https://doi.org/10.1155/2019/8238727>.
113. Cunningham, J. W. NT-proBNP Response to Heart Failure Therapies : An Imperfect Surrogate / J. W. Cunningham, P.L. Myhre. – Текст : непосредственный // *J Am Coll Cardiol*. – 2021. – Vol. 28, № 78 (13). – P. 1333–1336.
114. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia : systematic review and meta-analysis / R. K. Morris, R. D. Riley, M. Doug [et al.]. – Текст : непосредственный // *BMJ*. – 2012. – №

345. – P. e4342.
115. Diagnostic biomarkers in women with suspected preeclampsia in a prospective multicenter study / S. Duckworth, M. Griffin, P. T. Seed [et al.]. – Текст : непосредственный // *Obstet Gynecol.* – 2016. – № 128. – P. 245–52.
116. Diagnostic and prognostic significance of serum soluble endoglin levels in preeclampsia and eclampsia / R. Sachan, M. L. Patel, S. Dhiman [et al.]. – Текст : непосредственный // *Adv Biomed Res.* – 2016. – Vol. 29, № 5. – P. 119.
117. Ding, X. The complement system testing in clinical laboratory / X. Ding, A. Qamar, H. Liu. – Текст : непосредственный // *Clin Chim Acta.* – 2023. – Vol. 15, № 541. – P. 117238.
118. Does pre-eclampsia without proteinuria lead to different pregnancy outcomes than pre-eclampsia with proteinuria? / A. Tochio, S. Obata, Y. Saigusa [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2019. – Vol. 45(8). – P. 1576–1583.
119. Double-blind randomized controlled trial of the routine perioperative use of terlipressin in adult living donor liver transplantation / M. S. Reddy, I. Kaliamoorthy, A. Rajakumar [et al.]. – Текст : непосредственный // *Liver Transplantation.* – 2017. – Vol. 23, №. 8. – P. 1007–1014.
120. Downes, K. L. Maternal, labor, delivery, and perinatal outcomes associated with placental abruption : a systematic review / K. L. Downes, K. L. Grantz, E. D. Shenassa. – Текст : непосредственный // *Am J Perinatol.* – 2017. – Vol. 34 (10). – P. 935–957.
121. Duckitt, K. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies / K. Duckitt, D. Harrington. – Текст : непосредственный // *Br. Med. J.* – 2011. – Vol. 330 (7491). – P. 565–75.
122. Dymara-Konopka, W. Angiogenic imbalance as a contributor of preeclampsia / W. Dymar-Konopka, M. Laskowska, A. Błażewicz. – Текст : непосредственный // *Curr Pharm Biotechnol.* – 2018. – Vol. 19 (10). – P. 797–815.
123. Dysregulation of Complement activation and placental dysfunction : a potential

- target to treat preeclampsia? / E. Pierik, J. R. Prins, H. van Goor [et al.]. – Текст : непосредственный // *Front. Immunol.* – 2020. – № 10. – P. 3098.
124. Early and late preeclampsia are characterized by high cardiac output, but in the presence of fetal growth restriction, cardiac output is low: insights from a prospective study / J. Tay, L. Foo, G. Masini [et al.]. – Текст : непосредственный // *Am J Obstet Gynecol.* – 2018. – № 218. – P. 517.e1–12.
125. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease / H. Valensise, B. Vasapollo, G. Gagliardi, G. P. Novelli. – Текст : непосредственный // *Hypertension.* – 2008. – № 52. – P. 873–880.
126. Early changes in the antithrombin and thrombin–antithrombin complex in patients with paroxysmal atrial fibrillation / M. Negreva, S. Georgiev, K. Prodanova, J. Nikolovad. – Текст : непосредственный // *Cardiol Res.* – 2016. – Vol. 7 (3). – P. 89–94.
127. Early prediction of preeclampsia in pregnancy with cell-free RNA / M. N. Moufarrej, S. K. Vorperian, R. J. Wong [et al.]. – Текст : непосредственный // *Nature.* – 2022. – Vol. 602 (7898). – P. 689–694.
128. Early-onset preeclampsia, plasma microRNAs, and endothelial cell function / S. V. Lip, M. V. Boekschoten, G. J. Hooiveld [et al.]. – Текст : непосредственный // *Am J Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 222 (5). – P. 497.e1–497.e12.
129. Effective dose of prophylactic oxytocin infusion during cesarean delivery in 90% population of nonlaboring patients with preeclampsia receiving magnesium sulfate therapy and normotensives : an up-down sequential allocation dose-response study / A. Tyagi, A. Mohan, Y. Singh [et al.]. – Текст : непосредственный // *Anesth Analg.* – 2022. – Vol. 1, № 134 (2). – P. 303–311.
130. Effects of terlipressin infusion during hepatobiliary surgery on systemic and splanchnic haemodynamics, renal function and blood loss: a double-blind, randomized clinical trial / M. M. Mahdy, M. S. Abbas, E. Z. Kamel [et al.]. – Текст : непосредственный // *BMC anesthesiology.* – 2019. – Vol. 15, № 19 (1). – P. 106.

131. El-Menyar, A. Obesity paradox in patients with deep venous thrombosis / A. El-Menyar, M. Asim, H. Al-Thani. – Текст : непосредственный // Clin Appl Thromb Hemost. – 2018. – Vol. 24 (6). – P. 986–992.
132. Elvington, M. Evolution of the complement system : from defense of the single cell to guardian of the intravascular space / M. Elvington, M. K. Liszewski, J. P. Atkinson. – Текст : непосредственный // Immunological Reviews. – 2016. – Vol. 1 (274). – P. 9–15.
133. Epidemiology, prevention and management of early postpartum hemorrhage – a systematic review / S. Feduniw, D. Warzecha, I. Szymusik, M. Wielgos. – Текст : непосредственный // Ginekol Pol. – 2020. – Vol. 91 (1). – P. 38–44.
134. Establishment of reference intervals for procalcitonin in healthy pregnant women of Chinese population / Y. Hu, M. Yang, Y. Zhou [et al.]. – Текст : непосредственный // Clin Biochem. – 2017. – № 50. – P. 150–4.
135. Evaluation of risk-assessment tools for severe postpartum hemorrhage in women undergoing cesarean delivery / T. Kawakita, N. Mokhtari, J. C. Huang [et al.]. – Текст : непосредственный // Obstet Gynecol. – 2019. – Vol. 134 (6). – P. 1308–1316.
136. Evaluation of the Prognostic Value of the sFlt-1/PlGF ratio in early-onset preeclampsia / O. Tasta, O. Parant, S. M. Hamdi [et al.]. – Текст : непосредственный // Am J Perinatol. – 2021. – Vol. 38 (S 01). – P. e292–e298.
137. Fadl, S.A. Placental abruption and hemorrhage – review of imaging appearance / S. A. Fadl, K. F. Linnau, M. K. Dighe. – Текст : непосредственный // Emerg Radiol. – 2019. – Vol. 26 (1). – P. 87–97.
138. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in the placental bed in preterm premature rupture of membranes / Y. M. Kim, T. Chaiworapongsa, R. Gomez [et al.]. – Текст : непосредственный // Am J Obstet Gynecol. – 2002. – № 187. – P. 1137–1142.
139. Fakhouri, F. Thrombotic microangiopathy in aHUS and beyond: clinical clues from complement genetics / F. Fakhouri, V. Frémeaux-Bacchi. – Текст : непосредственный // Nat Rev Nephrol. – 2021. – Vol. 17 (8). – P. 543–553.

140. Fayers, S. Cardiovascular haemodynamics in pre-eclampsia using brain natriuretic peptide and tissue doppler studies / S. Fayers, J. Moodley, D. P. Naidoo. – Текст : непосредственный // *CardiovascJAfr.* – 2013. – Vol. 24 (4). – P. 130–6.
141. Fibrinogen supplementation and its indications / O. Grottke, S. Mallaiah, K. Karkouti [et al.]. – Текст : непосредственный // *Semin Thromb Hemost.* – 2020. – Vol. 46 (1). – P. 38–49.
142. First-trimester inflammatory markers for risk evaluation of pregnancy hypertension / K. Sharma, R. Singh, M. Kumar [et al.]. – Текст : непосредственный // *J ObstetGynaecol India.* – 2018. – Vol. 68 (1). – P. 27–32.
143. Fischer, M. Posterior reversible encephalopathy syndrome / M. Fischer, E. Schmutzhard. – Текст : непосредственный // *J Neurol.* – 2017. – Vol. 264 (8). – P. 1608–1616.
144. Franchi, F. Normal reference ranges of antithrombin, protein C and protein S: effect of sex, age and hormonal status / F. Franchi, E. Biguzzi, I. Martinelli. – Текст : непосредственный // *Thromb Res.* – 2013. – Vol. 132 (2). – P. e152–7.
145. Frequency of hereditary thrombophilia, anticoagulant activity, and homocysteine levels in patients with hemolysis, elevated liver functions and low thrombocyte count (HELLP) syndrome / O. O. Dogan, Y. Simsek, S. Celen, N. Danisman. – Текст : непосредственный // *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* – 2011. – Vol. 37 (6). – P. 527–533.
146. Gäckler, A. Thrombotic microangiopathy / A. Gäckler, O. Witzke. – Текст : непосредственный // *Nephrologe.* – 2021. – №16 (2). – P. 113–123.
147. Gardiner, C. Impact of haemostatic mechanisms on pathophysiology of preeclampsia / C. Gardiner, M. Vatish. – Текст : непосредственный // *Thromb Res.* – 2017. – Vol. 151 (Suppl. 1). – P. S48–S52.
148. Genetic and molecular evidence for complement dysregulation in patients with HELLP syndrome / M. Bazzan, T. Todros, S. Tedeschi [et al.]. – Текст : непосредственный // *Thromb Res.* – 2020. – № 196. – P. 167–174.
149. Genetic markers for inherited thrombophilia are associated with fetal growth retardation in the population of Central Russia / E. Reshetnikov, O.

- Zarudskaya, A. Polonikov [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2017. – Vol. 43 (7). – P. 1139–1144.
150. Genetics of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) / S. R. de Córdoba, M. S. Hidalgo, S. Pinto, A. Tortajada. – Текст : непосредственный // *Semin Thromb Hemost.* – 2014. – Vol. 40 (4). – P. 422–30.
151. George, O. Plasticity of the maternal vasculature during pregnancy / O. George, L. K. Nga, M. Maurizio. – Текст : непосредственный// *Annu Rev Physiol.* – 2019. – Vol. 10, № 81. – P. 89–111.
152. Germline mutations in the alternative pathway of complement predispose to HELLP syndrome / A. J. Vaught, E. M. Braunstein, J. Jasem [et al.]. – Текст : непосредственный // *JCI Insight.* – 2018. – № 3. – P. e99128.
153. Gerretsen, G. Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to pre-eclampsia and fetal growth retardation / G. Gerretsen, H. J. Huisjes, J. D. Elema. – Текст : непосредственный // *Br J Obstet Gynaecol.* – 1981. – Vol. 88 (9). – P. 876–81.
154. Gestational hypertensive disorders show unique patterns of circulatory deterioration with ongoing pregnancy / W. Gyselaers, S. Vonck, A. S. Staelens [et al.]. – Текст : непосредственный // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2019. – № 316. – P. R210–21.
155. Gestational lower limb edema and venous reflux in healthy primigravidae / L. A. Gardenghi, N. R. Dezotti, M. B. Dalio [et al.] // *Int Angiol.* – 2017. – Vol. 36 (6). – P. 569–573.
156. Girardi, G. Complement activation, a threat to pregnancy / G. Girardi. – Текст : непосредственный // *Semin Immunopathol.* – 2018. – № 40. – P. 103–11.
157. Global pregnancy collaboration. subtypes of preeclampsia: recognition and determining clinical usefulness / J. M. Roberts, J. W. Rich-Edwards, T. F. McElrath [et al.]. – Текст : непосредственный // *Hypertension* – 2021. – Vol. 5, № 77 (5). – P. 1430–1441.
158. Greenbaum, L. A. Atypical hemolytic uremic syndrome / L. A. Greenbaum. – Текст : непосредственный // *Adv Pediatr.* – 2014. – Vol. 61 (1). – P. 335–56.

159. Guideline Committee. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy : summary of updated NICE guidance / K. Webster, S. Fishburn, M. Maresh [et al.]. – Текст : непосредственный // *BMJ*. – 2019. – № 366. – P. 15119.
160. Gupta, M. Pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome : a systematic review / M. Gupta, S. Govindappagari, R. M. Burwick. – Текст : непосредственный // *Obstet. Gynecol.* – 2020. – № 135. – P. 46–58.
161. Gupta, M. Thrombotic microangiopathies of pregnancy : differential diagnosis / M. Gupta, B. B. Feinberg, R. M. Burwick. – Текст : непосредственный // *Pregnancy Hypertens.* – 2018. – № 12. – P. 29–34.
162. Haemorrhagic stroke of the brainstem secondary to postpartum eclampsia: about a case and literature review / K. Ennaoui, A. Makayssi, H. Boufettal, N. Samouh. – Текст : непосредственный // *Pan Afr Med J.* – 2017. – № 27. – P. 266.
163. Halil, A. Neonatal Outcome in Pregnancies after Preterm Delivery for HELLP Syndrome / A. Halil, G. Ahmet, C. Altan. – Текст : непосредственный // *Gynecol Obstet Invest.* – 2004. – Vol. 58 (2). – P. 96–99.
164. Hamade, B. Procalcitonin: Where are we now? / B. Hamade, D. T. Huang. – Текст : непосредственный // *Crit Care Clin.* – 2020. – Vol. 36 (1). – P. 23–40.
165. Hamdi, S. M. Preeclampsia: Should screening and prognostic biomarkers be used in common clinical practice? / S. M. Hamdi, M. H. Safouane, C. Sault [et al.]. – Текст : непосредственный // *Presse Med.* – 2019. – Vol. 48 (10). – P. 1032–1036.
166. Haram, K. Genetic aspects of preeclampsia and the HELLP syndrome / K. Haram, J. H. Mortensen, B. Nagy. – Текст : электронный // *J Pregnancy.* – 2014. – P. 910751. Doi: 10.1155/2014/910751.
167. Hauspurg, A. Postpartum preeclampsia or eclampsia: defining its place and management among the hypertensive disorders of pregnancy / A. Hauspurg, A. Jeyabalan. – Текст : непосредственный // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226 (2S). – P. S1211–S1221.
168. HELLP Syndrome : pathophysiology and current therapies / K. Wallace, S. Harris, A. Addison, C. Bean. – Текст : непосредственный // *Curr Pharm*

- Biotechnol. – 2018. – Vol. 19 (10). – P. 816–826.
169. HELLP-syndrome : understanding and management of a pregnancy-specific disease / S. Aloizos, C. Seretis, N. Liakos [et al.]. – Текст : непосредственный // J Obstet Gynaecol. – 2013. – Vol. 33 (4). – P. 331–7.
170. HELLP syndrome : prerequisites for development, clinical forms, diagnostic criteria / A. N. Strizhakov, I. M. Bogomazova, I. A. Fedyunina [et al.]. – Текст : непосредственный // Obstetrics and gynecology. – 2022. – № 5. – P. 65–73.
171. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome : outcomes for patients admitted to intensive care at a tertiary referral hospital / E. Gedik, N. Yücel, T. Sahin [et al.]. – Текст : непосредственный // HypertensPregnancy. – 2017. – Vol. 36 (1). – P. 21–29.
172. Непнер, М. Antithrombin / М. Непнер, V. Karlaftis. – Текст : непосредственный // Methods in Molecular Biology. – 2013. – № 992. – P. 355–364.
173. High first-trimester neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio sare indicators for early diagnosis of preeclampsia / C. Gezer, A. Ekin, I. E. Ertas [et al.]. – Текст : непосредственный // Ginekol. Pol. – 2016. – Vol. 87 (6). – P. 431–5.
174. Hu, X. Uteroplacental circulation in normal pregnancy and preeclampsia : functional adaptation and maladaptation / X. Hu, L. Zhang. – Текст : непосредственный // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 11, № 22 (16). – P. 8622.
175. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. – Текст : непосредственный // Obstet Gynecol. – 2013. – Vol. 122 (5). – P. 1122–31.
176. Hypertensive disorders of pregnancy. ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice ISSHP Recommendations / M. A. Brown, L. A. Magee, L. C. Kenny [et al.]. – Текст : непосредственный // Hypertension. – 2018. – № 72. – P. 24–43.
177. IL-10, TNF-alpha and IFN-gamma: potential early biomarkers for preeclampsia / A. Kumar, N. Begum, S. Prasad [et al.]. – Текст : непосредственный // Cell

- Immunol. – 2013. – № 283. – P. 70–4.
178. Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): an open-label, randomised controlled trial / K. Broekhuijsen, G. J. van Baaren, M. G. van Rampus [et al.]. – Текст : непосредственный // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385. – P. 2492–2501.
179. Immune regulation of procalcitonin : a biomarker and mediator of infection / G. N. Matwiyoff, J. D. Prah, R. J. Miller [et al.]. – Текст : непосредственный // *Inflamm Res*. – 2012. – № 61. – P. 401–9.
180. Immunological and biochemical markers in preeclampsia / A. Kestlerová, J. Feyereisl, V. Frisová [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Reprod Immunol*. – 2012. – Vol. 96 (1–2). – P. 90–4.
181. Impact of obesity on angiogenic and inflammatory markers in the Finnish Genetics of Pre-eclampsia Consortium (FINNPEC) cohort / T. Jääskeläinen, S. Heinonen, E. Hämäläinen [et al.]. – Текст : непосредственный // *Int J Obes (Lond)*. – 2019. – Vol. 43 (5). – P. 1070–1081.
182. Impact of state-level changes on maternal mortality : a population-based, quasi-experimental study / S. S. Hawkins, M. Ghiani, S. Harper [et al.]. – Текст : непосредственный // *Am J Prev Med*. – 2020. – Vol. 58 (2). – P. 165–174.
183. In situ lactate dehydrogenase activity : a novel renal cortical imaging biomarker of tubular injury? / P. M. Nielsen, C. Laustsen, L. B. Bertelsen [et al.]. – Текст : непосредственный // *Am J Physiol Renal Physiol*. – 2017. – Vol. 1, № 312 (3). – P. F465–F473.
184. Increased B-type natriuretic peptide levels in early-onset versus late-onset preeclampsia / G. Szabó, A. Molvarec, B. Nagy, J. R. Jr. – Текст : непосредственный // *Clin Chem Lab Med*. – 2014. – Vol. 52 (2). – P. 281–8.
185. Increased proteinuria and uric acid levels are associated with eclamptic crisis / L. G. Paula, B. E. PinheirodaCosta, M. R. Hentschke [et al.]. – Текст : непосредственный // *Pregnancy Hypertens*. – 2019. – № 15. – P. 93–97.
186. Indications and characteristics of obstetric patients admitted to the intensive care

- unit : a 22-year review in a tertiary care center / H. Y. Yi, S. Y. Jeong, S. H. Kim [et al.]. – Текст : непосредственный // *ObstetGynecolSci.* – 2018. – Vol. 61 (2). – P. 209–219.
187. Inflammation and thrombophilia in pregnancy complications : Implications for risk assessment and clinical management / F. La Farina, V. Raparelli, L. Napoleone [et al.]. – Текст : непосредственный // *Cardiovascular and Hematological Disorders – Drug Targets.* – 2016. – Vol. 15 (3). – P. 187–203.
188. Inflammatory markers in preeclamptic patients / M. Can, E. Sancar, M. Harma [et al.]. // *Clin Chem Lab Med.* – 2011. – № 49. – P. 1469–72.
189. Jannesari, R. Level of high sensitive C-reactive protein and procalcitonin in pregnant women with mild and severe preeclampsia / R. Jannesari, E. Kazemi. – Текст : непосредственный // *Adv Biomed Res.* – 2017. – № 6. – P. 140.
190. Juanbing, W. Relationship of polymorphism of adhesion molecules VCAM-1 and ICAM-1 with preeclampsia / W. Juanbing, L. Jing. – Текст : непосредственный // *Ann Clin Lab Sci.* – 2020. – Vol. 50 (1). – P. 79–84.
191. Khalid, F. HELLP Syndrome : // *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* – Текст : электронный / F. Khalid, K. Tonismae // 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560615/> (2021).
192. Kojovic, D. Role of elevated SFLT-1 on the regulation of placental transporters in women with pre-eclampsia / D. Kojovic, N. V. Workewych, M. Piquette–Miller. – Текст : непосредственный // *Clin Transl Sci.* – 2020. – Vol. 13 (3). – P. 580–588.
193. Kovacheva, V. P. Serum uric acid as a novel marker for uterine atony and post-spinal vasopressor use during cesarean delivery / V. P. Kovacheva, M. A. Soens, L. C. Tsen. – Текст : непосредственный // *IntJObstetAnesth.* – 2013. – Vol. 22 (3). – P. 200–208.
194. Kumar, P. Analysis of cell viability by the lactate dehydrogenase assay / P. Kumar, A. Nagarajan, P. D. Uchil. – Текст : непосредственный // *Cold Spring Harb Protoc.* – 2018. – № 1. – P. 6.
195. Kuwahara, K. Cutting edge of brain natriuretic peptide (BNP) research – the

- diversity of BNP immunoreactivity and its clinical relevance / K. Kuwahara, Y. Nakagawa, T. Nishikimi. – Текст : непосредственный // Japanese Circulation Journal. – 2018. – Vol. 25, № 82 (10). – P. 2455–2461.
196. Kuwahara, K. The natriuretic peptide system in heart failure : Diagnostic and therapeutic implications / K. Kuwahara. – Текст : непосредственный // Pharmacol Ther. – 2021. – № 227. – P. 107863.
197. Lam, M. T. C. Intensive Care Unit issues in eclampsia and HELLP syndrome / M. T. C. Lam, E. Dierking. – Текст : непосредственный // Int J Crit IllnInj Sci. – 2017. – Vol. 7 (3). – P. 136–141.
198. LDH/AST ratio : a future resource for thrombotic microangiopathies differential diagnosis in pregnancy / F. Mei, N. Falchi, D. Taramaschi [et al.]. – Текст : непосредственный // Obstet Gynecol Int J. – 2020. – Vol. 11 (1). – P. 44–48.
199. Left ventricular function of patients with pregnancy-induced hypertension evaluated using velocity vector imaging echocardiography and N-terminal pro-brain natriuretic peptide / L. Yu, Q. Zhou, Q. Peng, Z. Yang. – Текст : непосредственный // Echocardiography. – 2018. – Vol. 35 (4). – P. 459–466.
200. Levi, M. Coagulation and sepsis / M. Levi, T. van der Poll. – Текст : непосредственный // Thrombosis Research. – 2017. – № 149. – P. 38–44.
201. Longitudinal evaluation of markers of hemostasis in pregnancy / L. Hammerova, J. Chabada, J. Drobny, A. Batorova. – Текст : непосредственный // Bratisl Lek Listy. – 2014. – Vol. 115 (3). – P. 140–4.
202. Magee, L. A. Preeclampsia / L. A. Magee, K. H. Nicolaidis, P. Von Dadelszen. – Текст : непосредственный // N Engl J Med. – 2022. – № 386. – P. 1817–32.
203. Massive urinary protein excretion associated with greater neonatal risk in preeclampsia / J. Mateus, R. Newman, B. M. Sibai [et al.]. – Текст : непосредственный // A J P Rep. – 2017. – № 7. – P. e49–e58.
204. Maternal age and preeclampsia outcomes during delivery hospitalizations / J.-J. Sheen, Y. Huang, M. Andrikopoulou [et al.]. – Текст : непосредственный // Am J Perinatol. – 2020. – Vol. 37 (1). – P. 44–52.
205. Maternal body mass index, gestational weight gain, and the risk of overweight

- and obesity across childhood : An individual participant data meta-analysis / E. Voerman, S. Santos, P. B. Golab [et al.]. – Текст : непосредственный // *PLoS Med.* – 2019. – Vol. 16 (2). – P. e1002744.
206. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy / P. M. Bosio, P. J. Mc Kenna, R. Conroy, C. O’Herlihy. – Текст : непосредственный // *Obstet Gynecol.* – 1999. – № 94. – P. 978–84.
207. Maternal hypertension, preeclampsia, and risk of neonatal respiratory disorders in a large-prospective cohort study / T. Tian, L. Wang, R. Ye, J. Liu, A. Ren. – Текст : непосредственный // *Pregnancy Hypertens.* – 2020. – № 19. – P. 131–137.
208. Maternal left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide concentration in early- and late-onset pre-eclampsia / V. T. M. Borges, S. G. Zanati, M. T. S. Peraçoli [et al.]. – Текст : непосредственный // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 51 (4). – P. 519–523.
209. Maternal risk factors and adverse birth outcomes associated with HELLP syndrome: a population-based study / S. Lisonkova, N. Razaz, Y. Sabr [et al.]. – Текст : непосредственный // *BJOG.* – 2020. – Vol. 127 (10). – P. 1189–1198.
210. Maternal serum copeptin, MR-proANP and procalcitonin levels at 11–13 weeks gestation in the prediction of preeclampsia / C. Birdir, K. Janssen, A. D. Stanescu [et al.]. – Текст : непосредственный // *Arch Gynecol Obstet.* – 2015. – № 292. – P. 1033–42.
211. Maternal serum uric acid level and maternal and neonatal complications in preeclamptic women : A cross-sectional study / M. Asgharnia, F. Mirblouk, S. Kazemi [et al.]. – Текст : непосредственный // *Int J Reprod Biomed (Yazd).* – 2017. – Vol. 15 (9). – P. 583–588.
212. Maternal thrombophilia and the risk of recurrence of preeclampsia / F. Facchinetti, L. Marozio, T. Frusca [et al.]. – Текст : непосредственный // *Am J Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol. 200 (1). – P. 46.e1–5.
213. Mechanisms of key innate immune cells in early- and late-onset preeclampsia / I. Aneman, D. Pienaar, S. Suvakov [et al.]. – Текст : непосредственный // *Front*

- Immunol. – 2020. – Vol. 18. – № 11. – P. 1864.
214. Mei, Y. Clinical significance of primary symptoms in women with placental abruption / Y. Mei, Y. Lin. – Текст : непосредственный // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2018. – Vol. 31 (18). – P. 2446–2449.
215. Microarray profiling reveals that placental transcriptomes of early-onset HELLP syndrome and preeclampsia are similar / T. Várkonyi, B. Nagy, T. Füle [et al.]. – Текст : непосредственный // Placenta. – 2011. – Vol. 32. – P. s21–9.
216. MicroRNAs 363 and 149 are differentially expressed in the maternal circulation preceding a diagnosis of preeclampsia / C. A. Whigham, T. M. MacDonald, S. P. Walker [et al.]. – Текст : непосредственный // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10 (1). – P. 18077.
217. Mirkovic, L. Prediction of adverse maternal outcomes of early severe preeclampsia / L. Mirkovic, I. Tulic, S. Stankovic, I. Soldatovic. – Текст : непосредственный // Pregnancy Hypertens. – 2020. – № 22. – P. 144–150.
218. Molecular advances in preeclampsia and HELLP syndrome / A. Gardikioti, T.-M. Venou, E. Gavriilaki [et al.]. – Текст : непосредственный // Int J Mol Sci. – 2022. – Vol. 31, № 23 (7). – P. 3851.
219. Moreno, S. A. A. Uric acid in pregnancy: NewConcepts / S. A. A. Moreno, G. J. C Briones, D. P. M. A. de Leon Ponce // ContribNephrol. – 2018. – № 192. – P. 110–115.
220. Nagai–Okatani, C. Three molecular forms of atrial natriuretic peptides: quantitative analysis and biological characterization / C. Nagai–Okatani, K. Kangawa, N. Minamino. – Текст : непосредственный // J. Pept. J Pept Sci. – 2017. – Vol. 23 (7–8). – P. 486–495.
221. Nair, A. Estimation of serum uric acid as an indicator of severity of preeclampsia and perinatal outcome / A. Nair, C. Savitha. – Текст : непосредственный // J Obstet Gynecol India. – 2017. – Vol. 67 (2). – P. 109–118.
222. Nakagawa, Y. Atrial and brain natriuretic peptides : Hormones secreted from the heart / Y. Nakagawa, T. Nishikimi, K. Kuwahara. – Текст : непосредственный// Peptides. – 2019. – № 111. – P. 18–25.

223. Neonatal outcomes of early- and late-onset preeclampsia / M. Büyükeren, H.T.Çelik, G. Örgül, Ş. Yiğit [et al.]. – Текст : непосредственный // Turk J Pediatr. – 2020. – Vol. 62(5). – P. 812–819.
224. Neuroradiological perspectives of severe preeclampsia and eclampsia spectrum – Correlation from posterior reversible encephalopathy syndrome / D. H. Basavarajappa, P. K. Saha, R. Bagga [et al.]. – Текст : непосредственный // Pregnancy Hypertens. – 2020. – № 20. – P. 119–123.
225. Neutrophil-to-lymphocyteratio, platelet-to-lymphocyteratio, and routine complete blood count components in HELLP syndrome : amatched case control study / G. Sisti, A. Faraci, J. Silva, R. Upadhyay. – Текст : непосредственный // Medicina (BAires). – 2019. – № 55. – P. 123.
226. New fundamentals in hemostasis / H. H. Versteeg, J. W. Heemskerk, M. Levi, P. H. Reitsma. – Текст : непосредственный // PhysiolRev. – 2013. – Vol. 93 (1). – P. 327–58.
227. NICE guideline. Hypertension in Pregnancy : Diagnosis and Management. – Текст : непосредственный// Am J Obs Gynecol. – 2019. – Vol. 77 (1). – P. S1–s22.
228. Non-obstetric complications in preeclampsia / K. Pankiewicz., E. Szczerba, T. Maciejewski, A. Fijałkowska. – Текст : непосредственный // Prz Menopauzalny. – 2019. – Vol. 18,№ 2. – P. 99–109.
229. Normal amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) values in amniotic fluid / J.A. Carvajal, F.A. Ferrer, F.I. Araya [et al.]. – Текст : непосредственный // Clin Biochem. – 2017. – Vol. 50 (1–2). – P. 23–26.
230. Normal pregnancy is characterized by systemic activation of the complement system / K. Richani, E. Soto, R. Romero [et al.]. – Текст : непосредственный // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2005. – № 17. – P. 239–45.
231. Normal range of complement components during pregnancy: A prospective study / Y.-d. He, B.-n. Xu, D. Song [et al.]. – Текст : непосредственный // Am J Reprod Immunol. – 2020. – Vol. 83 (2). – P. e13202.
232. NT-proBNP qualifies as a surrogate for clinical end points in heart failure / W.

- Schmitt, H. Rühs, R. Burghaus [et al.]. – Текст : непосредственный // *Clin Pharmacol Ther.* – 2021. – Vol. 110 (2). – P. 498–507.
233. Obesity in pregnancy causes a volume overload in third trimester / S. Vonck, D. Lanssens, A. S. Staelens [et al.]. – Текст : непосредственный // *Eur J Clin Investig.* – 2019. – № 49. – P. e13173.
234. Osunkalu, V. O. Antithrombin III: plasma activity and reference range among nigerian blood donors / V. O. Osunkalu, O. O. Kanu, F. Ngwuli. – Текст : непосредственный // *Niger Postgrad Med J.* – 2015. – Vol. 22 (4). – P. 209–12.
235. Othman, M. Thrombosis and hemostasis related issues in women and pregnancy. Potential value of coagulation parameters for suggesting preeclampsia during the third trimester of pregnancy / M. Othman, C. McLintock, R. Kadir. – Текст : непосредственный // *SeminThrombHemost.* – 2016. – Vol. 42 (7). – P. 693–695.
236. Overton, E. Preeclampsia diagnosis and management / E. Overton, D. Tobes, A. Lee. – Текст : непосредственный // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* – 2022. – Vol. 36 (1). – P. 107–121.
237. Overview of procalcitonin in pregnancy and in pre-eclampsia / A. Mangogna, C. Agostinis, G. Ricci [et al.]. – Текст : непосредственный // *Clin Exp Immunol.* – 2019. – Vol. 198 (1). – P. 37–46.
238. Oxytocin at elective caesarean delivery : a dose-finding study in women with obesity / E. Peska, M. Balki, C. Maxwell [et al.]. – Текст : непосредственный // *Anaesthesia.* – 2021. – Vol. 76 (7). – P. 918–923.
239. P4 medicine : how systems medicine will transform the healthcare sector and society / M. Flores, G. Glusman, K. Brogaard [et al.]. – Текст : непосредственный // *Future Medicine.* – 2013. – Vol. 10 (6). – P. 565–76.
240. Pathogenetic relationship between endothelial dysfunction and disorders of blood coagulation potential in pregnancy complicated by pre-eclampsia / O. N. Sergeeva, N. P. Chesnokova, E. V. Ponukalina [et al.]. – Текст : непосредственный // *Vestn Ross Akad Med Nauk.* – 2015. – № 5. – P. 599–603.
241. Pereira, K. N. Association between uric acid and severity of pre-eclampsia / K. N.

- Pereira, C. K. Knoppka, J. E. da Silva. – Текст : непосредственный // Clin Lab. – 2014. – Vol. 60 (2). – P. 309–314.
242. Perinatal outcomes in preeclampsia that is complicated by massive proteinuria / M. G. Newman, A. G. Robichaux, C. M. Stedman [et al.]. – Текст : непосредственный // Am J Obstet Gynecol. – 2003. – № 188. – P. 264–268.
243. Peripartum management of hypertension. A position paper of the ESC council on hypertension and the european society of hypertension / R. Cífková, M. R. Johnson, T. Kahan[et al.]. – Текст : непосредственный // Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. – 2020. – Vol. 1. – № 6 (6). – P. 384–393.
244. Petca, A. HELLP Syndrome – holistic insight into pathophysiology / A. Petca, B. Corina Miron, I. Pacu. – Текст : непосредственный // Medicina (Kaunas). – 2022. – Vol. 21, № 58 (2). – P. 326.
245. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock / C. L. Holmes, B. M. Patel, J. A. Russell, K. R. Walley. – Текст : непосредственный // Chest. – 2001. – Vol. 120 (3). – P. 989–1002.
246. Pino, R. M. Appropriate clinical use of lactate measurements / R. M. Pino, J. Singh. – Текст : непосредственный // Anesthesiology. – 2021. – Vol. 134 (4). – P. 637–644.
247. Placenta derived factors involved in the pathogenesis of the liver in the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) : A review / L. C. E. W. Van Lieshout, G. H. Koek, M. A. Spaanderman, P. J. van Runnard Heimeel. – Текст : непосредственный // Pregnancy Hypertens. – 2019. – № 18. – P. 42–48.
248. Placental abruption and subsequent risk of pre-eclampsia : A population-based case-control study / S. E. Parker, M. M. Werler, M. Gissler [et al.]. – Текст : непосредственный // Paediatric and Perinatal Epidemiology. – 2015. – Vol. 29 (3). – P. 211–219.
249. Placental bed research : II. Functional and immunological investigations of the placental bed. L. K. Harris, M. Benagiano, M. M. D'Elia [et al.]. – Текст : непосредственный // Am J Obstet Gynecol. – 2019. – Vol. 221 (5). – P. 457–

- 469.
250. Placental biomarkers : PP13, VEGF in diagnostics of early and late preeclampsia / A. Piskun, D. Konkov, O. Honcharenko [et al.]. – Текст : непосредственный // *Wiad Lek.* – 2022. – Vol. 75 (12). – P. 3041–3045.
251. Placental growth factor and the risk of adverse neonatal and maternal outcomes / J. G. Parchem, C. O. Brock, H. Y. Chen [et al.]. – Текст : непосредственный // *Obstet Gynecol.* – 2020. – № 135. – P. 665–73.
252. Placental growth factor measurements in the assessment of women with suspected preeclampsia : A stratified analysis of the PARROT trial / K. E. Duhig, J. E. Myers, C. Gale [et al.]. – Текст : непосредственный // *Pregnancy hypertension.* – 2021. – № 23. – P. 41–7.
253. Placental growth factor testing for suspected pre-eclampsia : a cost-effectiveness analysis / K. E. Duhig, P. T. Seed, J. E. Myers [et al.]. – Текст : непосредственный // *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* – 2019. – Vol. 126 (11). – P. 1390–8.
254. Placental morphology, apoptosis, angiogenesis and epithelial mechanisms in early-onset preeclampsia / A. Travaglino, A. Raffone, G. Saccone [et al.]. – Текст : непосредственный // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2019. – № 234. – P. 200–206.
255. Placental sFLT1 is associated with complement activation and syncytiotrophoblast damage in preeclampsia / A. R. Yonekura Collier, Z. Zsengeller, E. Pernicon [et al.]. – Текст : непосредственный // *Hypertens Preg.* – 2019. – № 38. – P. 193–9.
256. Planned early delivery for late preterm pre-eclampsia in a low- and middle-income setting : a feasibility study / A. Beardmore-Gray, N. Vousden, S. A. Silverio [et al.]. – Текст : непосредственный // *Reprod Health.* – 2021. – Vol. 2. – № 18 (1). – P. 110.
257. Planned early delivery versus expectant management to reduce adverse pregnancy outcomes in pre-eclampsia in a low- and middle-income setting : study protocol for a randomised controlled trial (CRADLE-4 Trial) / A. Beardmore-

- Gray, N. Vousden, U. Charantimath [et al.]. – Текст : непосредственный // *Trials*. – 2020. – Vol. 23, № 21 (1). – P. 960.
258. Planned early delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia (PHOENIX) : a randomised controlled trial / L. C. Chappell, P. Brocklehurst, M. E. Green, R. Hunter [et al.]. – Текст : непосредственный // *Lancet*. – 2019. – Vol. 28, № 394 (10204). – P. 1181–1190.
259. Possomato-Vieira, J. S. Mechanisms of endothelial dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia / J. S. Possomato-Vieira, R. A. Khalil. – Текст : непосредственный // *Advances in Pharmacology*. – 2016. – № 77. – P. 361–431.
260. Posterior reversible encephalopathy syndrome in preeclampsia and eclampsia : The role of hypomagnesemia / X. Fang, H. Wang, Z. Liu [etal.]. – Текст : непосредственный // *Seizure*. – 2020. – № 76. – P. 12–16.
261. Postpartum hemorrhage / Y. Oyelese, W.E. Scorza, R. Mastroia, J. C. Smulian. – Текст : непосредственный // *Obstet Gynecol Clin North Am*. – 2007. – Vol. 34. – P. 421–41.
262. Prediction models for preeclampsia : A systematic review / A. C. De Kat, J. Hirst, M. Woodward [et al.]. – Текст : непосредственный // *Pregnancy Hypertens*. – 2019. – № 16. – P. 48–66.
263. Prediction of adverse maternal outcomes from pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy : A systematic review / U. V. Ukah, D. A. De Silva, B. Payne [et al.]. – Текст : непосредственный // *Pregnancy Hypertens*. – 2018. – № 11. – P. 115–123.
264. Prediction of preeclampsia : review of reviews / R. Townsend, A. Khalil, Y. Premakumar [et al.]. – Текст : непосредственный // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2019. – Vol. 54 (1). – P. 16–27.
265. Prediction of preeclampsia-related adverse outcomes with the sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1)/PlGF (placental growth factor)-ratio in the clinical routine : a real-world study / L. A. Dröge, F. H. Perschel, N. Stütz [et al.]. – Текст : непосредственный // *Hypertension*. – 2021. – Vol. 77 (2). – P. 461–471.
266. Predictive value of the sFlt1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia /

- H. Zeisler, E. Llurba, F. Chantraine [et al.]. – Текст : непосредственный // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 374 (1). – P. 13–22.
267. Predictive value of the signs and symptoms preceding eclampsia : a systematic review / R. Hastie, F. C. Brownfoot, C. A. Cluver [et al.]. – Текст : непосредственный // *Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 134 (4). – P. 677–684.
268. Pre-eclampsia affects procalcitonin production in placental tissue / C. Agostinis, D. Rami, P. Zacchi [et al.]. – Текст : непосредственный // *Am J Reprod Immunol.* – 2018. – № 79. – P. e12823.
269. Pre-eclampsia and risk of later kidney disease: nationwide cohort study / J. H. Kristensen, S. Basit, J. Wohlfahrt [et al.]. – Текст : непосредственный // *BMJ.* – 2019. – № 365. – P. 1516.
270. Preeclampsia has two phenotypes which require different treatment strategies / G. Masini, F.F. Lin, T. Jasmine [et al.]. – Текст : непосредственный // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2022. – Vol. 226 (2S). – P. S1006–S1018.
271. Preeclampsia is associated with persistent postpartum cardiovascular impairment / K. Melchiorre, G. R. Sutherland, M. Liberati, B. Thilaganathan. – Текст : непосредственный // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 58. – P. 709–15.
272. Preeclampsia is characterized by placental complement dysregulation / A. Buurma, D. Cohen, K. Veraar [et al.]. – Текст : непосредственный // *Hypertension.* – 2012. – № 60. – P. 1332–7.
273. Pre-eclampsia : pathophysiology and clinical implications / G. J. Burton, C. W. Redman, J. M. Roberts [et al.]. – Текст : непосредственный // *BMJ.* – 2019. – № 366. – P. 12381.
274. Preeclampsia : pathophysiology, challenges, and perspectives / S. Rana, E. Lemoine, J. P. Granger, S. A. Karumanch. – Текст : непосредственный // *Circ Res.* – 2019. – Vol. 29, № 124 (7). – P. 1094–1112.
275. Preeclampsia : risk factors and neonatal outcomes associated with early- versus late-onset diseases / O. Weitzner, Y. Yagur, T. Weissbach, E.G. Man. – Текст : непосредственный // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2020. – Vol. 33 (5). – P.

- 780–784.
276. Preeclampsia – pathophysiology and clinical presentations : JACC state-of-the-art review / C. W. Ives, R. Sinkey, I. Rajapreyar [et al.]. – Текст : непосредственный // J Am Coll Cardiol. – 2020. – Vol. 6, № 76 (14). – P. 1690–1702.
277. Pregnancy-related liver disorders / A. Goel, K. D. Jamwal, A. Ramachandra [et al.]. – Текст : непосредственный // J Clin Exp Hepatol. – 2014. – Vol. 4 (2). – P. 151–62.
278. Pritchard, A. M. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss / A. M. Pritchard, P. W. Hendrix, M. J. Paidas. – Текст : непосредственный // Clin Obstet Gynecol. – 2016. – Vol. 59 (3). – P. 487–97.
279. Procalcitonin and sepsis in the emergency department : an update / D. Velissaris, N. Zareifopoulos, M. Lagadinou [et al.]. – Текст : непосредственный // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2021. – Vol. 25 (1). – P. 466–479.
280. Procalcitonin impairs endothelial cell function and viability / N. M. Wagner, C. Van Aken, A. Butschkau [et al.]. – Текст : непосредственный // Anesth Analg. – 2017. – № 124. – P. 836–45.
281. Procalcitonin impairs liver cell viability and function in vitro : a potential new mechanism of liver dysfunction and failure during sepsis? / M. Sauer, S. Doss, J. Ehler [et al.] – Текст : электронный // Biomed Res Int. – 2017. – P. 6130725. Doi: 10.1155/2017/6130725.
282. Procalcitonin levels during pregnancy, delivery and postpartum / C. Paccolat, S. Harbarth, D. Courvoisier [et al.]. – Текст : непосредственный // J Perinat Med. – 2011. – Vol. 39 (6). – P. 679–83.
283. Procalcitonin levels in pregnancy : A systematic review and meta-analysis of observational studies / M. Prabhu, G. Wilkie, M. MacEachern [et al.]. – Текст : электронный // Int J Gynaecol Obstet. 2023 Apr 28. Doi: 10.1002/ijgo.14813. Online ahead of print.
284. Procalcitonin values in preeclamptic women are related to severity of disease / M. Montagnana, G. Lippi, A. Albiero [et al.]. – Текст : непосредственный // Clin

- Chem Lab Med. – 2008. – № 46. – P. 1050–1.
285. Procalcitonin : a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy / A. L. Vijayan, S. Ravindran, R. Saikant [et al.]. – Текст : непосредственный // J Intens Care. – 2017. – № 5. – P. 51.
286. Procalcitonin : a feasible biomarker for severe bacterial infections in obstetrics and gynecology? / B. Tujula, H. Kokki, J. Rasanen, M. Kokki. – Текст : непосредственный // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2018. – № 97. – P. 505–6.
287. Proteinuria in preeclampsia : not essential to diagnosis but related to disease severity and fetal outcomes / X. Dong, W. Gou, C. Li [etal.]. – Текст : непосредственный // Preg. Hyper.: An Int. J. Women's Card. Health. – 2017. – № 8. – P. 60–64.
288. Proteinuria in preeclampsia: is it important? / A. Özkara, A. E. Kaya, A. Başbuğ [et al.]. – Текст : непосредственный // GinekPol. – 2018. – Vol. 89 (5). – P. 256–261.
289. Rang, S. Serial hemodynamic measurement in normal pregnancy, preeclampsia, and intrauterine growth restriction / S. Rang, G. A. van Montfrans, H. Wolf. – Текст : непосредственный // Am J Obstet Gynecol. – 2008. – № 198. – P. 519. e1–9.
290. Redman, C. W. Early and late onset preeclampsia: Two sides of the same coin / C. W. Redman. – Текст : непосредственный // Pregnancy Hypertension : An International Journal of Women's Cardiovascular Health. – 2017. – № 7. – P. 56–64.
291. Redman, C. W. Immunology of pre-eclampsia / C.W. Redman, I. L. Sargent. – Текст : непосредственный // Am J Reprod Immunol. – 2010. – № 63. – P. 534–43.
292. Reference interval of antithrombin, protein C, and protein S activities in healthy adults in Iran, the effect of age, sex, oral contraceptive intake, and menopause / S. Tabibian, M. Khoshmirsafa, M. Paridar [et al.]. – Текст : непосредственный // Int J Lab Hematol. – 2022. – Vol. 44 (3). – P. 626–634.
293. Regulation of the complement system and immunological tolerance in pregnancy /

- L. Teirilä, J. Heikkinen-Eloranta, J. Kotimaa [et al.]. – Текст : непосредственный // *Seminars in Immunology*. – 2019. – Vol. 45. – P. 101337.
294. Relationship between uterine smooth muscular CPI-17-signal pathway-mediated Ca²⁺ sensitivity changes and uterine atony-induced postpartum haemorrhage / Q. Liao, J. Yan, Z. Zhou [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Obstet Gynaecol*. – 2019. – Vol. 39 (3). – P. 302–307.
295. Relationship of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and procalcitonin levels with the presence and severity of the preeclampsia / B. Artunc-Ulkumen, Y. Guvenc, A. Goker, C. Gozukara. – Текст : непосредственный // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2015. – № 28. – P. 1895–900.
296. Relationships of complement components C3 and C4 and their genetics to cardiometabolic risk in healthy, non-Hispanic white adolescents / M. M. Copenhaver, Y. Chack-Yung, D. Zhou, R. P. Hoffman. – Текст : непосредственный // *Pediatr Res*. – 2020. – Vol. 87 (1). – P. 88–94.
297. Repeated measures of inflammation and oxidative stress biomarkers in preeclamptic and normotensive pregnancies / K. K. Ferguson, J. D. Meeker, T. F. McElrath [et al.]. – Текст : непосредственный // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2017. – Vol. 216 (5). – P. 527.e1–527.e9.
298. Revisiting HELLP syndrome / L. M. Dusse, P. N. Alpoim, J. T. Silva [et al.]. – Текст : непосредственный // *Clin Chim Acta*. – 2015. – Vol. 7, № 451 (Pt B). – P. 117–20.
299. Risk factors for atonic postpartum hemorrhage. A systematic review and meta-analysis / H. B. Ende, M. J. Lozada, D. H. Chestnut [et al.]. – Текст : непосредственный // *Obstet Gynecol*. – 2021. – Vol. 1, № 137 (2). – P. 305–323.
300. Risk factors for poor outcome in posterior reversible encephalopathy syndrome : systematic review and meta-analysis / Z. Chen, G. Zhang, A. Lerner [et al.]. – Текст : непосредственный // *Quant Imaging Med Surg*. – 2018. – Vol. 8 (4). – P. 421–432.

301. Risk factors for uterine atony/postpartum hemorrhage requiring treatment after vaginal delivery / L. A. Wetta, J. M. Szychowski, S. Seals [et al.]. – Текст : непосредственный // *Am J Obstet Gynecol.* – 2013. – № 209. – P. e1–e6.
302. Risk factors of relaparotomy for intra-abdominal hemorrhage after cesarean delivery / L. Pencole, V. Peyronnet, L. Mandelbrot, J. Lepercq. – Текст : непосредственный // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2021. – № 260. – P. 118–123.
303. Role of sFlt-1/PlGF ratio and feto-maternal Doppler for the prediction of adverse perinatal outcome in late-onset pre-eclampsia / O. Graupner, A. Karge, S. Flechsenhar[et al.]. – Текст : непосредственный // *Arch Gynecol Obstet.* – 2020. – Vol. 30 (2). – P. 375–385.
304. Rubattu, S. The natriuretic peptides for hypertension treatment / S. Rubattu, G. Gallo. – Текст : непосредственный // *High Blood Press Cardiovasc Prev.* – 2022. – Vol. 29 (1). – P. 15–21.
305. Sadlecki, P. Prenatal clinical assessment of nt-probnp as a diagnostic tool for preeclampsia, gestational hypertension and gestational diabetes mellitus / P. Sadlecki, M. Grabiec, M. Walentowicz-Sadlecka. – Текст : непосредственный // *PLoSOne.* – 2016. – Vol. 11 (9). – P. e0162957.
306. Salivary uric acid as a predictive test of preeclampsia, pregnancy-induced hypertension and preterm delivery : A pilot study / I. C. Püschl, L. Bonde, I. C. Reading [et al.]. – Текст : непосредственный // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2020. – Vol. 99 (10). – P. 1339–1345.
307. Sayin, M. Evaluation of natural coagulation inhibitor levels in various hypertensive states of pregnancy / M. Sayin, F. G. Varol, N. C. Sayin. – Текст : непосредственный // *EurJObstetGynecolReprodBiol.* – 2005. – № 23. – P. 183–7.
308. Scantlebury, D. C. Pre-eclampsia and maternal placental syndromes: an indicator or cause of long-term cardiovascular disease? / D. S. Scantlebury, S. N. Hayes, V. D. Garovic. – Текст : непосредственный // *Heart.* – 2012. – Vol. 98 (15). – P. 1109–11.

309. Serum uric acid may not be involved in the development of preeclampsia / Q. Chen, S. Lau, M. Tong [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of Human Hypertension*. – 2016. – Vol. 30 (2). – P. 136–140.
310. sFlt-1/PlGF ratio as a predictive and prognostic marker for preeclampsia / H. R. Jeon, D. H. Jeong, J. Y. Lee [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Obstet Gynaecol Res*. – 2021. – Vol. 47 (7). – P. 2318–2323.
311. sFlt-1/PlGF ratio for the prediction of delivery within 48 hours and adverse outcomes in expectantly managed early-onset preeclampsia / E. Simón, C. Permy, L. Sacristán [et al.]. – Текст : непосредственный // *Pregnancy Hypertens*. – 2020. – № 22. – P. 17–23.
312. Siddiqui, M.M. Pre-eclampsia through the eyes of the obstetrician and anesthesiologist / M. M. Siddiqui, J. M. Banayan, J. E. Hofer. – Текст : непосредственный // *Int J ObstetAnesth*. – 2019. – Vol. 40. – P. 140–148.
313. Sookoian, S. Liver enzymes, metabolomics and genome-wide association studies: From systems biology to the personalized medicine / S. Sookoian, C.J. Pirola. – Текст : непосредственный // *World J Gastroenterol*. – 2015. – Vol. 21 (3). – P. 711–725.
314. Stojanovska, V. Innate and adaptive immune responses in HELLP syndrome / V. Stojanovska, A. C. Zenclussen. – Текст : непосредственный // *Front Immunol*. – 2020. – № 11. – P. 667.
315. Study of serum uric acid and creatinine in hypertensive disorders of pregnancy / S. Vyakaranam, A. V. Bhongir, D. Patlolla, R. Chintapally. – Текст : непосредственный // *International journal of medical science and public health*. – 2015. – Vol. 4 (10). – P. 1424–1428.
316. Synergistic effect of ischemic preconditioning and antithrombin in ischemia-reperfusion injury / G. Vrakas, K. Tsalis, G. N. Roidos [et al.]. – Текст : непосредственный // *Experimental and Clinical Transplantation*. – 2017. – Vol. 15 (3). – P. 320–328.
317. Talaulikar, V. S. Uric Acid: is it time to give up routine testing in management of pre-eclampsia? / V. S. Talaulikar, H. Shehata. – Текст : непосредственный //

- Obstetric Medicine. – 2012. – Vol. 5 (3). – P. 119–123.
318. Taravati, A. Comprehensive analysis of oxidative stress markers and antioxidants status in preeclampsia / A. Taravati, F. Tohidi. – Текст : непосредственный // Taiwan J Obstet Gynecol. – 2018. – Vol. 57 (6). – P. 779–790.
319. Tarca, A. L. The prediction of early preeclampsia: Results from a longitudinal proteomics study / A. L. Tarca, R. Romero, N. Benschalom–Tirosh. – Текст : непосредственный // PLoS One. – 2019. – Vol. 4, № 14 (6). – P. e0217273.
320. Terlipressin versus norepinephrine as infusion in patients with septic shock : a multicentre, randomised, double-blinded trial / Z. M. Liu, J. Chen, Q. Kou [et al.]. – Текст : непосредственный // Intensive Care Med. – 2018. – Vol. 44 (11). – P. 1816–1825.
321. Terlipressin combined with conservative fluid management attenuates hemorrhagic shock-induced acute kidney injury in rats / L. U. C. Castro, D. A. Otsuki, T. R. Sanches [et al.]. – Текст : непосредственный // Sci Rep. – 2022. – Vol. 28, № 12 (1). – P. 20443.
322. Terminal complement activation in preeclampsia / R. M. Burwick, J. Velasquez, C. M. Valencia [et al.]. – Текст : непосредственный // Obstet. Gynecol. – 2018. – № 132. – P. 1477–1485.
323. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation / I. Brosens, R. Pijnenborg, L. Vercruyssen, R. Romero. – Текст : непосредственный // Am J Obstet Gynec. – 2011. – Vol. 204, № 3. – P. 193–201.
324. The association between first trimester AFP to PAPP-A ratio and placentally-related adverse pregnancy outcome / A. E. Hughes, U. Sovio, F. Gaccioli. – Текст : непосредственный [et al.] // Placenta. – 2019. – № 81. – P. 25–31.
325. The C5b–9 membrane attack complex of complement activation localizes to villous trophoblast injury in vivo and modulates human trophoblast function in vitro / R. Rampersad, A. Barton, Y. Sadovsky, D.M. Nelson. – Текст : непосредственный // Placenta. – 2008. – № 29. – P. 855–61.
326. The comparison of uterine artery Doppler velocimetry with the histopathology of

- the placental bed / S. Sagol, E. Ozkinay, K. Oztekin, N. Ozdemir. – Текст : непосредственный // Aust N Z J Obstet Gynaecol. – 1999. – № 39. – P. 324–329.
327. The effect of carbetocin dose on transmural dispersion of myocardial repolarization in healthy parturients scheduled for elective cesarean delivery under spinal anesthesia : a prospective, randomized clinical trial / N. Clunies–Ross, T. M. Roston, J. Taylor [et al.]. – Текст : непосредственный // Anesth Analg. – 2021. – Vol. 1, № 132 (2). – P. 485–492.
328. 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.]. – Текст : непосредственный // Int J Gynaecol Obstet. – 2019. – Vol. 145 (Suppl 1). – P. 1–33.
329. The interrelation between the renal blood flow and the severity of intra-abdominal hypertension in pregnancy / D. Marshalov, I. Salov, A. Petrenko [et al.]. – Текст : непосредственный // J. Perinat. Med. – 2013. – № 41. – P. 56.
330. The predictive value of cumulative lactate dehydrogenase release within the first 72 h of acute myocardial infarction in patients treated with primary angioplasty / P. Elsmann, F. Zijlstra, K. Miedema [et al.]. – Текст : непосредственный // Ann Clin Biochem. – 2004. – Vol. 41 (2). – P. 142–8.
331. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG) : how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community / F. Milne, C. Redman, J. Walker [et al.]. – Текст : непосредственный // BMJ. – 2005. – Vol. 330 (7491). – P. 576–80.
332. The prognostic role of serum uric acid levels in preeclampsia : A meta-analysis / I. Bellos, V. Pergialiotis, D. Loutradis, G. Daskalakis. – Текст : непосредственный // Clin Hypertens (Greenwich). – 2020. – Vol. 22 (5). – P. 826–834.
333. The relation of increased uterine artery blood flow resistance and impaired trophoblast invasion in preeclamptic pregnancies / K. Guzin, S. Tomruk, Y. A. Tuncay [et al.]. – Текст : непосредственный // Arch Gynec Obstet. – 2005. – №

272. – P. 283–288.
334. The role of headache in the classification and management of hypertensive disorders in pregnancy / J. D. Sperling, J. D. Dahlke, W. J. Huber, B. M. Sibai. – Текст : непосредственный // *Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 126 (2). – P. 297–302.
335. The role of uric acid in preeclampsia : is uric acid a causative factor or a sign of preeclampsia? / O. P. Khaliq, T. Konoshita, J. Moodley, T. Naicker. – Текст : непосредственный // *Curr Hypertens Rep.* – 2018. – Vol. 20 (9). – P. 80.
336. The use of viscoelastic haemostatic assays in the management of major bleeding : A British Society for Haematology Guideline / N. S. Curry, R. Davenport, S. Pavord [et al.]. – Текст : непосредственный // *Br J Haematol.* – 2018. – Vol. 182 (6). – P. 789–806.
337. Thrombosis prediction based on reference ranges of coagulation-related markers in different stages of pregnancy / A. Sekiya, T. Hayashi, Y. Kadohira [et al.]. – Текст : непосредственный // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2017. – Vol. 23 (7). – P. 844–850.
338. Tranquilli, A.L. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy : A revised statement from the ISSHP / A. L. Tranquilli, G. Dekker, L. Magee. – Текст : непосредственный // *Pregnancy Hypertens.* – 2014. – № 4. – P. 97–104.
339. Treviño-Becerra, A. Uric Acid : the unknown uremic toxin / A. Treviño-Becerra. – Текст : непосредственный // *Contrib Nephrol.* – 2018. – № 192. – P. 25–33.
340. Troiano, N. H. Physiologic and hemodynamic changes during pregnancy / N. H. Troiano. – Текст : непосредственный // *AACN Adv Crit Care.* – 2018. – Vol. 29 (3). – P. 273–283.
341. TRUFFLE Group. Perinatal morbidity and mortality in earlyonset fetal growth restriction : cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE) / C. Lees, N. Marlow, B. Arabin [et al.]. – Текст : непосредственный // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2013. – № 42. – P. 400–8.
342. Two unique human decidual macrophage populations / B. L. Houser, T. Tilburgs,

- J. Hill [et al.]. – Текст : непосредственный // J. Immunol. – 2011. – Vol. 15, № 186 (4). – P. 2633–42.
343. Uckan, K. Serum amyloid A, procalcitonin, highly sensitive C reactive protein and tumor necrosis factor alpha levels and acute inflammatory response in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count (HELLP) and eclampsia / K. Uckan, H. G. Sahin. – Текст : непосредственный // J Obstet Gynaecol Res. – 2018. – № 44. – P. 440–7.
344. Uric acid and hypertension a focused review and practical recommendations / B. De Becker, C. Borghi, M. Burnier, P. van de Borne. – Текст : непосредственный // Journal of Hypertension. – 2019. – Vol. 37 (5). – P. 878–883.
345. Uric acid and hypertension : an update with recommendations / L.G Sanchez-Lozada, B. Rodriguez-Iturbe, E. E. Kelley [et al.]. – Текст : непосредственный // Am J Hypertens. – 2020. – Vol. 33 (7). – P. 583–594.
346. Uric acid determination in gestational hypertension : Is it as effective a delineator of risk as proteinuria in high-risk women? / M. J. Schmella, R. G. Clifton, A. D. Althouse, J. M. Roberts. – Текст : непосредственный // ReprodSci. – 2015. – Vol. 22 (10). – P. 1212–1219.
347. Uric acid : a clinically useful marker to distinguish preeclampsia from gestational hypertension / R. J. Johnson, M. Kanbay, D. H. Kang, L. G. Sánchez-Lozada. – Текст : непосредственный // Hypertension. – 2011. – Vol. 58 (4). – P. 548–549.
348. Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage : a network meta-analysis / I. D. Gallos, A. Papadopoulou, R. Man [et al.]. – Текст : непосредственный // Cochrane Database Syst Rev. – 2018. – Vol. 19, № 12 (12). – P. CD011689.
349. Utility of N-terminal (NT)-Brain Natriuretic Peptide (proBNP) in the diagnosis and prognosis of pregnancy associated cardiovascular conditions : a systematic review / F. D. Esbrand, S. Zafar, V. Panthangi [et al.]. – Текст : непосредственный // Cureus. – 2022. – Vol. 22, № 14 (12). – P. e32848.
350. Vafaie, M. Essential cardiac biomarkers in the differential diagnosis of acute

- chest pain : An update / M. Vafaie, E. Giannitsis, H. A. Katus. – Текст : непосредственный // Article in German. Herz. – 2018. – № 43. – P. 469.
351. Vahed, S. Z. Thrombotic microangiopathy during pregnancy / S. Z. Vahed, Y. R. Saadat, M. Ardalan. – Текст : непосредственный // Microvasc Res. – 2021. – № 138. – P. 104226.
352. Variation of Complement Protein Levels in Maternal Plasma and Umbilical Cord Blood during Normal Pregnancy : An Observational Study / M. Saleh, M. Compagno, S. Pihl. – Текст : непосредственный // J Clin Med. – 2022. – Vol. 22, № 11 (13). – P. 3611.
353. Weinstein, L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy / L. Weinstein. – Текст : непосредственный // Am J Obstet Gynecol. – 1982. – Vol. 15, № 142 (2). – P. 159–67.
354. World Health Organization. Fact Sheet. – 2012. – Текст : электронный – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (дата обращения: 22.01.2019).
355. Xanthine oxidoreductase : One enzyme for multiple physiological tasks / M. Bortolotti, L. Polito, M. G. Battelli, A. Bolognesi. – Текст : непосредственный // Redox Biol. – 2021. – № 41. – P. 101882.
356. Xue, H. Effects of carbetocin combined with ergometrine maleate on blood loss and coagulation function of puerperae with postpartum haemorrhage / H. Xue, W. Wang. – Текст : непосредственный // Am J Transl Res. – 2023. – Vol. 15, № 15 (1). – P. 556–562.
357. Yamada, T. Risk factors of eclampsia other than hypertension : pregnancy-induced antithrombin deficiency and extraordinary weight gain / T. Yamada, T. Kuwata, H. Matsuda [et al.]. – Текст : непосредственный // Hypertens Pregnancy. – 2012. – Vol. 31 (2). – P. 268–277.
358. Yang, Q. Literature overview of association between preeclampsia and cardiovascular risk / Q. Yang, K.J. Han, Y.Z. Wang. – Текст : непосредственный // Anatol J Cardiol. – 2023. – Vol. 27, № 4. – P. 179–184.

359. Zhang, Y. The diagnostic and predictive values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptides in pregnancy complications and neonatal outcomes / Y. Zhang, X. Tan, F. Yu. – Текст : непосредственный // Am J Transl Res. – 2020. – Vol. 15, № 13 (9). – P. 10372–10379.
360. Zhao, X. Uric acid levels in gestational hypertensive women predict preeclampsia and outcome of small-for-gestational-age infants / X. Zhao, S. T. Frempong, T. Duan. – Текст : непосредственный // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2021. – Vol. 34 (17). – P. 2825–2831.
361. Zinellu, A. Serum Complement C3 and C4 and COVID-19 severity and mortality: a systematic review and meta-analysis with meta-regression / A. Zinellu, A. A. Mangoni. – Текст : непосредственный // Front Immunol. – 2021. – № 12. – P. 696085.