

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**АДИЗОВА САРВИНОЗ РИЗОКУЛОВНА**

**СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА  
ПРЕЭКЛАМПСИИ**

**Монография**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**АДИЗОВА САРВИНОЗ РИЗОКУЛОВНА**

**СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА  
ПРЕЭКЛАМПСИИ**

**(Монография)**

**Бухара – 2025**

**УДК: 618.53-06-07:618.3**

**Адизова С.Р.**

## **СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЭКЛАМПСИИ**

**Монография предназначена для акушеров-гинекологов, врачей-практиков, студентов и резидентов медицинских вузов.**

### **Создатель:**

**Адизова Сарвиноз Ризокуловна** - старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии No 2 Бухарского государственного медицинского института, PhD.

### **Рецензенты:**

**Каримова Нилуфар Набижоновна** - заведующая кафедрой акушерства и гинекологии No3 Бухарского государственного медицинского института, профессор, доктор медицинских наук.

**Ахмаджонова Гульноза Муродовна** - доцент кафедры акушерства и гинекологии No2 Андижанского государственного медицинского института, доктор медицинских наук.

Монография обсуждена и утверждена на Ученом совете Бухарского государственного медицинского института

30.05.2025 год

Протокол №10

## **Аннотация**

В монографии определены факторы риска ожидаемых осложнений во время беременности, а также акушерских и перинатальных осложнений в зависимости от тяжести преэклампсии, которая является одной из актуальных проблем современного акушерства. На основании изучения биохимических маркеров и их соотношения определили их влияние на систему гемостаза и прогнозировали ожидаемые осложнения различных беременностей, характерные для преэклампсии различной степени тяжести. Дано значение изменений в системе гемостаза в развитии нарушений маточно-плацентарно-плодового кровообращения.

Автор доказал эффективность профилактики и лечения акушерских и перинатальных осложнений путем проведения диагностических мероприятий в антенатальном периоде на основе доплерометрических и биохимических показателей, что обеспечивает адекватную дифференциально-профилактическую, этиопатогенетическую терапию и дает возможность выбора эффективной тактики для своевременного проведения и улучшения акушерских и перинатальных исходов.

## **Аннотация**

Ушбу монографияда замонавий акушерликнинг долзарб муаммоларидан саналган преэклампсиянинг оғирлик даражасига кўра ҳомиладорлик жараёнида кутилаётган асоратларнинг хавф омиллари ҳамда акушерлик ва перинатал асоратлар аниқланган. Преэклампсиянинг турли оғирлик даражаларида биокимёвий маркерларни ва улар орасидаги корреляцион ўзаро боғлиқлигини ўрганиш асосида уларнинг гемостаз тизимига таъсири аниқланган, ривожланиши мумкин бўлган акушерлик ва перинатал асоратларни клиникагача ташхислаш ва башоратлаш усуллари ишлаб чиқилган. Бачадон-йўлдош-ҳомила қон айланиш бузилишларини

ривожланишида гемостаз тизимидаги ўзгаришларнинг аҳамияти аниқланган.

Муаллиф доплероетрик ва биокимёвий кўрсаткичлар асосида антенатал даврда диагностик тадбирларни ўтказиш орқали акушерлик ва перинатал асоратларнинг олдини олиш ва даволашнинг самарали эканлиги исботланган. Биокимёвий маркерларнинг корреляцион боғлиқлигини ва уларнинг эндотелиал дисфункция ривожланишига таъсирини ўрганиш орқали ҳомиладорлик асоратларини эрта ташхислаш имконияти намоён этган. Она ва бола учун ҳомиладорлик ва туғруқ натижаларини яхшилаш мақсадида ҳомиладорликни бошқаришнинг адекват тактикасини танлаш усулини кўрсатган.

## **Annotation**

The monograph identifies risk factors for expected complications during pregnancy, as well as obstetric and perinatal complications, depending on the severity of preeclampsia, which is one of the pressing problems of modern obstetrics. Based on the study of biochemical markers and their correlation, their effect on the hemostatic system was determined and the expected complications of various pregnancies, characteristic of preeclampsia of varying severity, were predicted. The significance of changes in the hemostatic system in the development of disorders of the uteroplacental and fetal circulation is given.

The author has proven the effectiveness of the prevention and treatment of obstetric and perinatal complications by carrying out diagnostic measures in the antenatal period based on dopplerometric and biochemical indicators, which provides adequate differential preventive, etiopathogenetic therapy and makes it possible to choose effective tactics for timely implementation and improvement of obstetric and perinatal outcomes.

## СОДЕРЖАНИЕ

|                                                                                                                                 |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Введение.....</b>                                                                                                            | <b>8</b>   |
| <b>Глава I. Современные аспекты проблемы преэклампсии.....</b>                                                                  | <b>12.</b> |
| 1.1. Анализ современных исследований по встречаемости, развитию и осложнениям преэклампсии.....                                 | 12         |
| 1.2. Основная роль дефицита витамина D во время беременности в осложнениях преэклампсии .....                                   | 19         |
| 1.3. Значение гипергомоцистеинемии в оценке степени тяжести и развития осложнений преэклампсии.....                             | 26         |
| 1.4. Роль изменений в системе гемостаза в развитии осложнений преэклампсии.....                                                 | 32         |
| <b>Глава II. Ретроспективный анализ акушерских и перинатальных исходов у женщин с преэклампсией .....</b>                       | <b>38</b>  |
| 2.1. Ретроспективный анализ акушерских и перинатальных исходов у беременных с преэклампсией.....                                | 38         |
| <b>Глава III. Современные аспекты прогнозирования акушерских и перинатальных осложнений у беременных с преэклампсией .....</b>  | <b>44</b>  |
| 3.1. Клиническая характеристика преэклампсии у беременных в зависимости от течения .....                                        | 44         |
| 3.2. Биохимические маркеры, показатели системы гемостаза и роль дефицита витамина 25 (ОН) D в оценке течения преэклампсии ..... | 48         |

|                                                                                                                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.3. Анализ взаимосвязи биохимических показателей и показателей коагуляционного гемостаза у женщин, осложненных преэклампсией.....                               | 56  |
| 3.4. Специфические изменения биохимических и гемостазиологических показателей на ROC-кривой при ранней диагностике развития и прогрессирования преэклампсии..... | 60  |
| 3.5. Логистическая регрессия зависимости развития осложнений преэклампсии от различных лабораторных параметров.....                                              | 69  |
| 3.6 Оценка гемодинамики фетоплацентарной системы, принципа лечения и акушерской тактики в обследованных группах при различных степенях преэклампсии.....         | 82  |
| Заключение.....                                                                                                                                                  | 94  |
| Список литературы.....                                                                                                                                           | 102 |

### Список сокращений

|        |                                                    |
|--------|----------------------------------------------------|
| АД     | - артериальное давление                            |
| АЧТВ   | - активированное частичное тромбопластиновое время |
| АТ III | -антитромбин III                                   |
| ГГ     | -гипергомоцистеинемия                              |

|        |                                          |
|--------|------------------------------------------|
| ИФА    | -иммунофермент анализ                    |
| ПТИ    | - протромбин индекси                     |
| ПЭ     | -преэклампсия                            |
| ИР     | - индекс резистентности                  |
| СДО    | -систолюдиастолическая отношения         |
| СРБ    | -С-реактив белок                         |
| СОРП   | -синдром ограничения роста плода         |
| Э      | -эклампсия                               |
| ЛДГ    | -лактатдегидрогеназа                     |
| VDR    | -рецептор витамина D                     |
| NO     | - азот диоксид                           |
| PAPP-A | -протеин А плазмы                        |
| PlGF   | -плацентарный фактор роста               |
| ROC    | -receiver Operator Characteristic        |
| β-ХГЧ  | - бета хорионический гонотропин человека |

## **ВВЕДЕНИЕ**

"Здоровье и выживание матерей должны быть в числе первоочередных задач в области здравоохранения и глобальной повестки дня развития." На основании этого руководства Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в нашей стране проводится масштабная работа по охране здоровья матерей, и в отчете ВОЗ "Тенденции материнской смертности в 2000-2017 годах" за 2019 год показано, что коэффициент материнской смертности в Узбекистане снизился с 41 до 29%.

Среди смертности преэклампсия, считающаяся одной из наиболее тяжелых патологий беременности, занимает ведущее место среди материнской и детской заболеваемости во всем мире. По статистическим данным преэклампсия диагностируется у 8-26% беременных, составляет в среднем 11,8-14,8% материнской смертности, перинатальные потери в 4 раза выше, чем у беременных без осложнений, а частота заболеваемости новорожденных, рожденных на фоне преэклампсии, составляет 64-78%, среди которых перинатальная смертность составляет 18-30%. По данным ВОЗ, у каждого пятого ребенка, рожденного от матери, чья беременность осложнилась преэклампсией, наблюдаются нарушения физического и психоэмоционального развития, причем уровень заболеваемости в младенчестве и раннем детстве выше, чем при физиологически протекавшей беременности.

Несмотря на то, что во всем мире проводится множество научных исследований по изучению этой актуальной проблемы, некоторые аспекты, связанные с этиологией и патогенезом преэклампсии, остаются неясными. В современной научной литературе с целью прогнозирования заболевания, ранней диагностики, определения группы риска и профилактики осложнений, определения его маркеров, изменений биохимических показателей крови, изменений кровообращения в фетоплацентарной системе, фолатного статуса организма и его роли в возникновении эндотелиальной

дисфункции, нарушений показателей свертывающей системы крови, изучения ранних маркеров акушерских и перинатальных осложнений, развившихся у женщин в результате преэклампсии, наряду с анализом новых данных выявлено, что существует множество нерешенных вопросов, и проведение исследований, посвященных их решению, имеет особое значение.

В последние годы в нашей республике реализуется ряд широкомасштабных мер по повышению качества медицинской помощи населению, раннему выявлению заболеваний в группах женщин фертильного возраста и снижению их осложнений. В частности, в Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы определены такие задачи, как..."сохранение здоровья семьи, оказание высокотехнологичной медицинской помощи матери и ребенку, реализация комплексных мер, направленных на предотвращение младенческой и детской смертности." В Указе Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года No УП-60 "О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы" в качестве отдельной цели определены меры по совершенствованию системы оказания высокотехнологичной медицинской помощи женщинам репродуктивного возраста, беременным женщинам и детям.

Данная монография имеет важное значение в обеспечении реализации мер, предусмотренных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан No ПП-3017 от 20 июня 2017 года "О мерах по совершенствованию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы," No ПП-4513 от 8 ноября 2019 года "О повышении качества и дальнейшем расширении охвата медицинской помощью, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям," а также в Постановлениях Президента Республики Узбекистан No ПП-216 от 25 апреля 2022 года "Об усилении охраны материнства и детства в 2022-2026 годах."

Преэклампсия является одной из основных причин материнской смертности и перинатальной заболеваемости во всем мире, а результаты научных исследований, проведенных до сих пор в мировом масштабе, показывают, что дефекты системы гемостаза и эндотелиальные нарушения беременных являются фактором, приводящим к возникновению гипертензивных состояний во время беременности, развитию антенатальной и перинатальной патологии (Barton J.R., 2018; Hutcheon J.A., 2021). В ряде исследований подтверждено, что различные соматические патологии, высокий паритет женщин, беременность у женщин раннего и позднего возраста являются одним из основных факторов риска развития преэклампсии, в основе ее инициирующего механизма лежат пороки формирования плацентарной системы в физиологически ранние сроки гестации (Phipps E.A., Zenclussen A.C., 2017; Джим Б.С., Каруманчи С.А., 2020).

При преэклампсии недостаточное формирование спиральных маточных артерий вследствие поверхностной инвазии трофобласта, что приводит к неправильному распределению крови, ее ишемии из-за плохого кровообращения в плаценте, окислительному стрессу, дисфункции эндотелиальных клеток, повышению воспалительных цитокинов приводит к многосистемному повреждению в организме матери (Amanda J., MacFarlane Shazia H., 2019; Стрижаков А.Н., Сидорова И.С., 2020). Эти изменения в системе эндотелиальной дисфункции и гемостаза сопровождаются нарушениями микроциркуляции органов и тканей и вызывают полиорганную недостаточность (Schastlivsev I.B., Lobastov K.V., 2019; Мурашко А.В., 2020).

В нашей стране ведущими учеными проведен ряд исследований, посвященных изучению преэклампсии, в том числе клиническое прогнозирование послеродовых осложнений у женщин с тяжелой преэклампсией (Ихтиярова Г.А., Туксанова Д.И., 2016), риск преэклампсии в анамнезе у узбекской популяции и совместное влияние полиморфизмов генов у женщин с преэклампсией (Ахмедов Ф.К., Негматуллаева М.Н., 2022),

показатели эндотелиальной дисфункции и маркеры воспалительной системы у беременных с преэклампсией (Каттаходжаева М.Х., Гайбуллаева Д.Ф., 2020), нарушения фетоплацентарного кровообращения у женщин с преэклампсией (Бабаханова А.М., Юсупбаев Р.Б., 2022). В научных работах Курбанова Б.Б., Курбанова Д.Д. (2022), имеющих свою школу изучения происхождения и патогенеза преэклампсии, изучено взаимодействие ренин-ангиотензиновой системы, эндотелиальной дисфункции и нарушения регуляции эстрогенных половых гормонов в развитии преэклампсии.

По данным различных авторов, в причинах развития преэклампсии и осложнений до сих пор существует много неопределенностей, и установлено, что это приводит к неблагоприятному течению беременности и родов, а также увеличению процента акушерских осложнений, преждевременным родам и высоким перинатальным потерям (Камилова М.Я., Рахматуллоева Д.М., 2021). Несмотря на ряд научных исследований, применение высоких технологий в диагностике и лечении преэклампсии, наличие множества аспектов, ожидающих своего решения в ранней диагностике и профилактике осложнений, прогнозировании осложнений и исходов, требует продолжения исследований в этой области.

## **Глава I. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ ПРЕЭКЛАМПСИИ**

### **1.1. Анализ современных исследований по возникновению, развитию и осложнениям преэклампсии**

Преэклампсия, являющаяся одной из ведущих причин заболеваемости и смертности матерей и детей, остается актуальной проблемой в XXI веке. В различной литературе частота осложнений беременности преэклампсией представлена в разных процентах, составляя 8-26% [67,104]. Если в развитых странах 6-10% всех беременностей осложняются преэклампсией, то в развивающихся странах заболеваемость имеет более высокие показатели [9,42,110]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), преэклампсия занимает второе место в структуре причин материнской смертности и составляет 11,8-14,8%, при этом преэклампсия является основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности [45;120;]. Ежегодно умирает 300-500 тысяч младенцев, рожденных от беременных женщин с преэклампсией [101;].

Преэклампсия - это многофакторная патология, сопровождающаяся полиорганными нарушениями, крайне опасная для жизни матери и плода, что, в свою очередь, является индуктором преждевременных родов, одной из причин антенатальной гибели плода и задержки роста плода, часто приводящей к массивным кровотечениям и гнойно-септическим осложнениям [13;31;].

Причинами перинатальных осложнений и перинатальной смертности у беременных с преэклампсией (ПЭ) являются преждевременные роды и нарушения кровообращения в фетоплацентарной системе [57;41].

По мнению многих исследователей, основным фактором развития преэклампсии является эндотелиальная дисфункция. Можно сделать вывод, что развитие ПЭ также является результатом сочетанного воздействия ряда факторов (нейрогенных, гормональных, иммунологических, плацентарных,

наследственных) на организм беременной. В развитии преэклампсии важное значение имеют также нарушения адаптационных механизмов организма, связанные с изменением реактивности центральной нервной системы [110;127;].

Преэклампсия - это клиническое проявление неспособности организма матери адекватно удовлетворять потребности развивающегося плода [63;20]. Это патологическое состояние этиологически характеризуется иммунологическими и аутоиммунными нарушениями. Патогенез преэклампсии протекает как синдром системного воспалительного ответа, и окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция имеют особое значение [70;].

В результате нарушений в иммунной системе беременных женщин с преэклампсией организм матери не может распознать фетоплацентарную единицу. Иммунные антитела, вырабатываемые в больших количествах, вызывают секрецию фактора некроза опухоли, что, в свою очередь, приводит к апоптозу цитотрофобластных клеток. ПЭ, в свою очередь, снижает уровень HLA-G и HLA-E. Взаимодействие этих клеток и трофобластов при физиологически протекающей беременности связано с секрецией естественных киллеров эндотелиального фактора роста и плацентарного фактора роста в кровеносных сосудах [91;113;147;].

На 8-й неделе беременности клетки трофобластов переходят из плаценты в материнскую ткань и маточную артерию. Во время физиологической беременности эндоваскулярные клетки трофобласта способствуют перестройке спиральных артерий. Для нормального протекания процесса плацентации клетки трофобластов должны быть защищены от активации комплимента и иммунных реакций [141;].

Иммуногенетическая предрасположенность к развитию ПЭ проявляется на ранних сроках беременности, потеря толерантности матери к плоду нарушает процессы плацентации. Иммуногенетические нарушения усугубляют

асептические воспалительные процессы, что, в свою очередь, приводит к проявлению эндотелиальной дисфункции во всех кровеносных сосудах матери и усугубляет преэклампсию [109;]. В результате эндотелиальной дисфункции, развившейся при преэклампсии вследствие различных патогенетических механизмов, нарушается баланс регуляции ангиогенеза. В результате развивается метаболическая гипоксия и инициируется комплекс молекулярных изменений, что приводит к выделению активного кислорода специфическими органеллами митохондриальных клеток. Однако механизм развития эндотелиальной дисфункции до настоящего времени остается не до конца изученным. Важной особенностью плацентации человека является прямая связь клеток трофобластов с материнской кровью, а также ее превращение в форму эндотелиальных клеток.

В патогенезе раннего доклинического периода ПЭ решающую роль играют общий спазм сосудов, гиповолемия, нарушения микроциркуляции, вызывающие гипоперфузию органов и тканей. Нарушения кровотока в почечных сосудах и их ветвях приводят к ишемии коркового слоя почки. Нарушение перестройки спиральных артерий приводит к гибели плода, преэклампсии и задержке роста плода. Тяжелая преэклампсия характеризуется эндотелиальной дисфункцией, нарушением снабжения кислородом в результате нарушения кровоснабжения плаценты [21;39;].

У женщин с легкой преэклампсией риск развития артериальной гипертензии в будущем был в 3,6 раза выше, а у женщин с тяжелой преэклампсией - в 6 раз выше [79;]. Если у женщины предыдущие две беременности протекали на фоне преэклампсии, то у этой женщины в 6 раз выше риск развития гипертонии в будущем. Риск тромбоэмболии у женщин с преэклампсией также в 1,5-1,9 раза выше в зависимости от тяжести преэклампсии. У женщин с преэклампсией сердечно-сосудистые заболевания, нарушения обмена веществ, острые нарушения мозгового кровообращения и внезапная смерть были выше, чем у других женщин. Эндотелиальная дисфункция

беременных, осложненная преэклампсией, сохраняется в макроциркуляторных сосудах до 2 лет и в микроциркуляторных сосудах до 5 лет после родов [87;].

На сегодняшний день единственным лечением преэклампсии является рождение плода и плаценты. С целью снижения материнской заболеваемости и смертности с учетом прогрессирования преэклампсии проводятся преждевременные роды [106;].

Цель всего медицинского сообщества - родить зрелого ребенка, способного адаптироваться к внешней среде, не нуждающегося в интенсивной терапии. Обычно в результате преэклампсии рождаются дети с низкой массой тела. Перинатальная смертность всегда выше у недоношенных детей, чем у доношенных детей [12;].

Популяционное исследование реестра перинатальной базы данных ВОЗ изучило статистику смертности в сравнении с недоношенными новорожденными (33-36 недель, n=6391). Авторы установили, что неонатальная смертность (смертность среди детей в возрасте 0-27 дней) и младенческая смертность (смертность среди детей в возрасте 0-364 дней) в 5,5 и 3,5 раза выше в группе недоношенных детей соответственно. Это показывает, что среди недоношенных детей и детей, матери которых страдали преэклампсией, частота неонатальной смертности, характерной для периода беременности, увеличилась в 6-8,5 раза по сравнению с доношенными новорожденными. Дети, рожденные в сроке от 34 до 36 недель, считались имеющими низкий риск серьезных заболеваний [80;123;]. Однако при изучении родов после 34 недели беременности выяснилось, что это привело к недостаточному уходу по сравнению с неонатальными исходами [69;].

Установлено, что у новорожденных, родившихся в эти сроки, чаще наблюдаются респираторные заболевания. Например, у недоношенных детей респираторный дистресс-синдром, временная тахипноэ у новорожденных,

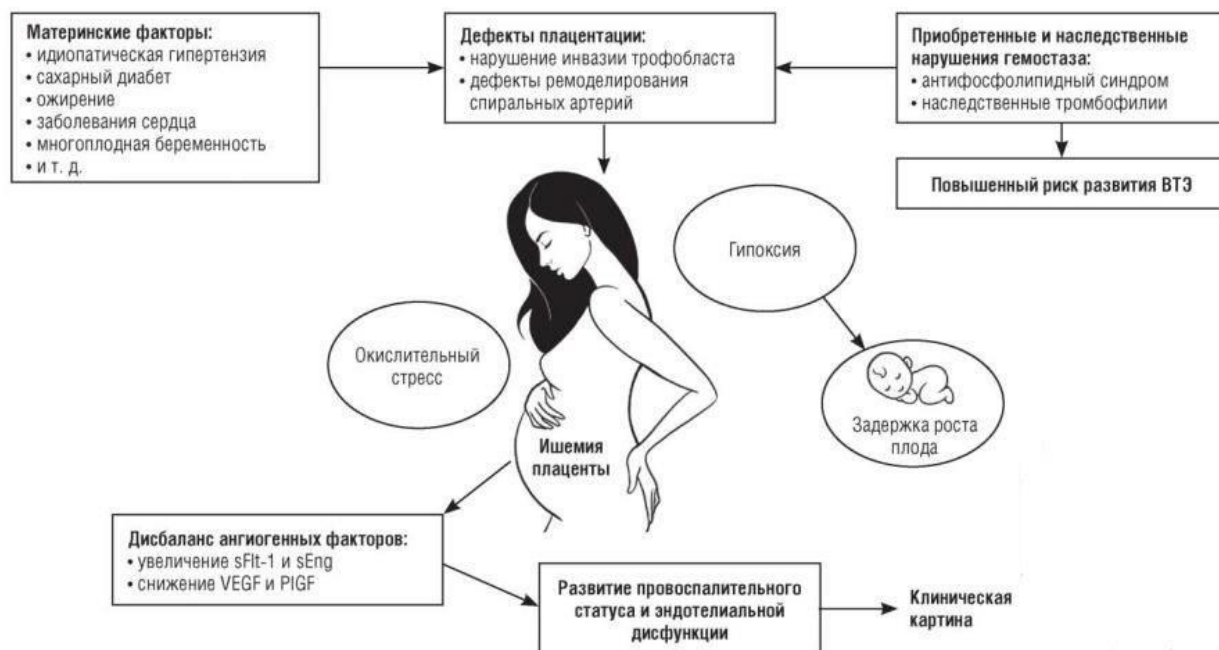
стойкая легочная гипертензия и дыхательная недостаточность встречаются чаще, чем у доношенных [24;].

Данные показывают, что у недоношенных детей частота респираторного дистресс-синдрома в девять раз выше, чем у доношенных. Тяжелая преэклампсия является важным фактором риска гибели плода, смертность от мертворождения составляет 21 на 1000 [43;]. Однако риск перинатальной смерти при легкой преэклампсии менее чем на 50% ниже, чем при беременности с тяжелой преэклампсией (уровень мертворождения 9 на 1000). Рост плода, соответствующий сроку гестации, является признаком удовлетворительного состояния плода. Ограничение внутриутробного развития плода у детей беременных с преэклампсией является одним из факторов перинатальной смертности [76;].

При преэклампсии нарушается кровообращение в фетоплацентарной системе, снижается кровоток и наблюдается ишемия, что приводит к ограничению внутриутробного развития плода. Данные показывают, что масса тела ребенка менее 10 процентов в любой период гестации при рождении значительно увеличивает риск смерти. Масса тела новорожденного от матери с тяжелой преэклампсией на 12% ниже ожидаемой, при беременности с легкой преэклампсией масса тела существенно не отличается от нормы. Однако некоторые данные свидетельствуют о том, что дети, рожденные от матерей с преэклампсией, имеют более низкие показатели роста в 24 месяца по сравнению с детьми без преэклампсии у матери ( $p=0,04$ ) [93;103;]. У детей с преэклампсией во время беременности также наблюдалась задержка развития нервной системы.

Эти исследования подчеркивают понимание того, что физиологически незрелый плод очень подвержен аномалиям внутриутробного и плацентарного кровотока и может привести к значительным изменениям в развитии плода, что может увеличить риск заболевания как у матери, так и у ребенка в послеродовом периоде. Согласно результатам научных

исследований, преэклампсия, наблюдавшаяся у матери, считается фактором риска заболеваний почек [123;].



**Рисунок 1.1. Патогенетические аспекты преэклампсии**

Многолетние научные исследования, проведенные в Норвегии, показали, что у маловесных детей, рожденных от женщин с преэклампсией во время беременности, впоследствии достоверно чаще встречались сердечно-сосудистые заболевания и заболевания почек. Кроме того, литература свидетельствует о высоком риске развития сахарного диабета у детей, рожденных от матерей с преэклампсией во время беременности [117;].

При профилактике и лечении преэклампсии необходимо учитывать наличие двух фенотипов: ранней и поздней преэклампсии. Ранняя преэклампсия обусловлена высокой степенью нарушения инвазии трофобластов в спиральные артерии матки на ранних сроках беременности, недостаточностью волн инвазии, изменениями в развитии ангиогенеза и плацентации. Осложнениями ранней преэклампсии являются синдром ограничения роста плода, преждевременные роды, антенатальная гибель плода (см рис 1.1). При ранней ПЭ часто возникают перинатальные осложнения. Поздняя ПЭ характеризуется частичным нарушением процессов развития трофобластов, недостаточным развитием спиральных артерий, но

компенсацией морфологических изменений [138;]. Часто наблюдаются плацентарная недостаточность, метаболические нарушения и чрезмерная активация гемостаза, что приводит к уменьшению количества тромбоцитов.

В научной литературе можно встретить сведения о том, что эндотелиальная дисфункция, приводящая к нарушению сосудистой проницаемости и системного воспалительного ответа, служит важнейшим компонентом патогенеза ПЭ. При этом в результате формирования системного воспалительного ответа изменяется функциональная активность лейкоцитов, стимулируется миграция клеток в зону воспаления [15;]. В результате этих механизмов наиболее тяжелыми осложнениями преэклампсии могут быть эклампсия, синдром HELLP и преждевременная отслойка плаценты. Кроме того, показано, что преэклампсия может привести к прогрессирующей плацентарной недостаточности, дистрессу плода, синдрому ограничения роста плода и, в тяжелых случаях, к антенатальной гибели плода [136;].

Следует отметить, что наличие преэклампсии не всегда является причиной развития осложнений, также наблюдается относительно легкое течение заболевания. Следовательно, наличие факторов, вызывающих акушерские и перинатальные осложнения, или их сочетание, можно предположить путем анализа определенных показателей [30;].

Таким образом, ПЭ занимает важное место среди проблем в системе здравоохранения, поскольку возникает из-за одного или нескольких различных патогенетических процессов и вызывает специфические, разнообразные и в то же время тяжелые осложнения. Широкая распространенность проблемы и анализ научной литературы, касающейся патогенеза, показывают, что она остается одной из актуальных проблем, ожидающих своего решения. Своевременная диагностика ПЭ, прогнозирование осложнений и разработка мероприятий, направленных на предотвращение их ухудшения, является одной из важных задач, стоящих перед современной наукой и научными исследователями.

## **1.2. Основная роль дефицита витамина D во время беременности в осложнениях преэклампсии**

Дефицит витамина D считается одной из нарастающих проблем здоровья во всем мире. Потребность в витамине D особенно возрастает во время беременности. Действительно, исследования показывают, что дефицит витамина D усиливается во время беременности, что приводит к многочисленным неблагоприятным последствиям для матери и плода [69;].

Витамин D - это секостероид, который является важным прогормоном. Это жирорастворимый витамин, который имеет две основные физиологические формы: первая форма - это витамин D<sub>2</sub>, эргокальциферол, и холекальциферол, витамин D<sub>3</sub>.

Эти две формы в основном различаются по строению боковой цепи. D<sub>2</sub> в основном получают из растений и растительных источников, а витамин D<sub>3</sub> в основном синтезируется в коже из 7-дегидрохолестерола под воздействием солнечного света. Все формы витамина D активируются в результате ферментативного гидроксилирования. Первая реакция гидроксилирования происходит в печени и осуществляется 25 $\alpha$ -гидроксилазой для производства 25-гидроксивитамина D (25OHD) или кальцитриола. Затем следует следующая стадия гидроксилирования в почках с помощью 1 $\alpha$ -гидроксилазы для выработки 1,25-дигидросихолекальциферола (1,25-DHCC) или кальцитриола. Хотя 25 (OH) D является наиболее распространенной формой витамина D, наиболее активной формой витамина D является 1,25-DHCC кальцитриол. Активный метаболит витамина D и реакции гидроксилирования регулируются сывороточным кальцием, фосфором и паратиреоидным гормоном.

Витамин D также выполняет важные функции, такие как противовоспалительные, регуляция врожденного и приобретенного иммунитета и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний [111, 121;].

Во время беременности увеличивается мобилизация кальция в сыворотке крови матери для адекватной минерализации костей плода и удовлетворения его потребностей в кальции. В результате, для поддержания нормального уровня кальция в сыворотке крови матери происходит ряд физиологических адаптаций, таких как повышение уровня витамина 25 (ОН) D, кальцитриола, витамин-связывающего белка D в сыворотке крови, повышение активности чувствительного рецептора витамина D в плаценте VDR и активности CYP27B1 в почках [118;]. Витамин 25 (ОН) D в сыворотке крови матери проникает через фетоплацентарную систему и является основным источником витамина D для плода. Во время беременности уровень кальцитриола повышается, почти удваивается к концу третьего триместра и возвращается к норме после родов [111;].

Во время беременности уровень кальция в сыворотке крови матери снижается, но уровень ионизированного кальция остается неизменным. Однако содержание кальция в сыворотке крови плода выше, чем содержание кальция в сыворотке крови матери, поэтому для проведения кальция против градиента концентрации требуются специальные трансплацентарные носители. Эту функцию выполняют белки, связывающие кальций в плаценте, кальбиндин D-9k и D-28k [86;].

Поскольку рецепторы витамина D присутствуют во многих клетках и тканях организма, у витамина D есть несколько физиологических функций, помимо состояния костей и мышц. Во время беременности витамин D играет важную роль в эмбриогенезе, развитии плаценты и развития скелета плода, а также в гомеостазе кальция [89;].

Его дефицит во время беременности проявляется нарушением развития костей, негативным влиянием на рост плода и мышечно-скелетную систему потомства и антропометрические показатели. Витамин D играет важную роль в нормальном росте плода, регулируя гомеостаз кальция и уровень паратгормона [111;].

Витамин D - нейростероид, дефицит которого может привести к депрессии. Послеродовая депрессия - самое распространённое психическое состояние. Существуют различные надежные механизмы, связанные с дефицитом витамина D и развитием послеродовой депрессии. Во-первых, ВДР расположены по всему телу, включая мозг, поэтому при дефиците витамина D ВДР в мозге могут влиять на гормоны, участвующие в возникновении расстройств настроения [137,142;].

Витамин D также играет роль в процессах мозга, таких как нейротрансмиссия, нейроиммуномодуляция и нейропротекция. В-третьих, витамин D участвует в синтезе норадреналина и дофамина, что приводит к расстройствам настроения и дисбалансу [140;]. Кроме того, витамин D сохраняет в мозге антиоксидант глутатион, тем самым защищая мозг от окисления и повреждений. Другая функция заключается в том, что VDR существуют в областях мозга, которые участвуют в планировании, обработке и формировании новых воспоминаний, и имеют большое значение [132;].

Витамин D также играет роль в метаболизме глюкозы посредством нескольких механизмов. Во-первых, он регулирует уровень кальция, который, в свою очередь, регулирует выработку и секрецию инсулина поджелудочной железой. Он также улучшает чувствительность клеток-мишеней к инсулину, таких как жировая ткань, печень и скелетные мышцы. Благодаря своей роли в регуляции иммунных клеток, он защищает клетки от вредных иммунных атак и даже усиливает их функцию [92;].

Рецепторы витамина D содержатся в клетках гладкой мускулатуры, включая клетки мышц матки и скелетных мышц. Витамин D регулирует сократительные белки клеток миометрия матки. Поэтому дефицит витамина D может снизить силу сокращения сократительных мышц, что может привести к аномалиям родовой силы, то есть к затяжным родам. Это приводит к абдоминальному, то есть оперативному, родоразрешению [133;].

Противовоспалительное действие витамина D играет важную роль в снижении развития инфекций и преждевременных родов. Однако роль витамина D в патогенезе преждевременных родов до конца не изучена. В научном исследовании, проведенном в США, они провели ситуационное исследование с 1126 случаями и 2327 контрольными группами. Сыворотку 25 (ОН) D измеряли с помощью жидкостной хроматографии - tandemной масс-спектрографии и после коррекции отвлекающих факторов определяли связь между адекватностью витамина D и преждевременными родами. Научные исследования показывают, что дефицит витамина D может привести к преждевременным родам [73;108;].

Другой функцией витамина D является регуляция иммунной системы. Во время беременности наблюдается доминантная реакция Th2 клеток матери на поддержание внутриутробного взаимодействия [115;]. Поэтому нарушения в иммунной системе могут стать причиной невынашивания беременности и, в свою очередь, вызвать противозачаточную реакцию и ее выкидыш. Согласно данным, витамин D контролирует иммунный ответ, опосредованный Th1-клетками, а также выработку их цитокинов, включая TNF- $\gamma$ , IL-2 и TNF- $\alpha$ , одновременно стимулируя рост Th2-клеток и их цитокинов.

Витамин D играет важную роль в иммуномодуляции благодаря своему влиянию на функцию Т- и В-лимфоцитов [55;]. В Т-клетках она обеспечивает Th2-клеточный противовоспалительный ответ, в В-клетках - выработку витамина D, иммуноглобулинов и контроль памяти В-клеток и выработку плазматических клеток.

Недавно были проведены четыре наблюдения и два интервенционных исследования, чтобы подтвердить связь между состоянием матери с витамином D и развитием аллергии, включая экзему и астму, у их младенцев. Для изучения этой ассоциации на Тайване было проведено исследование в когорте из 164 пар мать-ребенок, и было сообщено о защитном действии

витамина D на защиту детей от аллергии, экземы и астмы после наблюдения за детьми до 4 лет [90;111;131;].

Достаточное количество витамина D в сыворотке крови матери улучшает исходы беременности. По анализу научной литературы, посвященной изучению дефицита витамина D и его влияния на беременность, было проведено 3 исследования, 3 - исследования кейс-контроля и 3 - перспективные когортные методы. В другом исследовании было проведено популяционное когортное исследование с участием 3658 пар мать-плод [52; 69;].

Уровень витамина 25 (ОН) D у матери измеряется в любой момент беременности. Выявлена положительная корреляция между уровнем витамина D 25 (ОН) у матери и весом новорожденного ( $r=0,477$ ,  $p<0,001$ ). Аналогичные результаты отмечены и в других исследованиях, где витаминные рецепторы D (VDR) присутствуют практически в каждой иммунной клетке, и активация VDR играет важную роль в адаптивном и врожденном иммунитете наряду с регуляцией воспалительной реакции. Существует множество механизмов, посредством которых витамин D может регулировать воспалительную реакцию: витамин D контролирует активность макрофагов и дендритных клеток и различные явления в ответ на активацию рецепторов в нейтрофилах, витамин D контролирует развитие дендритных клеток, их функцию, ограничивая представление антигена и выработку таких цитокинов, как ИЛ-12 и ИЛ-23 [94;118], витамин D вызывает экспрессию двух противомикробных агентов.

пептиды, кателицидин и  $\beta$ -дефензин играют важную роль в врожденном иммунитете посредством химико-тактического воздействия и нейтрализации токсинов, и витамин D способствует переключению экспрессии цитокина с 1 типа на 2 тип клеточной реакции [135;].

Таким образом, основываясь на сильном иммуномодулирующем действии витамина D, несколько исследований связывают дефицит витамина D с

повышенным риском развития респираторных инфекций у новорожденных. Предполагается, что дефицит витамина D у беременных увеличивает риск респираторных инфекций у их детей [142;].

Патогенез преэклампсии связан с выработкой ангиогенных факторов в материнском кровообращении, что приводит к неправильному строению спиральных артерий и инвазии трофобласта, что приводит к некорректной имплантации и, следовательно, к гипоксии и даже к выработке воспалительных факторов. Роль витамина D при преэклампсии можно объяснить несколькими механизмами. Одной из них является иммуномодулирующая роль кальцитриола в регуляции иммунного ответа. Неправильный контроль Т-клетками эффекторных Т-клеток может привести к неполной инвазии плаценты, что приводит к выведению вазоконстриктивных факторов, вырабатываемых плацентой, и, как следствие, к развитию гипертензии и протеинурии у матери. Также витамин D регулирует пролиферацию эндотелиальных и сосудистых гладкомышечных клеток и, следовательно, играет роль в регуляции кровяного давления через РААС [44,66].

С целью изучения взаимосвязи между дефицитом витамина D и преэклампсией был проведен ряд научных исследований, и канадские исследователи пришли к выводу, что дефицит витамина D ( $<30$  нг/мл) является причиной повышенного риска развития преэклампсии. В когортном исследовании 2382 родов в Испании было обнаружено, что содержание витамина D  $25(\text{OH})\text{D} \geq 30$  нг/мл снижает риск аномального течения родов ( $\text{RR}=0,60$  95%). До настоящего времени не проводилось никаких интервенционных исследований для определения связи между операцией кесарева сечения и уровнем витамина D в сыворотке крови беременных женщин [10, 77, 129].

Дефицит витамина D растет среди населения и беременных женщин по всему миру. Установлено, что во время беременности это связано с

неблагоприятными исходами матери и плода, в первую очередь, с преэклампсией, низкой массой тела и преждевременными родами. Другие результаты все еще изучаются, и окончательных выводов пока нет.

Для более глубокого изучения роли витамина D во время беременности и улучшения результатов его приема было проведено множество интервенционных и наблюдательных исследований, но результаты не являются последовательными. Методология исследования также непоследовательна и не сопоставима, так как исследования проводились на разных стадиях беременности. Не до конца изучено, как добавление витамина D изменяет возможный риск и способствует ли дефицит витамина D этиопатогенезу этих заболеваний или это просто маркер. Учитывая низкую стоимость препаратов витамина D, его эффективность в предотвращении беременности и неблагоприятных исходов может привести к значительному улучшению акушерских и перинатальных исходов, что требует доказательства на основе научных исследований [143;]

Таким образом, анализ современной литературы показывает, что витамин D имеет очень большое значение для организма человека, в том числе и для организма беременной женщины. Большое значение для иммунной системы [137;]. Логично, что дефицит витамина D также играет определенную роль в развитии и осложнениях преэклампсии. Однако современные патогенетические теории преэклампсии показывают, что она тесно связана с иммунными и иммуногенетическими процессами. Следовательно, возникает необходимость продолжения изучения значения дефицита витамина D при преэклампсии и ее осложнениях, и научные исследования, направленные на оценку перинатальных и акушерских осложнений при беременности с преэклампсией, не теряют своей актуальности.

### **1.3. Значение гипергомоцистеинемии в оценке степени тяжести и развития осложнений преэклампсии**

Одной из причин ряда перинатальных осложнений, таких как нарушение эндотелия сосудов во время беременности и, как следствие, фетоплацентарная недостаточность, хроническая гипоксия плода, гипотрофия плода и синдром ограничения роста, антенатальная гибель плода, может быть повышение уровня гомоцистеина в сыворотке крови [64;].

Гомоцистеин (ГЦ) - серосодержащая аминокислота, образующаяся при обмене незаменимых аминокислот метионина и цистеина. В нормальном метаболизме гомоцистеина избыток сывороточного ГЦ в присутствии ферментов метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), метионинсинтетазы (МС), бетаин-гомоцистеинметилтрансферазы (БГМТ) и цистатионин  $\beta$ -синтетазы (ЦБС), витаминов группы В и фолиевой кислоты превращается в метионин путем реметилирования или трансульфирования в цистеин. Высокое содержание гомоцистеина в сыворотке оказывает токсическое действие на эндотелий кровеносных сосудов. Нормальный уровень ГЦ составляет 5-15 мкмоль/л, а превышение этого предела в литературе рассматривается как фактор тромбоваскулярной патологии [83,107;]. Во время беременности уровень ГЦ относительно снижается, что обусловлено увеличением объема циркулирующей крови за счет плазмы, гемодилюцией и ускорением клубочковой фильтрации почек. Нормальное содержание ГЦ во время беременности составляет 3-5 ммоль/л. Дефицит витаминов группы В, выполняющих роль коферментов в метаболизме ГЦ, почечная недостаточность, употребление алкогольных напитков, физические нагрузки и генетические нарушения являются причинами повышения уровня ГЦ. Повышение уровня ГЦ выше нормальных показателей может привести ко многим негативным последствиям, особенно во время беременности. К ним относятся дефекты развития нервной трубки у плода, невынашивание беременности, преждевременная отслойка плаценты, преэклампсия, задержка роста плода и антенатальная гибель плода. Поскольку уровень ГЦ в сыворотке крови плода ниже, чем в сыворотке матери, ГЦ оказывает

непосредственное токсическое воздействие на стенки кровеносных сосудов плода [116;].

Фолиевая кислота и витамины группы В играют ключевую роль в метаболизме ГЦ. Проведенные научные исследования показывают, что высокий уровень ГЦ напрямую связан с низким уровнем фолатов в сыворотке крови. При изучении корреляции между фолатами в плазме и эритроцитах и сывороточным ГЦ методом Спирмена было установлено, что она равна  $-0,5$  ( $P < 0,001$ ) и  $-0,6$  ( $P < 0,001$ ) соответственно, что указывает на обратную зависимость между гомоцистеином и фолатами. Повышение уровня гомоцистеина в циркулирующей крови может быть фактором риска эндотелиальной дисфункции, тромботических осложнений и сердечно-сосудистых заболеваний. 5-метилтетрагидрофолат, образующийся из потребляемых фолатов, является донором метильной группы для нейтрализации гомоцистеина и играет важную роль в онтогенезе. Недостаточное метилирование ДНК приводит к генетическим мутациям и хромосомным aberrациям [122;128;].

Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) - ранний маркер функционального дефицита витаминов группы В и фолатов в клетках. Наиболее распространенным типом серьезных генетических дефектов метаболизма гомоцистеина является термолабильность фермента гена MTHFR. Такой дефицит фермента обусловлен мутацией MTHFR в результате нарушения обмена аланина и валина. Полиморфизм гена MTHFR различен в разных странах [110;].

В африканских странах она довольно низкая, но широко распространена среди населения Кавказа. При этом гомозиготная форма встречается в 12%, гетерозиготный тип в среднем до 40%. Развитию гипергомоцистеинемии в основном способствует гомозиготный тип, реже - гетерозиготный. Важную роль в изменении содержания гомоцистеина при этом полиморфизме играет также фолатный статус организма. Другой распространенный тип

полиморфизма - это мутация гена MTHFR 1298, возникающая в результате замещения глутамином и аланином.

Результаты научных исследований показывают, что нарушения метаболизма гомоцистеина также вызваны дефицитом ферментов, а именно метионинсинтетазы [74;116;].

Повышение уровня гомоцистеина с возрастом связано со снижением общего метаболизма, мальабсорбцией, нарушением статуса фолатов и витаминов, а также снижением функции почек [59;].

На уровень гомоцистеина также влияют различные внешние факторы, такие как пол, возраст, коморбидность, прием ряда лекарств, неправильный образ жизни (особенно неправильное питание). Курение, употребление алкоголя, неправильное питание, гиподинамия также считаются факторами, приводящими к гипергомоцистеинемии. Алкоголь ингибирует функцию синтетазы метионина и снижает фолатный статус. Рацион питания и образ жизни также оказывают непосредственное влияние на уровень гомоцистеина. Уровень гомоцистеина во Франции значительно ниже, чем в Ирландии. Недостаток овощей и фруктов в рационе приводит к дефициту фолатов, а недостаток продуктов животного происхождения - к дефициту витаминов группы В [29;].

Высокий уровень гомоцистеина может привести к активации XII и V коагуляционных факторов, а также к проявлению тканевого фактора. Одновременно нарушается высвобождение белка С, являющегося ингибитором внешнего пути свертывания крови, природными ингибиторами свертывания и антитромбоцитарными агентами, подавляется гликозаминогликанозависимая активация антитромбина III, снижается активность тромбомодулина [68;].

Заболевания пищеварительного тракта, почечная недостаточность, сахарный диабет, гипотиреоз, аутоиммунные заболевания и онкологические заболевания также могут вызывать гипергомоцистеинемию. Некоторые

лекарственные препараты также вызывают повышение уровня гомоцистеина в крови. К ним относятся противосудорожные препараты, химические препараты, противодиабетические средства, некоторые виды антибиотиков.

Гипергомоцистенемия включает сосудистую патологию, когнитивные нарушения, психические и неврологические расстройства, осложнения беременности, пороки развития плода, нарушения обмена NO, оксидативный стресс и нарушения процессов метилирования [125;].

Механизм действия гомоцистеина на эндотелий следующий: непосредственное воздействие на эндотелиальные клетки, непосредственное повреждение и нарушение роста эндотелиальных клеток, пролиферация гладко-волокнистых клеток, нарушение накопления коллагена, усиление связывания липопротеинов с фибрином, активация тромбоксана и повышение агрегации тромбоцитов (см рис 1.2) [126;].



**Рисунок 1.2** Нарушение перестройки спиральных артерий при преэклампсии

Высокий уровень гомоцистеина приводит к увеличению продукции эндотелиальных NO цитокинов и хемокинов (включая MCP-1 и IL-8), молекулы адгезии (включая сосудисто-клеточные молекулы адгезии, VCAM-1), протромботические изменения в системе свертывания крови (тромбомодулин, протеин C, PAI-1) и активации тканевых факторов. Эндотелиальная дисфункция в сочетании с агрегацией тромбоцитов и адгезией лейкоцитов может привести к развитию тромбоза [72;107;].

Механизмы развития эндотелиальной дисфункции до конца неясны, однако гипергомоцистеинемия приводит к развитию окислительного стресса вследствие реакций аутоокисления, нарушения глутатионпероксидазы и образования реактивных форм кислорода. Согласно последним данным, гомоцистеин-тиолактон влияет на метаболизм белков, что приводит к развитию атеросклероза [130;].

Описанные выше патогенетические механизмы способствуют развитию осложнений беременности. В частности, тератогенный эффект гипергомоцистеинемии является результатом нарушенного синтеза и метилирования ДНК, РНК и полиамина. Гомоцистеин также вызывает апоптоз в клетках цитотрофобластов. Кроме того, высокие концентрации гомоцистеина токсичны для клеток медуллобластомы. Гомоцистеин также нарушает метаболизм холина, необходимого для нормального развития головного мозга плода.

Некоторые страны, такие как США и Канада, в основном реализовали программу обогащения зерновых продуктов фолатами для снижения риска рождения детей с патологией с различными дефектами. При этом количество новорожденных с пороками развития уменьшилось на 19%. Гипергомоцистеинемия способствует развитию таких патологических состояний в акушерстве, как синдром потери плода, преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и острые сосудистые осложнения во время беременности [116;134;].

Прегаивидарная подготовка играет важную роль в профилактике эндотелиальной дисфункции. Это способствует формированию нормального антиоксидантного резерва организма, предотвращению дефицита микронутриентов, профилактике гипергомоцистеинемии. В группах риска гипергомоцистеинемии рекомендуется дополнительно принимать витамины группы В и фолиевую кислоту, как до беременности, так и во время беременности и лактации [119;].

Фолиевая кислота является неотъемлемым субстратом не только в реакциях обмена гомоцистеина: она также влияет на синтез оксида азота (NO), дефицит которого приводит к увеличению токсичных для эндотелия свободнорадикальных форм кислорода. Терапия фолиевой кислотой тесно связана с витаминами группы В: В1, В6, В12 в концентрации не менее 1 мг/сут. Витамины группы В также являются компонентом терапии гипергомоцистеинемии, поскольку они являются кофакторами метаболического цикла метионина [78;130;].

Гипергомоцистеинемия может привести к хронической плацентарной недостаточности, что приводит к неблагоприятному состоянию и гипотрофии плода, рождению детей с низкой массой тела. У 22% женщин с гипергомоцистеинемией во время беременности выявляется плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития, антенатальная гибель плода. Кроме того, гипергомоцистеинемия может быть одной из причин развития общей микроангиопатии во второй половине беременности, что играет важную роль в развитии ранней или поздней преэклампсии и ее осложнений [148;].

Следует помнить, что в условиях гипергомоцистеинемии повреждение сосудистой стенки происходит с участием продуктов перекисного окисления липидов и особенно активных форм кислорода. Низкий антиоксидантный запас и высокий уровень гомоцистеина у матери усугубляют дисфункцию эндотелиальных сосудов плаценты, что может привести к синдрому

ограничения роста плода, неблагоприятному положению плода и другим заболеваниям.

Таким образом, следует особо отметить, что гипергомоцистеинемия является патологическим состоянием, своевременная диагностика которого в большинстве случаев позволяет назначить простое, безопасное и эффективное лечение, снижающее риск осложнений у матери и ребенка в десятки раз.

Высокий уровень акушерских и перинатальных осложнений в настоящее время требует от акушеров-гинекологов поиска новых, современных методов диагностики и профилактики преэклампсии. Можно предположить, что одной из причин нарушения эндотелиальной целостности и усугубления ПЭ является гипергомоцистеинемия [99;781-789-б.,105;992-1005-б.] Кроме того, высокий уровень гомоцистеина может быть прогностическим маркером развития ПЭ и его осложнений во второй половине беременности.

Прегравидарная подготовка женщин, выявление факторов риска преэклампсии позволит снизить долю и осложнения преэклампсии, улучшить исходы родов для матери и новорожденного.

#### **1.4. Роль изменений системы гемостаза в развитии осложнений преэклампсии**

Гемостаз - это система физиологического равновесия, функция которой направлена, с одной стороны, на остановку кровотечения из поврежденного участка, а с другой - на поддержание жидкого состояния крови в кровотоке [35;]. Эндотелий сосудов обеспечивает антикоагулянтную поверхность, которая постоянно служит для поддержания крови в жидком состоянии, но если эндотелий поврежден, компоненты субэндотелиального матрикса контактируют с кровью, и некоторые из этих компонентов активируют процесс образования сгустка, состоящего в основном из тромбоцитов и

фибрина. На основе контроля этого процесса активируется в течение нескольких секунд после травмы и локализуется поврежденный сосудистый эндотелий [7; 36].

Развитие физиологической беременности сопровождается увеличением содержания прокоагулянтов и снижением активности факторов фибринолитической системы. Во время родов уровень фибриногена, протромбина, проконвертина и фактора Хагемана удваивается. В начале беременности уровень протромбина не претерпевает значительных изменений. В конце третьего триместра беременности наблюдается удлинение протромбинового времени (ПВ), что свидетельствует об увеличении генерации тромбина и активации наружного пути свертывания крови. Этот процесс постепенно увеличивается по мере роста беременности, остается высоким во время родов и уменьшается в первые несколько дней после родов [25;].

Ткань, ингибирующая активность плацентарного фибринолиза, является богатым источником плазминогенных факторов, уровень которых особенно повышается в третьем триместре беременности и во время родов [50;].

К концу беременности отмечается резкое снижение фибринолитической активности, но тем не менее с развитием беременности повышается уровень основного фактора фибринолиза - плазминогена. Увеличение количества плазминогена происходит в результате снижения количества его активирующих факторов. Снижение синтеза и выведения плазминогенных активаторов приводит к снижению фибринолиза.

Изменения, связанные с ингибиторами плазмы и фибринолиза, отражают процессы, происходящие в других частях системы гемостаза. Основными ингибиторами являются АТ III, альфа-2-антиплазмин, альфа-1-антитрипсин, белок С. Все ингибиторы представляют собой белки, способные блокировать 2 или более факторов фибринолиза и системы

комплемента. Наибольшей активностью обладает АТ III. С развитием беременности наблюдается постепенное снижение активности АТ III [100; 124;].

Увеличение количества фибриногена и продуктов деградации фибриногена свидетельствует об интенсификации процессов внутрисосудистого свертывания. Уровень D-димера в сыворотке крови увеличивается с увеличением срока беременности во время родов и сохраняется в течение 3-4 дней после родов [7;].

Активация системы гемостаза при преэклампсии создает преморбидный фон для тромбгеморрагических осложнений. Такое нарушение гемостаза увеличивает риск кровотечения во время родов. То же самое наблюдается при дефиците коагуляционных факторов [34;].

Активация системы гемостаза, приводящая к развитию тромбоза, сопровождается появлением специфических признаков, отражающих степень нарастания гемостатического потенциала крови в кровотоке. Существуют маркеры активации тромбоцитов (тромбоцитарный фактор 4, бета-тромбоглобулин) и коагуляционного каскада. Маркер активности коагуляционного каскада (продукт протеолиза протромбина), тромбин-антитромбиновый комплекс, мономер фибрина, фибринопептид А и D-димер. Однако, за исключением D-димера, определение практически всех из них является сложным для получения результатов. Обнаружение D-димеров, продуктов деградации фибрина, связанных с плазмином, является исключением в этом отношении.

Оценка этого маркера имеет большое значение в клинической практике для диагностики D-димерного тромбоза. Кроме того, из всех маркеров активации гемостаза наиболее долгоживущим является D-димер, что позволяет их идентифицировать.

У здоровых людей концентрация D-димера в крови не превышает 500 нг ФЭУ (эквивалентных единиц фибриногена) /мл. Повышение концентрации D-димера свидетельствует об активации фибринолиза [35; 75].

С раннего периода беременности уровень D-димера постепенно повышается, высокий уровень D-димера наблюдается у женщин с осложненным течением беременности. Особенно выраженное повышение уровня D-димера наблюдается при беременности, сопровождающейся преэклампсией, гестационным диабетом и заболеваниями почек. В начале второго триместра беременности более половины беременных имели уровень D-димера выше 0,50 мг/л (или 1,0 фибриногена на эквивалентную единицу), а в третьем триместре более 90% женщин имели уровень D-димера >0,50 мг/л.

В настоящее время в медицинской литературе отсутствуют прямые доказательства для определения пороговых значений уровня D-димера (или границ, разделенных по триместрам) у беременных женщин с риском развития тромбоза и тромбоэмболии. Для решения этой проблемы необходимо измерить уровень D-димера у большого количества беременных женщин [50; 81;].

Известно, что преэклампсия, являющаяся осложнением беременности, сопровождается дисфункцией эндотелия и мультисистемным ответом организма матери, что приводит к хронической ишемии плаценты. В основе нарушения плацентарного кровообращения лежат сердечно-сосудистые, инфекционно-септические, иммунные, метаболические и генетические факторы, а также генерализованная микроангиопатия [46; 58;].

При преэклампсии наблюдаются глубокие и сложные изменения в системе гемостаза, активация коагуляционного каскада и истощение антикоагулянтной системы, что, в свою очередь, приводит к плацентарной недостаточности и ограничению роста плода. Существующие скрининговые тесты для оценки системы гемостаза не позволяют полностью оценить

изменения в системе свертывания крови, однако эти изменения являются основной причиной развития серьезных смертельных осложнений для матери и плода [139;].

Тромбиновое время и уровень фибриногена имеют тенденцию к обратному изменению во время беременности. Проведенные научные исследования показали, что уровень фибриногена у беременных с преэклампсией был ниже, чем у пациенток без ПЭ, и, наоборот, был выше в группе с ПЭ по сравнению со здоровыми беременными.

До настоящего времени ПЭ интерпретируется как состояние выраженной гиперкоагуляции. На основании показателей АЧТВ, ПВ, фибриногена и D-димера мы можем определить, что у беременных с ПЭ происходит не только повышение уровня прокоагулянтов, но и сложные изменения в фибринолитической и прокоагулянтной системах. С увеличением срока беременности уровень D-димера постоянно повышается, однако у пациенток с ПЭ количественный показатель D-димера особенно высок [8; 36; 38].

Во время беременности, осложненной преэклампсией, выявляются выраженные изменения в сосудисто-тромбоцитарной системе гемостаза, которые зависят от времени раннего или позднего начала патологического процесса и характеризуются многосторонними реакциями. При повышении активности тромбоцитов и их агрегационной способности при преэклампсии формируются интраваскулярные агрегаты, блокирующие микроциркуляторное русло, включая систему мать-плацента-плод.

В клиническом анализе крови наблюдается увеличение индексов тромбоцитов, таких как средний объем тромбоцитов, который обратно пропорционален количеству тромбоцитов. Это, в свою очередь, свидетельствует об уменьшении тромбоцитов в периферической крови и постоянной активации синтеза в костном мозге [95; 100; 145;].

Кроме того, выявляется повышение фактора Виллебранда, что указывает на эндотелиальную дисфункцию. Аналогичные изменения обнаруживаются у новорожденных от беременных с преэклампсией. Изменения в функционировании системы гемостаза при преэклампсии характеризуются не только повышением коагуляционной способности крови, но и дисфункцией системы фибринолиза и ослаблением антикоагулянтной системы, что, с одной стороны, приводит к усилению данного состояния, а с другой - к ухудшению состояния плода и новорожденного [56; 62; 82;].

При преэклампсии наблюдаются глубокие и сложные изменения в системе гемостаза, что приводит к активации коагуляционного звена системы гемостаза и истощению антикоагулянтной системы. Это, в свою очередь, вызывает недостаточность плацентарного кровообращения и ограничение роста плода, усугубление преэклампсии и ее осложнений, а также развитие полиорганной недостаточности.

Таким образом, клинико-лабораторные и функциональные исследования при развитии преэклампсии, определение биохимических и воспалительных маркеров, оценивающих изменения в системе свертывания крови, тесная связь преэклампсии с кровотечениями и септическими заболеваниями, неразрывная связь развития антенатальной и перинатальной патологии, а также недостаточная изученность изменений в фетоплацентарной системе обуславливают важность раннего выявления этих маркеров для оценки перспектив профилактики осложнений заболевания.

## ГЛАВА II. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ У ЖЕНЩИН С БЕРЕМЕННОСТЬЮ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

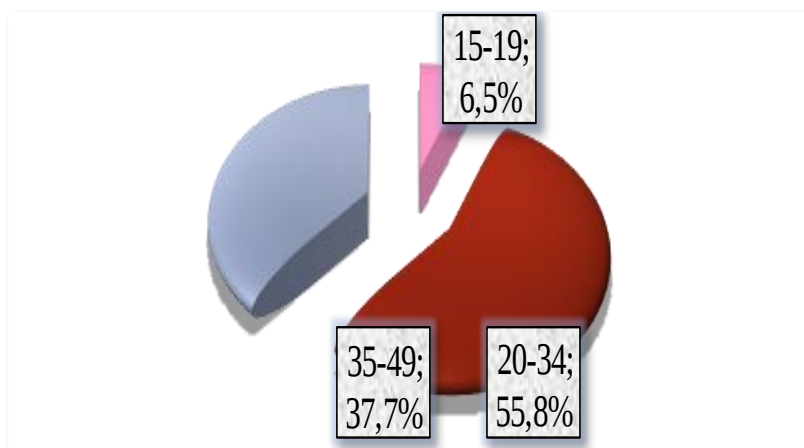
### 2.1. Ретроспективный анализ акушерских и перинатальных исходов у беременных с преэклампсией

Были ретроспективно изучены данные о женщинах, находившихся под наблюдением в Бухарском областном перинатальном центре в течение 2018-2019 годов и у которых был решен вопрос о родах. В этом году в данном родильном доме было зарегистрировано 6273 родов, из них беременность 430 женщин осложнилась преэклампсией. Из них у 278 (64,4%) диагностирована преэклампсия тяжелой степени и у 152 (35,6%) - ПЭ легкой степени. Согласно нашему исследованию, в 2018 году преэклампсия в перинатальном центре составила 6,86%.

Основная часть женщин с беременностью, осложненной преэклампсией, приходится на долю проживающих в районах. Городские жительницы составляют 181 (42,1%), сельское население - 57,9%.

При анализе историй родов женщин с преэклампсией по возрасту видно, что преэклампсия в основном наблюдается в средние репродуктивные периоды у женщин в возрасте 29-34 лет (55,8%) (рис. 2.1). Возраст обследованных женщин варьировался от 17 до 49 лет. Большинство женщин с преэклампсией были в активном репродуктивном возрасте, составляющем в среднем  $28,78 \pm 1,2$  лет.

**Рисунок 2.1 Возраст ретроспективно проанализированных женщин, %**



Согласно показателям таблицы 2.1, среди обследованных женщин с осложнением преэклампсии первородящие составили 38,3%, повторнородящие во второй раз - 28,4%, в третий раз - 19,7%, в четвертый раз - 7,5%, в пятый и более раз - 6,1%.

**Таблица 2.1 Количество родов у женщин ретроспективной группы %**

| <b>Роды</b> | <b>I</b> | <b>II</b> | <b>III</b> | <b>IV</b> | <b>V и более</b> | <b>Всего</b> |
|-------------|----------|-----------|------------|-----------|------------------|--------------|
| <b>Кол.</b> | 165      | 122       | 85         | 32        | 26               | 430          |
| <b>%</b>    | 38,3     | 28,4      | 19,7       | 7,5       | 6,1              | 100,0        |

Среди обследуемых с осложнениями преэклампсии домохозяйки составили 235 (54,6%), рабочие - 156 (36,3%), а 39 женщин (9,1%) пришлось на долю студенток.

**Таблица 2.2 Частота встречаемости соматических патологий у женщин с преэклампсией, %**

| <b>Соматическая патология</b>               | <b>n=430</b> |          |
|---------------------------------------------|--------------|----------|
|                                             | <b>абс.</b>  | <b>%</b> |
| <b>Анемия</b>                               | 312          | 72,55    |
| <b>Сердечно-сосудистые заболевания</b>      | 28           | 6,5      |
| <b>Варикозное расширение вен</b>            | 46           | 10,7     |
| <b>Заболевания мочевыделительной</b>        | 62           | 14,4     |
| <b>Инфекционные заболевания – ОРЗ</b>       | 56           | 13       |
| <b>Ожирение</b>                             | 243          | 56,5     |
| <b>Заболевания печени и желчного пузыря</b> | 37           | 8,6      |
| <b>Заболевания эндокринной системы</b>      | 65           | 15,1     |

Результаты ретроспективного изучения историй родов показали, что соматическая патология до и во время беременности выявлена у 312 женщин

(72,55%) с различной степенью анемии, из них тяжелая степень анемии выявлена у 48 (11,7%) женщин.

Среди соматических патологий ведущее место занимало ожирение, которое составило 243 (56,5%). Между тем, ожирение оценивается как основной фактор риска развития преэклампсии [28;]. Среди женщин с преэклампсией было 65 (15,1%) женщин с заболеваниями эндокринной системы, патологиями щитовидной железы - зобом, гипотиреозом.

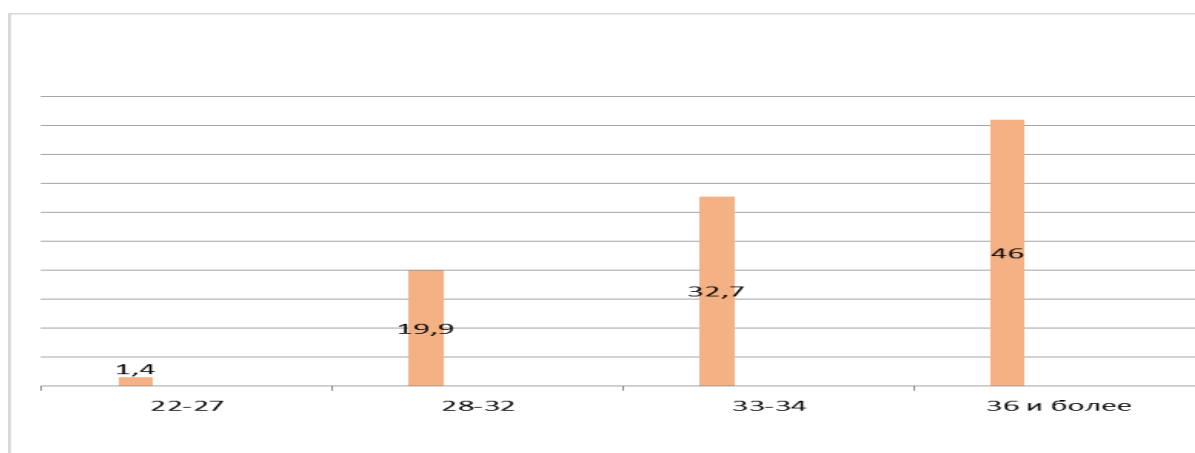
Варикозное расширение вен нижних конечностей встречалось преимущественно среди многорожавших женщин и составило 46 (10,7%). Среди женщин с преэклампсией были и те, кто лечился с инфекционными заболеваниями, ОРЗ, которые составили 56 (13%). Также имеются заболевания мочевыделительной системы 62 (14,4%) (мочекаменная болезнь, цистит, хронический пиелонефрит, пиелозктазия различной степени тяжести). Иногда эти состояния повторялись с 2 или 3 эпизодами во время беременности и проходили лечение в отделении патологии беременных.

**Таблица 2.3 Результаты ретроспективного изучения гинекологического анамнеза у женщин с преэклампсией**

| Гинекологическая патология                                                      | n=430 |      |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------|------|
|                                                                                 | абс.  | %    |
| <b>Бесплодие</b>                                                                | 12    | 2,8  |
| <b>Хронические воспалительные заболевания матки и придатков, TORCH-инфекция</b> | 134   | 31,1 |
| <b>Заболевания шейки матки</b>                                                  | 33    | 7,7  |
| <b>Миома матки, аденомиоз, гиперплазия</b>                                      | 28    | 6,5  |
| <b>Неразвивающаяся беременность</b>                                             | 66    | 15,3 |
| <b>Самопроизвольный выкидыш беременности</b>                                    | 47    | 10,9 |
| <b>Угроза прерывания беременности</b>                                           | 98    | 22,8 |
| <b>ЭКО</b>                                                                      | 7     | 1,6  |

При изучении гинекологического анамнеза женщин с преэклампсией по таблице 2.3 мы обнаружили, что среди них чаще встречались хронические воспалительные заболевания матки и ее придатков, TORCH-инфекционные заболевания 134 (31,1%). Среди них были женщины, которые неоднократно проходили лечение с угрозой прерывания беременности. Среди женщин ведущее место занимают также выкидыши в анамнезе и неразвивающаяся беременность.

При ретроспективном изучении историй родов были выявлены случаи обострения преэклампсии. В 73 (17%) случаях гестационная гипертензия привела к тяжелой преэклампсии, у 128 (29,7%) женщин легкая преэклампсия привела к тяжелой преэклампсии и у одной женщины тяжелая преэклампсия привела к развитию приступа эклампсии. Все беременные с преэклампсией получали лечение в соответствии с национальными стандартами. В случаях тяжелой преэклампсии беременность прерывалась в течение 24 часов.



**Рисунок 2.2. Сроки родов у женщин с тяжелой преэклампсией**

Как видно из рис. 2.2, тяжелая преэклампсия в 54% случаев является причиной преждевременных родов. У 132 женщин с тяжелой преэклампсией роды были индуцированы, из них у 86 индукция была эффективной и роды проводились естественным путем. 46 женщин не подвергались воздействию индукции и роды продолжались абдоминальным путем. Из изученных историй родов стало известно, что 67,9% беременностей, осложненных

тяжелой преэклампсией, были родоразрешены путем кесарева сечения. Показаниями к операции кесарева сечения служили тяжелая степень преэклампсии и неподготовленность родовых путей, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, несоответствие головки плода и таза, многоплодие, синдром ограничения роста плода, рубец матки, неэффективность родовой индукции.

При ретроспективном изучении акушерских осложнений в качестве осложнений преэклампсии в основном наблюдались преждевременные роды, оперативные роды и ПОНРП, а также субинволюция матки, послеродовые кровотечения и неудовлетворительная родовая деятельность. 5 женщинам были выполнены обширные операции с удалением матки и ее придатков.

**Таблица 2.4 Результаты акушерских осложнений у ретроспективно обследованных женщин**

| <b>Патология</b>                                 | <b>абс.</b> | <b>%</b> |
|--------------------------------------------------|-------------|----------|
| <b>Преждевременные роды</b>                      | 232         | 54       |
| <b>Оперативное родоразрешение</b>                | 292         | 67,9     |
| <b>Послеродовые кровотечения</b>                 | 27          | 6,3      |
| <b>Неудовлетворительная родовая деятельность</b> | 25          | 5,8      |
| <b>ДВС</b>                                       | 7           | 1,62     |
| <b>Эклампсия</b>                                 | 2           | 0,46     |
| <b>Синдром HELLP</b>                             | 48          | 11,2     |
| <b>Субинволюция матки</b>                        | 24          | 5,8      |
| <b>Родовые травмы</b>                            | 1           | 0,23     |
| <b>Сепсис</b>                                    | 31          | 7,2      |
| <b>Плацентарный остаток</b>                      | 68          | 15,2     |
| <b>Ручная очистка матки</b>                      | 32          | 7,6      |
| <b>ПОНРП</b>                                     | 1           | 0,23     |
| <b>Выворот матки</b>                             | 5           | 1,16     |

При анализе перинатальных осложнений у детей, рожденных от матерей с преэклампсией, в основном наблюдался респираторный дистресс-синдром (21,4%), синдром задержки роста плода (9,5%), асфиксия у 1/3 новорожденных. Среди изученных историй родов было зарегистрировано 44 перинатальных летальных исхода, из них 12 случаев антенатальной гибели плода и 32 случая ранней неонатальной смерти.

Таким образом, в результате ретроспективного анализа историй родов, осложненных преэклампсией, в 2018-2019 гг. в областном перинатальном центре количество беременностей, осложненных преэклампсией, составило 6,86%, при изучении соматической патологии до и во время беременности у трети женщин (72,55%) выявлены анемии различной степени, на основании анамнестических данных установлено, что среди гинекологических заболеваний наиболее часто встречались хронические воспалительные заболевания матки и ее придатков TORCH - инфекционные заболевания (31,1%). У 67,9% женщин с преэклампсией роды были проведены оперативно, у 7,6% женщин наблюдалась ПОНРП, у 21,4% новорожденных отмечался синдром РДС и у 9,5% - синдром СОРП. В заключение следует отметить, что мы считаем целесообразным применение прегравидарной и гравидарной терапии у женщин с преэклампсией в анамнезе или входящих в группу риска с целью предотвращения материнской смертности до и во время последующих беременностей, сохранения репродуктивного здоровья и улучшения перинатальных исходов.

## **Глава III. Современные аспекты прогнозирования акушерских и перинатальных осложнений у беременных с преэклампсией**

### **3.1. Клиническая характеристика течения преэклампсии у беременных**

Как было отмечено выше, из 136 наблюдаемых беременных у 63 (46,3%) была выявлена преэклампсия легкой степени в третьем триместре беременности, у 42 (30,8%) - преэклампсия тяжелой степени, а у 31 (22,9%) - физиологически протекающая беременность в эти же сроки. Во всех группах женщины преимущественно находились в среднем репродуктивном возрасте, однако развитие преэклампсии наблюдалось также у женщин раннего и позднего репродуктивного возраста.

При изучении соматических заболеваний беременных с преэклампсией в большинстве случаев были выявлены сопутствующие заболевания (см. таблицу 3.1). Среди них наиболее распространенной была анемия беременных, которая наблюдалась у 18 (58,1%) из 31 беременной в контрольной группе, при легкой степени преэклампсии у 56 (87,5%) из 63 беременных и была статистически достоверно в 1,51 раза ( $P < 0,05$ ) выше, чем в контрольной группе. При тяжелой степени преэклампсии частота анемии была еще выше и наблюдалась у 40 (95,2%,  $P < 0,001$ ) из 42 беременных. Это было в 1,64 ( $P < 0,01$ ) раза выше, чем в контрольной группе, и несколько выше, чем в группе с легкой степенью преэклампсии. Если в контрольной группе в основном наблюдалась анемия I степени (у 17 беременных, 54,8%), то в группе с легкой преэклампсией у 50% пациенток наблюдалась анемия I степени, у 29,7% - II степени и у 7,8% - III степени.

При тяжелой степени преэклампсии у 66,7% беременных наблюдалась анемия 1-й степени, у 21,4% - 2-й и у 7,1% - 3-й степени.

**Таблица 3.1 Частота соматических заболеваний у беременных,  
включенных в исследование, %**

| Группы                                     | 1 группа<br>(n=63) |      | 2 группа<br>(n=42) |      | Контрольная гр<br>(n=31) |      |
|--------------------------------------------|--------------------|------|--------------------|------|--------------------------|------|
|                                            | n                  | %    | N                  | %    | N                        | %    |
| <b>Анемия</b>                              | 56                 | 87,5 | 40                 | 95,2 | 18                       | 58,1 |
| <b>Сердечно-сосудистые заболевания</b>     | 11                 | 17,2 | 7                  | 16,7 | 2                        | 6,4  |
| <b>Заболевания пищеварительной системы</b> | 11                 | 17,2 | 11                 | 29,2 | 3                        | 9,7  |
| <b>Заболевания мочевыводящих путей</b>     | 9                  | 14,1 | 13                 | 31,0 | 2                        | 6,4  |
| <b>Заболевания эндокринной системы</b>     | 11                 | 17,2 | 8                  | 19,0 | 2                        | 6,4  |
| <b>Избыточный вес и ожирение</b>           | 18                 | 28,1 | 19                 | 45,2 | 7                        | 22,6 |
| <b>АФС</b>                                 | 0                  | 0,0  | 2                  | 4,8  | 0                        | 0,0  |
| <b>COVID-19</b>                            | 12                 | 18,8 | 10                 | 23,8 | 3                        | 9,7  |
| <b>TORCH-инфекции</b>                      | 13                 | 20,3 | 10                 | 23,8 | 2                        | 6,4  |
| <b>Острые респираторные инфекции</b>       | 10                 | 15,6 | 10                 | 23,8 | 6                        | 19,3 |

Частота сердечно-сосудистых заболеваний при легкой и тяжелой степени преэклампсии была в 2,89 ( $P<0,001$ ) и 2,61 ( $P<0,001$ ) раза выше, чем в контрольной группе.

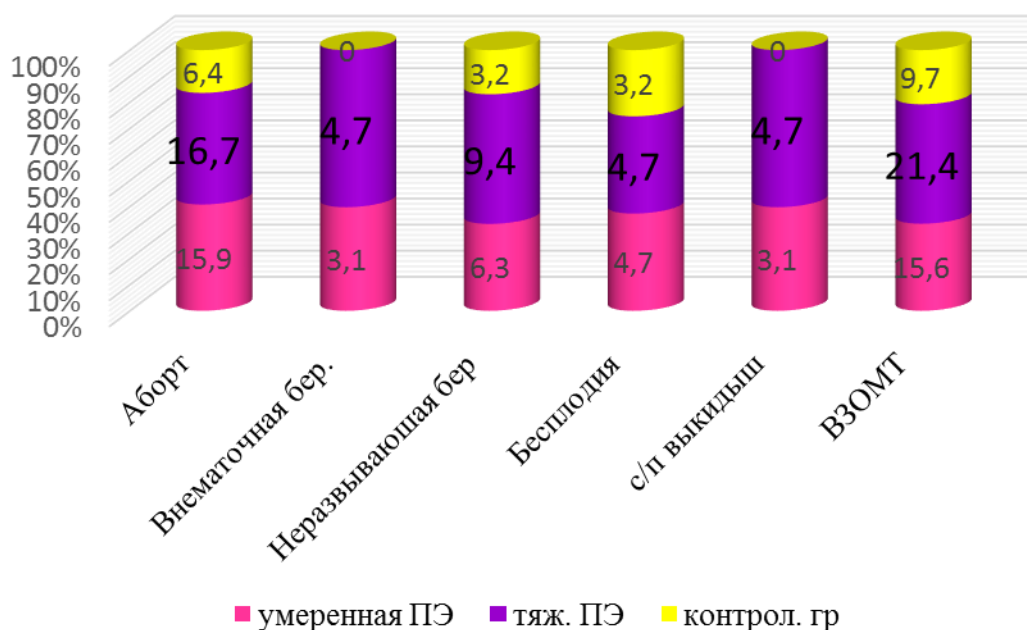
Следует отметить, что у беременных с преэклампсией наблюдалось большое количество заболеваний пищеварительной системы. При легкой и тяжелой степени преэклампсии заболевания этой системы наблюдались статистически значимо в 1,77 ( $P<0,05$ ) и 3,01 ( $P<0,001$ ) раза чаще, чем в контрольной группе. У беременных в основном выявлялись панкреатиты, холециститы, дискинезии желчных протоков. Заболевания выделительной системы почек также чаще наблюдались у беременных с преэклампсией, их

частота была в 2,2 ( $P<0,05$ ) раза выше при легкой степени преэклампсии и в 4,8 ( $P<0,001$ ) раза выше при тяжелой степени.

Большинство из них были впервые выявлены при осмотре и в основном имели вид пиелонефрита, инфекций мочевыводящих путей и гидронефроза. Заболевания эндокринной системы также чаще встречались у беременных с преэклампсией. В частности, при легкой степени преэклампсии заболевания эндокринной системы выявлялись в 2,69 ( $P<0,001$ ) раза чаще, чем в контрольной группе, а при тяжелой степени - в 2,97 ( $P<0,001$ ) раза чаще. Из эндокринных заболеваний в основном наблюдались заболевания щитовидной железы, то есть зоб. Следует отметить, что у 2 (4,8%) пациенток с тяжелой степенью преэклампсии был выявлен антифосфолипидный синдром, а в анамнезе женщин были выявлены типичные выкидыши.

В наших исследованиях избыточная масса тела и ожирение наблюдались у 7 (22,6%) из 31 беременной в контрольной группе, в то время как при легкой степени преэклампсии этот показатель был выше и отмечался у 18 (28,1%) из 63 беременных, а при тяжелой степени - у 19 (45,2%) из 42 беременных, что в 2,76 раза ( $P<0,001$ ) превышало показатели контрольной группы.

Женщины, участвовавшие в исследовании, перенесли различные инфекции во время беременности. В частности, количество случаев COVID-19 в контрольной группе составило 3 (9,7%), а у беременных с легкой степенью преэклампсии в 1,94 ( $P<0,05$ ) раза чаще, что наблюдалось у 12 (18,8%) из 64 женщин. При тяжелой степени преэклампсии заболеваемость наблюдалась у 10 из 42 (23,8%), что в 2,45 ( $P<0,05$ ) раза выше, чем в контрольной группе. Заболеваемость острыми респираторными заболеваниями, преэклампсия легкой и тяжелой степени в контрольных группах составила 19,3; 15,6 и 23,8% соответственно, и различия между группами не были статистически достоверными.



**Рисунок 3.1. Частота встречаемости гинекологических заболеваний по группам (%).**

Гинекологические заболевания наблюдались во всех группах (см. рис. 3.1). В частности, в контрольной группе диагноз бесплодия в анамнезе составил 3,2%, а при легкой и тяжелой степени преэклампсии - 4,7%. Воспалительные заболевания органов малого таза в контрольной группе выявлены у 9,7%, при легкой и тяжелой степени преэклампсии - у 15,6% и 21,4% женщин соответственно. TORCH-инфекции в контрольной группе наблюдались у 6,4% беременных, при легкой и тяжелой степени преэклампсии - у 20,3% и 23,8% женщин соответственно.

Исходя из вышеизложенного, факторами развития преэклампсии могут быть осложненное течение предыдущих беременностей (аборты, выкидыши, неразвивающаяся беременность и др.), соматические и генитальные заболевания, а также различные инфекции во время беременности. Среди соматических заболеваний наибольшее значение имели анемия, ожирение и заболевания почек.

### 3.2. Биохимические маркеры, показатели системы гемостаза и роль дефицита витамина 25 (ОН) D в оценке течения преэклампсии

В соответствии с поставленными задачами нами проведено сравнительное изучение гематологических, гемостазиологических и биохимических показателей в зависимости от степени преэклампсии. Анализ периферической крови беременных показал снижение уровня гемоглобина, особенно при преэклампсии. Проведенные исследования показали, что у беременных с преэклампсией также снижался показатель гематокрита, что зависело от степени анемии. Следует отметить, что снижение физиологического гематокрита у беременных во второй половине беременности может быть связано с увеличением объема циркулирующей крови. Это часто наблюдается при гипоксии и считается компенсаторной реакцией. При этом у беременных отмечается снижение цветового показателя, что сопровождается анемией и свидетельствует о развитии у них дефицита железа. Во всех группах количество тромбоцитов оставалось в пределах нормы, только у беременных с тяжелой преэклампсией наблюдалась тенденция к снижению.

Это, на наш взгляд, связано с тем, что он выполняет множество функций: ангиотрофическую, адгезивно-агрегационную, участие в свертывании крови и фибринолизе, транспорт циркулирующих в собственной мембране иммунных комплексов. Эта особенность считается важной в механизме преэклампсии.

**Таблица 3.2 Гематологические и гемостазиологические показатели беременных, включенных в исследование ( $M \pm m$ )**

| Показатели                      | I группа ,<br>n=63      | II группа, n=42         | III группа ,<br>n=31 |
|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|
| Гемоглобин, г/л                 | 93,58±3,03 <sup>a</sup> | 93,81±2,27 <sup>a</sup> | 105,4±1,99           |
| Гематокрит, %                   | 36,78±1,13 <sup>a</sup> | 35,44±1,17 <sup>a</sup> | 38,7±2,34            |
| Тромбоциты, x10 <sup>9</sup> /л | 192,2±6,15              | 189,1±2,57 <sup>a</sup> | 218,7±7,75           |

|                        |            |             |            |
|------------------------|------------|-------------|------------|
| <b>Фибриноген, г/л</b> | 4,18±0,14  | 5,6±0,27    | 3,61±0,10  |
| <b>АЧТВ, сек</b>       | 25,35±0,75 | 21.8±0,53   | 28,74±0,52 |
| <b>ПТИ, %</b>          | 88,87±1,06 | 95,09±1,26  | 86,87±0,90 |
| <b>МНО</b>             | 1,071±0,01 | 1,084±0,007 | 1,06±0,023 |

Примечание: а - различия относительно показателей 3-й (контрольной) группы достоверны ( $P<0,05$ ), b - различия между 1-й и 2-й группами достоверны ( $P<0,05$ ).

Коагуляционный гемостаз представляет собой каскад реакций с участием плазменных факторов. Коагуляционный гемостаз изучался на всех трех стадиях свертывания крови.

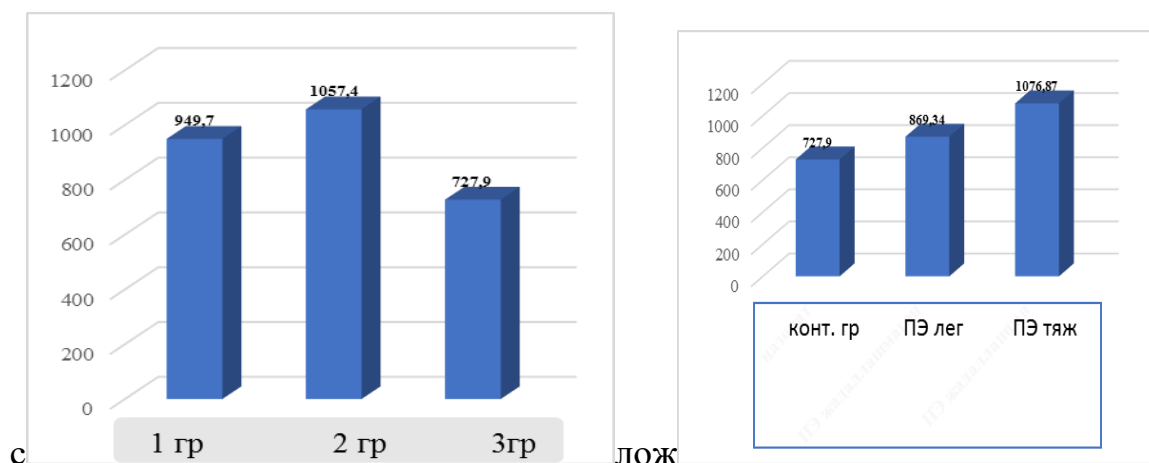
Оценка первой стадии свертывания крови показала, что АЧТВ плазмы имеет тенденцию к снижению в группах с преэклампсией. Это свидетельствует об уменьшении времени свертывания крови у беременных с преэклампсией по сравнению с контрольной группой и наличии выраженного гиперкоагуляционного сдвига в плазменном гемостазе.

Для характеристики второго этапа плазменного гемостаза были изучены ПТИ и МНО. Полученные результаты показали достоверное смещение крови в сторону гиперкоагуляции на второй стадии свертывания крови у беременных с ПЭ с различиями между группами.

Для характеристики третьей стадии свертывания крови определяли количество фибриногена. Количество фибриногена также значительно увеличилось у беременных с преэклампсией, что свидетельствует о резких изменениях на третьей стадии коагуляции.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии предрасположенности к гиперкоагуляции при преэклампсии, сосудисто-тромбоцитарном гемостазе и на всех этапах коагуляционного гемостаза. При распаде фибриновых волокон образуются мелкие молекулярные остатки, называемые D-димерами. D-димер является продуктом деградации тромба, повышение уровня которого наблюдалось при преэклампсии. В контрольной группе уровень D-димера составил  $727,9 \pm 19,5$  нг/мл. Этот показатель выше,

чем у небеременных женщин, и такие изменения связаны с ростом плода. В 1-й группе уровень D-димера повысился до  $949,7 \pm 31,7$  нг/мл, а во 2-й группе - до  $1057,4 \pm 36,9$  нг/мл, что в 1,3 ( $P < 0,05$ ) и 1,45 ( $P < 0,01$ ) раза выше, чем в контрольной группе соответственно. Повышение его количества прогнозирует развитие тромбоэмболических осложнений. Следовательно, при преэклампсии это указывает на риск развития и прогрессирования этих



нений.

а

б

**Рисунок 3.2. Изменение уровня Д-димера в крови беременных женщин, включенных в исследование, в зависимости от степени преэклампсии (а) и в зависимости от прогрессирования преэклампсии легкой степени (б).**

Мы изучили уровень D-димера у беременных с легкой степенью преэклампсии, разделив их на 2 группы: прогрессирующую, т.е. переходящую в тяжелую степень, и стабильную легкую степень. У 38 беременных, перенесших преэклампсию легкой степени, сохранялась стабильная легкая степень, а уровень D-димера в этой подгруппе составил  $869,34 \pm 35,62$  нг/мл. У 25 беременных она прогрессивно отягощалась и переходила в тяжелую степень преэклампсии, в этой подгруппе уровень D-димера повышался до  $1076,87 \pm 33,62$  нг/мл. По нашему мнению, беременные, перенесшие преэклампсию легкой степени, должны находиться под диспансерным наблюдением, и целесообразно определять уровень D-димера в каждом триместре. Если его количество быстро увеличивается и превышает 1000 нг/мл, это связано с переходом в тяжелую стадию, и родоразрешение

следует проводить путем лечения или кесарева сечения. Потому что в настоящее время уровень D-димера принят в качестве основного критерия развития тромбозов и синдрома ДВС в различных органах организма, а резкое повышение уровня D-димера при различных инфекциях и воспалительных процессах указывает на риск развития геморрагических осложнений. Согласно литературным данным, повышение уровня D-димера в плазме крови начинается с раннего периода беременности и к сроку родов статистически значительно превышает нормативные показатели в 2–3 раза. Однако резкое увеличение его количества свидетельствует об осложненном течении беременности.

Анализ биохимических показателей плазмы крови у беременных, включенных в исследование, показал статистически достоверное снижение содержания общего белка в зависимости от степени преэклампсии (табл.3.3). Особенно это проявлялось при тяжелой степени преэклампсии. В то же время при легкой степени преэклампсии наблюдалась тенденция к повышению уровня креатинина в плазме крови, тогда как при тяжелой степени такие изменения были статистически достоверными. Это свидетельствует о поражении почек при преэклампсии, что подтверждается тем, что заболевания почек в этой группе встречались в 4,8 раза чаще ( $P<0,001$ ).

**Таблица 3.3 Биохимические показатели обследованных беременных ( $M\pm m$ )**

| <b>Показатели</b>            | <b>1 группа, n=63</b>     | <b>2 группа, n=42</b>       | <b>Контрольная группа, n=31</b> |
|------------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| <b>Общий белок, г/л</b>      | 60,88±0,64                | 60,5±0,66                   | 64,42±0,43                      |
| <b>Мочевина, ммоль/л</b>     | 6,88±0,28                 | 6,95±0,20                   | 7,05±0,29                       |
| <b>Креатинин, мкмоль/л</b>   | 67,21±1,95                | 78,52±0,91 <sup>a</sup>     | 66,70±1,92                      |
| <b>ЛДГ, МЕ/л</b>             | 569,03±19,45 <sup>a</sup> | 701,09±36,41 <sup>a,б</sup> | 266,1±10,53                     |
| <b>Гомоцистеин, мкмоль/л</b> | 19,13±0,62 <sup>a</sup>   | 24,77±1,14 <sup>a,б</sup>   | 9,77±0,48                       |

|                                     |                          |                            |            |
|-------------------------------------|--------------------------|----------------------------|------------|
| <b>СРБ, МЕ/л</b>                    | 23,65±1,85 <sup>а</sup>  | 45,83±1,33 <sup>а, б</sup> | 5,23±0,204 |
| <b>Витамин 25 (ОН) D,<br/>нг/мл</b> | 17,06±0,975 <sup>а</sup> | 13,80±0,89 <sup>а</sup>    | 24,73±1,57 |
| <b>Кальций ммоль/л</b>              | 2,19±0,28                | 2,11±0,34                  | 2,32±0,45  |
| <b>Магний ммоль/л</b>               | 0,98±0,003               | 0,87±0,02                  | 1,02±0,045 |

Примечание: а - различия относительно показателей контрольной группы достоверны ( $P<0,05$ ), б - различия между 1-й и 2-й группами достоверны ( $P<0,05$ ).

Нами было определено содержание общего ЛДГ в плазме крови беременных (см. табл.3.3). Проведенные исследования показали, что при физиологической беременности уровень ЛДГ в крови составил  $266,1\pm10,53$  МЕ/л, тогда как у женщин с преэклампсией легкой степени он статистически достоверно увеличился в 2,14 ( $P<0,001$ ) раза и составил  $569,03\pm19,45$  МЕ/л. У беременных с тяжелой преэклампсией этот показатель еще больше увеличился и был в 2,71 ( $P<0,001$ ) раза выше показателей 3-й группы и в 1,27 ( $P<0,05$ ) раза выше показателей 1-й группы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у беременных и плода развивается неблагоприятное состояние, преобладает анаэробное окисление глюкозы, что может привести к развитию лактоацидоза и негативным последствиям для матери и плода.

Неблагоприятное состояние развивающегося плода может быть обусловлено гемодинамическими нарушениями в маточно-плацентарно-плодовом пространстве. Такие нарушения могут быть связаны с дефектной плацентой или сосудистыми заболеваниями женщины. Они приводят к задержке развития плода и развитию преэклампсии у беременных. Из литературы известно, что преэклампсия является системным синдромом, характеризующимся развитием диссеминированной дисфункции эндотелия, артериальной гипертензией, отеками и протеинурией.

Для оценки дисфункции эндотелия мы определяли уровень гомоцистеина в плазме крови. У здоровых беременных женщин на 28 неделе беременности уровень гомоцистеина составил  $9,77\pm0,48$  мкмоль/л. У женщин

с преэклампсией легкой степени ее количество увеличилось в 1,96 ( $P<0,001$ ) раза и составило  $19,13\pm 0,62$  мкмоль/л. В группе беременных с преэклампсией тяжелой степени уровень этого гомоцистеина увеличился до  $24,77\pm 1,14$  мкмоль/л, что статистически значимо в 2,54 ( $P<0,001$ ) и 1,3 ( $P<0,05$ ) раза выше, чем у беременных 3-й и 1-й групп. Полученные результаты свидетельствуют о высоком риске повреждения эндотелия сосудов и тромбоза у беременных с преэклампсией.

Основываясь на литературе, мы также определили степень гипергомоцистеинемии у исследуемых беременных.

Исследования показали, что при легкой степени преэклампсии легкая степень гипергомоцистеинемии наблюдалась у 81,2%, тогда как при тяжелой степени преэклампсии легкая гипергомоцистеинемия наблюдалась у 59,5%, умеренная гипергомоцистеинемия - у 38,1% и тяжелая степень гипергомоцистеинемии у 2,4% беременных. Следовательно, повышение уровня гомоцистеина может указывать на тяжесть преэклампсии и имеет прогностическое значение. По данным научной литературы, в результате изучения влияния повышения уровня гомоцистеина на организм и наших исследований, можно показать, что повышение уровня гомоцистеина в плазме крови приводит не только к нарушению и недостаточности фетоплацентарной гемодинамики, но и к развитию вазоконстрикции и стенозов в сосудистой системе матери, а также к повышению давления и негативным последствиям.

Следует отметить, что на сегодняшний день большое внимание уделяется роли белков острой фазы в повреждении эндотелия сосудов. Среди них наиболее значимым является СРБ, количество которого резко возрастает при различных воспалительных и некротических процессах. Синтез этого белка ускоряется в печени под влиянием интерлейкина 6 и других цитокинов. Механизм действия повышает их функциональную активность за счет

связывания с Т-лимфоцитами. Поэтому мы хотели определить его значение при преэклампсии.

Проведенные исследования показали, что в группе с физиологической беременностью уровень СРБ в плазме крови составил  $5,23 \pm 0,204$  мг/л, тогда как при преэклампсии легкой степени он статистически достоверно увеличился до  $23,65 \pm 1,85$  мг/л и превышал нормативные показатели в 4,52 ( $P < 0,001$ ) раза. У беременных с преэклампсией тяжелой степени этот маркер в плазме крови увеличился до  $45,83 \pm 1,33$  мг/л. Это было в 8,76 ( $P < 0,001$ ) и 1,94 ( $P < 0,001$ ) раза выше, чем в контрольной и 1-й группах.

Увеличение уровня СРБ у беременных, включенных в исследование, имело высокую вариабельность. Мы попытались градуировать уровень СРБ в плазме крови: умеренный - 10-25 мг/л, средний - 26-49 мг/л и тяжелый - выше 50 мг/л. Проведенные исследования показали умеренное повышение СРБ у 68,75% беременных с преэклампсией легкой степени и умеренное повышение у 31,25% (см. рис. 3.3б). У 2,4% беременных с тяжелой преэклампсией наблюдалась умеренная степень, у 73,8% - средняя, а у 23,8% - тяжелая. То есть повышение уровня СРБ в сыворотке крови беременных может указывать на тяжесть преэклампсии.

На следующем этапе наших исследований мы определили количество активной метаболически стабильной формы витамина D 25 (ОН) D в плазме крови беременных. Проведенные исследования показали, что содержание 25 (ОН) D в плазме крови здоровых беременных составило  $24,7 \pm 1,57$  нг/мл. У беременных с преэклампсией легкой степени уровень 25 (ОН) D снизился до  $17,06 \pm 0,97$  нг/мл и был статистически достоверно ниже в 1,45 раза по сравнению с показателями группы беременных без осложнений. У женщин с преэклампсией тяжелой степени содержание 25 (ОН) D в плазме крови снизилось до  $13,8 \pm 0,89$  нг/мл. Это статистически значимо снизилось в 1,79 ( $P < 0,01$ ) и 1,24 ( $P < 0,05$ ) раза по сравнению с показателями 3-й и 1-й групп.

Проведенные исследования показали, что у 19,3% женщин в группе беременности с физиологическим течением уровень 25 (ОН) D был на оптимальном уровне, у 54,8% - дефицит витамина, а у 25,8% - дефицит. У беременных, перенесших преэклампсию легкой степени, только у 6,3% наблюдался оптимальный уровень 25 (ОН) D, у 15,6% - дефицит, а у 78,1% - дефицит. При тяжелой степени преэклампсии оптимальный уровень 25 (ОН) D не определялся, у 16,7% - дефицит, у 57,1% женщин - дефицит и у 26,2% - крайний дефицит.

Полученные результаты показывают, что снижение уровня 25 (ОН) D в плазме крови может привести к развитию преэклампсии.

По нашему мнению, прогрессирующее снижение уровня данного витамина приводит к ослаблению вышеуказанных механизмов, активации РААС, сужению сосудов, усилению факторов адгезии и увеличению риска тромбообразования.

Следует отметить, что у части беременных с преэклампсией легкой степени (25 женщин) наблюдалось ухудшение состояния, а у 38 женщин ухудшения не наблюдалось. Поэтому мы проанализировали изученные биохимические показатели, разделив их на 2 подгруппы (см. рис.3.3).

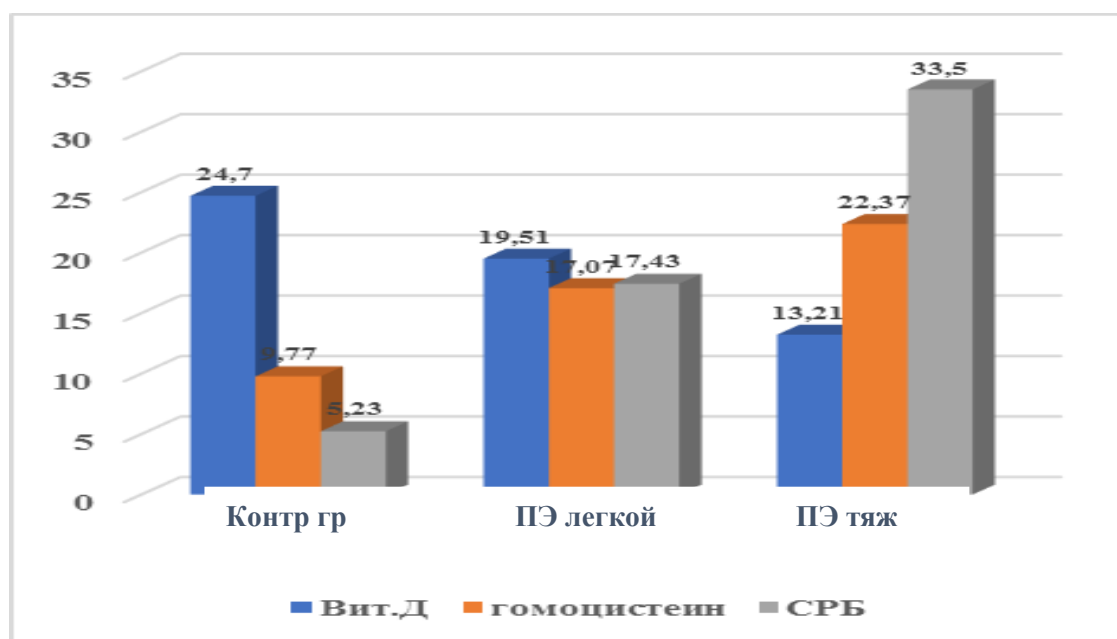


Рисунок 3.3. Изменения показателей гомоцистеина (мкмоль/л), СРБ (мг/л) и витамина D (нг/мл) при прогрессировании преэклампсии .

Проведенные исследования показали, что у 38 женщин с преэклампсией легкой степени, у которых не наблюдалось ухудшения состояния, количество гомоцистеина, СРБ и витамина 25 (ОН) D в плазме крови составило  $17,07 \pm 0,44$  мкмоль/л,  $17,43 \pm 1,05$  мг/л и  $19,51 \pm 1,24$  нг/мл, что в 1,75 ( $P < 0,01$ ) и 3,33 ( $P < 0,001$ ) раза выше показателей контрольной группы, а количество витамина 25 (ОН) D снизилось в 1,26 ( $P < 0,05$ ) раза. У женщин этой группы уровень гомоцистеина, СРБ и витамина D в плазме крови составил  $22,37 \pm 0,75$  мкмоль/л,  $33,5 \pm 2,47$  мг/л и  $13,21 \pm 0,52$  нг/мл. Уровни гомоцистеина и СРБ были в 2,29 ( $P < 0,001$ ) и 6,41 ( $P < 0,001$ ) раза выше, чем в контрольной группе, и в 1,31 ( $P < 0,05$ ) и 1,92 ( $P < 0,001$ ) раза выше, чем в неинтенсивной подгруппе. Уровень витамина 25 (ОН) D был в 1,87 ( $P < 0,01$ ) и 1,48 ( $P < 0,05$ ) раза ниже, чем в контрольной и неинтенсивной группах.

На основании полученных результатов мы сделали следующие выводы: повышение уровня гомоцистеина и СРБ в плазме крови у беременных, перенесших преэклампсию легкой степени, и снижение витамина D могут свидетельствовать об ухудшении преэклампсии. В частности, если уровень гомоцистеина и СРБ в плазме крови беременных выше 18 мкмоль/л и 8 мг/л, а уровень витамина 25 (ОН) D ниже 20 нг/мл, риск развития преэклампсии легкой степени выше. Если уровень гомоцистеина и СРБ в плазме крови беременных выше 22 мкмоль/л и 28 мг/л, а уровень витамина D ниже 13 нг/мл, существует высокий риск перехода легкой преэклампсии в тяжелую.

### **3.3. Анализ взаимосвязи биохимических показателей и показателей коагуляционного гемостаза у женщин, осложненных преэклампсией**

В настоящее время корреляционный анализ результатов исследований является одним из наиболее распространенных методов статистического анализа, при котором взаимосвязь двух или более показателей показывает, имеют ли диагностическое значение данные, полученные в клинической практике. Корреляционный анализ полученных данных помогает не только с

диагностической точки зрения, но и в определении эффективности лечения и более точной интерпретации результатов. Основываясь на этом, мы проанализировали биохимические показатели и наиболее важные параметры коагуляционного гемостаза в группе обследованных беременных женщин с осложнениями преэклампсии.

Были выбраны следующие показатели биохимического анализа крови: лактатдегидрогеназа (ЛДГ), гомоцистеин, С-реактивный белок (СРБ), витамин D (Вит D), а также следующие показатели коагуляционного гемостаза: АЧТВ, фибриноген, D-димер (D), ПТИ, МНО.

Результаты корреляционного анализа показателей биохимического и коагуляционного гемостаза периферической крови у беременных с осложнениями преэклампсии показали, что степень корреляции различна в зависимости от изучаемого показателя (таблица 3.4).

**Таблица 3.4 Результаты корреляционного анализа между биохимическими показателями и гемостазом у беременных с легкой преэклампсией**

| <b>Показатели гемостаза</b>     | <b>Д-димер</b> | <b>Фибриноген</b> | <b>АЧТВ</b> | <b>ПТИ</b> | <b>МНО</b> |
|---------------------------------|----------------|-------------------|-------------|------------|------------|
| <b>Биохимические показатели</b> |                |                   |             |            |            |
| <b>Гомоцистеин</b>              | -0,52          | -0,77             | -0,25       | -0,18      | -0,19      |
| <b>ЛДГ</b>                      | -0,13          | -0,11             | 0,68        | -0,12      | -0,13      |
| <b>СРО</b>                      | -0,15          | -0,27             | 0,17        | -0,29      | 0,58       |
| <b>Витамин D</b>                | 0,29           | 0,25              | -0,51       | 0,95       | -0,016     |

Анализ беременных женщин, включенных в наше исследование, показал, что всего выявлено 20 корреляций, из которых 15 отрицательных и 5 положительных. Кроме того, 10 имели слабую корреляционную связь ( $r < 0,5$ ), корреляционная связь отсутствовала вовсе, 7 имели среднюю корреляционную связь ( $r = 0,5$  до  $0,5$ ), а остальные 3 имели сильную корреляционную связь ( $r > 0,7$ ).

Наиболее сильные связи были между D-димером/гомоцистеином ( $r=-0,52$ ), фибриногеном/гомоцистеином ( $r=-0,77$ ), АЧТВ/ЛДГ ( $r=-0,68$ ), АЧТВ/ВитД ( $r=-0,51$ ), ПТИ/ВитД ( $r=0,95$ ), МНО/СРБ ( $r=0,58$ ).

Если анализировать каждый показатель коагуляционного гемостаза с биохимическими показателями, то доля связывания с D-димером составила 50%, фибриногеном - 25%, АЧТВ - 75%, ПТИ - 25%, МНО - 25%.

Анализ наличия сильных корреляций ( $p>0,6$ ), выражающих сильные связи между показателями, показал, что между D-димером 2 связь (25,0%), фибриногеном 2 связь (25,0%), АЧТВ 3 связь (75%), между МНО и ПТИ нет прочных связей. Этот факт еще раз подчеркивает важность определения АЧТВ и D-димера для лабораторной диагностики беременных, осложненных преэклампсией.

**Таблица 3.5 Результаты корреляционного анализа между биохимическими показателями и гемостазом у беременной с тяжелой преэклампсией.**

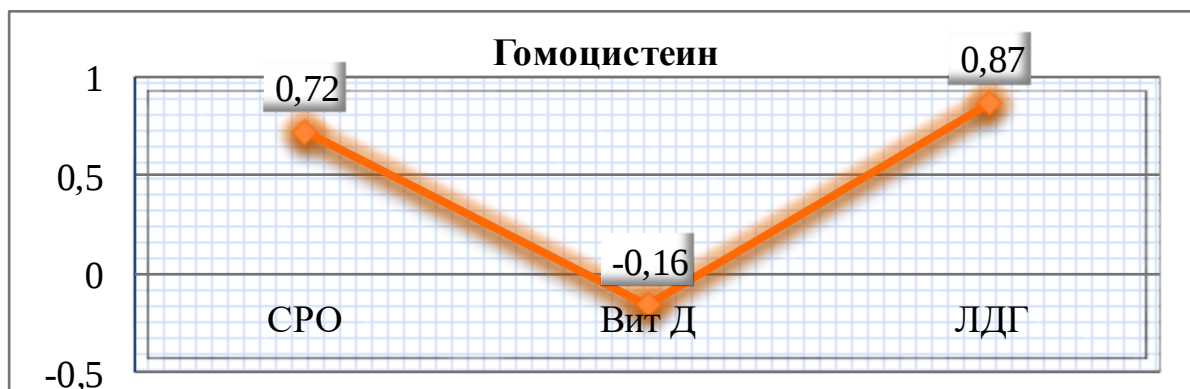
| Гемостаз      |         |            |       |       |       |
|---------------|---------|------------|-------|-------|-------|
| Биохим.показ. | D-димер | Фибриноген | АЧТВ  | ПТИ   | МНО   |
| Гомоцистеин   | 0,53    | 0,96       | -0,21 | 0,29  | -0,21 |
| ЛДГ           | 0,58    | -0,11      | -0,19 | 0,99  | -0,18 |
| СРБ           | 0,93    | 0,57       | 0,95  | -0,23 | -0,15 |
| Витамин D     | 0,53    | 0,25       | 0,46  | 0,64  | 0,54  |

По результатам анализа беременных, осложненных тяжелой преэклампсией, вовлеченных в наше исследование, выявлено, что всего выявлено 20 корреляций, из них 7 отрицательных и 13 положительных. Кроме того, 9 имели слабую корреляционную связь ( $r<0,5$ ), 11 имели среднюю корреляционную связь ( $r$  от 0,5 до 0,5), из них 5 имели сильную корреляционную связь ( $r>0,7$ ).

В нашей группе беременных, осложненных тяжелой преэклампсией, наиболее сильные связи были между D-димером/гомоцистеином ( $r=0,52$ ), D-

димером/СРБ ( $r=0,93$ ), D-димером/ЛДГ ( $r=0,58$ ), фибриногеном/гомоцистеином ( $r=-0,96$ ), фибриногеном/СРБ ( $r=0,57$ ), АЧТВ/СРБ ( $r=0,95$ ), ПТИ/ЛДГ ( $r=0,99$ ), ПТИ/Вит D ( $r=0,64$ ), МНО/Вит D ( $r=0,54$ ). При анализе показателей коагуляционного гемостаза у беременных, осложненных тяжелой преэклампсией, участвовавших в нашем исследовании, с биохимическими показателями каждой из них, доля связывания с D-димером составила 100%, с Фибриногеном 75%, с АЧТВ 25%, с ПТИ 50%, с МНО 25%. При сравнении результатов изученного исследования с результатами нашего исследования наиболее сильная корреляция приходится на долю D-димера и фибриногена.

Анализ наличия сильных корреляций ( $p>0,7$ ), выражающих сильные связи между показателями, показал, что между D-димером 4 связи (100,0%), с фибриногеном 3 связи (75,0%), с МНО 2 связи (25%), между АЧТВ и ПТИ нет прочных связей. Показано, что для точной диагностики и снижения затрат у беременных, осложненных тяжелой преэклампсией, достаточно определить показатели фибриногена и D-димера в крови.



**Рисунок 3.4. Корреляционная взаимосвязь биохимических показателей беременных, осложненных тяжелой преэклампсией.**

При анализе взаимосвязи биохимических показателей беременных, осложненных тяжелой преэклампсией, выявлена сильная корреляционная связь между гомоцистеином/СРБ ( $r=0,73$ ), гомоцистеином/ЛДГ ( $r=0,87$ ).

Корреляционной связи между гомоцистеином и витамином D не выявлено (рис. 3.4).

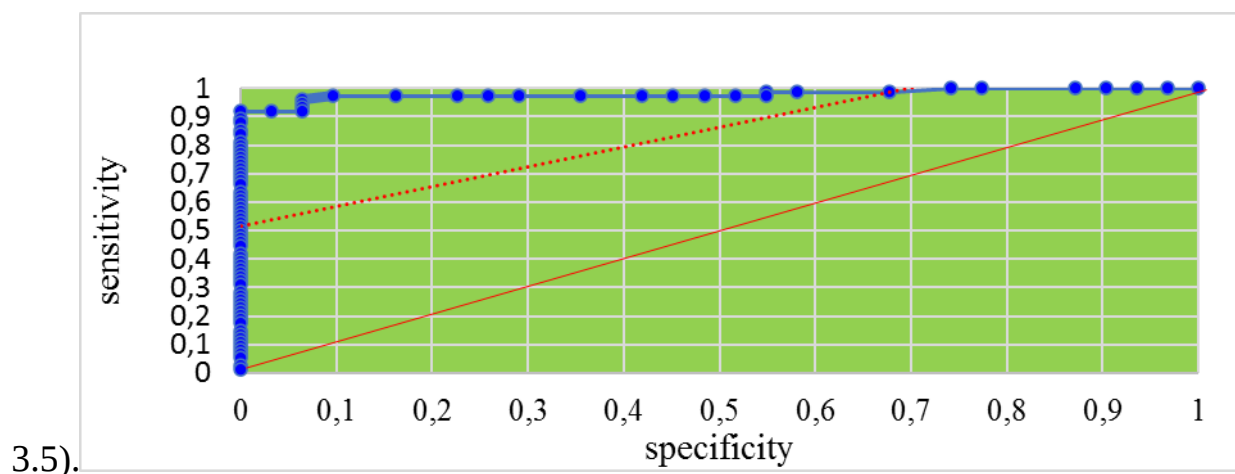
Таким образом, анализ результатов нашего исследования показал, что гомоцистен, СРБ, ЛДГ и D-димер являются важными маркерами диагностики преэклампсии.

### 3.4. Специфические изменения биохимических и гемостазиологических показателей на ROC-кривой при ранней диагностике развития и прогрессирования преэклампсии

Изучив вышеуказанные исследования и обзор научной литературы, мы разработали модель прогнозирования преэклампсии с целью выявления ранних признаков риска и профилактики ее вышеуказанных осложнений.

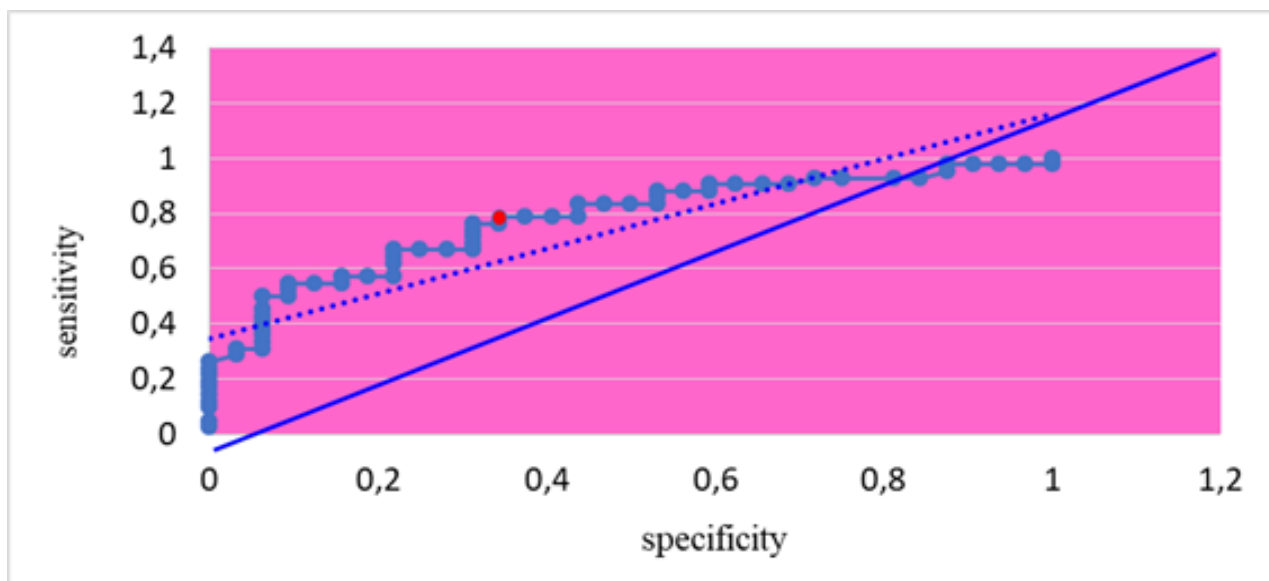
Изучали на ROC-кривой.

Проведенный для определения значимости ЛДГ в диагностике заболевания ROC-анализ показал, что он имеет высокое значение в диагностике заболевания  $AUC=0,97$ . В нашем исследовании уровень ЛДГ в плазме у женщин, осложненных преэклампсией, составил  $>357$  МЕ/л, что указывает на высокий риск развития преэклампсии (специфичность 95,9%, чувствительность 93,5%). ЛДГ выше 357 МЕ/л повышает риск заболевания в 2,14 раза на каждые 10 МЕ/л (рис.



**Рисунок 3.5. ROC-кривая для показателя "LDG" при прогнозировании преэклампсии (модель диагностики заболевания).**

На рисунке 3.6 показана кривая ROC для диагностики тяжести заболевания по показателю "ЛДГ." При анализе диагностической значимости ЛДГ в выявлении легкой и тяжелой степени преэклампсии по ROC-кривой  $AUC=0,62$ . Результаты нашего исследования показали, что уровень ЛДГ в крови был выше  $>560$ , что свидетельствует о тяжелом течении преэклампсии, при этом специфичность составила 65,6%, чувствительность - 78,6%.

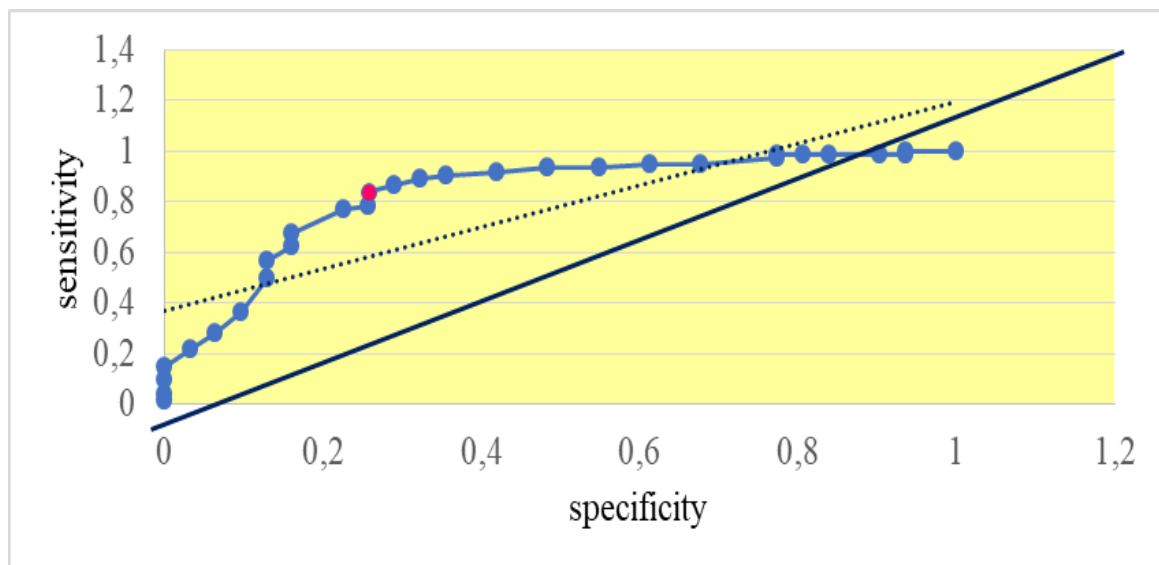


**Рисунок 3.6. ROC-кривая для показателя LDG при определении степени тяжести преэклампсии (модель определения степени тяжести заболевания).**

Таким образом, наши исследования показывают, что повышение уровня ЛДГ в плазме крови может привести к развитию ПЭ и ее усугублению, поэтому ЛДГ имеет значение как предикторный фактор.

Проведенный ROC-анализ для определения диагностической значимости витамина D показал, что он имеет важное значение в диагностике преэклампсии. ROC-кривая составила  $AUC = 0,81$ , что свидетельствует о том, что витамин D имеет высокое значение для диагностики преэклампсии и может быть интерпретирован как предиктор, а его содержание в сыворотке крови менее 20 нг/мл имеет высокий риск развития преэклампсии

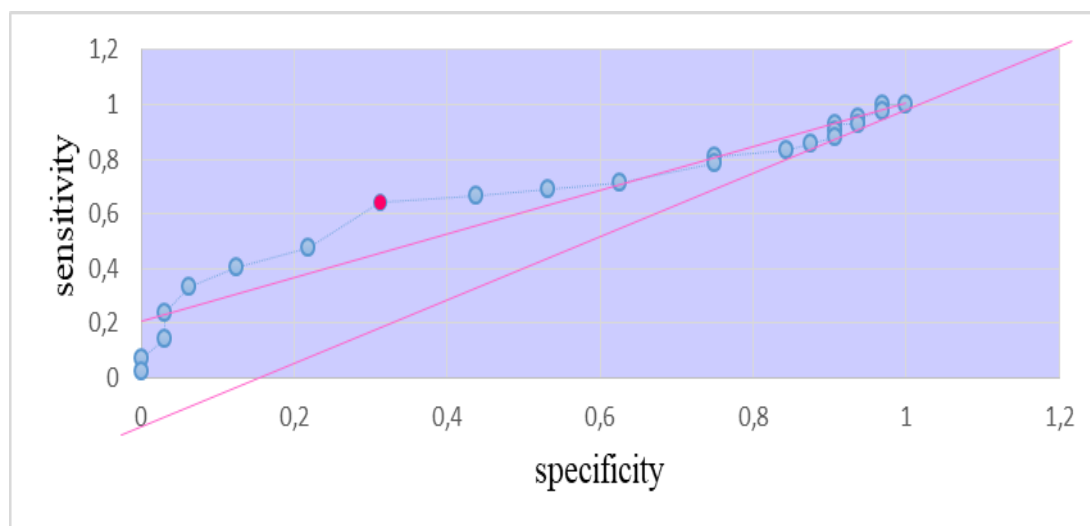
(специфичность 71,0%, чувствительность 86,5%) (рис.



3.7).

**Рисунок 3.7. ROC-кривая для показателя "Витамин D" при прогнозировании преэклампсии (модель диагностики заболевания).**

Проведенный ROC-анализ для определения степени тяжести преэклампсии показал, что уровень витамина D не имеет диагностической ценности в диагностике женщин с тяжелой и легкой преэклампсией  $AUC = 0,52$ , (специфичность 68,9%, чувствительность 64,3%). Однако содержание в сыворотке крови менее 13 нг/мл указывало на тяжелое течение заболевания (рис. 3.8).

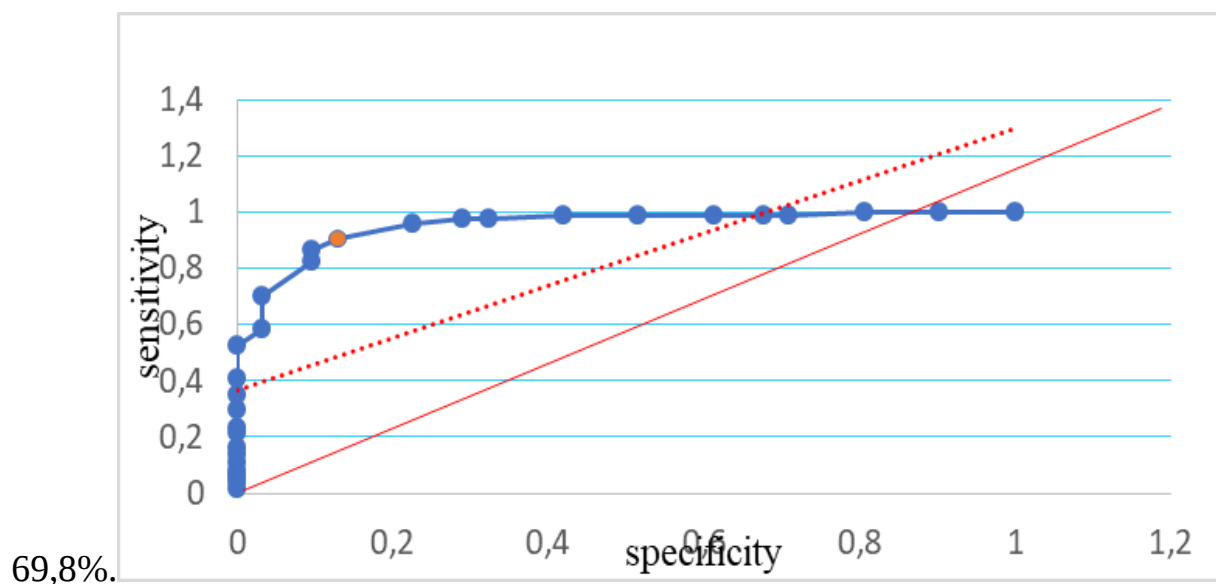


**Рисунок 3.8. Кривая ROC для показателя витамина D при определении степени тяжести преэклампсии (модель определения степени тяжести заболевания).**

Таким образом, дефицит витамина D у беременных женщин с преэклампсией и у женщин с высоким риском ее развития приводит к различным акушерским и перинатальным осложнениям во время беременности, включая фетоплацентарную недостаточность, задержку развития плода, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, многоводие и преждевременные роды. Назначение витамина D на прегравидарном этапе и начиная с последних месяцев I триместра беременности способствует повышению его уровня в крови выше 20 нг/мл, что помогает предотвратить риск развития преэклампсии, а также акушерских и перинатальных осложнений.

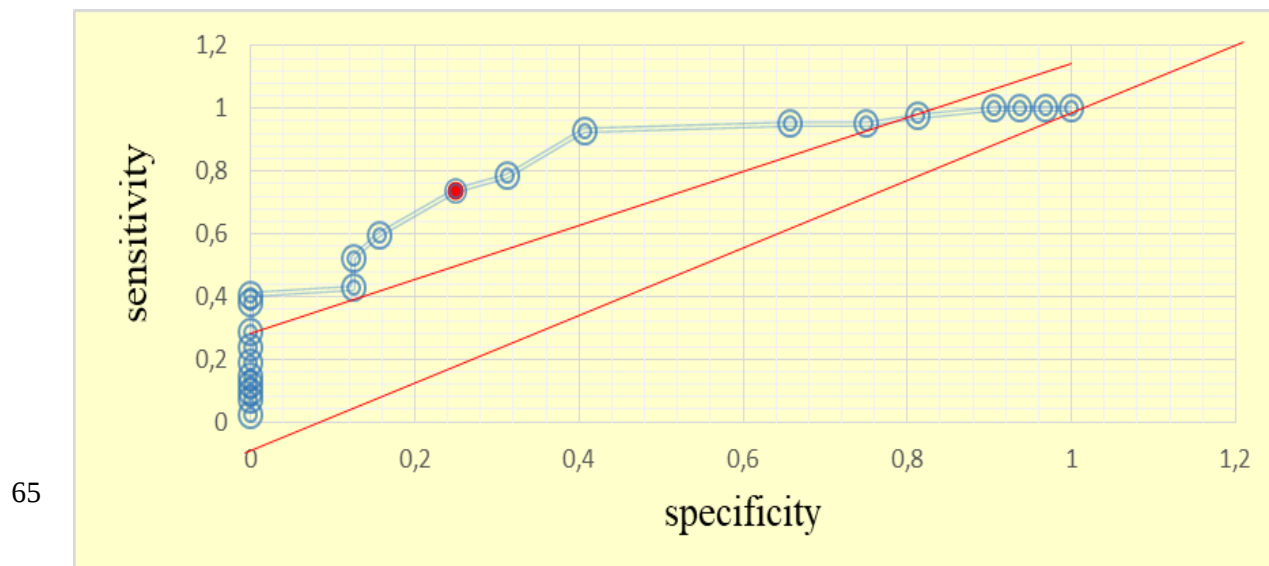
Сосудистые изменения, вызванные гомоцистеином, включают атеросклероз и эндотелиальную дисфункцию, как и у женщин с преэклампсией, и приводят к вазорелаксации. Гипергомоцистеинемия в крови вызывает эндотелиальную дисфункцию посредством прямого механизма токсического и окислительного стресса [84;158-160-б., 98;671-676-б.]. ROC-анализ, проведенный для определения диагностической значимости гомоцистеина (рис. 3.9), показал высокую значимость в диагностике преэклампсии и составил AUC=0,88. Его концентрация в крови была выше >18 мкмоль/л у женщин, осложненных преэклампсией, что указывает на высокий риск (чувствительность 90,5%; специфичность 87,1%). Каждое повышение

гомоцистеина на 7 мкмоль/л увеличивает риск развития преэклампсии на



**Рисунок 3.9. ROC-кривая для показателя "Гомоцистеин" при прогнозировании преэклампсии (модель диагностики заболевания).**

На рисунке 3.10 показана кривая ROC для показателя "Гомоцистеин мкмоль/л." При определении тяжести заболевания ROC-анализ показал  $AUC = 0,74$ , что свидетельствует о возможности использования данного показателя в качестве предиктора преэклампсии на практике. В нашем исследовании уровень гомоцистеина в плазме у женщин, осложненных преэклампсией, составил более 22 мкмоль/л, что указывает на тяжелую степень преэклампсии (специфичность 75,0%, чувствительность 73,7%). Повышение уровня гомоцистеина в крови выше 18 мкмоль/л повышает риск развития тяжелой преэклампсии на 75%.



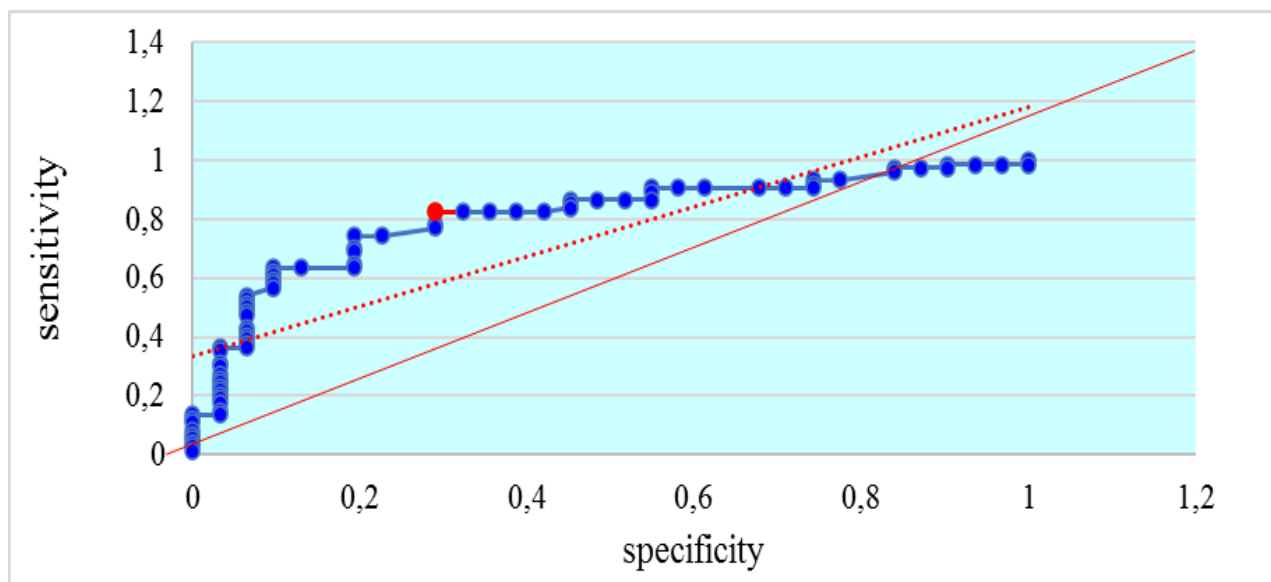
**Рисунок 3.10. ROC-кривая для показателя гомоцистеина при определении степени тяжести преэклампсии (модель определения степени тяжести заболевания).**

Таким образом, высокая концентрация гомоцистеина в сыворотке крови у беременных, осложненных преэклампсией, приводит к фетоплацентарной недостаточности и гипотрофии плода, что, в свою очередь, приводит к низкому росту и массе тела плода, рождению детей с низким баллом по Апгару. В свою очередь, определение уровня гомоцистеина в крови является надежным диагностическим маркером для профилактики и лечения осложнений преэклампсии. Уровень гомоцистеина коррелирует с гипертензией во время беременности, что нашло отражение и в наших исследованиях. Следует отметить, что это простой и менее трудоемкий тест, который считается надежным как прогностический признак гипертензии, вызванной беременностью.

На основании результатов наших научных исследований мы рекомендуем определить уровень гомоцистеина как прогностический маркер диагностики преэклампсии для первичного звена здравоохранения.

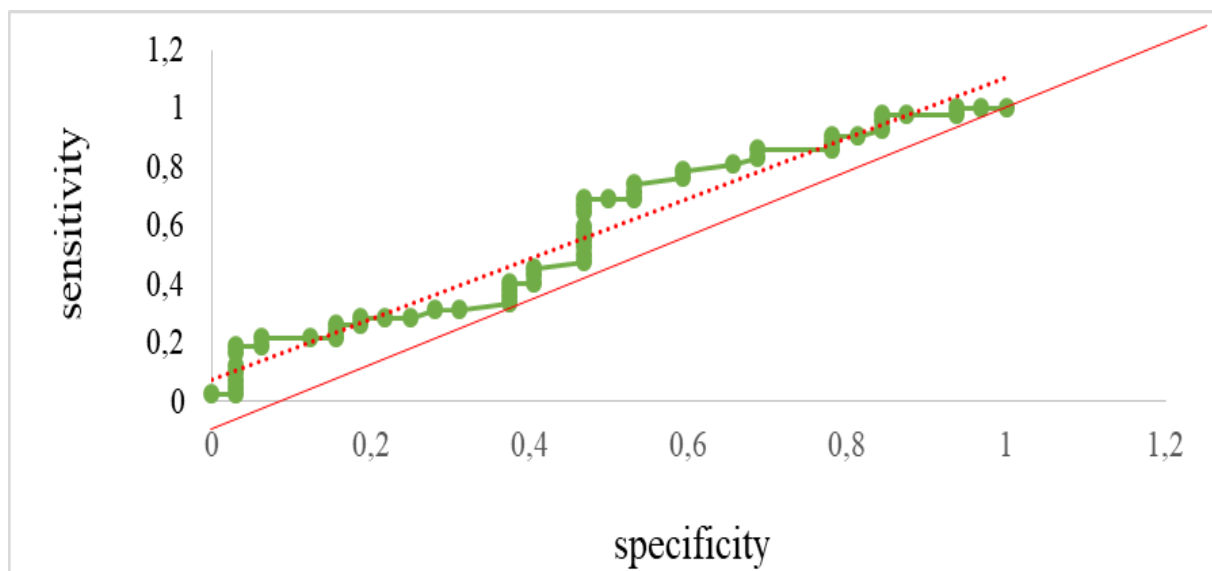
Несмотря на проведение обширных исследований, диагностика преэклампсии остается неясной. Мы включили в наше исследование D-димер, который показал более высокую диагностическую эффективность при выявлении ПЭ. D-димер дает информацию не только об образовании фибрина, но и о его расщеплении.

Для изучения диагностической значимости D-димера мы провели ROC-анализ, который показал высокую диагностическую эффективность при  $AUC=0,81$ . В крови его концентрация превышала 872 нг/мл. При развитии преэклампсии (чувствительность 82,4%; специфичность 71,0%). При повышении уровня D-димера выше 670 мкмоль/л риск заболевания возрастает на 15% на каждые 10 мкмоль/л (рис. 3.11).



**Рисунок 3.11. ROC-кривая для показателя "D-димер" при прогнозировании преэклампсии (модель диагностики заболевания).**

При определении степени тяжести преэклампсии при проведении ROC-анализа  $AUC=0,47$ , при сравнении легкой и тяжелой преэклампсии не имела высокой диагностической эффективности, но его концентрация при тяжелой ПЭ составила более 959 нг/мл D димера, (чувствительность = 71,4%; специфичность=46,9%)(рис.3.12).

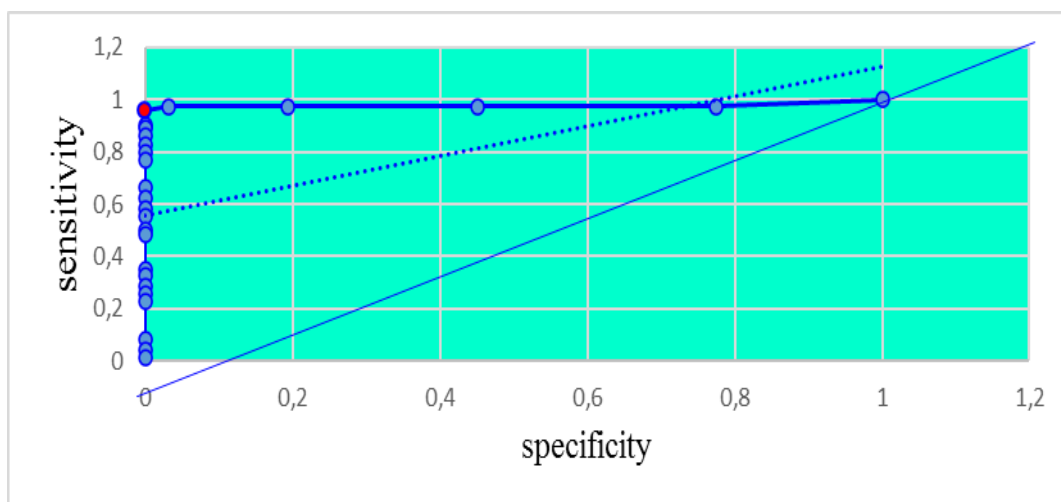


**Рисунок 3.12. ROC-кривая для показателя D-димера при определении степени тяжести преэклампсии**

Таким образом, на основании ROC-анализа при сравнении женщин с нормально протекающей беременностью и женщин с осложненной

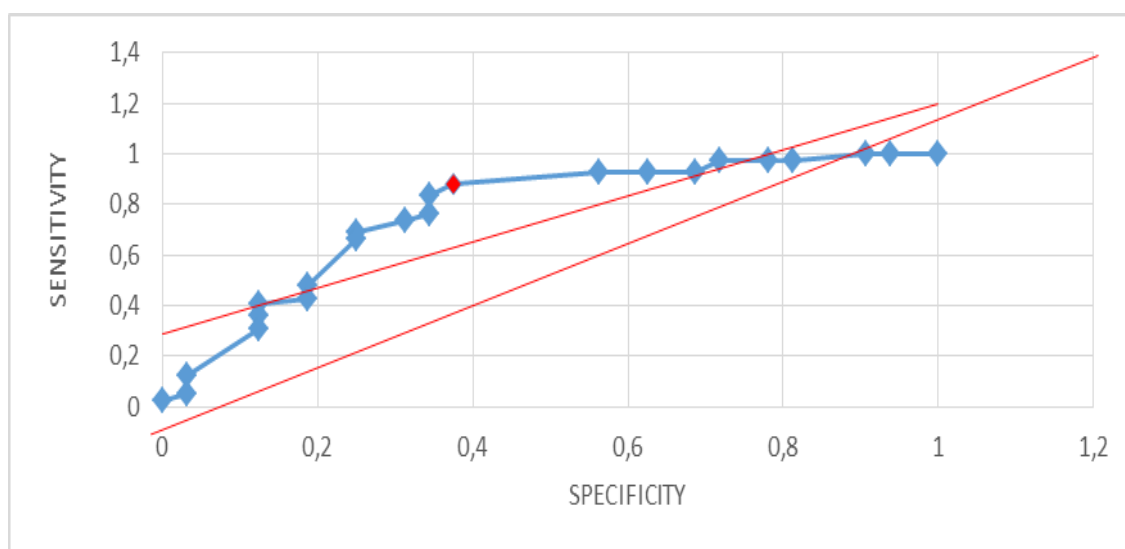
преэклампсией мы смогли сделать вывод, что показатель D-димера является прогностически значимым биохимическим маркером.

Проведенный ROC-анализ показал, что С-реактивный белок имеет высокую прогностическую ценность при определении преэклампсии ( $AUC=0,96$ ), концентрация СРБ в крови превышала 8 нмоль/л. Эти показатели свидетельствуют о том, что СРБ играет важную роль в развитии преэклампсии (чувствительность 97,3%; специфичность 96,8%). При повышении уровня СРБ более чем на 8 нмоль/л риск заболевания возрастает на 7,56 процента на 1 нмоль/л. (рис. 3.13).



**Рисунок 3.13. ROC-кривая для показателя "СРБ" при прогнозировании преэклампсии**

Как видно из модели на рисунке 3.14. СРБ ROC-анализ имеет относительно низкое значение при определении степени тяжести преэклампсии ( $AUC=0,63$ ), но его концентрация в крови составляет более 28 нмоль/л, что указывает на характерную тяжелую степень преэклампсии, при этом чувствительность составляет 83,3%; специфичность - 65,6%.



**Рис. 3.14. ROC-кривая для показателя "СРБ" при определении степени тяжести преэклампсии (модель определения степени тяжести заболевания).**

Таким образом, результаты наших исследований показали, что повышение уровня СРБ в крови свидетельствует о развитии тяжелой преэклампсии, и мы рекомендуем СРБ в качестве маркера для прогнозирования задержки внутриутробного развития. Это связано с тем, что этот маркер быстро определяется в крови, с низкими затратами и высокой прогностической ценностью.

Таким образом, преэклампсия - это серьезное акушерское состояние, характеризующееся повышенным риском акушерских осложнений со стороны матери и плода/новорожденного. Несмотря на многочисленные научные исследования ведущих мировых исследователей, этиопатогенез заболевания до сих пор неизвестен. Таким образом, в рамках работы, на основании клинико-anamnestических данных, направленных на определение группы риска для динамического мониторинга и лечения с целью снижения акушерских осложнений и улучшения перинатальных исходов, и с помощью ROC-анализа была предпринята попытка создать модель их раннего прогнозирования путем изучения биомаркеров развития осложнений и тяжести ПЭ, и этого удалось достичь.

### 3.5. Логистическая регрессия зависимости развития осложнений преэклампсии от различных лабораторных параметров

Мы изучили роль многих биохимических факторов в возникновении преэклампсии и то, что они приводят к различным осложнениям, используя модель логистической регрессии.

**Таблица 3.6. Логистическая регрессия риска развития преэклампсии по уровням лабораторных показателей**

| Показатели      | В        | Среднеквадратичная ошибка | Вальд | ст.св. | Значение | Exp (В)    |
|-----------------|----------|---------------------------|-------|--------|----------|------------|
| ЛДГ             | 0,480    | 33,765                    | 0,000 | 1      | 0,989    | 1,615      |
| Вит D           | 2,319    | 190,894                   | 0,000 | 1      | 0,990    | 10,163     |
| Гомоцистеин     | 10,404   | 1066,872                  | 0,000 | 1      | 0,992    | 33000,107  |
| D-димер         | 0,338    | 148,201                   | 0,000 | 1      | 0,998    | 1,402      |
| C-реактив белок | 11,788   | 559,437                   | 0,000 | 1      | 0,983    | 131640,983 |
| Константа       | -763,927 | 161656,742                | 0,000 | 1      | 0,996    | 0,000      |

Нами разработана модель определения и прогнозирования вероятности развития преэклампсии методом бинарной логистической регрессии (табл.

Функция регрессии показана ниже:

$$P=1/(1-e^z)*100\%$$

$$z=-763,927+b1*0,480+b2*2,319+b3*10,404+b4*0,338+b5*11,788$$

b1 – ЛДГ (МЕ/л)

b2 – Вит D (нг/мл)

b3 – гомоцистеин (мкмоль/л)

b4 – D-димер (нг/мл)

b5 – C-реактив белок (нмоль/л)

Из приведенной выше формулы мы можем знать, что на основании приведенных выше лабораторных показателей мы можем предсказать вероятность развития преэклампсии.

**Таблица 3.7. Различия между лабораторными показателями в общей группе пациентов основной и контрольной групп (вероятностно-контрольная модель).**

| Показатель                        | преэклампсия<br>(легкая+тяжелая) (n=105) |      | Контрольная группа<br>(n=31) |       | $\chi^2$   | Р          | OR         | Нижний<br>предел<br>95%<br>ДИ | Верхний<br>предел<br>95%<br>ДИ |
|-----------------------------------|------------------------------------------|------|------------------------------|-------|------------|------------|------------|-------------------------------|--------------------------------|
|                                   | Абс                                      | %    | Абс                          | %     |            |            |            |                               |                                |
| ЛДГ $\leq 357$<br>МЕ/л            | 6                                        | 5,4  | 29                           | 93,5  | 78,76<br>1 | 0,000<br>1 | 0,00       | 0,00                          | 0,02                           |
| ЛДГ $> 357$<br>МЕ/л               | 99                                       | 94,6 | 2                            | 6,5   | 78,76<br>1 | 0,000<br>1 | 253,7<br>5 | 44,02                         | 1462,7<br>6                    |
| Вит D $\leq 20$<br>нг/мл          | 17                                       | 16,2 | 23                           | 74,2  | 33,04<br>7 | 0,000<br>1 | 0,07       | 0,02                          | 0,19                           |
| Вит D $> 20$<br>нг/мл             | 88                                       | 83,8 | 8                            | 25,8  | 33,04<br>7 | 0,000<br>1 | 14,85      | 5,39                          | 40,97                          |
| Гомоцистеин $\leq 18$<br>мкмоль/л | 14                                       | 13,5 | 28                           | 90,3  | 55,81<br>5 | 0,000<br>1 | 0,02       | 0,00                          | 0,07                           |
| Гомоцистеин $> 18$<br>мкмоль/л    | 91                                       | 86,5 | 3                            | 9,7   | 55,81<br>5 | 0,000<br>1 | 59,73      | 15,26                         | 233,79                         |
| Д-димер $\leq 872$ нг/мл          | 23                                       | 21,6 | 22                           | 71,0  | 23,03<br>7 | 0,000<br>1 | 0,11       | 0,04                          | 0,29                           |
| Д-димер $> 872$ нг/мл             | 82                                       | 78,4 | 9                            | 29,0  | 23,03<br>7 | 0,000<br>1 | 8,86       | 3,42                          | 22,98                          |
| СРБ $\leq 8$<br>нмоль/л           | 4                                        | 4,1  | 31                           | 100,0 | 91,85<br>4 | 0,000<br>1 | -          | -                             | -                              |
| СРБ $> 8$<br>нмоль/л              | 101                                      | 95,9 | 0                            | 0,0   | 91,85<br>4 | 0,000<br>1 | -          | -                             | -                              |

Примечание: Р - значимость различий между группой женщин с преэклампсией и контрольной группой

У беременных основной группы, вовлеченных в наше исследование, показатель ЛДГ 357 МЕ/л был выявлен у 6 женщин (5,4%), тогда как в контрольной группе этот показатель был равен 29 (93,5%) ( $\chi^2=78,761$ ;  $P=0,0001$ ). У беременных основной группы ЛДГ была выше у 99 (94,6%) >357, тогда как в контрольной группе она составила 2 (6,5%), соответственно ( $\chi^2=78,761$ ;  $P=0,0001$ ; OR=253,75; Нижняя граница 95% ДИ 44,02; Верхний предел 95% ДИ 1462,76). Статистический анализ показывает, что высокий уровень ЛДГ в крови является прогностическим маркером преэклампсии. Женщины с повышенным уровнем Вит Д >20 нг/мл составили 88 (83,3%) в основной группе и 8 (25,8%) в контрольной группе, соответственно ( $\chi^2=33,047$ ;  $P=0,0001$ ; OR=14,85; Нижняя граница 95% ДИ 14,85; Верхний предел 95% ДИ 40,97). Женщины с концентрацией гомоцистеина в крови >18 мкмоль/л составили 91 (86,5%) в основной группе и 3 (9,7%) в контрольной группе, соответственно ( $\chi^2=55,815$ ;  $P=0,0001$ ; OR=59,73; Нижняя граница 95% ДИ 15,26; Верхний предел 95% ДИ 233,79). Высокий уровень D-димера >872 нг/мл составил 82 (78,4%) в основной группе и 9 (29,0%) в контрольной группе ( $\chi^2=23,037$ ;  $P=0,0001$ ; OR=8,86; Нижняя граница 95% ДИ 3,42; Верхний предел 95% ДИ 22,98). СРБ>8 нмоль/л у 101 (95,9%) беременных основной группы, в контрольной группе не выявлено. Из статистического анализа видно, что  $\chi^2=91,854$ ;  $P=0,0001$ .

Данные, представленные в таблице 3.8, показали, что у беременных с легкой и тяжелой преэклампсией показатель ЛДГ  $\leq 560$  МЕ/л был равен 10 (23,8%) у беременных с тяжелой преэклампсией и 41 (65,6%) у беременных с легкой преэклампсией ( $\chi^2=13,046$ ;  $p=0,0001$ ). Женщины с ЛДГ >560 МЕ/л были равны 32 (76,2%) беременным с тяжелой преэклампсией и 22 (34,4%) с легкой преэклампсией, соответственно ( $\chi^2=13,046$ ;  $P=0,0001$ ; OR=6,11; нижний предел 95% ДИ 2,21; верхний предел 95% ДИ 16,91).

**Таблица 3.8. Различия лабораторных показателей в общей группе больных, осложненных тяжелой и легкой преэклампсией (вероятностно-вероятностная модель).**

| Показатель<br>и                       | Тяж.<br>преэклампс<br>ия.<br>(n=42) |      | Лег.преэкламп<br>сия<br>(n=63) |      | $\chi^2$   | Р          | OR       | Нижн<br>й<br>преде<br>л<br>95%<br>ДИ | Верхн<br>ий<br>предел<br>95%<br>ДИ |
|---------------------------------------|-------------------------------------|------|--------------------------------|------|------------|------------|----------|--------------------------------------|------------------------------------|
|                                       | Абс                                 | %    | Абс                            | %    |            |            |          |                                      |                                    |
| ЛДГ $\leq 560$<br>МЕ/л                | 10                                  | 23,8 | 41                             | 65,6 | 13,04<br>6 | 0,000<br>1 | 0,1<br>6 | 0,06                                 | 0,45                               |
| ЛДГ $> 560$<br>МЕ/л                   | 32                                  | 76,2 | 22                             | 34,4 | 13,04<br>6 | 0,000<br>1 | 6,1<br>1 | 2,21                                 | 16,91                              |
| Вит D $\leq 13$<br>нг/мл              | 22                                  | 52,4 | 49                             | 78,1 | 5,194      | 0,023      | 0,3<br>1 | 0,11                                 | 0,87                               |
| Вит D $> 13$<br>нг/мл                 | 20                                  | 47,6 | 14                             | 21,9 | 5,194      | 0,023      | 3,2<br>5 | 1,15                                 | 9,13                               |
| Гомоцисте<br>ин $\leq 22$<br>мкмоль/л | 17                                  | 40,5 | 53                             | 84,4 | 14,52<br>0 | 0,000<br>1 | 0,1<br>3 | 0,04                                 | 0,39                               |
| Гомоцисте<br>ин $> 22$<br>мкмоль/л    | 25                                  | 59,5 | 10                             | 15,6 | 14,52<br>0 | 0,000<br>1 | 7,9<br>4 | 2,55                                 | 24,73                              |
| Д-димер<br>$\leq 959$ нг/мл           | 13                                  | 31,0 | 29                             | 46,9 | 1,958      | 0,162      | 0,5<br>1 | 0,20                                 | 1,32                               |
| Д-димер<br>$> 959$ нг/мл              | 29                                  | 69,0 | 34                             | 53,1 | 1,958      | 0,162      | 1,9<br>7 | 0,76                                 | 5,11                               |
| СРБ $\leq 28$<br>нмоль/л              | 10                                  | 23,8 | 41                             | 65,6 | 13,04<br>6 | 0,000<br>1 | 0,1<br>6 | 0,06                                 | 0,45                               |
| СРБ $> 28$<br>нмоль/л                 | 32                                  | 76,2 | 21                             | 34,4 | 13,04<br>6 | 0,000<br>1 | 6,1<br>1 | 2,21                                 | 16,91                              |

Примечание: Р - различия между группами беременных, осложненных тяжелой и легкой преэклампсией

Напротив, гомоцистеин  $\leq 22$  мкмоль/л у беременных с легкой преэклампсией составил 53 (84,4%), а у женщин с тяжелой преэклампсией - 17 (40,5%) ( $\chi^2=14,520$ ;  $p=0,0001$ ).

При гомоцистеине  $> 22$  мкмоль/л, напротив, при тяжелой ПЭ 25 (59,5%), а при легкой ПЭ 10 (15,6%) ( $\chi^2=14,520$ ;  $P=0,0001$ ; OR=7,94; нижний предел 95% ДИ 2,55; верхний предел 95% ДИ 24,73).

Из представленных данных стало ясно, что в нашем исследовании высокие показатели ЛДГ, гомоцистеина, Д-димера, СРБ имели важное значение при оценке степени тяжести преэклампсии у беременных, что нашло свое подтверждение и в статистическом анализе.

**Таблица 3.9 Логистические показатели риска развития СОРП в зависимости от различных лабораторных параметров.**

| Показатели  | В       | Среднеквадратическая ошибка | Вальд | ст.св. | значение | Exp (В) |
|-------------|---------|-----------------------------|-------|--------|----------|---------|
| ЛДГ         | -0,003  | 0,003                       | 0,693 | 1      | 0,405    | 0,997   |
| D Витамин   | -0,177  | 0,090                       | 3,871 | 1      | 0,049    | 0,838   |
| Гомоцистеин | 0,562   | 0,226                       | 6,194 | 1      | 0,013    | 1,755   |
| Д димер     | 0,000   | 0,003                       | 0,000 | 1      | 0,995    | 1,000   |
| СРБ         | 0,031   | 0,047                       | 0,435 | 1      | 0,510    | 1,031   |
| Константа   | -11,741 | 4,561                       | 6,627 | 1      | 0,010    | 0,000   |

Мы разработали прогностическую модель для определения вероятности задержки роста плода с использованием метода бинарной логистической регрессии статистических исследований, которая представлена в таблице 3.9.

Функция регрессии показана ниже:

$$P=1/(1-e^z) * 100\%$$

$$z=11,741-b_1*0,003-b_2*0,177+b_3*0,562+b_4*0,000+b_5*0,031$$

b1 - уровень ЛДГ (МЕ/л)

содержание витамина b2 -D (нг/мл)

b3 - гомоцистеин (мкмоль/л)

b4 - D-димер (нг/мл)

b5 - С-реактивный белок (нмоль/л)

Наши результаты, проанализированные методом бинарной логистики, показали, что увеличение показателей вышеуказанных биохимических анализов влияет на внутриутробное развитие плода у беременных женщин с преэклампсией, что приводит к синдрому задержки роста плода (СЗРП).

Таким образом, при анализе роста плода у беременных с тяжелой и легкой преэклампсией методом бинарной логистики мы наблюдали увеличение ЛДГ, D-димера, гомоцистеина, СРБ и снижение витамина D. Эти биохимические показатели могут служить маркерами для выявления синдрома СЗРП.

**Таблица 3.10 Результаты оценки влияния прогностических биохимических показателей, включенных в модель исследования, на вероятность СЗРП**

| Показатели  | $\chi^2$ | P     | OR   | Нижний<br>предел 95%<br>ДИ | Верхний<br>предел<br>95% ДИ |
|-------------|----------|-------|------|----------------------------|-----------------------------|
| ЛДГ         | 6,250    | 0,012 | 3,86 | 1,28                       | 11,64                       |
| D Витамин   | 4,167    | 0,041 | 2,33 | 1,03                       | 5,30                        |
| Гомоцистеин | 6,895    | 0,009 | 2,97 | 1,30                       | 6,76                        |
| D димер     | 3,348    | 0,067 | 2,13 | 0,94                       | 4,79                        |
| СРБ         | 9,091    | 0,003 | 3,50 | 1,53                       | 8,01                        |

Как видно из данных, представленных в таблице 3.10, ЛДГ ( $\chi^2=6,250$ ;  $P=0,012$ ;  $OR=3,86$ ; нижний предел 95% ДИ 1,28; верхний предел 95% ДИ 11,64). СРБ ( $\chi^2=9,091$ ;  $P=0,003$ ;  $OR=3,50$ ; нижний предел 95% ДИ 1,53; верхний предел 95% ДИ 8,01). Гомоцистеин ( $\chi^2=6,895$ ;  $P=0,009$ ;  $OR=2,97$ ; нижний предел 95% ДИ 1,30; верхний предел 95% ДИ 6,76). Витамин D ( $\chi^2=4,167$ ;  $P=0,041$ ;  $OR=2,33$ ; нижний предел 95% ДИ 1,03; верхний предел 95% ДИ 5,30). D-димер ( $\chi^2=3,348$ ;  $P=0,067$ ;  $OR=2,13$ ; нижний предел 95% ДИ 0,94; верхний предел 95% ДИ 4,79). Используя приведенные статистические данные, мы можем предсказать вероятность развития СОРП на основании критериев вышеуказанных лабораторных показателей.

**Таблица 3.11 Логистическая регрессия риска развития оперативных родов у беременных, осложненных преэклампсией, в зависимости от различных лабораторных показателей.**

| показатели | B | Сред.кв.ошибка | Вальд | ст.св. | значение | Exp (B) |
|------------|---|----------------|-------|--------|----------|---------|
|------------|---|----------------|-------|--------|----------|---------|

|             |        |       |       |   |      |       |
|-------------|--------|-------|-------|---|------|-------|
| ЛДГ         | ,003   | 0,02  | 2,603 | 1 | ,107 | 1,003 |
| D Витамин   | -,021  | 0,34  | ,394  | 1 | ,530 | ,979  |
| Гомоцистеин | -,069  | 0,60  | 1,297 | 1 | ,255 | ,934  |
| Д димер     | ,001   | 0,01  | ,861  | 1 | ,353 | 1,001 |
| СРБ         | ,029   | 0,23  | 1,562 | 1 | ,211 | 1,029 |
| Константа   | -1,498 | 1,427 | 1,102 | 1 | ,294 | ,224  |

Нами разработана модель прогнозирования развития оперативных родов с использованием метода бинарной логистики, основанная на статистических данных логистической регрессии у беременных, осложненных преэклампсией (таблица 3.11).

Функция регрессии показана ниже:

$$P = 1 / (1 - e^z) * 100\%$$

$$z = -1,498 + b_1 * 0,003 - b_2 * 0,021 - b_3 * 0,069 + b_4 * 0,01 + b_5 * 0,029$$

b1 - содержание ЛДГ (МЕ/л)

содержание витамина b2 -D (нг/мл)

b3 - гомоцистеин (мкмоль/л)

b4 - D-димер (нг/мл)

b5 - С-реактивный белок (нмоль/л)

**Таблица 3.12 Результаты прогнозирования вероятности оперативного родоразрешения на основе определения уровня лабораторных критериев, включенных в модель исследования**

| показатели  | $\chi^2$ | P     | OR   | Нижний<br>предел 95%<br>ДИ | Верхний<br>предел<br>95% ДИ |
|-------------|----------|-------|------|----------------------------|-----------------------------|
| ЛДГ         | 4,336    | 0,037 | 3,16 | 1,03                       | 9,69                        |
| D Витамин   | 2,716    | 0,099 | 1,99 | 0,87                       | 4,52                        |
| Гомоцистеин | 7,644    | 0,006 | 3,41 | 1,40                       | 8,29                        |
| Д димер     | 2,667    | 0,102 | 1,96 | 0,87                       | 4,42                        |
| СРБ         | 6,895    | 0,009 | 2,97 | 1,30                       | 6,76                        |

Оперативные роды являются одним из наиболее частых осложнений преэклампсии и причиной кесарева сечения, особенно на ранних сроках

беременности. Анализируя данные, представленные в таблице 3.12, можно отметить, что гомоцистеин ( $\chi^2=7,644$ ;  $P = 0,006$ ;  $OR=3,41$ ; нижняя граница 95% ДИ 1,40; верхняя граница 95% ДИ 8,29), СРБ ( $\chi^2=6,895$ ;  $P=0,009$ ;  $OR=2,97$ ; нижняя граница 95% ДИ 1,30; верхняя граница 95% ДИ 6,76), ЛДГ ( $\chi^2=4,336$ ;  $P=0,037$ ;  $OR=3,1686$ ; нижний предел 95% ДИ 1,03; верхний предел 95% ДИ 9,69).

Таким образом, при определении вероятности кесарева сечения по результатам биохимического анализа беременных, осложненных преэклампсией, мы доказали, что высокие показатели гомоцистеина, ЛДГ и СРБ увеличивают риск кесарева сечения.

**Таблица 3.13 Логистическая регрессия риска развития респираторного дистресс-синдрома в зависимости от различных лабораторных показателей.**

| Показатели  | B      | Ср.кв.ошибка | Вальд | ст.св. | значение | Exp (B) |
|-------------|--------|--------------|-------|--------|----------|---------|
| ЛДГ         | 0,06   | 0,02         | 8,029 | 1      | ,005     | 1,006   |
| D Витамин   | 0,55   | 0,45         | 1,474 | 1      | ,225     | 1,057   |
| Гомоцистеин | -1,42  | 0,82         | 3,021 | 1      | ,082     | ,867    |
| Д_димер     | -0,01  | 0,02         | ,168  | 1      | ,682     | ,999    |
| СРО         | 0,23   | 0,31         | ,566  | 1      | ,452     | 1,024   |
| Константа   | -3,477 | 1,900        | 3,349 | 1      | ,067     | ,031    |

Для определения вероятности развития РДС нами была разработана модель прогнозирования с использованием бинарно-логистического статистического метода, математические значения которого приведены в таблице 3.13.

Функция регрессии показана ниже:

$$P=1/(1-e^z) * 100\%$$

$$z=-3,477+b_1*0,006+b_2*0,055-b_3*0,142-b_4*0,001 +b_5*0,023$$

$b_1$  - уровень ЛДГ (МЕ/л)

содержание витамина D (нг/мл)

b3 - гомоцистеин (мкмоль/л)

b4 - D-димер (нг/мл)

b5 - С-реактивный белок (нмоль/л)

**Таблица 3.14 Результаты прогнозирования вероятности РДС на основе определения уровня лабораторных критериев, включенных в модель исследования**

| Показатели  | $\chi^2$ | P     | OR   | Нижний<br>предел 95%<br>ДИ | Верхний<br>предел<br>95% ДИ |
|-------------|----------|-------|------|----------------------------|-----------------------------|
| ЛДГ         | 3,787    | 0,052 | 2,36 | 0,98                       | 5,68                        |
| Вит.D       | 1,563    | 0,211 | 1,69 | 0,74                       | 3,86                        |
| Гомоцистеин | 5,657    | 0,017 | 2,90 | 1,19                       | 7,07                        |
| Д-димер     | 1,528    | 0,216 | 1,67 | 0,74                       | 3,77                        |
| СРБ         | 4,167    | 0,041 | 2,33 | 1,03                       | 5,30                        |

Данные, представленные в таблице 3.14, свидетельствуют о том, что гомоцистеин ( $\chi^2=5,657$ ;  $P=0,017$ ;  $OR=2,90$ ; нижняя граница 95% ДИ 1,19; верхняя граница 95% ДИ 7,07), СРБ ( $\chi^2=4,167$ ;  $P = 0,041$ ;  $OR=2,33$ ; нижний предел 95% ДИ 1,03; верхний предел 95% ДИ 5,30), ЛДГ ( $\chi^2=3,787$ ;  $P = 0,052$ ;  $OR=2,36$ ; нижний предел 95% ДИ 0,98; верхний предел 95% ДИ 5,68).

Используя эти статистические данные, мы можем предсказать вероятность развития РДС на основе ОР (соотношение шансов), статистических значений P и определения уровня вышеуказанных лабораторных критериев. Таким образом, мы доказали, что среди беременных женщин с преэклампсией, вследствие повышения биохимических маркеров, часто наблюдаются преждевременные роды, что приводит к рождению детей с низкой массой тела, повышенному риску респираторного дистресс-синдрома (РДС) у новорожденных и низкому баллу по шкале Апгар при рождении.

Осложнения беременности, связанные с преэклампсией, по-прежнему остаются распространенными во всем мире. Проведены международные исследования по преждевременной отслойке плаценты в связи с преэклампсией, ее факторам риска, осложнениям и исходам [1; 11-113-с., 14; 28-29-с., 54; 195-198-с.]. У беременных с преэклампсией преждевременная отслойка плаценты возникает из-за прогрессирующих патологических изменений в плаценте [11; 90-95-с., 27; 66-70-с.]. При гипертензивных состояниях наблюдаются такие осложнения, как снижение плацентарного кровотока, что приводит к задержке роста плода, риску преждевременных родов и ПОНРП.

**Таблица 3.15 Логистическая регрессия зависимости риска развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) от различных лабораторных параметров.**

| Показатели  | B      | Ср.кв.ошибка | Вальд | ст.св. | значение | Exp (B) |
|-------------|--------|--------------|-------|--------|----------|---------|
| ЛДГ         | ,009   | ,004         | 4,966 | 1      | ,026     | 1,009   |
| Вит.D       | -,322  | ,225         | 2,045 | 1      | ,153     | ,725    |
| Гомоцистеин | -,238  | ,159         | 2,226 | 1      | ,136     | ,789    |
| Д_димер     | ,006   | ,004         | 3,407 | 1      | ,065     | 1,006   |
| СРБ         | -,070  | ,063         | 1,244 | 1      | ,265     | ,932    |
| Константа   | -4,597 | 3,300        | 1,941 | 1      | ,164     | ,010    |

Разработана модель прогнозирования вероятности развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты с использованием статистического метода бинарно-логистической регрессии (табл.

Функция регрессии показана ниже:

$$P=1/(1-e^z) *100\%$$

$$z=-4.597+b1*0.009-b2*0.322-b3*0.238+b4*0.006-b5*0.070$$

b1 - уровень ЛДГ (МЕ/л)  
 содержание витамина D (нг/мл)  
 b3 - гомоцистеин (мкмоль/л)  
 b4 - D-димер (нг/мл)  
 b5 - С-реактивный белок (нмоль/л)

**Таблица 3.16 Результаты прогнозирования вероятности ПОНРП на основе определения уровня лабораторных критериев, включенных в модель исследования**

| Показатели  | $\chi^2$ | P     | OR   | Нижний<br>предел 95%<br>ДИ | Верхний<br>пред 95%<br>ДИ |
|-------------|----------|-------|------|----------------------------|---------------------------|
| ЛДГ         | 5,877    | 0,015 | 3,04 | 1,21                       | 7,60                      |
| Вит.D       | 2,154    | 0,142 | 1,86 | 0,81                       | 4,29                      |
| Гомоцистеин | 4,596    | 0,032 | 2,57 | 1,07                       | 6,15                      |
| Д-димер     | 2,102    | 0,147 | 1,83 | 0,80                       | 4,18                      |
| СРБ         | 7,250    | 0,007 | 3,17 | 1,35                       | 7,44                      |

Приведенная ниже таблица отражает математико-статистическое состояние биохимических показателей крови у беременных женщин с осложнением в виде преэклампсии.

Как видно из таблицы, СРБ ( $\chi^2=7,250$ ; P = 0,007; OR=3,17; нижняя граница 95% ДИ 1,35; верхняя граница 95% ДИ 7,44), ЛДГ ( $\chi^2=5,877$ ; P = 0,015; OR=3,04; нижняя граница 95% ДИ 1,21; верхняя граница 95% ДИ 7,60). Повышение биохимических маркеров СРБ и ЛДГ у беременных с осложнением в виде преэклампсии увеличивает риск преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, что является потенциальным прогностическим биомаркером ( $\chi^2=7,250$ ; 0,007). Витамин D и D-димер,

исследованные в нашем исследовании, не имеют прогностической ценности для ПОНРП, что также видно из вышеприведенной модели.

Таким образом, используя статистическое уравнение бинарной логистической регрессии, мы можем предсказать вероятность развития ПОНРП на основе определения уровня вышеуказанных лабораторных критериев.

Перинатальная смертность в результате осложнений гипертензивного синдрома у беременных является одной из наиболее частых причин [20;].

**Таблица 3.17 Логистическая регрессия зависимости риска перинатальной смертности от различных лабораторных параметров.**

| Показатели  | B      | Ср.кв.ошибка | Вальд | ст.св. | значени<br>е | Exp<br>(B) |
|-------------|--------|--------------|-------|--------|--------------|------------|
| ЛДГ         | 0,05   | 0,03         | 3,701 | 1      | 0,54         | 1,005      |
| Вит.D       | -0,88  | 0,90         | 9,63  | 1      | 3,26         | ,915       |
| Гомоцистеин | -0,90  | 1,15         | 6,11  | 1      | 4,34         | ,914       |
| Д димер     | 0,01   | 0,03         | 0,78  | 1      | 7,79         | 1,001      |
| СРБ         | 0,17   | 0,47         | 1,27  | 1      | 7,21         | 1,017      |
| Константа   | -4,456 | 2,870        | 2,410 | 1      | 1,21         | 0,12       |

**В таблице 3.17 разработана прогностическая модель, определяющая вероятность перинатальной смертности с помощью бинарно-логистической регрессии.**

Функция регрессии показана ниже:

$$P=1/(1-e^z) * 100\%$$

$$z=-4,456+b1*0,005-b2*0,088-b3*0,090+b4*0,001 +b5*0,017$$

b1 - уровень ЛДГ (МЕ/л)

b2 - содержание Vit D (нг/мл)

b3 - гомоцистеин (мкмоль/л)

b4 - D-димер (нг/мл)

b5 - С-реактивный белок (нмоль/л)

**Таблица 3.18 Результаты прогнозирования вероятности перинатальной смертности на основе определения уровня лабораторных критериев, включенных в модель исследования**

| показатели  | $\chi^2$ | P     | OR   | Нижний<br>пред 95%<br>ДИ | Верхний<br>пред<br>95% ДИ |
|-------------|----------|-------|------|--------------------------|---------------------------|
| ЛДГ         | 9,007    | 0,003 | 3,88 | 1,56                     | 9,65                      |
| Вит.D       | 2,154    | 0,142 | 1,86 | 0,81                     | 4,29                      |
| Гомоцистеин | 8,507    | 0,004 | 3,55 | 1,49                     | 8,45                      |
| Д димер     | 4,167    | 0,041 | 2,33 | 1,03                     | 5,30                      |
| СРБ         | 4,456    | 0,035 | 2,49 | 1,06                     | 5,86                      |

При анализе данных, представленных в вышеприведенной таблице (таблица 3.18), мы обнаружили, что ЛДГ ( $\chi^2=9,007$ ; P = 0,003; OR=3,88; нижняя граница 95% ДИ 1,56; верхняя граница 95% ДИ 9,65), гомоцистеин ( $\chi^2=8,507$ ; P = 0,004; OR=3,55; нижняя граница 95% ДИ 1,49; верхняя граница 95% ДИ 8,45), СРБ ( $\chi^2=4,456$ ; P = 0,035; OR=2,49; нижняя граница 95% ДИ 1,06; верхняя граница 95% ДИ 5,86), D-димер ( $\chi^2=4,167$ ; P = 0,041; OR=2,33; нижний предел 95% ДИ 1,03; верхний предел 95% ДИ 5,30), прогностическая ценность витамина D Прогностическая ценность перинатальной смертности у беременных, осложненной преэклампсией, очень низкая ( $\chi^2=2,154$ ; P=0,142). Из изученных биомаркеров повышение показателей ЛДГ, гомоцистеина, СРБ, Д-димера повышает риск перинатальной смертности у беременных, осложненных преэклампсией, имеет прогностическое значение. Таким образом, используя критерии лабораторных показателей, представленных в приведенной выше математической модели, мы можем прогнозировать развитие перинатальной смертности.

### **3.6. Оценка гемодинамики фетоплацентарной системы, принципа лечения и акушерской тактики в обследованных группах при различных степенях преэклампсии**

Выявление факторов риска развития плода при физиологическом течении беременности требует их устранения и при необходимости проведения лечебных процедур. Известно, что для развития плода необходимо нормальное функционирование фетоплацентарной гемодинамики. Развитие преэклампсии во время беременности приводит к сильным гемодинамическим нарушениям, которые могут привести к задержке развития плода и даже к его смерти. Поэтому на 28 неделе такой беременности исследуемым беременным проводили ультразвуковое доплерометрическое исследование. Эти исследования дают информацию о гемодинамике в маточно-плацентарной и плацентарно-плодовой системах, а также прогнозируют риск развития осложнений. В этот период ультразвуковая доплерометрия показывает состояние маточно-плацентарного и плацентарно-плодового регионарного кровотока. В этот период можно выявить риски и осложнения со стороны матери и плода. В то же время можно наблюдать степень структурно-функциональных изменений в плаценте и то, как развивается плод[16;26; 49].

Известно, что по мере развития плода совершенствуется и маточно-плацентарная система кровообращения. На 28 неделе беременности можно также исследовать кровотоки к органам плода. Динамические исследования маточно-плацентарной и плацентарно-плодовой системы кровообращения позволяют прогнозировать наблюдаемые изменения у плода и как развивается плод. Учитывая это, мы провели доплерометрическое исследование кровотока в маточных, пупочных и среднемозговых артериях плода. Проведенные исследования выявили статистически значимое увеличение показателей PI и RI в правой маточной артерии у беременных с преэклампсией легкой степени в 1,18 ( $P<0,05$ ) и 1,13 раза, в то время как

СДО не отличался от показателей контрольной группы (см. таблицу 3.19). Периферическое сопротивление и резистентность правой маточной артерии у беременных с преэклампсией тяжелой степени статистически достоверно увеличились на 1,27 ( $P<0,05$ ) и 1,2 ( $P<0,05$ ), а также превышали показатели у беременных с преэклампсией легкой степени.

В левой маточной артерии у беременных с преэклампсией легкой степени было выявлено статистически значимое увеличение показателей PI и RI в 1,19 ( $P<0,05$ ) и 1,06 раза, а соотношение CD не отличалось от показателей контрольной группы (см. таблицу 3.19). Периферическое сопротивление и резистентность левой маточной артерии у беременных с преэклампсией тяжелой степени статистически достоверно увеличились в 1,2 ( $P<0,05$ ) и 1,1 раза, и были выше, чем у беременных с преэклампсией легкой степени. Полученные результаты показали, что гемодинамические изменения в правой артерии у беременных с преэклампсией были более выражены, особенно при тяжелой степени преэклампсии.

**Таблица 3.19 Допплерометрические показатели обследованных беременных ( $M\pm m$ )**

| Показатели маточных артерий | 1 группа, n=63 | 2 группа, n=42 | Контр. группа n=31 |
|-----------------------------|----------------|----------------|--------------------|
| Правая маточная артерия     |                |                |                    |
| СДО                         | 1,874±0,011    | 1,87±0,009     | 1,87±0,011         |
| ПИ                          | 1,68±0,03      | 1,81±0,014     | 1,42±0,035         |
| ИР                          | 0,71±0,02      | 0,75±0,17      | 0,63±0,01          |
| Левая маточная артерия      |                |                |                    |
| СДО                         | 1,87±0,01      | 1,87±0,01      | 1,87±0,011         |
| ПИ                          | 1,68±0,03      | 1,69±0,03      | 1,41±0,038         |
| ИР                          | 0,66±0,017     | 0,684±0,018    | 0,62±0,01          |

Примечание: а - различия относительно показателей 3-й (контрольной) группы достоверны ( $P<0,05$ ), б - различия между 1-й и 2-й группами достоверны ( $P<0,05$ ).

Такие изменения могут привести к образованию микротромбов в сосудах и нарушению кровотока. Действительно, в этой группе женщин сохранялась тенденция к гиперкоагуляции в гемостазе. Это может привести к недостаточному поступлению кислорода и питательных субстратов к плоду, а также к задержке его развития. При доплерометрическом исследовании пупочной артерии у беременных с преэклампсией легкой степени наблюдалась тенденция к увеличению индекса PI, тогда как показатели RI и СДО не отличались от показателей контрольной группы. При тяжелой степени преэклампсии, наблюдаемой в этот период, гемодинамические нарушения были более выражены. В частности, показатели периферического сопротивления и резистентности пупочной артерии статистически значимо увеличились в 1,13 и 1,05 раза и составили  $1,03 \pm 0,04$  и  $0,75 \pm 0,009$ . Это свидетельствует о наличии фетоплацентарной недостаточности и снижении поступления кислорода и питательных веществ к плоду. Действительно, если при доплерометрическом исследовании аорты плода у беременных с преэклампсией легкой степени гемодинамические нарушения не наблюдались, то у беременных с преэклампсией тяжелой степени показатели периферического сопротивления и резистентности аорты плода увеличились в 1,17 ( $P < 0,05$ ) и 1,05 раза и составили  $2,30 \pm 0,081$  и  $0,87 \pm 0,007$ . Такие изменения являются подтверждением вышесказанного, то есть приводят к ухудшению состояния плода при тяжелой преэклампсии. При доплерометрическом исследовании средней мозговой артерии плода у беременных с преэклампсией легкой степени наблюдалась тенденция к повышению индекса PI, в то время как показатели соотношения RI и SDN не отличались от показателей контрольной группы. При тяжелой степени преэклампсии, наблюдаемой в этот период, гемодинамические нарушения были более выражены. В частности, показатели периферического сопротивления, резистентности и систоло-диастолического отношения пупочной артерии составили 1,04; 1,11 и 1,04 раза, статистически достоверно

увеличившись на  $2,22 \pm 0,03$ ;  $0,81 \pm 0,01$  и  $3,29 \pm 0,04$  соответственно. Это свидетельствует о недостаточном поступлении питательных веществ и кислорода в ткань мозга плода.

Следует отметить, что у женщин с фетоплацентарной дисфункцией впервые было выявлено статистически значимое увеличение индекса резистентности в маточных артериях, тогда как в пупочных и средних артериях выявлена только тенденция к увеличению. Это, на наш взгляд, свидетельствует о том, что в фетоплацентарной системе начинаются структурно-функциональные изменения и существует риск преждевременных родов.

В настоящее время предложена двухэтапная теория модели развития преэклампсии. Первая стадия основана на снижении плацентарной перфузии из-за недостаточной ремодуляции спиральных артерий. Вторая стадия характеризуется мультисистемным ответом организма матери, таким как дисфункция эндотелия, вазоконстрикция, снижение перфузии в межсосочковом пространстве, в результате чего формируется противоположный ишемически-реперфузионный синдром. Ацидоз тканей вызывает возбуждение вазомоторных центров и приводит к развитию общего сосудистого спазма [5; 14]. Таким образом, развивается патофизиологическое кольцо: гипертензия-гипокинетический синдром-отек-гиповолемия-распространенный синдром внутрисосудистого свертывания крови. Учитывая вышеперечисленные звенья патогенеза, нами было проведено лечение. Тактикой лечения беременных с преэклампсией являлось стабилизация их состояния, родоразрешение в наиболее благоприятное для матери и плода время на основании динамических данных биохимических, воспалительных маркеров и параметров гемодинамики плода.

Известно, что в зависимости от проявления ПЭ различают его легкую и тяжелую степени. Согласно действующим рекомендациям и установленным нормам Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, ПЭ легкой

степени не лечится, госпитализируется для обеспечения постоянного мониторинга состояния матери и плода [7;] Такой метод лечения, на наш взгляд, является спорным, и мы проводили лечение ПЭ путем оценки степени его тяжести и прогнозирования перехода от легкой степени к тяжелой. Всем 63 беременным с преэклампсией легкой степени в условиях стационара был назначен терапевтический и защитный режим (снижение физической и психической нагрузки). Было рекомендовано правильное питание. Начатая терапия проводилась под контролем изучаемых нами параметров.

Из 63 женщин с легкой ПЭ у 45 беременных отмечалось повышение уровня гомоцистеина в сыворотке крови в среднем до  $20,5 \pm 0,83$  мкмоль/л, что на 56% выше по сравнению с контрольной группой. При исследовании витамина D в сыворотке крови было обнаружено, что у 56 женщин он снизился в среднем до 16,3 нг/мл, а у большинства женщин наблюдалась недостаточность витамина D. В развитии эндотелиальной дисфункции большое значение имеют белки острой фазы воспаления, среди которых важное значение имеет СРБ. В наших исследованиях показатели этого белка воспаления в сыворотке крови 45 беременных с легкой ПЭ увеличились в 4,52 раза ( $P < 0,001$ ) по сравнению с пациентками с физиологическим течением и составили в среднем  $23,65 \pm 1,85$ . При изучении параметров гемостаза и их влияния на маточно-плацентарно-плодовое кровообращение выявлены также нарушения, проявляющиеся повышением уровня D-димера, фибриногена, СДО и ИР в маточных и пупочных артериях. На основании вышеизложенных данных нами было принято решение о проведении 45 беременным в условиях стационара терапии, направленной на профилактику углубления эндотелиальных нарушений, приводящих к прогрессированию клинических проявлений ПЭ. Важным компонентом сбалансированного питания при ПЭ является витамин D, который оказывает комплексное воздействие на систему гемостаза, снижая внутрисосудистую агрегацию

тромбоцитов, уменьшая развитие эндотелиальной дисфункции, приводящей к нарушению ренин-ангиотензиновой системы. В связи с этим мы назначали витамин D в терапевтических дозах 2000 ЕД 1 раз в сутки, метилфолат 400 мг 1 раз в сутки для снижения дефицита фолата, который является этологическим фактором гипергомоцистеинемии, антикоагулянт эноксапарин 0,4 мл подкожно для улучшения реологических свойств крови и ацетилсалициловую кислоту 75 мг внутрь. Учитывая, что беременные женщины страдают определенной степенью железодефицитной анемии, этим женщинам также были рекомендованы препараты железа (протеин сукцинилата железа 800 мг, 15 мл). В соответствии с рекомендациями национального протокола антигипертензивная терапия не проводилась при диастолическом артериальном давлении ДАД<100 мм.рт.ст. С целью улучшения кровообращения в фетоплацентарной системе и эндотелия сосудов назначали цитопротектор и антиоксидант L-Аргинин L-Аспартат перорально (2-3 раза в день по 2 столовые ложки (10 мл) в виде сиропа). Данное лечение проводилось путем оценки его эффективности с наблюдением изучаемых нами параметров в течение 10-15 дней.

Распространенная эндотелиальная дисфункция является основным фактором развития критических состояний при преэклампсии. 18 беременным с легкой ПЭ проводилось только наблюдение в соответствии с национальными стандартами, и оценивалась эффективность на основе динамического контроля изучаемых нами маркеров, мониторинга данных параметров кровотока фетоплацентарной системы. При сравнении клинических, биохимических, доплеровских параметров у беременных с физиологически протекающей беременностью и осложненной ПЭ мы отметили изменения исследуемых параметров соответственно присоединению осложнений во время беременности. Однако проявления этих изменений были различными. Наиболее выраженными были изменения в показателях гомоцистеина, ЛДГ, СРБ и системы гемостаза, особенно D-

димера. Среди доплеровских показателей установлено, что индексы сопротивления маточных и пупочных артерий плода наиболее чувствительны к изменениям. Из 45 беременных, у которых в ходе лечения проводился мониторинг изучаемых показателей, у 7 беременных отмечался рост клинических проявлений ПЭ в сочетании с изменениями гомоцистеина, СРБ, ЛДГ, димера D и кровотока не только в пупочной артерии плода, но и в аорте плода и ее средней мозговой артерии, которые были отнесены к группе с тяжелой ПЭ.

У 5 из 18 беременных, находившихся под наблюдением на основании национальных протоколов, наблюдалось ухудшение клинической картины, такие как нарушение кровообращения в фетоплацентарной системе и ухудшение изучаемых нами лабораторных показателей, присоединение факторов риска преэклампсии, нарастание протеинурии и нарастание отеков, и эти женщины были переведены в группу тяжелой ПЭ. Вопросы родов были решены у 7 женщин первой группы и всего у 12 женщин.

Учитывая неподготовленность родовых путей, на фоне профилактики РДС начиналась индукция родов. Из 12 беременных у 5 наблюдалась неэффективная индукция, неопределенное положение плода, аномалии родовых заболеваний и у одной женщины ПОНРП, роды были проведены оперативно. У остальных 6 беременных роды проводились естественным путем.

У беременных с легкой ПЭ, находящихся под наблюдением и комплексным лечением, начало спонтанных родов ожидалось до 37 недель. Тактику ожидания выбрали у 63 беременных в стабильном состоянии и сдвигом изучаемых нами показателей и фетоплацентарного кровообращения в положительную сторону. Среди женщин у 26 наблюдались акушерские показания: тазовое предлежание плода, тазовая диспропорция плода, рубец матки, преждевременное излитие околоплодных вод до родов, роды проводились оперативно. У остальных 37 беременных роды проводились

естественным путем. Беременным с тяжелой ПЭ проводилось стандартное лечение согласно национальным протоколам МЗ РУз. Из 42 женщин с тяжелой ПЭ 3 поступили с осложнениями ПОНРП, у одной из них наблюдалось интероперационное коагулопатическое маточное кровотечение и операция завершилась экстирпацией матки. 39 беременным с тяжелой ПЭ проведено стандартное и комплексное лечение. Наряду с магниальной, антигипертензивной терапией в состав комплексной терапии вводили антиоксидантные, цитопротекторные препараты L Аргинин-Аспартат 100 мл в/в, метилфолат 400 мг, эноксипарин 0,4 мл, витамин D 2000 ТБ. Эффективность проводимой нами терапии оценивалась. Учитывая относительное улучшение наших лабораторных показателей и стабильность состояния женщины у 15 беременных, находившихся в нашем динамическом наблюдении, была выбрана тактика ожидания для достижения положительных результатов для плода под непрерывным контролем. На фоне лечения показатели СДО и ИР в пупочной артерии и аорте плода снижались, а кровообращение в фетоплацентарной системе улучшалось.

У 24 беременных с тяжелой ПЭ на фоне лечения отмечалось ухудшение показателей гемодинамики матери, маточно-плацентарно-плодового кровообращения, нарастание протеинурии. Мы обнаружили, что изучаемые показатели также ухудшились, то есть СРБ увеличился в 8,76 ( $P<0,001$ ) раза, ЛДГ - в 2,71 ( $P<0,001$ ) раза, гомоцистеин - в 2,54 ( $P<0,001$ ) раза, а уровень D-димера увеличился в 1,45 ( $P<0,01$ ) раза по сравнению с контрольной группой. При проведении профилактики РДС у этих беременных вопрос о родах был решен. У них с неподготовленностью родовых путей и неэффективной индукцией, показаниями к рубцу на матке, роды в 18 случаях проводились оперативно, т.е. путем кесарева сечения.

Преждевременные роды (до 34 недель) наблюдались у 16,6% беременных с легкой преэклампсией, у 9,3% женщин, получавших комплексное лечение, и у 33,2% женщин с тяжелой преэклампсией. Роды на

34-37 неделе в контрольной группе наблюдались в 3,2% случаев, при легкой степени преэклампсии - в 22,5%, у беременных с легкой ПЭ, получавших лечение - в 12,5%, при тяжелой степени - в 26,1% случаев, что в 7,06 ( $P<0,001$ ), 3,82 ( $P<0,001$ ) и 11,91 ( $P<0,001$ ) раза чаще, чем в контрольной группе.

В контрольной и лечебной группах преэклампсия легкой и тяжелой степени составила 6,7; 15,5; у 25,5 и 32,6% беременных была потребность в индукции родов. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты наблюдалась у 5,5 и 7,2% беременных с преэклампсией легкой и тяжелой степени. Перинатальная смертность среди беременных, перенесших тяжелую ПЭ, составила 9,5%.

Тяжелое течение беременности и родов у беременных с преэклампсией приводило к рождению детей с различными осложнениями. В частности, асфиксия, респираторный дистресс-синдром наблюдались у 3,2% женщин контрольной группы, а у беременных с преэклампсией легкой степени - у 22,5%; 14,2%; и у женщин, получавших комплексное лечение 9,3%; 12,5%; у новорожденных и было в 9,06 ( $P<0,001$ ), 5,03 ( $P<0,001$ ) и 3,94 ( $P<0,001$ ), 4,24 ( $P<0,001$ ) раза выше, чем в контрольной группе. У новорожденных женщин, перенесших преэклампсию тяжелой степени, асфиксия и респираторный дистресс-синдром наблюдались у 33,3%, 21,4% новорожденных, по сравнению с 10,41 ( $P<0,001$ ); 7,53 ( $P<0,001$ ) раза выше. Гипоксически-ишемические энцефалопатии наблюдались у 16,3 и 19% новорожденных от матерей с легкой и тяжелой ПЭ.

Следует отметить, что большинство (77,4%) новорожденных, рожденных от беременных в контрольной группе, родились с 7-8 баллами по шкале Апгар, 12,9 и 9,7% - с 8-9 и 9-10 баллами. У беременных с преэклампсией легкой степени состояние новорожденных в зависимости от срока родов было различным. В частности, у 12,9% новорожденных их состояние составляло 4-6 баллов, у 29% - 6-7 баллов и у 55,9% - 7-9 баллов. У

28,1% новорожденных, родившихся от беременных, перенесших преэклампсию тяжелой степени - 3-5 баллов, у 45,2% - 6-7 баллов, а всего у 14,3% - 7-8 баллов. Полученные результаты показывают, что у беременных, перенесших преэклампсию, наблюдается дисфункция эндотелия, гиперкоагуляция и дефицит витамина D, что приводит к нарушению фетоплацентарной гемодинамики и страданиям плода. В качестве доказательства этого мы можем видеть, что антропометрические показатели статистически значимо ниже, чем в контрольной группе.

В частности, масса тела новорожденных, рожденных от беременных с легкой и тяжелой преэклампсией, была в 1,29 и 1,76 ( $P<0,05$ ) раза меньше, чем у детей контрольной группы  $3499,3 \pm 72,73$  и составила  $2707,4 \pm 148,7$  и  $1987,73 \pm 111$  г соответственно. Рост новорожденных в этих группах был в 1,1 и 1,22 ( $P<0,05$ ) раза ниже, чем в контрольной группе, и составил  $46,87 \pm 0,81$  и  $41,78 \pm 0,64$  см соответственно.

**Таблица 3.20. Течение послеродового периода у исследуемых беременных**

| Показатели                                                       | 1 группа, n=46       | 2 группа, n=59           | Контр гр, n=31     |
|------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------|
| <b>Послеродовые кровотечения, мл</b>                             | $522,58 \pm 73,06^a$ | $716,67 \pm 66,81^{a,b}$ | $263,33 \pm 23,24$ |
| <b>Продолжительность пребывания в перинатальном центре, дней</b> | $8,645 \pm 0,60^a$   | $12,02 \pm 0,63^{a,b}$   | $2,80 \pm 0,19$    |
| <b>Срок пребывания в ОРИТ, дни</b>                               | $2,16 \pm 0,41^a$    | $3,98 \pm 0,18^{a,b}$    | $0,20 \pm 0,07$    |

Примечание: а - различия между показателями физиологической беременности и беременных с преэклампсией достоверны ( $P<0,05$ ), б - различия между показателями групп с легкой преэклампсией и осложненной тяжелой преэклампсией достоверны ( $P<0,05$ ).

Анализ послеродового периода беременных показал, что послеродовая кровопотеря в контрольной группе составила  $263,33 \pm 23,24$  мл, тогда как у беременных, перенесших легкую и тяжелую формы преэклампсии в 1,98

( $P < 0,001$ ) и  $2,62$  ( $P < 0,001$ ) раза больше и составила  $522,58 \pm 73,06$  и  $716,67 \pm 66,81$  мл (табл.3.20) Это, на наш взгляд, может быть связано с развившейся у них эндотелиальной дисфункцией и нарушениями гемодинамики. В связи с более тяжелым послеродовым состоянием беременных, продолжительность пребывания в ОРИТ составила  $2,16 \pm 0,41$  и  $3,98 \pm 0,18$  дней, тогда как в контрольной группе -  $0,20 \pm 0,07$  дней. Это привело к их длительному лечению в перинатальном центре. Так, если у родильниц контрольной группы пребывание в перинатальном центре составило  $2,80 \pm 0,191$  дней, то у беременных, перенесших преэклампсию легкой и тяжелой степени, этот показатель был выше в  $3,09$  ( $P < 0,001$ ) и  $3,94$  ( $P < 0,001$ ) раза, а также увеличился до  $8,65 \pm 0,60$  и  $12,02 \pm 0,63$  дней соответственно.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в зависимости от степени преэклампсии наблюдается нарушение маточно-плодовой гемодинамики, что приводит к задержке развития плода, ухудшению его состояния, а также к смерти или тяжелому состоянию новорожденных в результате задержки физиологического развития, а также к ухудшению состояния матери.

Таким образом, центральную роль в развитии преэклампсии играют плацентарные нарушения, так как после родов ее клинические признаки исчезают. Основной причиной изменений в плаценте является системная эндотелиальная дисфункция, что приводит к развитию вазоконстрикции (артериальная гипертензия) и повышенной проницаемости сосудов (протеинурия и отеки). Однако их происхождение связано с нарушением процесса плацентации из-за изменений на ранних сроках беременности.

**Заключение.** Таким образом, на основании полученных результатов, факторами развития преэклампсии могут быть осложненное течение предыдущих беременностей, соматические и гинекологические заболевания, а также различные инфекции во время беременности. Они, в свою очередь, приводят к развитию биохимических изменений различной

степени в организме женщин, к гемодинамическим изменениям. Это изменяет развитие плода. Действительно, биохимические исследования показали резкие изменения, степень которых зависела от тяжести преэклампсии. Повышение уровня гомоцистеина, ЛДГ и СРБ, димера D, маркера системы гемостаза, и снижение витамина D в плазме крови беременных, перенесших преэклампсию легкой степени, может свидетельствовать об ухудшении преэклампсии. В частности, если уровень гомоцистеина и СРБ в плазме крови беременных выше 18 мкмоль/л и 8 мг/л, а уровень витамина D ниже 20 нг/мл, риск развития преэклампсии легкой степени выше. Если уровень гомоцистеина и СРБ в плазме крови беременных выше 22 мкмоль/л и 28 мг/л, а уровень витамина D ниже 13 нг/мл, существует высокий риск перехода преэклампсии легкой степени в тяжелую. Установлено, что развитие эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции у женщин приводит к изменению фетоплацентарной гемодинамики, что впервые статистически достоверно увеличивает индекс резистентности и пульсации маточных артерий. Это свидетельствует о том, что в фетоплацентарной системе начинаются структурно-функциональные изменения и существует риск преждевременных родов. Действительно, в зависимости от степени преэклампсии наблюдаются нарушения маточно-плодовой гемодинамики, что приводит к задержке развития плода, ухудшению его состояния, а также к смерти или тяжелому рождению новорожденных в результате задержки физиологического развития, а также к ухудшению состояния матери.

При определении чувствительности и специфичности изученных биохимических и гемостазиологических маркеров с использованием статистического метода ROC было обнаружено, что повышение уровня ЛДГ (специфичность 95,9%, чувствительность 93,5%) выше 357 ЕД/л, повышение риска заболевания в 2,14 раза на каждые 10 ЕД/л, повышение уровня гомоцистеина выше 18 мкмоль/л указывает на высокий риск (чувствительность 90,5%; специфичность 87,1%), повышение уровня СРБ (чувствительность 97,3%; специфичность 96,8%) выше 8 нмоль/л увеличивает риск заболевания на 7,56%, повышение уровня D-димера выше 670 мкмоль/л увеличивает риск заболевания на 15% на каждые 10 мкмоль/л (AUC=0,96).

Проанализировав зависимость развития акушерских и перинатальных осложнений преэклампсии от изменения количества биохимических маркеров с помощью метода логистической регрессии, мы выявили ЛДГ ( $\chi^2=6,250$ ;  $P=0,012$ ;  $OR=3,86$ ), СРБ ( $\chi^2=9,091$ ;  $P=0,003$ ;  $OR=3,50$ ), гомоцистеин ( $\chi^2=6,895$ ;  $P=0,009$ ;  $OR=2,97$ ), которые являются маркерами развития осложнений преэклампсии.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЯ**

Преэклампсия - это мультисистемный синдром, проявляющийся повышением артериального давления, протеинурией и отеками, отражающий неспособность адаптивных механизмов организма матери адекватно удовлетворять потребности развивающегося плода. Преэклампсия является одной из самых сложных и важных проблем научного и практического акушерства. Это патологическое состояние этиологически характеризуется иммунологическими и аутоиммунными нарушениями [2; 147;]. Патогенез преэклампсии протекает как синдром системного воспалительного ответа, и особое значение имеют окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция. В патогенезе раннего

доклинического периода пэ решающую роль играют общий спазм сосудов, гиповолемия, нарушения микроциркуляции, вызывающие гипоперфузию органов и тканей. Нарушения кровотока в почечных сосудах и их ветвях приводят к ишемии коркового слоя почки. Нарушение перестройки спиральных артерий приводит к гибели плода, преэклампсии и задержке внутриутробного развития плода. Тяжелая преэклампсия характеризуется нарушением кровоснабжения плаценты и нарушением снабжения кислородом вследствие эндотелиальной дисфункции [40;]. При преэклампсии нарушается кровообращение в фетоплацентарной системе, снижается кровоток и наблюдается ишемия, в результате чего возникает ограничение внутриутробного роста плода. Данные показывают, что масса тела новорожденного менее 10 процентов от нормы при любом сроке гестации при рождении значительно увеличивает риск смерти. Эти исследования подчеркивают понимание того, что физиологически незрелый плод очень подвержен аномалиям внутриутробного и плацентарного кровотока и может привести к значительным изменениям в развитии плода, что может увеличить риск заболевания как у матери, так и у ребенка в послеродовом периоде.

Широкая распространенность преэклампсии, множество осложнений, своевременная диагностика ПЭ, прогнозирование осложнений и разработка мер, направленных на предотвращение их ухудшения, являются одними из важных задач, стоящих перед современной наукой и научными исследователями. Исходя из этого, мы поставили перед собой цель изучить значение биохимических и гемостазиологических маркеров в прогнозировании акушерских и перинатальных осложнений в зависимости от тяжести преэклампсии и их профилактики. Наши исследования проводились в 2018-2022 годах на лечебном факультете Бухарского государственного медицинского института, 2-й кафедре акушерства и гинекологии, в Бухарском областном перинатальном центре и в Бухарском

городском родильном комплексе. Лабораторные исследования проводились в лабораторном отделении Перинатального центра и клинической лаборатории "Бухара Медицинская Диагностика" города Бухары. Исследования проводились в 2 этапа: на 1-м этапе был проведен ретроспективный анализ истории болезни 430 женщин, перенесших преэклампсию в Бухарском областном перинатальном центре и городском родильном комплексе. Проспективному обследованию подверглись 136 беременных женщин. При анализе историй родов женщин с преэклампсией по возрастным группам выявлено, что преэклампсия в основном наблюдалась у женщин в среднем репродуктивном периоде, в возрасте 29-34 лет (55,8%). Большинство женщин с преэклампсией находились в активном репродуктивном возрасте, средний возраст составил  $28,78 \pm 1,2$  лет. В научной литературе женщины старше 35 лет рассматриваются как группа риска по преэклампсии [108;], однако результаты нашего исследования показали, что основной контингент приходится на активный репродуктивный возраст.

Ретроспективный анализ показал, что среди женщин с осложнениями в виде преэклампсии домохозяйки составили 235 (54,6%), работающие женщины - 156 (36,3%), а 39 (9,1%) беременных были студентками. По данным научной литературы, к факторам риска развития преэклампсии относятся наличие ожирения, анемии, сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе хронической артериальной гипертензии, заболеваний почек, сахарного диабета, преэклампсии в анамнезе и осложненных беременностей и родов [41;], в нашем исследовании также результаты ретроспективного изучения историй родов показали, что у 72,55% женщин выявлены анемии различной степени, у 243 (56,5%) беременных - ожирение, в 14,4% случаев - заболевания мочевыделительной системы.

При ретроспективном изучении историй родов были выявлены случаи обострения преэклампсии. В 73 (17%) случаях гестационная гипертензия

привела к тяжелому течению преэклампсии, у 81 (18,9%) женщины преэклампсия легкой степени привела к тяжелой преэклампсии, а у одной женщины тяжелая преэклампсия привела к развитию приступа эклампсии. При ретроспективном изучении акушерских осложнений в качестве осложнений преэклампсии были выявлены преимущественно преждевременные роды (54%), оперативные роды (67,9%), послеродовые кровотечения (6,3%), неудовлетворительная родовая деятельность (5,8%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (7,6%). У 5 женщин были проведены обширные операции с удалением матки и ее придатков. При анализе перинатальных осложнений у детей, рожденных от матерей с преэклампсией, преимущественно наблюдались респираторный дистресс-синдром (21,4%), синдром задержки роста плода (9,5%) и гипотрофия. Среди изученных историй родов перинатальная смертность была зарегистрирована в 10,2% случаев. В исследованиях Сексеновой А.Б. и соавт. [41;] показано, что преждевременные роды составили 48,1%, оперативные роды - 57,7%, синдром ограничения роста плода - 9,6%, послеродовые кровотечения - 17,6%. Мы сочли необходимым указать, что разница между показателями заключается в том, что наши исследования проводились в областном перинатальном центре, а исследования Сексеновой А.Б. и соавторов использовали данные одной женской консультации.

136 беременных женщин, включенных в проспективное обследование, были разделены на три группы: первую группу составили 63 беременные с легкой преэклампсией, вторую группу составили 42 женщины с тяжелой преэклампсией и контрольную группу составили 31 относительно здоровая женщина с физиологическим течением беременности. Во всех группах преобладали женщины среднего репродуктивного возраста (от 54,7% до 61,4%). Следует отметить, что женщины позднего детородного возраста составили примерно 1/3.

Анализ гинекологических анамнезов обследованных женщин показал, что частота встречаемости гинекологических заболеваний в группах с легкой и тяжелой преэклампсией была статистически значимо выше в 1,59 и 1,7 раза по сравнению с показателями контрольной группы. Аборт также наблюдался в 1,6 и 1,7 раза чаще в этих группах. Самопроизвольный выкидыш также был выше у женщин с преэклампсией: в 1,6 раза чаще при легкой степени преэклампсии и в 1,7 раза чаще при тяжелой степени, чем в контрольной группе.

Среди соматических заболеваний наиболее распространенной была анемия беременных, которая наблюдалась у 18 (58,1%) из 31 беременной в контрольной группе, в то время как преэклампсия легкой степени была выявлена у 56 (87,5%) из 63 беременных и была статистически значимо в 1,51 раза ( $P<0,05$ ) выше, чем в контрольной группе. При тяжелой степени преэклампсии частота анемии была еще выше и наблюдалась у 40 (95,2%,  $P<0,001$ ) из 42 беременных. Заболевания почечной системы также чаще наблюдались у беременных с преэклампсией, частота их встречаемости была в 2,2 ( $P<0,05$ ) раза выше при легкой степени преэклампсии и в 4,8 ( $P<0,001$ ) раза выше при тяжелой степени. Большинство из них были впервые выявлены при осмотре и в основном имели вид пиелонефрита, инфекций мочевыводящих путей и гидронефроза. Результаты наших исследований еще раз подтвердили информацию, представленную в научной литературе.

Факторами развития преэклампсии могут быть осложненное течение предыдущих беременностей, экстрагенитальные и генитальные заболевания, а также различные инфекции во время беременности.

При преэклампсии в плазме крови беременных наблюдается повышение уровня гомоцистеина - маркера дисфункции эндотелия, маркеров воспаления ЛДГ и СРБ, D-димера - маркера системы гемостаза, а также снижение уровня витамина D, причем степень этих изменений зависит от тяжести преэклампсии.

Повышение уровня гомоцистеина и СРБ в плазме крови у беременных, перенесших преэклампсию легкой степени, и снижение витамина D могут свидетельствовать об усугублении патологического процесса. Если уровень гомоцистеина и СРБ в плазме крови беременных выше 18 мкмоль/л и 8 мг/л соответственно, а уровень витамина D ниже 20 нг/мл, риск развития преэклампсии легкой степени повышается. Если уровень гомоцистеина и СРБ в плазме крови беременных выше 22 мкмоль/л и 28 мг/л соответственно, а уровень витамина D ниже 15 нг/мл, существует высокий риск перехода преэклампсии легкой степени в тяжелую форму.

При преэклампсии, особенно при ее тяжелой степени, развитие эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции приводит к изменению фетоплацентарной гемодинамики, что в основном оценивается статистически достоверным повышением индекса резистентности в маточных, пупочных и средних мозговых артериях.

При анализе взаимной корреляционной связи биохимических показателей беременных с осложнением в виде тяжелой преэклампсии выявлена сильная корреляционная связь между гомоцистеином и СРБ ( $r=0,73$ ), а также между гомоцистеином и ЛДГ ( $r=0,87$ ). Корреляционной связи между гомоцистеином и витамином D не обнаружено.

Проведенный ROC-анализ для определения значимости ЛДГ в диагностике заболевания показал высокое диагностическое значение с  $AUC=0,97$ . В нашем исследовании уровень ЛДГ в плазме у женщин с осложнением в виде преэклампсии составил  $>357$  МЕ/л, что указывает на высокий риск развития преэклампсии (специфичность 95,9%, чувствительность 93,5%). Уровень ЛДГ выше 357 МЕ/л повышает риск заболевания в 2,14 раза на каждые 10 МЕ/л. Для показателя "ЛДГ" представлена ROC-кривая. При анализе диагностической значимости ЛДГ в выявлении легкой и тяжелой степени преэклампсии с помощью ROC-кривой значение  $AUC$  составило 0,62. Результаты нашего исследования показали,

что концентрация ЛДГ в крови была выше 560, что свидетельствует о тяжелом течении преэклампсии.

ROC-анализ показал, что гомоцистеин имеет высокую диагностическую ценность при преэклампсии, где AUC составил 0,88. Его концентрация в крови была выше 18 мкмоль/л у женщин с осложнением в виде преэклампсии, что указывает на высокий риск (чувствительность = 90,5%; специфичность = 87,1%). Каждое повышение уровня гомоцистеина на 7 мкмоль/л увеличивает риск развития преэклампсии на 69,8%. При определении тяжести заболевания ROC-анализ показал, что AUC равен 0,74, что свидетельствует о возможности использования гомоцистеина в качестве предиктора преэклампсии на практике. В нашем исследовании уровень гомоцистеина в плазме у женщин с осложнением в виде преэклампсии составил более 22 мкмоль/л, что указывает на тяжелую степень преэклампсии. С-реактивный белок имел высокую прогностическую ценность при определении преэклампсии (AUC=0,96), концентрация СРБ в крови составила >8 нмоль/л. Эти показатели свидетельствуют о том, что СРБ играет важную роль в развитии преэклампсии (чувствительность = 97,3%; специфичность = 96,8%). С повышением уровня СРБ более 8 нмоль/л риск заболевания увеличивается на 7,56 процента на 1 нмоль/л. ROC-анализ показал, что преэклампсия имеет важное значение в диагностике. В ROC-кривой AUC = 0,81, что свидетельствует о том, что витамин 25 (ОН) D имеет высокое значение и может интерпретироваться как предиктор, его концентрация в сыворотке крови <20 нг/мл имеет высокий риск развития преэклампсии, диагностическое значение витамина 25 (ОН) D не имеет диагностического значения в диагностике женщин с тяжелой и легкой преэклампсией AUC = 0,52. Для изучения диагностической значимости D-димера мы провели ROC-анализ, который показал высокую диагностическую эффективность, равную AUC = 0,81. В крови его концентрация > 872 нг/мл. При развитии преэклампсии (чувствительность 82,4%; специфичность

71,0%). При повышении уровня D-димера выше 670 мкмоль/л риск заболевания увеличивается на 15% на каждые 10 мкмоль/л.

Проанализировав зависимость развития акушерских и перинатальных осложнений преэклампсии от изменения количества биохимических маркеров с помощью метода логистической регрессии, выявили ЛДГ ( $\chi^2=6,250$ ;  $P=0,012$ ;  $OR=3,86$ ), СРБ ( $\chi^2=9,091$ ;  $P=0,003$ ;  $OR=3,50$ ), гомоцистеин ( $\chi^2=6,895$ ;  $P=0,009$ ;  $OR=2,97$ ), которые являются маркерами развития осложнений преэклампсии.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахманова Д. Н., Мадаминова М. Ш., Садуллаева А. Ф. Преэклампсия - актуальная проблема в современном акушерстве// International scientific review. 2016. - № 5 (15). – С. 111-113.
2. Абдурахманова Р.А., Омаров Н.С.М., Омарова П.М. Сравнительная характеристика течения и ведения беременности, осложненной гестозом по разным классификациям//Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья Тез. докладов Юбилейного Всерос. Конгресса с межд. участием. Под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. 2017. - С. 3-5.
3. Абдуллаева Дилноза Кузибаевна. "Допплерометрические показатели маточно-плацентарно-плодового кровотока у беременных с преэклампсией"// Вестник ТМА, №. 7 (10). 2016. – С. 49-51.
4. Айламазян Э.К., Репина М.А. Материнская смертность вследствие эклампсии - чему можно научиться? //Журнал акушерства и женских болезней. - 2013. - Т. 62. № 3. - С. 3-8.
5. Ахмедов Ф.К., М.Н. Негматуллаева. Диагностика и прогнозирование преэклампсии: интерлейкин-10 в сыворотке материнской крови// XVII общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России Версии: и контраверсии».Россия,2022.-С.8-9
6. Ашурова У. А. “Клинико-генетические особенности развития и ведения беременных с гестационной гипертензией» автореферат. Ташкент-2020-С.15-16
7. Бабаджанова Ш.Д., Расулев Б.Х., Абдураимов Т.Ф. и др. Сборник клинических протоколов по акушерству //- Ташкент-2019.-С 116-141.
8. Бабаханова А.М., Юсупбаев Р.Б., Даулетова М.Ж.. Ретроспективный анализ перинатальных исходов у женщин с хронической артериальной гипертензии осложненными нарушениями маточно-

плацентарно-плодового кровотока // Новый день в медицине. – Ташкент, 2022. - №8 (46), - С.326-328

9. Буштырева И.О., Курочка М.П., Гайда О.В. Прогностические критерии преэклампсии.// Российский вестник акушера-гинеколога 2017; 17(2). – С. 59–63

10. Васильева Э.Н., Мальцева Л.И., Денисова Т.Г. Возможности витамина Д и кальция для снижения риска преэклампсии.//Акушерство, Гинекология и репродукция 2019 том 13№2. -С. 103-111

11. Гиниатуллин Р.У., Сюндюкова Е.Г. Особенности экспрессии эритропоэтина на эритроцитах плода в зависимости от степени тяжести преэклампсии и перинатальных исходов//Современные проблемы науки и образования. - 2017. - № 2. - С. 90.

12. Говсеев Д.А. Акушерские и перинатальные аспекты повторной преэклампсии//Здоровье женщины. - 2015. - № 10 (106). - С. 163.

13. Гурьев Д.Л., Охапкин М.Б., Карпов Н.Ю., Блинов Д.В. Течение и исходы беременности, осложненной преэклампсией, в зависимости от типа центральной материнской гемодинамики//Акушерство и гинекология.- 2011. - № 7-2. - С. 14-19.

14. Долгушина В.Ф. Особенности плацентарного апоптоза и клеточной пролиферации при преэклампсии // Акушерство и гинекология. – 2015- №6/2. - С. 28-29.

15. Додхоева М.Ф., Олимова Ф.З. Современные теории этиопатогенеза и профилактики преэклампсии //Вестник Авиценны. 2017. № 4. - С. 537-543

16. Дубровина, С. О. Раннее прогнозирование преэклампсии (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2018. - №24(3). – С. 67-73.

17. Джаббарова Ю.К., Исмоилова Ш.Т., Мусаходжаева Д.А. Значение цитокинов в патогенезе преэклампсии у беременных с железодефицитной

анемией // Журнал акушерства и женских болезней. - 2019. - Т. 68. - №5. - С. 37-44.

18. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Шемякина О.О. Витамин D в системе мать-плацента-плод // Детская медицина Северо-Запада— 2018. — Т. 3, №4. — С. 43-48.

19. Ихтиярова Г.А., Туксанова Д.И., Аюбова Б.М. Клиническое прогнозирование послеродовых осложнений у женщин, перенесших тяжелую преэклампсию.// Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016;66(4) - С. 39-44.

20. Камилова М. Я, Рахматуллоева Д.М., Давлятова Г.К., Мулкамонова Л.Н., Ишан-Ходжаева Ф.Р. Ранние и поздние преэклампсии: течение беременности, родов и перинатальные исходы//Вестник Авиценны. - 2021. - № 4 (69). – С. 34-38.

21. Каспарова А.Э., Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Сус Л.А. Патогенетические механизмы развития кардиоплацентарной недостаточности у плода на фоне внутриутробного инфицирования и преэклампсии. прогностические критерии//Вестник Сургу. Медицина. – 2012. - № 2(12). – С.74-91.

22. Каттаходжаева М.Х., Гайбуллаева Д.Ф. Показатели эндотелиальной дисфункции и маркеры системного воспаления у беременных при преэклампсии//RE-HEALTH journal №2.2(6)2020

23. Кинжалова С.В., Макаров Р.А., Давыдова Н.С., Бычкова С.В., Пестряева Л.А. Перинатальные исходы при абдоминальном родоразрешении беременных с тяжелой преэклампсией в условиях общей и спинальной анестезии// Анестезиология и реаниматология. - 2018.-№ 5.-С.36-43.

24. Кузина Е. А., Тюрина Е.П. Исходы родоразрешения и состояние новорожденных у беременных женщин с преэклампсией//Символ науки. - 2015. - № 6. - С. 311-313.

25. Кузник Б.И. Тромботический метод исследования системы гемостаза у женщин с физиологически протекающей беременностью и осложненной преэклампсией // Журнал акушерства и женских болезней. - 2018. N 6. - С.38-44.

26. Кунешко Н.Ф., Кузнецов М.И., Антимонов Я.В. Диагностика и профилактика преэклампсии с помощью ультразвукового доплеровского исследования и параметров гемостаза// Мать и Дитя в Кузбассе. 2018. №4(75) – С. 56-58

27. Курбанов Б.Б., Курбанов Д.Д. Прогностическая значимость C774T в гене ePJO8 у женщин с преэклампсией различной степени // Материалы XVI Международного конгресса по репродуктивной медицине. Москва, 18-21 январь 2022. -С. 118-119

28. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Азаматов А.Р. Дисметаболические механизмы развития преэклампсии// Ожирение и метаболизм 2020. №4 –С. 346-356

29. Лоскутова Т. А. Влияние наследственных и приобретенных форм гипергомоцистеинемии на развитие осложнений при преэклампсии //Запорожский медицинский журнал№5 (86) 2014 ISSN 2306-4145 –С. 74-77

30. Мадолимова Н.Х.К., Турсунов О.А.У. Течение и исходы беременности и родов и при преэклампсии//Биология и интегративная медицина.- 2016. - № 5. - С. 40-47..

31. Малдыбаева Э.К., Долгая Г.В., Турдиева А.С., Сарымсакова Т.А. Ретроспективный анализ перинатальных исходов у женщин с преждевременными родами //Вестник КРСУ. - 2015. – Т. 15. № 4. – С.67-69.

32. Меркушкина Т.И., Тюрина Е.П. Течение и исходы беременности у женщин с преэклампсией//Научная мысль.- 2018. - № 2-4. - С. 46-53.

33. Мартирисян, С.В. Эффективность медикаментозной профилактики преэклампсии у беременных группы риска// Уральский медицинский журнал. - 2018. - N 13. - С.12-17.

34. Медяникова И.В. Гемостазиологический контроль при беременности // К Л И Н И Ц И С Т № 1'2014 -С.47-52

35. Момот А. П. Оценка состояния системы гемостаза при физиологически протекающей беременности. Алгоритмы обследования в группах риска // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2019. – № 80. – С. 80–130.

36. Мурашко А. В. Течение беременности и свертывающая система крови// Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2020. – Т. 3, № 4. – С. 181–187.

37. Нургалиева Г.Т., Акильжанова Г.А., Кумарова Г.А., Дюсупова Б.Б., Манабаева Г.К. Прогнозирование материнских и перинатальных осложнений при ранней преэклампсии тяжелой степени: разработка прогностической модели // Наука и Здравоохранение. 2020. 6 (Т.22). -С. 35-42.

38. Пылаева Н.Ю., Шифман Е.М., Пономарева Е.Г., Османова Э.С. Антитромбин III — эволюция от антикоагулянта к маркеру тяжелых форм преэклампсии. //Анестезиология и реаниматология. 2020; (6). - С. 57–62

39. Сидорова И.С., Зарубенко Н.Б., Гурина ОП. Маркеры дисфункции эндотелия в оценке степени тяжести гестоза и эффективности терапии беременных, страдающих этим осложнением // Рос. вестник акушера-гинеколога. 2020. - № 1. - с. 8-12.

40. Сковородина Т.В., Вишнякова П.А., Шмаков Р.Г., Высоких М.Ю. Роль митохондриальных маркеров в патогенезе преэклампсии и оценка эффективности респираторной терапии в лечении преэклампсии//Акушерство и гинекология. - 2017. - № 6. - С. 5-9.

41. Сексенова А.Б., Нургалиева Л.И., Кистаубаева Л.Т., Мырзабаева Н.Н. Преэклампсия тяжелой степени: возможности ранней диагностики в амбулаторных условиях // Вестник КазНМУ. – 2022. – №1. – С.56-59

42. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Карданова М. Критическое состояние плода: определение, диагностические критерии, акушерская

тактика, перинатальные исходы//Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2015. - Т. 14. № 4. - С. 5-14.

43. Стрижаков, А.Н., Игнатко И.В. Ранние сроки беременности: осложнения и прогнозирование перинатальных исходов //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020.– Т.11, № 5.– С. 5-12.

44. Сухих Г. Т., Ванько Л.В. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности // Акушерство и гинекология. 2012. - № 1. - С. 128-13.

45. Сухих, Г.Т. Преэклампсия: руководство / ГЕОТАР-Медиа, 2010. – С. 568-576.

46. Сундюкова Е. Г., Медведев Б. И., Сашенков С. Л., Узлова Т. В., Тарасова Л. Б., Кирсанов М. С., Канайкина А. Ю. Допплерометрические показатели маточно-плацентарно-плодового кровотока при беременности, осложненной преэклампсией// Человек. Спорт. Медицина. - 2013. – Т. 13.- № 4.- С. 64-68.

47. Сундюкова Е.Г., Медведев Б.И., Сашенков С.Л., Яковлева Ю.А., Канайкина А.Ю.. Структура акушерской патологии у беременных с преэклампсией//Человек. Спорт. Медицина. - 2013. –Т. 13, № 1. - С. 90-95.

48. Сидорова ИС, Никитина НА. Научно обоснованная система прогнозирования преэклампсии. //Акушерство и гинекология. 2017; 3. - С. 55-61.

49. Симанов И.В. Особенности течения родов при преэклампсии различной степени тяжести на современном этапе.//Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(2). - С. 289-297.

50. Счастливец И. Б., Лобастов К. В., Цаплин С. Н., Мкртычев Д. С. Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория // Медицинский совет. – 2019. – № 16. – С. 72–77.

51. Слободчикова Т.С., Тайжанова Д.Ж., Амирбекова Ж.Т. Биохимические маркеры ранней диагностики преэклампсии // Вестник КазНМУ. 2019. №4. - С. 9-13.
52. Тимофеева Л.А., Караваева А.А., Зубков В.В., Киртбая А.Р., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Роль преэклампсии в исходах беременности: взгляд неонатолога //Акушерство и гинекология. - 2019.- № 4.- С.73-78.
53. Туксанова Д.И., Д.К.Нажмутдинова., Д.Я.Зарипова. Влияние давности течения преэклампсии на исходы беременности и родов// Новости дерматологии и репродуктивного здоровья. - 2015. - №3. - С. 119-120.
54. Туксанова Д.И., Шарипова М. Анализ комплексного обследования женщин с преэклампсией и сочетанной анемией// Проблемы медицины и биологии. – Кемерово 2018. - №4. - С. 195-198.
55. Ходжаева Ф. Т. Влияние витамина D на течение и эффективность лечения беременных //Новый день в медицине. – 2019. – №. 4. – С. 354-357.
56. Холин А.М., Ходжаева З.С., Гус А.И. Патологическая плацентация и прогнозирование преэклампсии и задержки роста плода в первом триместре.// Акушерство и гинекология 2018; 5. - С. 12–19
57. Хлестова Г.В., Карапетян А.О., Шакая М.Н., Романов А.Ю., Баев О.Р. Материнские и перинатальные исходы при ранней и поздней преэклампсии// Акушерство и гинекология. - 2017. - № 6.- С.41-47
58. Ходжаева З.С., Холин А.М., Чулков В.С., Муминова К.Т. Ацетилсалициловая кислота в профилактике преэклампсии и ассоциированных акушерских и перинатальных осложнений//Акушерство и гинекология. - 2018. - № 8. - С. 12-19.
59. Чулков В.С. Динамика изменений уровня гомоцистеина крови и его прогностическая значимость при различных формах артериальной гипертензии у беременных // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – № 11. – С. 22-25.

60. Чулков В.С., Мартынов А.И., Кокорин В.А. Артериальная гипертензия у беременных: дискуссионные вопросы национальных и международных рекомендаций. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4S) - С. 4181.

61. Шалина, Р. И. Особенности клинического течения тяжелых форм пр-эклампсии в современных условиях // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2017. - № 6. - С. 16-23.

62. Шахбазова Н.А. Перинатальные исходы на фоне различных методов профилактики гипертензивных расстройств при беременности // Российский вестник перинатологии и педиатрии. -2018.- № 3.- С.45-51.

63. Шахбазова Н.А. Исходы беременности при гипертензивных расстройствах, вызванных гестационным процессом // Акушерство и гинекология. – 2015.– № 2.– С. 20-26.

64. Шелепова Е.С. Особенности обмена витамина D при преэклампсии: диссертация кандидата медицинских наук: 14.01.01.// Санкт-Петербург -2018.

65. Шериф В., Бабенко О.М. Сравнительная характеристика анамнеза, течения беременности и родов у женщин с преэклампсией и гестационной гипертензией // Новости медицины и фармации. - 2021. - № 2 (381). - С. 34-35.

66. Юсупова З. С. Современные представления о преэклампсии-патогенез, диагностика, прогнозирование // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16, № 6. – С. 45–51.

67. ACOG. First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia //Obstetrics and Gynecology, 2015; Vol. 126. pp 25-27.

68. Andrey N. Gaiday, Akylbek B. Tussupkaliyev, Saule K. Bermagambetova, Sagira S. Zhumagulova, Effect of homocysteine on pregnancy: A systematic review, //Chemico-Biological Interactions, Volume 293, 2018,Pages 70-76,

69. Agarwal S, Kovilam O, Agrawal DK. Vitamin D and its impact on maternal-fetal outcomes in pregnancy: A critical review.// Crit Rev Food Sci Nutr. 2018 Mar 24;58(5):-P. 755-769
70. Aita K. et al. Acute and transient podocyte loss and proteinuria in preeclampsia // Nephron. Clin. Pract, 2009; Vol. 112, N 2. -P. 65-70.
71. Alnaes-Katjavivi, P., Roald, B., Staff, A.C. Uteroplacental acute atherosclerosis in preeclamptic pregnancies: Rates and clinical outcomes differ by tissue collection methods//Pregnancy Hypertension, 2020;19, -P. 11-17
72. Al-Refai, A.A. Evaluation of serum levels of the adipokines chemerin and resistin in preeclampsia // Life Sci. J, 2012; Vol. 9. -P. 5143-5151.
73. Achkar M, et al. Vitamin D status in early pregnancy and risk of preeclampsia. //Am J Obstet Gynecol. 2020; 29(3): -P. 516–526.
74. Amanda J. MacFarlane Shazia H. Chaudhry1,2, Monica Taljaard1,2, 3,4, Laura M. Gaudet1,2, Graeme N. Smith5,6, The role of maternal homocysteine concentration in placenta-mediated complications: findings from the Ottawa and Kingston birth cohort // BMC Pregnancy and Childbirth (2019) 19:75 -P. 1-10
75. Borsi Seyed, Shoustaari Maryam Comparison of the D dimer concentration in pregnant women with or without pulmonary thromboembolism// Journal of family medicine and primary care 2020 volume 9 iss8 –P. 4343-4347.
76. Barton J. R., Brown M.A., Magee M.A. et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. // Hypertension. 2018; -P. 72:24–43.
77. Diaz Serrano NC, Gamboa-Delgado EM, Domínguez-Urrego CL, et al. Vitamina D y riesgo de preeclampsia: revisión sistemática y metaanálisis // Biomédica 2018;-P. 43-53
78. Daly S, Cotter A, Molloy AE, Scott J. Homocysteine and folic acid: implications for pregnancy.// Semin Vasc Med. 2005 May;5(2):190-200. doi: 10.1055/s-2005-872404. PMID: 16047271.

79. Devisme, L. A case-control study of placental lesions associated with preeclampsia // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2013. – Vol. 120, № 2. – P. 165-168.
80. Ezeigwe CO, Okafor CI1., Eleje GU, Udigwe GO, Anyiam DC. Placental Peripartum Pathologies in Women with Preeclampsia and Eclampsia. // *Obstet Gynecol Int.* 2018 Sep 20;2018. –P. 946.
81. Facchinetti F., Marozio L., Frusca T., Grandone E., Venturini P., Tiscia G.L., Zatti S., Benedetto C. Maternal thrombophilia and the risk of recurrence of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Jan; 200 (1):-P. 46-51.
82. Fayers S, Moodley J, Naidoo DP. Cardiovascular haemodynamics in pre-eclampsia using brain natriuretic peptide and tissue Doppler studies.// *Cardiovasc J Afr.* 2013;24(4):-P. 130–136.
83. Fernández M, Fernández G, Diez-Ewald M, Torres E, Vizcaíno G, Fernández N, Narváez J, Arteaga-Vizcaíno M. Concentraciones de homocisteína plasmática en embarazadas y su relación con el desarrollo de preeclampsia. Efecto de la administración prenatal de ácido fólico [Plasma homocysteine concentration and its relationship with the development of preeclampsia. Effect of prenatal administration of folic acid]. // *Invest Clin.* 2005 Jun;46(2):-P.187-95.
84. Gerhard I. Prognostik value of hormonedetermination in the first trimester of pregnancy // *Acta endocrinol.* –2013. – Vol. 103, № 256. – P. 158–160.
85. Grimes S., Ombay K., Lanes A., Walker M., Corsi D. J. Potential biological therapies for severe preeclampsia: A systematic review and meta-analysis // *BMC pregnancy and childbirth.* – 2019. – V. 19. – №. 1. – P. 1-12.
86. Halhali A, Figueras AG, Díaz L, Avila E, Barrera D, Hernández G, Larrea F. Effects of calcitriol on calbindins gene expression and lipid peroxidation in human placenta.// *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018 Jul;121(1-2).-P. 448-51.
87. Harmon A.C., Cornelius D.C., Amaral L.M., Faulkner J.L., Cunningham M.W., Wallace K et al. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia.// *Clin Sci.* 2016;130(6): -P. 409-419.

88. Heikura U, Hartikainen A.L., Nordström T. Maternal hypertensive disorders during pregnancy and mild cognitive limitations in the offspring.// Paediatr Perinat Epidemiol. 2013 Mar; 27 (2): 188-98.
89. Huppertz B. Maternal and fetal factors and placentation: implications for pre-eclampsia.//Pregnancy Hypertens. 2014 Jul;4(3).- P. 244-249.
90. Hutcheon J.A., Lisonkova S., Joseph K.S. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. //Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2021 Aug; 25 (4). -P. 391-403.
91. Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy.//NICE Clinical Guidelines. London. 2019; -P. 107.
92. Hooman Mirzakhani., et.al. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia// J Clin. Invest. 2016;126(12):-P. 4702–4715.
93. Hu X, Zhang L. Uteroplacental Circulation in Normal Pregnancy and Preeclampsia: Functional Adaptation and Maladaptation.// International journal of molecular sciences. 2021;22(16). –P. 8622.
94. Ippolito D. et al. Adipokines, an adipose tissue and placental product with biological functions during pregnancy // International Union of Biochemistry and Molecular Biology,2012; Vol. 38. –P. 14-23.
95. Jeong JS, Lee DH, Lee JE, An SM, Yi PI, Lee GS, Hwang DY, Yang SY, Kim SC, An BS. The Expression and Contribution of SRCs with Preeclampsia Placenta.//Reprod Sci. 2020 Jan 29. –P. 42-45.
96. Jim B.C., Karumanchi S.A. Preeclampsia: pathogenesis, prevention and long-term complications.// Semin Nephrol. 2020;37(4): -P. 386-397.
97. Kaufmann P. Endovascular trophoblastinvasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation andpreeclampsia //Biol.Reprod. – 2003. – V. 69 (1). – P. 1–7.
98. Kaya, B., Turhan, U., Sezer, S., Dağ, İ., Erel, Ö. Maternal serum TXNDC5 levels and thiol/disulfide homeostasis in preeclamptic pregnancies// Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2020;33(4), -P. 671-676

99. Khalil A., Cowans N.J., Spencer K., Goichman S., Meiri H., Harrington K. First trimester maternal serum placental protein 13 for the prediction of preeclampsia in women with a priori high risk. //Prenat. Diagn. 2019; 29(8): -P. 781–9.
100. Kim S. J., Ahn H. J., Park J. Y., Kim B. J., Hwang K. R., Lee T. S., Kim, S. M. The clinical significance of D-dimer concentrations in patients with gestational hypertensive disorders according to the severity //Obstetrics & Gynecology Science. – 2017. – V. 60. – №. 6. – P. 542-548.
101. Kovo M, Schreiber L, Elyashiv O, Ben-Haroush A, Abraham G, Bar J. Pregnancy outcome and placental findings in pregnancies complicated by fetal growth restriction with and without preeclampsia.//Reprod Sci. 2015 Mar;22(3)-P. 316-21.
102. Kurabayashi T., Mizunuma H., Kubota T. Pregnancy-induced hypertension is associated with maternal history and a risk of cardiovascular disease in later life//A Japanese cross-sectional study. Maturitas. 2018 May 7; S0378-5122(13)00106 -P.450-467.
103. Kusanovic J.P., Romero R., Chaiworapongsa ., et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and mid- trimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. //J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2019; 22(11): -P. 1021-1038.
104. Lamarca B. Endothelial dysfunction. An important mediator in the pathophysiology of hypertension during pre-eclampsia. Minerva Ginecol. 2012; 64 (4): -P. 309-20.
105. Levine R.J., Lam C., Qian C., Yu K.F., Maynard S.E., Sachs B.P. et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia.// N. Engl. J. Med. 2016; 355(10): -P. 992-1005.
106. Li H, Gu WR. Mirror syndrome associated with heart failure in a pregnant woman// a case report. Int J Clin Exp Med. 2015;8(9): -P. 16132–16136.

107. López-Alarcón M, Montalvo-Velarde I, Vital-Reyes VS, Hinojosa-Cruz JC, Leaños-Miranda A, Martínez-Basila A. Serial determinations of asymmetric dimethylarginine and homocysteine during pregnancy to predict preeclampsia: a longitudinal study. // BJOG. 2015 Nov;122(12): -P. 1586-92.
108. Lo J.O., Mission J.F., Caughey A.B. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. // Curr Opin Obstet Gynecol. 2013 Apr; 25 (2): -P. 124-32.
109. Lokki AI, Heikkinen-Eloranta JK and Laivuori H. The Immunogenetic Conundrum of Preeclampsia// Frontiers in Immunology.-2018. №-9. –P. 2630.
110. Lyall F, Robson SC, Bulmer JN. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome.//Hypertension. 2013 Dec;62(6): -P. 1046-54.
111. Marshall I, Mehta R, Petrova A, Marshall I, Mehta R, Petrova A. Vitamin D in the maternal – fetal – neonatal interface: clinical implications and requirements for supplementation and requirements for supplementation.// J Matern Fetal Neonatal Med. 2013; 26(7): -P. 633–638.
112. McDonald S.D., Han Z., Walsh M.W., Gerstein H.C. Kidney disease after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. //Am. J Kidney Dis. 2019 Jun; 55 (6): -P. 1026-1039.
113. McSharry C. Chronic kidney disease: Early CKD increases the risk of adverse outcomes in pregnancy. //Nat. Rev. Nephrol. 2010 Jul; 6 (7): -P. 385.
114. Moore Simas T.A., Crawford S.L., Solitro M.J., Frost S.C., Meyer B.A., Maynard S.E. Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women. //Am. J. Obstet. Gynecol. 2007; 197(3): -P. 244–8.
115. Noori M., Donald A.E., Angelakopoulou A., Hingorani A.D., Williams D.J. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension.// Circulation 2010; 122(5): -P. 478-487.

116. Noto R, Neri S, Noto Z, Cilio D, Abate G, Noto P, Pepi F, Leanza A, Molino G. Hyperhomocysteinemia in preeclampsia is associated to higher risk pressure profiles.// *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 May-Jun;7(3): -P. 81-87.

117. Olsen R.N. et al. Abnormal second-trimester serum analytes are more predictive of preterm preeclampsia// *Am. J. Obstet. Gynecol*, 2017; Vol. 207, N 3:-P. 42-46

118. Olmos-ortiz A, Avila E, Durand-carbajal M, Díaz L. Regulation of Calcitriol Biosynthesis and Activity Focus on Gestational Vitamin D Deficiency and Adverse Pregnancy Outcomes. // *Nutrients*. 2015; 7(1):- P.443–448.

119. Opichka M.A., Rappel M.W., Gutterman D.D., Grobe J.L., McIntosh J.J. Vascular dysfunction in Preeclampsia.// *Cells*. 2021;10(11): – P. 30-55.

120. Phipps E.A., Pettit F.B., Brown M.A. The management of pre-eclampsia: what we think we know. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2012; 160 (1): -P. 6-12.

121. Qin, L.L. Does maternal vitamin D deficiency increase the risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies // *Nutrients*. - 2016. - Vol. 8. - P. 30-36.

122. Ree P.H., Hahn W.B., Chang S.W., Jung S.H., Kang J.H., Cha D.H. et al. Early detection of preeclampsia using inhibin and other second-trimester serum markers. // *Fetal. Diagn. Ther*. 2018; -P. 29:

123. Roberts D.J. The placenta in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction /M.D.Post // *J. Clin. Pathol.*– 2018. – V. 61 (12).– P. 1254–60.

124. Roberge S., Bujold E., Nicolaides K.H. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis // *Am J Obstet Gynecol*. - 2018. - Vol. 218. -P.287-293.

125. Rodie V.A., Freeman D.J., Sattar N. et al. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy // *Atherosclerosis*. 2014. Vol. 175, № 2. -P. 189–202.

126. Romero R., Kusanovic J.P., Than N.G., Erez O., Gotsch F., Espinoza J. et al. First-trimester maternal serum PP13 in the risk assessment for preeclampsia.// Am. J. Obstet. Gynecol. 2008; 199(2): -P. 122-128
127. Romundstad P.R., Magnussen E.B., Smith G.D. Hypertension in pregnancy and later cardiovascular risk: common antecedents?// J Circulation. 2010 Aug 3; 122 (5): -P. 478-487.
128. Robinson, C.J. Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2011. - Vol. 204, N 6. - P. 556.
129. Shamshirsaz A.A., Paidas M., Krikun G. Preeclampsia, hypoxia, thrombosis, and inflammation. //The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Diagnosis, J. Pregnancy. 2012; 374047.-P. 22.
130. Sayyah-Melli M, Ghorbanihaghjo A, Alizadeh M, Kazemi-Shishvan M, Ghojzadeh M, Bidadi S. The Effect of High Dose Folic Acid throughout Pregnancy on Homocysteine (Hcy) Concentration and Pre-Eclampsia// A Randomized Clinical Trial. PLoS One. 2016 May 11;11(5):e0154400. doi: 10.1371/journal.pone.0154400. –P. 221-229
131. Salam RA, Zuberi NF, Bhutta ZA. Pyridoxine (vitamin B6) supplementation during pregnancy or labour for maternal and neonatal outcomes. //Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 3;(6):CD000179. doi: 10.1002/14651858.CD000179.pub3. PMID: 26039815. –P. 179-183
132. Singla, R. Relationship between preeclampsia and vitamin D deficiency: a case control study // Arch. Gynecol. Obstet. - 2015. - Vol. 291, N 6. - P. 1247-1251.
133. Souberbielle, J.C. Metabolism and effects of vitamin D. Definition of vitamin D deficiency // Biol. Aujourd'hui. - 2014. - Vol. 208, N 1. — P. 55–68.
134. Staff A.C. Circulating predictive biomarkers in preeclampsia. Pregnancy Hypertension// An International Journal of Women's Cardiovascular Health 2011; 1(1). –P. 28–42.

135. Staff AC, Johnsen GM, Dechend R, Redman CW. Preeclampsia and uteroplacental acute atherosclerosis: immune and inflammatory factors. // J Reprod Immunol. 2014;101-102.-P.120-6.
136. Stevens D.U. Decidual vasculopathy in preeclampsia: lesion characteristics relate to disease severity and perinatal outcome // Placenta. – 2013. – Vol. 34, № 9. – P. 805-809.
137. Thorne-Lyman, A. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis // Paediatr. Perinatal. Epidemiology. - 2018. - Vol. 26. - P. 75-90.
138. Tranquilli AL. Early and late-onset pre-eclampsia. //Pregnancy Hypertens. 2014 Jul;4(3). –P. 241-246.
139. Tripodi A. D-Dimer Testing in Laboratory Practice // Clin. Chem. – 2011. – Vol. 57. – P. 1256–1262.
140. Wacker, M. Vitamin D- effects on skeletal health and the need for supplementation // Nutrients. - 2013. - Vol. 5, N 1. - P. 111-148.
141. Whitehead C.L., Walker S.P., Lappas M., Tong S. Circulating RNA coding genes regulating apoptosis in maternal blood in severe early onset fetal growth restriction and pre-eclampsia//J Perinatol2013; 33: 8. -P. 600—604.
142. Wei, S.Q. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. - 2013. - Vol. 26, N 9. - P. 889-899.
143. Wagner Carol L 1, Sarah N Taylor1, Donna D Johnson2 & Bruce W Hollis1 The role of vitamin D in pregnancy and lactation: emerging concepts//Women's Health (2012) 8(3). –P. 323–340
144. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia// Geneva: WHO. 2011.
145. Youssef, L., Miranda, J., Paules, C., Gratacós, E., Crispi, F. Fetal cardiac remodeling and dysfunction is associated with both preeclampsia and fetal

growth restriction//American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2020;222(1. – P. 79-99

146. Yu X.D., Branch D.W., Karumanchi S.A. Preeclampsia and retinopathy of prematurity in preterm births.// Pediatrics. 2012 Jul; 130 (1). –P. 101-7.

147. Zenclussen A.C. Adaptive immune responses during pregnancy// Am. J. Reprod. Immunol,2017; Vol. 69, 4. –P. 291-303.

148. Zheng L, Huang J, Kong H, Wang F, Su Y, Xin H. The effect of folic acid throughout pregnancy among pregnant women at high risk of pre-eclampsia: A randomized clinical trial.//Pregnancy Hypertens. 2020 Jan;19:. doi: 10.1016/j.preghy.2020.01.005. Epub 2020 Jan 14. PMID: 31987769. –P. 253-258