

ГРУППЫ ВЫСОКОГО И НИЗКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Шахбазова Н. А.

Цель. Разработка клинико-анамнестических, иммунологических и инструментальных прогностических маркеров высокого и низкого риска развития гипертензивных расстройств в период гестации.

Материал и методы. Были изучены различные факторы риска у 220-ти беременных с гипертензивными состояниями (основная группа) и 50-ти здоровых беременных (контрольная группа). У беременных оценивались клинико-анамнестические факторы риска развития преэклампсии (возраст, паритет, гипертензивные нарушения в прошлом, экстрагенитальные заболевания и др.), аутоантитела к 12-ти антигенам (по ЭЛИП-тесту), плацентарный фактор роста (ПФР) и индекс резистентности (ИР) в маточных артериях по доплерометрии. Статистическая обработка данных проводилась с применением непараметрического критерия Уайта (W-критерий) и критерия Пирсона χ^2 .

Результаты. В ходе исследования установлено, что к клинико-анамнестическим факторам высокого риска развития преэклампсии относятся: первая беременность, наличие хронической гипертензии, экстрагенитальной патологии у беременной, преэклампсии и эклампсии в анамнезе, сочетание трех и более клинико-анамнестических факторов риска. Доклинические иммунологические предикторы высокого риска преэклампсии в I триместре: высокий титр аутоантител к S-100, B-2QP, ANCA (в диапазоне от -65 до +94 усл. ед.), сочетанное повышение трех видов аутоантител, иммуносупрессивное состояние организма, уровень в крови ПФР в пределах 50-100 пг/мл — для преэклампсии, для задержки внутриутробного развития плода — до 50 пг/мл. Доплерометрическими маркерами высокого риска преэклампсии: повышение ИР до 0,60 и наличие дикротической выемки в обеих маточных артериях; повышение ИР в пределах 0,61-0,70 при наличии дикротической выемки только в одной маточной артерии; повышение ИР более 0,70 при отсутствии дикротической выемки в маточных артериях.

Заключение. Наиболее полезными и сильными в плане предупреждения преэклампсии являются клинико-анамнестические и иммунологические предикторы, выполняемые до 15 нед. беременности. Инструментальные прогностические маркеры, выполняемые после 20 нед. беременности, служат для подтверждения прогноза возможного развития преэклампсии и для контроля эффективности проводимых лечебных мер.

Российский кардиологический журнал 2018, 4 (156): 19–24
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-19-24>

Ключевые слова: преэклампсия, факторы риска, аутоантитела, плацентарный фактор роста, доплерометрия маточных артерий.

Научно-Исследовательский Институт Акушерства и Гинекологии Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики, Баку, Азербайджан.

Шахбазова Н. А. — к.м.н., доцент, научный руководитель отдела "Акушерство".

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): shahbazova.70@mail.ru

ГРБ — гипертензивные расстройства при беременности, ГГ — гестационная гипертензия, ЗВУР — задержка внутриутробного развития плода, ИР — индекс резистентности, МС — материнская смертность, ПФР — плацентарный фактор роста, ПЭ — преэклампсия, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФПН — фетоплацентарная недостаточность, ХГ — хроническая гипертензия.

Рукопись получена 13.01.2017

Рецензия получена 07.02.2017

Принята к публикации 09.05.2017

RISK GROUPS FOR PREGNANCY HYPERTENSIVE DISORDERS DEVELOPMENT

Shakhbazova N. A.

Aim. Development of clinical, anamnestic, immunological and instrumental prognostic markers of high and low risk of gestational hypertensive disorders.

Material and methods. A range of risk factors was assessed in 220 pregnant women with hypertensive states (main group) and 50 healthy pregnant women (control group). In the pregnant, clinical and anamnestic risk factors of pre-eclampsia were assessed (age, parity, anamnesis of hypertensive disorders, extragenital diseases, etc.), autoantibodies to 12 antigens (by ELI-P test), placental growth factor (PGF) and resistance index (RI) in uterine arteries, by Doppler.

Results. During the study, it was found that clinical and anamnestic factors of high risk of pre-eclampsia are: first pregnancy, chronic hypertension, extragenital pathology in woman, anamnesis of pre- and eclampsia, combination of three and more factors. Preclinical immunological predictors of high risk of pre-eclampsia in the 1st trimester are high titre of autoantibodies to S-100, B-2QP, ANCA (range -65 to +94 units), combined raise of three kinds of antibodies, immunity suppression, PGF level in the blood 50-100 pg/mL — for pre-eclampsia, up to 50 pg/mL — for fetal development delay. Doppler markers of high risk of pre-eclampsia: increase of

RI up to 0,60 and dicrotic notch in both uterine arteries; RI increase 0,61-0,70 with one dicrotic notch only in one uterine artery; increase of RI more than 0,70 and no dicrotic notch.

Conclusion. The most useful and predictive for pre-eclampsia are clinical and anamnestic, as immunological predictors that are revealed within 15 weeks of pregnancy. Instrumental prognostic markers that are explored after 20 weeks are useful for prognosis prediction on possible pre-eclampsia development and for control of treatment efficacy.

Russ J Cardiol 2018, 4 (156): 19–24

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-19-24>

Key words: pre-eclampsia, risk factors, autoantibodies, placental growth factor, dopplerometry of uterine arteries.

SRI of Obstetrics and Gynecology of the Azerbaijan Republic Ministry of Health, Baku, Azerbaijan.

Гипертензивные расстройства при беременности (ГРБ) занимают ведущие позиции среди проблем современного акушерства. Это обусловлено тем, что данная патология оказывает существенное влияние

на показатели как материнской, так и перинатальной заболеваемости и смертности. Частота ГРБ колеблется в широком диапазоне — от 5% до 22% [1]. Этот показатель зависит от многих факторов, прежде всего

от уровня социально-экономического развития страны, этнической принадлежности, роста общей заболеваемости среди женщин, увеличения числа беременных позднего репродуктивного возраста, а также качества и доступности медицинской помощи. Так, частота ГРБ в США составляет 3,7%, материнская смертность (МС) от ее осложнений составляет 16%, причем втрое чаще у темнокожих женщин [2, 3]. Установлено, что в развитых странах темпы роста ГРБ не имеют тенденции к снижению, хотя частота МС несколько снижается благодаря широкому применению магнезиальной терапии и улучшению антенатального ухода.

В развивающихся странах частота ГРБ и МС гораздо выше при сравнении с развитыми странами. Так, частота этой патологии в странах Северной Африки составляет 12%, МС при этом — 20,7% [4]. Частота ГРБ в странах постсоветского пространства составляет 16–30%, в России колеблется в пределах 11,4–13%, а в структуре МС ГРБ занимают 2–3 место и составляют 11,8–14,8% [5].

Доказано, что лечение преэклампсии (ПЭ) и ее осложнений на сегодняшний день малоэффективно, поэтому основными резервами снижения материнской и перинатальной смертности считаются доклиническая диагностика, прогноз и профилактика этой патологии. Несмотря на большое количество гипотез относительно развития ПЭ, ни одна из них не раскрывает ее окончательной причины. Вместе с тем, не вызывает сомнений факт, что основа для развития ПЭ закладывается уже на начальных стадиях беременности.

В последние годы во всем мире ведется множество исследований, посвященных изучению и выявлению различных ранних предикторов риска развития ПЭ [6–9]. После обобщения данных многочисленных исследований зарубежных авторов установлены наиболее частые клиничко-анамнестические факторы ГРБ. Среди них первая беременность, наличие ПЭ и эклампсии в анамнезе, возраст беременных до 18 лет и свыше 35 лет, интервал между родами до 2 лет и свыше 10 лет, отягощенный семейный анамнез по ПЭ, многоплодная беременность, экстрагенитальные заболевания матери и др. Однако надо отметить, что ГРБ осложняют течение беременности также у женщин без факторов риска. Поэтому внимание исследователей в последние годы обращено к поиску новых лабораторных и инструментальных предикторов ПЭ. С целью прогнозирования развития ПЭ было предложено измерение на ранних сроках беременности и позже различных биологических, биохимических и биофизических маркеров, основываясь на основных патогенетических механизмах развития патологии: активации эндотелиальных клеток, изменении плацентарной перфузии и процессов коагуляции и т.д. [10–13]. Но несмотря на их патогенетиче-

ское участие в развитии ГРБ, часто полученные тесты имели низкую чувствительность и низкое положительно-прогностическое значение для оценки риска развития ПЭ. Поэтому в настоящее время ещё не разработаны надежные и экономичные скрининговые методы доклинической диагностики ПЭ.

Хотелось бы отметить, что в Азербайджанской Республике проблема ГРБ постоянно находится в центре внимания акушеров-гинекологов, руководителей учреждений родовспоможения и Министерства здравоохранения. На сегодняшний день, частота этой патологии составляет примерно 16% и в структуре МС занимает второе место (29,2%, данные 2015г). То есть, показатели МС довольно высоки по сравнению со странами бывшего постсоветского пространства, а также ряда стран Центральной Азии, Кавказа и Латинской Америки. Надо сказать, что сведения о частоте, течении и исходах беременности для матери и плода при гипертензивных нарушениях по республике немногочисленны. Нет научных данных относительно значимости различных клиничко-анамнестических и иммунологических факторов риска развития этой патологии. Все это предопределило актуальность и цель настоящего исследования.

Цель исследования: разработка клиничко-анамнестических, иммунологических и инструментальных прогностических маркеров высокого и низкого риска развития гипертензивных расстройств в период гестации.

Материал и методы

В настоящем исследовании мы обследовали 220 женщин с различными ГРБ (I основная группа), контрольную группу составили 50 женщин с нормально протекающей беременностью без гипертензии.

Диагноз выставлялся согласно МКБ 10-го пересмотра, применяемой в Азербайджанской Республике с 2009г. Пациентки основной группы в зависимости от формы и степени тяжести ГРБ были разделены на 3 подгруппы:

1 подгруппа — гестационная гипертензия (ГГ) — 104 (47,3%);

2 подгруппа — преэклампсия — 89 (40,5%);

3 подгруппа — хроническая гипертензия (ХГ) — 27 (12,3%).

У всех беременных оценивалось наличие факторов риска развития ПЭ — возраст, паритет, гипертензивные нарушения при предыдущих беременностях, отягощенный семейный анамнез по гипертензии, временной интервал между беременностями, бесплодие, многоплодие, экстрагенитальные заболевания (заболевания почек, печени, сердечно-сосудистые болезни, эндокринная патология и др.). Изучались общая иммунологическая реактивность организма и уровень в крови аутоантител методом твердофаз-

Таблица 1

**Частота встречаемости клинико-анамнестических факторов риска
в зависимости от формы и степени тяжести гипертензивных состояний**

Факторы риска гипертензивных состояний	Гестационная гипертензия (n=104) 1		Преэклампсия (n=89) 2		Хроническая гипертензия (n=27) 3		P
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Первая беременность	87	83,6	52	58,4	15	55,6	1-2<0,05 1-3<0,05 2-3>0,05
Наличие преэклампсии и эклампсии в анамнезе	10	9,6	35	39,3	9	33,3	1-2<0,05 1-3<0,05 2-3>0,05
Интервал между родами до 2-х лет и свыше 10 лет	16	15,4	-		10	37,0	1-3<0,05
Отягощенный семейный анамнез по преэклампсии	19	18,3	11	12,4	8	29,6	1-2>0,05 1-3>0,05 2-3<0,05
Бесплодие в анамнезе	17	16,3	9	10,1	3	11,1	1-2<0,05 1-3<0,05 2-3>0,05
Возраст беременных до 18 лет и свыше 35 лет	10	9,6	12	13,5	5	18,5	1-2>0,05 1-3<0,05 2-3>0,05
ИМТ >35	10	9,6	25	28,1	13	48,1	1-2<0,05 1-3<0,01 2-3<0,05
Многоплодная беременность	9	8,7	7	7,9	-		1-2>0,05
Экстрагенитальные заболевания матери	21	20,2	16	17,9	26	96,3	1-2>0,05 1-3 <0,01 2-3<0,01

ного иммуноферментного анализа ЭЛИ-П-Комплекс-12. Этот набор определяет аутоантитела класса IgG к 12 следующим антигенам: хорионическому гонадотропину, ДНК, В2-гликопротеину, ревматоидному фактору, коллагену, антигену сперматозоидов SPR-06, белкам S100, антигену тромбоцитов TrM-03, антигену эндотелия сосудов ANCA, инсулину, тиреоглобулину и антигену почек KiM-05 [14]. В работе методом иммуноферментного анализа изучался также уровень плацентарного фактора роста (ПФР) — доклинического маркера ПЭ. Среди инструментальных методов мы применяли УЗИ и доплерометрическое исследование кровотока в маточных артериях с вычислением индекса резистентности (ИР). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice).

Цифровые данные обрабатывались методами вариационной статистики с вычислением средней арифметической исследуемой выборки (М), минимального (min) и максимального (max) значения ряда. Для оценки различий между сравниваемыми группами использовался непараметрический критерий Уайта (W-критерий). Для оценки связи между качественными признаками применялся критерий

Пирсона χ^2 . При доказательстве достоверности различия сравниваемого признака с целью уточнения его прогностической значимости для исхода беременности были определены следующие показатели прогностической характеристики: чувствительность (Sensitivity, Se), специфичность (Specificity, Sp) диагностического признака, прогностическая ценность отсутствия признака (Negative predictive value, PV-) и прогностическая ценность присутствия признака (Positive predictive value, PV+).

Результаты и обсуждение

Анализ клинико-анамнестических данных установил, что средний возраст беременных основной группы составил 29,5 лет, причем 12,5% обследованных были в возрасте старше 35 лет. Первородные составили 70%, что в 1,6 раз чаще ($p<0,01$) по сравнению с контролем. Изучение акушерского анамнеза повторнородящих показало наличие ПЭ и эклампсии в прошлом у 24,5% беременных основной группы и ни у одной пациентки из группы контроля, интервал между родами до 2 лет и свыше 10 лет у беременных с гипертензией почти в 2 раза был чаще по отношению к здоровым беременным.

Отягощенный семейный анамнез по ПЭ встречался у 17,3% беременных с гипертензией, что в 2,1 раза выше по сравнению с контролем. Анализ гинекологического анамнеза показал, что у 9,1% беременных отмечалось первичное, в 4,1% случаев — вторичное бесплодие.

Рассматривая возраст беременных до 18 и свыше 35 лет как фактор риска ПЭ, установлена статистически достоверная разница в группах наблюдения (в 2 раза выше в основной группе, $p < 0,05$). Многоплодие в основной группе встречалось почти в 4 раза чаще контроля ($p < 0,05$).

Изучение соматического статуса выявило статистически достоверную высокую частоту сопутствующей патологии у пациенток основной группы: ожирение различной степени тяжести (индекс массы тела > 35) — 48 (21,8%, $p < 0,01$), заболевания почек и мочевыделительных путей — 22 (10%), сердечно-сосудистая патология — 14 (6,4%), эндокринные заболевания — 18 (8,2%), хронический холецистит — 9 (4,1%). Наличие одного фактора риска определялось у 58 беременных (37,7%), сочетание двух факторов — у 50 (32,5%), трех и более — у 46 (29,8%). При сочетании трех и более факторов частота ПЭ достоверно почти в 3 раза превалирует над ГГ и почти в 2 раза — над ХГ.

Таким образом, полученные данные показали наличие факторов риска развития ГРБ у обследованных основной группы в 70% случаев (154 беременные), большинство женщин были первобеременными и каждая третья имела отягощенный соматический статус. Мы изучили частоту встречаемости отдельных клинико-анамнестических факторов риска в зависимости от формы и степени тяжести ГРБ (табл. 1).

Анализ полученных данных показал, что наиболее значимыми факторами риска ГРБ являются первая беременность, наличие экстрагенитальной патологии у беременной, а также наличие ПЭ и эклампсии в анамнезе. Причем при ХГ ведущая роль принадлежит таким факторам риска, как отягощенный соматический статус (96,3%), первая беременность (55,6%) и ожирение различной степени (48,1%). При ПЭ на первый план вышли такие факторы риска, как первая беременность (58,4%) и наличие ПЭ и эклампсии в анамнезе (39,3%), а ГГ чаще всего встречалась среди первобеременных женщин (83,6%).

Вместе с тем оказалось, что у каждой третьей пациентки с ГРБ клинико-анамнестические факторы риска отсутствовали (30%) и, соответственно, развитие патологии у них изначально не предполагалось. Поэтому следующим этапом нашей работы стало установление возможных ранних иммунологических маркеров ПЭ методами ЭЛИП-тестов. Оказалось, что нормальное состояние иммунитета в основной группе наблюдалось у 71 беременной (32,3%), иммуноактивация — у 38 (17,3%), иммуносупрессия —

в 111 (50,5%) случаев. Анализ изменений содержания аутоантител основной группы показал, что у 40 пациенток (18,2%) показатели иммунограммы находились в пределах нормы, в 81,8% (180 женщин) случаев имели место нарушения в уровнях различных аутоантител. Следует отметить, что изолированное повышение одного показателя отмечалось у 13,4%, двух показателей — у 30,6%, трех и более — у 56% пациенток. Количественная оценка содержания аутоантител показала, что при ГГ и ПЭ наблюдалось статистически достоверное увеличение уровня антител к *B-2QP*, *S-100* и *ANCA*. Так, содержание антител к *ANCA* при ГРБ было почти в 6 раз выше при сравнении со здоровыми беременными, уровень антител к *S-100* и *B-2QP* превосходил аналогичные параметры в контрольной группе примерно в 5 и 4 раз, соответственно. Уровень других антител практически не менялся и не отличался от показателей контрольной группы. Снижение иммунологической реактивности организма в основной группе обследованных отмечалось почти в 3 раза чаще по сравнению с группой контроля. В работе нами было изучено также изменение иммунологических показателей у беременных с ГРБ в зависимости от степени тяжести патологии. В результате проведенных исследований выявлена прямая зависимость между степенью тяжести ГРБ и количественным содержанием аутоантител. Оказалось, что у беременных с ГГ уровень аутоантител не выходил за пределы диапазона от -30 до +30 усл. ед., в то время как ПЭ сопровождалась значительным изменением количества этих аутоантител (от -65 до +94 усл. ед.).

У беременных с ПЭ уровень аутоантител к *S-100*, *B-2QP* и *ANCA* почти в 1,5 раза выше по сравнению с пациентками с ГГ ($p < 0,05$).

Изучение уровня ПФР в крови показало, что ГРБ сопровождается снижением уровня ПФР в 4 раза по сравнению со здоровыми беременными ($p < 0,01$). Степень тяжести ГРБ обратно пропорциональна уровню ПФР в крови беременных, а при ГРБ, сопровождающихся фетоплацентарной недостаточностью (ФПН) и задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) плода концентрация ПФР минимальна. В работе также была изучена степень изменения ПФР в зависимости от наличия или отсутствия ЗВУР плода. Исследования показали, что при ГРБ, сопровождающихся ФПН и ЗВУР плода (60 беременных) концентрация ПФР в крови достоверно в 2,4 раза ниже по сравнению с беременными, у которых гипертензивный синдром протекает без ЗВУР плода. Мы установили количественный уровень ПФР, который может служить прогностическим маркером ПЭ — это уровень ПФР в пределах 50-100 пг/мл, а прогностическими критериями ЗВУР плода на фоне ПЭ — ПФР в крови до 50 пг/мл. Таким образом, ПФР является ранним и высокоинформативным прогностическим маркером ФПН при

Таблица 2

Параметры кровотока в маточных артериях при преэклампсии в зависимости от значения индекса резистентности

Кровоток в маточной артерии	Параметры ИР при преэклампсии (n=89)					
	0,48-0,60		0,61-0,70		0,71-0,98	
	(n=27)		(n=33)		(n=29)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Отсутствие дикротической выемки при снижении кровотока	1	3,7	2	6,1	18	62,1
Наличие дикротической выемки в обеих маточных артериях	23	85,2	7	21,2	6	20,7
Наличие дикротической выемки в одной маточной артерии	3	11,1	24	72,7	5	17,2

ГРБ. Своевременная диагностика и прогнозирование синдрома гипертензии и ФПН у беременных группы высокого риска послужит реальным резервом на пути к снижению материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Данные УЗИ подтвердили, что ГРБ сопровождается ФПН в 27,3% случаев, причем наиболее выраженные изменения характерны для ПЭ. Ранними ультразвуковыми признаками ФПН, которые носят компенсаторный характер, являются изменения в плаценте в виде ее утолщения — у 75% и кистозных расширений — у 71,4% пациенток.

Ультразвуковыми признаками ФПН при гипертензивных нарушениях в стадии субкомпенсации являются уменьшение толщины плаценты (18,0%) и преждевременное ее старение (51,4%). Поздними ультразвуковыми критериями ГРБ являются снижение амниотического индекса — у 67,5% и ЗВУР плода по данным биометрии (48,1%), что говорит о декомпенсации фетоплацентарного комплекса и необратимости патологического процесса. Таким образом, относительно ранними ультразвуковыми признаками риска развития ГРБ являются изменения в плаценте (утолщение и кистозные расширения), по остальным параметрам ультразвуковые критерии нельзя отнести к ранним доклиническим маркерам этой патологии, позволяющим предотвратить развитие ФПН и повлиять на улучшение течения гестационного процесса.

Допплерометрическое исследование маточно-плацентарного кровотока в основной группе выявило снижение его в 100% случаев с более выраженными изменениями в левой маточной артерии и наличием дикротической выемки у 55,9% беременных. Для того чтобы выявить доплерометрические прогностические критерии ПЭ мы разделили пациенток этой группы (89 беременных) на три подгруппы по уровню значения индекса резистентности (ИР) — наиболее информативного показателя нарушения кровотока: 1 подгруппа — 0,48-0,60 (27 беременных), 2 подгруппа — 0,61-0,70 (33 пациентки), 3 подгруппа — 0,71-0,98 (29 беременных). Была изучена зависимость между степенью повышения ИР при ПЭ и наличием или отсутствием дикротической выемки в маточных артериях (табл. 2).

Оказалось, что при повышении ИР в диапазоне 0,48-0,60 у большинства пациенток (85,2%) наличие дикротической выемки отмечалось в обеих маточных артериях, повышение ИР в пределах 0,61-0,70 у 72,7% беременных с ПЭ сопровождалось наличием дикротической выемки только в одной маточной артерии, и наконец, при максимальном уровне ИР в диапазоне 0,71-0,98 у 62,1% беременных ПЭ развивалась при отсутствии дикротической выемки в маточных артериях. Результаты исследования позволили нам рассматривать полученные данные как прогностические доплерометрические маркеры преэклампсии.

В ходе исследования мы изучили прогностическую значимость доклинических клинко-анамнестических и иммунологических маркеров в диагностике ГРБ. Оказалось, что все методы доклинического прогноза развития ГРБ довольно эффективны. Так, прогностическая ценность клинко-анамнестических маркеров при определении риска развития ГРБ составила 84,0%; прогностическая значимость маркеров по ЭЛИП-тесту составила — 84,8%, прогнозирование ГРБ по уровню ПФР возможно в 95,9% случаев. Все эти методики характеризуются высокой чувствительностью и специфичностью (в пределах 72,4-96,6%), что важно для практического применения их в клинике.

Заключение

Результаты проведенных исследований позволили нам выделить целый ряд анамнестических, клинческих, иммунологических и инструментальных факторов риска развития ПЭ.

Факторы **высокого риска** развития ПЭ и тяжелых форм патологии:

Клинко-анамнестические прогностические маркеры (I триместр)

- первая беременность,
- наличие хронической гипертензии,
- наличие экстрагенитальной патологии у беременной,
- наличие ПЭ и эклампсии в анамнезе,
- сочетание трех и более клинко-анамнестических факторов риска.

Иммунологические прогностические маркеры (I триместр)

- высокий титр аутоантител к S-100, B-2QP, ANCA (в диапазоне от -65 до +94 усл. ед.).
- сочетанное повышение всех трех видов аутоантител (S-100, B-2QP, ANCA).
- иммуносупрессивное состояние общей иммунореактивности организма.
- уровень ПФР в крови в пределах 50-100 пг/мл — для преэклампсии и до 50 пг/мл — для ЗВУР плода на фоне ПЭ.

Инструментальные прогностические маркеры (II триместр)

- снижение маточно-плацентарного кровотока с более выраженными изменениями в левой маточной артерии и наличие дикротической выемки.
- ИР до 0,60 и наличие дикротической выемки в обеих маточных артериях, ИР в пределах 0,61-0,70 и наличие дикротической выемки в одной из маточных артерий, ИР более 0,70 и отсутствие дикротической выемки в маточных артериях.
- кистозные расширения и утолщение плаценты при УЗИ.

Факторы низкого риска развития преэклампсии:

Клинико-анамнестические прогностические маркеры (I триместр)

- Интервал между родами до 2 лет и свыше 10 лет,
- бесплодие в анамнезе,
- возраст беременной свыше 35 лет,
- отягощенный по ПЭ семейный анамнез,
- ИМТ более 35,
- многоплодная беременность,
- наличие одного или сочетание двух клинико-анамнестических факторов риска ГРБ.

Иммунологические прогностические маркеры (I триместр)

- низкий и средний титр аутоантител к S-100, B-2QP, ANCA (в диапазоне от -30 до +30 усл. ед.).

- наличие одного или сочетание двух иммунологических маркеров.

- нормальная иммунореактивность организма или состояние иммуноактивации

- уровень ПФР в крови свыше 100-150 пг/мл.

Инструментальные прогностические маркеры (II триместр)

- снижение маточно-плацентарного кровотока при доплерометрии маточных артерий: ИР в пределах 0,48-0,70 и отсутствие дикротической выемки, ИР до 0,60 и наличие дикротической выемки в одной из маточных артерий.

- отсутствие признаков фетоплацентарной недостаточности по УЗИ.

Обследование всех беременных желательно проводить до 15 нед. беременности (при первом визите беременной), чтобы выявить пациенток с высоким риском развития гипертензии и предложить им оптимальный протокол лечения на ранних сроках беременности (т.к. доказана эффективность терапии только при раннем ее начале — до 16 нед.). Поэтому из предложенных нами прогностических маркеров наиболее полезными и сильными в плане предупреждения ПЭ являются клинико-анамнестические и иммунологические прогностические предикторы, выполняемые в первом триместре беременности. Инструментальные прогностические маркеры, выполняемые после 20 нед. беременности, могут быть полезны для подтверждения прогноза возможного развития ПЭ и для контроля эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий.

Раннее выявление прогностических иммунологических и клинико-анамнестических маркеров позволит уже в первом триместре выделить среди беременных группу риска по развитию гипертензии. Дальнейшее углубленное обследование этих женщин даст возможность начать профилактику гипертензивных расстройств с начала беременности, вести мониторинг состояния матери и плода и улучшить исходы беременности.

Литература

- Hypertensive Disorders in Pregnancy (HDP) Guideline Summary, NY State Department of Health, 2013.
- Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Obstet Gynecol*. 2013; 25 (2): 124-32. DOI: 10.1097/GCO.0b013e32835e0ef5
- Ghulmiyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol*. 2012; 36 (1): 56-9. DOI: 10.1053/j.semperi.2011.09.011.
- Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global Causes of Maternal Death: A WHO Systematic Analysis. *The Lancet Global Health* 2014; 2 (6): 323-33. DOI: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
- Sidorova IS, Phillippe OS, Nikitina NA, et al. Causes of maternal deaths from preeclampsia and eclampsia in 2013. *Obstet Gynecol* 2015; 4: 11-18. (In Russ.) Сидорова И.С., Филиппов О.С., Никитина Н.А. и др. Причины материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в 2013 году. *Акуш и гинек* 2015, 4: 11-18.
- Buurma AJ, Turner RJ, Driessen JH, et al. Genetic variants in preeclampsia: a metaanalysis. *Human Reproduction Update* 2013; 3 (19): 289-303.
- Vettorazzi J, Torres FV, De Avila TT, et al. Serum S100 B in pregnancy complicated by preeclampsia: case-control study. *Pregnancy Hypertens* 2012; 2: 101-5.
- Wu P, van den Berg C, Alfrevic Z, et al. Early pregnancy biomarkers in preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 23035-56. DOI: 10.3390/jms160923035.
- Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenat Diagn* 2014; 34 (7): 618-27. DOI: 10.1002/pd.4397.
- Johanes C. Mose. The role of maternal and fetal Doppler in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2014; 4 (3): 242.
- Redman CWG. Diagnostic and predictive accuracy of placental growth factor in suspected preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2014; 4 (3): 241.
- Anderson UD, Gram M, Ranstam J, et al. Fetal hemoglobin, α 1-microglobulin and hemopexin are potential predictive first trimester biomarkers for preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2016; 6 (2): 103-9.
- Muminova KT, Wavina OB, Polushkina ES. The search for new preeclampsia markers. *Obstet Gynecol* 2016; 7: 41-5. (In Russ.) Муминова К.Т., Вавина О.В., Полушкина Е.С. и др. Поиск новых маркеров преэклампсии. *Акуш и гинек* 2016, 7: 41-5.
- Poletaev AB, Morozov SG. ELIP-test methods to assess the reproductive health of women of fertile age. *M. Medicine* 2001; 16 p. (In Russ.) Полетаев А.Б., Морозов С.Г. Методы ЭЛИП-тестов в оценке состояния репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста. *М. Медицина* 2001; 16с.