

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Ивановский научно-исследовательский институт
материнства и детства имени В.Н. Городкова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ХИЗРИЕВА
Заира Сайпутдиновна

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ В-ЛИМФОЦИТОВ И МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ
ДИСФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

3.1.4. Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
ПАНОВА Ирина Александровна

Иваново – 2025

СОДЕРЖАНИЕ

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Современное представление преэклампсии в акушерстве	15
1.2. Факторы риска развития преэклампсии	17
1.3. Роль иммунного статуса в патогенезе преэклампсии	22
1.4. Трофобласт и его особенности при преэклампсии	26
1.5. Митохондриальная дисфункция плацент при преэклампсии ..	28
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1. Организация и объем исследований	37
2.2. Иммунологические методы исследования	38
2.3. Патоморфологические методы исследования	41
2.4. Статистическая обработка данных	43
Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ЖЕНЩИН	45
3.1. Возрастной состав, социальное положение, перенесенные заболевания, соматический и акушерско-гинекологический анамнез беременных с преэклампсией	45
3.2. Особенности течения настоящей беременности у беременных с преэклампсией	58
Глава 4. ХАРАКТЕРИСТИКА В-ЛИМФОЦИТОВ У ЖЕНЩИН С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И В ПЛАЦЕНТЕ	85
4.1. Особенности содержания В-лимфоцитов, экспрессирующих поверхностную форму толл-лайн рецептора 9 типа (sTLR9) и рецептора к фактору BAFF (BAFFR) в периферической крови у женщин с преэклампсией	85
4.2. Особенности содержания популяций и субпопуляций В-лимфоцитов в децидуальной оболочке плаценты у женщин с преэклампсией	95

Глава 5. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ЦИТОТРОФОБЛАСТА БАЗАЛЬНОЙ ПЛАСТИНКИ ПЛАЦЕНТ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ПРЕЭКЛАМПСИИ	102
5.1. Патоморфология плацент при различных степенях тяжести преэклампсии	102
5.2. Иммуногистохимические маркеры митохондриальной дисфункции вневорсинчатого цитотрофобласта плацент при преэклампсии	122
5.3. Ультраструктурные особенности митохондрий цитотрофобласта базальной пластинки плацент при преэклампсии	130
Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	135
ВЫВОДЫ	160
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	162
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	163
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	166

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования преэклампсии (ПЭ) на современном этапе развития акушерства определяется ее существенным негативным влиянием на показатели материнского и перинатального здоровья, поскольку данное осложнение беременности продолжает оставаться одним из ведущих причин заболеваемости и смертности среди матерей и новорожденных в мировом масштабе. Согласно данным ВОЗ (2023) [9], ПЭ остается причиной около 14% материнских смертей. В России, по данным Минздрава (2023), частота ПЭ составляет 5-8% от общего числа беременностей, а ее тяжелые формы являются ведущей причиной материнской смертности в акушерской практике [48]. Глобальные исследования последних лет [76, 169] подчеркивают, что ПЭ ассоциирована с 20% случаев индуцированных преждевременных родов (ПР), что существенно увеличивает риски перинатальных осложнений, включая задержку роста плода (ЗРП), респираторный дистресс-синдром (РДС) и неонатальную смертность.

Современные исследования патогенеза ПЭ сосредоточены на изучении плацентарной дисфункции как ключевого звена заболевания. Работа Rana et al. [169] подтверждает центральную роль антиангиогенных факторов (sFlt-1, sEng) и иммунологических нарушений (дисбаланс Treg-клеток, провоспалительных цитокинов) в развитии эндотелиальной дисфункции при ПЭ. В российских исследованиях [4] особое внимание уделяется генетическим и эпигенетическим маркерам преэклампсии, включая полиморфизмы генов системы гемостаза и метаболизма фолатов. При этом сохраняется актуальность поиска новых биомаркеров для ранней диагностики: перспективными направлениями считаются исследования митохондриальной ДНК [128], микроРНК [104] и метаболомических профилей [24, 164].

Сроки возникновения и клиническая выраженность ПЭ напрямую зависят от времени появления и интенсивности сосудисто-эндотелиальных нарушений, активации патологических иммунных реакций в плацентарной ткани, запуска

трофобласт-индуцированного апоптоза лимфоцитов, а также изменений в процессах клеточной трансформации, децидуализации и энергетического метаболизма в плаценте. Формирование системного воспалительного ответа и его клиническая манифестация также играют ключевую роль в развитии заболевания.

При этом патологические изменения, возникающие на ранних этапах формирования плаценты (эмбриоплацентарная дисфункция), приводят к развитию ранней формы преэклампсии. В тех случаях, когда нарушения происходят на более поздних сроках функционирования фетоплацентарного комплекса, формируется поздняя форма заболевания. Такая дифференциация объясняется глубиной и временем возникновения патологических изменений в плацентарной ткани и материнском организме [40].

Клиническая актуальность ПЭ подчеркивается отсутствием эффективных методов лечения, кроме родоразрешения, что особенно проблематично при ранних формах заболевания (до 34 недель). В международных рекомендациях FIGO [73] и ACOG [120] подчеркивается необходимость персонализированного подхода к профилактике (назначение аспирина группам высокого риска) и мониторингу беременных. В России эти положения отражены в клинических рекомендациях Минздрава [45], где особое внимание уделяется раннему скринингу с использованием алгоритмов, включающих данные ультразвукового исследования (УЗИ), биохимические маркеры и анамнез.

Исследования российских авторов демонстрируют, что при ПЭ наблюдается выраженная митохондриальная дисфункция (МД) плаценты, проявляющаяся в развитии окислительного стресса вследствие дисбаланса между прооксидантными и антиоксидантными системами [27]. Этот процесс приводит к повреждению синцитиотрофобласта и выбросу в материнский кровоток биологически активных веществ, вызывающих эндотелиальную дисфункцию, системную воспалительную реакцию, нарушения иммунного гомеостаза и ишемически-реперфузионные повреждения плаценты, что в конечном итоге клинически проявляется синдромом преэклампсии [43].

Важную роль в развитии митохондриальной дисфункции играют нарушения процессов транскрипции и репликации митохондриальной ДНК, ключевым регулятором которых является фактор TFAM [16]. Экспериментальные данные свидетельствуют о значительном снижении экспрессии TFAM в плацентарной ткани женщин с преэклампсией по сравнению с физиологической беременностью [145].

Повреждение митохондрий сопровождается массивным высвобождением молекул DAMP (ассоциированных с повреждением молекулярных паттернов), которые, взаимодействуя с Toll-подобными рецепторами (TLR) иммунокомпетентных клеток, инициируют каскад воспалительных реакций [157].

Особый научный интерес в настоящее время вызывают данные, свидетельствующие о значимой роли В-лимфоцитов в патогенезе ПЭ. Мультифункциональность данного пула клеток определяет их вовлеченность в развитие системного воспалительного ответа через несколько ключевых механизмов, включая дифференцировку в плазматические клетки, продуцирующие антитела, генерацию регуляторных В-лимфоцитов, ответственных за ограничение избыточной иммунной активации, а также формирование долгоживущих клеток иммунологической памяти. При ПЭ наблюдается выраженная активация В-лимфоцитов, что подтверждается их измененным фенотипом и функциональной активностью как в периферической крови, так и в децидуальной ткани [49].

Несмотря на имеющийся прогресс в изучении системных изменений В-лимфоцитов и феномена митохондриальной дисфункции в патогенезе ПЭ [68], остаётся недостаточно изученным вопрос о функциональном состоянии данного пула иммунокомпетентных клеток непосредственно в плацентарной ткани у пациенток с данным патологическим состоянием. Показано, что для данного патологического состояния характерна повышенная активация В-лимфоцитов и более высокий уровень В1-клеток в децидуальной оболочке плаценты по сравнению с показателями при неосложненной беременности [49].

Однако особенности экспрессии В-лимфоцитами Toll рецепторов, взаимодействующих с DAMP, у женщин с ПЭ не изучались. Таким образом, изучение преэклампсии сохраняет высокую актуальность как с точки зрения фундаментальных исследований механизмов заболевания, так и в аспекте разработки новых подходов к диагностике, профилактике и терапии, направленных на снижение глобального бремени этой патологии.

Степень разработанности темы

Клинико-диагностическое значение исследования дифференцировки В-лимфоцитов и митохондриальной дисфункции у женщин с ПЭ в настоящее время характеризуется неравномерной степенью изученности. Наибольшее количество данных накоплено в отношении изменений субпопуляционного состава периферических В-лимфоцитов при данной патологии. Многочисленные исследования [68, 97, 201] достоверно показали значимые изменения в В-клеточном звене иммунитета у пациенток с преэклампсией. В частности, было установлено увеличение частоты В1а-клеток (CD19+CD5+), В-клеток памяти и плазматических клеток на фоне значительного снижения регуляторных В-лимфоцитов, продуцирующих IL-10. Эти изменения свидетельствуют о выраженном дисбалансе между провоспалительными и противовоспалительными субпопуляциями В-лимфоцитов, что может играть ключевую роль в патогенезе преэклампсии.

В то же время, несмотря на значительные успехи в изучении В-клеточного звена, многие аспекты остаются недостаточно исследованными. В частности, слабо изучена экспрессия Toll-подобных рецепторов на В-лимфоцитах при преэклампсии, недостаточно данных о взаимодействии этих клеток с DAMPs-молекулами, высвобождающимися при митохондриальной дисфункции. Кроме того, остается открытым вопрос о клинико-диагностическом применении полученных данных — отсутствуют стандартизированные алгоритмы оценки В-клеточного профиля для прогнозирования и диагностики преэклампсии, не разработаны четкие референсные значения для различных субпопуляций В-лимфоцитов при данной патологии.

Что касается митохондриальной дисфункции при ПЭ, то этот аспект изучен несколько лучше на фундаментальном уровне, но также имеет существенные пробелы в плане клинического применения. Установлено, что при преэклампсии наблюдается значительное снижение экспрессии митохондриального транскрипционного фактора TFAM в плацентарной ткани, что приводит к нарушению репликации митохондриальной ДНК и развитию окислительного стресса [145]. Однако механизмы взаимодействия между митохондриальной дисфункцией и изменениями в В-клеточном звене иммунитета остаются малоизученными, как и потенциальные возможности использования этих показателей для ранней диагностики и прогнозирования преэклампсии.

Таким образом, несмотря на значительный прогресс в изучении как В-лимфоцитарного звена, так и митохондриальной дисфункции при преэклампсии, эти направления развиваются пока достаточно изолированно. Комплексные исследования, объединяющие оба этих аспекта, практически отсутствуют, что создает значительные пробелы в понимании патогенеза преэклампсии и ограничивает возможности разработки новых методов диагностики и прогнозирования этого осложнения беременности. Наиболее перспективными направлениями дальнейших исследований представляются: изучение взаимодействия между DAMPs-молекулами и В-лимфоцитами, разработка стандартизированных панелей для оценки В-клеточного профиля, особенностей митохондриальной дисфункции цитотрофобласта (ЦТБ) и изменениями в иммунном статусе пациенток с ПЭ.

Цель исследования: оптимизировать тактику ведения беременных с преэклампсией на основании оценки экспрессии рецепторов активации периферическими В-лимфоцитами, характера дифференцировки децидуальных В-клеток и митохондриальной дисфункции в ткани плаценты у женщин с преэклампсией.

Задачи научного исследования

1. Провести комплексную оценку анамнестических данных, особенностей течения и исходов беременности у пациенток с преэклампсией различной степени тяжести для определения наиболее значимых факторов риска данной патологии.
2. Определить экспрессию рецепторов активации периферических В-лимфоцитов (sTLR9 и BAFFR), характер дифференцировки популяций децидуальных В-клеток (B1a-клеток, наивных, плазматических клеток, клеток памяти, регуляторных В-клеток) у женщин с преэклампсией.
3. Провести комплексное патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование ткани плацент при преэклампсии с оценкой экспрессии митохондриального транскрипционного фактора А (TFAM), изоцитратдегидрогеназы (NADH+) и цитохрома С, а также выявить ультраструктурные маркеры митохондриальной дисфункции в плацентах данной когорты пациенток.
4. Разработать дифференциально-диагностические критерии для оценки степени тяжести преэклампсии, эффективности проводимой терапии и прогноза патологии у новорожденных, оптимизировать алгоритм ведения женщин с ПЭ на основании выявленных маркеров для улучшения перинатальных исходов.

Научная новизна исследования

Впервые на системном уровне установлена ассоциация между экспрессией маркеров активации В-лимфоцитов и степенью тяжести заболевания: повышенная экспрессия sTLR9 характерна для умеренных форм преэклампсии, тогда как усиление BAFFR-экспрессии является маркером тяжелого течения заболевания.

Впервые показано, что в децидуальной оболочке плаценты при преэклампсии усилен процесс созревания наивных В-лимфоцитов и истощается пул непереключенных В-клеток памяти при тяжелой преэклампсии.

На основании проведенного комплексного сравнительного морфологического исследования цитотрофобласта базальной пластинки

плацент при разной степени тяжести преэклампсии с применением трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) и иммуногистохимических маркеров (TFAM, NADH+, цитохром С) установлены новые морфо-функциональные механизмы формирования митохондриальной дисфункции, заключающиеся в снижении экспрессии TFAM, NADH+ и цитохрома С в сочетании с топографическими морфометрическими, ультраструктурными и деструктивными изменениями митохондрий.

Впервые установлено, что показатель относительного содержания периферических sTLR9+ В-лимфоцитов является прогностическим критерием церебральной ишемии у новорожденных от матерей с преэклампсией.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Полученные результаты имеют важное теоретическое значение, раскрывая новые аспекты иммунной дисрегуляции при преэклампсии, и могут служить основой для разработки более точных методов диагностики и прогнозирования течения заболевания.

Предложены дополнительные дифференциально-диагностические критерии степени тяжести преэклампсии, эффективности проводимой антигипертензивной терапии.

Для акушерства, гинекологии и неонатологии предложен новый способ прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией, основанный на определении уровня sTLR9+ В-лимфоцитов в периферической крови беременных (патент № 2819655 от 12.12.2023).

Клинической практике предложен оптимизированный алгоритм ведения пациенток с преэклампсией.

Положение, выносимое на защиту

1. Наиболее значимыми предикторами развития преэклампсии являются комплекс факторов, включающий возраст матери 36 лет и старше, отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям и сахарному диабету, преждевременные роды и преэклампсию в анамнезе, соматическую патологию в

форме хронической артериальной гипертензии, инфекций мочевыводящих путей, осложнения настоящей беременности – бессимптомная бактериурия, угроза прерывания в первом триместре, табакокурение.

2. При всех степенях тяжести преэклампсии у беременных имеет место изменение характера дифференцировки В-лимфоцитов, проявляющееся увеличением уровня CD20+ клеток, B1a-клеток и зрелых наивных клеток в децидуальной оболочке плаценты.

3. Особенности умеренной преэклампсии является рост уровня периферических В-лимфоцитов, поверхностно экспрессирующих TLR9; тяжелой преэклампсии – повышение содержания периферических В-лимфоцитов, экспрессирующих рецептор к фактору BAFF и снижение уровня непереключенных клеток памяти в популяции децидуальных В-клеток.

4. Преэклампсия ассоциируется со снижением экспрессии TFAM, NADH+, наиболее выраженным при тяжелой преэклампсии, и цитохрома С, а также особенностями структурных повреждений митохондрий в клетках цитотрофобласта базальной пластинки плаценты.

5. Показатель относительного содержания BAFFR+ периферических В-лимфоцитов служит дополнительным дифференциально-диагностическим критерием тяжести преэклампсии; уровень периферических sTLR9+ В-лимфоцитов – критерием эффективности антигипертензивной терапии при умеренной преэклампсии и прогностическим критерием развития церебральной ишемии у новорожденных. Уровни экспрессии TFAM и NADH+ в децидуальной оболочке плаценты могут служить в качестве критериев подтверждения степени тяжести преэклампсии.

Внедрение результатов в практику

Разработанный способ прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных от матерей с преэклампсией прошел предрегистрационные испытания на базе акушерской клиники Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения

Российской Федерации. Полученные в ходе диссертационного исследования результаты используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова».

Степень достоверности полученных результатов

Значимость полученных результатов и сделанных выводов обеспечивается комплексным подходом, включающим три основных компонента. Во-первых, проведен тщательный анализ современных научных публикаций и клинических рекомендаций по изучаемой проблематике. Во-вторых, исследование опирается на значительный объем клинического материала, собранного в соответствии с принципами доказательной медицины. В-третьих, для обработки данных применялись современные статистические методы, позволяющие объективно оценить полученные результаты. Такой всесторонний методологический подход гарантирует надежность проведенного исследования и обоснованность сделанных выводов.

Личный вклад автора

В ходе данного исследования автор лично проводил формирование групп наблюдения, выполнял комплексное клинико-лабораторное обследование пациенток, а также осуществлял динамическое наблюдение за течением беременности, родов, послеродового периода и состоянием новорожденных с последующей регистрацией данных в специально разработанных индивидуальных картах.

Научный анализ включал изучение первичной медицинской документации (историй родов и историй развития новорожденных), систематизацию данных современной литературы, самостоятельную статистическую обработку материала с последующей интерпретацией и научным обобщением. Все выводы, положения, выносимые на защиту, а также практические рекомендации были разработаны автором независимо. Результаты исследования прошли апробацию на национальных и международных конференциях и были опубликованы в рецензируемых научных изданиях.

Апробация работы

Основные результаты диссертационной работы доложены на Научно-практической конференция молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка» (Иваново, 2023); IX Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2023); VII Научно-практической интернет-конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка» (Иваново, 2023); X Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2024); VIII Научно-практической интернет-конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка» (Иваново, 2024); Научно-практической конференция молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка» (Иваново, 2025); XI Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2025); IX Научно-практической интернет-конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка» (Иваново, 2025).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них 6 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 191 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, три главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации и

список литературы, состоящий из 213 источника, в том числе 71 отечественных и 142 иностранных. Работа иллюстрирована 21 таблицей, 32 рисунками и 1 приложением.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современное представление преэклампсии в акушерстве

Преэклампсия (ПЭ) – грозное мультисистемное заболевание беременных, осложняющее 3-8 % всех беременностей при котором множественные и иногда перекрывающиеся патологические процессы активируют общий путь, приводящий к клиническим проявлениям ПЭ [52, 198, 201].

ПЭ характеризуется стойкой артериальной гипертензией (АГ), возникшей после 20 недель беременности, и значительной протеинурией, нередко полиорганной недостаточностью, полностью регрессирующей к 12 неделям после родов [143, 172].

ПЭ несет за собой большой вклад в материнскую заболеваемость (включая такие серьезные исходы, как печеночная недостаточность, почечная недостаточность, судороги (эклампсия), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в том числе хроническая артериальная гипертензия (ХАГ), инсульт, а также уменьшает продолжительность жизни женщин и повышает смертность во всем мире [69, 70, 165].

Помимо осложнений со стороны матери, ПЭ вызывает дисфункцию плаценты, повышая риск задержки роста плода (ЗРП), маловодия, отслойки плаценты, внутриутробной гипоксии плода и его антенатальной гибели [51].

Поскольку единственным методом лечения является родоразрешение, ПЭ также вносит значительный вклад в преждевременные роды (ПР), неонатальную заболеваемость и смертность [105, 134, 172]. Повышает риск рождения недоношенных детей с тяжелой перинатальной патологией (перинатальные поражения центральной нервной системы (ПП ЦНС), церебральная ишемия (ЦИ) различного генеза, дыхательная недостаточность, асфиксия при рождении) [60].

Помимо непосредственных рисков, ПЭ ассоциирована с отдаленными негативными последствиями для здоровья новорожденного, существенно повышая вероятность формирования в более позднем возрасте гипертензивных

расстройств, патологии сердечно-сосудистой системы, метаболических нарушений, хронической болезни почек и различных задержек неврологического развития [51, 117].

Клиническая картина преэклампсии характеризуется развитием артериальной гипертензии (с уровнем артериального давления (АД) $\geq 140/90$ мм рт. ст.), регистрируемой после 20-й недели гестации, которая может сопровождаться ухудшением общего самочувствия пациентки (головная боль, головокружение, фотопсии в виде «мелькания мушек»), а также сочетаться с одним или несколькими критериями: выявленной протеинурией, признаками полиорганной дисфункции (почечной, печеночной, церебральной), патологическими показателями доплерометрического исследования маточно-плацентарного кровотока или наличием признаков задержки развития плода [41, 172, 201].

ПЭ разделяется на две степени тяжести в зависимости от выраженности клинических проявлений и результатов дополнительного обследования: умеренную (УПЭ) и тяжелую (ТПЭ). УПЭ диагностируется при отсутствии симптомов тяжелой формы заболевания. ТПЭ устанавливается при наличии одного или нескольких следующих критериев: артериальное давление $\geq 160/100$ мм рт. ст., зафиксированное как минимум дважды с интервалом 6 часов в положении лежа; протеинурия ≥ 5 г/сутки или показатель 3+ в разовых порциях мочи, подтвержденный дважды в течение 4 часов и более; олигурия с объемом мочи менее 500 мл/сутки; боли в эпигастрии или правом подреберье, нарушения функции печени, повышение уровня печеночных ферментов в крови (по данным лабораторных исследований); зрительные нарушения (мелькание мушек, помутнение, двоение), неврологические симптомы; тромбоцитопения; задержка роста плода; судорожный синдром [45].

Диагностика ПЭ традиционно основывалась на выявлении гипертензии и протеинурии, хотя по последним актуальным данным установлено, что при наличии мультисистемного вовлечения диагноз ПЭ может быть поставлен и при отсутствии протеинурии [198].

Понимание патогенетических различий между формами ПЭ в зависимости от сроков манифестации является ключевым в современной классификации заболевания. Раннее начало ПЭ (до 34 недель гестации) преимущественно обусловлено дефектами плацентации и нарушением инвазии трофобласта, в то время как поздняя форма (манифестирующая после 34 недель) связана с несоответствием материнской перфузии плаценты метаболическим потребностям фетоплацентарного комплекса на фоне исходной материнской предрасположенности к сердечно-сосудистой патологии [2, 121, 198].

1.2. Факторы риска развития преэклампсии

ПЭ может развиваться под влиянием множества факторов риска, но ни один из них в отдельности не позволяет достоверно предсказать её возникновение. Даже в комбинации эти факторы обладают ограниченной прогностической ценностью. Согласно рекомендациям ISSHP (Международное общество по изучению гипертензивных расстройств при беременности), ACOG (Американский колледж акушеров и гинекологов) и NICE (Национальный институт здравоохранения и совершенства медицинской помощи), существует единый подход к определению ключевых факторов высокого риска развития ПЭ, к которым относятся отягощённый акушерский анамнез (включая предшествующие случаи ПЭ, а по критериям ACOG – также многоплодную беременность), а также соматическая патология матери: хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, сахарный диабет (СД), системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром. При этом только ISSHP дополнительно относит к категории высокого риска ожирение (индекс массы тела (ИМТ) $>30 \text{ кг/м}^2$) и применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [165].

Возраст матери ≥ 35 лет ассоциирован с повышенной вероятностью наличия кардиометаболических нарушений и патологии почек, что в сочетании с многоплодной беременностью и применением ВРТ потенцирует риск развития ПЭ, включая случаи на фоне ХАГ. При этом эпидемиологические

данные свидетельствуют о прогрессивном увеличении риска с каждым годом после достижения 32-летнего возраста. С другой стороны, пациентки моложе 20 лет также составляют группу повышенного риска развития ПЭ, преимущественно вследствие комбинации акушерских (первобеременность), иммунологических и социально-экономических факторов, включая позднее начало антигипертензивной терапии. Важно отметить, что молодой возраст матери преимущественно ассоциирован с поздним началом преэклампсии (≥ 34 недель гестации) [64, 165].

Наличие ХАГ (или гипертензии, диагностированной до 20 недель гестации) ассоциировано с пятикратным повышением риска развития ПЭ в сравнении с нормотензивными пациентками. При этом доказано, что проведение антигипертензивной терапии даже при легкой форме ХАГ до наступления или в ранние сроки беременности позволяет снизить вероятность развития ПЭ на 18% [44, 165].

Наличие избыточной массы тела и ожирения ($\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$) до наступления беременности ассоциировано с двукратным увеличением риска развития ПЭ, в то время как при $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ данный риск возрастает в 2–4 раза. У данной категории пациенток наблюдается повышенная частота встречаемости поздней формы ПЭ (манифестирующей после 34 недель гестации), в том числе на фоне ХАГ. Патогенетически эта взаимосвязь может быть объяснена коморбидностью ожирения с кардиометаболическими нарушениями, включая инсулинорезистентность, дислипидемию и эндотелиальную дисфункцию, которые потенцируют развитие плацентарной ишемии и системного воспалительного ответа. [37, 66, 132, 151, 165]. Нормализация веса матерью на прегравидарном этапе, либо путем изменения образа жизни, либо с помощью бариатрической хирургии, эффективна для снижения риска ПЭ [198].

Риск развития ПЭ у женщин с СД более чем в три раза выше, чем у женщин без СД [213]. У беременных данной группы могут быть иметь место микро- и макрососудистые осложнения диабета, включая заболевание почек,

что уже способствует этому риску. Следует отметить, что риск развития ПЭ так же отмечается у беременных с гестационным сахарным диабетом (ГСД) [7, 21]. Диабет может усиливать окислительный стресс, воспаление и эндотелиальную дисфункцию, тем самым запуская путь развития ПЭ [36].

Хроническое заболевание почек у женщины ассоциировано с трехкратным повышением риска развития ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, [63], при этом имеются данные, свидетельствующие о тенденции к преобладанию поздней формы ПЭ (с манифестацией после 34 недель гестации) над ранней у пациенток с исходной нефрологической патологией [197].

Риск ПЭ увеличивается также при дисфункции щитовидной железы до и во время беременности [17, 82], системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром [5, 171, 196].

Проведенные многочисленные исследования указывают так же на нарушенные профили микробиоты кишечника, выявленные у женщин с ПЭ [14]. Дисбиоз кишечной микробиоты ассоциирован с коморбидными состояниями, повышающими риск развития преэклампсии, такими как ожирение и метаболические нарушения [111].

Первородящие женщины демонстрируют трехкратное повышение риска развития преэклампсии, что патогенетически связывают с иммунной дезадаптацией и материнской аллоиммунной реакцией на отцовские антигены плода, наиболее выраженной при первой беременности [106]. Эпидемиологические данные подтверждают увеличение риска при интервалах между беременностями >10 лет [188], а также значительный рост вероятности ПЭ при использовании донорских гамет в сравнении с аутологичными при ВРТ, что дополнительно подтверждает роль иммунологического несоответствия в патогенезе данного осложнения [50, 156, 168]. Многоплодная беременность, а также гестация, наступившая в результате экстракорпорального оплодотворения, ассоциированы с повышенным риском развития ПЭ по сравнению с естественным зачатием или внутриматочной инсеминацией, причем наибольший риск наблюдается при использовании

криоконсервированных эмбрионов [29, 150, 181]. Патогенетически это может быть обусловлено нарушением васкулогенеза и адаптации материнского организма к беременности, включая отсутствие физиологического воздействия желтого тела в ранние сроки гестации [113, 207].

Использование заместительной гормональной терапии в циклах переноса замороженных-размороженных эмбрионов подавляет физиологическую связь между гипофизом и яичниками, что исключает образование желтого тела [207]. Синтетическая подготовка эндометрия может нарушать естественные механизмы материнской адаптации к беременности [113], вызывая патологическую децидуализацию и дисфункцию плацентарного ложа [110]. Одним из ключевых методов снижения риска ПЭ в программах ВРТ является elective перенос одного эмбриона, который позволяет избежать осложнений, ассоциированных с многоплодной беременностью.

Наличие в анамнезе беременности, осложненной ПЭ, задержкой роста плода, отслойкой плаценты или антенатальной гибелью плода, значительно повышает риск развития ПЭ при последующей гестации. Наибольшая прогностическая значимость наблюдается при ранее перенесенной ранней ПЭ или наличии гистологических признаков плацентарной мальперфузии, что свидетельствует о стойком характере эндотелиальной дисфункции и нарушении механизмов адаптации спиральных артерий [3, 197].

После пандемии накопились данные, указывающие на возможную ассоциацию между перенесенной инфекцией SARS-CoV-2 во время гестации и повышенной частотой развития ПЭ. Ряд систематических обзоров и мета-анализов, обобщающих результаты международных когортных исследований, демонстрируют статистически значимое увеличение риска [22, 96, 108], в то время как другие работы не выявили достоверной корреляции [83, 170]. Наиболее выраженная взаимосвязь наблюдается при тяжелых формах COVID-19, но вопрос о причинно-следственной связи остается дискуссионным — патогенетически это может быть обусловлено как прямым повреждением

эндотелия вирусом, так и опосредованным воздействием через системное воспаление и цитокиновый шторм [96, 167].

Патогенетическое сходство ПЭ и COVID-19 проявляется в системной активации провоспалительных цитокинов и развитии эндотелиальной дисфункции, что указывает на общность патофизиологических механизмов [23, 167]. Наблюдаемая зависимость «доза-эффект» и идентичность задействованных молекулярных каскадов, включая нарушения ангиогенеза и эндотелиального гомеостаза, подчеркивает необходимость углубленного изучения данной взаимосвязи для разработки терапевтических стратегий [23, 165].

Неоднозначное мнение имеется по поводу курения как фактора риска развития ПЭ. С одной стороны, курение является мощным фактором риска ССЗ, в том числе развития ПЭ во время беременности [63, 179].

С другой стороны, имеется мнение, что количество ежедневных сигарет, выкуриваемых во время беременности, имеет отрицательную зависимость «доза-реакция» от вероятности преэклампсии/эклампсии [118].

Исследование Янга и соавт. [139] показало, что курение матери снижает риск ПЭ и эклампсии, а частота эклампсии отрицательно коррелирует с дозой сигарет. Эти результаты явно не соответствуют общепринятому мнению о том, что курение вызывает повышение АД.

Отмечается большой вклад генетических предикторов в развитии ПЭ. В частности, по известным данным, наличие полиморфизмов генов-регуляторов сосудистого тонуса (ренин-ангиотензиновой системы и эндотелиальной синтетазы оксида азота), предрасполагающих к гипертензивным расстройствам, повышает риск развития ПЭ [11].

Многие из факторов риска могут быть выявлены до или на ранних сроках настоящей беременности, что позволяет их модифицировать, тем самым улучшая прогноз гестации и родов.

Важным остается определение лабораторных рисков развития ПЭ при 1 скрининге во время беременности. Основные лабораторные маркеры: PAPP-A

(ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы), его уровень $< 0,5$ МоМ в I триместре ассоциирован с повышенным риском ранней ПЭ (особенно при сочетании с высоким пульсационный индекс (PI) в uterine artery) [45]; Снижение уровня плацентарного фактора роста (PlGF) ниже 5-го перцентиля в сроке 11-14 недель является значимым предиктором преэклампсии, особенно в комбинации с биохимическим скринингом и доплерометрией [45]. Соотношение растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 к плацентарному фактору роста (sFlt-1/PlGF) > 38 в первом триместре служит маркером высокого риска развития преэклампсии, демонстрируя чувствительность около 70% для прогнозирования ранней формы заболевания [45].

В России применяются модифицированные модели FMF (Fetal Medicine Foundation) с включением: биохимического скрининга (PAPP-A + PlGF), доплера (пульсационный индекс маточных артерий UtA-PI > 95 -го перцентиля), анамнеза (ожирение, ХАГ, ПЭ в анамнезе) [45].

Выявление риска развития ПЭ важны для принятия решений о ведении беременности и проведении профилактических мероприятий для предотвращения неблагоприятных исходов.

1.3. Роль иммунного статуса в патогенезе преэклампсии

Несмотря на потенциально серьезные последствия ПЭ для краткосрочного и долгосрочного здоровья, как матери, так и ребенка, исследования ее этиологии, патогенеза и лежащих в ее основе патофизиологических механизмов остаются недостаточными и неясными.

Ключевые механизмы, лежащие в основе развития гипертензивных расстройств беременности, включают эндотелиальную дисфункцию, ангиогенез, нарушенное ремоделирование спиральных маточных артерий и неадекватную инвазию трофобласта. В частности, иммунная дисрегуляция и воспаление являются важными факторами плацентарной и почечной дисфункции, которые достигают кульминации в материнской гипертензии [53, 71, 105, 201].

Роль иммунных механизмов в патогенезе преэклампсии изучается достаточно давно. Как известно, успешная беременность зависит от сложного взаимодействия иммунных реакций на уровне плаценты, где происходит непосредственный контакт клеток матери и плода. Децидуальная оболочка плаценты содержит различные популяции иммунных клеток материнского происхождения: естественные клетки-киллеры (NK), макрофаги, Т-лимфоциты и дендритные клетки. Макрофаги участвуют в комплексной регуляции как антиген представляющие клетки, продуцирующие цитокины и обеспечивающие фагоцитоз и апоптоз поврежденных клеток [109, 136]. Естественные киллеры регулируют ангиогенез в плаценте, инвазию и дифференцировку клеток трофобласта, осуществляют противомикробную защиту плаценты и плода [13, 61]. Различные популяции Т-клеток регулируют инвазию экстравиллезного трофобласта в эндометрий, имплантацию эмбриона и формирование плаценты [149]. Дисбаланс между этими клетками способствует развитию преэклампсии [72, 161, 176, 212].

Значение децидуальных В-лимфоцитов в иммунных реакциях как при неосложненной беременности, так и при ПЭ изучено в меньшей степени. Показано, что популяция В-лимфоцитов в децидуальной оболочке плаценты является самой малочисленной. Их относительное содержание в лейкоцитарном инфильтрате децидуальной оболочки составляет 2% [182]. На ранних сроках беременности В-клетки участвуют в механизмах толерантности матери и плода [138]. Уровень децидуальных В-клеток умеренно увеличивается между 27 и 33 неделями беременности, после чего следует небольшое снижение к сроку родов [175]. Установлено наличие В-лимфоцитов как в базальной, так и в париетальной части децидуальной оболочки (ДО) [130, 138]. При этом в ходе прогрессирования беременности наблюдается избирательное накопление данного пула клеток именно в базальном отделе децидуальной оболочки, в то время как в париетальной части значимых изменений их концентрации не регистрируется [130].

Плацента является богатым источником антигенов, которые могут распознаваться материнскими В-клетками [138,175]. В период физиологической гестации В-лимфоциты играют ключевую роль в создании и поддержании иммунологической толерантности к аллогенным антигенам плода.

Исследования субпопуляционного состава В-лимфоцитов на уровне плаценты показали, что межворсинчатом пространстве, содержащем материнскую кровь циркулирует пул зрелых наивных В-лимфоцитов, обеспечивающих первичный иммунный ответ [193]. Эти клетки защищают как мать, так и плод от инфекций, вырабатывая естественные IgM антитела [140]. В децидуальной оболочке плаценты выявляли подмножество В-клеток памяти, обеспечивающих вторичные иммунные реакции и, соответственно, более долгосрочную защиту [210]. Регуляторные В-лимфоциты (Breg) во время беременности обеспечивают толерантность матери и плода [88] и способствуют ремоделированию тканей, необходимому для развития плаценты [124].

Всё вышеперечисленное позволяет предположить, что В-лимфоциты могут играть существенную роль в иммунорегуляции гестационного процесса на уровне плаценты при такой распространенной акушерской патологии как преэклампсия. Однако в большинстве исследований рассматривается значение одной популяции В-лимфоцитов – В1а-клеток. В1а-клетки были обнаружены в плаценте пациенток с преэклампсией, но практически отсутствовали при нормальной беременности [97]. В1а-лимфоциты могут вырабатывать аутоантитела, что приводит к нарушению иммунного баланса, необходимого для здорового протекания беременности [147]. Эти CD19+CD5+ В1-клетки являются источником аутоантител к рецепторам 1 типа ангиотензина II, играющих важную роль в патогенезе преэклампсии [77, 80, 94, 112].

Активация рецептора 1 типа ангиотензина II связана с усилением окислительного стресса, запуска каскада воспалительных реакций, сверхэкспрессией sFlt-1 и sEng, возникновением вазоконстрикторных эффектов, что способствует клиническим проявлениям ПЭ [79, 87, 201].

Исследования периферических В-лимфоцитов при ПЭ демонстрируют значительные изменения в их субпопуляционном составе [201]. Установлено повышение частоты В1а-клеток, В-клеток памяти, непереключенных В-клеток памяти, плазматических клеток [119], а также CD19+CD5+ В1а-лимфоцитов у пациенток с ПЭ по сравнению с женщинами с неосложненной беременностью [15, 68, 97]. В то время как уровень периферических регуляторных В-лимфоцитов, продуцирующих IL-10, при ПЭ значимо снижался [68]. Эти данные свидетельствуют о том, что функциональные изменения в циркулирующих В-клетках могут способствовать возникновению ПЭ.

Как показали исследования и в плаценте, и в периферической крови женщин с ПЭ в большом количестве присутствует антигенный материал, способный активировать В-лимфоциты и провоцировать развитие патологических иммунных реакций. В качестве таких стимулирующих агентов при ПЭ могут выступать клетки плода, попадающие в кровоток матери, микровезикулы плацентарного происхождения и др. [144]. Согласно данным современных исследований, плацентарная ткань при ПЭ характеризуется развитием митохондриальной дисфункции, проявляющейся в виде выраженного окислительного стресса, обусловленного нарушением физиологического равновесия между прооксидантными и антиоксидантными системами. Данный дисбаланс приводит к избыточному накоплению активных форм кислорода (АФК), повреждению клеточных структур и нарушению энергетического метаболизма в трофобласте. При распаде трофобласта в кровоток частично высвобождается митохондриальная ДНК [128]. Повышенные антифосфолипидные антитела при ПЭ также могут стимулировать ее высвобождение из плаценты в кровоток [81].

Усиление окислительного стресса служит катализатором начала сосудистого воспаления, усугубляет его тяжесть, приводя к дисфункции эндотелия сосудов [190]. Кроме того, была продемонстрирована роль AT1-АА в митохондриальной дисфункции почек и плаценты у беременных крыс [85, 177]. Митохондриальная дисфункция сопровождается повреждением митохондрий и

выбросом большого уровня DAMP (молекулярный паттерн, связанный с повреждением – Damage-associated molecular pattern). Имеются данные что к митохондриальным DAMPs относят: митохондриальный транскрипционный фактор А (TFAM), белок OPA1, локализующийся на внутренней мембране митохондрий. DAMP распознается Toll-подобным рецептором 9 (TLR9) [180], уровень которого увеличивается при преэклампсии [75]. Более того, плацентарные экзосомы способны активировать TLR9 в эндотелиальных клетках, инициируя процесс эндотелиальной активации [81]. Учитывая, что В-лимфоциты также экспрессируют TLR9 [75, 180], возникает предположение о потенциальной связи между митохондриальной дисфункцией плацентарных клеток и патологическим ответом В-клеток, реализующемся как на системном, так и на локальном уровне в плаценте при ПЭ.

BAFF-рецептор (BR3, B-cell activating factor receptor, CD268) – ключевой рецептор выживания В-клеток, связывающий цитокин BAFF (BLyS, B-lymphocyte stimulator). Его экспрессия характерна для: наивных В-лимфоцитов (CD19+IgD+), В-клеток памяти (CD27+), регуляторных В-клеток (Breg) [135].

1.4. Трофобласт и его особенности при преэклампсии

Поскольку ПЭ манифестирует только во время беременности, и ее симптомы исчезают после родоразрешения, вероятно, в патогенезе данного осложнения беременности ведущая роль принадлежит плаценте, хотя патофизиология данного состояния до конца не ясна. Точные механизмы, лежащие в основе ПЭ, до сих пор плохо изучены, исследования предлагают двухэтапную теорию [191].

Первая стадия включает неадекватное ремоделирование спиральных артерий, связанное с поверхностной инвазией трофобласта, а затем нарушенную плацентацию. За этим следует общая эндотелиальная дисфункция матери и дисбаланс между ангиогенными и антиангиогенными факторами, которые приводят к системной дисфункции органов-мишеней (т. е. вторая стадия). Ведущую роль в ремоделировании спиральных артерий с развитием

выраженной дилатации терминальных участков артерий при входе в межворсинчатое пространство играют клетки вневорсинчатого трофобласта (ВСТ) [146]. Данная перестройка сосудистого русла снижает скорость и давление в материнском кровотоке, обеспечивает повышенную маточно-плацентарную перфузию, необходимую для удовлетворения потребностей развивающегося плода [178].

При недостаточной инвазии цитотрофобласта (ЦТБ) артерии остаются узкими в своих отверстиях, и кровь поступает в межворсинчатое пространство с более высокой скоростью в турбулентном, струйном потоке [141]. Это приводит к разрыву якорных ворсин, к шаровидной форме плаценты, повреждению ворсинчатой архитектуры и нарушению плацентарной функции [74].

Предполагается, что поврежденные трофобласты реагируют на структурное повреждение и окислительный стресс посредством повышения регуляции и высвобождения провоспалительных цитокинов и антиангиогенных факторов, а также внеклеточных везикул, апоптотических остатков и бесклеточной фетальной ДНК в системный кровоток матери. Попадая в системный кровоток данные факторы вызывают повышенный системный иммунный ответ и эндотелиальную дисфункцию, тем самым способствуя проявлению клинических симптомов у матери [161].

Особую актуальность в последние годы приобретает исследование плаценты при ранней и поздней ПЭ. По проведенным ранее исследованиям, при ранней ПЭ отмечается патологическая плацентация с развитием первичной плацентарной недостаточности с переходом в ее хроническую форму. Неполное восстановление структуры спиральных артерий, в сочетании с другими условиями, приводящими к аномальному развитию плаценты, может являться также одним из факторов, увеличивающих вероятность возникновения ранней преэклампсии, сопровождающейся задержкой роста плода [62].

При поздней ПЭ также имеет место плацентарная недостаточность, однако ее развитию способствуют хронические расстройства материнской и плодовой гемоциркуляции с повышенным отложением фибрина и фибриноида в

базальной пластинке и в некротических зонах эпителия ворсин [15, 121]. Следовательно, механизмы развития ранней и поздней преэклампсии могут отличаться по срокам и причинам, но в любом случае они приводят к плацентарному стрессу в синцитиотрофобласте, который тесно связан с дисфункцией митохондрий, и вызывают аналогичные реакции у матери (гипертонию, протеинурию, нарушения функций органов).

Хорошо известные патогенетические теории ПЭ – окислительный стресс, воспаление и некроз, сопровождаются активным повреждением тканей, в том числе плаценты. Вследствие этого в кровоток поступают внутриклеточные структуры, обладающие выраженным провоспалительным действием. Такие соединения и фрагменты клеток принято называть аларминами (DAMPs). Среди DAMPs особое значение имеют митохондриальные паттерны, поскольку митохондрии играют ключевую роль в поддержании энергетического баланса клеток и тканей. Наиболее изученными митохондриальными DAMPs являются митохондриальная ДНК, N-формилпептид и микроРНК, участвующие в регуляции активности митохондрий [16, 59].

1.5. Митохондриальная дисфункция плацент при преэклампсии

Митохондриальная дисфункция в плаценте при преэклампсии является важной темой для изучения, так как недавние обзоры показали, что митохондриальная дисфункция играет ключевую роль в патогенезе преэклампсии [128, 162, 203].

Митохондрии – это многофункциональные органеллы, имеющие решающее значение для клеточного метаболизма. Они являются электростанциями клеток и генерируют аденозинтрифосфат (АТФ) посредством окислительного фосфорилирования. Одной из основных функций митохондрий является образование энергии путем сопряжения цикла трикарбоновых кислот в митохондриальном матриксе с цепью переноса электронов во внутреннюю митохондриальную мембрану [128].

Первые гипотезы о вовлеченности митохондриальной дисфункции в патогенез преэклампсии были сформулированы еще в 1980-х годах [166]. За

последующие десятилетия эти предположения получили многоуровневое экспериментальное подтверждение. В пионерском исследовании Shanklin и соавт., при системном анализе ультраструктуры клеток, выявили значительное увеличение количества разрывов митохондриальных мембран в центральных зонах органелл в плацентарных биоптатах при ПЭ по сравнению с образцами нормотензивных беременных [30, 185]. Позже Saldago и коллеги, изучая плаценты женщин с ПЭ после срочных родов, обнаружили выраженную вакуолизацию и деструкцию крист в митохондриях цитотрофобласта [183], что стало морфологическим подтверждением глубоких нарушений энергетического метаболизма при данном осложнении гестации.

Механизмы митохондриальной дисфункции в рамках патологических процессов тесно связаны со структурой и организацией митохондриального генома. В отличие от других клеточных органелл, митохондрии имеют свою собственную ДНК (мтДНК), которая кодирует определенные субъединицы комплекса окислительного фосфорилирования. МтДНК человека представляет собой двухцепочечную кольцевую молекулу, содержащую 37 генов, которые играют ключевую роль в процессе выработки энергии в дыхательной цепи митохондрий [27].

Особый интерес имеет изучение роли мутации мтДНК при ПЭ и несмотря на проводимые исследования, единое мнение об этом отсутствует. В исследовании Ding и соавторов [131] был проведен сравнительный анализ полных последовательностей митохондриальной ДНК, выделенной из плацентарной ткани женщин с ПЭ и физиологической беременностью. Результаты продемонстрировали статистически значимое увеличение частоты несинонимичных нуклеотидных замен (приводящих к изменению аминокислотной последовательности кодируемых белков) в группе ПЭ. Особенно выраженные различия были зарегистрированы в гене MT-ND5, кодирующем пятую субъединицу NADH-дегидрогеназы (комплекс I дыхательной цепи), что указывает на потенциальную роль нарушений окислительного фосфорилирования в патогенезе данного осложнения гестации.

Безусловно, мутации митохондриальной ДНК оказывают негативное влияние на функциональную активность дыхательной цепи, что является научно обоснованным, особенно в таких высокоаэробных органах, как плацента, где процессы реоксигенации и энергообеспечения критически важны для поддержания физиологической гестации. Однако, несмотря на очевидную патогенетическую значимость, количество специализированных исследований, посвященных роли мтДНК-зависимой митохондриальной дисфункции в развитии преэклампсии, остается ограниченным. Данное направление представляет значительный научный интерес и требует дальнейшего углубленного изучения с применением современных молекулярно-генетических, биохимических и морфофункциональных методов для установления точных механизмов влияния митохондриальных нарушений на патогенез ПЭ.

Раннее изучены особенности деления и количественный анализ копийности мтДНК в плаценте при синдроме задержки роста плода, как новый маркер системной митохондриальной дисфункции, поскольку отражает количество и качество митохондрий [57]. В зарубежной литературе имеются единичные данные о снижении содержания мтДНК плаценты и активности белка цитрат-синтазы, белок-коактиватора транскрипции PGC1- α , ядерного респираторного фактора 1NRF1 и TFAM в случаях ПЭ по сравнению с женщинами при неосложненном течении беременности [160].

Ключевую роль в транскрипции и репликации мтДНК является митохондриальный фактор транскрипции А (TFAM) [153]. TFAM связывает и обволакивает мтДНК своими блоками высокомолекулярных групп (HMG), а затем выполняет свою функцию транскрипции как белок HMG 6 [195]. TFAM является лучшим независимым маркером митохондриальной дисфункции на плацентарном уровне [206], но до настоящего времени остается малоизученным. Имеются данные, свидетельствующие о снижении компенсаторных возможностей белков транскрипции для выработки АТФ при ПЭ, особенно при ее тяжелой степени [32].

Так же, в проведенных ранее исследованиях, отмечено снижение индекса экспрессии TFAM в плацентах у женщин с ПЭ в сочетании с морфологическими изменениями в них (гипоплазии плацент II-III степени, краевое прикрепление пуповины), изменением формы, локализации митохондрий, а также их деструкцией и уменьшением размеров [31, 145].

Исследования показывают, что митохондрии в плаценте могут быть подвержены стрессу и повреждениям, что может привести к нарушению их функции. Некоторые из возможных механизмов митохондриальной дисфункции при преэклампсии включают: оксидативный стресс (повышение уровня реактивных форм кислорода (РФК) в плаценте, которое может приводить к повреждению митохондрий и снижению их функции); нарушение энергетического обмена (митохондрии отвечают за выработку АТФ — основного источника энергии для клеток, при их дисфункции может происходить недостаток энергии, что влияет на нормальное развитие плаценты и плода); изменение митохондриальной динамики (в норме митохондрии постоянно меняют свою форму и количество, что важно для их функции, при ПЭ может наблюдаться нарушение этих процессов); воспаление (хроническое воспаление, характерное для ПЭ, может также влиять на митохондриальную функцию и способствовать повреждению структур митохондрий); генетические факторы (некоторые генетические предрасположенности могут увеличивать риск митохондриальной дисфункции и, как следствие, развитие ПЭ) [152, 159].

АФК играют ключевую роль в регуляции энергетического метаболизма, клеточной пролиферации, апоптоза и сигнальных путей через окислительно-восстановительные механизмы в митохондриях трофобласта [199]. При физиологической беременности плацентарные АФК присутствуют на всех этапах гестации, обеспечивая процессы репликации, пролиферации и дифференцировки клеток, необходимые для нормального развития эмбриона и пролонгирования беременности [114].

Нарушение маточно-плацентарной перфузии при ПЭ индуцирует дисбаланс между генерацией АФК и активностью антиоксидантных систем, что

приводит к развитию оксидативного стресса, системного воспаления и апоптоза синцитиотрофобласта [142]. Этот окислительный стресс также влияет на сосудистые реакции, вызывая неадекватное ремоделирование сосудов, гипертрофию гладких мышц и клеточный апоптоз [34, 114]. По результатам зарубежных исследований, более низкий, чем обычно, митохондриальный окислительный стресс также связан с ПЭ [201].

Дыхательная цепь митохондрий представляет собой систему из нескольких белковых и небелковых комплексов, осуществляющих перенос электронов в процессе клеточного дыхания. Дыхательная цепь включает в себя четыре основных белковых комплекса (I, II, III и IV), а также кофермент Q (убихинон) и цитохром C, которые передают электроны от NADH и FADH_2 к кислороду, что приводит к образованию АТФ. Наиболее крупным и структурно сложным компонентом дыхательной цепи митохондрий является I комплекс (NAD^+ (никотинамидадениндинуклеотид), катализирующий окисление NADH и перенос электронов на убихинон [92]. Его функциональная целостность критически важна для эффективного протонного транспорта и генерации протон-движущей силы, необходимой для синтеза АТФ.

NAD^+ (никотинамидадениндинуклеотид) – природный нуклеотид, который участвует в работе всех клеток человеческого тела. Он активирует процессы, производящие более 90% энергетических молекул и необходим для поддержания ключевых функций организма. В плаценте, где происходит интенсивное клеточное деление и рост, потребление энергии значительно возрастает. NADH и NAD^+ обеспечивают необходимую энергию для процессов, таких как активный транспорт питательных веществ и кислорода через плацентарный барьер. Уровни NAD^+ и NADH могут изменяться в ответ на оксидативный стресс, который часто наблюдается при патологиях беременности, таких как ПЭ. Оксидативный стресс может приводить к повреждению клеток и нарушению их функции. В современной литературе единичные исследования о роли NAD^+ при ПЭ на плацентарном уровне. Так,

по данным S. Calvo в 15-20% случаев дефицит комплекса I обусловлен мутациями мтДНК [126].

Согласно исследованию Jahan F. и соавт., анализ уровня NAD⁺ в плацентах женщин с преэклампсией (ПЭ), а также в экспериментальных моделях на крысах, выявил снижение концентрации данного нуклеотида на фоне хронического локального воспаления. Авторы связывают этот феномен с гиперактивностью ферментов поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), потребляющих NAD + PARP – фермент, отвечающий за АДФ-рибозилирование белков, в том числе и NAD⁺, и при патологическом изменении в плаценте, а именно на фоне воспалительных изменений, активность данного фермента возрастает [148].

Цитохром С оксидаза – маркерный фермент внутренней мембраны митохондрий как соединение IV звена дыхательной цепи митохондрий, передает электроны кислороду для участия в процессах окисления и фосфатирования. Изменение структуры и активности цитохрома С нарушают транспорт электронов во внутренней мембране митохондрий и приводят к недостаточному производству аденозинтрифосфата. Известно, что 95% АТФ, необходимого человеческому организму, обеспечивается митохондриями. Снижение активности митохондрий может вызвать энергетическое истощение и нарушение функции плаценты. Среди исследований соотечественников обнаружены лишь единичные данные изучения цитохрома С на плацентарном уровне, а именно нарушение кислородного метаболизма и как следствие изменения содержания плацентарного цитохрома С, воспалительных процессов в плаценте, внутриутробной гипоксии под действием цитомегаловирусной инфекции во время беременности [28].

В единичных исследованиях зарубежных ученых изучено изменение содержание мРНК субъединицы I цитохрома С оксидазы в плацентах у женщин с ПЭ в сравнении с плацентами при неосложненной беременностью. Отмечено снижение экспрессии данной субъединицы, что может быть одним из факторов, участвующих в развитии патологических процессов при преэклампсии [125].

Уровень экспрессии мРНК цитохром с оксидазы значительно снижался в зависимости от тяжести заболевания [125]. Таким образом, роль цитохрома С в комплексе митохондриальной дисфункции на уровне плаценты при преэклампсии, остается практически неизученной.

В целом, остаются актуальными и активными исследования в современной литературе, посвященные патогенетической роли митохондриальной дисфункции вневорсинчатого трофобласта в морфогенезе ПЭ [93]. Морфологические исследования подтверждают участие митохондрий в патогенезе и ПЭ. Несколько исследований оценили ультраструктурные изменения митохондрий в плацентах ПЭ с использованием трансмиссионной электронной микроскопии [157, 208]. Отмечается связь между ультраструктурными изменениями в митохондриях миометрия при преэклампсии [26, 127].

Ультраструктурные данные, полученные с помощью электронной микроскопии, показали набухание и вакуолизацию митохондрий, а также исчезновение крист в митохондриях из клеток трофобласта плацент ПЭ [107].

Особое место в актуальности настоящих исследований занимает возможная взаимосвязь между митохондриальной дисфункцией на локальном уровне в плаценте с системным воспалением в организме и нарушением иммунных реакций в ответ на эти изменения как местно, так и на системном уровне.

Так, имеются данные о том, что во время апоптоза мтДНК может высвобождаться в цитозоль и кровоток из-за повышенной проницаемости митохондриальной мембраны [90]. Возможно, из-за бактериального происхождения мтДНК с гипометилированными мотивами CpG (участок ДНК, где цитозин (С) и гуанин (G) соединены фосфодиэфирной связью) служит молекулярным паттерном, связанным с повреждением (DAMP), который распознается различными рецепторами распознавания паттернов, включая Toll-подобный рецептор 9 (TLR9), и активирует врожденные иммунные реакции [180]. Например, мтДНК, высвобождаемая в кровоток во время травмы,

вызывает системное воспаление посредством активации TLR9. Кроме того, окисленная мтДНК во время апоптоза может активировать нуклеотидсвязывающий домен, богатый лейцином, и рецептор 3, содержащий пириновый домен (NLRP3) [180]. Активация NLRP3 запускает расщепление проинтерлейкина (IL)-1 β и проИЛ-18, которые, в свою очередь, запускают повреждение эндотелия [155]. Более того, нарушенная митофагия и избыточная продукция mtROS также приводят к активации инфламмасомы NLRP3.

Циркулирующая мтДНК увеличивается как при ранней, так и при поздней преэклампсии [115]. МтДНК в кровотоке частично высвобождается и при распаде трофобласта [163].

Повышенные антифосфолипидные антитела при преэклампсии также могут стимулировать высвобождение мтДНК из плаценты в кровоток [81].

Интересно, что циркулирующие медиаторы (включая активность TLR9, запускаемую мтДНК) увеличиваются при преэклампсии [75]. Более того, плацентарные экзосомы, содержащие мтДНК, активируют TLR9 в эндотелиальных клетках, что приводит к активации эндотелия и возможной эндотелиальной дисфункции [81]. Эти результаты свидетельствуют о том, что повышенный уровень циркулирующей мтДНК при преэклампсии способствует системному воспалению и сосудистой дисфункции [128].

Таким образом, неадекватная инвазия цитотрофобласта и дефектное ремоделирование спиральных артерий являются основными факторами нарушений плацентарного гомеостаза и развития ПЭ. Центральную роль в поддержании плацентарного гомеостаза играют митохондрии. Длительная гипоксия способствует дисфункции митохондрий и перепроизводству АФК. Чрезмерная генерация АФК играет ключевую роль в патогенезе преэклампсии, выступая связующим звеном между первичной плацентарной дисфункцией и системными иммунными нарушениями. Окислительный стресс, индуцированный ишемией-реперфузией в плаценте, вызывает массивные повреждения клеточных структур трофобласта: пероксидацию липидов мембран, денатурацию белков и фрагментацию митохондриальной и ядерной

ДНК. Это приводит к критическим нарушениям – недостаточной инвазии цитотрофобласта и неполному ремоделированию спиральных артерий, что усугубляет гипоксию и замыкает порочный круг.

Учитывая отсутствие эффективных методов лечения и важную роль митохондриальной дисфункции в ПЭ, доклинические исследования предоставляют доказательства того, что улучшение/восстановление митохондриальной функции может быть многообещающим персонализированным терапевтическим подходом для лечения ПЭ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Организация и объем исследований

Научная работа осуществлялась на базе ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России (директор – д.м.н., проф. А. И. Малышкина). Иммунологический анализ проведен в лаборатории клинической иммунологии (руководитель – д.м.н., проф. Н. Ю. Сотникова). Морфологические методы исследования проводились в лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии (заведующая – д.м.н. Е. В. Проценко).

В исследование включено 165 беременных женщин на сроке гестации 24–40 недель. Контрольную группу составили 67 пациенток без гипертензивных нарушений на момент обследования. Основную группу образовали 98 женщин с ПЭ различной степени тяжести, включая случаи, ассоциированные с ХАГ. В исследование не включались пациентки с иными формами гипертензивных расстройств во время беременности, а также женщины с многоплодной беременностью и беременностью, наступившей вследствие применения ВРТ. Все участники исследования дали информированное согласие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России.

Согласно МКБ-10, пациентки с ПЭ были распределены на следующие клинические подгруппы: 1-я группа (n=55) – ПЭ умеренной степени тяжести (включая ПЭ на фоне ХАГ; код О14.0); 2-я группа (n=43) – ПЭ тяжелой степени (включая ПЭ на фоне ХАГ; код О14.1).

Дополнительно проведена стратификация по сроку манифестации ПЭ: подгруппа с ранним началом ПЭ (n=35) – дебют симптоматики до 34 недель гестации; подгруппа с поздним началом ПЭ (n=63) – развитие заболевания после 34 недель беременности.

Обследование беременных проводилось в строгом соответствии с действующими нормативными документами: приказом Минздрава России

№1130н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология» и клиническими рекомендациями по ведению гипертензивных расстройств во время беременности от 2021 и 2024 года. В рамках исследования выполнялся комплекс диагностических мероприятий, включавший сбор анамнеза, физикальное и акушерское обследование, лабораторные анализы (клинические и биохимические исследования крови, анализ мочи, гемостазиограмму, оценку суточной протеинурии), а также инструментальную диагностику (ЭКГ, суточный мониторинг АД, офтальмоскопию).

Состояние плода контролировали с помощью кардиотокографии, ультразвукового исследования и доплерометрии маточно-плацентарного кровотока. Все пациентки проходили обязательные консультации терапевта и офтальмолога, при необходимости привлекались узкие специалисты. Динамическое наблюдение за течением беременности фиксировалось в индивидуальных картах обследования, куда вносились данные из стандартной медицинской документации.

В соответствии с клиническими рекомендациями беременные с гипертензивными расстройствами получали комплексную терапию, включающую антигипертензивные препараты, магнезиальную терапию и профилактику респираторного дистресс-синдрома плода.

Для лабораторных исследований использовали образцы венозной крови, полученные при поступлении до начала лечения, и плацентарную ткань после родоразрешения. Все диагностические процедуры выполнялись при первичной госпитализации до назначения медикаментозной терапии.

2.2. Иммунологические методы исследования

Всего было обследовано 165 женщин. Из них 67 без гипертензивных расстройств во время беременности (контрольная группа) и 98 с преэклампсией (группа – ПЭ). В контрольной группе проводилось исследование 21 плаценты, в группе с преэклампсией – 31. Из них 16 плацент от женщин с УПЭ, 15 плацент от женщин с ТПЭ, 11 плацент от женщин с ранней манифестацией ПЭ, 20 плацент от женщин с поздней манифестацией ПЭ.

Материалом для исследования служили периферическая кровь из локтевой вены и децидуальная ткань плаценты. Женщины обследовались до начала родовой деятельности. В контрольной группе периферическую кровь и плаценту забирали в 37-40 недель гестации, в группе женщин с ПЭ – в 27-40 недель гестации.

Плацента в родовом зале забиралась в стерильные пакеты, содержащие 500 мл охлажденного физиологического раствора, и в течение 15-20 минут доставлялась в лабораторию. Мононуклеарные клетки из плацентарных тканей выделяли безферментативным, механическим методом. Плаценту отмывали от крови, а затем срезали децидуальную ткань небольшими пластинками площадью 1-2 см² и толщиной до 2 мм в 8-10 различных участках плаценты (уровень среза ткани был рекомендован специалистами лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии ФГБУ «Ив НИИ МиД имени В.Н. Городкова» Минздрава России). Общий вес ткани составлял 20-30 г. Децидуальная ткань отмывалась от крови в большом объеме физиологического раствора при постоянном перемешивании на магнитной мешалке MM2A (Laboratorní přístroje, Чехословакия) в течение 10-15 мин. Затем каждый фрагмент осторожно скоблили скальпелем от клеток трофобласта и ворсинчатого хориона. «Чистые» кусочки децидуальной ткани помещали в небольшие фарфоровые ступки и перетирали пестиком до размягчения, а затем гомогенизировали ручным гомогенизатором DIAH 100 (Heidolph, Германия). Полученную массу заливали 200 мл Среды 199 и перемешивали в течение 20 мин на магнитной мешалке. Взвеси клеток децидуальной ткани фильтровали через металлическое сито 0,2 мм, клетки осаждали 5 мин центрифугированием при 1500 об/мин. Все выделенные клетки из децидуальной ткани ресуспендировали в 6 мл Среды 199, наслаивали на градиент плотности фиколл-урографина (d-1,078) и центрифугировали при 1500 об/мин 30 минут. После центрифугирования фракция клеток, содержащая лимфоциты, отбиралась в интерфазе Среда 199 – фиколл-урографин. Лимфоцитсодержащую фракцию, собранную на границе раздела сред, ресуспендировали в Среде 199

до концентрации 2×10^5 клеток/мл. Оценка жизнеспособности клеток с трипановым синим показала сохранность не менее 95% клеточной популяции.

Кровь забиралась в пробирки, содержащие 2,7%-ный раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) из расчета 3 мл крови на 1 мл раствора ЭДТА. Исследования проводились в цельной периферической крови. После инкубации с соответствующими моноклональными антителами проводили лизис эритроцитов раствором «LysingSolution» (Becton Dickinson, США).

Далее все исследования проводили методом проточной цитофлуориметрии. С учетом того, что молекулы CD19 и CD20 по-разному экспрессируются на этапах дифференцировки, в децидуальной ткани плаценты уровень наивных клеток (CD27-IgD⁺), клеток памяти (общие - CD27-IgD[±], непереключенные – CD27-IgD⁺, переключенные CD27-IgD⁻) и плазматических клеток (CD20-CD38⁺) оценивали в популяции CD19⁺ В-лимфоцитов; уровень CD5⁺ В1 клеток, IL-10⁺ Breg в популяции CD20⁺ В-лимфоцитов. В периферической крови уровень В-клеток, поверхностно экспрессирующих толл-лайн рецептор 9 типа (sTLR9) (CD289⁺) оценивали в популяции CD20⁺ лимфоцитов, а В-клеток, экспрессирующих BAFF-рецептор (CD268⁺) в популяции CD19⁺ В-лимфоцитов.

Для определения уровня клеток использовали следующие моноклональные антитела: анти-CD5-FITC (клон L17F12, eBioscience, США), анти-CD19-APC (клон IM2470, BECKMAN COULTER, Франция), анти-CD20-APC (клон 2H7, eBioscience, США), анти-CD20-FITC (клон ICO-180, ООО Сорбент, Россия), анти-CD27-PE (клон IA4CD27, BECKMAN COULTER, Франция), анти-CD38-PE (клон LS198-4-3, «Beckman Coulter», Франция), анти-IgD-FITC (клон IADB6, BECKMAN COULTER, США), анти-CD289-PE (клон eB72-1665, eBioscience, США), анти-CD268-FITC (клон BA7, eBioscience, США), анти-IL-10-PE (клон JES3-9D7, eBioscience, США). Исследование относительного содержания IL-10⁺ Breg проводили по внутриклеточному

окрашиванию CD20+ лимфоцитов интерлейкином-10 в соответствии с методическим руководством к набору IntraPrep (Beckman Coulter, Франция).

Учет клеток проводили на приборе FACSCantoII (BectonDickinson, США) в программе FACSDiva. На графике прямого и бокового светорассеяния ограничивали область лимфоцитов (первый гейт) и определяли относительное содержание CD20+, CD19+ клеток в общем пуле лимфоцитов. При построении второго гейта среди всех лимфоцитов ограничивали область клеток, экспрессирующих CD19, для определения наивных клеток, В-клеток памяти и плазмочитов/плазматических клеток, BAFFR-позитивных клеток, или, экспрессирующих CD20, для определения популяций В1 клеток, Breg и sTLR9-позитивных клеток. Уровень клеток рассчитывался как их процентное содержание во втором гейте.

2.3. Патоморфологические методы исследования

Проведено комплексное исследование морфофункциональных характеристик плаценты, включающее макроскопический анализ, органомерию, обзорную гистологическую оценку, иммуногистохимическое исследование и электронную микроскопию. Исследовано 30 плацент от женщин контрольной группы, 60 плацент от женщин с ПЭ, где 30 – с УПЭ, 30 – с ТПЭ.

Макроскопическое исследование и органометрия

После визуального осмотра и удаления кровяных сгустков осуществляли измерение линейных параметров плаценты, включая два перпендикулярных диаметра и толщину. Массу плаценты измеряли после удаления плодных оболочек с сохранением культи пуповины длиной не более 0,5 см. Площадь материнской поверхности оценивали с помощью метода отпечатка на миллиметровой бумаге с последующим расчетом объема патологических изменений, включая инфаркты, кровоизлияния и петрификаты.

Забор и подготовка биологического материала

Отбор образцов для гистологического анализа осуществляли с учетом топографических особенностей плаценты, включая центральные, парацентральные и краевые участки. Дополнительно исследовались области с

патологическими изменениями, а также фрагменты пуповины и плодных оболочек, которые фиксировали в спиралевидной форме.

Обзорное гистологическое исследование

Тканевые образцы фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина с последующей стандартной парафиновой проводкой. Срезы окрашивали гематоксилином Эрлиха с контрастированием эозином. Гистологический анализ включал оценку гестационной зрелости структур плаценты, выявление патоморфологических изменений, анализ компенсаторно-адаптационных реакций и диагностику плацентарной недостаточности с определением ее формы и стадии.

Иммуногистохимическое исследование

Иммуногистохимический анализ выполняли на парафиновых срезах с применением первичных антител: козьих поликлональных антител к mtTFA (TFAM) antibody от Santa Cruz Biotechnology; кроличьих антител к MT-ND1 antibody (biorbyt); к MT-CYB antibody (biorbyt) (H-162: sc-7556, разведение 1:200) и с помощью системы детекции «UltraVision Quanto Detection System HRP» (Thermo Scientific, США). Анализ проводили при увеличении $\times 400$, оценивая 100 клеток в различных полях зрения.

Детекцию проводили с использованием полимерной системы «Super Sensitive IHC». Предварительную демаскировку антигенов осуществляли путем нагрева в цитратном буфере (pH 6,0). Для блокирования эндогенной пероксидазной активности срезы инкубировали в 3% растворе перекиси водорода в течение 15 мин. Визуализацию проводили с применением стрептавидин-пероксидазного комплекса и DAB-хромогена, контрастируя ядра гематоксилином Майера.

Количественную оценку экспрессии маркеров проводили с помощью системы HistoScore, рассчитывая индекс экспрессии по формуле: $ИЭ = \sum P(i)/100$, где i – показатель интенсивности окрашивания (шкала от 0 до 3 баллов), а $P(i)$ – процент клеток с соответствующей интенсивностью окрашивания.

Интенсивность экспрессии определяли полуколичественно:

0 баллов (–) – отсутствие окрашивания;

1+ (2 балла) – до 20% окрашенных клеток;

2+ (4 балла) – 20–40% окрашенных клеток;

3+ (6 баллов) – свыше 40% окрашенных клеток.

Трансмиссионная электронная микроскопия

Для ультраструктурного анализа митохондрий использовали трансмиссионную электронную микроскопию. Образцы плацентарной ткани размером 1×1 мм последовательно фиксировали: сначала в растворе Караганова и Миллонинга, затем проводили постфиксацию 1% раствором OsO₄. Дегидратацию осуществляли через серию спиртов возрастающей концентрации (70°, 90°, 96° и 100° этанол) с заключительным обезвоживанием в абсолютном ацетоне. После стандартной проводки и заливки в эпон готовили ультратонкие срезы, которые тщательно анализировали и документировали с помощью электронного микроскопа ЭВМ-100 АК, уделяя особое внимание морфологическим особенностям митохондриального аппарата клеток плаценты.

2.4. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием лицензионного программного обеспечения: Microsoft Office 2010, Statistica for Windows 13.0 и MedCalc 7.4.4.1. Первоначально осуществлялась проверка распределения данных на нормальность с применением критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. В зависимости от типа распределения количественные данные представлялись либо в виде среднего арифметического со стандартной ошибкой среднего ($M \pm m$) для нормального распределения, либо в формате медианы с межквартильным размахом ($Me [Q25\%-Q75\%]$) для распределений, отличных от нормального.

Для сравнения качественных показателей между группами использовали критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера. Сравнение количественных показателей при ненормальном распределении выполняли с помощью

непараметрических критериев Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Оценку относительного риска факторов выполняли с применением онлайн-платформы Open Epi с расчетом показателей относительного риска (ОР) и 95% доверительных интервалов (ДИ). Диагностическую значимость исследуемых параметров анализировали методом ROC-анализа с определением площади под кривой (AUC), а также показателей чувствительности и специфичности. Интерпретацию значений AUC проводили согласно общепринятой классификации: 0,9-1,0 – отличная прогностическая способность; 0,8-0,9 – очень хорошая; 0,7-0,8 – хорошая; 0,6-0,7 – умеренная; 0,5-0,6 – неудовлетворительная.

Анализ корреляционных связей между переменными проводили с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Силу корреляционной зависимости интерпретировали согласно шкале Чеддока: 0,1-0,3 – очень слабая; 0,3-0,5 – слабая; 0,5-0,7 – умеренная; 0,7-0,9 – высокая; 0,9-1,0 – очень высокая. Все статистические расчеты были выполнены на персональном компьютере с соблюдением принципов доказательной медицины.

Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ЖЕНЩИН

3.1. Возрастной состав, социальное положение, перенесенные заболевания, соматический и акушерско-гинекологический анамнез беременных с преэклампсией

Медиана возраста пациенток и характеристика их социального статуса отражены в таблице 1.

Таблица 1

Социальный статус беременных женщин с преэклампсией

Показатель	Контроль n=67	ПЭ n=98	УПЭ n=55	ТПЭ n=43	p
Возраст исследуемых пациенток					
Средний возраст, лет	27,00 (24,00;31,00)	32,03 (26,00;36,00)	32,30 (26,00;36,00)	31,67 (27,00;36,00)	$p_1=0,000$ $p_2=0,000$ $p_3=0,000$
Возраст 20 лет и моложе	2 (2,9%)	1 (1,02%)	1 (1,81%)	0	-
Возраст 21-25 лет	23 (34,32%)	17 (17,34%)	10 (18,18%)	7 (16,2%)	$p_1=0,010$ $p_2=0,040$ $p_3=0,020$
Возраст 26-30 лет	22 (32,83%)	20 (20,40%)	11 (20%)	9 (20,93%)	$p_1=0,05$
Возраст 31-35 лет	11 (16,46%)	28	16 (29,09%)	12 (27,90%)	($p>0,05$)
Возраст 36 лет и более	9 (13,43%)	32 (32,65%) (ОШ=2,69; 95% ДИ 1,2-6,45)	17 (30,90%) (ОШ=2,85; 95% ДИ 1,16-7,36)	15 (34,88%) (ОШ=3,02; 95% ДИ 1,20-7,82)	$p_1=0,010$ $p_2=0,020$ $p_3=0,010$
Семейное положение					
Вне брака	12 (17,91%)	27 (27,55%)	12 (21,81%)	15 (34,88%)	$p_3=0,040$
В браке	55 (82,08%)	71 (72,44%)	43 (78,18%)	28 (65,11%)	$p_3=0,040$

Показатель	Контроль n=67	ПЭ n=98	УПЭ n=55	ТПЭ n=43	p
Место проживания					
Город	55 (82,08%)	83 (84,69%)	47 (85,45%)	36 (83,72%)	p>0,05
Село/деревня	12 (17,91%)	15 (15,30%)	8 (14,54%)	7 (16,28%)	p>0,05
Занятость					
Работает	40 (59,70%)	61 (62,24%)	33 (60%)	28 (65,11%)	p>0,05
Не работает	15 (22,38%)	21 (21,42%)	12 (21,81%)	9 (20,93%)	p>0,05
Учится	12 (17,91%)	16 (16,32%)	10 (18,18%)	6 (13,95%)	p>0,05
Вредные привычки					
Табакокурение	12 (17,91%)	48 (48,97%) (ОШ=4,36; 95% ДИ 2,11-9,44)	24 (43,63%) (ОШ=1,7; 95% ДИ 1,24-2,53)	24 (55,81%) (ОШ=2,7; 95% ДИ 1,73-4,33)	p ₁ =0,000 p ₂ =0,002 p ₃ =0,000

Примечание для таблицы 1: p₁ – уровень значимости различий между группой контроля и группой преэклампсии; p₂ – уровень значимости различий между группой контроля и группой с умеренной преэклампсией; p₃ – уровень значимости различий между группой контроля и группой с тяжелой преэклампсией; p₄ – уровень значимости различий между группой с умеренной преэклампсией и группой с тяжелой преэклампсией.

Возрастной диапазон беременных в исследовании составил от 17 до 40 лет. Статистический анализ выявил достоверно более высокий средний возраст в группе с ПЭ (независимо от степени тяжести) по сравнению с контрольной группой (p=0,000). В контрольной группе наблюдалось значимое преобладание пациенток в возрастных категориях 21-25 лет (p=0,01), 26-30 лет (p=0,04) и 31-35 лет (p=0,02) по сравнению с соответствующими группами с ПЭ. В возрастных группах до 20 и от 31 до 35 лет, количество беременных в исследуемых группах, существенно не различались (p>0,05). Пациентки в возрастном диапазоне 31-35 лет статистически не различались между исследуемыми группами (p>0,05). Пациентки старшего репродуктивного

возраста (36 лет и более) значительно чаще встречались в общей группе женщин с ПЭ, вне зависимости от степени ее тяжести ($p < 0,05$ во всех случаях). При этом возраст женщины 36 лет и более повышает риск развития ПЭ в 2,69 раз (ОШ=2,69; 95% ДИ 1,2-6,45), УПЭ – в 2,85 раз (ОШ=2,85; 95% ДИ 1,16-7,36), ТПЭ – в 3,02 раз (ОШ=3,02; 95% ДИ 1,20-7,82).

При оценке семейного положения выявлено, что в группе с ТПЭ женщины значительно реже состояли в зарегистрированном браке, по сравнению с контрольной группой ($p = 0,04$). Анализ данных не выявил статистически значимых различий между группами по таким социально-бытовым факторам, как место проживания (город или село) и статус занятости (работающая, безработная, учащаяся) ($p > 0,05$).

Проведённый анализ показал наличие статистически значимой связи между курением и развитием ПЭ. Среди пациенток с данным диагнозом, независимо от тяжести его течения, курящие женщины встречались значительно чаще, по сравнению с контрольной группой ($p = 0,000$, $p = 0,002$, $p = 0,000$), что повышает риск развития ПЭ в 4,36 раза (ОШ=4,36; 95% ДИ 2,11-9,44), УПЭ – в 1,7 раз (ОШ=1,7; 95% ДИ 1,24-2,53), ТПЭ – в 2,7 раз (ОШ=2,7; 95% ДИ 1,73-4,33).

Сравнительный анализ инфекционного анамнеза не выявил статистически значимых различий между группами женщин с ПЭ и контрольной группой ($p > 0,05$), что свидетельствует об отсутствии ассоциации между перенесенными инфекционными заболеваниями и риском развития ПЭ. В отличие от этого, экстрагенитальная патология значительно чаще регистрировалась у пациенток с ПЭ, независимо от степени её тяжести, по сравнению с контрольной группой ($p = 0,000$ во всех случаях).

В таблице 2 приведены данные о сопутствующей патологии и анамнезе пациенток с преэклампсией, включая перенесенные заболевания, экстрагенитальную патологию, наследственную отягощенность, аллергологический статус и историю оперативных вмешательств.

Таблица 2

Особенности перенесенных заболеваний, экстрагенитальной патологии, наследственной предрасположенности, аллергологического анамнеза и оперативных вмешательств у женщин с преэклампсией

Показатель	Контроль n=67	ПЭ n=98	УПЭ n=55	ТПЭ n=43	p
Перенесенные детские инфекции					
Корь	17 (25,37%)	29 (29,59%)	16 (29,09%)	13 (30,23%)	p>0,05
Краснуха	24 (35,82%)	35 (35,71%)	17 (30,90%)	18 (41,86%)	p>0,05
Ветряная оспа	63 (94,02%)	88 (89,79%)	49 (89,09%)	39 (90,69%)	p>0,05
Паротит	3 (4,47%)	6 (6,12%)	4 (7,27%)	2 (4,65%)	p>0,05
Коклюш	4 (5,97%)	2 (2,04%)	1 (1,81%)	1 (2,32%)	p>0,05
Перенесенные вирусно-инфекционные заболевания					
ОРВИ	67 (100%)	98 (100%)	55 (100%)	43 (100%)	p>0,05
Грипп	44 (65,67%)	73 (74,48%)	40 (72,72%)	33 (76,74%)	p>0,05
Ангина	45 (67,16)	63 (64,28%)	34 (61,81%)	29 (67,44%)	p>0,05
Фарингит	6 (8,95%)	12 (12,24%)	8 (14,5%)	4 (9,30%)	p>0,05
Гайморит	10 (14,92%)	7 (7,14%)	4 (7,27%)	3 (6,97%)	p>0,05
Пневмония	9 (13,43%)	16 (16,32%)	8 (14,54%)	8 (18,60%)	p>0,05
Бронхит	13 (19,40%)	22 (22,44%)	11 (20%)	11 (25,58%)	p>0,05
Вирусные гепатиты	1 (1,49%)	4 (4,08%)	2 (3,63%)	2 (4,65%)	p>0,05

Показатель	Контроль n=67	ПЭ n=98	УПЭ n=55	ТПЭ n=43	p
Отит	9 (13,43%)	12 (12,24%)	9 (16,36%)	3 (6,97%)	p>0,05
Цистит	6 (8,95%)	11 (11,22%)	7 (12,72%)	4 (9,30%)	p>0,05
Новая коронавирусная инфекция	12 (17,91%)	20 (20,40%)	13 (23,63%)	7 (16,27%)	p>0,05
Экстрагенитальная патология					
Отсутствие экстрагенитально й патологии	47 (70,14%)	19 (19,39%)	12 (21,82%)	7 (16,28%)	p ₁ =0,000 p ₂ =0,000 p ₃ =0,000
Наличие экстрагенитально й патологии	20 (29,86%)	79 (80,61%)	43 (78,18%)	36 (83,72%)	p ₁ =0,000 p ₂ =0,000 p ₃ =0,000
Заболевания сердечно-сосудистой системы					
ХАГ	-	34 (34,69%) (ОШ=35,09; 95% ДИ 6,40-741,4)	18 (32,72%) (ОШ=31,83; 95% ДИ 5,46-695)	16 (37,20%) (ОШ=38,45; 95% ДИ 6,43-851,5)	p ₁ =0,000 p ₂ =0,000 p ₃ =0,000
Стаж АГ, лет	-	5,50 (3,00-10,00)	4,50 (2,50-10,00)	6,00 (4,50-10,50)	p>0,05
Варикозное расширение вен нижних конечностей	5 (7,46%)	19 (19,38%)	9 (16,36%)	10 (23,25%) (ОШ=1,8; 95% ДИ 1,17-2,83)	p ₁ =0,020 p ₃ =0,030
Заболевания мочевыделительной системы					
Хр. цистит	3 (4,47%)	15 (15,30%) (ОШ=3,82; 95% ДИ 1,14-17,18)	7 (12,72%)	8 (18,60%) (ОШ=4,80; 95% ДИ 1,23-23,63)	p ₁ =0,020 p ₃ =0,010
Хр. пиелонефрит	10 (14,92%)	38 (38,77%) (ОШ=3,58; 95% ДИ 1,66-8,2)	17 (30,90%) (ОШ=2,53; 95% ДИ 1,04-6,32)	21 (48,83%) (ОШ=5,34; 95% ДИ 2,19-13,65)	p ₁ =0,000 p ₂ =0,030 p ₃ =0,000

Показатель	Контроль n=67	ПЭ n=98	УПЭ n=55	ТПЭ n=43	p
МКБ	5 (7,46%)	17 (17,34%)	12 (21,82%) (ОШ=3,42; 95% ДИ 1,14-11,52)	5 (11,62%)	$p_2=0,020$
Заболевания желудочно-кишечного тракта					
Хр. гастрит/гастроду оденит	11 (16,41%)	24 (24,48%)	10 (18,18%)	14 (32,55%)	$p>0,05$
Язвенная болезнь желудка/12-перст ной кишки	-	1 (1,02%)	1 (1,81%)	-	$p>0,05$
Желчнокаменная болезнь	6 (8,95%)	15 (15,30%)	9 (16,36%)	6 (13,95%)	$p>0,05$
Хронический холецистит	3 (4,47%)	7 (7,14%)	4 (7,27%)	3 (6,97%)	$p>0,05$
Эндокринная патология					
Избыточная масса тела	31 (46,26%)	22 (27,16%)	10 (18,18%)	12 (27,90%)	$p_1=0,010$ $p_2=0,000$ $p_3=0,040$
Ожирение всего	10 (14,92%)	43 (43,87%) (ОШ=4,41; 95% ДИ 2,06-10,08)	27 (49,09%) (ОШ=5,41; 95% ДИ 2,33-13,24)	16 (37,20%) (ОШ=3,33; 95% ДИ 1,34-8,60)	$p_1=0,000$ $p_2=0,000$ $p_3=0,007$
Ожирение 1 ст.	9 (13,43%)	18 (18,36%)	13 (23,63%)	5 (11,62%)	$p>0,05$
Ожирение 2 ст.	1 (1,49%)	15 (15,30%) (ОШ=11,81; 95% ДИ 2,02-257,1)	9 (16,36%) (15,30%) (ОШ=12,69; 95% ДИ 1,98-289,3)	6 (13,95%) (ОШ=10,49; 95% ДИ 1,47-251,2)	$p_1=0,000$ $p_2=0,006$ $p_3=0,020$
Ожирение 3 ст.	-	10 (10,30%) (ОШ=7,54; 95% ДИ 1,22-169)	5 (9,09%)	5 (11,62%) (ОШ=8,65; 95% ДИ 1,14-212,5)	$p_1=0,020$ $p_2=0,050$ $p_3=0,020$
Заболевания ЩЖ	13 (19,40%)	22 (22,44%)	11 (20%)	11 (25,58%)	$p>0,05$
Гестационный СД	11 (16,41%)	24 (24,48%)	10 (18,18%)	14 (32,55%)	$p>0,05$

Показатель	Контроль n=67	ПЭ n=98	УПЭ n=55	ТПЭ n=43	p
Заболевания дыхательной системы					
Бронхиальная астма	3 (4,47%)	1 (1,03%)	1 (1,02%)	-	p>0,05
Хр. бронхит	4 (5,97%)	4 (4,08%)	2 (3,63%)	2 (4,65%)	p>0,050
Заболевания органов зрения					
Миопия	24 (35,82%)	47 (47,95%)	24 (43,63%)	23 (53,48%)	p>0,05
ЛОР-патология					
Хронический тонзиллит	6 (8,95%)	14 (14,28%)	7 (12,72%)	7 (16,27%)	p>0,05
Хронический ринит	1 (1,49%)	3 (3,6%)	2 (3,63%)	1 (2,32%)	p>0,05
Заболевания нервной системы					
Эпилепсия	-	1 (1,02%)	1 (1,81%)	-	p>0,05
Наследственная отягощенность					
ССЗ	10 (14,92%)	69 (70,40%) (ОШ=13,3; 95% ДИ 6,11-30,92)	36 (65,45%) (ОШ=10,54; 95% ДИ 4,49-26,29)	33 (76,74%) (ОШ=18,1; 95% ДИ 7,00-50,56)	p ₁ =0,000 p ₂ =0,000 p ₃ =0,000
СД	6 (8,95%)	22 (22,44%) (ОШ=2,92; 95% ДИ 1,15-8,34)	11 (20%)	11 (25,58%) (ОШ=3,45; 95% ДИ 1,17-10,95)	p ₁ =0,020 p ₃ =0,010
Онкологические заболевания	4 (5,97%)	10 (10,20%)	6 (10,90%)	4 (9,30%)	p>0,05
Преэклампсия у матери	-	1 (1,02%)	-	1 (2,32%)	p>0,05
Операции в анамнезе					
Операции на органах брюшной полости и малого таза	17 (25,37%)	14 (14,28%)	9 (16,36%)	5 (11,62%)	p>0,05

Примечание для таблицы 2: p_1 – уровень значимости различий между группой контроля и группой преэклампсии; p_2 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с умеренной преэклампсией; p_3 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с тяжелой преэклампсией; p_4 – уровень значимости различий между группой с умеренной преэклампсией и группой с тяжелой преэклампсией.

При анализе частоты сердечно-сосудистых заболеваний было установлено, что ХАГ значимо чаще встречалась среди пациенток с ПЭ, чем в контрольной группе. В общей группе с ПЭ этот показатель составил 34,69%, при УПЭ — 32,72%, а при ТПЭ — 37,20%. Во всех случаях различия были статистически значимыми ($p=0,000$). Наличие ХАГ повышало риск развития преэклампсии. в 35,09 раз (ОШ=35,09; 95% ДИ 6,40-741,4), как умеренной (ОШ=31,83; 95% ДИ 5,46-695), так и тяжелой (ОШ=38,45; 95% ДИ 6,43-851,5). При этом средний стаж ХАГ не имел статистически значимых различий ($p>0,05$).

При анализе факторов риска развития ПЭ на фоне ХАГ выявлены значимые предикторы ее развития вне зависимости от степени тяжести: наличие гипертонической болезни II стадии (УПЭ – ОШ=2,1 95% ДИ 1,7-6,2; ТПЭ – ОШ=3,1, 95% ДИ 2,8-7,4); ангиопатия сетчатки I степени (УПЭ – ОШ=1,8, 95% ДИ 1,2-5,3; ТПЭ – ОШ=4,0, 95% ДИ 3,6-16,9); инфекции мочевыводящих путей (УПЭ – ОШ=2,32, 95% ДИ 1,7-6,4; ТПЭ – ОШ=3,2, 95% ДИ 2,4-10,4); среднее артериальное давление (срАД), превышающий 95 мм рт.ст. при постановке на учет (УПЭ – ОШ=3,2, 95% ДИ 1,5-14,9; ТПЭ – ОШ=4,9, 95% ДИ 1,7-41,2).

В структуре дополнительных факторов риска развития умеренной ПЭ у женщин с ХАГ выявлены социально-демографические и поведенческие характеристики: незарегистрированный брак (ОШ=1,6; 95% ДИ 1,05-4,1), табакокурение (ОШ=2,3; 95% ДИ 1,2-18,2), нерегулярный прием антигипертензивных препаратов в прегравидарном периоде (ОШ=1,7; 95% ДИ 1,2-4,1). Дополнительные факторы риска развития ТПЭ на фоне ХАГ – отсутствие антигипертензивной терапии в первом триместре (ОШ=2,3; 95% ДИ

1,5-6,4), длительность АГ более 5 лет (ОШ=3,3; 95% ДИ 1,2-4,1), отягощенный акушерский анамнез по ПЭ (ОШ=2,0; 95% ДИ 1,3-5,5).

Варикозное расширение вен нижних конечностей (ВБВНК) значимо чаще отмечалось у женщин с ПЭ, в большей степени за счет ТПЭ, по сравнению с женщинами контрольной группы ($p=0,01$, $p=0,03$). Наличие ВБВНК повышает риск развития ТПЭ в 1,8 раз (ОШ=1,8; 95% ДИ 1,17-2,83).

При анализе заболеваний мочевыделительной системы, выявлено, что хронический цистит значимо чаще отмечен в общей группе с ПЭ, за счет ТПЭ, по сравнению с контрольной группой ($p=0,02$, $p=0,01$). При этом хронический цистит у женщины повышает риск развития ПЭ в 3,82 раз (ОШ=3,82; 95% ДИ 1,14-17,18), ТПЭ – в 4,80 раз (ОШ=4,80; 95% ДИ 1,23-23,63). Хронический пиелонефрит значимо чаще встречался у пациенток с пПЭ по сравнению с контрольной группой, независимо от степени тяжести состояния. Статистическая значимость различий подтверждена значениями $p=0,000$ для общей группы с ПЭ, $p=0,03$ для УПЭ и $p=0,000$ для ТПЭ. Наличие хронического пиелонефрита было связано с повышенным риском развития ПЭ в 3,58 раз (ОШ=3,58; 95% ДИ 1,66-8,2), УПЭ в 2,53 раза (ОШ=2,53; 95% ДИ 1,04-6,32), ТПЭ в 5,34 раза (ОШ=5,34; 95% ДИ 2,19-13,65). Мочекаменная болезнь (МКБ) значимо чаще встречалась только у пациенток с УПЭ по сравнению с группой контроля ($p=0,02$), при этом повышала риск ее развития в 3,42 раза (ОШ=3,42; 95% ДИ 1,14-11,52).

Заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит/гастродуоденит, язвенная болезнь желудка/12-перстной кишки, желчнокаменная болезнь, хронический холецистит) встречались у беременных всех исследуемых групп без значимых статистических различий ($p>0,05$ во всех случаях).

Анализ эндокринной патологии показал, что у женщин с ПЭ, вне зависимости от степени ее тяжести, значимо чаще по сравнению с женщинами контрольной группы имело место ожирение разной степени тяжести ($p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,007$). Данное метаболическое нарушение повышало риск развития

ПЭ в 4,41 раз (ОШ=4,41; 95% ДИ 2,06-10,08), развитие УПЭ в 5,41 раз (ОШ=5,41; 95% ДИ 2,33-13,24), ТПЭ – в 3,33 раза (ОШ=3,33; 95% ДИ 1,34-8,60). При оценке встречаемости ожирения разной степени тяжести выявлено, что частота ожирения 1 степени не различалась у пациенток всех исследуемых групп ($p>0,05$ во всех случаях). Ожирение 2 степени значимо чаще отмечалось у пациенток с ПЭ, вне зависимости от степени ее тяжести ($p=0,000$, $p=0,006$, $p=0,02$), что повышало риск развития ПЭ в 11,81 раз (ОШ=11,81; 95% ДИ 2,02-257,1), УПЭ – в 12,69 раз (ОШ=12,69; 95% ДИ 1,98-289,3), ТПЭ – в 10,49 раз (ОШ=10,49; 95% ДИ 1,47-251,2). Аналогичные результаты получены и при оценке встречаемости ожирения 3 степени, данная патология значимо чаще выявлялась у женщин с ПЭ, вне зависимости от степени ее тяжести ($p=0,000$, $p=0,02$, $p=0,02$) и повышала риск развития ПЭ в 7,54 раз (ОШ=7,54; 95% ДИ 1,22-169), ТПЭ – в 8,65 раз (ОШ=8,65; 95% ДИ 1,14-212,5).

Анализ частоты встречаемости заболеваний дыхательной системы (бронхиальная астма, хронический бронхит), органов зрения (миопия), ЛОР-органов, нервной системы (эпилепсия), заболеваний щитовидной железы (гипо-, гипертиреоз) не выявил статистически значимых различий между женщинами с ПЭ (включая подгруппы по степени тяжести) и контрольной группой ($p>0,05$ во всех случаях).

Анализ наследственной отягощенности выявил статистически значимые различия между группами. Установлено, что наследственная предрасположенность к ССЗ значимо чаще регистрировалась у пациенток с преэклампсией по сравнению с контрольной группой ($p=0,000$). Наличие ССЗ в семейном анамнезе значимо ассоциировалось с повышенным риском развития ПЭ в целом (ОШ=13,3; 95% ДИ 6,11-30,92), УПЭ (ОШ=10,54; 95% ДИ 4,49-26,29) и ТПЭ (ОШ=18,1; 95% ДИ 7,00-50,56). Кроме того, отягощенный семейный анамнез по сахарному диабету также значимо чаще отмечался в группе женщин с ПЭ, преимущественно за счет подгруппы с ТПЭ, относительно контроля (общая группа ПЭ: $p=0,02$; ТПЭ: $p=0,01$). Наличие наследственной отягощенности по СД было связано с повышением риска

развития ПЭ (ОШ=2,92; 95% ДИ 1,15-8,34) и ТПЭ (ОШ=3,45; 95% ДИ 1,17-10,95). Статистически значимых различий в частоте наследственной отягощенности по онкологическим заболеваниям и ПЭ (у матери) между группами обнаружено не было ($p>0,05$).

При оценке частоты оперативных вмешательств на органах брюшной полости и малого таза статистически значимых различий между группами не обнаружено ($p>0,05$ во всех случаях).

В таблице 3 представлены характеристика менструальной функции и особенности акушерско-гинекологического анамнеза у женщин с ПЭ.

Таблица 3

Менструальная функция и особенности акушерско-гинекологического анамнеза женщин с преэклампсией

Показатель	Контроль n=67	ПЭ n=98	УПЭ n=55	ТПЭ n=43	p
Характер менструальной функции и возраст начала половой жизни					
Менархе, лет	13 (12,00;14,00)	13 (12,00;14,00)	13 (12,00;14,00)	13 (12,00;14,00)	$p>0,05$
Нарушения менструального цикла	8 (11,9%)	13 (13,26%)	8 (14,54%)	5 (11,62%)	$p>0,05$
Длительность менструального цикла, дней	28 (28,00;30,00)	28 (28,00;30,00)	28 (28,00;30,00)	28 (28,00;30,00)	$p>0,05$
Длительность менструации, дней	5 (4,00;7,00)	5 (5,00;6,00)	5 (5,00;7,00)	5 (5,00;6,00)	$p>0,05$
Начало половой жизни, лет	17 (16,00;18,00)	18 (16,0;19,00)	17 (16,00;20,00)	18 (16,00;19,00)	$p>0,05$
Гинекологические заболевания					
Наличие гинекологической патологии	44 (65,67%)	61 (62,24%)	34 (61,81%)	27 (62,79%)	$p>0,05$
Вагинит	15 (22,38%)	17 (17,34%)	11 (20%)	6 (13,95%)	$p>0,05$
Эктопия шейки матки	19 (28,35%)	19 (19,38%)	12 (21,81%)	7 (16,27%)	$p>0,05$
Эндометрит	5 (7,46%)	4 (4,08%)	1 (1,81%)	3 (6,97%)	$p>0,05$

Показатель	Контроль n=67	ПЭ n=98	УПЭ n=55	ТПЭ n=43	p
Аднексит	6 (8,95%)	4 (4,08%)	1 (1,81%)	3 (6,97%)	p>0,05
Синдром поликистозных яичников	6 (8,95%)	5 (5,10%)	1 (1,81%)	4 (9,30%)	p>0,05
Миома матки	7 (10,44%)	18 (18,36%)	11 (11,20%)	7 (16,27%)	p>0,05
Первичное бесплодие	9 (13,43%)	10 (10,20%)	7 (12,72%)	3 (6,97%)	p>0,05
Вторичное бесплодие	1 (1,49%)	6 (6,12%)	4 (7,27%)	2 (4,65%)	p>0,05
Репродуктивный анамнез женщин с преэклампсией					
Первобеременные	26 (38,80%)	28 (28,57%)	15 (27,27%)	13 (30,23%)	p>0,05
Повторно-беременные	41 (61,19%)	70 (71,42%)	40 (72,72%)	30 (69,76%)	p>0,05
Первородящие	32 (47,76%)	37 (37,75%)	19 (34,54%)	18 (41,86%)	p>0,05
Повторнородящие	35 (52,23%)	61 (62,24%)	36 (65,46%)	25 (58,13%)	p>0,05
Преждевременные роды в анамнезе	4 (5,97%)	18 (18,36%) (ОШ=3,52; 95% ДИ 1,19-12,67)	7 (12,72%)	11 (25,58%) (ОШ=5,32; 95% ДИ 1,61-20,71)	p ₁ =0,020 p ₃ =0,003
Внематочная беременность	3 (4,47%)	2 (2,06%)	1 (1,85%)	1 (2,32%)	p>0,05
Медицинский аборт (всего)	21 (31,34%)	20 (20,40%)	10 (18,18%)	10 (23,25%)	p>0,05
1 медицинский аборт	14 (20,89%)	12 (12,24%)	7 (12,72%)	5 (11,62%)	p>0,05
2 медицинских аборта	5 (7,46%)	5 (5,10%)	1 (1,81%)	4 (9,30%)	p>0,05
3 и более медицинских аборта	2 (2,98%)	3 (3,09%)	2 (3,70%)	1 (2,32%)	p>0,05
Погибшая беременность	5 (7,46%)	17 (17,34%)	9 (16,36%)	8 (18,60%)	p ₁ =0,050
Выкидыш	4 (5,97%)	7 (7,14%)	4 (7,27%)	3 (6,97%)	p>0,05
Перинатальные потери	2 (2,98%)	1 (1,02%)	-	1 (2,32%)	p>0,05
Гипертензивные расстройства при предыдущих беременностях	1 (1,49%)	17 (17,34%) (ОШ=13,71; 95% ДИ 2,38-296,5)	5 (9,09%)	12 (27,90%) (ОШ=24,86; 95% ДИ 4,03-558,4)	p ₁ =0,001 p ₃ =0,000 p ₄ =0,030

Примечание для таблицы 3: p_1 – уровень значимости различий между группой контроля и группой преэклампсии; p_2 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с умеренной преэклампсией; p_3 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с тяжелой преэклампсией; p_4 – уровень значимости различий между группой с умеренной преэклампсией и группой с тяжелой преэклампсией.

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза показал, что такие факторы, как характер менструальной функции, возраст начала половой жизни и частота гинекологических заболеваний в прошлом, не имели статистически значимых различий между группой пациенток с ПЭ и контрольной группой ($p > 0,05$). В то же время было установлено, что наличие преждевременных родов в анамнезе значимо чаще встречалось у женщин с ПЭ, особенно в подгруппе с тяжелой формой, по сравнению с контролем ($p = 0,02$ для общей группы ПЭ и $p = 0,003$ для группы с ТПЭ). Наличие ПР в анамнезе было значимо ассоциировано с повышенным риском развития ПЭ (ОШ=3,52; 95% ДИ 1,19-12,67) и ТПЭ (ОШ=5,32; 95% ДИ 1,61-20,71). Анализ данных о несостоявшихся беременностях (внематочная беременность, медицинские аборты) не показал существенных различий между группами, антенатальная гибель плода в анамнезе значимо чаще отмечалась у женщин с ПЭ ($p = 0,05$). Анализ данных показал, что у пациенток с ПЭ в текущей беременности гипертензивные расстройства (такие как гестационная гипертензия или преэклампсия) во время предыдущих беременностей встречались статистически значимо чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,05$) ($p = 0,001$ для общей группы ПЭ; $p = 0,000$ для подгруппы с тяжелой ПЭ). При сравнении подгрупп между собой также выявлены значимые различия: пациентки с ТПЭ значимо чаще имели указания на гипертензивные нарушения в анамнезе по сравнению с женщинами с УПЭ ($p = 0,03$). Наличие гипертензивных расстройств в анамнезе было связано с существенным увеличением риска развития ПЭ (ОШ=13,71; 95% ДИ 2,38-296,5) и ТПЭ (ОШ=24,86; 95% ДИ 4,03-558,4).

3.2. Особенности течения настоящей беременности у беременных с преэклампсией

В таблице 4 систематизированы ключевые особенности течения настоящей беременности, наблюдавшиеся у пациенток с преэклампсией.

Таблица 4

Особенности течения настоящей беременности у беременных с преэклампсией

Показатель	Контроль n=67	ПЭ n=98	УПЭ n=55	ТПЭ n=43	p
Постановка на учет и посещаемость женской консультации					
Срок беременности при взятии на учет, недель	9 (7,00;10,00)	9 (8,00;10,00)	9 (8,00;11,00)	10 (8,00;11,00)	$p_3=0,020$ $p_4=0,040$
Поздняя постановка на учет (после 12 недель беременности)	6 (8,95%)	16 (16,32%)	6 (10,90%;)	10 (23,25%)	$p>0,05$
Исходное артериальное давление и прибавка массы тела при беременности					
Индекс массы тела при постановке на учет, кг/м ²	22,89 (19,81; 27,90)	26,11 (22,66;31,21)	26,53 (21,33; 31,53)	25,00 (23,05;30,94)	$p_1=0,000$ $p_2=0,006$ $p_3=0,002$
Прибавка в весе за беременность, кг	10 (7,00;12,00)	10 (8,00;15,00)	11 (9,00;15,00)	10 (7,00;14,00)	$p>0,05$
САД при постановке на учет, мм рт. ст.	110 (100,00; 114,00)	120 (110,00; 130,00)	120 (115,00; 130,00)	120 (110,00; 130,00)	$p_1=0,000$ $p_2=0,006$ $p_3=0,002$
ДАД при постановке на учет, мм рт. ст.	72 (66,00; 78,00)	80 (70,00;85,00)	80 (70,00; 85,00)	80 (70,00;90,00)	$p_1=0,000$ $p_2=0,000$ $p_3=0,000$
СрАД, мм рт. ст. при постановке на учет	90 (81,00; 95,00)	100 (90,00; 106,00)	100 (92,50; 106,00)	95,50 (90,00; 105,00)	$p_1=0,000$ $p_2=0,000$ $p_3=0,000$
Течение беременности на амбулаторном этапе					
Тошнота/рвота в I триместре	10 (14,92%)	7 (7,14%)	4 (7,27%)	3 (6,97%)	$p>0,05$

Показатель	Контроль n=67	ПЭ n=98	УПЭ n=55	ТПЭ n=43	p
Бессимптомная бактериурия в I триместре беременности	5 (7,46%)	22 (23,46%) (ОШ=3,56; 95% ДИ 1,32-11,12)	8 (14,54%)	14 (32,55%) (ОШ=2,0; 95% ДИ 1,35-3,19)	$p_1=0,005$ $p_3=0,002$ $p_4=0,040$
Угроза прерывания I триместр	6 (8,95%)	30 (30,61%) (ОШ=4,44; 95% ДИ 1,79-12,46)	16 (29,09%) (ОШ=4,12; 95% ДИ 1,51-12,37)	14 (32,55%) (ОШ=4,83; 95% ДИ 1,70-14,94)	$p_1=0,001$ $p_2=0,004$ $p_3=0,001$
Угроза прерывания II триместр	4 (5,97%)	16 (16,32%)	9 (16,36%)	7 (16,27%)	$p_1=0,030$
Угроза прерывания III триместр	3 (4,47%)	6 (6,12%)	4 (7,27%)	2 (4,65%)	$p>0,05$
ОРВИ в I триместре	20 (29,85%)	18 (18,36%)	11 (20%)	7 (16,27%)	$p>0,05$
ОРВИ во II триместре	16 (23,88%)	13 (13,26%)	7 (12,72%)	6 (13,95%)	$p>0,05$
ОРВИ в III триместре	8 (11,94%)	9 (9,18%)	7 (12,72%)	2 (4,65%)	$p>0,05$
Анемия I триместр	12 (17,91%)	14 (14,28%)	10 (18,18%)	4 (9,30%)	$p>0,05$
Анемия II триместр	22 (32,83%)	28 (28,57%)	13 (23,63%)	15 (34,88%)	$p>0,05$
Анемия III триместр	22 (32,83%)	43 (43,87%)	23 (41,81%)	20 (46,51%)	$p>0,05$
ЗРП во II триместре	-	12 (12,24%) (ОШ=9,26; 95% ДИ 1,54-204,5)	3 (5,45%)	9 (20,93%) (ОШ=17,32; 95% ДИ 2,68-397,1)	$p_1=0,000$ $p_3=0,001$ $p_4=0,030$
ЗРП в III триместре	2 (2,98%)	26 (26,53%) (ОШ=11,61; 95% ДИ 3,06-75,09)	6 (10,90%)	20 (46,51%) (ОШ=27,31; 95% ДИ 6,73-184,9)	$p_1=0,000$ $p_3=0,040$ $p_4=0,010$
Многоводие во III триместре	4 (5,97%)	8 (8,16%)	6 (10,90%)	2 (4,65%)	$p>0,05$

Показатель	Контроль n=67	ПЭ n=98	УПЭ n=55	ТПЭ n=43	p
Маловодие во III триместре	3 (4,47%)	22 (22,44%)	8 (14,54%)	14 (32,55%)	$p_1=0,000$ $p_3=0,000$ $p_4=0,040$
Презеклампсия					
Средний срок развития преэклампсии, недель		30 (25,00;34,00)	31 (25,00; 35,50)	30 (24,00;32,60)	$p>0,05$
Ранняя преэклампсия (манифестация до 34 недель)		35 (35,71%)	15 (27,27%)	20 (46,5%)	$p_4=0,040$
Поздняя преэклампсия (манифестация после 34 недель)		63 (64,28%)	40 (72,72%)	23 (53,48%)	$p_4=0,040$

Примечание для таблицы 4: p_1 – уровень значимости различий между группой контроля и группой презеклампсии; p_2 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с умеренной презеклампсией; p_3 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с тяжелой презеклампсией; p_4 – уровень значимости различий между группой с умеренной презеклампсией и группой с тяжелой презеклампсией.

Все женщины состояли на диспансерном учете по беременности в условиях женской консультации (ЖК). Большинство пациенток были взяты под наблюдение в ранние сроки гестации (до 12 недель). Медиана срока гестации при постановке на учет была достоверно выше в группе женщин с ТПЭ (10 недель (8,00; 11,00)) по сравнению как с контрольной группой (9 недель (7,00; 10,00); $p=0,02$), так и с группой УПЭ (9 недель (8,00; 11,00); $p=0,04$). Анализ антропометрических показателей выявил, что ИМТ при первой явке в ЖК был статистически значимо выше у пациенток с ПЭ по сравнению с контрольной группой: в общей группе ПЭ ($p=0,000$), а также в подгруппах с умеренной ($p=0,006$) и тяжелой ($p=0,002$) ПЭ. При этом общая прибавка веса за время беременности была сопоставимой у пациенток с ПЭ и в контрольной группе ($p>0,05$).

Анализ показателей АД при постановке на учет в ЖК выявил статистически значимое повышение систолического артериального давления (САД) у пациенток с ПЭ (включая подгруппы УПЭ ($p=0,006$) и ТПЭ ($p=0,002$)) относительно контроля ($p=0,000$ для ПЭ в целом). Уровень диастолического артериального давления (ДАД) также достоверно превышал контрольные значения у пациенток с ПЭ независимо от степени тяжести ($p=0,000$ для всех сравнений). Как следствие, среднее артериальное давление было статистически значимо выше в группах ПЭ по сравнению с контролем ($p=0,000$).

Проведенный анализ выявил статистически значимые различия в частоте бессимптомной бактериурии в первом триместре гестации между исследуемыми группами. Установлено, что данное состояние значимо чаще диагностировалось у пациенток с ПЭ по сравнению с контрольной группой ($p=0,005$), причем наиболее выраженные различия наблюдались в подгруппе с ТПЭ ($p=0,002$). При сравнительном анализе внутри группы ПЭ частота бессимптомной бактериурии была значимо выше при ТПЭ, чем при УПЭ ($p=0,04$). Наличие бессимптомной бактериурии в первом триместре ассоциировалось с увеличением риска развития ПЭ в целом в 3,56 раза (ОШ=3,56; 95% ДИ 1,32-11,12) и повышением вероятности ТПЭ в 2 раза (ОШ=2,0; 95% ДИ 1,35-3,19).

Угроза прерывания беременности значимо чаще регистрировалась в общей группе ПЭ ($p=0,001$), включая подгруппы УПЭ ($p=0,004$) и ТПЭ ($p=0,001$), по сравнению с контролем и являлась фактором риска данной патологии (ПЭ (ОШ=4,44; 95% ДИ 1,79-12,46), УПЭ (ОШ=4,12; 95% ДИ 1,51-12,37), ТПЭ (ОШ=4,83; 95% ДИ 1,70-14,94)). Частота острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) и анемии в I триместре не имела статистически значимых различий между группами ($p>0,05$). Во II триместре беременности угроза прерывания беременности, ОРВИ и анемия не демонстрировали значимых межгрупповых различий ($p>0,05$). Плацентарные нарушения и задержка роста плода по данным перцентильных таблиц УЗИ во II и III триместрах беременности значимо чаще выявлялась в группе ПЭ по сравнению

с контролем ($p < 0,05$ в обоих случаях) (для II триместра ОШ=9,26; 95% ДИ 1,54-204,5, для III триместра ОШ=11,61; 95% ДИ 3,06-75,09), в большей степени при ТПЭ ($p < 0,05$ в обоих случаях) (для II триместра ОШ=17,32; 95% ДИ 2,68-397,1, для III триместра ОШ=27,31; 95% ДИ 6,73-184,9), при ТПЭ чаще по сравнению с УПЭ ($p < 0,05$). Частота встречаемости многоводия в III триместре беременности, по данным УЗИ, статистически неразличима во всех исследуемых группах. Маловодие значимо чаще встречалось в группе ПЭ ($p = 0,000$) в большей степени за счет ТПЭ, по сравнению с контрольной группой ($p = 0,000$ в обоих случаях), при ТПЭ чаще чем при УПЭ ($p = 0,04$).

Проведенное исследование выявило следующие закономерности развития гипертензивных расстройств у обследованных пациенток: средний срок возникновения ПЭ не демонстрировал статистически значимых различий между исследуемыми группами ($p > 0,05$). Ранняя ПЭ (с манифестацией до 34 недель гестации) значимо чаще встречалась в группе ТПЭ по сравнению с УПЭ ($p = 0,04$), соответственно поздняя ПЭ (с манифестацией после 34 недель гестации) преобладала в группе УПЭ относительно ТПЭ ($p = 0,04$).

Клинические особенности течения ПЭ и инструментальных методов исследования у беременных с ПЭ в стационаре представлены в таблице 5.

Таблица 5

Характеристика течения преэклампсии и данных инструментальных методов исследования у беременных с преэклампсией в стационаре

Показатель	Контроль n=67	ПЭ n=98	УПЭ n=55	ТПЭ n=43	p
Срок поступления в стационар	37,5 (35,40;38,40)	34,40 (32,00;36,20)	35,20 (33,00;37,30)	33,2 (30,30;35,00)	$p_1 = 0,000$ $p_2 = 0,000$ $p_3 = 0,000$
Количество койко-дней в стационаре до родоразрешения	5 (2,00;7,00)	4 (1,00;8,00)	6 (2,00;14,00)	2 (1,00;5,00)	$p_3 = 0,008$ $p_4 = 0,001$

Показатель	Контроль n=67	ПЭ n=98	УПЭ n=55	ТПЭ n=43	p
САД при поступлении в стационар, мм рт. ст.	112 (104,00;118,00)	153 (145,00;164,00)	156 (145,00;161,00)	152 (140,00;170,00)	p ₁ =0,000 p ₂ =0,000 p ₃ =0,000
ДАД при поступлении в стационар, мм рт. ст.	76 (74,00;79,00)	100 (90,00;105,00)	100 (91,00;103,00)	100 (90,00;105,00)	p ₁ =0,000 p ₂ =0,000 p ₃ =0,000
Ср. АД при поступлении в стационар, мм рт. ст.	94 (88,50;97,50)	126,25 (117,50;135,00)	125 (120,00;135,00)	127 (117,00;136,50)	p ₁ =0,000 p ₂ =0,000 p ₃ =0,000
Наличие отеков при поступлении	6 (8,95%)	89 (90,81%)	50 (90,90%)	39 (90,69%)	p ₁ =0,000 p ₂ =0,000 p ₃ =0,000
Неврологические симптомы	-	21 (21,42%)	-	21 (48,83%)	p ₁ =0,000 p ₃ =0,000 p ₄ =0,000
Олигоурия	-	4 (4,08%)	-	4 (9,30%)	p>0,05
Уровень протеинурия в разовой порции мочи при поступлении, г/л	-	1,32 (0,66;3,30)	0,66 (0,56;1,40)	3,3 (1,16;6,60)	p ₁ =0,000 p ₂ =0,000 p ₃ =0,000 p ₄ =0,000
Уровень протеинурии в суточной порции мочи в стационаре, г/л	-	3,3 (1,67;6,60)	1,88 (1,32;2,86)	6,6 (6,00;7,40)	p ₁ =0,000 p ₂ =0,000 p ₃ =0,000 p ₄ =0,000
Данные инструментальных методов исследования					
Многоводие	7 (10,44%)	5 (5,10%)	5 (9,09%)	-	p>0,05
Маловодие	5 (7,46%)	26 (26,53%)	10 (18,18%)	16 (37,20%)	p ₁ =0,000 p ₃ =0,001 p ₄ =0,040
ЗРП по данным УЗИ	4 (5,97%)	31 (31,63%) (ОШ=7,21; 95%ДИ 2,56-25,16)	9 (16,36%)	22 (51,16%) (ОШ=16; 95% ДИ 5,21-59,76)	p ₁ =0,000 p ₃ =0,000 p ₄ =0,000
Гипотензивная терапия					

Показатель	Контроль n=67	ПЭ n=98	УПЭ n=55	ТПЭ n=43	p
Монотерапия	-	29 (29,59%)	25 (45,45%)	4 (9,30%)	$p_1=0,000$ $p_2=0,001$ $p_3=0,040$ $p_4=0,000$
Прием трех и более препаратов	-	25 (25,51%)	8 (14,54%)	17 (39,53%)	$p_1=0,000$ $p_2=0,003$ $p_3=0,000$ $p_4=0,006$
Альфа2-адреномиметики	-	98 (100%)	55 (100%)	43 (100%)	$p_1=0,000$ $p_2=0,000$ $p_3=0,000$
Блокаторы кальциевых каналов	-	46 (46,93%)	19 (34,54%)	27 (62,79%)	$p_1=0,000$ $p_2=0,000$ $p_3=0,000$ $p_4=0,005$
Бета1-адреноблокаторы	-	16 (16,32%)	5 (9,09%)	11 (25,58%)	$p_1=0,000$ $p_2=0,020$ $p_3=0,000$ $p_4=0,030$

Примечание для таблицы 5: p_1 – уровень значимости различий между группой контроля и группой преэклампсии; p_2 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с умеренной преэклампсией; p_3 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с тяжелой преэклампсией; p_4 – уровень значимости различий между группой с умеренной преэклампсией и группой с тяжелой преэклампсией.

Медиана срока госпитализации пациенток в стационар в группе с ПЭ составила 34,4 (32,0-36,2) недели, причем при тяжелой ПЭ значимо ниже (33,2 (30,3-35,0) недели по сравнению с группой УПЭ (35,2 недель (33,0-37,3); $p=0,001$). Длительность стационарного лечения до родоразрешения была минимальной в группе ТПЭ по сравнению с УПЭ ($p=0,001$). Уровни САД, ДАД и сРАД были значимо выше в группе ПЭ по сравнению с контролем ($p=0,000$), максимальные значения зарегистрированы при ТПЭ относительно УПЭ ($p<0,05$). Отечный синдром значимо чаще выявлялся при ПЭ независимо от тяжести ($p=0,000$) по сравнению с контрольной группой. Неврологическая симптоматика отмечена только в группе ТПЭ, статистически значимо выше по

сравнению с УПЭ ($p=0,000$). Олигурия зарегистрирована у 4 пациенток с ТПЭ ($p>0,05$).

Анализ данных показал, что наиболее высокие показатели протеинурии, как в разовой, так и в суточной порции мочи, были зафиксированы у пациенток с ПЭ. При этом статистически значимые различия наблюдались не только между основной и контрольной группами, но и между подгруппами с ТПЭ и УПЭ формами ПЭ (во всех случаях $p=0,000$). По результатам инструментальных исследований, маловодие значимо чаще диагностировалось в группе ПЭ по сравнению с контрольной группой ($p=0,000$), причём наибольшая частота отмечалась при ТПЭ ($p=0,001$). Кроме того, при ТПЭ маловодие встречалось значимо чаще, чем при УПЭ. В то же время распространённость многоводия не имела значимых межгрупповых различий ($p>0,05$). ЗРП по данным УЗИ значимо чаще выявлялась при ПЭ по сравнению с контролем ($p=0,000$), с максимальной частотой в подгруппе ТПЭ. При сравнительном анализе подгрупп ПЭ частота ЗРП при ТПЭ значимо превышала таковую при УПЭ ($p=0,000$).

При проведении анализа антигипертензивной терапии было установлено, что комбинированная терапия статистически значимо чаще применялась у пациенток с ПЭ по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$), при этом различий между тяжелой и умеренной формами ПЭ по данному показателю не выявлено ($p>0,05$). Однако при сравнительном анализе подгрупп пациенток с ПЭ было установлено, что комбинированная терапия чаще применялась при тяжелой форме по сравнению с умеренной ($p=0,006$). Основу антигипертензивной терапии во всех случаях ПЭ составлял альфа2-адреномиметик (метилдопа), что демонстрировало статистически значимые различия с контрольной группой ($p=0,000$). В группе с ТПЭ в составе комбинированной терапии значимо чаще применялся блокатор кальциевых каналов (нифедипин) ($p=0,000$).

Данные об исходах беременностей пациенток с ПЭ представлены в таблице 6.

Проведенный анализ показал, что сроки и методы родоразрешения у пациенток с ПЭ имели статистически значимые отличия от контрольной группы. Средний срок родоразрешения в группе с ПЭ был значимо ниже ($p=0,000$), причем при тяжелой форме он был значимо меньше, чем при умеренной ($p=0,000$).

Таблица 6

Исходы беременности у женщин с преэклампсией

Показатель	Контроль n=67	ПЭ n=98	УПЭ n=55	ТПЭ n=43	p
Срок родоразрешения, недель	38,5 (38,10;39,20)	35 (33,104;37,10)	37 (34,50;37,50)	33 (30,00;35,00)	$p_1=0,000$ $p_2=0,000$ $p_3=0,000$ $p_4=0,000$
Своевременные роды	63 (94,02%)	39 (39,79%)	37 (67,27%)	2 (4,65%)	$p_1=0,000$ $p_2=0,001$ $p_3=0,000$ $p_4=0,000$
Преждевременные роды	4 (5,97%)	59 (60,20%)	18 (32,72%)	41 (95,34%)	$p_1=0,000$ $p_2=0,000$ $p_3=0,000$ $p_4=0,000$
Роды через естественные родовые пути	31 (46,26%)	13 (13,26%)	11 (20%)	2 (4,65%)	$p_1=0,000$ $p_2=0,001$ $p_3=0,000$ $p_4=0,010$
Кесарево сечение	36 (53,73%)	85 (86,73%)	44 (80%)	41 (95,34%)	$p_1=0,000$ $p_2=0,001$ $p_3=0,000$ $p_4=0,010$
Осложнения и особые мероприятия при родах через естественные родовые пути					
Несвоевременное излитие о/вод	10 (14,92%)	6 (6,12%)	5 (9,09%)	1 (2,32%)	$p_3=0,010$
Раннее послеродовое кровотечение	2 (2,98%)	-	-	-	$p>0,05$
Амниотомия	8 (11,94%)	9 (9,18%)	9 (16,36%)	-	$p_1=0,000$ $p_3=0,003$ $p_4=0,001$
Преиндукция родов	7 (10,44%)	11 (11,34%)	9 (16,36%)	2 (4,65%)	$p_4=0,05$

Показатель	Контроль n=67	ПЭ n=98	УПЭ n=55	ТПЭ n=43	p
Эпидуральная анестезия	10 (14,92%)	13 (13,26%)	11 (20%)	2 (4,65%)	$p_4=0,010$
Перинеотомия, перинеорафия	10 (14,92%)	13 (13,26%)	11 (20%)	2 (4,65%)	$p_4=0,010$
Показания к операции кесарево сечение					
ТПЭ и отсутствие эффекта от выжидательной тактики тяжелой ПЭ	-	26 (26,53%)	-	26 (60,46%)	$p_1=0,000$ $p_3=0,000$ $p_4=0,000$
Утяжеление ПЭ	-	22 (22,44%)	22 (40%)	-	$p>0,05$
Дистресс плода в родах	10 (14,92%)	8 (8,16%)	8 (14,54%)	-	$p_3=0,030$ $p_4=0,030$
Ухудшение состояния плода	3 (4,47%)	24 (24,48%)	10 (21,81%)	14 (32,55%)	$p_1=0,000$ $p_2=0,010$ $p_3=0,000$
Рубец на матке после операции кесарево сечение	7 (10,44%)	-	-	-	$p>0,05$
Клинический/анатомический узкий таз	6 (8,95%)	-	-	-	$p>0,05$
Преждевременная отслойка плаценты	2 (2,98%)	3 (3,06%)	2 (3,63%)	1 (2,32%)	$p>0,05$
Симфизит	5 (7,46%)	2 (2,04%)	2 (3,63%)	-	$p>0,05$
Аномалия родовой деятельности матки	3 (4,47%)	-	-	-	$p>0,05$

Примечание для таблицы 6: p_1 – уровень значимости различий между группой контроля и группой преэклампсии; p_2 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с умеренной преэклампсией; p_3 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с тяжелой преэклампсией; p_4 – уровень значимости различий между группой с умеренной преэклампсией и группой с тяжелой преэклампсией.

ПР значительно чаще отмечались у женщин с ПЭ по сравнению с контролем, с максимальной частотой в подгруппе ТПЭ ($p=0,000$). Операция кесарево сечение проводилась значительно чаще у пациенток с ПЭ ($p<0,05$), причем ее частота возрастала пропорционально тяжести состояния: наибольшие показатели были зафиксированы в группе с ТПЭ ($p<0,05$ во всех случаях).

Среди показаний к операции кесарево сечение при ТПЭ ведущее место занимали: признаки тяжелой ПЭ (после стабилизации состояния матери) и нарастание симптомов при выжидательной тактике (60,46%), ухудшение состояния плода (32,55%); при умеренной ПЭ – нарастание симптомов ПЭ (40%), ухудшение состояния плода (21,81%). Анализ показаний к экстренному оперативному родоразрешению не выявил статистически значимых различий в частоте преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и аномалий родовой деятельности между исследуемыми группами ($p>0,05$ во всех случаях).

Анализ состояния новорожденных, рожденных от матерей с ПЭ представлены в таблице 7.

Таблица 7

Состояние новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией

Показатель	Контроль n=67	ПЭ n=98	УПЭ n=55	ТПЭ n=43	p
Всего детей	67 (100,0%)	98 (100,0%)	55 (100,0%)	43 (100,0%)	$p>0,050$
Живорожденные	67 (100,0%)	97 (98,97%)	55 (100%)	42 (97,67%)	$p>0,05$
Мертворожденные	-	1 (1,02%)	-	1 (2,32%)	$p>0,05$
Доношенные	63 (94,02%)	39 (39,79%)	37 (67,27%)	2 (4,65%)	$p_1=0,000$ $p_2=0,000$ $p_3=0,000$ $p_4=0,000$

Показатель	Контроль n=67	ПЭ n=98	УПЭ n=55	ТПЭ n=43	p
Недоношенные	4 (5,97%)	59 (60,20%)	18 (32,72%)	41 (95,34%)	p ₁ =0,000 p ₂ =0,000 p ₃ =0,000 p ₄ =0,000
Показатели массы и роста новорожденных					
Масса доношенных, г	3360 (3220,00; 3500,00)	2930 (2660,00; 3350,00)	2920 (2640,00; 3350,00)	3865 (3080,00; 4650,00)	p ₁ =0,000 p ₂ =0,000
Рост доношенных, г	52 (51,00;53,00)	50 (48,00;51,00)	50 (48,00;51,00)	50 (50,00;50,00)	p ₁ =0,000 p ₂ =0,000
Масса недоношенных, г	2975 (2860; 3000,00)	1694 (1350,00; 2150,00)	1678 (1468,00; 1698,00)	1844 (1350,00; 2160,00)	p ₁ =0,030 p ₂ =0,040 p ₃ =0,010 p ₄ =0,030
Рост недоношенных, г	49,50 (49,00;50,00)	42 (38,00;44,00)	40,50 (39,00;42,50)	42 (36,00;45,00)	p ₁ =0,001 p ₂ =0,004 p ₃ =0,001
Состояния детей при рождении					
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте жизни у доношенных, баллы	8 (7,00;8,00)	7 (7,00;8,00)	7 (7,00;8,00)	6 (6,00;7,00)	p ₁ =0,010 p ₂ =0,010 p ₃ =0,000 p ₄ =0,050
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте жизни у доношенных, баллы	9 (9,00;9,00)	8 (8,00;9,00)	8 (8,00;9,00)	7 (6,00;8,00)	p ₁ =0,002 p ₂ =0,006 p ₃ =0,010 p ₄ =0,030
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте жизни у недоношенных, баллы	7,50 (7,00;8,00)	6 (5,00;6,00)	6 (4,50;6,00)	6 (5,00;7,00)	p ₁ =0,003 p ₂ =0,006 p ₃ =0,005
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте жизни у недоношенных, баллы	8,5 (8,00;9,00)	7 (6,50;7,00)	7 (6,50;7,00)	7 (6,00;7,00)	p ₁ =0,002 p ₂ =0,006 p ₃ =0,002
Оценка по шкале Сильверман, баллы	4 (2,00;4,00)	4 (4,00;4,00)	4 (2,00;4,00)	4 (4,00;5,00)	p>0,05

Показатель	Контроль n=67	ПЭ n=98	УПЭ n=55	ТПЭ n=43	p
Асфиксия при рождении	2 (2,98%)	17 (17,34%) (ОШ=6,76; 95% ДИ 1,71-44,69)	7 (12,72%)	10 (23,25%) (ОШ=9,64; 95% ДИ 2,19-67,96)	$p_1=0,004$ $p_2=0,040$ $p_3=0,000$
Умеренная асфиксия	2 (2,98%)	11 (11,22%)	5 (9,09%)	6 (13,95%) (ОШ=5,19; 95% ДИ 1,04-39)	$p_1=0,050$ $p_3=0,030$
Тяжелая асфиксия	-	6 (6,12%)	2 (3,63%)	4 (7,27%)	$p_3=0,050$

Примечание для таблицы 7: p_1 – уровень значимости различий между группой контроля и группой преэклампсии; p_2 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с умеренной преэклампсией; p_3 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с тяжелой преэклампсией; p_4 – уровень значимости различий между группой с умеренной преэклампсией и группой с тяжелой преэклампсией.

Анализ перинатальных исходов показал, что в большинстве случаев у исследуемых женщин отмечалось рождение живорожденных детей, за исключением одного случая антенатальной гибели плода у пациентки с ТПЭ. В группе контроля доношенные новорожденные регистрировались значимо чаще по сравнению с группой пациенток с ПЭ, независимо от степени её тяжести ($p=0,000$). Напротив, недоношенные дети значимо чаще рождались у женщин с ПЭ по сравнению с контрольной группой ($p=0,000$). При этом в подгруппе с ТПЭ частота недоношенности была максимальной и значимо превышала показатели подгруппы с УПЭ ($p=0,000$). При стратификации по тяжести состояния наибольшая частота недоношенности отмечалась в подгруппе с ТПЭ по сравнению с УПЭ ($p=0,000$).

При оценке антропометрических показателей новорожденных установлено, что средние значения массы тела и роста доношенных детей в группе ПЭ были значимо ниже, чем в контроле ($p=0,000$), причем эти различия в большей степени определялись показателями при УПЭ. Среди недоношенных

новорожденных также выявлены статистически значимые различия: средние показатели массы тела при ПЭ были ниже контрольных значений независимо от степени тяжести ($p < 0,05$), достигая минимальных значений при ТПЭ по сравнению с УПЭ. Отмечалось статистически значимое снижение роста у детей, рожденных пациентками с ПЭ, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), независимо от тяжести ПЭ.

Анализ антропометрических показателей новорожденных выявил устойчивую тенденцию к снижению физических параметров у доношенных детей, рожденных женщинами с ПЭ. Так, в группе ПЭ средние значения массы тела и роста были статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой ($p = 0,000$), причем наиболее выраженные различия отмечались при УПЭ. Среди недоношенных детей также наблюдалось значимое снижение средней массы тела в группе ПЭ относительно контроля ($p < 0,05$), достигая минимальных значений при тяжелой форме ПЭ по сравнению с умеренной ($p < 0,05$). Аналогичная закономерность была установлена для показателей роста недоношенных новорожденных, которые были значимо ниже в группе ПЭ независимо от степени тяжести заболевания ($p < 0,05$).

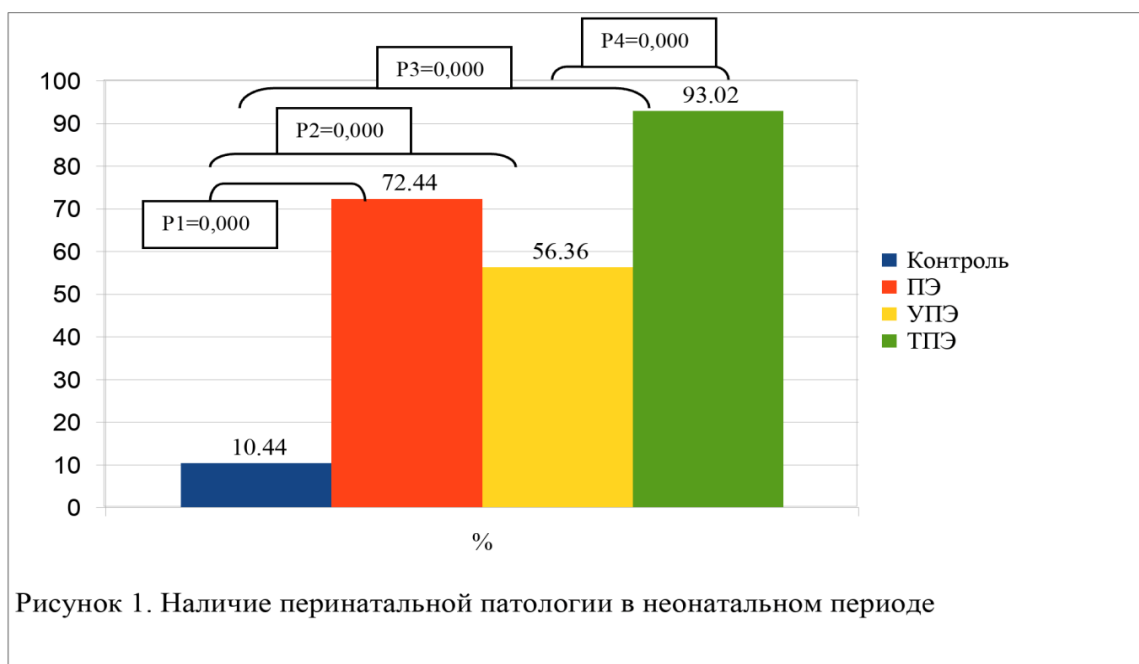
Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар продемонстрировала статистически значимое снижение баллов как на 1-й, так и на 5-й минутах жизни у детей, рожденных матерями с ПЭ, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). У доношенных новорожденных наиболее низкие показатели регистрировались при ТПЭ, значимо отличаясь от значений при умеренной УПЭ ($p < 0,05$). Аналогичная тенденция наблюдалась среди недоношенных детей: оценки по Апгар были достоверно ниже в группе ПЭ относительно контроля ($p < 0,05$), причем данная закономерность не зависела от степени тяжести ПЭ ($p < 0,05$). В отличие от шкалы Апгар, средние показатели по шкале Сильверман, оценивающей дыхательные нарушения, не выявили статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$).

Рождение детей в состоянии асфиксии (разной степени тяжести) значимо чаще отмечалось у матерей с ПЭ, вне зависимости от степени ее тяжести, по

сравнению с группой контроля, ($p < 0,05$ во всех случаях). Расчет показателей риска продемонстрировал, что ПЭ ассоциировалась с 6,76-кратным увеличением вероятности развития асфиксии у новорожденных (ОШ=6,76; 95% ДИ 1,71-44,69), при ТПЭ риск развития асфиксии возрастал в 9,64 раза (ОШ=9,64; 95% ДИ 2,19-67,96).

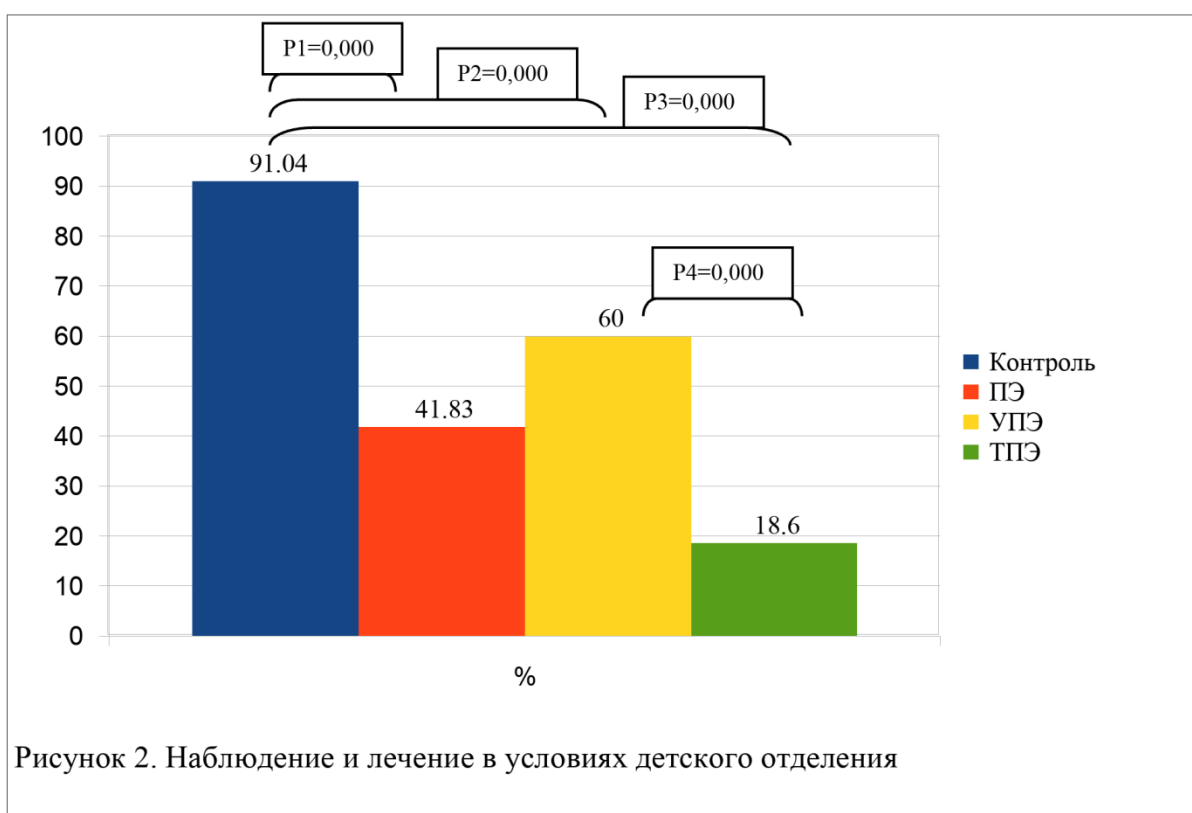
Особенности перинатальной патологии у детей, родившихся от матерей с ПЭ представлены на рисунках 1-11.

В контрольной группе 89,55% новорожденных родились без каких-либо патологий. В то же время в группе с ПЭ этот показатель был значимо ниже и составлял лишь 27,55% ($p = 0,000$). Среди женщин с УПЭ доля здоровых новорожденных составила 43,63%, тогда как при ТПЭ этот показатель катастрофически снижался до 6,97% ($p = 0,000$). Сравнительный анализ показал, что 72,44% новорожденных от матерей с ПЭ имели перинатальную патологию против 10,44% в контроле, частота перинатальной патологии варьировала в зависимости от тяжести ПЭ: 56,36% при УПЭ и 93,02% при ТПЭ ($p = 0,000$ во всех случаях) (рис. 1). Оценка степени риска выявила: общий риск перинатальной патологии при ПЭ: ОШ=22.37 (95% ДИ 9,43-59,01), при УПЭ: ОШ=11 (95% ДИ 4,39-30,3), при ТПЭ: ОШ=104 (95% ДИ 28,07-522,9).



Примечание для рисунка 1: p_1 – уровень значимости различий между группой контроля и группой преэклампсии; p_2 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с умеренной преэклампсией; p_3 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с тяжелой преэклампсией; p_4 – уровень значимости различий между группой с умеренной преэклампсией и группой с тяжелой преэклампсией.

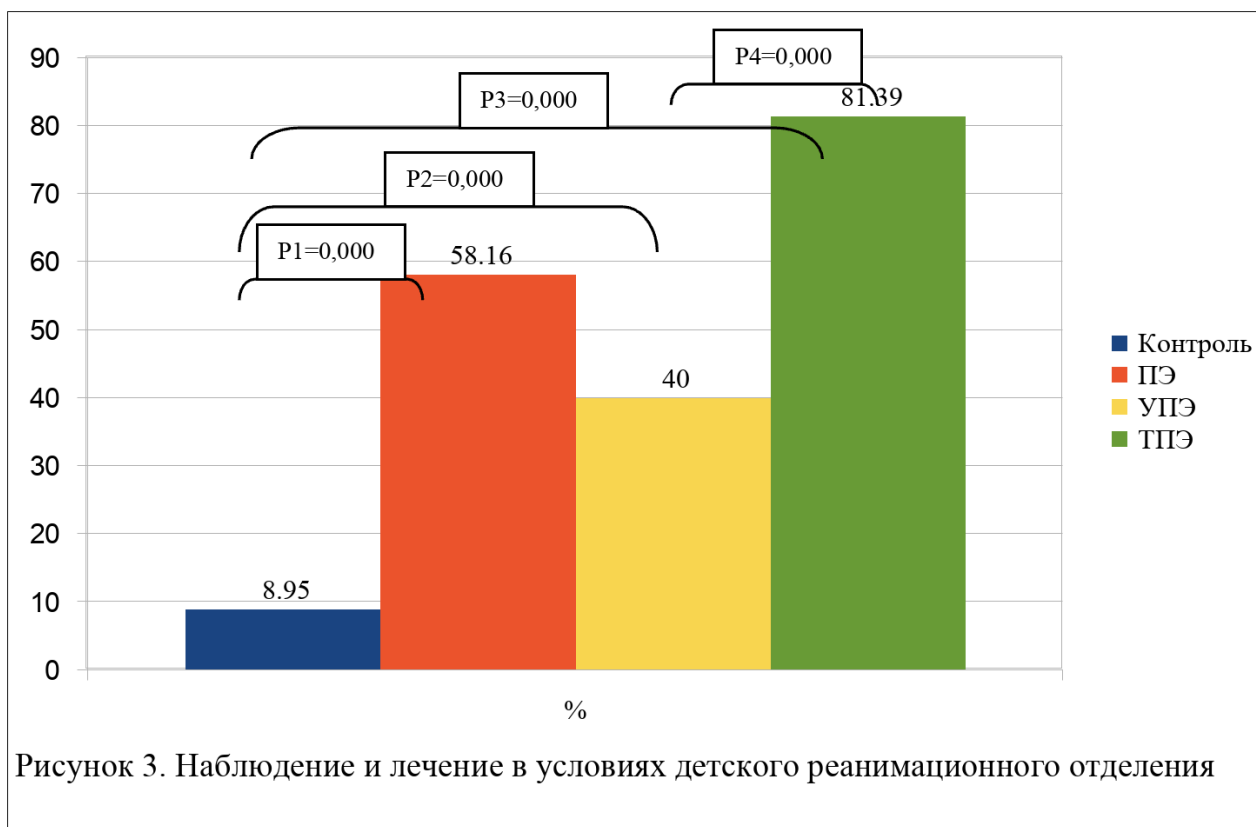
Значимая доля новорожденных от матерей контрольной группы (91,04%) наблюдалась в условиях детского отделения, по сравнению с группой женщин с ПЭ (41,83%), вне зависимости от степени ее тяжести. При УПЭ (60%) чаще чем при ТПЭ (18,6%) ($p=0,000$ во всех случаях) (рис. 2).



Примечание для рисунка 2: p_1 – уровень значимости различий между группой контроля и группой преэклампсии; p_2 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с умеренной преэклампсией; p_3 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с тяжелой преэклампсией; p_4 – уровень значимости различий между группой с умеренной преэклампсией и группой с тяжелой преэклампсией.

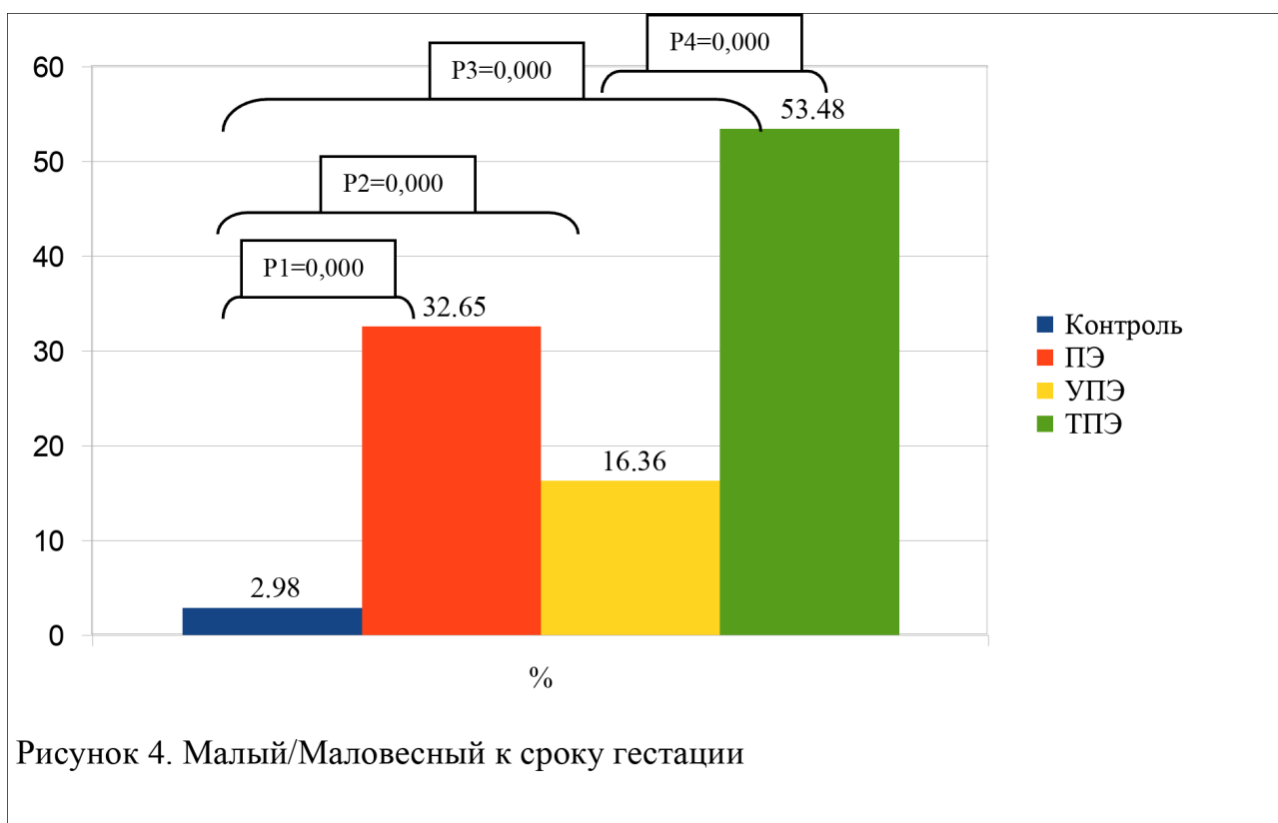
Анализ частоты госпитализации новорожденных в ДРО выявил статистически значимые различия между группами ($p=0,000$) (рис. 3). В группе с ПЭ требовали наблюдения в условиях реанимации 58,16% новорожденных (в

контрольной лишь 8,95%), демонстрируя четкую зависимость от тяжести состояния: при УПЭ: 40% случаев, при ТПЭ: 81,39% случаев. Общий риск госпитализации в ДРО при ПЭ: ОШ=13,9 (95% ДИ 5,72-38,5), при УПЭ: ОШ=6,66 (95% ДИ 2,53-19,61), при ТПЭ: ОШ=41,87 (95% ДИ 14,09-142,1).



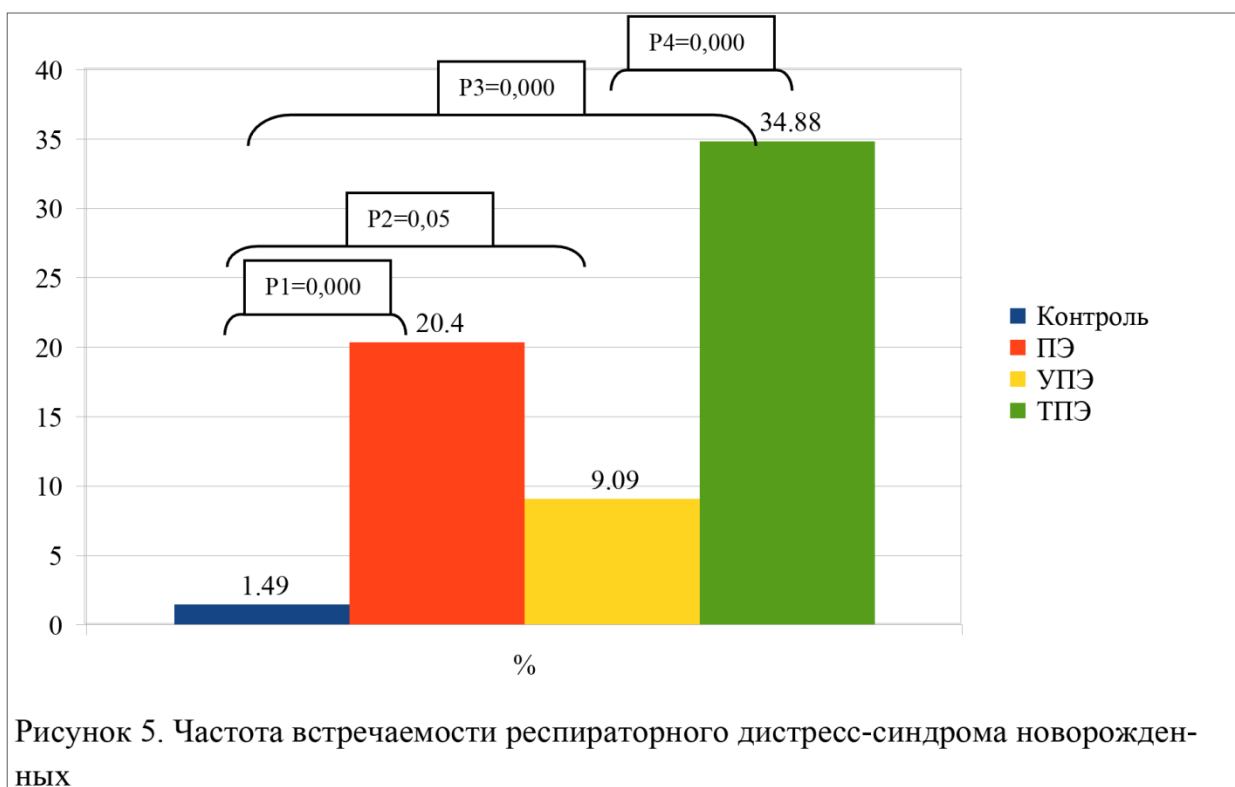
Примечание для рисунка 3: p_1 – уровень значимости различий между группой контроля и группой преэклампсии; p_2 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с умеренной преэклампсией; p_3 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с тяжелой преэклампсией; p_4 – уровень значимости различий между группой с умеренной преэклампсией и группой с тяжелой преэклампсией.

В группе с ПЭ частота рождения малых/маловесных к сроку гестации детей достигала 32,65% (в контроле – 2,98%), с выраженной градацией по степени тяжести: при УПЭ – 16,36% случаев, при ТПЭ – 53,48% случаев ($p < 0,05$ во всех случаях) (рис. 4). Оценка степени риска показала: общий риск рождения маловесных детей при ПЭ: ОШ=15,56 (95% ДИ 4,15-99,99), при УПЭ: ОШ=6,27 (95% ДИ 1,41-44,3), при ТПЭ: ОШ=35,9 (95% ДИ 8,89-243,1).



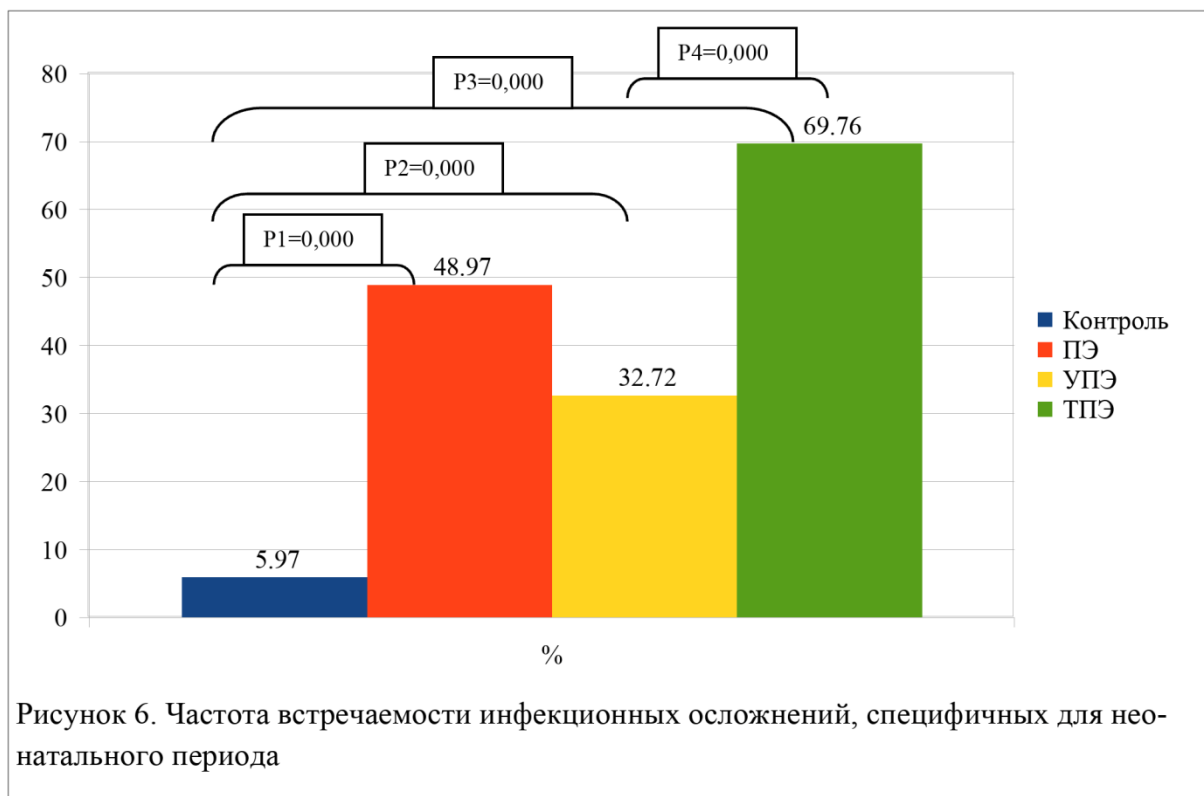
Примечание для рисунка 4: p_1 – уровень значимости различий между группой контроля и группой преэклампсии; p_2 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с умеренной преэклампсией; p_3 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с тяжелой преэклампсией; p_4 – уровень значимости различий между группой с умеренной преэклампсией и группой с тяжелой преэклампсией.

Респираторный дистресс-синдром новорожденных значимо чаще диагностирован у детей от женщин с ПЭ (20,4%) по сравнению с контрольной группой (1,49%), при ТПЭ (34,88%) значимо чаще чем при УПЭ (9,09%) ($p < 0,05$ во всех случаях) (рис. 5). ПЭ значимо повышает риск развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденных в 16,74 раз (ОШ=16,74; 95% ДИ 2,95-359,3), УПЭ – в 6,51 раз (ОШ=6,51; 95% ДИ 0,86-159,2), ТПЭ – в 34,29 раз (ОШ=34,29; 95% ДИ 5,70-761,4).



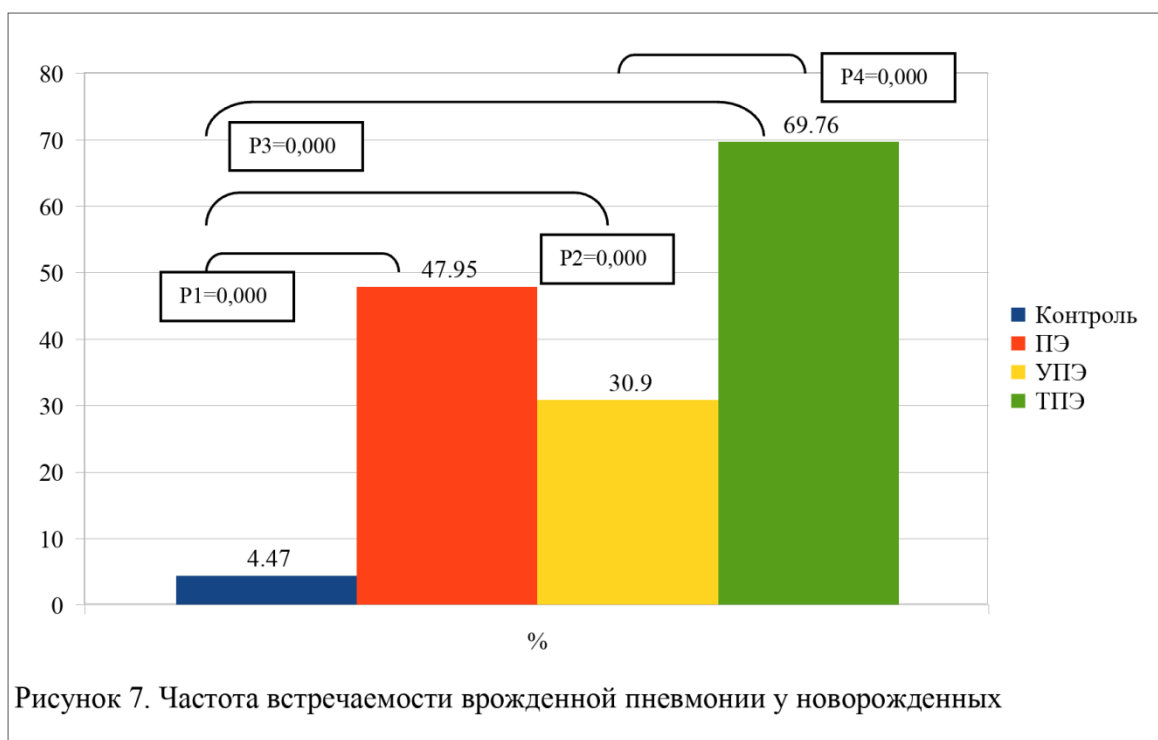
Примечание для рисунка 5: p_1 – уровень значимости различий между группой контроля и группой преэклампсии; p_2 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с умеренной преэклампсией; p_3 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с тяжелой преэклампсией; p_4 – уровень значимости различий между группой с умеренной преэклампсией и группой с тяжелой преэклампсией.

Врожденная пневмония значимо чаще диагностировалась у новорожденных от матерей с ПЭ (47,95%), вне зависимости от степени ее тяжести, по сравнению с группой контроля (4,47%), при ТПЭ (69,76%) чаще чем при УПЭ (30,9%), ($p=0,000$ во всех случаях) (рис. 6). При ПЭ повышен риск рождения детей с врожденной пневмонией в 19,35 раз (ОШ=19,35; 95% ДИ 6,27-82,53), при УПЭ – в 9,37 раз (ОШ=9,37; 95% ДИ 2,77-42,4), при ТПЭ – в 46,63 раза (ОШ=46,63; 95% ДИ 13,47-217,6).



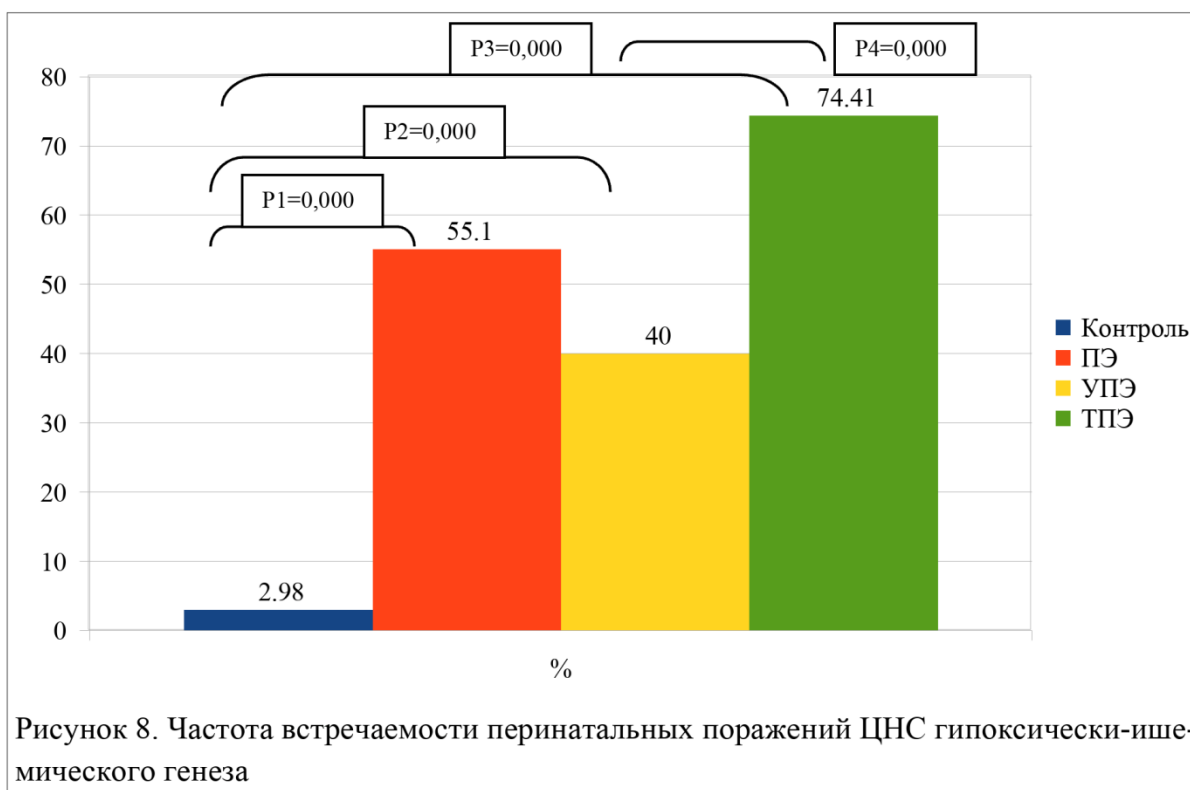
Примечание для рисунка 6: p_1 – уровень значимости различий между группой контроля и группой преэклампсии; p_2 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с умеренной преэклампсией; p_3 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с тяжелой преэклампсией; p_4 – уровень значимости различий между группой с умеренной преэклампсией и группой с тяжелой преэклампсией.

При анализе инфекционных осложнений неонатального периода, включая врожденную пневмонию, были получены статистически значимые различия между группами (рис. 7). В контрольной группе данные осложнения зафиксированы у 5,97% новорожденных, тогда как в группе с ПЭ их частота составила 48,97%, при умеренной форме ПЭ осложнения встречались в 32,72% случаев, а при тяжелой форме – в 69,76% случаев ($p=0,000$ для всех сравнений). Общий риск инфекционных осложнений при ПЭ: ОШ=14,89 (95% ДИ 5,39-51,45), при УПЭ: ОШ=7,53 (95% ДИ 2,48-27,71), при ТПЭ: ОШ=34,59 (95% ДИ 11,06-132,5).



Примечание для рисунка 7: p_1 – уровень значимости различий между группой контроля и группой преэклампсии; p_2 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с умеренной преэклампсией; p_3 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с тяжелой преэклампсией; p_4 – уровень значимости различий между группой с умеренной преэклампсией и группой с тяжелой преэклампсией.

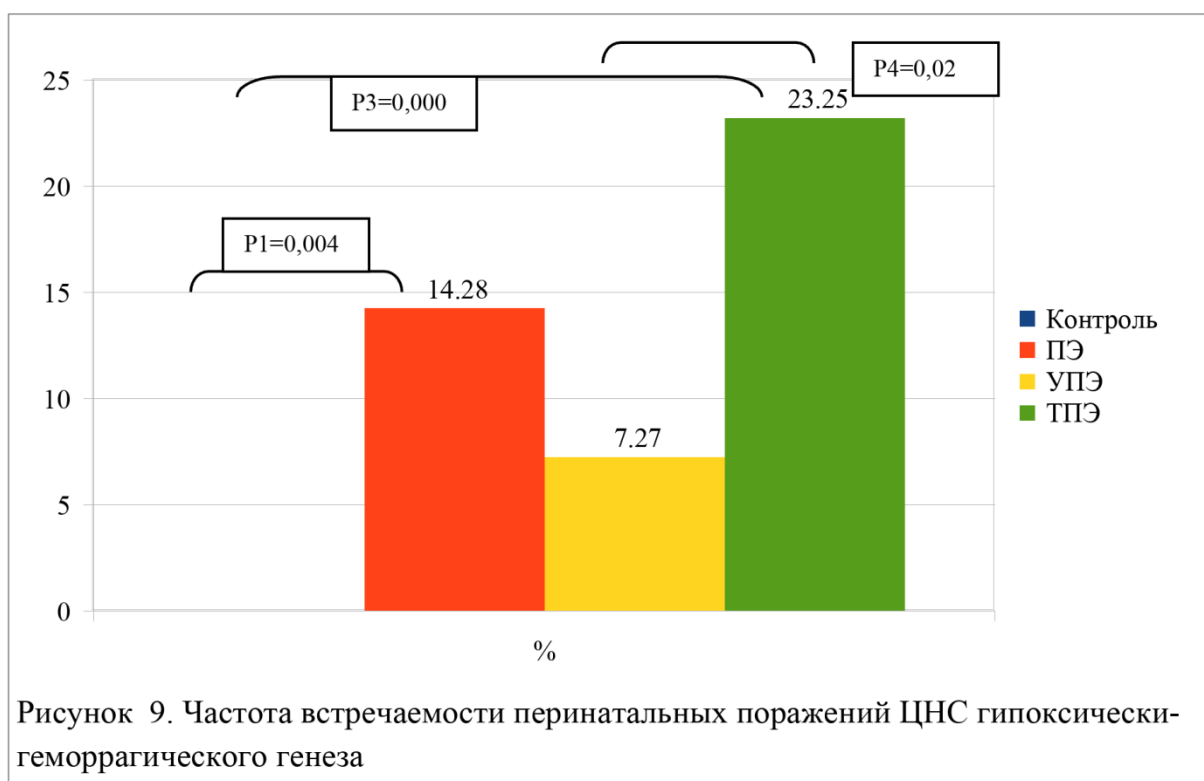
При проведении нейросонографического исследования новорожденных было установлено, что перинатальные поражения центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза значительно чаще диагностировались у детей от женщин с преэклампсией (55,1%), по сравнению с контрольной группой (2,98%), при этом частота выявления данной патологии возрастала пропорционально тяжести ПЭ: при умеренной форме поражения центральной нервной системы отмечались в 40% случаев, тогда как при тяжелой форме – в 74,41% случаев ($p=0,000$ во всех случаях) (рис. 8). ПЭ в целом увеличивает вероятность развития гипоксически-ишемических поражений ЦНС у новорожденных в 39,11 раз (ОШ=39,11; 95% ДИ 10,58-249,7), при этом умеренная форма ПЭ ассоциирована с 21,15-кратным повышением риска (ОШ=21,15; 95% ДИ 5,36-140,4), а тяжелая форма – с 88,2-кратным увеличением (ОШ=88,2; 95% ДИ 21,17-613,9).



Примечание для рисунка 8: p_1 – уровень значимости различий между группой контроля и группой преэклампсии; p_2 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с умеренной преэклампсией; p_3 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с тяжелой преэклампсией; p_4 – уровень значимости различий между группой с умеренной преэклампсией и группой с тяжелой преэклампсией.

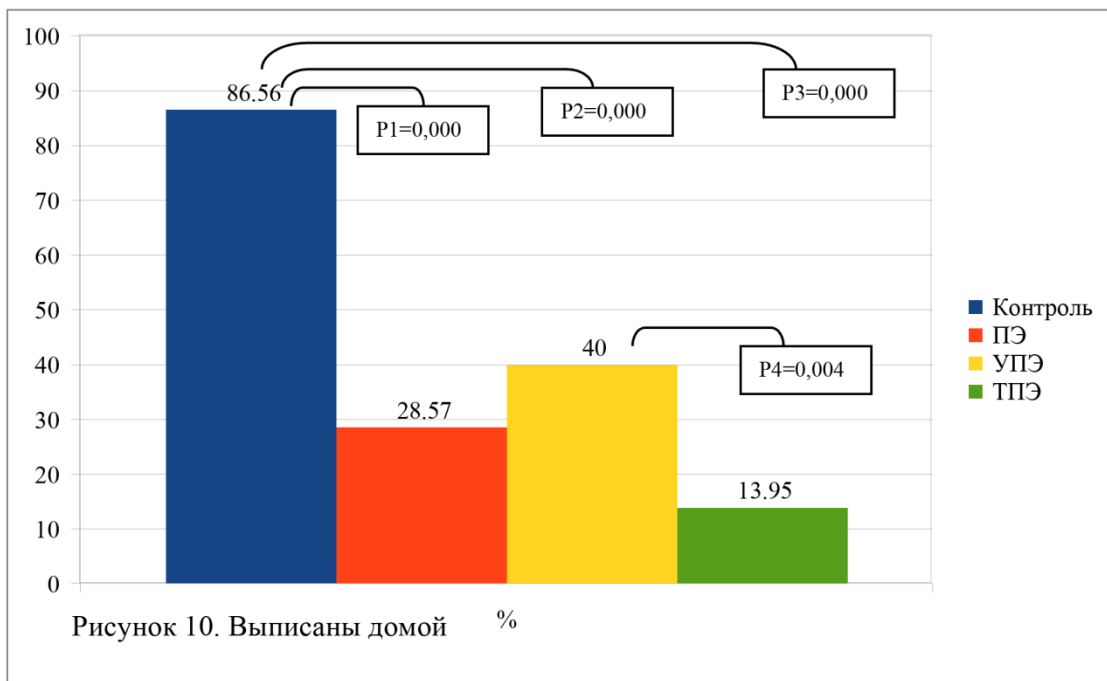
Анализ частоты гипоксически-геморрагических поражений центральной нервной системы у новорожденных выявил статистически значимые различия между группами (рис. 9). В контрольной группе случаев гипоксически-геморрагических поражений ЦНС не было, среди детей, рожденных женщинами с ПЭ, поражения ЦНС этого типа встречались в 14,28% случаев. При сравнении подгрупп с разной степенью тяжести ПЭ установлено, что при тяжелой форме ПЭ частота поражений составляла 23,25%, что значимо выше, чем при умеренной форме ПЭ – 7,27% ($p < 0,05$ во всех случаях). Расчет показателей риска продемонстрировал, что ПЭ в целом ассоциирована с 11,06 - кратным увеличением вероятности развития гипоксически-геморрагических поражений ЦНС у новорожденных (ОШ=11,06; 95% ДИ 1,88-241,7). При этом

тяжелая форма ПЭ повышала риск данной патологии в 19,8 раз по сравнению с контрольной группой (ОШ=19,8; 95% ДИ 3,13-450,3).



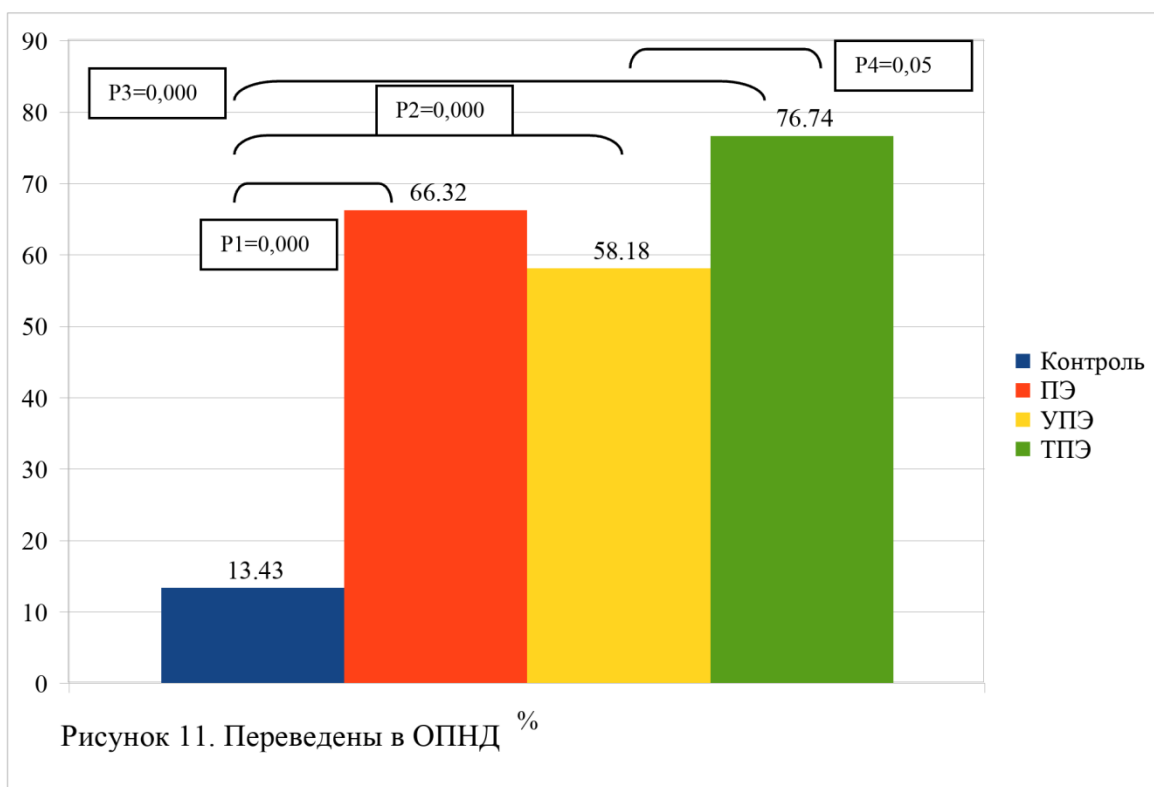
Примечание для рисунка 9: p_1 – уровень значимости различий между группой контроля и группой преэклампсии; p_2 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с умеренной преэклампсией; p_3 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с тяжелой преэклампсией; p_4 – уровень значимости различий между группой с умеренной преэклампсией и группой с тяжелой преэклампсией.

Большинство детей контрольной группы (86,56%) были выписаны в удовлетворительном состоянии домой, что значимо чаще по сравнению с группой ПЭ (28,57%), УПЭ (40%) и ТПЭ (13,95%) ($p < 0,05$ во всех случаях) (рис. 10).



Примечание для рисунка 10: p_1 – уровень значимости различий между группой контроля и группой преэклампсии; p_2 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с умеренной преэклампсией; p_3 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с тяжелой преэклампсией; p_4 – уровень значимости различий между группой с умеренной преэклампсией и группой с тяжелой преэклампсией.

Частота перевода новорожденных в отделение патологии недоношенных детей (ОПНД) была значимо выше в группе женщин с ПЭ (66,32%), вне зависимости от степени ее тяжести, по сравнению с группой контроля (13,43%), при ТПЭ (76,74%), при УПЭ (58,18%) ($p < 0,05$ во всех случаях) (рис. 11). Риск перевода новорожденных в ОПНД при ПЭ возрастает в 12,47 раз (ОШ=12,47; 95% ДИ 5,64-29,71), при УПЭ – в 18,05 раз (ОШ=18,05; 95% ДИ 6,95-50,73), при ТПЭ – в 20,41 раз (ОШ=20,41; 95% ДИ 7,75-58,44).



Примечание для рисунка 11: p_1 – уровень значимости различий между группой контроля и группой преэклампсии; p_2 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с умеренной преэклампсией; p_3 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с тяжелой преэклампсией; p_4 – уровень значимости различий между группой с умеренной преэклампсией и группой с тяжелой преэклампсией.

В ходе исследования в неонатальном периоде зарегистрировано 5 случаев смертности (5,1%) в группе ПЭ, 1 из которых от матери с УПЭ (1,81%), рожденный в 27 недель 3 дня (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты) с тяжелой врожденной пневмонией и с перинатальным поражением ЦНС геморрагического генеза; 3 случая от матерей с ТПЭ (9,30%), рожденные в сроке 25 недель 6 дней, 27 недель 6 дней, 33 недели 1 день, все дети с тяжелой врожденной пневмонией и двусторонним перинатальным поражением ЦНС геморрагического генеза.

Проведенное исследование позволило идентифицировать значимые предикторы развития преэклампсии, распределенные по следующим категориям:

1. Демографические и анамнестические факторы:

- Возраст ≥ 36 лет (ОШ=2,69; 1,2-6,45)
 - Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ОШ=13,3; 6,11-30,92) и сахарному диабету (ОШ=2,92; 1,15-8,34)
2. Акушерско-гинекологический анамнез:
- Преждевременные роды в анамнезе (ОШ=3,52; 1,19-12,67)
 - Гипертензивные расстройства при предыдущих беременностях (ОШ=13,71; 2,38-296,5)
3. Соматическая патология:
- Хроническая артериальная гипертензия (ОШ=35,09; 6,40-741,4)
 - Ожирение (ОШ=4,41; 2,06-10,08)
 - Хронические инфекции мочевыводящих путей (цистит ОШ=3,82; 1,14-17,18, пиелонефрит ОШ=3,58; 1,66-8,2)
4. Особенности течения настоящей беременности:
- Бессимптомная бактериурия (ОШ=3,56; 1,32-11,12)
 - Угроза прерывания в I триместре (ОШ=4,44; 1,79-12,46)
 - Табакокурение (ОШ=4,36; 2,11-9,44)

Проведенное исследование демонстрирует выраженную взаимосвязь преэклампсии с повышенным риском неблагоприятных перинатальных исходов: гипоксически-ишемическое поражение ЦНС (ОШ=39,11; 10,58-249,7), гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС (ОШ=11,06; 1,88-241,7), малая масса тела относительно гестационного возраста (ОШ=15,56; 4,15-99,99), респираторный дистресс-синдром (ОШ=16,74; 2,95-359,3), врожденная пневмония (ОШ=19,35; 6,27-82,53), асфиксия различной степени тяжести (ОШ=6,76; 1,71-44,69), повышенный риск неонатальных инфекций (ОШ=14,89; 5,39-51,45). Данные показатели коррелируют с необходимостью интенсивного наблюдения новорожденных, что проявляется в высокой частоте госпитализаций в отделение детской реанимации (ОШ=13,9; 95% ДИ 5,72-38,5) и последующих переводов в отделение патологии новорожденных (ОШ=12,47; 95% ДИ 5,64-29,71).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ, ИЗЛОЖЕННЫМ В ГЛАВЕ 3

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК:

1. Панова, И.А. Медико-биологические факторы риска развития преэклампсии разной степени тяжести у беременных с хронической артериальной гипертензией / И. А. Панова, Е. А. Рокотянская, З. С. Хизриева // Проблемы репродукции. – 2024. – Т. 30, № 3. – С. 77–84.

Публикации в других изданиях:

1. «Анамнестические данные и особенности течения беременности у женщин с преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензии», IX Всероссийская научная конференция студентов и молодых ученых с международным участием «медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека», Иваново, 4 апреля 2023 г., с.10-12.
2. «Преэклампсия как фактор риска перинатальной патологии» «XIX Международный конгресс по репродуктивной медицине» 21-24 января 2025г., Москва, с.212-213
3. «Использование показателей активации периферических В-лимфоцитов при оценке эффективности антигипертензивной терапии умеренной преэклампсии» «XXXI Всероссийский Конгресс Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» 4–6 марта 2025 года, Москва, с.214-215.
4. «Содержание периферических TLR9- и BAFFR- позитивных В-лимфоцитов у женщин с преэклампсией при перинатальной патологии новорожденных» «XVII Региональный научно-образовательный форум «Мать и Дитя» и Пленум Правления РОАГ» 2-4 июля 2025 года, г. Санкт- Петербург.», с.62-63
5. «Прогнозирование церебральной ишемии у новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией», XVIII Международный конгресс по репродуктивной медицине, Москва, 16-19 января 2024г., с.236-237.

ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА В-ЛИМФОЦИТОВ У ЖЕНЩИН С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И В ПЛАЦЕНТЕ

4.1. Особенности содержания В-лимфоцитов, экспрессирующих поверхностную форму толл-лайн рецептора 9 типа (sTLR9) и рецептора к фактору BAFF (BAFFR) в периферической крови у женщин с преэклампсией.

Показатели содержания sTLR9+ и BAFFR+ В-лимфоцитов в периферической крови у женщин контрольной группы и в группе с преэклампсией в зависимости от степени ее тяжести представлены в таблице 4.1.1.

Таблица 4.1.1

Содержание sTLR9+ и BAFFR+ В-лимфоцитов в периферической крови у женщин с преэклампсией

Показатель %	Контроль n=44	ПЭ n=61	УПЭ n=39	ТПЭ n=22	p
TLR-9+	11,60 (6,80;14,90)	18,20 (7,60;37,80)	19,80 (9,40;33,50)	15,80 (7,30;43,60)	p ₁ =0,009 p ₂ =0,010
BAFFR+	91,60 (82,00;96,10)	95,65 (90,75;97,35)	93,80 (90,00;96,40)	97,00 (94,70;98,10)	p ₁ =0,020 p ₃ =0,006 p ₄ =0,030

Примечание для таблицы 4.1.1.: p₁ – уровень значимости различий между группой контроля и группы преэклампсии; p₂ – уровень значимости различий между группой контроля и группы с умеренной преэклампсией; p₃ – уровень значимости различий между группой контроля и группы с тяжелой преэклампсией; p₄ – уровень значимости различий между группой с умеренной преэклампсией и группы с тяжелой преэклампсией.

При оценке содержания растворимых Toll-подобных рецепторов 9 типа на периферических В-лимфоцитах выявлено статистически значимое повышение данного показателя у женщин в общей группе с ПЭ (p=0,009) и

подгруппы с УПЭ ($p=0,01$) по сравнению с контрольной группой. Содержание sTLR9+ В-лимфоцитов в подгруппе с ТПЭ по сравнению с контрольной группой, и между подгруппами с УПЭ и ТПЭ не различалось ($p>0,05$ во всех случаях).

Иммунофенотипический анализ продемонстрировал активацию В-клеточного звена иммунитета у пациенток с ПЭ. Было выявлено статистически значимое повышение уровня периферических BAFFR-позитивных В-лимфоцитов в общей группе с ПЭ ($p=0,02$) и подгруппе с ТПЭ по сравнению с контрольной группой ($p=0,006$). При этом уровень BAFFR+ В-лимфоцитов в группе с УПЭ не отличался от показателей контрольной группы ($p>0,05$). Сравнительный анализ между подгруппами с разной степенью тяжести ПЭ продемонстрировал значимо более высокое содержание BAFFR+ В-клеток при тяжелой форме заболевания по сравнению с умеренной ПЭ ($p=0,03$). Результаты одномерного математического анализа с построением ROC-кривой позволили определить пограничное значение уровня BAFFR+ В-лимфоцитов, которое может служить критерием для дифференциальной диагностики степени тяжести ПЭ (рис. 4.1.1)

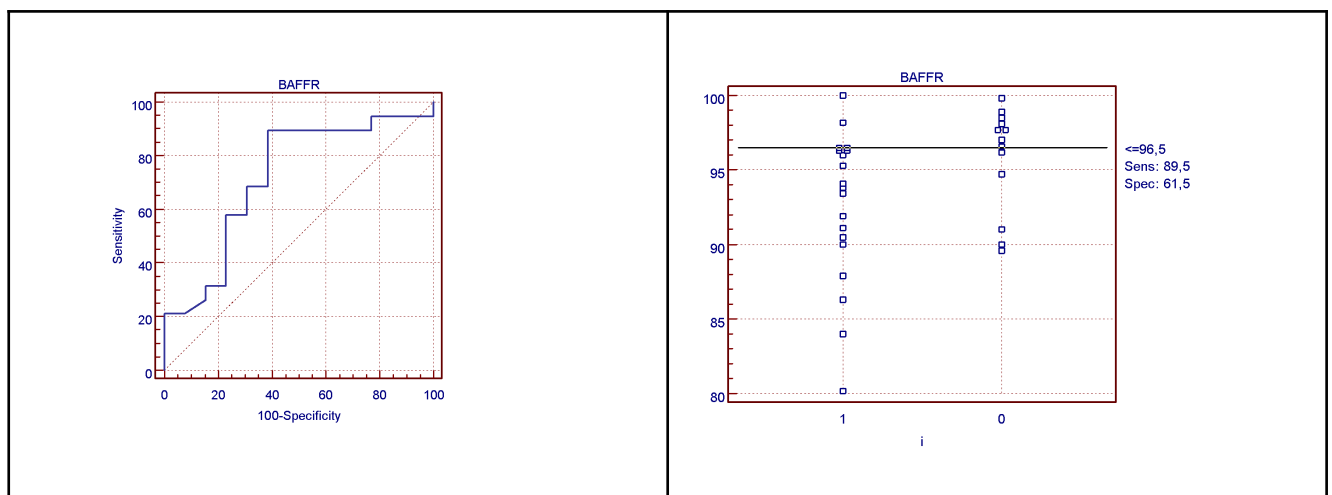


Рис. 4.1.1. ROC-кривая чувствительности и специфичности относительного содержания BAFFR+ В-лимфоцитов в периферической крови женщин с умеренной (1) и тяжелой преэклампсией (0).

Проведенный ROC-анализ уровня BAFFR⁺ В-лимфоцитов показал хорошую диагностическую ценность для дифференциации тяжести преэклампсии, о чем свидетельствует площадь под кривой (AUC), равная 0,719. Оптимальным пороговым значением, обеспечивающим максимальную чувствительность (89,5%) и специфичность (61,5%), явилась концентрация BAFFR⁺ В-лимфоцитов – 96,5%. При уровне равном или превышающем 96,5% диагностируется тяжелая форма преэклампсии, тогда как значение ниже этого порога соответствует умеренной форме заболевания.

Корреляционный анализ не выявил статистически значимой взаимосвязи между изученными иммунологическими параметрами и клиническими показателями тяжести ПЭ, такими как среднее артериальное давление и уровень протеинурии.

Особенности содержания sTLR9⁺ и BAFFR⁺ В-лимфоцитов в периферической крови у женщин с преэклампсией в зависимости от срока ее манифестации отражены в таблице 4.1.2.

Таблица 4.1.2

Содержание sTLR9⁺ и BAFFR⁺ В-лимфоцитов в периферической крови у женщин с преэклампсией в зависимости от срока ее манифестации

Показатель %	Ранняя ПЭ n=25	Поздняя ПЭ n=36	p
TLR-9 ⁺	12,90 (7,40;22,90)	21,70 (9,70;41,20)	p>0,05
BAFFR ⁺	96,45 (90,50;98,10)	94,4 (91,00;96,50)	p>0,05

При ранней и поздней ПЭ статистически значимых различий в содержании периферических sTLR9⁺ и BAFFR⁺ В-лимфоцитов не обнаружено (p>0,05 во всех случаях).

Проведена оценка содержания sTLR9⁺ и BAFFR⁺ В-лимфоцитов в периферической крови у женщин с УПЭ в зависимости от эффекта антигипертензивной терапии. У 22 беременных с УПЭ беременность была

продолжена в среднем на 2,5 дня (диапазон: 1,00-9,50), после чего наблюдалось нарастание клинических симптомов тяжести данного осложнения беременности. У 18 женщин на фоне проводимой антигипертензивной терапии удалось добиться стабилизации состояния, беременность была продлена до доношенного срока. Установлено, что относительное содержание BAFFR+ клеток в популяции В-лимфоцитов в периферической крови в сравниваемых группах не различалось (94,70 (89,60-98,90) – в группе с отсутствием эффекта от антигипертензивной терапии; 93,60 (90,80-96,15) – в группе с эффектом от антигипертензивной терапии) ($p>0,05$). Содержание sTLR9+ В-лимфоцитов было значимо ниже в группе с неэффективностью проводимой терапии ПЭ (12,1% (5,9-22,9)) по сравнению с группой с эффектом от терапии (26,3% (12,2-43,4)) ($p<0,05$) (рис. 4.1.2)

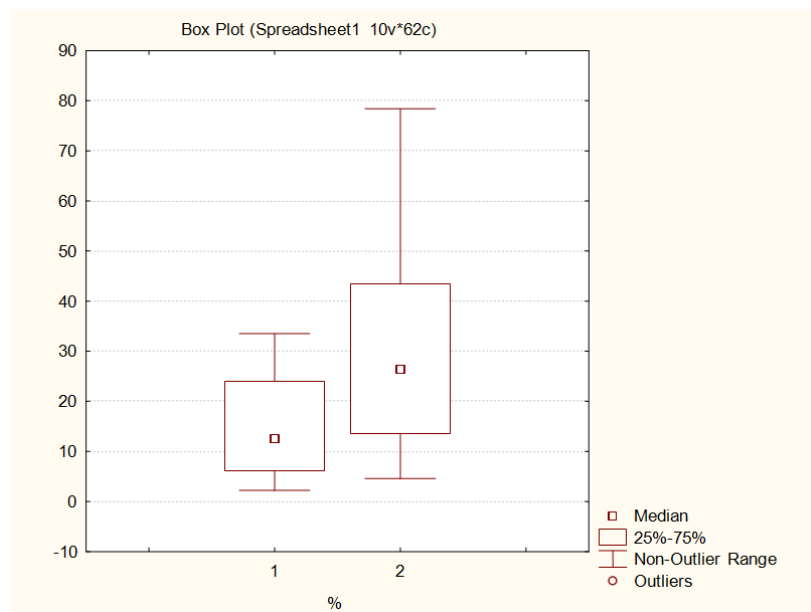


Рис 4.1.2. Содержание sTLR9+ В-клеток в периферической крови женщин с умеренной преэклампсией в зависимости от эффекта антигипертензивной терапии (1 - группа с неэффективной терапией преэклампсии., 2 - группа с эффективной терапией), $p<0,05$.

С помощью ROC-анализа установлено, что уровень sTLR9+ В-лимфоцитов обладает прогностической ценностью для оценки эффективности антигипертензивной терапии у беременных с умеренной преэклампсией. Площадь под кривой составила 0,725 (0,557–0,857), что

свидетельствует о хорошем качестве прогностического критерия. Пороговое значение концентрации sTLR9⁺ клеток в популяции В-лимфоцитов составило 25,4%. При уровне $\leq 25,4\%$ прогнозируется отсутствие эффекта от антигипертензивной терапии, тогда как показатель $>25,4\%$ ассоциирован с положительным ответом на лечение. Чувствительность критерия достигла 85,7%, что позволяет идентифицировать пациенток с резистентностью к терапии, однако специфичность оставалась низкой (52,9%). Несмотря на ограниченную специфичность, определение sTLR9⁺ В-лимфоцитов может быть полезно в клинической практике для раннего прогнозирования неэффективности антигипертензивной терапии и своевременной коррекции тактики ведения пациенток с УПЭ.

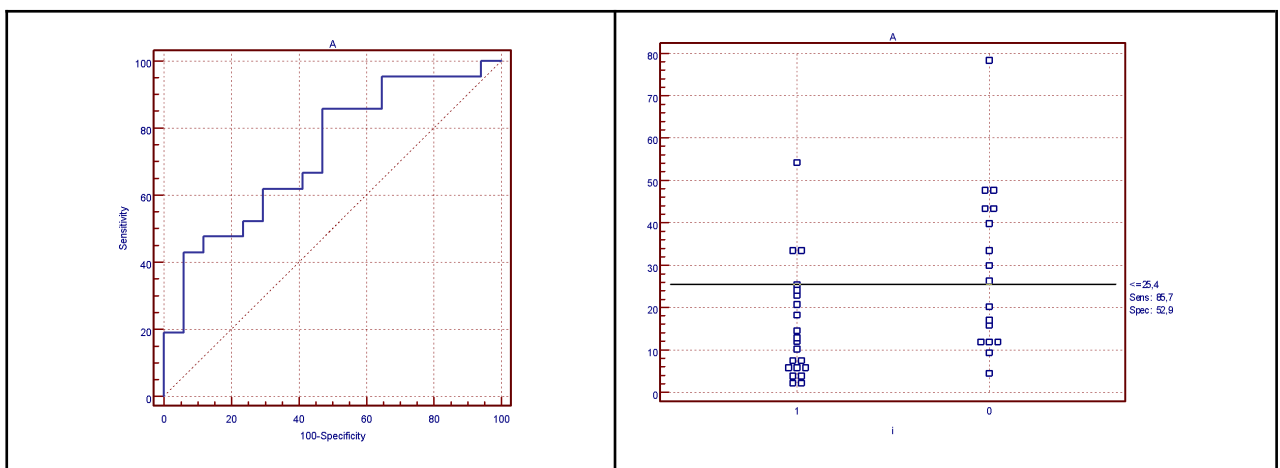


Рис 4.1.3. ROC-кривая чувствительности и специфичности относительного содержания sTLR9⁺ В-лимфоцитов в периферической крови женщин с умеренной преэклампсией с отсутствием эффекта (1) и эффективной антигипертензивной терапией (0).

Среди факторов риска и тяжести течения ПЭ высокую значимость имеет наличие экстрагенитальной патологии, среди которой ведущее место занимает ожирение, ХАГ и хронический пиелонефрит (глава 3). Проведенный анализ содержания периферических sTLR9⁺ и BAFFR⁺ В-лимфоцитов у женщин с ПЭ и различной экстрагенитальной патологией выявил статистически значимые различия в зависимости от ИМТ. Сравнительная оценка уровня В-лимфоцитов, экспрессирующих TLR9, у пациенток с ПЭ и ИМТ $>25 \text{ кг/м}^2$ (первая группа,

n=26) и с нормальным ИМТ <25 кг/м² (вторая группа, n=28) продемонстрировала значимое повышение данного показателя в группе с избыточной массой тела — 33,5% (14,8; 43,6) против 9,7% (4,9; 18,6) в группе с нормальным ИМТ (p=0,000). Содержание периферических BAFFR+ В-лимфоцитов в группе женщин с ПЭ в зависимости от ИМТ не показал статистически значимых различий и составил 96,40% (90,00-97,80) в первой группе (с ИМТ более 25 кг/м²) и 93,60% (90,55; 95,65) во второй ИМТ (менее 25 кг/м²) (p>0,05).

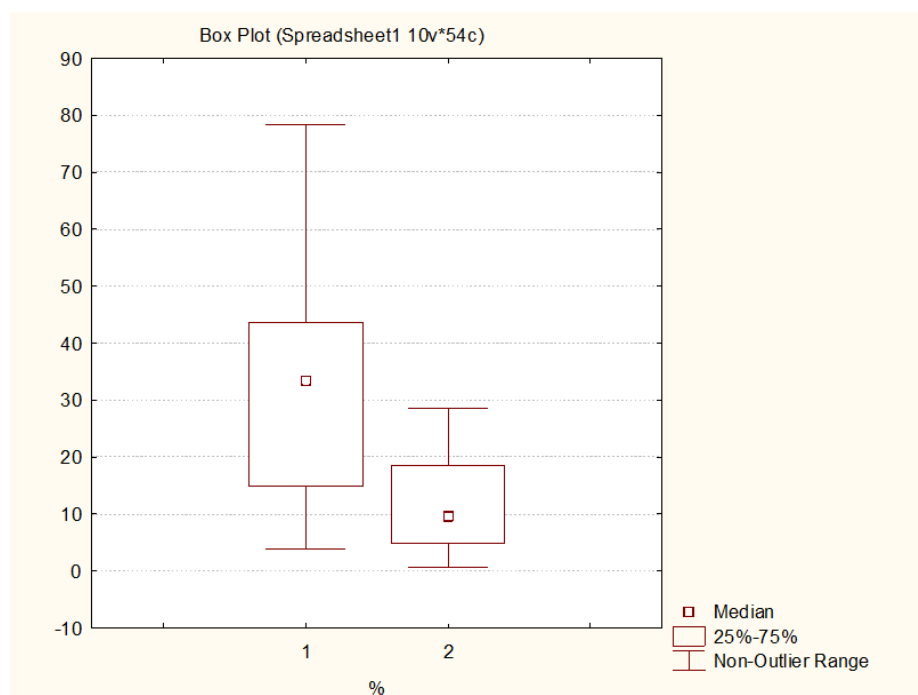


Рис 4.1.4. Содержание В-клеток экспрессирующих TLR9 в популяции В-лимфоцитов в периферической крови женщин с преэклампсией, с ИМТ более 25 кг/м² (1) и нормальным ИМТ (менее 25 кг/м²)(2), p=0,000.

Другим не менее значимым фактором риска ПЭ по нашим данным, является наличие у женщины ХАГ (глава 3). Однако не все беременные проводят оценку артериального давления до беременности и на ранних ее сроках, что не всегда позволяет объективно оценить наличие этой экстрагенитальной патологии. Анализ содержания В-клеток экспрессирующих TLR9 в популяции В-лимфоцитов в периферической крови женщин с ПЭ на

фоне ХАГ (26 беременных) и без ХАГ (45 беременных) (рис. 4.1.5) показал, что у женщин с ПЭ на фоне ХАГ уровень В-лимфоцитов, экспрессирующих TLR-9, был значимо ниже (12,9% (5,90; 33,40)) по сравнению с женщинами с ПЭ, возникшей *de novo* (18% (8,10; 37,80)) ($p=0,05$). Содержание периферических BAFFR+ В-лимфоцитов в группе женщин с ПЭ вне зависимости от наличия ХАГ не показал статистически значимых различий и составил 90,5% (90,00;97,00) против 94,7% (90,00; 98,10) ($p>0,05$).

С помощью ROC-анализа установлен пограничный уровень sTLR9⁺ В-лимфоцитов, который может служить дифференциальным критерием для разграничения ПЭ, возникшей *de novo*, и ПЭ, наложившейся на ХАГ (рис. 4.1.5).

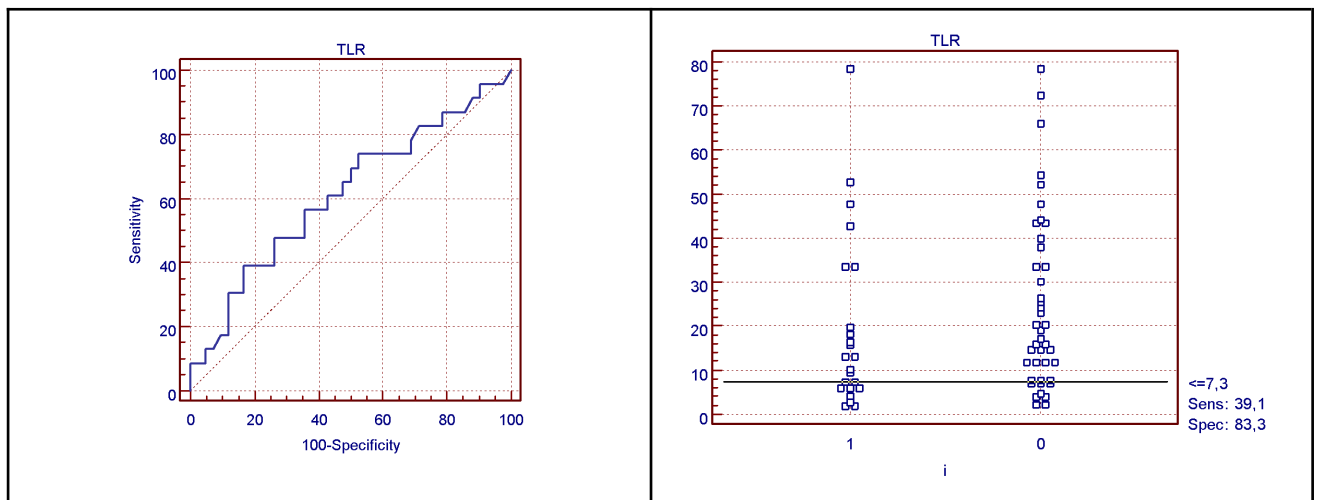


Рис 4.1.5. ROC-кривая чувствительности и специфичности относительного содержания sTLR9⁺ В-лимфоцитов в периферической крови женщин с преэклампсией ПЭ, возникшей *de novo* (0) и ПЭ, наложившейся на ХАГ (1).

Площадь под кривой AUC при этом составила 0,612 (0,483-0,730), что отражает среднее качество критерия. Точкой разделения, соответствующей максимальным показателям чувствительности и специфичности для дифференциальной диагностики ПЭ, возникшей *de novo*, и ПЭ, наложившейся на ХАГ, было содержания sTLR9+В-лимфоцитов равное 7,3%. При его уровне, равном или менее более 7,3% диагностируют ПЭ, наложившуюся на ХАГ, при значении более 7,3% – ПЭ, возникшую *de novo* (чувствительность – 39,1%;

специфичность – 83,3%). По нашим данным, содержание sTLR9+ В-лимфоцитов в периферической крови женщин с преэклампсией является дополнительным дифференциально-диагностическим критерием ПЭ, возникшей de novo, и ПЭ, наложившейся на ХАГ.

По результатам клинико-анамнестических данных (глава 3) риск развития ПЭ повышался у женщин с хроническим пиелонефритом. Проведенный анализ особенностей содержания периферических sTLR9+ (20,8% (12,10; 39,80) – при наличии хронического пиелонефрита; 13,90% (7,20; 28,75) – при его отсутствии) и BAFFR+ (94,7% (87,90; 97,00) – при наличии хронического пиелонефрита; 93,8% (90,50; 97,80) – при его отсутствии) В-лимфоцитов не показал статистически значимых различий в группах женщин с ПЭ в зависимости от наличия хронического пиелонефрита ($p>0,05$ в обоих случаях).

Наличие ПЭ является фактором риска развития перинатальной патологии у новорожденных (глава 3). Для уточнения прогностической значимости показателей содержания sTLR9+ и BAFFR+ В-лимфоцитов проведен анализ их содержания в периферической крови у женщин с ПЭ в зависимости от наличия перинатальной патологии у новорожденных при рождении (таблица 4.1.3).

Таблица 4.1.3

Содержание sTLR9+ и BAFFR+ В-лимфоцитов в периферической крови у женщин с преэклампсией в зависимости от наличия перинатальной патологии состояния новорожденных детей (рождение здоровых детей и с патологией)

Показатель %	Дети ПЭ		p
	здоровые дети (n=21)	дети с патологией (n=40)	
TLR-9+	21,8 (12,20;43,40)	14,65 (7,00;33,50)	$p>0,05$
BAFFR+	96,0 (90,00;96,60)	95,3 (91,10;97,70)	$p>0,05$

При оценке относительного содержания периферических sTLR9+ и BAFFR+ клеток в популяции В-лимфоцитов, не выявлено статистически значимых различий у женщин с ПЭ, родивших новорожденных с перинатальной патологией, по сравнению с женщинами родивших здоровых детей ($p>0,05$ в обоих случаях).

Проведен анализ содержания периферических TLR9- и BAFFR-позитивных В-лимфоцитов у женщин с ПЭ в зависимости от вида перинатальной патологии (таблица 4.1.4). Установлено, что значимых различий в содержании периферических sTLR9+ и BAFFR+ позитивных В-лимфоцитов у женщин с ПЭ, родивших детей с перинатальными поражениями ЦНС, нарушениями дыхательной системы, инфекционно-воспалительной патологией по сравнению с пациентками, родившими детей без данной патологии не обнаружено ($p>0,05$ во всех случаях). При этом отмечено статистически значимое повышение среднего содержания периферических BAFFR+ В-лимфоцитов у матерей с ПЭ, родивших малых/маловесных к сроку гестации детей, по сравнению с группой без данной патологии ($p=0,05$).

Таблица 4.1.4

Содержание периферических sTLR9+ и BAFFR+ В-лимфоцитов у женщин с преэклампсией в зависимости от вида перинатальной патологии

Патология	Наличие/ отсутствие признака	Показатель %	
		TLR-9+	BAFFR+
ПП ЦНС	Есть (n=52)	14,68 (6,40;33,50)	96,2 (91,10;97,20)
	Нет (n=9)	21,70 (2,20;43,40)	96,4 (92,15;97,40)
ДН	Есть (n=33)	10,20 (5,80;19,00)	96,20 (93,40; 98,90)
	Нет (n=28)	19,80 (9,40;37,80)	95,35 (90,50;97,00)
ИВП	Есть (n=33)	13,70 (7,15;27,15)	96,40 (91,90;97,70)
	Нет (n=28)	25,15 (4,10;42,60)	94,70 (89,60;96,30)
Малый/маловесный к сроку гестации	Есть (n=30)	14,20 (6,45;38,55)	96,20 (90,50;97,80)
	Нет (n=31)	15,90 (7,60;33,40)	87,90 (80,20;94,70)
p	$p>0,05$	$p>0,05$	$p=0,050$

Примечание для таблицы 4.1.4.: p – уровень значимости различий при рождении ребенка маловесного/малого к сроку гестации.

В структуре перинатальных поражениями ЦНС у новорожденных от матерей с ПЭ ведущее место занимает церебральная ишемия (глава 3). При проведении оценки содержания sTLR9+ клеток в популяции CD20+ лимфоцитов в периферической крови женщин с ПЭ, родивших новорожденных с ЦИ, было установлено значимое снижение данного показателя – 8,75% (6,05; 16,00) по сравнению с пациентками, чьи дети не имели признаков ЦИ – 35,85 (28,15; 43,80) ($p=0,000$) (рис. 4.1.6). Относительное содержание BAFFR+ клеток в популяции В-лимфоцитов в периферической крови в сравниваемых группах не различалось и составило 94,7% (90,00; 97,00) против 95,3% (91,00; 96,40) ($p>0,05$).

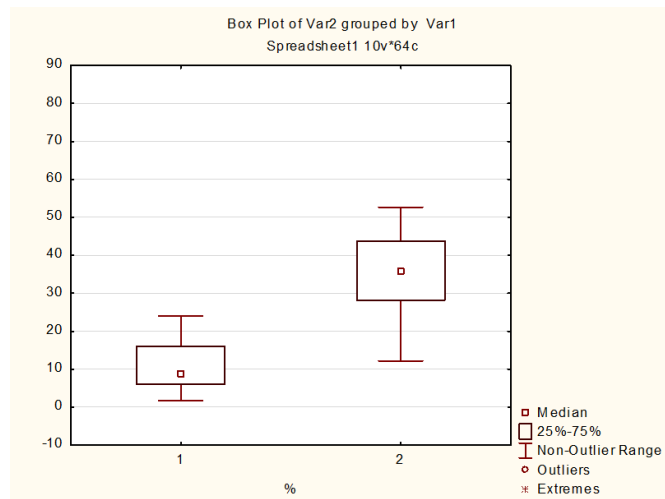


Рис 4.1.6. Относительное содержание sTLR9+ клеток в популяции CD20+ лимфоцитов в периферической крови женщин с преэклампсией, родивших новорожденных с церебральной ишемией.

Примечание для рисунка 4.1.6.: 1 – группа женщин (43) с преэклампсией, родивших детей с церебральной ишемией; 2 – группа женщин (20) с преэклампсией, родивших детей с отсутствием церебральной ишемии, $p=0,000$.

Результаты одномерного математического анализа с построением ROC-кривой позволили определить пограничный критерий содержания sTLR9+ В-лимфоцитов для прогнозирования развития ЦИ у новорожденных от матерей с ПЭ (рис. 4.1.7). AUC = 0,970 (0,892-0,996), что свидетельствует о хорошем качестве критерия. Точкой разделения, соответствующей максимальным

показателям чувствительности и специфичности для прогноза развития ЦИ у новорожденных от матерей с ПЭ, было содержание sTLR9+ клеток в популяции В-лимфоцитов равное 24,1%. При его уровне равном или менее 24,1% существует высокая вероятность развития ЦИ в раннем неонатальном периоде (чувствительность – 100%; специфичность – 90%), при значении более 24,1% – отсутствие церебральной ишемии у новорожденного. Таким образом, этот маркер может использоваться для прогнозирования ЦИ у новорожденных.

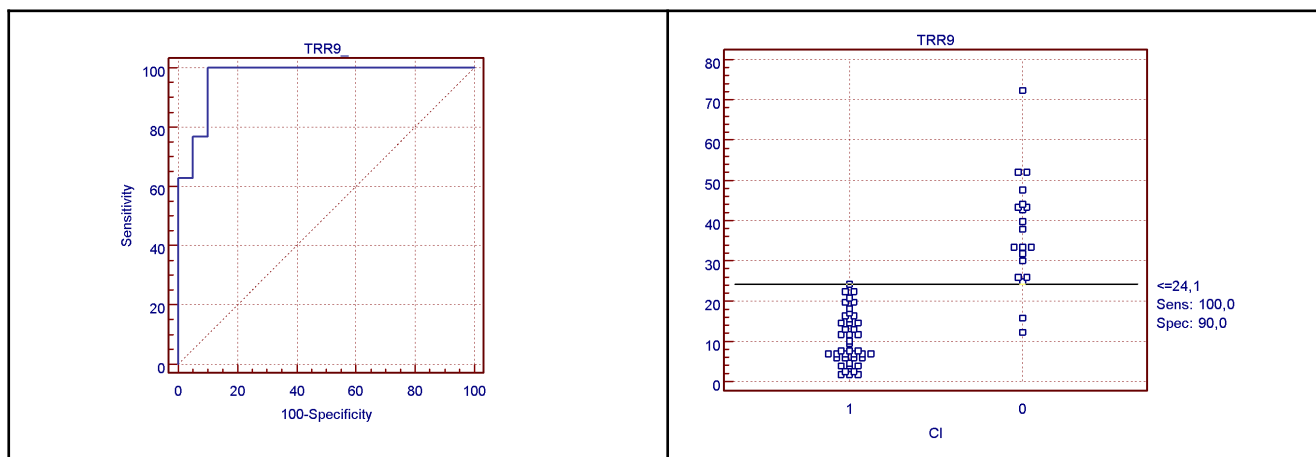


Рис 4.1.7. ROC-кривая чувствительности и специфичности относительного содержания sTLR9+ В-лимфоцитов в периферической крови женщин с преэклампсией в зависимости от наличия (1) и отсутствия (0) церебральной ишемии у новорожденного.

На основании полученных результатов разработан объект интеллектуальной собственности «Способ прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных, рожденных от женщин с преэклампсией» (получен патент № 2819655 (12.12.2023г.)

4.2. Особенности содержания популяций и субпопуляций В-лимфоцитов в децидуальной оболочке плаценты у женщин с преэклампсией

Проведенный иммунофенотипический анализ выявил значимые изменения в распределении субпопуляций В-лимфоцитов в децидуальной ткани у пациенток с ПЭ. Отмечается значимое увеличение содержания CD20+ в общем пуле В-лимфоцитов при всех формах ПЭ ($p < 0,05$ во всех случаях), тогда

как уровень CD19⁺ клеток не демонстрирует статистически значимых различий (таблица 4.2.1).

В ходе исследования выявлены значимые изменения в субпопуляциях CD19⁺ В-лимфоцитов. Отмечено значимое повышение уровня наивных В-клеток (CD27-IgD⁺) при всех клинических формах ПЭ (в группе ПЭ ($p<0,001$), при умеренной ПЭ ($p=0.04$), при тяжелой ПЭ ($p<0,001$)).

Таблица 4.2.1

Содержание популяций и субпопуляций В-лимфоцитов в плаценте при преэклампсии разной степени тяжести

Показатель	Контроль n=21	ПЭ n=31	УПЭ n=16	ТПЭ n=15	p
В общем пуле лимфоцитов					
CD19 ⁺	1,10 (0,80;1,90)	1,80 (1,00;2,10)	1,90 (1,10;2,10)	1,60 (0,90;2,20)	$p>0,05$
CD20 ⁺	0,8 (0,50;1,30)	2,0 (1,00;2,90)	2,0 (1,00;4,70)	2,0 (1,10;2,50)	$p_1=0,040$ $p_2=0,010$ $p_4=0,020$
В популяции CD19 ⁺ В-лимфоцитов					
CD19 ⁺ CD20 ⁺ CD38 ⁺	2,8 (0,80;6,60)	3,0 (0,90;5,60)	3,2 (0,70;6,30)	2,7 (0,90;5,20)	$p>0,05$
CD19 ⁺ CD27-IgD ⁺	45,25 (28,40;55,90)	60,0 (49,20;68,00)	57,75 (42,90;76,00)	64,20 (49,80;68,00)	$p_1=0,000$ $p_2=0,040$ $p_3=0,000$
CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgD ⁺	35,7 (26,90;38,70)	21,8 (15,00;27,90)	26,4 (12,50;35,60)	21,3 (15,00;23,10)	$p_1=0,000$ $p_3=0,000$
CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgD ⁺	25,85 (16,30;34,10)	12,80 (6,90;20,70)	21,75 (7,90;24,70)	12,3 (5,70;16,20)	$p_1=0,000$ $p_3=0,000$ $p_4=0,050$
CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgD ⁻	7,40 (2,40;12,00)	7,7 (4,20;10,40)	6,45 (3,00;8,10)	9,1 (5,80;11,80)	-
В популяции CD20 ⁺ В-лимфоцитов					
CD20 ⁺ CD5 ⁺	14,2 (11,90;21,90)	21,3 (15,85;27,00)	22,95 (14,35;27,60)	20,25 (17,65;27,00)	$p_1=0,030$ $p_2=0,040$ $p_3=0,050$
CD20 ⁺ IL-10 ⁺	9,80 (8,90;9,90)	8,95 (7,85;12,80)	7,90 (6,50;9,50)	9,50 (7,90;13,50)	$p>0,05$

Примечание для таблицы 4.2.1.: p_1 – уровень значимости различий между группой контроля и группы преэклампсии; p_2 – уровень значимости различий между группой контроля и группы с умеренной преэклампсией; p_3 – уровень значимости различий между

группой контроля и группы с тяжелой преэклампсией; p_4 – уровень значимости различий между группой с умеренной преэклампсией и группы с тяжелой преэклампсией.

Выявлены нарушения в популяции В-клеток памяти: общий пул В-клеток памяти (CD27+IgD $\pm$) был снижен в общей группе ПЭ ($p<0,001$) и при тяжелой ПЭ ($p<0,001$). В группе с УПЭ содержание данного показателя не имело статистически значимых различий с группой контроля ($p>0,05$). Непереключенные В-клетки памяти (CD27+IgD $+$) демонстрировали аналогичную динамику: снижение в общей группе и при ТПЭ ($p<0,001$ в обоих случаях). Уровень CD27+IgD $+$ В-клеток был значимо ниже в группе с ТПЭ по сравнению с группой УПЭ ($p=0,05$). Содержание наивных В-клеток (CD27+IgD $-$) во всех группах с ПЭ (ПЭ, УПЭ, ТПЭ) не имело статистически значимых различий по сравнению с группой контроля ($p>0,05$ во всех случаях).

В популяции децидуальных CD20 $+$ В-лимфоцитов выявлено значимое увеличение содержания CD5+CD20 $+$ лимфоцитов во всех группах с ПЭ (в общей группе ПЭ ($p=0,03$), при умеренной ПЭ ($p=0,04$), при тяжелой ПЭ ($p=0,05$). Статистически значимых различий между умеренной и тяжелой формами ПЭ не выявлено ($p>0,05$). Уровень IL-10-продуцирующих регуляторных В-клеток не показал значимых различий во всех группах женщин с ПЭ по сравнению с группой контроля и не имел межгрупповых различий при УПЭ и ТПЭ ($p>0,05$ во всех случаях).

Сравнительная оценка показателей в зависимости от срока манифестации ПЭ не выявила статистически значимых различий между группами ($p>0,05$ во всех случаях) (таблица 4.2.2).

Таблица 4.2.2

Содержание популяций и субпопуляций В-лимфоцитов в плаценте при
преэклампсии в зависимости от срока ее манифестации

Показатель	Ранняя ПЭ n=11	Поздняя ПЭ n=20	p
В общем пуле лимфоцитов			
CD19+	1,8 (1,00;2,10)	1,8 (1,05;2,10)	p>0,05
CD20+	2 (1,10;2,50)	1,85 (0,95;3,00)	p>0,05
В популяции CD19+ В-лимфоцитов			
CD19+CD20-CD38+	3,2 (2,70;5,70)	2,5 (0,90;5,60)	p>0,05
CD19+CD27-IgD+	62,80 (51,10;68,50)	57,40 (48,90;68,00)	p>0,05
CD19+CD27+IgD±	23,25 (15,80;28,00)	21,70 (13,80;27,90)	p>0,05
CD19+CD27+IgD+	12,80 (6,90;16,70)	14,00 (5,70;21,30)	p>0,05
CD19+CD27+IgD-	9,65 (3,40;12,50)	7,70 (4,20;9,60)	p>0,05
В популяции CD20+ В-лимфоцитов			
CD20+CD5+	18,20 (8,60;27,10)	22,60 (18,60;26,90)	p>0,05
CD20+IL-10+	9,50 (8,10;18,30)	8,40 (6,50;12,10)	p>0,05

Проведенный сравнительный анализ изменения содержания популяций и субпопуляций децидуальных В-лимфоцитов у женщин с ПЭ в зависимости от наличия перинатальной патологии не выявил статистически значимых различий (p>0,05 во всех случаях) (таблица 4.2.3)

Таблица 4.2.3

**Содержание популяций и субпопуляций В-лимфоцитов в плаценте при
преэклампсии в зависимости от перинатальной патологии**

Показатель, %	ППЦНС		ДН		ИВП		Малый/маловесный сроку гестации		p
	Есть (n=9)	Нет (n=22)	Есть (n=7)	Нет (n=24)	Есть (n=6)	Нет (n=25)	Есть (16)	Нет (15)	p>0,05
В общем пуле лимфоцитов									
CD19 ⁺	1,60 (1,10; 2,00)	1,45 (1,00; 1,90)	1,65 (1,20; 1,90)	1,60 (0,90; 2,00)	1,65 (1,00; 2,00)	1,50 (0,90; 1,90)	1,90 (1,50; 3,10)	1,70 (1,05; 2,00)	p>0,05
CD20 ⁺	2,30 (1,00; 4,70)	1,70 (1,00; 2,50)	2,10 (1,10; 3,10)	1,65 (1,00; 2,60)	2,30 (1,20; 2,90)	1,70 (1,00; 2,70)	3,10 (0,60; 5,40)	2,30 (1,00; 4,30)	p>0,05
В популяции CD19 ⁺ В-лимфоцитов									
CD19 ⁺ CD20 ⁻ CD38 ⁺	3,20 (0,70; 5,60)	3,00 (1,00; 5,20)	1,40 (0,70; 5,20)	3,20 (1,00; 5,60)	2,85 (2,50; 3,20)	3,00 (0,90; 5,70)	3,00 (1,00; 6,20)	4,40 (0,90; 5,70)	p>0,05
CD19 ⁺ CD27 ⁻ IgD ⁺	65,60 (55,50; 68,00)	58,70 (49,05; 68,25)	57,40 (46,50; 68,00)	64,65 (49,50; 69,75)	61,25 (55,50; 68,50)	60,00 (48,90; 68,00)	68,00 (45,50; 76,00)	48,90 (37,80; 65,70)	p>0,05
CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgD [±]	23,10 (15,00; 28,70)	22,25 (17,30; 27,90)	27,90 (21,30; 32,20)	21,75 (13,80; 26,40)	24,90 (13,90; 31,00)	22,70 (15,80; 26,80)	28,00 (21,70; 44,80)	20,00 (16,70; 38,50)	p>0,05
CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgD ⁺	21,30 (7,90; 23,80)	12,45 (6,30; 16,85)	17,50 (8,00; 21,30)	12,55 (4,80; 20,70)	11,10 (7,70; 21,30)	12,80 (5,70; 20,70)	16,85 (8,20; 42,50)	13,90 (7,35; 25,35)	p>0,05
CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgD ⁻	8,20 (7,40; 9,60)	7,35 (3,80; 12,15)	7,40 (5,90; 17,20)	7,85 (3,30; 10,40)	8,90 (7,70; 10,10)	7,55 (3,40; 11,60)	7,00 (2,70; 10,40)	6,65 (2,50; 12,15)	p>0,05
В популяции CD20 ⁺ В-лимфоцитов									
CD20 ⁺ CD5 ⁺	18,60 (13,30; 24,90)	22,60 (17,10; 27,10)	18,50 (11,30; 22,60)	22,60 (18,20; 27,10)	23,90 (18,50; 30,30)	20,25 (15,85; 25,90)	26,05 (20,60; 33,30)	18,20 (14,10; 22,80)	p>0,05
CD20 ⁺ IL-10 ⁺	8,10 (7,90; 9,50)	9,50 (6,50; 13,50)	8,15 (7,80; 11,10)	9,50 (7,90; 14,30)	9,50 (7,80; 14,30)	8,40 (7,90; 12,10)	9,50 (6,50; 12,40)	11,10 (7,80; 14,30)	p>0,05

Проведенное исследование демонстрирует выраженную взаимосвязь между развитием и тяжестью ПЭ, сопутствующей экстрагенитальной патологией, перинатальными осложнениями и изменениями в экспрессии ключевых рецепторов на периферических В-лимфоцитах. Установлено, что поверхностная экспрессия TLR9 на В-лимфоцитах ассоциирована с

возникновением ПЭ, ее степенью тяжести и наличием сопутствующих осложнений. При этом тяжелая форма ПЭ дополнительно характеризовалась значительным повышением экспрессии рецепторов к фактору BAFF на В-клетках. На локальном уровне в децидуальной оболочке плаценты развитие ПЭ ассоциируется с усилением процесса созревания наивных В-клеток, и возрастающей значимостью клеток определяющих развитие аутоиммунных реакций, а также с истощением пула непереключенных В-клеток памяти при ТПЭ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ, ИЗЛОЖЕННЫМ В ГЛАВЕ 4

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК:

1. Особенности дифференцировки В-лимфоцитов у беременных с преэклампсией в зависимости от индекса массы тела / З. С. Хизриева, А. В. Кудряшова, И. А. Панова [и др.] // Медицинский альманах. – 2024. – № 2(79). – С. 27–35.
2. Сравнительный анализ фенотипического профиля В-лимфоцитов периферической крови и децидуальной оболочки плаценты при неосложненной беременности и преэклампсии / Н. Ю. Сотникова, А. В. Кудряшова, И. А. Панова, А. И. Малышкина, З. С. Хизриева, К. Д. Рукавишников // Иммунология. – 2025. – Т. 46, № 1. – С. 30–37.
3. Пат. 2819655 Российская Федерация, МПК G01N 33/52. Способ прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией / Кудряшова А.В., Панова И.А., Хизриева З.С., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Харламова Н.В; заявитель и патентообладатель федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). № 2819655, заяв. 20.09.2024; опубл. 22.05.2024, Бюл. № 15. PDF. Электрон. опт. диск (CD-ROM).

Публикации в других изданиях:

1. «Прогнозирование церебральной ишемии у новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией», XVIII Международный конгресс по репродуктивной медицине, Москва, 16-19 января 2024г., с.236-237.
2. «Дифференцировка В-лимфоцитов в децидуальной оболочке плаценты у женщин с преэклампсией разной степени тяжести» "XXXVII Международный конгресс с курсом эндоскопии "Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний", Москва, 4-7 июня 2024г, с.38-39.
3. «Популяционный состав децидуальных в-лимфоцитов при преэклампсии в зависимости от течения раннего неонатального периода» «XIX Международный конгресс по репродуктивной медицине» 21-24 января 2025г., Москва, с.103-104.
4. «Особенности митохондриальной дисфункции клеток цитотрофобласта и децидуальных В-лимфоцитов у женщин с преэклампсией при остром и хроническом воспалении в плаценте» «XXXI Всероссийский Конгресс Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» 4–6 марта 2025 года, Москва, с.212-213.
5. «Использование показателей активации периферических В-лимфоцитов при оценке эффективности антигипертензивной терапии умеренной преэклампсии» «XXXI Всероссийский Конгресс Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» 4–6 марта 2025 года, Москва, с.214-215.
6. «Содержание периферических TLR9- и BAFFR- позитивных В-лимфоцитов у женщин с преэклампсией при перинатальной патологии новорожденных» «XVII Региональный научно-образовательный форум «Мать и Дитя» и Пленум Правления РОАГ» 2-4 июля 2025 года,г. Санкт- Петербург.», с.62-63
7. «Содержание периферических TLR9- и BAFFR- позитивных В-лимфоцитов у женщин с преэклампсией разной степени тяжести» «XVII Региональный научно-образовательный форум «Мать и Дитя» и Пленум Правления РОАГ» 2-4 июля 2025 года,г. Санкт- Петербург.», с.63-64.

ГЛАВА 5. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ЦИТОТРОФОБЛАСТА БАЗАЛЬНОЙ ПЛАСТИНКИ ПЛАЦЕНТ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ПРЕЭКЛАМПСИИ

5.1. Патоморфология плацент при различных степенях тяжести преэкламписии

При комплексном морфологическом исследовании плацент от женщин с различными вариантами ПЭ выявлены следующие патоморфологические особенности (таблица 5.1.1).

Таблица 5.1.1

Органометрические и патоморфологические параметры плацент при
преэкламписии

Показатель	Контроль n=30	ПЭ n=60	УПЭ n=30	ТПЭ n=30	p
Соответствие органометрических параметров плаценты сроку гестации	28 (93,33%)	15 (25%)	10 (33,33%)	5 (16,66%)	$p_1=0,000$ $p_2=0,000$ $p_3=0,000$ $p_4=0,010$
Гипоплазия плаценты 1 ст.	2 (6,66%)	17 (28,33%)	10 (33,33%)	7 (23,33%)	$p_1=0,010$ $p_2=0,010$
Гипоплазия плаценты 2 ст.	-	10 (16,66%)	6 (20%)	4 (13,33%)	$p_1=0,004$ $p_2=0,040$
Гипоплазия плаценты 3 ст.	-	18 (30%)	4 (13,33%)	14 (46,66%)	$p_1=0,000$ $p_3=0,000$ $p_4=0,010$
Округлая и овальная формы плаценты	30 (100%)	37 (61,66%)	18 (60%)	19 (63,33%)	$p_1=0,000$ $p_2=0,000$ $p_3=0,000$
Неправильная форма плаценты	-	23 (38,33%)	12 (40%)	11 (36,66%)	$p_1=0,000$ $p_2=0,000$ $p_3=0,000$
Парацентральное и центральное прикрепление пуповины	26 (86,66%)	46 (76,66%)	22 (73,33%)	24 (80%)	$p>0,05$
Краевое прикрепление пуповины	4 (13,33%)	14 (23,33%)	8 (26,66%)	6 (20%)	$p>0,05$

Показатель	Контроль n=30	ПЭ n=60	УПЭ n=30	ТПЭ n=30	p
ПОНРП	1 (3,33%)	17 (28,33%)	7 (23,33%)	10 (33,33%)	p ₁ =0,000 p ₂ =0,040 p ₃ =0,004
Материнская мальперфузия	1 (3,33%)	19 (31,66%)	5 (16,66%)	14 (46,66%)	p ₁ =0,000 p ₃ =0,000 p ₄ =0,020
Тромбоз краевого синуса	1 (3,33%)	8 (13,33%)	4 (13,33%)	4 (13,33%)	p>0,05
Тромбоз межворсинчатого пространства	-	7 (11,66%)	3 (10%)	4 (13,33%)	p>0,05
Сужение просвета артерий стволых ворсин	4 (13,33%)	17 (28,33%)	7 (23,33%)	10 (33,33%)	p>0,05
Дилатация вен стволых ворсин	4 (13,33%)	20 (33,33%)	8 (26,66%)	12 (40%)	p ₁ =0,040 p ₃ =0,020
Базальный децидуит	1 (3,33%)	20 (33,33%)	7 (23,33%)	13 (43,33%)	p ₁ =0,000 p ₂ =0,020 p ₃ =0,000
Виллузит терминальных и промежуточных ворсин	2 (6,66%)	13 (21,66%)	4 (13,33%)	9 (30%)	p ₃ =0,020
Поствоспалительная гиповаскуляризация терминальных и промежуточных ворсин	1 (3,33%)	30 (50%)	9 (30%)	21 (70%)	p ₁ =0,000 p ₂ =0,005 p ₃ =0,000 p ₄ =0,002
Умеренное повышение удельной площади фибрина и фибриноида в базальной пластинке	17 (56,66%)	14 (23,33%)	8 (26,66%)	6 (20%)	p ₁ =0,001 p ₂ =0,020 p ₃ =0,003
Значительное повышение удельной площади фибрина и фибриноида в базальной пластинке	2 (6,66%)	26 (43,33%)	15 (50%)	11 (36,66%)	p ₁ =0,000 p ₂ =0,000 p ₃ =0,001
Гиперплазия терминальных ворсин и капилляров в них	4 (13,33%)	20 (33,33%)	14 (46,66%)	6 (20%)	p ₁ =0,000 p ₂ =0,005 p ₄ =0,002
Гиперплазия синцитиальных узелков	3 (10%)	24 (40%)	12 (40%)	12 (40%)	p ₁ =0,003 p ₂ =0,007 p ₃ =0,007
Гиперплазия синцитио-капиллярных мембраны	1 (3,33%)	18 (30%)	8 (26,66%)	10 (33,33%)	p ₁ =0,000 p ₂ =0,010 p ₃ =0,002
Компенсированная плацентарная недостаточность	8 (26,66%)	22 (36,66%)	19 (63,33%)	3 (10%)	p ₂ =0,004 p ₄ =0,000
Субкомпенсированная плацентарная недостаточность	4 (13,33%)	34 (56,66%)	11 (36,66%)	23 (76,66%)	p ₁ =0,000 p ₂ =0,030 p ₃ =0,000 p ₄ =0,001
Декомпенсированная плацентарная недостаточность	-	4 (6,66%)	-	4 (13,33%)	p>0,05

Примечание для таблицы 5.1.1.: p_1 – уровень значимости различий между группой контроля и группой преэклампсии; p_2 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с умеренной преэклампсией; p_3 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с тяжелой преэклампсией; p_4 – уровень значимости различий между группой с умеренной преэклампсией и группы с тяжелой преэклампсией.

Плаценты от женщин при неосложненном течении беременности (контрольная группа) в 100% случаев были округлой и овальной формы. В группе с ПЭ, вне зависимости от степени тяжести, округлая и овальная форма плацент определялась лишь в 60% (при общей ПЭ – 61,66%; УПЭ – 60%, ТПЭ – 63,33%, ($p < 0,05$ во всех случаях). Неправильная форма плацент (треугольная, двудольная, бобовидная и окруженная ободком) диагностировалась только при осложненном течении беременности: при общей ПЭ – 38,33%, умеренной – 40%, тяжелой ПЭ – 36,66% ($p < 0,005$ во всех случаях).

Анализ локализации прикрепления пуповины в плацентах исследуемых групп показал преобладание парацентрального и центрального типов прикрепления. Краевое прикрепление пупочного канатика было выявлено в 23,33% случаев в общей группе с ПЭ, 26,66% при УПЭ и 20% при ТПЭ, без статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой (13,33%) ($p > 0,05$).

При сопоставлении органомерических параметров плацент от женщин с ПЭ, в том числе умеренной и тяжелой, выявлено значимое по сравнению с группой контроля снижение массы плацент с дефицитом более 20%. Гипоплазия плацент 2-й (16,66%) и 3-й степени (30%, $p = 0,001$) значимо чаще по сравнению с контрольной группой диагностировалась в плацентах от женщин с общей, умеренной и тяжелой ПЭ с максимальной частотой (46,66%, $p = 0,01$) при тяжелой ПЭ против аналогичного параметра в группе контроля (6,66%) и при УПЭ ($p = 0,01$). Тяжелые формы гипоплазии плацент с дефицитом массы более 20% определялись только при осложненном течении беременности

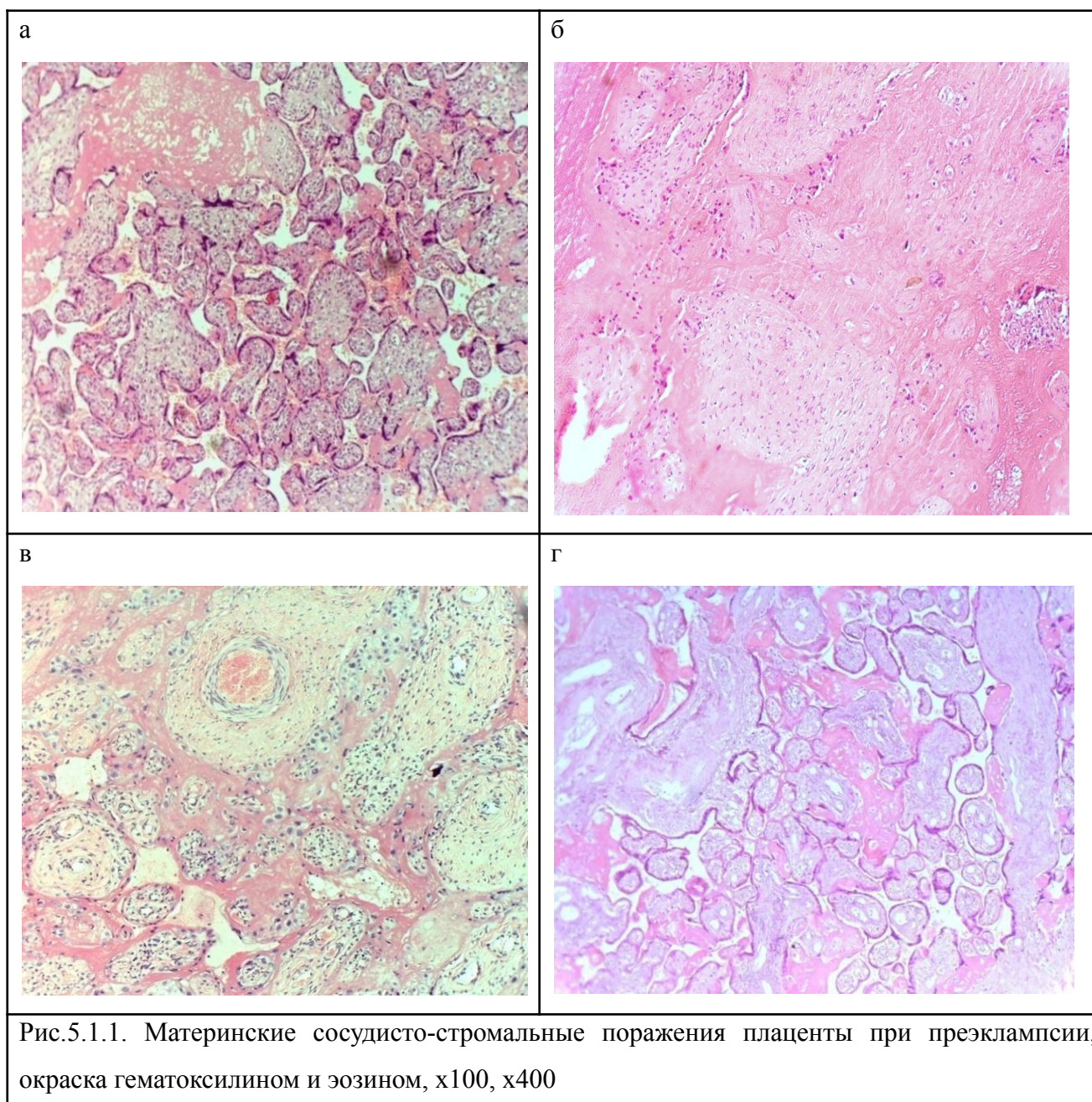
Морфологический анализ плацент выявил, что независимо от степени тяжести ПЭ в исследуемых группах преобладали образцы с умеренно извитой пуповиной, ложными узлами и варикозным расширением пуповинной вены в

витках, не сопровождавшимся выраженными нарушениями пуповинного кровотока. У женщин с ПЭ аномалии развития плацент отмечались в 17,36% случаев, тогда как при ТПЭ их частота возрастала до 35,46%. К ключевым патологическим изменениям относились: гипоплазия вартонова студня, приводящая к снижению механической защиты сосудов пуповины; варикозное расширение параумбиликальных сосудов на плодовой поверхности плаценты, свидетельствующее о нарушении венозного оттока; а также дилатация и полнокровие пуповинной вены в зоне отхождения пупочного канатика, отражающие выраженные гемодинамические нарушения ($p < 0,05$ во всех случаях). Особого внимания заслуживает тот факт, что гипоплазия вартонова студня с преимущественной локализацией в области отхождения пупочного канатика более чем в половине случаев (63,5%) диагностировалась при УПЭ, причем частота данной патологии была значимо выше не только по сравнению с контрольной группой (17,4%), но и с группой ТПЭ ($p = 0,04$ во всех сравнениях).

В структуре патологических изменений в плацентах при ПЭ ведущую роль занимают стромально-сосудистые поражения материнского и плодового происхождения. Ключевыми патоморфологическими проявлениями выступали: хронические геморрагические инфаркты центральной локализации, интрадецидуальные кровоизлияния и признаки материнской мальперфузии, основным морфологическим коррелятом которой являлось снижение удельного объема межворсинчатого пространства. Эти изменения сочетались с гипоксическим повреждением эпителиального покрова ворсинчатого хориона и повышенным отложением фибрина и фибриноида в зонах некроза эпителия ворсин. Данный комплекс нарушений регистрировался с частотой 43,33% в общей группе ПЭ, достигая 50% при УПЭ и 36,66% при ТПЭ, причем различия между группами были статистически значимыми ($p = 0,02$ во всех случаях). Патогенетически значимым процессом стало сближение терминальных и промежуточных ворсин, сопровождавшееся аккумуляцией фибрина и фибриноида в участках гипоксического повреждения синцитиотрофобласта, что завершалось формированием обширных афункциональных зон. Клиническая

значимость этих изменений определялась их локализацией и объемом: при поражении более 30% плацентарной ткани отмечалось прогрессирование плацентарной недостаточности с развитием ЗРП и гипоксически-ишемических повреждений. Особенностью тяжелых форм ПЭ стало сочетание выраженной материнской мальперфузии с диссеминированным тромбозом межворсинчатого пространства, усугублявшим гипоксическое повреждение плаценты.

При анализе структурных особенностей, развивающихся в плаценте при ПЭ, установлено что основу патоморфологических изменений составляют материнские и плодовые стромально-сосудистые поражения. Ключевыми проявлениями выступали: хронические геморрагические инфаркты центральной локализации, интрадецидуальные кровоизлияния и признаки материнской мальперфузии, выразившиеся в снижении удельного объема межворсинчатого пространства. Эти изменения сочетались с гипоксическим повреждением эпителия ворсинчатого хориона и повышенным отложением фибрина и фибриноида в зонах некроза ворсин. Указанный комплекс нарушений выявлялся с частотой 43,33% в общей группе ПЭ, достигая 50% при УПЭ и 36,66% при ТПЭ, при статистической значимости различий ($p=0,02$). Сближение терминальных и промежуточных ворсин на фоне избыточного отложения фибрина и фибриноида в участках гипоксического повреждения синцитиотрофобласта приводит к формированию афункциональных зон, патогенетическая значимость которых определяется их локализацией и площадью (рис. 5.1.1 (а,б,в,г)).

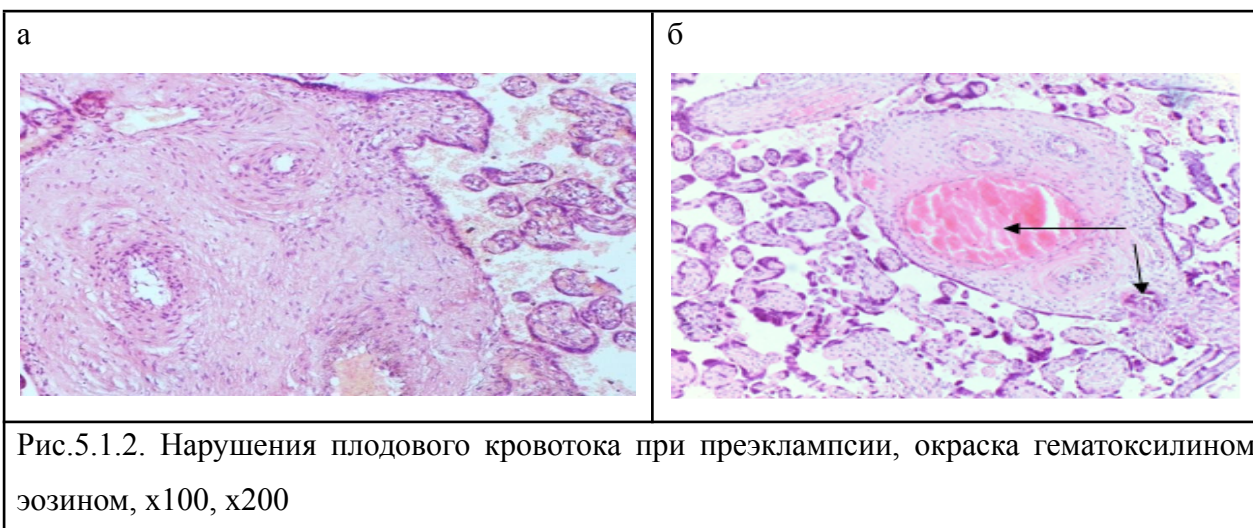


Примечание для рисунка 5.1.1.: а – плацента при сроке гестации 34 недели 3 дня при умеренной преэклампсии: материнская мальперфузия; б – плацента при сроке гестации 32 недели 5 дней при тяжелой преэклампсии: крупноочаговые интрадецидуальные кровоизлияния; в – плацента при сроке гестации 36 недель при умеренной преэклампсии: повышенное отложение фибрина и фибриноида в зонах некроза эпителия ворсин с формированием афункциональных зон; г – плацента при сроке гестации 37 недель 1 день при умеренной преэклампсии: хронический геморрагический инфаркт.

Материнская мальперфузия значительно чаще по сравнению с группой контроля определялась при общей ПЭ (31,66%), в том числе при умеренной (16,66%) и тяжелой ПЭ (46,66%) ($p=0,003$). Из нарушений целостности

плаценты диагностировалась краевая венозная, артериальная, острая и хроническая преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), частота встречаемости которой составила 28,33% – при общей ПЭ, 23,33% – при УПЭ и 33,33% при тяжелой ПЭ ($p=0,002$). Факторами, провоцирующими развитие ПОНРП, явились тромбоз краевого синуса и межворсинчатого пространства, но по частоте встречаемости описанных выше патологических изменений плаценты исследуемых групп статистически не различались.

При беременности, осложненной ТПЭ, значимо чаще (40%; $p=0,02$) по сравнению с группой контроля и тяжелой ПЭ, определялись нарушения плодового кровотока в виде облитерационной ангиопатии артерий, дилатации и полнокровия вен створчатых ворсин, хориальной пластинки и пуповины (рис. 5.1.2). В 40% наблюдений дилатация вен сопровождалась деформацией их просвета с сопутствующим истончением мышечного слоя сосудистой стенки. В отдельных опорных ворсинах II и III порядка отмечалась полная облитерация просвета артерий, приводящая к критическому нарушению перфузии. Параллельно наблюдалось массивное отложение фибриноида с формированием обширных афункциональных зон, где ворсины оказывались полностью замурованными в патологический матрикс. Подобные участки ворсинчатого дерева представляли собой структурную основу хронической плацентарной недостаточности. При УПЭ данный показатель составляет – 26,66%, при общей ПЭ – 33,33%, $p=0,04$.



Примечание для рисунка 5.1.2.: а – плацента при сроке гестации 35 недель и умеренной преэклампсии: нарушение плодового кровотока, стеноз артерий и дилатация вен стволых ворсин; б – плацента при сроке гестации 30 недель 3 дня при тяжелой преэклампсии: некроз стенки сосудов с кровоизлияниями в межворсинчатое пространство суббазальных зон.

Одним из ключевых звеньев патогенеза плацентарной недостаточности являются нарушение баланса между пролиферацией, дифференцировкой и инвазией клеток цитотрофобласта базальной пластинки. Базальная пластинка плаценты представляет собой сложноорганизованную анатомическую структуру, формирующуюся на границе материнского децидуального слоя и плодовых тканей.

Патоморфологические изменения при преэклампсии развиваются во всех структурных компонентах базальной пластинки. При умеренной ПЭ уменьшаются размеры и количество децидуальных клеток (на 10% по сравнению с группой контроля). Отмечается очаговая вакуолизация цитоплазмы децидуальных клеток, неполная трансформация спиральных артерий, умеренное накопление фибриноида в строме базальной пластинки и очаговая воспалительная лимфоцитарная и полинуклеарная инфильтрация. Во внеклеточном матриксе отмечено пятикратное увеличение фибриноидных отложений.

При умеренной ПЭ определяется неполная трансформация спиральных артерий, очаговая гиперплазия ЦТБ с увеличением недифференцированных форм, сосудистые изменения в виде микротромбозов, частичной облитерации спиральных артерий и периваскулярных лимфоцитарных инфильтратов

При тяжелой ПЭ на 30-40% по сравнению с группой контроля снижено количество децидуальных клеток, отмечено двукратное снижение клеток ЦТБ на фоне выраженного накопления фибриноида в строме базальной пластинки и очаговой воспалительной (лимфоцитарной и полинуклеарной инфильтрация).

Во внеклеточном матриксе определено десятикратное увеличение удельной площади фибриноидных отложений. Отмечаются глубокие нарушения

инвазии ЦТБ: резкое снижение количества инвазивного цитотрофобласта, атрофия ворсин, увеличение синцитиальных узелков (признаки гипоксии), крупноочаговые некрозы децидуальной оболочки. Полная облитерация спиральных артерий (отсутствие физиологической трансформации).

При проведении гистологического исследования плацент контрольной группы, а также групп с тяжелой и умеренной ПЭ установлено, что в плацентах контрольной группы и при УПЭ базальная пластинка характеризовалась равномерным утолщением, за исключением зон отхождения якорных ворсин ($p < 0,05$ в обоих случаях). В плацентах при ТПЭ в 60% случаев наблюдались участки двукратного истончения базальной пластинки, что значимо чаще по сравнению с УПЭ (30%) и контрольной группой (10%). Данные структурные изменения сопровождались значительным уменьшением удельной площади децидуальных клеток до 11,20% (8,30-12,50) и клеток ЦТБ до 28,3% (15,75-40,55) ($p < 0,05$), что отражает глубокое нарушение архитектоники плацентарного ложа и дефект ремоделирования спиральных артерий при тяжелых формах ПЭ (таблица 5.1.2).

Таблица 5.1.2

Морфометрические параметры базальной пластинки плацент при
преэклампсии в зависимости от степени ее тяжести

Морфометрические параметры Ме (Q25%–Q75%)	Контроль n=30	ПЭ n=60	УПЭ n=30	ТПЭ n=30	p
Фибриноид	3,81 (2,02;8,45)	31,86 (14,82;44,76)	14,82 (10,24;30,20)	40,92 (32,25;62,55)	$p_1=0,000$ $p_2=0,000$ $p_3=0,000$ $p_4=0,000$
Клетки цитотрофобласта	53,55 (38,80-58,80)	44,20 (28,30;55,00)	52,40 (44,60-66,40)	28,30 (15,75-40,55)	$p_3=0,000$ $p_4=0,002$
Децидуальные клетки	34,90 (30,80-44,70)	15,00 (11,20;26,55)	26,55 (18,60-28,90)	11,20 (8,30-12,50)	$p_1=0,000$ $p_2=0,000$ $p_3=0,000$ $p_4=0,000$

Примечание для таблицы 5.1.2.: p_1 – уровень значимости различий между группой контроля и группой преэклампсии; p_2 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с умеренной преэклампсией; p_3 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с тяжелой преэклампсией; p_4 – уровень значимости различий между группой с умеренной преэклампсией и группой с тяжелой преэклампсией.

Недифференцированные клетки светлоклеточного ЦТБ формировали аномальные тяжи, в то время как высокодифференцированные клетки объединялись в трабекулярные структуры с нарушенной архитектоникой. Базальная пластинка при ТПЭ была значимо уменьшена по толщине и подвергнута фрагментации вследствие многочисленных очагов деструкции и разрывов, что приводило к формированию геморрагий различной площади. (рис. 5.1.3 (а, б)).

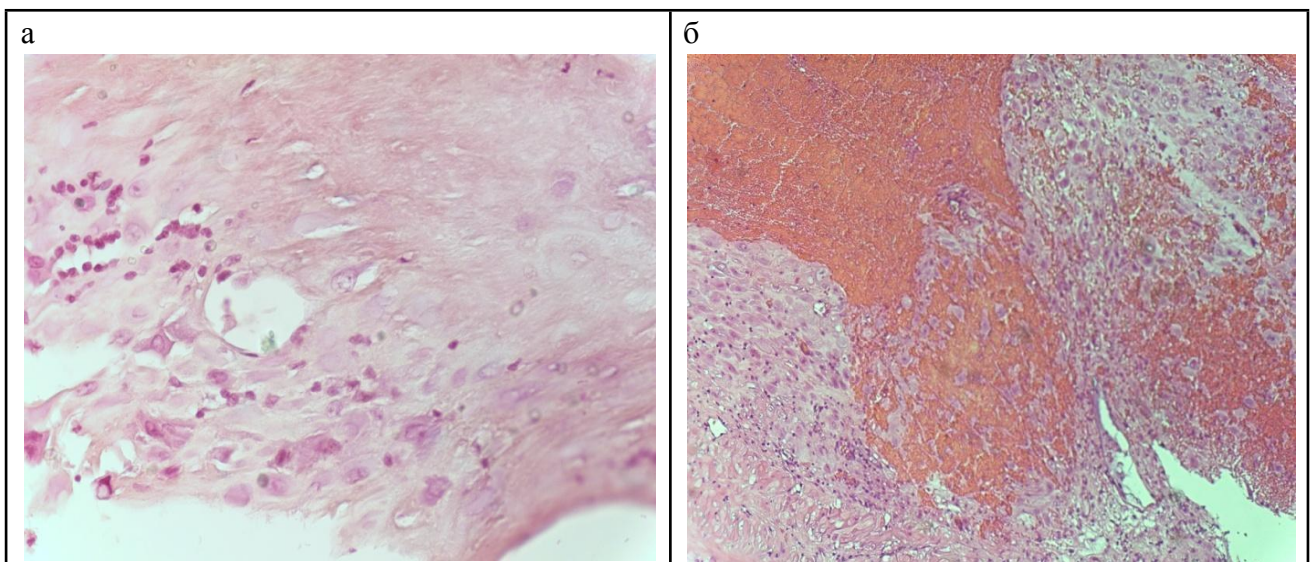


Рис. 5.1.3. Базальная пластинка плаценты при тяжелой преэклампсии, окраска гематоксилином и эозином, х200

Примечание для рисунка 5.1.3.: а – плацента в сроке гестации 31 неделя 2 дня при тяжелой преэклампсии: крупноочаговый фибриноидный некроз, лимфоцитарная воспалительная инфильтрация, мелкогрупповые скопления клеток ЦТБ с вирусной трансформацией ядер; б – плацента в сроке гестации 29 недель при тяжелой преэклампсии: крупноочаговые кровоизлияния в базальную пластинку, хронический базальный децидуит.

Из всех компонентов базальной пластинки при ТПЭ преобладающей субстанцией являлся фибриноид, увеличение удельной площади которого происходит на фоне уменьшения аналогичного компонента децидуальных и

цитотрофобластических клеток. Прилежащие друг к другу децидуальные клетки образуют плотные межклеточные соединения – десмосомы, за счет которых создается плотная клеточная сеть, цементирующая базальную пластинку и позволяющая сохранить ее целостность. Между децидуальными клетками чаще группами, реже изолированно друг от друга находятся одноядерные и многоядерные клетки инвазивного цитотрофобласта (рис. 5.1.4. (а,б)). Клетки ЦТБ существенно меньше децидуальных, округлой формы с крупным ядром, практически заполняющим всю цитоплазму. Септы, состоящие из децидуальных и инвазивных трофобластических клеток, вступают в интервиллезное пространство и делят плаценту на условные доли.

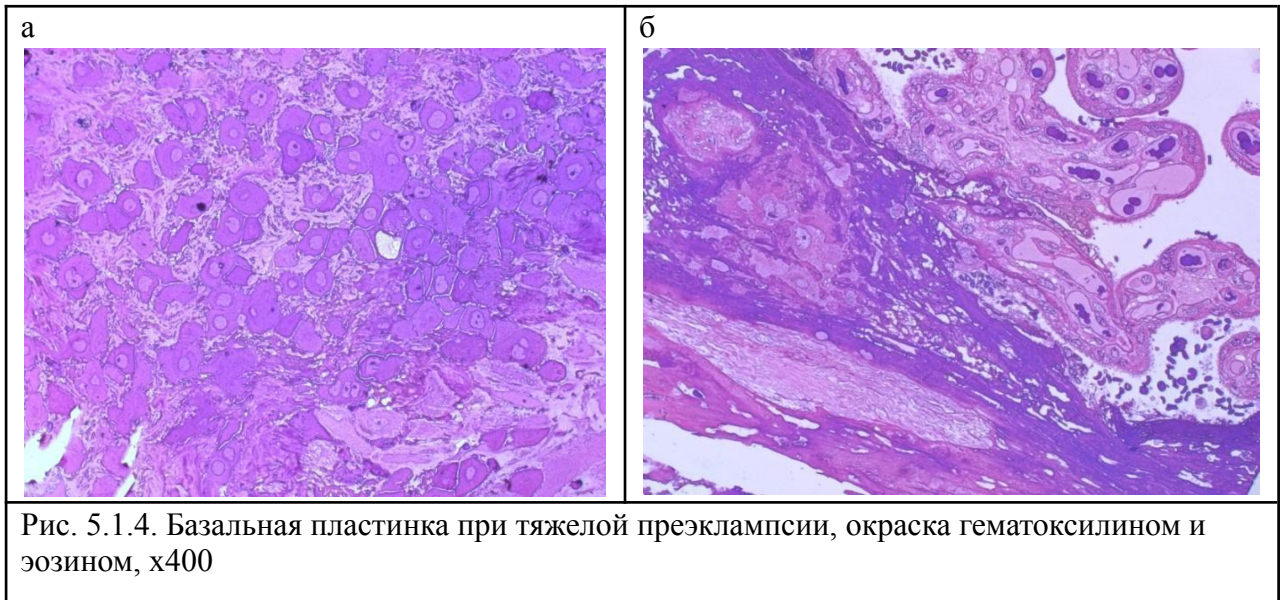
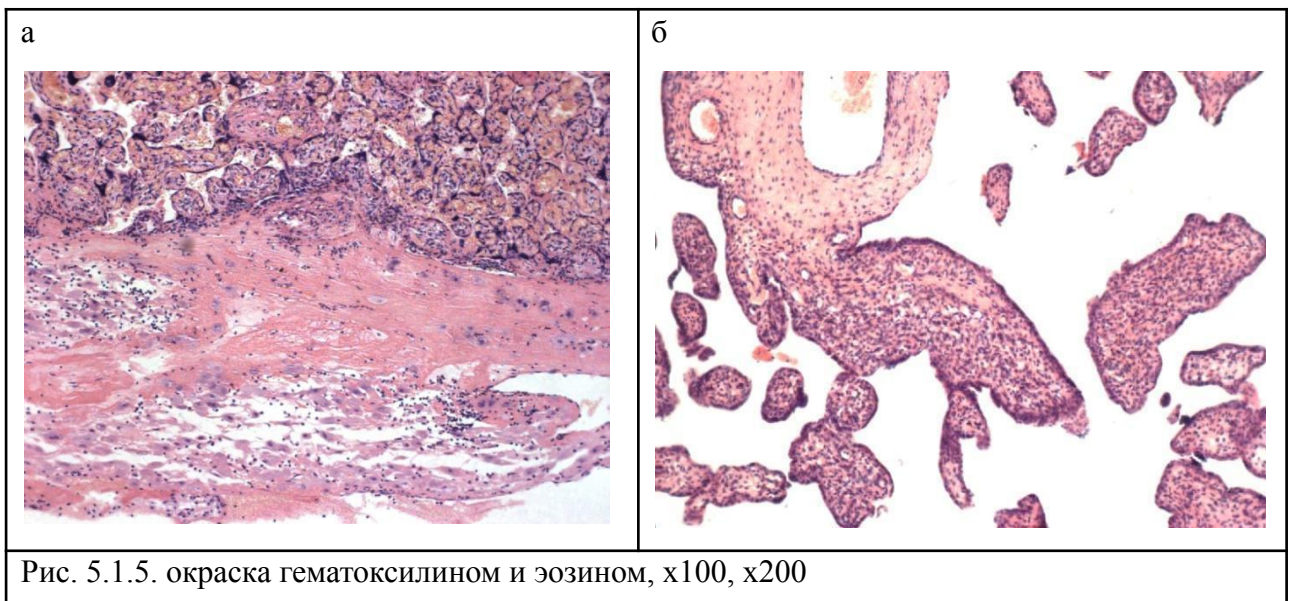


Рис. 5.1.4. Базальная пластинка при тяжелой преэклампсии, окраска гематоксилином и эозином, х400

Примечание для рисунка 5.1.4.: а – плацента в сроке гестации 34 недели при тяжелой преэклампсии: нарушение компактного расположения клеток трофобласта базальной пластинки; б – плацента в сроке гестации 32 недели 5 дней при тяжелой преэклампсии: фибриноидный некроз, деструкция клеток ЦТБ, якорная ворсина с воспалительной инфильтрацией в межворсинчатом пространстве.

Отличительной морфологической особенностью плацент при тяжелой преэклампсии явилось формирование крупноочаговых некрозов базальной пластинки с массивным отложением фибрина и фибриноида в зонах деструкции.

Нарушения материнского и плодового кровотока при ПЭ проявлялись комплексом патологических изменений, включавших воспалительные процессы в плодных оболочках в форме базального и париетального децидуита, а также пролиферативный виллузит в структурах ворсинчатого дерева. Хронический базальный и париетальный децидуит определялся при всех вариантах ПЭ. Значимо чаще по сравнению с группой контроля хронический виллузит и базальный децидуит выявлялись при общей (33,33%, $p=0,001$) и умеренной ПЭ (23,33%; $p=0,02$). С максимальной частотой (43,33%, $p=0,000$) в отличие от группы контроля воспалительные изменения диагностировались в базальной децидуальной оболочке и базальной пластинке при тяжелой ПЭ. При этом в базальной пластинке определялась воспалительная лимфоцитарная инфильтрация, венозное полнокровие с периваскулярными кровоизлияниями на фоне уменьшения удельной площади децидуальных клеток и очагов фибриноидного некроза (рис. 5.1.5 (а,б)).



Примечание для рисунка 5.1.5.: а – плацента в сроке гестации 35 недель 1 день при умеренной преэклампсии: диффузная воспалительная инфильтрация, нарушение межклеточных контактов, отек стромы базальной пластинки, деструкция клеток ЦТБ; б – плацента в сроке гестации 29 недель при тяжелой преэклампсии: диффузная воспалительная инфильтрация в строме ворсин, хронический виллузит.

Острое воспаление (миграция нейтрофильных лейкоцитов в хориоамнион из венул децидуальной оболочки плаценты) было выявлено в 8 плацентах (25,8%), из них в 2 (25%) – при УПЭ и 6 (75%) – при ТПЭ ($p < 0.05$). Независимо от тяжести ПЭ во всех исследуемых группах определялась вторичная поствоспалительная гиповаскуляризация промежуточных и терминальных ворсин в 50% при общей ПЭ ($p = 0,000$); при умеренной (30%, $p = 0,005$) и тяжелой (70%; $p = 0,000$).

Развитие базального децидуита сопровождается значительными структурными изменениями в неравномерно утолщенной базальной пластинке, характеризующимися увеличением удельного объема фибриноида. Данный процесс реализуется через два основных механизма: экспансию зон Рора (Rohr's fibrinoid) и Нитабуха (Nitabuch's fibrinoid), а также посредством фибриноидного некроза децидуальной ткани.

Исход патоморфологических изменений в плацентах женщин с ПЭ определяется сложным взаимодействием патологических процессов и компенсаторных механизмов, где адаптационные реакции играют критически важную роль в поддержании функционального органа. Ведущими компенсаторными процессами, наблюдаемыми при всех вариантах ПЭ, являются гиперплазия терминальных ворсин, неоангиогенез с увеличением плотности капилляров, формирование дополнительных синцитиокапиллярных мембран и активация синцитиальных узелков. Гиперплазия терминальных ворсин и синцитиальных узелков значимо чаще определялись при умеренной (46,66%) и тяжелой ПЭ (40,0%; $p = 0.007$; $p < 0.05$). Гиперплазия синцитиокапиллярных мембран диагностировалась значимо чаще при ТПЭ (33,33%, $p = 0.02$) и при общей ПЭ (30,0%, $p = 0,01$) (рис. 5.1.6 (а, б)).

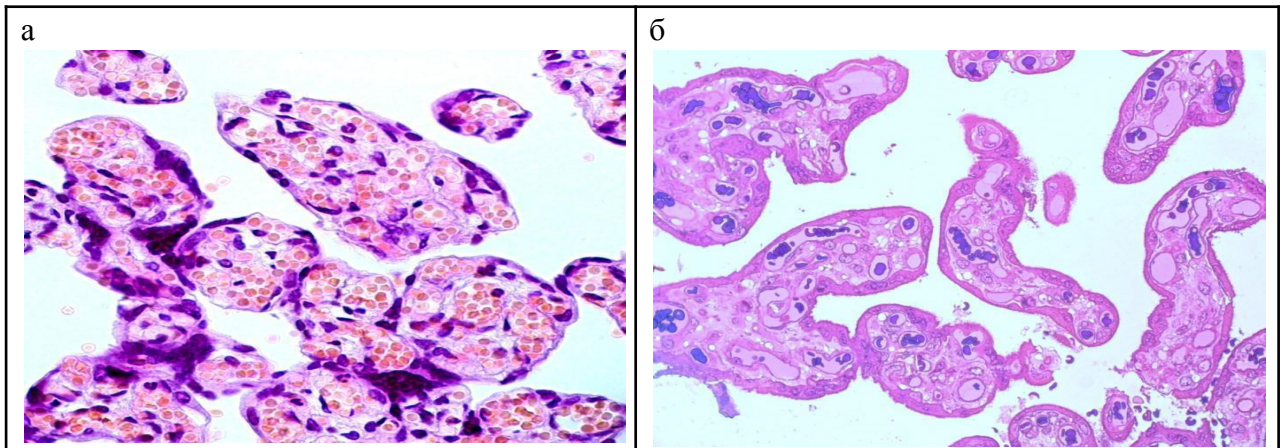


Рис. 5.1.6. Адаптационно-компенсаторные процессы в плаценте, окраска гематоксилином и эозином, x400

Примечание для рисунка 5.1.6.: а – плацента в сроке гестации 38 недель при беременности без гипертензивных расстройств: гиперплазия капилляров и синцитиокапиллярных мембран, полнокровные капилляры промежуточных и терминальных ворсин; б – плацента в сроке гестации 36 недель при умеренной преэклампсии: недоразвитие компенсаторных процессов и нарушение дифференцировки синцитиокапиллярных мембран.

При ТПЭ компенсаторные механизмы трофической функции плаценты были выражены крайне слабо. Это подтверждается тем, что гиперплазия терминальных ворсин наблюдалась лишь в 20% случаев, что статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой ($p=0,002$). Кроме того, формирование синцитиокапиллярных мембран — ключевого элемента для эффективного транспорта кислорода — наблюдалось лишь в 33,33% случаев, что статистически значимо ниже показателей контрольной группы ($p=0,02$). Основными патогенетическими механизмами этого нарушения являются три взаимосвязанных процесса: гипоплазия терминальных отделов ворсинчатого хориона, приводящая к сокращению функционально активных единиц плаценты; поствоспалительная гиповаскуляризация ворсин, характеризующаяся снижением плотности капиллярной сети после перенесенного воспаления и нарушение дифференцировки сосудисто-стромального компонента, выражающееся в патологии развития структурных элементов ворсин.

Сопоставление патоморфологических изменений со степенью компенсаторно-приспособительных процессов в плацентах женщин с ПЭ

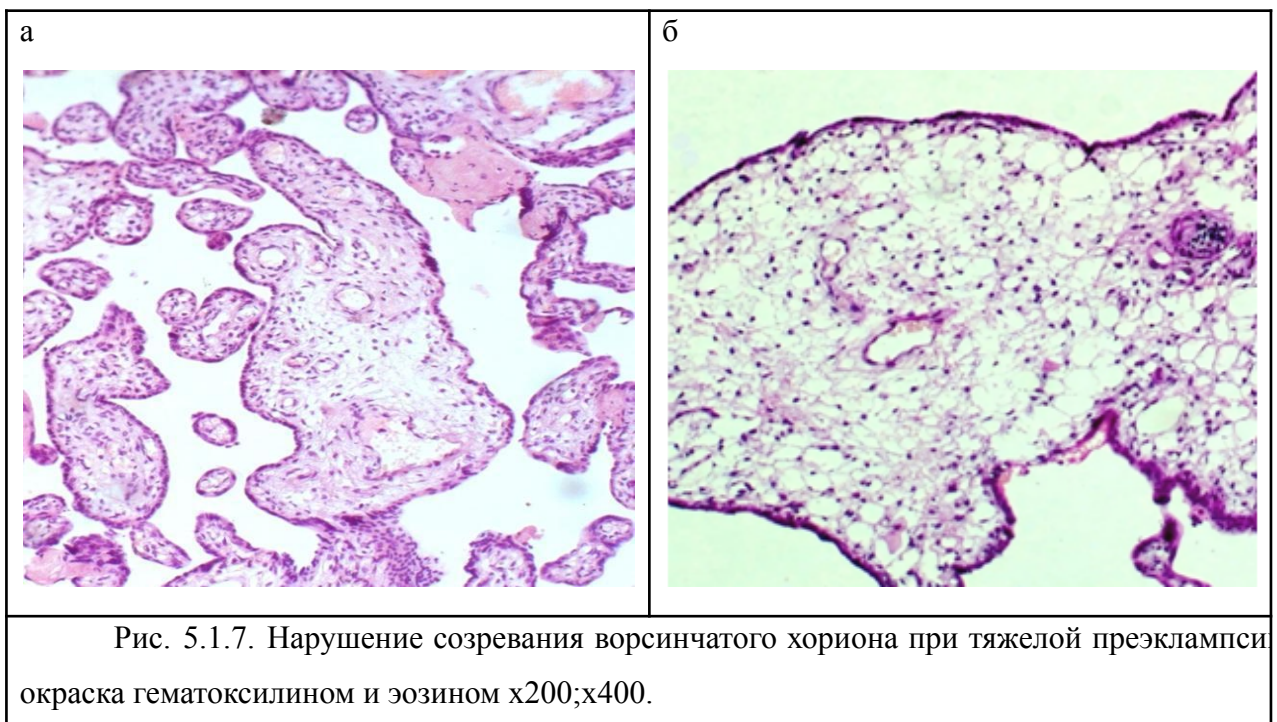
позволило диагностировать острую и хроническую плацентарную недостаточность. Основу её патоморфологического субстрата составили сочетанные острые и хронические нарушения как маточно-плацентарного, так и плодово-плацентарного кровообращения, к которым присоединился воспалительный процесс. Выявленные изменения включали нарушения созревания ворсин, признаки материнской мальперфузии, а также воспалительные инфильтраты в децидуальной оболочке и структурах ворсинчатого дерева.

Острая плацентарная недостаточность встречалась в единичных случаях при всех формах ПЭ, однако статистически значимо чаще она диагностировалась при её тяжелой форме (18,7%, $p=0,04$). Структурной основой патологии являлась крупноочаговая краевая ПОНРП, развивавшаяся вследствие нарушения венозного оттока и тромбоза краевого синуса. Данные нарушения приводили к формированию ретроплацентарной и/или субамниальной гематомы. При ПЭ в ряде случаев были идентифицированы расслаивающие интрадецидуальные кровоизлияния, возникшие на фоне полнокровия межворсинчатого пространства суббазальных зон и начальных признаков тромбоза в краевых отделах гематомы. Кроме того, статистически значимо чаще (23,13%, $p=0,02$) при ТПЭ наблюдалась преждевременная отслойка центральных отделов плаценты, что свидетельствует о прогрессировании сосудистых нарушений и усугублении плацентарной дисфункции при данной форме заболевания.

Все случаи гипертензивных нарушений сопровождались развитием хронической плацентарной недостаточности (ХПН), при этом ее частота значимо варьировала в зависимости от тяжести состояния: она была максимальной при ТПЭ (76,66%), тогда как при умеренной форме отмечалась в 36,66% случаев, а в группе общей ПЭ — в 56,66% ($p=0,00$). ХПН во всех исследуемых группах характеризовалась следующими патоморфологическими признаками: устойчивое уменьшение объема межворсинчатого пространства, повышенное отложение фибрина и фибриноида в зонах некроза эпителия

ворсин, а также формирование групповых скоплений склерозированных ворсин, которые были окружены фибриноидными массами с пролиферацией клеток незрелого вневорсинчатого цитотрофобласта.

Основными патогенетическими звеньями в нарушении трофической функции плаценты при ХПН стали дефекты созревания ворсинчатого хориона, характеризующиеся синхронным нарушением развития соединительнотканного и капиллярного компонентов стромы. В случае варианта незрелых промежуточных ворсин отмечалась сохранность стромальных каналов и клеток Кашенко-Гофбауэра с центральным расположением узких капилляров. Диссоциированный вариант нарушения созревания проявлялся неравномерным созреванием ворсин как в пределах одного котиледона, так и между разными котиледонами. При этом варианте промежуточных зрелых ворсин преобладали структуры с плотной стромой, состоящей из зрелых фибробластов и коллагеновых волокон. Эти морфологические изменения отражают глубокую дезорганизацию плацентарного развития и объясняют прогрессирующее снижение трофической функции плаценты при ХПН.



Примечание для рисунка 5.1.7.: плацента в сроке гестации 30 недель при тяжелой преэклампсии: а – диссоциированное нарушение котелидонов; б - вариант промежуточных незрелых ворсин.

Таким образом, центральное место в структуре патоморфологических изменений плаценты при ПЭ, независимо от степени ее тяжести, занимают материнские и плодовые стромально-сосудистые поражения. К ним относятся: материнская мальперфузия, проявляющаяся снижением перфузии межворсинчатого пространства; тромбоз межворсинчатого пространства, нарушающий гемодинамику; артериальная и венозная отслойка плаценты, приводящая к образованию ретроплацентарных гематом; а также облитерирующая ангиопатия артерий и вен стволовых ворсин, вызывающая нарушение кровоснабжения терминальных отделов ворсинчатого дерева. Исход патоморфологических изменений в плаценте зависит от степени выраженности процессов адаптации и компенсации, полноценность формирования которых на этапе эмбриогенеза и фетогенеза определяется особенностями инвазии цитотрофобласта и ремоделирования спиральных артерий, а в последующем – несостоятельностью сосудистого русла ворсинчатого хориона.

Течение и исход беременности определяются не только степенью выраженности патоморфологических изменений в плаценте, но и сроком их манифестации. При сопоставлении патоморфологических изменений в плацентах при ранней и поздней манифестации преэклампсии (таблица 5.1.3.) выявлены следующие особенности.

Таблица 5.1.3

Органометрические и патоморфологические параметры плацент при ранней и поздней тяжелой преэклампсии

Показатель	Контроль n=30	Ранняя ТПЭ n=14	Поздняя ТПЭ n=16	p
Соответствие органометрических параметров плаценты сроку гестации	28 (93,33%)	2 (14,28%)	6 (37,5%)	p ₁ =0,000 p ₂ =0,000

Показатель	Контроль n=30	Ранняя ТПЭ n=14	Поздняя ТПЭ n=16	p
Гипоплазия плаценты 1 ст	2 (6,66%)	1 (21,42%)	2 (12,5%)	p>0,05
Гипоплазия плаценты 2 ст	-	1 (14,28%)	4 (25%)	p ₂ =0,020
Гипоплазия плаценты 3 ст	-	10 (78,57%)	4 (25%)	p ₁ =0,000 p ₂ =0,020 p ₃ =0,010
Округлая и овальная форма плаценты	30 (100%)	11 (75%)	14 (87,5%)	p>0,05
Неправильная форма плаценты	-	3 (25%)	2 (12,5%)	p ₁ =0,040
Парацентральное и центральное прикрепление пуповины	26 (86,66%)	10 (71,42%)	14 (87,5%)	p>0,05
Краевое прикрепление пуповины	4 (13,33%)	4 (45%)	2 (9,1%)	p>0,05
ПОНРП	1 (3,33%)	2 (14,28%)	4 (25%)	p ₂ =0,020
Материнская мальперфузия	1 (3,33%)	9 (64,28%)	4 (25%)	p ₁ =0,000 p ₂ =0,020 p ₃ =0,030
Тромбоз краевого синуса	1 (3,33%)	6 (42,85%)	1 (6,25%)	p ₁ =0,000 p ₃ =0,020
Тромбоз межворсинчатого пространства	-	6 (42,85%)	1 (6,25%)	p ₁ =0,000 p ₃ =0,020
Сужение просвета артерий стволых ворсин	4 (13,33%)	8 (57,14%)	3 (18,75%)	p ₁ =0,002 p ₃ =0,030
Дилатация вен стволых ворсин	4 (13,33%)	9 (64,28%)	4 (25%)	p ₁ =0,000 p ₃ =0,006
Базальный децидуит	1 (3,33%)	12 (85,71%)	3 (18,75%)	p ₁ =0,000 p ₃ =0,000
Виллузит терминальных и промежуточных ворсин	2 (6,66%)	9 (64,28%)	4 (25%)	p ₁ =0,000 p ₃ =0,030
Поствоспалительная гиповаскуляризация терминальных и промежуточных ворсин	1 (3,33%)	10 (71,42%)	7 (43,75%)	p ₁ =0,000 p ₂ =0,000
Умеренное повышение фибрина в базальной пластинке	17 (56,66%)	2 (14,28%)	4 (25%)	p ₁ =0,000 p ₂ =0,000
Значительное повышение фибрина в базальной пластинке	2 (6,66%)	8 (57,14%)	4 (25%)	p ₁ =0,000
Гиперплазия терминальных ворсин и капилляров в них	4 (13,33%)	3 (21,42%)	4 (25%)	p>0,05
Гиперплазия синцитиальных узелков	3 (10%)	2 (14,28%)	9 (56,25%)	p ₂ =0,000 p ₃ =0,010

Показатель	Контроль n=30	Ранняя ТПЭ n=14	Поздняя ТПЭ n=16	p
Гиперплазия синцитио-капиллярных мембран	1 (3,33%)	1 (5%)	6 (37,5%)	$p_2=0,002$ $p_3=0,050$
Компенсированная плацентарная недостаточность	8 (26,66%)	2 (14,28%)	3 (18,75%)	$p>0,05$
Субкомпенсированная плацентарная недостаточность	4 (13,33%)	9 (64,28%)	13 (81,25%)	$p_1=0,000$ $p_2=0,000$
Декомпенсированная плацентарная недостаточность	-	3 (21,42%)	-	$p_1=0,040$

Примечание для таблицы 5.1.3.: p_1 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с ранней преэклампсии; p_2 – уровень значимости различий между группой контроля и группой с поздней преэклампсией; p_3 – уровень значимости различий между группой с ранней и поздней преэклампсией.

Органометрические параметры плацент контрольной группы в 93,33% случаев соответствовали сроку гестации. Статистически значимое снижение массо-линейных параметров плацент выявлено в группе с ранней 14,28% ($p=0,000$) и поздней ПЭ – 37,5% $p = 0,000$. Гипоплазия плаценты II и III степени тяжести диагностировалась как при ранней, так и при поздней ПЭ ($p=0,0.02$). Значимое уменьшение органометрических параметров плацент (гипоплазия III степени) выявлено в 78,57% ($p=0,02$ случаев при ранней ПЭ, а при поздней – в 25% ($p=0,01$). Округлая и овальная форма плацент определялись в 100% случаев в контрольной группе, в 75% случаев при ранней и в 87,5% – при поздней манифестации ПЭ без статистически подтвержденной разницы. Неправильная форма плацент диагностирована в единичных случаях при ранней и поздней ПЭ ($p=0.04$).

Плаценты от пациенток независимо от сроков манифестации ПЭ, сопоставимы по форме и типу прикрепления пупочного канатика. Однако статистически значимое различие было выявлено в частоте краевого прикрепления пуповины: данный показатель с максимальной частотой (45%) наблюдался именно в группе с ранним началом заболевания. Независимо от срока манифестации ПЭ ведущее место в структуре патоморфологических

изменений занимали острые и хронические материнские и плодовые сосудисто – стромальные поражения плаценты. Значимо чаще ПОНРП диагностировалась в группе с поздней ПЭ (25%, $p=0,02$ против 14,28% при ранней манифестации).

Материнская мальперфузия значимо чаще (64,28%, $p=0,02$) определялась при ранней манифестации против 25%, $p=0,03$ при поздней ПЭ. Аналогичная динамика выявлена среди таких параметров как тромбоз краевого синуса и межворсинчатого пространства центральных и суббазальных зон. Максимальная частота данного поражения плацент представлена при ранней манифестации ПЭ. Значимо чаще (57,14%) диагностировалось сужение просвета артерий стволовых ворсин при ранней ПЭ по сравнению с поздней ПЭ (18,75%) ($p<0,05$). Компенсаторная дилатация вен стволовых ворсин значимо чаще определялась при ранней ПЭ ($p<0,05$).

Нарушения маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровотока сочетались с хроническим воспалением (базальный децидуит, виллузит терминальных и промежуточных ворсин) значимо чаще определялись при ранней и поздней ПЭ по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$ во всех случаях). Результатом воспалительных и циркуляторных нарушений в строме ворсин стала поствоспалительная гиповаскуляризация, которая статистически значимо чаще выявлялась в группе с ранней ПЭ по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). Воспалительный процесс в структурах ворсинчатого хориона сопровождался десквамацией и некрозом эпителиального покрова ворсин с последующим повышенным отложением в этих зонах фибрина и фибриноида, данные изменения статистически значимо чаще регистрировались при поздней ПЭ в сравнении с контролем ($p<0,05$ во всех случаях). Значительное повышение площади фибриноида в базальной пластинке статистически значимо чаще определялось в плацентах с ранней ПЭ по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$).

Исход патоморфологических изменений в плаценте при ранней и поздней ПЭ зависит от степени выраженности компенсаторных процессов в структурах ворсинчатого хориона и вневорсинчатого ЦТБ, а также от сроков их

манифестации. Сравнительный анализ показал, что такие компенсаторные изменения, как гиперплазия терминальных ворсин и их капилляров, а также образование синцитиальных узелков и синцитиокапиллярных мембран, статистически значимо чаще наблюдались в группе с поздней преэклампсией по сравнению как с контрольной группой, так и с группой ранней преэклампсии ($p < 0,05$ во всех случаях). Сопоставление выявленных патоморфологических изменений с данными о выраженности компенсаторных процессов позволило диагностировать ХПН. Компенсированная форма плацентарной недостаточности (ПН) встречалась в плацентах всех исследуемых групп без статистически значимых различий ($p > 0,05$ во всех случаях). Субкомпенсированная ПН значимо чаще отмечена как при ранней, так и при поздней ПЭ по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$ во всех случаях), но без значимых различий между ранней и поздней ПЭ. Декомпенсированная ПН отмечалась только в группе с ранней ПЭ ($p < 0,05$).

Таким образом, центральными патоморфологическими проявлениями преэклампсии в плаценте выступают сочетанные материнские и плодовые сосудисто-стромальные поражения, а также нарушение развития вневорсинчатого цитотрофобласта базальной пластинки. Эти патологические изменения развиваются на фоне неполноценно сформированных компенсаторных процессов, ключевым звеном морфогенеза которых является митохондриальная дисфункция стромально-клеточных структур базальной пластинки.

5.2. Иммуногистохимические маркеры митохондриальной дисфункции вневорсинчатого цитотрофобласта плацент при преэклампсии

Морфофункциональные изменения плаценты, обусловленные энергопродуцирующей функцией митохондрий клеток, детерминируют специфику структурной реорганизации цитотрофобласта при преэклампсии. Иммуногистохимический анализ с применением антител к TFAM (mitochondrial transcription factor A) — ключевому регулятору митохондриального биогенеза и

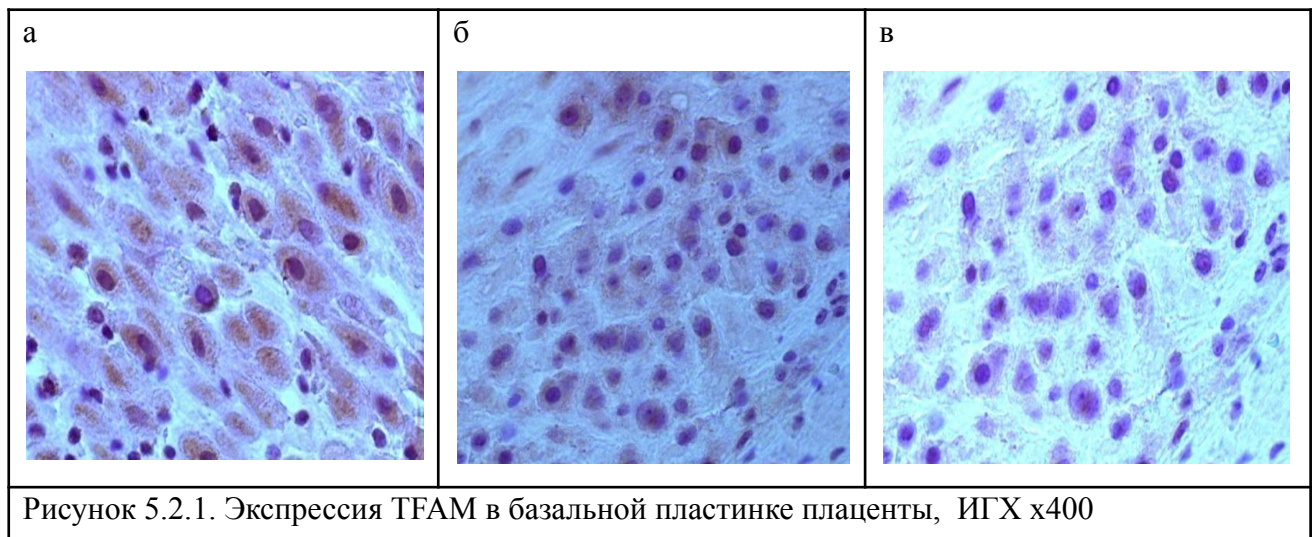
функциональной активности органелл — выявил в цитоплазме клеток цитотрофобласта базальной пластинки наличие мелкодисперсных гранулярных депозитов желто-коричневой окраски. Количественная оценка выявила статистически значимое снижение экспрессии TFAM в группе ПЭ по сравнению с контрольной группой (таблица, рис. 5.2.1). Анализ показателей в зависимости от степени тяжести преэклампсии выявил прогрессирующее снижение экспрессии гена TFAM. Наиболее выраженное угнетение экспрессии наблюдалось при тяжелой форме заболевания, причем различия были статистически значимы как по сравнению с контрольной группой, так и с группой умеренной преэклампсии ($p=0,000$). В то же время, при умеренной форме преэклампсии значения экспрессии TFAM, хотя и превышали показатели тяжелой группы, оставались достоверно ниже контрольных значений ($p=0,000$).

Таблица 5.2.1

Индекс экспрессии иммуногистохимических маркеров митохондриальной дисфункции (TFAM, NAD H⁺, Цитохром С) клеток цитотрофобласта базальной пластинки плацент у женщин с преэклампсией разной степени тяжести

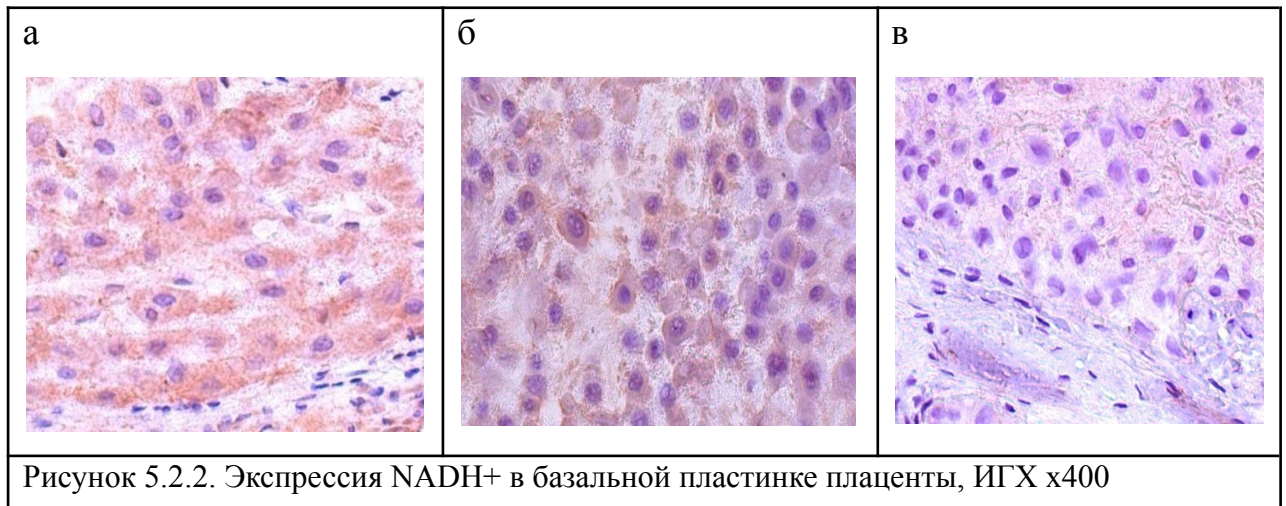
Индекс экспрессии Me (Q25%–Q75%)	Контроль n=30	ПЭ (n=60)	УПЭ n=30	ТПЭ n=30	p
Белок транскрипции мтДНК (TFAM)	2,22 (1,60-2,80)	0,44 (0,35;0,77)	0,66 (0,43-0,89)	0,50 (0,32-0,46)	$p_1=0,000$ $p_2=0,000$ $p_3=0,000$ $p_4=0,000$
I комплекс дыхательной цепи (NAD H ⁺)	2,05 (1,41-2,60)	0,46 (0,38;0,84)	0,71 (0,45-0,86)	0,58 (0,34-0,64)	$p_1=0,000$ $p_2=0,000$ $p_3=0,000$ $p_4=0,000$
Цитохром С	3,07 (2,26-3,36)	0,65 (0,42;0,81)	0,75 (0,47-0,96)	0,61 (0,35-0,74)	$p_1=0,000$ $p_2=0,000$ $p_3=0,000$ $p_4=0,070$

Примечание для таблицы 5.2.1.: p_1 – уровень значимости различий между группой контроля и группы преэклампсии; p_2 – уровень значимости различий между группой контроля и группы с умеренной преэклампсией; p_3 – уровень значимости различий между группой контроля и группы с тяжелой преэклампсией; p_4 – уровень значимости различий между группой с умеренной преэклампсией и группы с тяжелой преэклампсией.



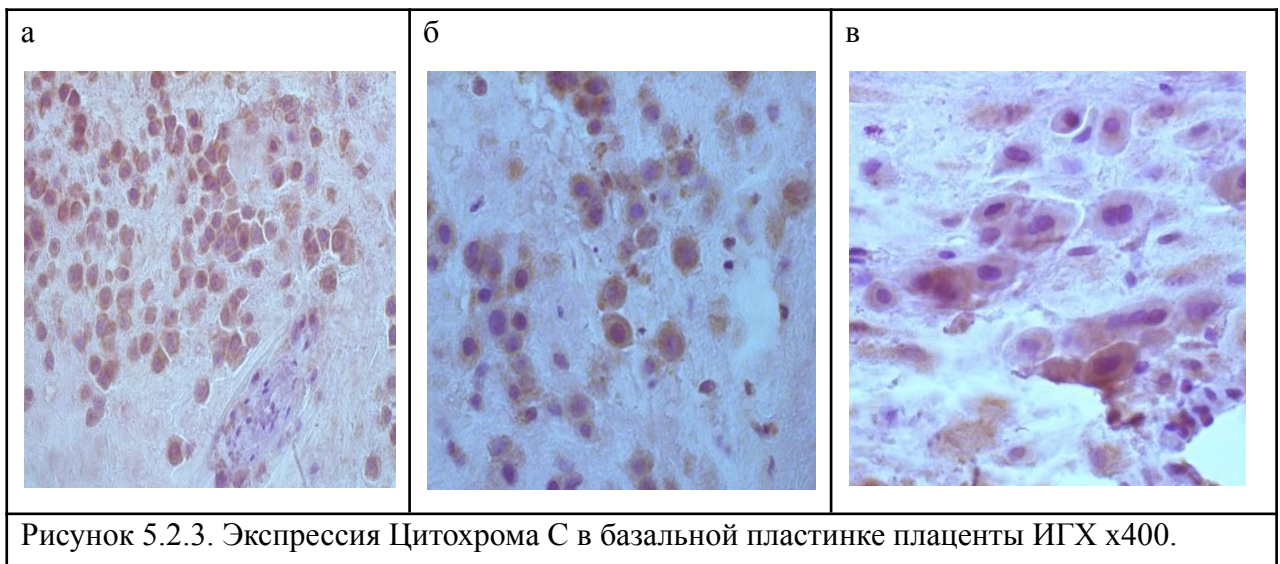
Примечание для рисунка 5.2.1.: а – базальная пластинка плаценты в сроке гестации 38 недель 6 дней при беременности без гипертензивных расстройств: равномерные очаговые DAB позитивные включения коричневого цвета; б – базальная пластинка в сроке гестации 37 недель при умеренной преэклампсии: мелкогрупповые скопления клеток с DAB позитивными включениями с очагами деструкции клеток; в – базальная пластинка в сроке гестации 30 недель 3 дня при тяжелой преэклампсии: единичные мелкогранулярные включения в клетках ЦТБ, формирующие мелкогрупповые скопления.

Функциональная активность внутренней митохондриальной мембраны обеспечивается электрон-транспортной цепью, состоящей из пяти мультисубъединичных белково-кофакторных комплексов. Среди них NADH-дегидрогеназный комплекс (Комплекс I) представляет собой наиболее сложноорганизованную ферментную систему, катализирующую окисление NADH-никотинамиддинуклеотида. Количественный анализ выявил значимое снижение экспрессии NADH⁺ в цитотрофобласте при преэклампсии ($p=0,000$). Максимальное снижение экспрессии NADH⁺ в цитотрофобласте отмечалось при тяжелой ПЭ (статистически значимые различия с контрольной группой ($p=0,000$) и с группой умеренной ПЭ ($p=0,000$). При умеренной форме ПЭ показатели были значимо выше, чем при тяжелой форме ($p=0,000$), но оставались значимо сниженными по сравнению с контрольными значениями ($p=0,000$) (рис. 5.2.2).



Примечание для рисунка 5.2.2.: а – базальная пластинка плаценты при сроке гестации 38 недель 5 дней при беременности без гипертензивных расстройств: компактное расположение клеток ЦТБ, равномерное распределение DAB-позитивных включений в цитоплазме ЦТБ; б – базальная пластинка плаценты при сроке гестации 35 недель 4 дня при умеренной преэклампсии: мелкогрупповые скопления клеток ЦТБ с немногочисленными гранулами DAB-позитивных включений под сарколемой; в – базальная пластинка плаценты при сроке гестации 30 недель 2 дня при тяжелой преэклампсии: единичные DAB-позитивные включения в цитоплазме клеток ЦТБ.

Цитохром С, являясь ключевым компонентом митохондриальной дыхательной цепи, выполняет две принципиально важные биологические функции: участвует в процессе клеточного дыхания как переносчик электронов между комплексами III и IV, регулирует инициацию апоптоза через активацию каспазного каскада. По результатам иммуногистохимического исследования выявлено статистически значимое снижение экспрессии цитохрома С в цитотрофобласте при преэклампсии ($p < 0,05$), что морфологически проявлялось виде редких мелкоочаговых DAB+-позитивных депозитов в цитоплазме цитотрофобласта по сравнению с контрольной группой ($p = 0,000$). Выраженное уменьшение экспрессии цитохрома С в цитотрофобласте отмечались при всех клинических формах ПЭ по сравнению с контролем ($p = 0,000$ в обоих случаях). При этом статистически значимой разницы в экспрессии цитохрома С в ЦТБ между подгруппами с ПЭ не выявлено ($p = 0,07$) (рис. 5.2.3).



Примечание для рисунка 5.2.3.: а – базальная пластинка плаценты при сроке гестации 39 недель при беременности без гипертензивных расстройств: клетки ЦТБ базальной плаценты с DAB-позитивными перинуклеарными включениями в полном объеме в цитоплазме; б – базальная пластинка плаценты при сроке гестации 37 недель 2 дня при умеренной преэклампсии: DAB-позитивные включения с перинуклеарной локализацией в мелкогрупповых скоплениях клеток ЦТБ; в – базальная пластинка плаценты при сроке гестации 31 неделя 2 дня при тяжелой преэклампсии: единичные DAB-позитивные гранулы мелких размеров в отдельных клетках ЦТБ.

При одномерном математическом анализе с помощью построения ROC кривой определен пограничный критерий содержания экспрессии TFAM базальной пластинки ЦТБ для дифференциальной диагностики степени тяжести ПЭ и при его значении 0,35% и менее возможно диагностировать ТПЭ, при значении выше 0,35% – УПЭ (AUC = 0,766 (0,638 - 0,865) с чувствительностью 50% и 100% специфичностью (рис. 5.2.4).

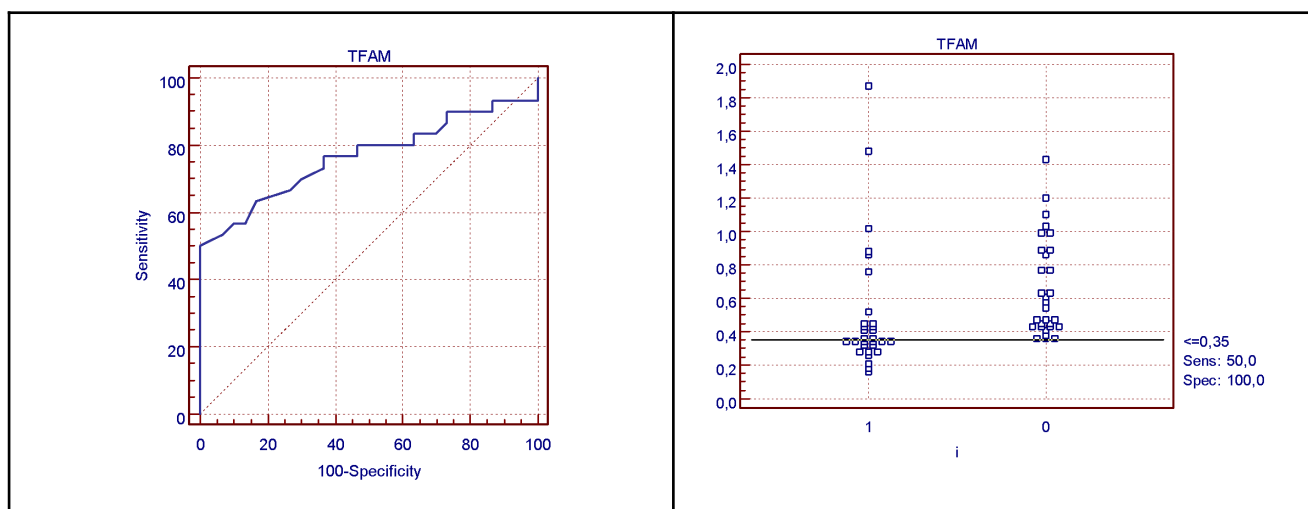


Рисунок 5.2.4. ROC-кривая чувствительности и специфичности экспрессии TFAM базальной пластинки цитотрофобласта у женщин с умеренной (0) и тяжелой преэклампсией (1).

При одномерном математическом анализе с помощью построения ROC кривой определен пограничный критерий содержания экспрессии NAD+ базальной пластинки ЦТБ для дифференциальной диагностики степени тяжести ПЭ и при его значении 0,44% и менее возможно диагностировать ТПЭ, при значении выше 0,44% – УПЭ (AUC = 0,696 (0,564-0,808) с чувствительностью 63,3% и специфичностью 76,7%. (рис. 5.2.5).

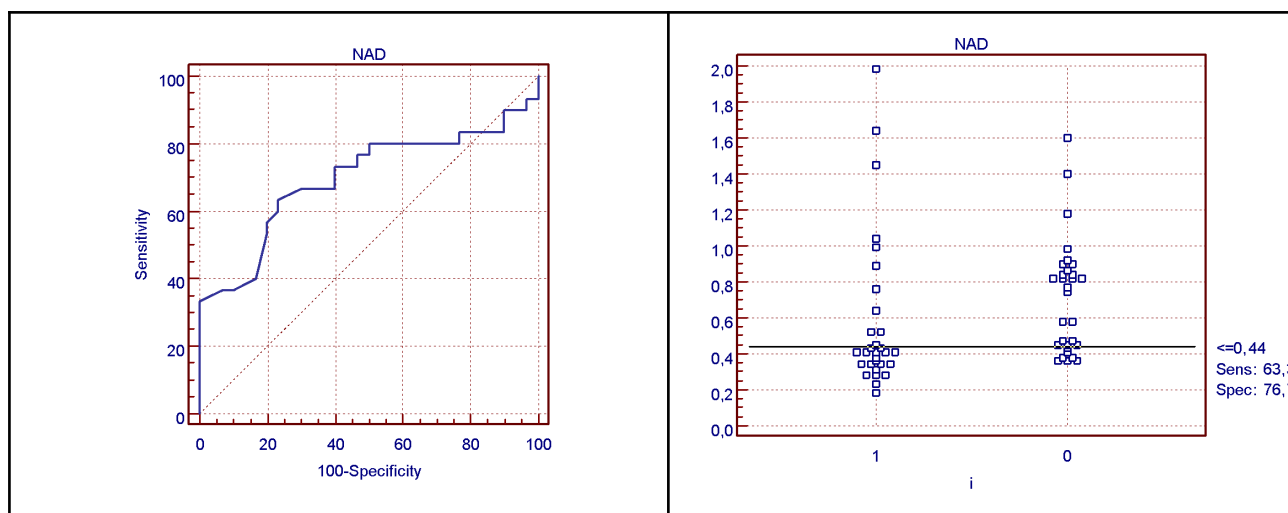


Рисунок 5.2.5. ROC-кривая чувствительности и специфичности экспрессии NAD+ базальной пластинки цитотрофобласта у женщин с умеренной (0) и тяжелой преэклампсией (1).

Особенности экспрессии параметров митохондриальной дисфункции децидуальной оболочки плаценты при преэклампсии, в зависимости от срока ее манифестации, отражены в таблице 5.2.2.

Таблица 5.2.2

Индекс экспрессии иммуногистохимических маркеров митохондриальной дисфункции (TFAM, NAD H⁺, Цитохром С) клеток цитотрофобласта базальной пластинки плацент у женщин с преэклампсией в зависимости от срока ее манифестации

Показатели %	Ранняя ПЭ n=22	Поздняя ПЭ n=38	p
Белок транскрипции мтДНК (TFAM)	0,43 (0,35;0,76)	0,45 (0,37;0,86)	p>0,05
I комплекс дыхательной цепи (NAD H ⁺)	0,46 (0,38;0,86)	0,46 (0,38;0,84)	p>0,05
Цитохром С	0,61 (0,39;0,76)	0,67 (0,44;0,87)	p>0,05

Статистически значимых различий в экспрессии иммуногистохимических маркеров митохондриальной дисфункции (TFAM, NAD H⁺, Цитохром С) в клетках цитотрофобласта базальной пластинки плацент при ранней и поздней ПЭ не обнаружено (p>0,05 во всех случаях).

Особенности экспрессии параметров митохондриальной дисфункции децидуальной оболочки плаценты при преэклампсии, в зависимости от наличия перинальной патологии у новорожденных представлены в таблице 5.3.3. Проведенное исследование не выявило статистически значимых ассоциаций между интенсивностью экспрессии маркеров митохондриальной дисфункции (TFAM, NAD H⁺, Цитохром С) в цитотрофобласте базальной пластинки плацент и частотой развития перинатальных осложнений: перинатальными поражениями ЦНС, дыхательными нарушениями, инфекционно-воспалительной патологией. Статистически значимые различия выявлены при рождении детей малых/маловесных к сроку гестации: экспрессия

TFAM и NADH⁺ у женщин родивших новорожденных с данной патологией была ниже по сравнению с группой женщин, родивших детей, соответствующих сроку гестации ($p < 0,05$ в обоих случаях); экспрессия цитохрома С не имела статистических различий в исследуемых группах $p > 0,05$ (таблица 5.3.3).

Таблица 5.2.3

Индекс экспрессии иммуногистохимических маркеров митохондриальной дисфункции (TFAM, NAD H⁺, Цитохром С) клеток цитотрофобласта базальной пластинки плацент у женщин с преэклампсией в зависимости от перинатальной патологии

Показатели	ППЦНС		ДН		ИВП		Малый/маловесный к сроку гестации		p
	Есть n=38	Нет n=22	Есть n=24	Нет n=36	Есть n=26	Нет n=34	Да n=29	Нет n=31	
Белок транскрипции мтДНК (TFAM)	0,45 (0,35; 0,82)	0,42 (0,35; 0,48)	0,44 (0,37; 0,81)	0,44 (0,35; 0,76)	0,45 (0,36; 0,76)	0,43 (0,34; 0,77)	0,35 (0,30; 0,43)	0,62 (0,45; 0,89)	$p=0,000$
I комплекс дыхательной цепи (NAD H ⁺)	0,46 (0,36; 0,90)	0,46 (0,41; 0,83)	0,52 (0,39; 0,89)	0,45 (0,37; 0,83)	0,49 (0,36; 0,92)	0,46 (0,41; 0,83)	0,42 (0,34; 0,77)	0,58 (0,41; 0,99)	$p=0,040$
Цитохром С	0,61 (0,38; 0,81)	0,66 (0,49; 0,84)	0,61 (0,40; 0,90)	0,67 (0,44; 0,81)	0,60 (0,41; 0,81)	0,66 (0,44; 0,82)	0,60 (0,34; 0,79)	0,71 (0,47; 0,93)	$p > 0,05$

Примечание для таблицы 5.2.3.: p – уровень значимости различий при рождении ребенка маловесного/малого к сроку гестации.

Таким образом, определены иммуногистохимические параметры митохондриальной дисфункции клеток цитотрофобласта базальной пластинки у женщин с ПЭ. Для всех степеней тяжести преэклампсии характерно нарушение митохондриального аппарата клеток цитотрофобласта базальной пластинки плаценты: значимое снижение экспрессии TFAM, NADH⁺, цитохрома С. Статистически значимые различия в экспрессии изученных маркеров между группами в зависимости от срока ее манифестации отсутствуют. Отмечается

значимое снижение экспрессии TFAM, NADH+ у женщин с преэклампсией, родивших малых/маловесных к сроку гестации детей.

5.3. Ультраструктурные особенности митохондрий цитотрофобласта базальной пластинки плацент при преэклампсии

В ходе морфологического исследования митохондрий периферического цитотрофобласта выявлены выраженные качественные и количественные изменения этих органелл. При физиологической беременности митохондрии располагаются группами вокруг ядер клеток и единично вдоль гранулярного эндоплазматического ретикулума, с преобладанием округлых и овальных форм, равномерно распределенными кристами и электронно-плотным матриксом. У пациенток с преэклампсией обнаружены: снижение плотности митохондриального пула, увеличение размеров и полиморфизм форм (удлиненные, кольцевидные структуры), фрагментация и дезорганизация крист, просветление матрикса с потерей электронной плотности, а также появление вакуолизированных митохондрий. (рис. 5.3.1 (а,б)).

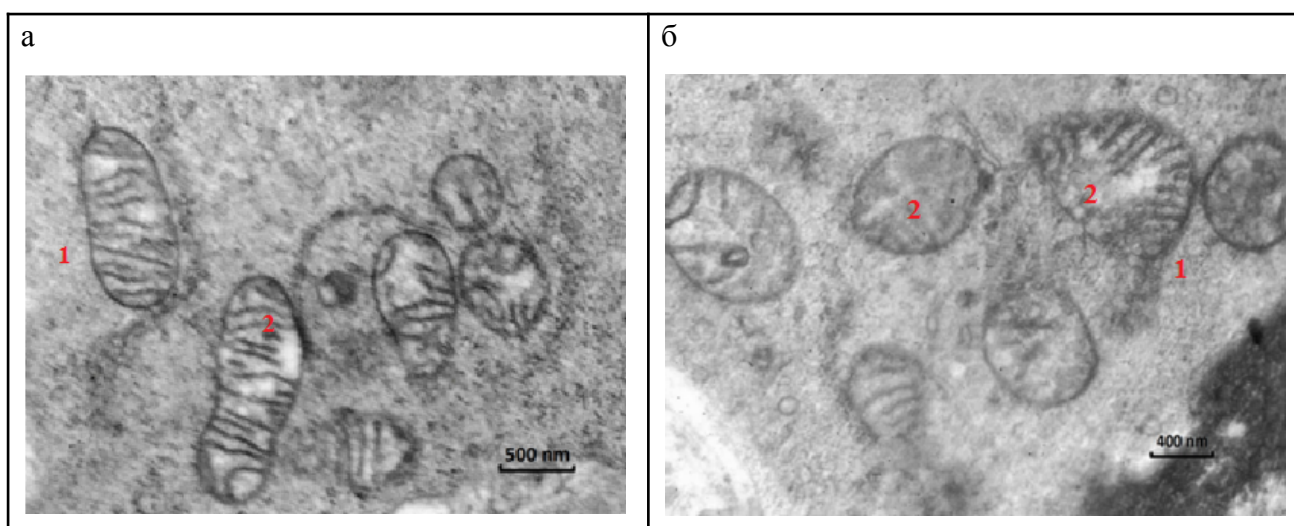


Рис.5.3.1. Ультраструктура базальной пластинки, ТЭМх500

Примечание для рисунка 5.3.1.: а – плацента в сроке гестации 39 недель при беременности без гипертензивных расстройств: митохондрии овальной формы (тубулярный тип строения) с параллельно идущими кристами (1), единичные просветления

митохондриального матрикса (2); б – плацента в сроке гестации 36 недель 5 дней при умеренной преэклампсии: групповые скопления митохондрий округлой формы в перинуклеарной зоне (1), деструкция крист митохондрий и псевдокистозная трансформация митохондрий (2).

Независимо от формы в органеллах были сформированы две мембраны: наружная мембрана в виде замкнутого кольца по периферии митохондрий, внутренняя – с многочисленными кристами от периферии к центру. В целостном виде каждая митохондрия имела двухконтурный профиль. С учетом формы митохондрий и параллельного расположения крист данный вид ультраструктуры периферического цитотрофобласта следует отнести к тубулярному типу. Дистальные отделы крист в единичных митохондриях находились в состоянии деструкции, за счет которой происходит визуализируемое просветление митохондриального матрикса в центре органелл. Согласно полученным морфометрическим данным, размеры митохондрий периферического ЦТБ характеризовались следующими параметрами: больший диаметр составлял 2.32 ± 0.31 мкм, меньший диаметр — 1.24 ± 0.42 мкм, а средняя площадь органелл достигала 1.72 ± 0.93 мкм².

В плацентах при УПЭ отмечено двукратное по сравнению с группой контроля уменьшение количества митохондрий как в перинуклеарных зонах, так и между цистернами гранулярного эндоплазматического ретикулума. При этом в исследовании преобладали митохондрии округлой формы, что патогенетически связано с набуханием центральных отделов крист, прогрессирующей деструкцией внутренней мембраны и очаговым просветлением митохондриального матрикса.

При УПЭ наблюдалось статистически значимое увеличение размеров митохондрий вневорсинчатого цитотрофобласта: больший диаметр составлял $3,45 \pm 0,43$ мкм, меньший диаметр — $2,24 \pm 0,62$ мкм, а средняя площадь органелл достигала $3,91 \pm 1,82$ мкм², что в два раза превышало показатели контрольной группы ($p < 0,0001$).

При ТПЭ митохондрии вневорсинчатого ЦТБ демонстрируют критичные структурно-функциональные нарушения. Наблюдается утрата контакта между митохондриями и элементами ГЭР, что указывает на разрыв цепи энергетического обмена, необходимой для координации синтеза АТФ и белкового метаболизма. На внутренней и наружной мембранах отдельных митохондрий идентифицированы очаги деструкции, проявляющиеся фрагментацией крист, потерей электронной плотности матрикса и нарушением целостности мембранных структур (рис. 5.3.2 (а,б)).

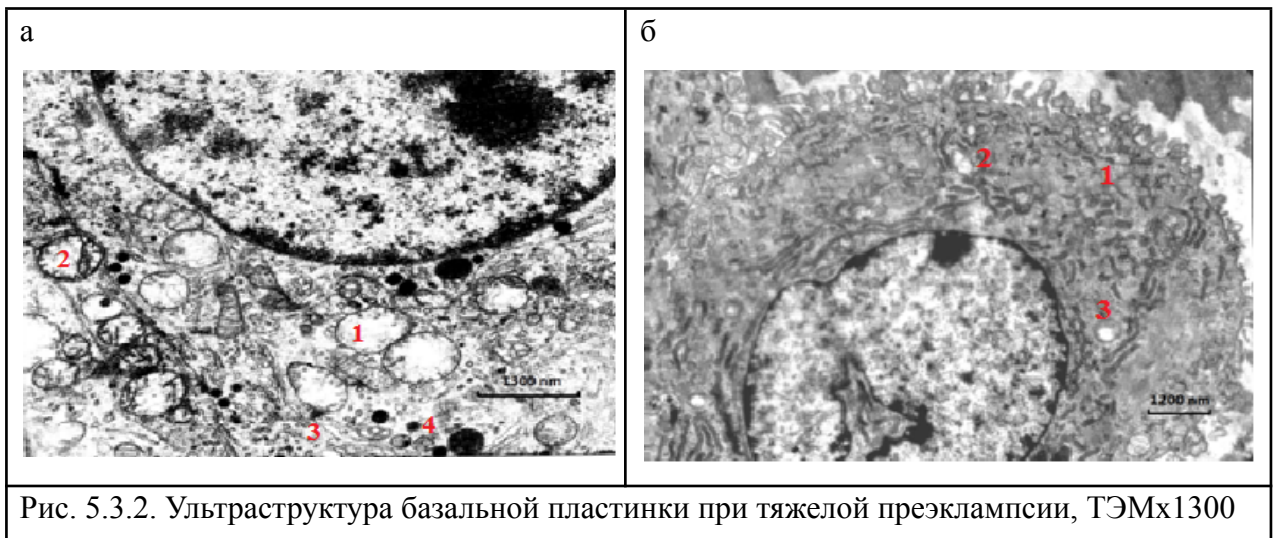


Рис. 5.3.2. Ультраструктура базальной пластинки при тяжелой преэклампсии, ТЭМх1300

Примечание для рисунка 5.3.2.: а – плацента в сроке гестации 30 недель 4 дня при тяжелой преэклампсии: выраженная вакуолизация ультраструктур (1), деструкция крист митохондрий (2) и цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума с полным повреждением внутренней мембраны (3); очаговые скопления лизосом (4); б – плацента в сроке гестации 29 недель при тяжелой преэклампсии: фрагментация каналов гранулярного эндоплазматического ретикулума (1), тотальная деструкция крист митохондрий (2), отсутствие контакта цистерн гранулярного ретикулума с митохондриями (3).

В цитоплазме клеток периферического ЦТБ увеличивается число не только свободно лежащих лизосом, но и контактирующих с аморфными структурами некротизированных митохондрий. Незначительная часть аморфных и некротизированных митохондрий за счет лизиса лизосомальными ферментами и элиминации некротического детрита превращается в псевдовакуолизированные образования, которые визуализируются как оптически пустые структуры, окруженные остатками наружной мембраны. В

периферическом цитотрофобласте плацент исследуемой группы наблюдалось значительное уменьшение размеров митохондрий: больший диаметр сократился в два раза по сравнению с контрольной группой и составил $1,16 \pm 0,18$ мкм, а площадь уменьшилась в четыре раза, достигнув значений $0,42 \pm 0,16$ мкм² ($p = 0,0002$). Эти количественные изменения сопровождались выраженными деструктивными повреждениями ультраструктур митохондрий.

Таким образом, структурную основу митохондриальной дисфункции периферического ЦТБ плацент при ПЭ составляют изменения формы и топографической локализации митохондрий, снижение линейных параметров и площади данных ультраструктур в сочетании с прогрессированием деструктивных изменений в них.

Таким образом, при проведении ультраструктурного анализа выявлены характерные патологические изменения митохондриального аппарата в зависимости от степени тяжести преэклампсии. В случаях умеренной преэклампсии наблюдаются следующие морфологические изменения: нарушение типичной овальной формы митохондрий с тенденцией к сферизации, статистически значимое увеличение их средней площади, наличие очаговых повреждений, проявляющихся дезорганизацией крист и разряжением митохондриального матрикса, а также существенное уменьшение количества мембранных контактов с гранулярным эндоплазматическим ретикулумом.

При тяжелых формах преэклампсии: отмечается уменьшение средней площади митохондрий, полное отсутствие их мембранных контактов с гранулярным эндоплазматическим ретикулумом, а также развитие выраженных цитоплазматических изменений во вневорсинчатом цитотрофобласте, характеризующихся субтотальной псевдовакуолизацией. Данные ультраструктурные изменения достоверно отличаются от показателей контрольной группы и отражают степень тяжести патологического процесса при преэклампсии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ, ИЗЛОЖЕННЫМ В ГЛАВЕ 4

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК:

1. Патоморфологические особенности плацент у женщин с ранней и поздней тяжелой преэклампсией / З. С. Хизриева, Л. В. Кулида, И. А. Панова [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2024. – Т. 29, № 1. – С. 23–38.
2. Хизриева, З. С. Морфологические маркеры митохондриальной дисфункции цитотрофобласта базальной пластинки плаценты при преэклампсии разной степени тяжести / З. С. Хизриева, Л. В. Кулида, И. А. Панова // Архив патологии. – 2025. – Т. 87, № 2. – С. 24–29.

Публикации в других изданиях:

1. «Патоморфологические особенности плацент у женщин с преэклампсией разной степени тяжести», XVI Региональный научно-образовательный форум «Мать и Дитя» и Пленум Правления РОАГ, Санкт-Петербург 28–30 июня 2023 года, с.55-56.
2. «Иммуногистохимические и ультраструктурные маркеры степени тяжести преэклампсии», XVIII Международный конгресс по репродуктивной медицине, Москва, 16-19 января 2024г., с.97-98.
3. «Патоморфологические параметры плацентарной недостаточности у женщин с ранней и поздней тяжелой преэклампсией», XVIII Международный конгресс по репродуктивной медицине, Москва, 16-19 января 2024г., с.99-100.
4. «Патоморфологические особенности плацент у женщин с преэклампсией разной степени тяжести» "XXXVII Международный конгресс с курсом эндоскопии "Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний", Москва, 4-7 июня 2024г., с.39-40.
5. «Особенности митохондриальной дисфункции клеток цитотрофобласта и децидуальных В-лимфоцитов у женщин с преэклампсией при остром и хроническом воспалении в плаценте» «XXXI Всероссийский Конгресс Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» 4–6 марта 2025 года, Москва, с.212-213.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ПЭ остается одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем в современной акушерской практике, занимая 2-3 место в структуре причин материнской смертности и перинатальных осложнений. Согласно данным ВОЗ (2023), частота ПЭ в мире варьирует от 2% до 8% всех беременностей, при этом отмечается рост заболеваемости на 15-20% за последнее десятилетие, что связывают с увеличением возраста первородящих, распространенностью ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний [33].

Несмотря на значительный прогресс в понимании механизмов развития ПЭ, остаются нерешенными вопросы о триггерных факторах инициации плацентарной дисфункции и системного воспалительного ответа. Особый интерес представляет исследование роли децидуальных В-лимфоцитов, которые, в отличие от периферических, находятся в непосредственном контакте с трофобластом и могут играть критическую роль в нарушении иммунной толерантности материнского организма к плоду. Современные данные свидетельствуют, что при ПЭ наблюдается изменение соотношения субпопуляций децидуальных В-лимфоцитов с преобладанием провоспалительных фенотипов, однако конкретные механизмы их влияния на инвазию трофобласта и ремоделирование спиральных артерий требуют дальнейшего изучения. Не менее важным аспектом является исследование митохондриальной дисфункции плаценты, которая рассматривается как один из ключевых источников оксидативного стресса и системного эндотелиального повреждения.

Таким образом, изучение особенностей экспрессии рецепторов активации периферическими В-лимфоцитами, характера дифференцировки децидуальных В-клеток и митохондриальной дисфункции в плацентах у женщин с преэклампсией, уточнение патогенетических механизмов данного осложнения беременности и разработка новых критериев диагностики степени тяжести

преэклампсии и прогнозирования перинатальной патологии является актуальным.

Исследование включило 165 беременных женщин на сроке гестации от 24 до 40 недель. Контрольную группу составили 67 пациенток без гипертензивных нарушений на момент обследования. Основную группу сформировали 98 женщин с ПЭ различной степени тяжести, включая случаи, сочетающиеся с ХАГ. В исследование не включались пациентки с иными формами гипертензивных расстройств во время беременности, а также женщины с многоплодной беременностью и беременностью, наступившей вследствие ВРТ.

Изучение факторов риска ПЭ, в том числе у пациенток с ХАГ, имеет ключевое значение для разработки персонализированных подходов к прогнозированию, профилактике и ведению данной категории беременных. К числу наиболее значимых модифицируемых факторов относятся: недостаточный контроль АД до беременности, сопутствующие метаболические нарушения (ожирение, инсулинорезистентность), дислипидемия, а также позднее начало дородового наблюдения. Немодифицируемые факторы включают длительность и стадию гипертензии, наличие поражения органов-мишеней, наследственную предрасположенность к ССЗ.

По результатам нашего исследования пациентки старшего репродуктивного возраста (36 лет и более) значимо чаще встречались в общей группе женщин с ПЭ и при умеренной ПЭ ($p=0,01$, $p=0,02$), что согласуется с данными в литературе [33].

Женщины с ТПЭ значимо реже находились в зарегистрированном браке по сравнению с контрольной группой. Согласно доступным исследованиям, незарегистрированный брак (сожитительство) может быть связан с повышенным риском развития ПЭ. Этот фактор часто рассматривается в контексте социально-экономического неблагополучия, стресса и ограниченного доступа к медицинской помощи [33].

Табакокурение достоверно чаще встречалось у женщин с ПЭ любой степени тяжести, чем в контрольной группе ($p<0,01$). При этом риск развития

ПЭ у курящих возрастал в 4,4 раза, УПЭ – в 1,7 раза, ТПЭ – в 2,7 раза. В литературе имеется двоякое мнение по поводу влияния табака на развитие ПЭ. Аналогичные данные получены и по данным российских ученых [2, 12].

Статистический анализ выявил, что у пациенток с ХАГ риск возникновения ПЭ был в 35 раз выше ($p < 0,001$), что полностью согласуется как с данными иностранных исследований [82, 196], так и с отечественными данными [12, 33, 66].

Согласно полученным данным, присутствие ВБВНК ассоциировалось с увеличением вероятности развития ТПЭ в 1,8 раза (ОШ=1,8; 95% ДИ 1,17-2,83). ВБВНК приводит к хроническому венозному застою и эндотелиальной дисфункции, что может усугублять системное воспаление при ПЭ [21, 44].

Результаты проведенного исследования выявили, что патологии мочевыделительной системы (хронический цистит, пиелонефрит, мочекаменная болезнь) являются значимыми факторами риска ПЭ. Действительно, по данным ранее проведенных исследований, хронические инфекции мочевыводящих путей способствуют системному воспалению и как следствие эндотелиальной дисфункции, лежащей в одном из звеньев патогенеза ПЭ [21, 44].

Статистически значимое преобладание ожирения различной степени среди пациенток с ПЭ по сравнению с контрольной группой, независимо от тяжести состояния ($p < 0,05$). По данным исследований, обосновано влияние ожирения на патогенетические звенья ПЭ за счет инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции на этом фоне [29, 44, 66]. Значимым фактором риска ПЭ остается ожирение и по данным российских клинических рекомендаций [45].

Результаты исследования показали, что отягощенный семейный анамнез по ССЗ существенно увеличивает вероятность развития ПЭ. Так, общий риск возникновения ПЭ повышался в 13,3 раза (ОШ=13,3; 95% ДИ 6,11-30,92), умеренной формы (УПЭ) – в 10,54 раза (ОШ=10,54; 95% ДИ 4,49-26,29), а тяжелой (ТПЭ) – в 18,1 раза (ОШ=18,1; 95% ДИ 7,00-50,56), что согласуется с

данными в литературе, где наличие ССЗ у родственников 1-й степени повышает риск ПЭ в 3,1 раза (ОШ=3,1; 95% ДИ 2,4-4,0) [73, 82].

Установлено, что наличие семейного анамнеза сахарного диабета повышает вероятность возникновения ПЭ в 2,92 раза (ОШ=2,92; 95% ДИ 1,15-8,34). При этом риск развития тяжелых форм ПЭ возрастает еще более существенно – в 3,45 раза (ОШ=3,45; 95% ДИ 1,17-10,95) по сравнению с беременными безотягощенной наследственностью по данному эндокринному нарушению. Полученные данные свидетельствуют о важности учета семейного анамнеза СД при оценке индивидуального риска развития ПЭ у беременных женщин. Патогенетически это может быть связано с генетической предрасположенностью к инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции и системному воспалению, а также с наследственной предрасположенностью к метаболическим нарушениям, усугубляющим плацентарную дисфункцию [7, 21, 36].

Выявлена значимая ассоциация между преждевременными родами в анамнезе и развитием ПЭ. Согласно полученным данным, риск развития ПЭ у женщин с преждевременными родами в анамнезе увеличивается в 3,52 раза (ОШ=3,52; 95% ДИ 1,19-12,67), вероятность возникновения тяжелых форм ПЭ возрастает еще более существенно – в 5,32 раза (ОШ=5,32; 95% ДИ 1,61-20,71). Эти данные согласуются с данными в литературе. Механизм может быть связан с общими патогенетическими теориями (генетический фактор, эндотелиальная и плацентарная дисфункция, системное воспаление) [39, 41].

Анализ полученных данных выявил наличие выраженной связи между гипертензивными расстройствами в анамнезе и повышенным риском развития ПЭ при последующих беременностях. Согласно анализу данных у женщин с гипертензивными расстройствами в анамнезе отмечается крайне высокий риск развития ПЭ - отношение шансов составило 13,71 (95% доверительный интервал 2,38-296,5). Это означает, что вероятность возникновения ПЭ у данной категории пациенток повышается более чем в 13 раз по сравнению с женщинами без подобного анамнеза. Для тяжелых форм ПЭ данный риск

возрастает еще более значительно – до 24,86 раз (95% ДИ 4,03-558,4). Особенно важно отметить, что нижние границы доверительных интервалов для обоих показателей превышают 1,0, что подтверждает статистическую значимость полученных результатов. Данные согласуются с множеством исследований как зарубежных [82, 118, 139], так и российских авторов [2, 44, 66].

При оценке течения первого триместра беременности выявлена статистически значимая ассоциация между бессимптомной бактериурией в ранние сроки гестации и последующим развитием как ПЭ в целом (ОШ=3,56; 95% ДИ 1,32-11,12), так и ее тяжелой формы (ОШ=2,0; 95% ДИ 1,35-3,19). Современные исследования последних лет также убедительно демонстрируют, что бессимптомная бактериурия, выявленная в первом триместре беременности, является значимым независимым фактором риска развития ПЭ [44, 66]. Эти данные обосновывают необходимость активного выявления и лечения бессимптомной бактериурии даже при отсутствии клинических симптомов, что может стать важным элементом профилактики тяжелых акушерских осложнений.

Угроза прерывания беременности в I триместре беременности, также отмечена как фактор риска развития ПЭ (ОШ=4,44; 95% ДИ 1,79-12,46), вне зависимости от степени ее тяжести. Есть мнение, что это связано с нарушением процессов инвазии трофобласта и плацентации на ранних сроках, что в дальнейшем приводит к плацентарной дисфункции [174].

Результаты проведенного исследования выявили значимые различия в частоте выявления плацентарных нарушений и задержки роста плода между группами наблюдения. Согласно полученным данным, при ультразвуковом исследовании во II и III триместрах беременности с использованием перцентильных таблиц было установлено, что в группе пациенток с ПЭ по сравнению с контрольной группой: во II триместре риск развития ЗРП оказался выше в 9,26 раз (ОШ=9,26; 95% ДИ 1,54-204,5); в III триместре данный показатель увеличивался до 11,61 раз (ОШ=11,61; 95% ДИ 3,06-75,09). Во всех случаях различия были статистически значимы ($p < 0,05$). При анализе тяжелых

форм ПЭ выявлена более выраженная корреляция: во II триместре ОШ составило 17,32 (95% ДИ 2,68-397,1), в III триместре – 27,31 (95% ДИ 6,73-184,9). Различия с контрольной группой также были статистически значимы ($p<0,05$). Сравнительная оценка показала, что при ТПЭ частота выявления плацентарных нарушений и ЗРП была значимо выше ($p<0,05$), чем при умеренных формах ПЭ. Полученные результаты свидетельствуют о прогрессирующем характере плацентарной недостаточности при ПЭ, достигающей максимальной выраженности в III триместре беременности, особенно при тяжелых формах заболевания. Выявленная зависимость частоты и степени тяжести ЗРП от формы ПЭ подчеркивает важность тщательного мониторинга фетометрических показателей у данной категории пациенток. По данным международных исследований, имеется прямая корреляция между тяжестью ПЭ и степенью ЗРП: при ТПЭ чаще встречаются тяжелые формы ЗРП [74, 93].

Известна сложная двунаправленная взаимосвязь между ПЭ и ЗРП, где каждое из этих состояний может выступать как причиной, так и следствием. Основу этой взаимозависимости составляют общие патогенетические механизмы, прежде всего связанные с плацентарной дисфункцией.

ПЭ остается одной из наиболее значимых причин перинатальной заболеваемости и смертности в современном акушерстве. По данным последних исследований, частота перинатальных осложнений при ПЭ за последнее время возрастает, что в 3-5 раз превышает показатели при физиологической беременности [33, 51].

В ходе исследования установлено значимое увеличение частоты преждевременных родов у пациенток с ПЭ по сравнению с контрольной группой, причем данный показатель не зависел от степени тяжести патологического состояния ($p=0,000$). При этом в группе с ТПЭ частота досрочного родоразрешения была значимо выше, чем при УПЭ ($p=0,000$). Полученные данные свидетельствуют о существенном влиянии ПЭ как нозологической единицы на сроки гестационного завершения беременности, с

выраженной градацией в зависимости от клинической тяжести состояния. Так и по данным литературы, ПЭ в 2-3 раза увеличивает риск преждевременных родов по сравнению с физиологической беременностью. При ТПЭ частота ПР достигает 30–40%, при УПЭ – 15-20% (в общей популяции – 5-10%) [45].

При оценке перинатальных исходов новорожденных исследуемых женщин данного исследования выявлены следующие особенности. Проведенный анализ выявил значимую взаимосвязь между ПЭ и риском асфиксии новорожденных. Согласно полученным данным, наличие ПЭ у матери увеличивало вероятность асфиксии у ребенка в 6,76 раз (ОШ=6,76; 95% доверительный интервал 1,71-44,69). При тяжелых формах преэклампсии (ТПЭ) данный риск возрастал до 9,64 раз (ОШ=9,64; 95% ДИ 2,19-67,96). Современные исследования убедительно демонстрируют значимую взаимосвязь между ПЭ и риском асфиксии новорожденных [51,60]. Патогенетические механизмы этой взаимосвязи включают несколько ключевых аспектов. Во-первых, плацентарная недостаточность при ПЭ приводит к хронической фетальной гипоксии, что подтверждается исследованиями [38,42,51]. Во-вторых, дисбаланс ангиогенных факторов (соотношение sFlt-1/PlGF >85) вызывает нарушение мозгового кровотока у плода. В-третьих, системное воспаление и окислительный стресс при ПЭ потенцируют повреждение клеточных мембран, что усугубляет гипоксическое поражение тканей [1, 42, 46].

Результаты проведенного исследования демонстрируют выраженную градацию риска перинатальной патологии в зависимости от тяжести преэклампсии (ПЭ). Согласно полученным данным, общий риск перинатальных осложнений при ПЭ возрастает в 22,37 раза (ОШ=22,37; 95% ДИ 9,43-59,01) по сравнению с неосложненным течением беременности. Широкий доверительный интервал (9,43-59,01) отражает значительную вариабельность степени риска в исследуемой популяции. При УПЭ отмечается 11-кратное повышение вероятности перинатальной патологии (ОШ=11; 95% ДИ 4,39-30,3). Данный показатель статистически значим, о чем свидетельствует нижняя граница ДИ >1 (4.39). Наиболее драматичные результаты зафиксированы при ТПЭ, где риск

перинатальных осложнений достигает 104-кратного увеличения (ОШ=104; 95% ДИ 28,07-522,9). Исключительно высокие значения отношения шансов и их доверительных интервалов подчеркивают катастрофическое влияние ТПЭ на перинатальные исходы. Согласно данным последних исследований, риск перинатальных осложнений при ПЭ возрастает в 3-8 раз по сравнению с неосложненной беременностью, достигая при тяжелых формах 10-15-кратного увеличения [197].

В результате исследования выявлены значимые различия в частоте госпитализации новорожденных в отделение реанимации между группами наблюдения ($p < 0,001$). В группе матерей с преэклампсией (ПЭ) необходимость реанимационного наблюдения была зарегистрирована у 58,16% новорожденных, что в 6,5 раз превышало аналогичный показатель контрольной группы (8,95%). При этом выявлена четкая корреляция между тяжестью материнской патологии и частотой госпитализации: при умеренной ПЭ реанимационная помощь потребовалась 40% новорожденных, тогда как при тяжелой форме ПЭ этот показатель достигал 81,39%. Полученные данные убедительно демонстрируют прямую зависимость между тяжестью преэклампсии у матери и потребностью в реанимационных мероприятиях у новорожденных, заблаговременной подготовки реанимационных бригад к родоразрешению и разработки дифференцированных подходов к ведению новорожденных в зависимости от тяжести материнской патологии. Многочисленные исследования последних лет подтверждают значительную взаимосвязь между ПЭ у матери и необходимостью госпитализации новорожденных в отделение реанимации и интенсивной терапии [51, 60, 197].

Проведенное исследование выявило значимые различия также и в частоте рождения малых/маловесных к сроку гестации детей в зависимости от наличия и тяжести ПЭ. Согласно полученным данным, в группе женщин с ПЭ маловесные дети рождались в 32,65% случаев, что существенно превышало показатель контрольной группы (2,98%). При этом наблюдалась четкая зависимость от степени тяжести ПЭ: при умеренной форме маловесные дети

регистрировались в 16,36% случаев, тогда как при тяжелой форме этот показатель возрастал до 53,48%, причем все различия были статистически значимы ($p < 0,05$). Полученные результаты подчеркивают важность тщательного мониторинга роста и развития плода у беременных с ПЭ, особенно при ее тяжелых формах. Выявленная зависимость свидетельствует о необходимости дифференцированного подхода к ведению таких пациенток в зависимости от степени тяжести ПЭ. Так и по данным известных исследований, ПЭ увеличивает риск рождения маловесных детей при ПЭ, в большей степени при ТПЭ [51, 60].

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о существенном влиянии ПЭ на повышение частоты развития РДС у новорожденных, что соответствует данным, представленным в литературных источниках [51, 60, 197].

У детей, рожденных от матерей с ПЭ, врожденная пневмония встречалась значительно чаще, чем у детей из контрольной группы (47,95% против 4,47%). При этом тяжелая форма ПЭ приводила к пневмонии у новорожденных чаще (69,76%), чем умеренная форма (30,9%) ($p < 0,05$). Наиболее высокая угроза отмечается при ТПЭ: риск возрастает в 46,63 раза ($ОШ=46,63$; 95% ДИ 13,47-217,6). Данные согласуются с мировой литературой, где ПЭ повышает риск РДС и врожденной пневмонии в 2 и более раз [29, 64].

Анализируя инфекционные осложнения (включая врожденную пневмонию) у новорожденных встречались значимо чаще при ПЭ, чем в контрольной группе (48,97% против 5,97%). Риск осложнений нарастал в зависимости от тяжести ПЭ (УПЭ в 32,72% случаев, ТПЭ в 69,76% случаев) ($p < 0,05$). Так и по данным известных ученых, ПЭ повышает риск неонатального сепсиса и пневмонии, особенно при ранних преждевременных родах (< 34 недель) [46, 64, 69].

Согласно результатам нейросонографического обследования новорожденных, у детей, рожденных женщинами с ПЭ, была выявлена статистически значимо более высокая частота перинатальных поражений ЦНС

гипоксически-ишемического и гипоксически-геморрагического характера по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). При этом наблюдалась четкая зависимость: чем тяжелее была форма ПЭ у матери, тем чаще выявлялись указанные нарушения у новорожденных. Так, известно, что ПЭ значительно повышает риск гипоксически-ишемической энцефалопатии, особенно при ранней ПЭ [51, 60].

Доля новорожденных, переведенных в ОПНД, в группе ПЭ (66,32%) значительно превышала показатель контрольной группы (13,43%; $p < 0,05$). Максимальные значения зафиксированы при ТПЭ (76,74%), минимальные – при УПЭ (58,18%). Риск перевода при ТПЭ (ОШ=20,41) был выше, чем при УПЭ (ОШ=18,05) и ПЭ в целом (ОШ=12,47). Так и по данным литературы подтверждается значительное влияние ПЭ на необходимость перевода новорожденных в ОПНД, особенно при тяжелых формах заболевания. Наибольший риск связан с сочетанием ПЭ и преждевременных родов [60].

Полученные данные свидетельствуют о многофакторной природе преэклампсии и подчеркивают необходимость комплексного подхода к оценке риска развития данного осложнения беременности. Выявленные предикторы могут быть использованы для совершенствования алгоритмов раннего прогнозирования и профилактики преэклампсии в клинической практике. Полученные результаты подчеркивают необходимость тщательного мониторинга состояния плода при ПЭ, своевременного родоразрешения, готовности неонатальной реанимационной службы, длительного катamnестического наблюдения за детьми.

Материнские иммунные реакции на аллогенную фетоплацентарную единицу являются необходимым процессом для развития беременности. Многочисленные исследования продемонстрировали центральную роль плаценты в патогенезе преэклампсии [100]. Развитие ПЭ сопровождается сверхактивными или нерегулируемыми иммунными реакциями со стороны макрофагов, естественных киллеров и лимфоцитов как на системном уровне, так и в децидуальной оболочке плаценты. [194]. Существуют многочисленные

исследования значения клеток иммунной системы в патогенезе ПЭ [58, 68, 71, 122], но роль популяции В-лимфоцитов остается малоизученной. Возможно, это связано с их небольшим относительным содержанием в общей фракции лимфоцитов и в периферической крови, и, особенно, в плаценте на границе мать-плод [68].

Роль популяции В-клеток в реализации иммунного ответа определяется способностью дифференцироваться: в плазматические клетки, продуцирующие антитела, в том числе и аутоантитела; в регуляторные В-клетки, ограничивающие чрезмерное развитие иммунного ответа, в В-клетки памяти. В целом ряде работ было показано, что ПЭ сопровождается увеличением содержания и активации периферических и децидуальных В-лимфоцитов, ростом популяций В1-лимфоцитов [61, 68], усилением продукции аутоантител и антител к рецептору 1 типа AngII [119]. Показано, что у беременных с гипертензивными расстройствами изменение характера дифференцировки В-лимфоцитов ассоциируются с усилением жесткости сосудистой стенки и повышением уровня артериального давления [68]. Среди факторов, провоцирующих активацию клеток иммунной системы у беременных с гипертензивными расстройствами, наиболее значимыми считаются поступающие в кровотоки матери микрочастицы плацентарного, тромбоцитарного и эндотелиального происхождения [20, 34, 49].

Проведенные исследования выявили, что в лейкоцитарном инфильтрате децидуальной оболочки плаценты при ПЭ наблюдалось незначительное увеличение популяции CD20+-клеток при отсутствии существенных изменений в количестве CD19+-В-лимфоцитов. По данным литературы экспрессия молекул CD20 приобретает на поздних (зрелых) стадиях В-клеточного лимфогенеза и затем теряется при дифференцировке в плазматические клетки, в то время как, экспрессия CD19 охватывает весь спектр раннего генеза и созревания В-клеток [122]. Установленное повышение уровня CD20+-В-лимфоцитов при ПЭ могло быть обусловлено усилением процесса созревания наивных клеток, что в нашем исследовании проявлялось в повышении

содержания CD27-IgD⁺ клеток в популяции децидуальных В-лимфоцитов. Отсутствие значительных различий в содержании плазматических клеток, В-клеток памяти и регуляторных В-лимфоцитов на уровне плаценты в норме и при ПЭ, позволили нам предположить, что действие В-лимфоцитов в патогенезе преэклампсии в большей степени обусловлено другими функциями этих клеток.

При ПЭ происходит увеличение доли В1а-клеток в популяции децидуальных В-лимфоцитов. Аналогичные исследования, проведенные в периферической крови женщин с ПЭ и без акушерской патологии выявили такую же закономерность [68]. Клетки В-1а поддерживают толерантность к нормальным белкам тканей и регулируют эндогенные патогены, которые вызывают сигналы рецепторов Toll-like (TLR) высокой интенсивности в тканях [129]. Данный механизм способствует снижению интенсивности воспалительного процесса и предотвращает повреждение органов. Основная физиологическая роль этой субпопуляции В-лимфоцитов заключается в обеспечении противоинфекционной защиты посредством продукции естественных IgM антител [200]. То есть, с одной стороны рост уровня В1а клеток в лейкоцитарном инфильтрате плаценты может свидетельствовать об усилении барьерной функции плаценты. Однако, как показывают исследования, рост уровня В1а клеток характерен для пациентов с аутоиммунными заболеваниями [186]. По данным литературы отличительной чертой ПЭ является выработка агонистических аутоантител, направленных против рецептора ангиотензина II типа 1, продуцируемых В1а лимфоцитами, что способствует гипертензии и воспалению [86]. Наши данные позволяют предположить, что при ПЭ функциональные свойства В1а клеток изменяются под влиянием измененного микроокружения в плаценте. То есть иммунная дисрегуляция способствует нарушению иммунной толерантности, что приводит к аутоиммунному патогенезу.

Обращает на себя внимание тот факт, что состояние В-клеток в лейкоцитарном инфильтрате децидуальной оболочки при ПЭ практически не зависило от срока ее манифестации и степени тяжести. Исключением было

только более низкое содержание непереключенных В-клеток памяти при тяжелой ПЭ по сравнению с умеренной ПЭ. Вероятно, характер дифференцировки и функции В-клеток в ДО плаценты при ПЭ не ассоциируются с обширными поражениями плаценты, характерными для ранней ПЭ, с плацентарной дисфункцией при поздней ПЭ, и со степенью выраженности клинических симптомов преэклампсии.

Известен тот факт, что при ПЭ развитие воспаления опосредовано чрезмерным стрессом, повышенным производством и высвобождением DAMPs как из тканей плода, так и из материнских клеток [78, 103]. Наши исследования показали, что на плацентарном уровне при ПЭ существует митохондриальная дисфункция клеток синцитиотрофобласта, наиболее выраженная при тяжелой степени патологии. Синцитиальный дебрис, микрочастицы, провоспалительные цитокины и алармины или DAMP [99], могут служить сильными сигналами вызывающими воспаление в отсутствие микроорганизмов, так называемое стерильное воспаление при ПЭ [174]. Подобно инфекционным воспалительным стимулам, DAMP могут активировать рецепторы распознавания образов (PRR), такие как TLR, активировать все клетки иммунной системы [211]. Известно, что при митохондриальной дисфункции мтДНК может высвобождаться в цитозоль и кровотоки из-за повышенной проницаемости митохондриальной мембраны [90]. Уровень мтДНК при ПЭ во многом определяется ее высвобождением при распаде трофобласта [81]. Возможно, из-за своего бактериального происхождения мтДНК с гипометилированными мотивами CpG служит в качестве DAMP, который распознается различными рецепторами распознавания паттернов, включая Toll-подобный рецептор 9 (TLR9), и активирует иммунные реакции [180]. Исследованиями Низяева Н.В. с соавт. (2024) было показано, что значимое повышение цитоплазматического, а также гранулярного окрашивания TLR9 в ворсинчатом (cito- и синцитиотрофобласте (СИТ)) и вневорсинчатом трофобласте (ВТ). Кроме того, количество гранул TLR9 и их размер в СИТ и ВТ было ассоциировано со степенью тяжести ПЭ [7].

BAFF (B-cell activating factor) представляет собой критически важный цитокин, который играет ключевую роль в активации, дифференцировке и выживании В-лимфоцитов, преимущественно во вторичных лимфоидных органах. Его основная функция заключается в регуляции процессов созревания В-клеток и индукции продукции антител, включая патологические аутоантитела [89]. Сигнализация BAFF/BAFF-R способствует выживанию наивных В-клеток и антигенпрезентирующих В-клеток зародышевого центра [95].

Выявленный нами рост уровней TLR9+ и BAFFR+ клеток в популяции В-лимфоцитов однозначно свидетельствует об активации гуморального звена иммунитета при преэклампсии. TLR9 экспрессируется на высоком уровне в В-клетках человека, а его лиганд является мощным митогеном В-клеток [91]. TLR9 может экспрессироваться и на плазматической, и на эндосомальной мембранах клетки. TLR9 распознает фрагменты ДНК, высвобождаемые из клеток-хозяев [154]. Способность TLR9 распознавать собственную ДНК может индуцировать воспаление при аутоиммунных заболеваниях [137].

Существуют также исследования, предполагающие, что sTLR9 может быть своего рода негативным регуляторным фактором для В-клеток, противодействуя чрезмерной активации эндосомальной формы данного рецептора, тем самым ограничивая активацию аутореактивных В-клеток [204]. Имеются данные о том, что низкий уровень поверхностной экспрессии TLR9 недостаточно блокирует проведение активирующего сигнала внутрь клетки, что может приводить к развитию аутоиммунных реакций и утяжелению состояния женщины. Это, по нашим данным могло способствовать утяжелению состояния беременных женщин с умеренной преэклампсией. Кроме того, нами был установлен факт низкого содержания В-лимфоцитов, экспрессирующих TLR9, у всех женщин с преэклампсией, родивших детей с церебральной ишемией. Для преэклампсии характерно избыточное поступление в кровоток матери фетальной ДНК в результате некроза и апоптоза клеток плаценты [20]. Вероятно, при высоком уровне периферических sTLR9+ В-клеток матери сдерживается чрезмерное развитие аутоиммунных реакций в отношении

плодово-плацентарных тканей, а при их низком уровне – патологические реакции усугубляются. Это может создавать порочный круг поражения плацентарных структур, тем самым способствуя гипоксии плода и формированию церебральной ишемии новорожденных.

По результатам проведенного комплексного морфологического исследования выявлены патогенетически значимые изменения в плацентах у женщин с ПЭ, установлена их связь с тяжестью заболевания, со сроками манифестации патологических процессов и определены четкие отличия от группы контроля. Полученные данные согласуются с современными представлениями о патогенезе ПЭ, где ключевую роль играют плацентарная ишемия, эндотелиальная дисфункция и системное воспаление. доказана патогенетическая значимая роль нарушений инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта и ремоделирования спиральных артерий в морфогенезе ПЭ [8].

Патоморфологические изменения в плаценте при ПЭ развивались на всех уровнях структурной организации данного провизорного органа, что свидетельствуют о нарушении имплантации и ранних этапов плацентации с повышенным риском плацентарной дисфункции. [7].

Независимо от степени тяжести ПЭ центральное место в структуре патологических изменений плаценты занимали материнские сосудисто-мезенхимальные повреждения и нарушения маточно-плацентарного кровообращения. Эти нарушения приводят к критическому снижению перфузии плацентарной ткани, нарушению трансплацентарного транспорта кислорода и нутриентов, прогрессирующей фетоплацентарной недостаточности и хронической гипоксии плода. Полученные данные полностью соответствуют современным литературным источникам, подтверждающим первичную роль сосудистых нарушений материнского происхождения в патогенезе преэклампсии [19].

При ПЭ в плаценте отмечаются нарушения кровообращения, которые сочетались с такими общепатологическими процессами, как воспалительные

изменения, нарушение созревания ворсинчатого хориона, тромбоз межворсинчатого пространства и краевого синуса, что согласуется с результатами предыдущих исследований [8,26,38].

Современная российская медицина рассматривает преэклампсию как системную воспалительную реакцию материнского организма, инициируемую плацентой [40]. Неблагоприятным исходом хронического базального париетального децидуида в сочетании с виллизитом промежуточных и терминальных ворсин является поствоспалительная (вторичная) гиповаскуляризация стромы промежуточных и терминальных ворсин. Пролиферативное воспаление в плацентах исследуемых групп сочеталось с экссудативным воспалением и развитием хориоамнионита и сосуристо-стромальный фуникулита. Подобная локализация воспаления сопряжена с высоким риском инфицирования плода и развитием врожденной пневмонии, язвенно-некротического энтероколита и генерализованной инфекцией у новорожденного, что согласуется с известными исследованиями по плацентарной недостаточности и роли инфекции в развитии воспаления плаценты и последующих перинатальных исходов [31, 46].

Из нарушений созревания ворсинчатого хориона в плацентах женщин с преэклампсией диагностирован вариант промежуточных незрелых ворсин и диссоциированное развитие котилидонов. Для данных вариантов нарушения дифференцировки сосуристо-стромального компонента ворсин характерно наличие расширенных стромальных каналов с клетками Кащенко-Гофф-бауэра и единичными сосудами веноулярного типа. Основной патогенетический механизм данного варианта незрелости ворсин ряд исследователей связывают недостаточностью второй волны инвазии цитотрофобласта в миометриальный сегмент спиральных артерий [47].

Развитие дистрофических изменений в плаценте, проявляющихся повышенным отложением фибрина и фибриноида в участках некроза эпителия ворсин и в строме базальной пластинки, ассоциировано с воспалительными процессами и нарушениями материнского кровотока. Исход данных

патоморфологических изменений в развивающейся плаценте находится в прямой патогенетической зависимости от степени выраженности компенсаторно-приспособительных механизмов [1].

К компенсаторным процессам относились гиперплазия терминальных ворсин и их капиллярной сети, а также увеличение количества синцитиальных узелков и синцитиокапиллярных мембран. Из адаптационных процессов определялось полнокровие промежуточных и терминальных ворсин, максимально выраженные при умеренной и тяжелой преэклампсии.

Основной причиной недоразвития процессов адаптации компенсации явилась вторичная гиповаскуляризация ворсин обусловленная хроническим воспалением в строме ворсин. Чаще вторичная гиповаскуляризация сочеталась с первичной, связанной с нарушением инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта и ремоделирования спиральных артерий.

Сопоставление патоморфологических изменений плаценты с выраженностью компенсаторных процессов позволило диагностировать ХПН, при этом компенсированная форма данной патологии достоверно чаще выявлялась при УПЭ. В плацентах при ТПЭ компенсированная форма плацентарной недостаточности определялась в единичных случаях, значимо чаще отмечена субкомпенсированная форма плацентарной недостаточности.

Хронический villuzit и децидуит указывают на иммунологическую дисрегуляцию, характерную для ПЭ. Лимфоцитарная инфильтрация базальной пластинки может быть связана с аномальным взаимодействием материнских иммунных комплексов и трофобласта [10].

Гиперплазия терминальных ворсин и синцитиальных узелков свидетельствует о попытке компенсации гипоксии. Однако при тяжелой ПЭ эти процессы были угнетены, что объясняет высокую частоту ЗРП. Это подтверждает данные о истощении компенсаторных резервов при тяжелых формах ПЭ [18].

Одним из важных структурных параметров плаценты, обеспечивающих трофическую функцию и иммунологический гомеостаз в функциональной

системе «мать-плацента-плод» является базальная пластинка. Базальная пластинка играет ключевую роль в формировании плацентарного барьера и обеспечении иммунной толерантности матери к плоду. При обзорной гистологии образцов базальной пластинки отмечается увеличение удельной площади фибрина и фибриноида как результат гипоксического повреждения БП и острого атероза спиральных артерий в виде стеноза просвета и наличия фрагментов мышечного компонента в сосудистой стенке.

При обзорном гистологическом исследовании базальной пластинки установлено, что в группе контроля и умеренной ПЭ, базальная пластинка была неравномерно утолщена. Очаговые утолщения БП связаны с повышенным отложением фибрина и фибриноида в строме БП в отличие от группы контроля, где толщина БП связана преимущественно с отхождением якорных ворсин [187]. Увеличение толщины базальной пластинки связывают с количественным увеличением фибриллярного коллагена IV типа и ламинина. Эти изменения могут быть связаны с компенсаторной реакцией на эндотелиальную дисфункцию и гипоксию, однако приводят к снижению пластичности экстравиллезного трофобласта [38]. В плацентах при ТПЭ значимо чаще по сравнению с аналогичным параметром при УПЭ и с группой контроля определялись участки двукратного истончения базальной пластинки в сочетании со значимым уменьшением удельной площади децидуальных клеток и клеток ЦТБ. Уменьшенная по толщине базальная пластинка при ТПЭ была фрагментирована за счет очагов деструкции и разрывов с формированием различных по площади кровоизлияний.

При преэклампсии происходят глубокие патологические изменения структуры базальной пластинки. Децидуальный слой подвергается атрофии, в клетках накапливаются липидные включения – маркеры оксидативного стресса. Инвазия экстравиллезного трофобласта оказывается неполной – клетки не проникают в миометрий, останавливаясь в поверхностных отделах децидуальной оболочки. В результате спиральные артерии сохраняют

мышечный слой и узкий просвет, их диаметр не превышает 50% от нормальных показателей [31, 38].

Таким образом, патоморфологические изменения в плаценте при преэклампсии представляют собой каскад взаимосвязанных процессов: от первичного дефекта инвазии трофобласта и ремоделирования сосудов к хронической ишемии и системному воспалению, что в свою очередь, вызывает повреждение на всех уровнях плацентарной организации (сосудистом, стромальном, клеточном) и приводит к декомпенсации трофической и иммуномодулирующей функций плаценты, определяя тяжесть клинических проявлений ПЭ и ее исходы.

В последние годы накапливаются данные о ключевой роли митохондриальной дисфункции в патогенезе ПЭ.

Митохондриальная дисфункция у женщин в значительной степени обусловлена наследственными факторами, что связано с особенностями наследования митохондриальной ДНК и влиянием ядерных генов, регулирующих функции митохондрий [101].

В основе патогенетической связи МД и преэклампсии лежит ключевая роль митохондрий в обеспечении энергетического метаболизма плаценты и регуляции окислительно-восстановительных процессов. При развитии преэклампсии наблюдается выраженное нарушение функции митохондрий трофобластов, проявляющееся снижением активности дыхательных комплексов, деполяризацией мембран и усилением генерации активных форм кислорода. Данные патологические изменения обуславливают недостаточность инвазии трофобласта и ремоделирования спиральных артерий, что представляет собой ключевое звено в патогенезе ПЭ согласно литературным данным [209].

Отечественные исследования подтверждают ключевую роль нарушений митохондриальной функции как в плацентарной ткани, так и в системном кровотоке в патогенезе эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и воспалительных процессов, характерных для ПЭ [12].

Биохимическими маркерами митохондриальной дисфункции при преэклампсии служат повышение уровня лактата в крови, снижение активности цитохром с-оксидазы и изменение содержания кардиолипина - ключевого фосфолипида внутренней мембраны митохондрий. Эти показатели коррелируют с тяжестью течения заболевания и могут иметь прогностическое значение [81, 152].

Особый научный интерес представляет изучение митохондриальной функции в плаценте при преэклампсии, поскольку многочисленные исследования подтверждают развитие выраженного окислительного стресса в этом состоянии. Это делает исследование структурных и функциональных особенностей плацентарных митохондрий чрезвычайно важным для понимания патогенеза заболевания.

В последние годы значительное внимание уделяется роли митохондриальной дисфункции в патогенезе плацентарной недостаточности и преэклампсии, в частности, изучение ключевых митохондриальных белков, таких как фактор транскрипции mt TFAM, изоцитратдегидрогеназа (IDH) и цитохром С (Cyt C).

Результаты проведенного нами иммуногистохимического анализа демонстрируют снижение экспрессии как митохондриального фактора транскрипции А, так и изоцитратдегидрогеназы при всех формах преэклампсии, однако наиболее выраженное угнетение наблюдается при ее тяжелом течении. Снижение индекса экспрессии цитохрома С так же отмечено при преэклампсии, но независимо от степени ее тяжести

При ПЭ наблюдается статистически значимое снижение экспрессии TFAM в трофобластах, что приводит к уменьшению количества копий мтДНК и вызывает серьезные нарушения клеточного энергетического метаболизма, согласно данным исследований [115, 162, 203]. Исследования, в том числе при тяжелых формах ПЭ, демонстрируют, что нарушение функции mt TFAM непосредственно связано с повышенным апоптозом клеток трофобласта и нарушением инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта, что подтверждает

центральную роль митохондриальных нарушений в развитии этого осложнения беременности [30, 85, 90].

Изоцитратдегидрогеназа является ключевым ферментом цикла трикарбоновых кислот, обеспечивающим генерацию NADH и α -кетоглутарата. При умеренной преэклампсии наблюдается компенсаторное повышение активности, что рассматривается как адаптивный ответ на гипоксические условия. В отличие от этого, при тяжелой форме ПЭ происходит значительное снижение активности данного фермента, обусловленное его оксидативным повреждением, что приводит к усугублению энергетического дефицита в плацентарной ткани [92, 148]

В плаценте цитохром C играет критическую роль в обеспечении энергетического метаболизма и регуляции выживаемости клеток трофобласта. С одной стороны Cyt C выступает переносчиком электронов между комплексами III и IV в митохондриях, обеспечивая генерацию АТФ – основного источника энергии для клеток плаценты, с другой стороны, при повреждении митохондрий цитохром C высвобождается в цитоплазму, запуская каскад реакций апоптоза [92, 125]. В базальной пластинке плаценты при тяжелой ПЭ уровень Cyt C значительно выше, чем при умеренной форме, что коррелирует с тяжестью повреждения плацентарной ткани.

Таким образом, экспрессия mt TFAM, IDH и Cyt C в базальной пластинке плаценты значительно изменяется при ПЭ, отражая степень митохондриальной дисфункции и оксидативного стресса. Тяжелая ПЭ характеризуется более выраженными нарушениями, что может служить маркером прогрессирования заболевания.

Особенностью нашего исследования является демонстрация пространственного распределения этих изменений именно в базальной пластинке плаценты, что имеет важное значение для понимания механизмов нарушения плацентации.

На основании проведенного ультраструктурного исследования митохондриального аппарата периферического вневорсинчатого

цитотрофобласта плацент установлены значительные различия в морфологии и количественных параметрах митохондрий в зависимости от степени тяжести ПЭ. В группе контроля митохондрии характеризовались преимущественно тубулярным типом организации с сохранной архитектоникой крист и тесным топографическим взаимодействием с элементами гранулярного эндоплазматического ретикулума, что отражает их высокую функциональную активность и эффективное энергообеспечение клеток.

При умеренной ПЭ наблюдались компенсаторно-адаптивные изменения, проявляющиеся статистически значимым увеличением средней площади митохондрий, что, вероятно, связано с набуханием органелл вследствие нарушения проницаемости мембран и дезорганизации крист под воздействием гипоксии и окислительного стресса. Однако уже на этой стадии отмечалось прогрессирующее уменьшение количества митохондрий и нарушение их контактов с ГЭР, что свидетельствует о начальной декомпенсации энергетического метаболизма.

При тяжелой ПЭ выявлены критические нарушения: выраженное уменьшение площади митохондрий, полная утрата мембранных контактов с ГЭР, массивная деструкция крист и накопление лизосом, ассоциированных с некротизированными органеллами. Эти данные согласуются с результатами исследований, демонстрирующих ключевую роль митохондриальной дисфункции в патогенезе ПЭ через механизмы нарушения синтеза АТФ, усиления апоптоза и нарушения инвазивной способности трофобласта [27]. Образование псевдовакуолей, выявленное в нашем исследовании, является морфологическим эквивалентом необратимого повреждения клеток более выраженном при тяжелых формах ПЭ [43].

Сравнительный анализ между группами, сформированными по срокам манифестации преэклампсии, перинатальной патологии новорожденных, не продемонстрировал достоверных различий по следующим параметрам: общее патоморфологическое исследование плацент, иммуногистохимический анализ базальной пластинки и электронная микроскопия.

Таким образом, полученные результаты подтверждают, что степень ультраструктурных изменений митохондрий периферического ЦТБ напрямую коррелирует с тяжестью ПЭ и отражает переход от компенсаторных изменений (увеличение площади митохондрий при умеренной ПЭ) к тотальной дезинтеграции энергопродуцирующей системы при тяжелой форме заболевания. Данные нарушения являются ключевым звеном в развитии ПЭ и определяют неблагоприятные перинатальные исходы.

Таким образом, проведенное исследование позволило уточнить патогенез преэклампсии, в основе которого лежит митохондриальная дисфункция клеток ЦТБ, приводящая к гиперактивации В-лимфоцитов, инициации системного воспалительного ответа и развитию аутоиммунных реакций в органах-мишенях, в том числе в плаценте.

Выявленная митохондриальная дисфункция клеток ЦТБ индуцирует нарушения синтеза АТФ, развитие окислительного стресса и последующую клеточную гибель. Продукты деградации клеток, высвобождаясь в материнский кровоток, одновременно оказывают эффект и на локальном уровне в плацентарной ткани. При попадании в системный кровоток матери, DAMPs (молекулы, ассоциированные с повреждением) опосредуют каскад реакций, приводящий к гиперреактивности В-лимфоцитов и инициации системного воспалительного ответа. В случае увеличения популяции В-лимфоцитов, экспрессирующих поверхностные Toll-подобные рецепторы 9-го типа, при сохранении динамического равновесия с их внутриклеточными формами, предполагается развитие ПЭ с умеренной клинической симптоматикой. Данный сценарий обусловлен активацией аутоиммунных реакций умеренной интенсивности.

Развитие тяжелой формы преэклампсии может реализовываться по двум патогенетическим путям: нарушение баланса между внутри- и внеклеточными формами TLR9 в пользу внутриклеточных пулов и повышение количества В-лимфоцитов, экспрессирующих рецептор BAFF-R (B-cell activating factor receptor). Оба пути приводят к идентичному исходу – чрезмерной активации

аутоиммунных реакций в органах-мишенях, что клинически манифестирует в виде тяжелой ПЭ.

На локальном уровне в плаценте высвобождение продуктов клеточного распада, по нашему мнению, потенцирует дифференцировку наивных В-клеток. Это приводит к увеличению пула В1а-клеток, что инициирует развитие аутоиммунных реакций непосредственно в плацентарной ткани. Данный процесс нарушает нормальное функционирование плаценты, вызывая плацентарную недостаточность и оказывая негативное влияние на состояние плода. Важно, что запуск аутоиммунных реакций сопровождается дальнейшим разрушением собственных клеток и высвобождением новых DAMPs, тем самым замыкая порочный круг развития преэклампсии.

Проведенное исследование позволило разработать алгоритм ведения пациенток с преэклампсией, основанный на интеграции клинических, иммунологических и иммуногистохимических маркеров, что позволяет оптимизировать диагностику и тактику ведения женщин с преэклампсией разной степени тяжести, прогнозировать перинатальные осложнения (Приложение 1).

Установлено, что пороговое значение уровня В-лимфоцитов, экспрессирующих рецептор BAFF-R, равное 96,5%, обладает высокой диагностической значимостью и может служить критерием для дифференциальной диагностики степени тяжести преэклампсии.

Согласно клиническим рекомендациям «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде», 2024, при установленной умеренной преэклампсии, предусматривается выжидательная тактика с обязательным постоянным мониторингом состояния матери и плода. С помощью ROC-анализа был выявлен прогностический критерий эффективности антигипертензивной терапии при умеренной преэклампсии, который выявил пороговое значение уровня TLR9 в периферической крови, составляющее 25,4%. Значение $TLR9 \geq 25,4\%$ прогнозирует положительный ответ на антигипертензивную

терапию, в то время как показатель ниже этого порога свидетельствует о вероятной резистентности к терапии и высоком риске прогрессирования заболевания.

Кроме того, показатель экспрессии TLR9 в периферической крови продемонстрировал высокую прогностическую ценность в отношении развития церебральной ишемии у новорожденных, матери которых страдали ПЭ. Пороговое значение $\leq 24,1\%$ позволяет с высокой точностью и специфичностью прогнозировать данное осложнение.

Параметры, отражающие степень митохондриальной дисфункции в плацентарной ткани, а именно уровни экспрессии ядерного фактора TFAM и концентрации IDH, были идентифицированы в качестве дополнительных иммуногистохимических маркеров, использование которых целесообразно для верификации диагноза ПЭ и объективной оценки тяжести патологического процесса.

Приложение 1. Оптимизированный алгоритм ведения пациенток с преэклампсией



ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимые предикторы преэклампсии: демографические и анамнестические факторы (возраст ≥ 36 лет (ОШ=2,69); отягощенный семейный анамнез (сердечно-сосудистые заболевания (ОШ=13,3), сахарный диабет (ОШ=2,92); акушерский анамнез (преждевременные роды (ОШ=3,52), преэклампсия в предыдущие беременности (ОШ=13,71); соматическая патология (хроническая артериальная гипертензия (ОШ=35,09), ожирение (ОШ=4,41); хронические инфекции мочевыводящих путей (хронический цистит (ОШ=3,82), хронический пиелонефрит (ОШ=3,58); осложнения при настоящей беременности (бессимптомная бактериурия в I триместре (ОШ=3,56), угрожающий выкидыш (ОШ=4,44) в I триместре, (табакокурение (ОШ=4,36).
2. Преэклампсия ассоциирована с высоким риском развития перинатальной патологии: гипоксически-ишемических (ОШ=39,11) и гипоксически-геморрагических (ОШ=11,06) поражений центральной нервной системы, малой массы тела относительно гестационного возраста (ОШ=15,56), респираторного дистресс-синдрома (ОШ=16,74), врожденной пневмонии (ОШ=19,35), что требует лечения в отделении детской реанимации (ОШ=13,9).
3. В популяции периферических В-лимфоцитов при умеренной преэклампсии повышен уровень sTLR9 –позитивных клеток по сравнению с контролем, при тяжелой преэклампсии – содержание клеток, экспрессирующих BAFFR, по сравнению с группой женщин без гипертензивных расстройств и умеренной преэклампсией.
4. В популяции децидуальных В-лимфоцитов независимо от степени тяжести ПЭ повышен уровень CD20+ лимфоцитов, В1а и зрелых наивных клеток по сравнению с группой женщин без гипертензивных расстройств, при тяжелой преэклампсии – снижено содержание непереключенных клеток памяти по сравнению с группами женщин без гипертензивных расстройств и УПЭ.
5. При преэклампсии в цитотрофобласте базальной пластинки плаценты выявляется митохондриальная дисфункция, которая характеризуется снижением

внутриклеточной экспрессии TFAM, NADH⁺, особенно выраженном при тяжелой преэклампсии, и цитохрома С по сравнению с контрольной группой. Трансмиссионная электронная микроскопия позволила выявить специфичные ультраструктурные изменения митохондрий: для умеренной преэклампсии – патологическое округление формы, увеличение средней площади, очаговые изменения в виде деструкции внутренних мембран и просветления матрикса, снижение количества контактов митохондрий с гранулярным эндоплазматическим ретикулумом; для тяжелой преэклампсии - уменьшение средней площади митохондрий, полная утрата контактов митохондрий с гранулярным эндоплазматическим ретикулумом, субтотальная псевдовакуолизация цитоплазмы вневорсинчатого цитоплазмы вневорсинчатого цитотро-фобласта по сравнению с группой контроля.

6. Показатель относительного содержания в периферической крови В-лимфоцитов, экспрессирующих BAFFR, является дополнительными дифференциально-диагностическими критерием степени тяжести преэклампсии; содержание периферических В-лимфоцитов, экспрессирующих sTLR-9 – критерием эффективности антигипертензивной терапии и прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных.

Уровни экспрессии TFAM, NADH⁺ в децидуальной оболочке плаценты является дополнительными дифференциально-диагностическими критерием степени тяжести преэклампсии.

Практические рекомендации

1. На основании проведенного исследования в клинической практике врачам акушерам-гинекологам рекомендуется использовать комплексный алгоритм ведения женщин с преэклампсией, включающий оценку иммунологических маркеров для ранней стратификации степени тяжести преэклампсии (периферических В-лимфоцитов, экспрессирующих BAFFR); динамический контроль эффективности антигипертензивной терапии с использованием не только клинических (АД, протеинурия), но и иммуно-молекулярных критериев (периферических В-лимфоцитов, экспрессирующих sTLR9), что позволит улучшить диагностику степени тяжести преэклампсии, своевременно корректировать терапию и тактику ведения пациенток.
2. Врачам-неонатологам учитывать результаты прогнозирования церебральной ишемии новорожденных у женщин с преэклампсией на основании определения уровня периферических В-лимфоцитов, экспрессирующих sTLR9 для оптимизации тактики ведения детей из группы высокого риска.
3. Врачам патоморфологам в экспертных целях для уточнения степени тяжести преэклампсии целесообразно проводить иммуногистохимическое исследование плацент, с определением индекса экспрессии маркеров митохондриальной дисфункции (TFAM, NADH).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

АФК – активные формы кислорода

ВБВНК – варикозное расширение вен нижних конечностей

ВСТ – вневорсинчатый трофобласт

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ГСД – гестационный сахарный диабет

ГЭР – гранулярный эндоплазматический ретикулум

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖК – женская консультация

ЗРП – задержка роста плода

ИМТ – индекс массы тела

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

МКБ-10 – Международная классификация болезней десятого пересмотра

мтДНК – митохондриальная ДНК

ОПНД – отделение патологии недоношенных детей

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОШ – отношение шансов

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ПР – преждевременные роды

ПЭ – преэклампсия

РДС – респираторный дистресс синдром

РФК – реактивные формы кислорода

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

срАД – среднее артериальное давление

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ПН – плацентарная недостаточность

ПП ЦНС – перинатальные поражения центральной нервной системы

УЗИ – ультразвуковое исследование

УПЭ – умеренная преэклампсия

ТПЭ – тяжелая преэклампсия

ТЭМ – трансмиссионная электронная микроскопия

ФАДН₂ – восстановленная форма флавинадениндинуклеотида

ХАГ – хроническая артериальная гипертензия

ХПН – хроническая плацентарная недостаточность

ЦИ – церебральная ишемия

ЦНС – центральная нервная система

ЦТБ – цитотрофобласт

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists (Американский колледж акушеров и гинекологов)

AUC – площадь под ROC кривой

BAFF – В-клеточный активирующий фактор

BAFFR – рецептор фактора активации В-клеток

Breg – регуляторные В-лимфоциты

CD – кластер дифференцировки

COVID-19 – коронавирусная инфекция 2019 года

Cyt C – цитохром C

DAMP – Damage-associated molecular pattern (молекулярный паттерн, связанный с повреждением)

FIGO – The International Federation of Gynecology and Obstetrics (Международная федерация акушерства и гинекологии)

FMF – Fetal Medicine Foundation (Фонд медицины плода)

IDH – изоцитратдегидрогеназа

Ig – иммуноглобулин

IL – интерлейкин

ISSHP – The International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
(Международное общество по изучению гипертензивных расстройств при беременности)

NAD⁺ – никотинамидадениндинуклеотид

NADH⁺ – изоцитратдегидрогеназа

NICE – National Institute for Health and Care Excellence (Национальный институт здравоохранения и совершенства медицинской помощи)

NLRP3 – рецептор 3, содержащий пириновый домен

NK – естественные клетки-киллеры

PAPP-A – ассоциированный с беременностью протеин-A плазмы

PIGF – плацентарный фактор роста

PI – пульсационный индекс

sEng – растворимая форма эндоглина

sFlt-1 – растворимая fms-подобная тирозинкиназа1

TFAM – митохондриальный транскрипционный фактор A

TLR – Toll-подобный рецептор

TLR9 – Toll-подобный рецептор 9 типа

Treg – регуляторные T-клетки

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ангиогенные ростовые факторы и патогенез преэклампсии / Н. В. Башмакова, П. Б. Цывьян, Г. Н. Чистякова Г.Н. [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 5. – С. 7–12.
2. Ацетилсалициловая кислота в профилактике преэклампсии и ее осложнений. Современные представления о группах риска / П. А. Кузнецов, Л. С. Джохадзе, В. В. Шамугия [и др.] // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. – 2022. – Т. 5, № 1. – С. 28–34. – DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-28-34.
3. Бадалова, Л. М. Оценка возможности прогнозирования ранней преэклампсии у первородящих (обзор литературы) / Л. М. Бадалова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2020. – № 6. – С. 30–34.
4. Батлущкая, И. В. Генетические предикторы преэклампсии / И. В. Батлущкая, М. Ю. Абрамова // EURASIASCIENCE: сборник статей XLIV международной научно-практической конференции. – Москва: Научно-издательский центр «Актуальность.РФ», 2022. – С. 37.
5. Бурунов, О. И. угли Антифосфолипидный синдром у беременных: современные аспекты диагностики и лабораторных исследований / О. И. угли Бурунов, Л. А. Каримова, Л. К. Исомадинова // Журнал инноваций нового века. – 2024. – Т. 63, № 3. – С. 85–87.
6. Влияние материнского микробиома на развитие преэклампсии: обзор литературы / К. Сафарова, Д. Омертаева, М. Мугазов [и др.] // Репродуктивная медицина. – 2024. – Вып. 1. – С. 44–51. – DOI:10.37800/RM.1.2024.44-51.
7. Влияние общих патогенетических механизмов преэклампсии и гестационного сахарного диабета на их клинические проявления и строение плаценты / М. В. Шамаракова, Н. В. Низяева, Г. О. Зайратьянц [и др.]

- др.] // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2024. – Т. 13, № 2. – С. 5–13. – DOI: 10.31088/CEM2024.13.2.5-13.
8. Воронова, О. В. Интеграционный подход в исследовании сосудов плаценты при преэклампсии / О. В. Воронова, А. П. Милованов и Л. М. Михалева // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2022. – Т. 11, № 3. – С. 30–44. – DOI:10.31088/CEM2022.11.3.30-44.
 9. Всемирная организация здравоохранения. Тенденции материнской смертности за 2000-2023 гг.: доклад ВОЗ [Электронный ресурс]. – 2023. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240068759>. (дата обращения: 02.09.2025).
 10. Галкина, Д. Е. Иммунологические аспекты нормальной и патологически протекающей беременности / Д. Е. Галкина, Т. А. Макаренко Д. В., Окладников // Вестник РАМН. – 2022. – Т. 77, № 1. – С. 13–24.
 11. Генетические факторы развития преэклампсии / И. Н. Фетисова, И. А. Панова, Е. А. Рокотянская [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2015. – Т. 20, № 3. – С. 13–16.
 12. Диагностика преэклампсии на современном этапе (обзор литературы) / Е. Д. Мирошина, Н. В. Тютюнник, Н. В. Храмченко [и др.] // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23, № 1. – С. 96–102.
 13. Естественные киллеры: происхождение, фенотип, функции / Е. В. Тыщук, В. А. Михайлова, С. А. Сельков, Д. И. Соколов // Медицинская иммунология. – 2021. – Т. 23, № 6. – С. 1207–1228. – DOI: 10.15789/1563-0625-NKC-2330.
 14. Железова, М. Е. Роль материнского микробиома в патогенезе преэклампсии / М. Е. Железова, К. Б. Бектур, Р. И. Шарипова // Практическая медицина. – 2020. – № 6. – С. 8–12.
 15. Иммунологические и патоморфологические аспекты ранней и поздней преэклампсии / А. С. Панащатенко, И. А. Панова, А. И. Малышкина [и др.] // Медицинская иммунология. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 845–852. – DOI: 10.15789/1563-0625-IAP-2292.

16. Исследование взаимосвязи состава микровезикул крови беременных с последующими плацента-ассоциированными осложнениями / А. Г. Микаелян, М. В. Марей, Ю. С. Булатова [и др.] // Доктор.Ру. – 2022. – Т. 21, № 5. – С. 6–12. – DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-6-12.
17. Исходы беременности и заболевания щитовидной железы: оценка риска преждевременных родов / Е. А. Матейкович, А. Л. Чернова, Т. П. Шевлюкова, А. А. Суханов // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 6. – С. 130–136.
18. Исходы беременности и родов для матери и плода при преэклампсии / М. Г. Рябикина, Е. Г. Сяндюкова, В. С. Чулков [и др.] // Непрерывное медицинское образование и наука. – 2023. – Т. 18, № 4. – С. 3–10.
19. Казанчи, Ф. Б. Морфогистологические и иммуногистохимические особенности плаценты в группах риска по развитию преэклампсии / Ф. Б. Казанчи, М. Д. Андреева, А. А. Веревкин // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2025. – Т. 13, № 2(48). – С. 38–43.
20. Карапетян, А. О. Роль внеклеточной ДНК плода в прогнозировании больших акушерских синдромов / А. О. Карапетян, М. О. Баева, О. Р. Баев // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 4. – С. 10–15. – DOI:10.18565/aig.2018.4.10-15.
21. Клинико-анамнестические факторы риска развития преэклампсии как осложнения гестационного сахарного диабета / В. Е. Радзинский, В. М. Грабовский, А. А. Епишкина-Минина [и др.] // Доктор.Ру. – 2024. – № 2. – С. 7–11.
22. Клиническое наблюдение родоразрешения у роженицы с преэклампсией, перенесшей COVID-19, с развитием дистресса плода во время преждевременных родов / Е. Ю. Юпатов, А. Т. Хаертдинов, С. А. Осипов [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2023. – № 4. – С. 526–531.
23. COVID-19: взаимосвязь между макро- и микрососудистыми изменениями в плаценте и гестационными осложнениями / К. А. Руденко, Т. Ю. Рощина,

- А. Л. Стенюшкина, И. Е. Зазерская // Женское здоровье и репродукция. – 2024. – № 3(64). – С. 46–53. – DOI: 10.31550/2712-8598-2024-3-7-ZhZiR.
24. Комплексный подход к прогнозированию преэклампсии с учетом молекулярно-генетических и клинических факторов / Н. Е. Кан, Н. В. Тютюнник, Л. А. Беднягин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 4. – С. 35–41. – DOI: 10.18565/aig.2018.4.35-41.
 25. Кузнецов, Р. А. Морфологические критерии первичной плацентарной недостаточности / Р. А. Кузнецов, Л. П. Перетятко, О. В. Рачкова // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2011. – № 5. – С. 34–39.
 26. Кулида, Л. В. Патоморфологические параметры митохондриальной дисфункции цитотрофобласта плаценты при преэклампсии / Л. В. Кулида, А. И. Майсина, Л. П. Перетятко // Детская медицина Северо-Запада. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 185–186.
 27. Кулида, Л. В. Роль митохондриальной дисфункции в развитии патологии плаценты / Л. В. Кулида, А. И. Майсина, Л. П. Перетятко // Мать и дитя в Кузбассе. – 2014. – № 2(57). – С. 28–32.
 28. Механизмы формирования гипоксии в период беременности и нарушение кровоснабжения плода при цитомегаловирусной инфекции / М. Т. Луценко, И. А. Андриевская, Н. А. Ишутина, А. Г. Мироненко // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2015. – № 1. – С. 106–112.
 29. Минаева, Е. А. Факторы риска и профилактика плацента-ассоциированных заболеваний / Е. А. Минаева, Р. Г. Шмаков // Гинекология. – 2021. – Т. 23, № 3. – С. 236–240.
 30. Митохондрии плаценты в норме и при преэклампсии / П. А. Вишнякова, Н. Е. Кан, З. С. Ходжаева, М. Ю. Высоких // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 5. – С. 5–8. – DOI: 10.18565/aig.2017.5.5-8.
 31. Морфологические и иммуногистохимические изменения плаценты при преэклампсии и их связь с перинатальными исходами / Л. В. Кулида, Е. А. Рокотянская, А. И. Малышкина [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19, № 1. – С. 27–32.

32. Морфологические и иммуногистохимические параметры хронической плацентарной недостаточности при преэклампсии / Л. В. Кулида, Е. А. Рокотянская, И. А. Панова [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2020. – № 4. – С. 449–450.
33. Никитина, Н. А. Современные протеомные технологии в изучении преэклампсии / Н. А. Никитина, М. А. Кирьянова, М. Б. Агеев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. – Т. 21, № 6. – С. 86–92. – DOI: 10.20953/1726-1678-2022-6-86-92.
34. Окислительный стресс при преэклампсии и при нормальной беременности / А. М. Красный, Н. Е. Кан, В. Л. Тютюнник [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 5. – С. 90–95. – DOI: 10.18565/aig.2016.5.90-94.
35. Особенности изменения клеток моноцитарно-макрофагального звена в плаценте при преэклампсии / Д. А. Борис, В. Л. Тютюнник, Н. Е. Кан [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 10. – С. 48–54. – DOI: 10.18565/aig.2021.10.48-54
36. Особенности метаболизма у женщин с преэклампсией, сочетающейся с гестационным сахарным диабетом / А. С. Аникеев, Н. М. Старцева, В. М. Грабовский [и др.] // Доктор.Ру. – 2023. – № 1. – С. 62–67.
37. Особенности метаболомного профиля при преэклампсии / Н. Е. Кан, Н. А. Ломова, Э. Ю. Амирасланов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 11. – С. 82–88. – DOI: 10.18565/aig.2019.11.82-88.
38. Особенности плацентации при преэклампсии и эклампсии / И. С. Сидорова, А. П. Милованов, Н. А. Никитина [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 3. – С. 4–10.
39. Патогенетические аспекты преэклампсии / Д. А. Борис, Н. Е. Кан, В. Л. Тютюнник, П. А. Ховхаева // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 12. – С. 11–15.
40. Патогенетические механизмы формирования плацентарной недостаточности и преэклампсии / И. С. Липатов, Ю. В. Тезиков, О. И.

- Линева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 9. – С. 64–71. – DOI: 10.18565/aig.2017.9.64-71.
41. Пахомов, С. П. Возможности прогнозирования преэклампсии на современном уровне (обзор литературы) / С. П. Пахомов, О. В. Головченко // Innova. – 2024. – Т. 10, № 1. – С. 40–46. – DOI:10.21626/innova/2024.1/12.
 42. Перетятко, Л. П. Клинические, структурные и функциональные аспекты острой плацентарной недостаточности при воспалении в последе / Л. П. Перетятко, А. И. Малышкина, Т. В. Стороженко // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 127–130.
 43. Перфилова, В. Н. Роль митохондрий плаценты в этиологии и патогенезе осложненной беременности / В. Н. Перфилова // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 4. – С. 5–11. – DOI:10.18565/aig.2019.4.5-11.
 44. Преэклампсия сегодня: анализируем факторы риска / М. Г. Рябикина, Е. Г. Сюдюкова, В. С. Чулков [и др.] // Непрерывное медицинское образование и наука. – 2022. – Т. 17, № 3. – С. 79–87.
 45. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде: клинические рекомендации / З. С. Ходжаева, Г. Р. Шмаков, Н. Е. Кан [и др.]. – Москва, 2024. – 43 с.
 46. Радзинский, В. Е. Плацентарная недостаточность и инфекция / В. Е. Радзинский, И. Н. Костин. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 208 с. ISBN 978-5-9704-4870-3.
 47. Резник, В. А. Новые данные о патогенезе преэклампсии / В. А. Резник // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 4–10. – DOI:10.24884/1682-6655-2018-17-4-.
 48. Решенные и нерешенные вопросы преэклампсии по результатам анализа материнской смертности за последние 10 лет / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина, О. С. Филиппов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 4. – С. 64–74. – DOI: 10.18565/aig.2021.4.64-74.

49. Роль ранних нарушений продукции цитокинов в формировании патологии беременности / Н. Ю. Сотникова, А. В. Кудряшова, Н. В. Крошкина [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2007. – Т. 1, № 3–4(10). – С. 258–265.
50. Роль соотношения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и плацентарного фактора роста в диагностике преэклампсии при физиологической беременности и беременности после вспомогательных репродуктивных технологий / Т. Ю. Иванец, Н. Е. Кан, В. Л. Тютюнник [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 3. – С. 37–42. – DOI: 10.18565/aig.2018.3.37-42.
51. Садикова, Н. Течение беременности и перинатальный исход у женщин с преэклампсией / Н. Садикова, Г. Эшимбетова, Д. Мусаходжаева // Международный журнал научной педиатрии. – 2024. – Т. 3, № 2. – С. 509–511. – DOI: 10.56121/2181-2926-2024-3-2-509-511.
52. Серенко, К. А. Клинико-экономический анализ профилактики преэклампсии / К. А. Серенко // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2024. – № 1. – С. 1025–1046.
53. Сидорова, И. С. Обоснование современной концепции развития преэклампсии / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 4. – С. 26—33. – DOI: 10.18565/aig.2019.4.26-33.
54. Сидорова, И. С. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 1. – С. 72–78.
55. Сидорова, И. С. Перспективы лечения преэклампсии / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 6. – С. 5–10. – DOI: 10.18565/aig.2018.6.5-10.
56. Сидорова, И. С. Преэклампсия и снижение материнской смертности в России / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина, А. Л. Унанян // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 1. – С. 107–112. – DOI: 10.18565/aig.2018.1.107-112.

57. Синдром задержки роста плода и маркеры митохондриальной дисфункции / П. А. Вишнякова, Ю. А. Суханова, А. Г. Микаелян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 6. – С. 31–36. – DOI: 10.18565/aig.2018.6.31-36.
58. Система комплемента при беременности, осложненной преэклампсией / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина, А. Л. Унанян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 8. – С. 5–12. – DOI: 10.18565/aig.2021.8.5-12.
59. Скрипниченко, Ю. П. Определение уровня митохондриальной ДНК в крови для прогнозирования осложнений беременности / Ю. П. Скрипниченко, И. И. Баранов, М. Ю. Высоких // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 2. – С. 44–49. – DOI: 10.18565/aig.2018.2.44-49.
60. Состояние здоровья новорожденных, родившихся от матерей с гипертензивными расстройствами при беременности / Н. В. Харламова, Т. В. Чаша, И. А. Панова [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2017. – Т. 22, № 3. – С. 19–23.
61. Сотникова, Н. Ю. Роль децидуальных CD56+ естественных киллеров в регуляции локального иммунного ответа в ранние сроки беременности / Н. Ю. Сотникова, Д. Н. Воронин, Ю. С. Анциферова // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 2–1(35). – С. 68–69.
62. Сюндюкова, Е. Г. Преэклампсия: современное состояние проблемы / Е. Г. Сюндюкова, В. С. Чулков, М. Г. Рябикина // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 11–16. – DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-11-16.
63. Технологии прогнозирования преэклампсии / Е. А. Рокотянская, И. А. Панова, А. И. Малышкина [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2020. – Т. 12, № 5. – С. 78–86. – DOI: 10.17691/stm2020.12.5.09.
64. Тишабева, Н. А. Ранняя и поздняя преэклампсия – риск, факторы и исходы для матери и ребенка / Н. А. Тишабева, Ш. Д. Бабажанова // ЖКМП. – 2023. – Т. 4, № 4. – С. 78–81.
65. Ультраструктурные и иммуногистохимические особенности плаценты при преэклампсии в сочетании с задержкой роста плода / Н. В. Низяева, Э. Ю.

- Амирасланов, Н. А. Ломова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 11. – С. 97–106. – DOI:10.18565/aig.2019.11.97-106.
66. Факторы риска присоединения преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией / И. А. Панова, А. И. Малышкина, Е. А. Рокотянская, Е. В. Смирнова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 6. – С. 37–42.
 67. Фиксированные иммунные комплексы и NO-синтетазная активность плаценты при гестозе / К. А. Габелова, А. В. Арутюнян, Л. Б. Зубжицкая [и др.] // Вестник Российской ассоциации акушеров- гинекологов. – 2000. – № 1. – С. 22–24.
 68. Характер дифференцировки В-лимфоцитов у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности / И. А. Панова, А. В. Кудряшова, А. С. Панащатенко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66, № 8. – С. 489–495.
 69. Шелехин, А. П. Сравнение течения и исходов беременностей, осложненных гипертензивными расстройствами / А. П. Шелехин, О. Р. Баев, А. М. Красный //Акушерство и гинекология. – 2023. – № 1. – С. 41–47.
 70. Экстрагенитальная неинфекционная патология в структуре материнской смертности г. Москвы / Л. М. Михалева, А. Г. Коноплянников, Я. Ю. Кудрявцева [и др.] // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 21–31. – DOI: 10.31088/CEM2021.10.2.21-31.
 71. Эпигенетические аспекты патогенеза преэклампсии / Н. Е. Кан, Д. Д. Мирзабекова, В. Л. Тютюнник, А. М. Красный //Акушерство и гинекология. – 2022. – № 12. – С. 5–10. – DOI: 10.18565/aig.2022.198.
 72. A comprehensive review of the roles of T-cell immunity in preeclampsia / X. Peng, I. Chinwe Oluchi-Amaka¹, J. Kwak-Kim, X. Yang // Front Immunol. – 2025. – Vol. 16. – P. 1476123. – DOI: 10.3389/fimmu.2025.1476123.
 73. A literature review and best practice advice for second and third trimester risk stratification, monitoring, and management of pre-eclampsia: compiled by the

- Pregnancy and Non-Communicable Diseases Committee of FIGO (the International Federation of Gynecology and Obstetrics) / L. C. Poon, L. A. Magee, S. Verlohren [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2021. – Vol. 154. – P. 3–31. – DOI:10.1002/ijgo.13763.
74. A placenta clinic approach to the diagnosis and management of fetal growth restriction / J. C. Kingdom, M. C. Audette, S. R. Hobson [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 20218. – Vol. 218, № 2S. – P. S803–S817.
 75. Activation of a TLR9 mediated innate immune response in preeclampsia / R. D. Williamson, F. P. McCarthy, L. C. Kenny, C. M. McCarthy // *Sci Rep.* – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 5920. – DOI: 10.1038/s41598-019-42551-w.
 76. Afroze, D. Targeting oxidative stress in preeclampsia / D. Afroze, S. Alfonso-Sánchez, L. McClements // *Hypertens Pregnancy.* – 2025. – Vol. 44, № 1. – P. 2445556. – DOI:10.1080/10641955.2024.2445556.
 77. Agonistic angiotensin II type 1 receptor autoantibodies in postpartum women with a history of preeclampsia / C. A. Hubel, G. Wallukat, M. Wolf [et al.] // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 49. – P. 612–617.
 78. Alarmins at the Maternal-Fetal Interface: Involvement of Inflammation in Placental Dysfunction and Pregnancy Complications / M. E. Brien, B. Baker, C. Duval [et al.] // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 97, № 3. – P. 206–212. – DOI: 10.1139/cjpp-2018-0363.
 79. Angiotensin II type 1 receptor autoantibody blockade improves cerebral blood flow autoregulation and hypertension in a preclinical model of preeclampsia / J. W. Duncan, D. Azubuiké, G. W. Booz [et al.] // *Hypertens in Pregnancy.* – 2020. – Vol. 39, № 4. – P. 451–460.
 80. Angiotensin II type-1 receptor autoantibodies and effects in neonates of women with preeclampsia / L. Ponthier, C. El Hamel, P. Coste Mazeau [et al.] // *BMC Pregnancy and Childbirth.* – 2025. – Vol. 25, № 1. – P. 1. – DOI: 10.1186/s12884-024-07102-w.

81. Antiphospholipid antibodies increase the levels of mitochondrial DNA in placental extracellular vesicles: alarmin-g for preeclampsia / M. Tong, C. Johansson, F. Xiao [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 16556. – DOI: 10.1038/s41598-017-16448-5.
82. Association between maternal thyroid function and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and individual-participant data meta-analysis / F. J. K. Toloza, A. Derakhshan, T. Männistö [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2022. – Vol. 10, № 4. – P. 243–252.
83. Association between SARS-CoV-2 infection and adverse perinatal outcomes in a large health maintenance organization / D. Getahun, M. R. Peltier, L. D. Lurvey [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2024. – Vol. 41, № 02. – P. 199–207. – DOI: 10.1055/s-0042-1749666.
84. AT1-AA (Angiotensin II Type 1 Receptor Agonistic Autoantibody) Blockade Prevents Preeclamptic Symptoms in Placental Ischemic Rats / M. W. Cunningham Jr, J. Castillo, T. Ibrahim [et al.] // *Hypertension.* – 2018. – Vol. 71, № 5. – P. 886–893. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10681.
85. AT1-AAs cause Vascular Endothelial Mitochondrial Oxidative Stress associated with Preeclampsia / E. Deer, V. Vaka, K. McMaster [et al.] // *The FASEB Journal.* – 2021. – Vol. 35, Is. S1. – DOI: 10.1096/fasebj.2021.35.S1.03835.
86. Autoantibody from women with preeclampsia induces soluble Fms-like tyrosine kinase-1 production via angiotensin type 1 receptor and calcineurin/nuclear factor of activated T-cells signaling / C. C. Zhou, S. Ahmad, T. Mi [et al.] // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 51, № 4. – P. 1010–1019.
87. B cells: roles in physiology and pathology of pregnancy / J. C. Liu, Q. Zeng, Y. G. Duan [et al.] // *Frontiers in immunology.* – 2024. – Vol. 15. – P. 1456171. – DOI: 10.3389/fimmu.2024.1456171.
88. B regulatory cells: players in pregnancy and early life / A. Esteve-Solé, Y. Luo, A. Vlasea [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19. – P. 2099. – DOI: 10.3390/ijms19072099.

89. BAFF induces CXCR5 expression during B cell differentiation in bone marrow / H. Koizumi, W. Fujii, C. Sanjoba, Y. Goto // *Biochem Biophys Rep.* – 2023. – Vol. 34. – P. 101451. – DOI: 10.1016/j.bbrep.2023.101451.
90. BAK/BAX macropores facilitate mitochondrial herniation and mtDNA efflux during apoptosis / K. McArthur, L. W. Whitehead, J. M. Heddleston [et al.] // *Science.* – 2018. – Vol. 359, № 6378. – P. eaao6047. – DOI: 10.1126/science.aao6047.
91. Bernasconi, N. L. A role for Toll-like receptors in acquired immunity: up-regulation of TLR9 by BCR triggering in naive B cells and constitutive expression in memory B cells / N. L. Bernasconi, N. Onai, A. Lanzavecchia // *Blood.* – 2003. – Vol. 101, № 11. – P. 4500–4504.
92. Biochemical Characterization and Crystal Structure of a Novel NAD⁺-Dependent Isocitrate Dehydrogenase from *Phaeodactylum tricornutum* / S. P. Huang, L. C. Zhou, B. Wen [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 16. – P. 5915. – DOI: 10.3390/ijms21165915.
93. Burton, G. J. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction / G. J. Burton, E. Jauniaux // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218. – P. S745–S761.
94. Campbell, N. The Role of Agonistic Autoantibodies to the Angiotensin II Type 1 Receptor (AT1-AA) in Pathophysiology of Preeclampsia / N. Campbell, B. LaMarca, M. W. Cunningham Jr. // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2018. – Vol. 19. – P. 781–785.
95. Canonical NF- κ B activity, dispensable for B cell development, replaces BAFF-receptor signals and promotes B cell proliferation upon activation / Y. Sasaki, E. Derudder, E. Hobeika [et al.] // *Immunity.* – 2006. – Vol. 24. – P. 729–739. – DOI:10.1016/J.IMMUNI.2006.04.005.
96. Cardiovascular complications of COVID-19 among pregnant women and their fetuses: a systematic review / S. Yaghoobpoor, M. Fathi, K. Vakili [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2022. – Vol. 11, № 20. – P. 6194.

97. Cd19 +Cd5+ Cells as indicators of preeclampsia / F. Jensen, G. Wallukat, F. Herse [et al.] // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 59. – P. 861–868. – DOI: 10.1161/hypertensionaha.111.188276.
98. Cellular Immune Responses in the Pathophysiology of Preeclampsia / D. Miller, K. Motomura, J. Galaz [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2022. – Vol. 111, № 1. – P. 237–260. – DOI: 10.1002/JLB.5RU1120-787RR .
99. Cheng, S. B. Maternal-Fetal Cross Talk Through Cell-Free Fetal DNA, Telomere Shortening, Microchimerism, and Inflammation / S. B. Cheng, S. Davis, S. Sharma // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2018. – Vol. 79, № 5. – P. e12851. – DOI: 10.1111/aji.12851.
100. Cheng, S. B. Understanding Pre-Eclampsia Using Alzheimer's Etiology: An Intriguing Viewpoint / S. B. Cheng, A. Nakashima, S. Sharma // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2016. – Vol. 75, № 3. – P. 372–381. – DOI: 10.1111/aji.12446.
101. Chinnery, P. F. Mitochondrial genetics / P. F. Chinnery, G. Hudson // *British Medical Bulletin*. – 2013. – Vol. 106, № 1. – P. 135–159.
102. Chronic kidney disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis / S. Al Khalaf, E. Bodunde, G. M. Maher [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, № 5. – P. 656–670. e32.
103. Circulating Cytokines and Alarmins Associated With Placental Inflammation in High-Risk Pregnancies / S. Girard, A. E. Heazell, H. Derricott [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2014. – Vol. 72, № 4. – P. 422–434. – DOI: 10.1111/aji.12274.
104. Circulating miRNAs and Preeclampsia: from Implantation to Epigenetics / S. R. Giannubilo, M. Cecati, D. Marzioni, A. Ciavattini // *Int. J. Mol. Sci.* – 2024. – Vol. 25, № 3. – P. 1418. – DOI:10.3390/ijms25031418.
105. Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia / T. M. MacDonald, S. P. Walker, N. J. Hannan [et al.] // *EBio Medicine*. – 2022. – Vol. 75. – P. 103780. – DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103780.

106. Collier, A. Y. Review of the immune mechanisms of preeclampsia and the potential of immune modulating therapy / Y. C. Ai-ris, L. A. Smith, S. A. Karumanchi // *Hum. Immunol.* – 2021. – Vol. 82. – P. 362–370.
107. Comparative proteomics analysis suggests that placental mitochondria are involved in the development of pre-eclampsia / Z. Shi, W. Long, C. Zhao [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 5. – P. e64351.
108. Conde-Agudelo, A. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis / A. Conde-Agudelo, R. Romero // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, № 1. – P. 68–89.e63.
109. Crosstalk Between Trophoblast and Macrophage at the Maternal-Fetal Interface: Current Status and Future Perspectives / X. Cai, L. Diao, C. Yang, J. Yang // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 758281. – DOI: 10.3389/fimmu.2021.758281.
110. Decidualization resistance in the origin of preeclampsia / T. Garrido-Gómez, N. Castillo-Marco, T. Cordero, C. Simón // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, № 2. – P. S886–S894.
111. Early-onset preeclampsia is associated with gut microbial alterations in antepartum and postpartum women / L. - J. Lv, S. H. Li, S. C. Li [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2019. – Vol. 9. – P. 224.
112. Effects and molecular mechanisms of AT1-AA in retinopathy of preeclampsia / F. Liu, L. Yang, Y. Zheng [et al.] // *Acta Biochim Biophys. Sin.* – 2019. – Vol. 51. – P. 51–58.
113. Endometrial preparation methods for frozen-thawed embryo transfer are associated with altered risks of hypertensive disorders of pregnancy, placenta accreta, and gestational diabetes mellitus / K. Saito, A. Kuwahara, T. Ishikawa [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2019. – Vol. 34, № 8. – P. 1567–1575.
114. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress / L. C. Sánchez-Aranguren, C. E. Prada, C. E. Riaño-Medina, M. Lopez // *Front. Physiol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 372.

115. Exploring the role of mitochondrial dysfunction in the pathophysiology of pre-eclampsia / R. D. Williamson, F. P. McCarthy, A. S. Khashan [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2018. – Vol. 13. – P. 248–253. – DOI: 10.1016/j.preghy.2018.06.012.
116. Feinberg, B. B. Preeclampsia: the death of Goliath / B. B. Feinberg // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2006. – Vol. 55, № 2. – P. 84–98.
117. Feng, W. Preeclampsia and its prediction: traditional versus contemporary predictive methods / W. Feng, Y. Luo // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2024. – Vol. 37, № 1. – P. 2388171. – DOI: 10.1080/14767058.2024.2388171.
118. First-trimester smoking cessation in pregnancy did not increase the risk of preeclampsia/eclampsia: a Murmansk County Birth Registry study / O. A. Kharkova, A. M. Grjibovski, A. Krettek [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 8. – P. e0179354. – DOI: 10.1371/journal.pone.0179354.
119. Functional changes of human peripheral B-lymphocytes in pre-eclampsia / A. H. Liao, L. P. Liu, W. P. Ding, L. Zhang // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2009. – Vol. 61. – P. 313–321. – DOI: 10.1111/j.1600-0897.2009.00697.x.
120. Gestational Hypertension and Preeclampsia / J. Espinoza, A. Vidaeff, C. M. Pettker, H. Simhan // *Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 135, № 6. – P. e237–e260. – DOI:10.1097/AOG.0000000000003891.
121. Global Pregnancy Collaboration. Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness / J. M. Roberts, J. W. Rich-Edwards, T. F. McElrath [et al.] // *Hypertension.* – 2021. – Vol. 77, № 5. – P. 1430–1441. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14781.
122. Guidelines for the use of flow cytometry and cell sorting in immunological studies (third edition) / A. Cossarizza, H. – D. Chang, A. Radbruch [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2021. – Vol. 51, № 12. – P. 2708–3145. – DOI: 10.1002/eji.202170126.
123. Gut dysbiosis induces the development of pre-eclampsia through bacterial translocation / X. Chen, P. Li, M. Liu [et al.] // *Gut.* – 2020. – Vol. 69, № 3. – P. 513–522.

124. Guzman-Genuino, R. M. Regulatory B cells in pregnancy: lessons from autoimmunity, graft tolerance, and cancer / R. M. Guzman-Genuino, K. R. Diener // *Front Immunol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 239670. – DOI: 10.3389/fimmu.2017.00172.
125. He, L. Reduced amount of cytochrome c oxidase subunit I messenger RNA in placentas from pregnancies complicated by preeclampsia / L. He, Z. Wang, Y. Sun // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2004. – Vol. 83, № 2. – P. 144–148. – DOI: 10.1111/j.0001-6349.2004.00345.x.
126. High-throughput, pooled sequencing identifies mutations in NUBPL and FOXRED1 in human complex I deficiency / S. E. Calvo, E. J. Tucker, A.G. Compton [et al.] // *Nature Genetics.* – 2010. – Vol. 42, № 10. – P. 851–858.
127. Hu, X. Q. Hypoxia and Mitochondrial Dysfunction in Pregnancy Complications / X. Q. Hu, L. Zhang // *Antioxidants.* – 2021. – Vol. 10, № 3. – P. 405. – DOI: 10.3390/antiox10030405.
128. Hu, X. Q. Mitochondrial Dysfunction in the Pathogenesis of Preeclampsia / X. Q. Hu, L. Zhang // *Curr Hypertens Rep.* – 2022. – Vol. 24, № 6. – P. 157–172. – DOI: 10.1007/s11906-022-01184-7.
129. IL-27-producing B-1a cells suppress neuroinflammation and CNS autoimmune diseases / J. K. Choi, C. – R. Yu, S. J. Bing [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2021. – Vol. 118, № 47. – P. e2109548118. – DOI: 10.1073/pnas.2109548118.
130. Immune cell and transcriptomic analysis of the human decidua in term and preterm parturition / S. F. Rinaldi, S. Makieva, P. T. Saunders [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2017. – Vol. 23, Is. 10. – P. 708–724. – DOI: 10.1093/molehr/gax038.
131. Increased protein-coding mutations in the mitochondrial genome of African American women with preeclampsia / D. Ding, N. M. Scott, E. E. Thompson [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2012. – Vol. 19, № 12. – P. 1343–1351.
132. Interpregnancy weight change and hypertension during pregnancy: a systematic review and meta-analysis / J. A. Martínez-Hortelano, I. Cavaero-Redondo, C.

- Alvarez-Bueno [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 135, № 1. – P. 68–79.
DOI: 10.1097/AOG.0000000000003573.
133. Ligand Induces the Generation of CD20+ Plasmablasts and Plasma Cells from CD27+ Memory B-Cells / A. Geffroy-Luseau, D. Chiron, G. Descamps [et al.] // *Front Immunol.* – 2011. – Vol. 2. – P. 83. – DOI: 10.3389/fimmu.2011.00083 TLR9.
 134. Long-Term Impacts of Preeclampsia on the Cardiovascular System of Mother and Offspring / C. Yang, P. N. Baker, J. P. Granger [et al.] // *Hypertension.* – 2023. – Vol. 80, № 9. – P. 1821–1833. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21061.
 135. Mackay, F. Cracking the BAFF code / F. Mackay, P. Schneider // *Nat. Rev. Immunol.* – 2009. – Vol. 9, № 7. – P. 491–502. – DOI: 10.1038/nri2572. PMID: 19521398.
 136. Macrophages and apoptotic cell clearance during pregnancy / V. M. Abrahams, Y. M. Kim, S. L. Straszewski [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2004. – Vol. 514. – P. 275–282. – DOI: 10.1111/j.1600-0897.2004.00156.x.
 137. Marshak-Rothstein, A. Toll-like receptors in systemic autoimmune disease / A. Marshak-Rothstein // *Nat. Rev. Immunol.* – 2006. – Vol. 6. – P. 823–835.
 138. Maternal Adaptive Immune Cells in Decidua Parietalis Display a More Activated and Coinhibitory Phenotype Compared to Decidua Basalis / M. Solders, L. Gorchs, S. Gidlof [et al.] // *Stem Cells Int.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 8010961.
 139. Maternal cigarette smoking and the risk of pregnancy-induced hypertension and eclampsia / Q. Yang, S. W. Wen, G. N. Smith [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 35, № 2. – P. 288–293. – DOI: 10.1093/ije/dyi247.
 140. Mature naïve B cells are retained in the placental intervillous blood and positively associate with specific chemokines in full-term healthy pregnancy / M. Solders, A. C. Lundell, L. Gorchs [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2019. – Vol. 82. – P. e13154. – DOI: 10.1111/aji.13154.

141. Measurement of spiral artery jets: general principles and differences observed in small-for-gestational age pregnancies / S. L. Collins, J. S. Birks, G. N. Stevenson [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2012. – Vol. 40, № 2. – P. 171–178.
142. Mechanisms of endothelial dysfunction in pre-eclampsia and gestational diabetes mellitus: windows into future cardiometabolic health? / C. J. McElwain, E. Tuboly, F. P. McCarthy, C. M. McCarthy // *Front. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 655.
143. Melchiorre, K. The placenta and preeclampsia: villain or victim? / K. Melchiorre, V. Giorgione, B. Thilaganathan // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, № 2S. – P. S954–S962. – DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.024.
144. Mincheva-Nilsson, L. Immunosuppressive Protein Signatures Carried by Syncytiotrophoblast-Derived Exosomes and Their Role in Human Pregnancy Front / L. Mincheva-Nilsson // *Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 717884. – DOI: 10.3389/fimmu.2021.717884.
145. Mitochondrial role in adaptive response to stress conditions in preeclampsia / P. A. Vishnyakova, M. A. Volodina, N. V. Tarasova [et al.] // *Scientific reports*. – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 32410. – DOI: 10.1038/srep32410.
146. Moffett, A. Immunology of placentation in eutherian mammals / A. Moffett, C. Loke // *Nature Reviews Immunology*. – 2006. – Vol. 6, № 8. – P. 584–594.
147. Muzzio, D. The role of B cells in pregnancy : the good and the bad / D. Muzzio, A. C. Zenclussen, F. Jensen // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2013. – Vol. 69. – P. 408–412. – DOI: 10.1111/aji.12079.
148. NAD⁺ depletion is central to placental dysfunction in an inflammatory subclass of preeclampsia / F. Jahan, G. Vasam, Y. Cariaco [et al.] // *Life science alliance*. – 2024. – Vol. 7, № 12. – P. e202302505. – DOI: 10.26508/lsa.202302505.
149. Nancy, P. T cell behavior at the maternal-fetal interface / P. Nancy, A. Erlebacher // *Int. J. Dev. Biol.* – 2014. – Vol. 58. – P. 189–198. – DOI: 10.1387/ijdb.140054ae.

150. Narang, K. Multiple gestations and hypertensive disorders of pregnancy: what do we know? / K. Narang, L. M. Szymanski // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2021. – Vol. 23, № 1. – P. 1.
151. New Ideas for the Prevention and Treatment of Preeclampsia and Their Molecular Inspirations / A. Sakowicz, M. Bralewska, M. Rybak-Krzyszowska [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 15. – P. 12100. – DOI: 10.3390/ijms241512100.
152. Newman, L. E. Mitochondrial DNA release in innate immune signaling / L. E. Newman, G. S. Shadel // *Annu. Rev. Biochem.* – 2023. – Vol. 92, № 1. – P. 299–332. – DOI: 10.1146/annurev-biochem-032620-104401.
153. Nicholls, T. J. Separating and segregating the human mitochondrial genome / T. J. Nicholls, C. M. Gustafsson // *Trends. Biochem. Sci.* – 2018. – Vol. 43, Is. 11. – P. 869–881.
154. Nishimoto, S. Emerging roles of Toll-like receptor 9 in cardiometabolic disorders / S. Nishimoto, D. Fukuda, M. Sata // *Inflamm. Regener.* – 2020. – Vol. 40, № 1. – P. 18. – DOI:10.1186/s41232-020-00118-7.
155. NLRP3 inflammasome in endothelial dysfunction / B. Bai, Y. Yang, Q. Wang [et al.] // *Cell. Death. Dis.* – 2020. – Vol. 11, № 9. – P. 776. – DOI: 10.1038/s41419-020-02985-x.
156. Obstetric and perinatal risks after the use of donor sperm: a systematic review and meta-analysis / E. M. Pohjonen, V. Söderström-Anttila, C. Bergh [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2022. – Vol. 274. – P. 210–228.
157. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in early-onset and late-onset preeclampsia / R. Marín, D. I. Chiarello, C. Abad [et al.] // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* – 2020. – Vol. 1866, № 12. – P. 165961. – DOI: 10.1016/j.bbdis.2020.165961.
158. Pijnenborg, R. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies / R. Pijnenborg, L. Vercruysse, M. Hanssens // *Placenta.* – 2006. – Vol. 27, № 9-10. – P. 939–958.

159. Placental energy metabolism in health and disease significance of development and implications for preeclampsia / I. Aye, C. E. Aiken, D. S. Charnock-Jones, G. C. S. Smith // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2022. – Vol. 226. – P. S928–S944.
160. Placental Mitochondrial Abnormalities in Preeclampsia / P. Vangrieken, S. Al-Nasiry, A. Bast [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2021. – Vol. 28. – P. 2186–2199.
161. Placental Mitochondrial Function and Dysfunction in Preeclampsia / F. Jahan, G. Vasam, A. E. Green [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 4. – P. 4177. – DOI: 10.3390/ijms24044177.
162. Placental mitochondrial function as a driver of angiogenesis and placental dysfunction / Y. Correia, J. Scheel, S. Gupta, K. Wang // *Biol. Chem.* – 2021. – Vol. 402, № 8. – P. 887–909. – DOI: 10.1515/hsz-2021-0121.
163. Placental release of distinct DNA-associated micro-particles into maternal circulation: reflective of gestation time and preeclampsia / A. F. Orozco, C. J. Jorgez, W. D. Ramos-Perez [et al.] // *Placenta.* – 2009. – Vol. 30, № 10. – P. 891–897. – DOI: 10.1016/j.placenta.2009.06.012.
164. Plasma metabolic profile reveals signatures of maternal health during gestational hypertension and preeclampsia without and with severe features / J. N. S. Kaihara, F. R. de Moraes, P. R. Nunes [et al.] // *PLoS One.* – 2024. – Vol. 19, № 11. – P. e0314053. – DOI:10.1371/journal.pone.0314053.
165. Pre-eclampsia / E. Dimitriadis, D. L. Rolnik, W. Zhou [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2023. – Vol. 9, № 1. – P. 8. – DOI: 10.1038/s41572-023-00417-6.
166. Pre-eclampsia a mitochondrial disease? / T. Torbergesen, P. Øian, E. Mathiesen, O. Borud // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 1989. – Vol. 68, № 2. – P. 145–148.
167. Preeclampsia and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a systematic review / G. Tossetta, S. Fantone, N. Delli Muti [et al.] // *J. Hypertens.* – 2022. – Vol. 40, № 9. – P. 1629–1638.
168. Pre-eclampsia in pregnancies resulting from oocyte donation, natural conception or IVF: a systematic review and meta-analysis / A. Keukens, M. Van Wely, C. Van Der Meulen, M. H. Mochtar // *Hum. Reprod.* – 2022. – Vol. 37, № 3. – P. 586–599.

169. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives / S. Rana, E. Lemoine, J. P. Granger, S. A. Karumanchi // *Circulation Research*. – 2019. – Vol. 124, № 7. – P. 1094–1112.
170. Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: the PAN-COVID study / E. Mullins, A. Perry, J. Banerjee [et al.] // *Eur. J. Obstetr. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2022. – Vol. 276. – P. 161–167.
171. Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: a systematic review and meta-analysis / I. J. Walter, M. J. K. Haneveld, A. T. Lely [et al.] // *Autoimmun.* – 2021. – Vol. 20, № 10. – P. 102901.
172. Prévention de la prééclampsie et de ses complications / M. Allard, S. Grosch, F. Jouret [et al.] // *Rev. Med. Liege*. – 2024. – Vol. 79, № 5-6. – P. 448–454.
173. Prévention de la preeclampsia et de ses complications [Prevention of preeclampsia and its complications] / M. Allard, S. Grosch, F. Jouret [et al.] // *Rev. Med. Liege*. – 2024. – Vol. 79, № 5–6. – P. 448–454.
174. Pyroptosis Is a Critical Inflammatory Pathway in the Placenta From Early Onset Preeclampsia and in Human Trophoblasts Exposed to Hypoxia and Endoplasmic Reticulum Stressors / S. B. Cheng, A. Nakashima, W. J. Huber [et al.] // *Cell. Death. Dis.* – 2019. – Vol. 10. – P. 927. – DOI: 10.1038/s41419-019-2162-4.
175. Quantification of the predominant immune cell populations in decidua throughout human pregnancy / C. Bartmann, S. E. Segerer, L. Rieger [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2014. – Vol. 71, № 2. – P. 109–119. – DOI: 10.1111/aji.12185.
176. Reduced Maternal Circulating Cell-Free Mitochondrial DNA Is Associated With the Development of Preeclampsia / S. C. Cushen, C. A. Ricci, J. L. Bradshaw [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2022. – Vol. 11. – P. e021726.
177. Renal natural killer cell activation and mitochondrial oxidative stress; new mechanisms in AT1-AA mediated hypertensive pregnancy / M. W. Cunningham, Jr, V. R. Vaka, K. McMaster [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2019. – Vol. 15. – P. 72–77.

178. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy / G. J. Burton, A. W. Woods, E. Jauniaux, J. C. Kingdom // *Placenta*. – 2009. – Vol. 30, № 6. – P. 473–482.
179. Rigotti, N. A. Managing tobacco use: the neglected cardiovascular disease risk factor / N. A. Rigotti, C. Clair // *Eur Heart J*. – 2013. – Vol. 34, № 42. – P. 3259–3267. – DOI: 10.1093/eurheartj/eh352.
180. Riley, J. S. Mitochondrial DNA in inflammation and immunity / J. S. Riley, S. W. Tait // *EMBO Rep*. – 2020. – Vol. 21, № 4. – P. e49799. –DOI:10.15252/embr.201949799.
181. Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: a cohort study from the CoNARTaS group / S. Opdahl, A. A. Henningsen, A. Tiitinen [et al.] // *Hum. Reprod*. – 2015. – Vol. 30, № 7. – P. 1724–1731.
182. Rizzuto, G. B Cell Responses to the Placenta and Fetus / G. Rizzuto // *Annual review of pathology*. – 2025. – Vol. 20, № 1. – P. 33–58. – DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-111523-023459.
183. Salgado, S. S. Structural changes in pre-eclamptic and eclamptic placentas--an ultrastructural study / S. S. Salgado, M. K. R. Salgado // *J. Coll. Physicians Surg. Pak*. – 2011. – Vol. 21, № 8. – P. 482–486.
184. Seifert, M. Human memory B cells / M. Seifert, R. Küppers // *Leukemia*. – 2016. – Vol. 30. – P. 2283–2292. – DOI: 10.1038/leu.2016.226).
185. Shanklin, D. R. Ultrastructural aspects of preeclampsia. II. Mitochondrial changes / D. R. Shanklin, B. M. Sibai // *Am. J. Obstet. Gynecol*. – 1990. – Vol. 163, № 3. – P. 943–953.
186. Silverman, J. J. The role of B cells in rheumatoid arthritis / J. J. Silverman, D.A. Carson // *Arthritis Res Ther*. – 2003. – Vol. 5. – Suppl. 4. – P. S1. – DOI:10.1186/ar1010.

187. Single-cell profiling of the human decidual immune microenvironment in patients with recurrent pregnancy loss / C. Guo, P. Cai, L. Jin et al. // *Cell. Discov.* – 2021. – Vol. 7, № 1. – P. 1. – DOI:10.1038/s41421-020-00236-z.
188. Skjaerven, R. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia / R. Skjaerven, A. J. Wilcox, R. T. Lie // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346, № 1. – P. 33–38.
189. Solders, M. Isolation of Immune Cells from Placental Tissues and Phenotypic and Functional Analysis of MAIT Cells / M. Solders, L. Gorchs, H. Kaipe // *MAIT Cells: Methods in Molecular Biology*. Vol. 2098 / eds. H. Kaipe, I. Magalhaes. – New York, NY: Springer US, 2019. – P. 55–70. – DOI: 10.1007/978-1-0716-0207-2_4.
190. Spradley, F. T. Increased risk for the development of preeclampsia in obese pregnancies: weighing in on the mechanisms / F. T. Spradley, A. C. Palei, J. P. Granger // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2015. – Vol. 309. – P. R1326–R1343.
191. Staff, A. C. The two-stage placental model of preeclampsia: an update / A. C. Staff // *J. Reprod. Immunol.* – 2019. – Vol. 134–135. – P. 1–10. – DOI: 10.1016/j.jri.2019.07.004.
192. STING-mediated disruption of calcium homeostasis chronically activates ER stress and primes T cell death / J. Wu, Y. J. Chen, N. Dobbs [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2019. – Vol. 216, № 4. – P. 867–883. – DOI: 10.1084/jem.20182192.
193. Surface phenotypes of naive and memory B cells in mouse and human tissues / N. M. Weisel, S. M. Joachim, S. Smita [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2022. – Vol. 231. – P. 35–45. – DOI: 10.1038/s41590-021-01078-x.
194. Syncytin-1 nonfusogenic activities modulate inflammation and contribute to preeclampsia pathogenesis / C. Bu, Z. Wang, Y. Ren [et al.] // *Cell. Mol. Life. Sci.* – 2022. – Vol. 79, № 6. – P. 290. – DOI: 10.1007/s00018-022-04294-2.
195. TFAM is an autophagy receptor that limits inflammation by binding to cytoplasmic mitochondrial DNA / H. Liu, C. Zhen, J. Xie [et al.] // *Nat. Cell.*

- Biol. – 2024. – Vol. 26, № 6. – P. 878–891. – DOI: 10.1038/s41556-024-01419-6.
196. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice / L. A. Magee, M. A. Brown, D. R. Hall [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2022. – Vol. 27. – P. 148–169.
 197. The blurring boundaries between placental and maternal preeclampsia: a critical appraisal of 1800 consecutive preeclamptic cases / P. - Y. Robillard, G. Dekker, M. Scioscia [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2020. – Vol. 35, № 13. – P. 2450–2456. – DOI: 10.1080/14767058.2020.1786516.
 198. The etiology of preeclampsia / E. Jung, R. Romero, L. Yeo [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, № 2S. – P. S844–S866. – DOI: 10.1016/j.ajog.2021.11.1356.
 199. The link between selenium, oxidative stress and pregnancy induced hypertensive disorders / T. O. Bizerea, O. Marginean, R. Stroescu [et al.] // *Clin. Lab.* – 2018. – Vol. 64, Is. 10. – P. 1593–1610.
 200. The role of B-1 cells in inflammation. *Immunol* / M. Aziz, N. E. Holodick, T. L. Rothstein, P. Wang // *Res.* – 2015. – Vol. 63, № 1. – P. 153–166. DOI: 10.1007/s12026-015-8708-3.
 201. The role of immune cells and mediators in preeclampsia / E. Deer, O. Herrock, N. Campbell [et al.] // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2023. – Vol. 19, № 4. – P. 257–270. – DOI: 10.1038/s41581-022-00670-0.
 202. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia / A. C. Harmon, D. C. Cornelius, L. M. Amaral [et al.] // *Clin. Sci.* – 2016. – Vol. 130. – P. 409–419.
 203. The Role of Mitochondrial Dysfunction in Preeclampsia: Causative Factor or Collateral Damage? / A. N. Smith, X. Wang, D. G. Thomas [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2021. – Vol. 34, № 5. – P. 442–452. – DOI: 10.1093/ajh/hpab003. PMID: 33417666.

204. TLR9 expressed on plasma membrane acts as a negative regulator of human B cell response / T. Guerrier, P. Pochard, A. Lahiri [et al.] // *J. Autoimmun.* – 2014. – Vol. 51. – P. 23–29. – DOI:10.1016/j.jaut.2014.02.005.
205. Tracking placental development in health and disease / J. D. Aplin, J. E. Myers, K. Timms [et al.] // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 16. – P. 479–494. – DOI:10.1038/s41574-020-0372-6.
206. Transcriptional profiles of genes related to mitochondrial aging in placental pathologies / L. A. Bartho, D. R. McKeating, N. J. Hannan [et al.] // *Molecular Human Reproduction.* – 2022. – Vol. 28, № 9. – P. gaac026. – DOI: 10.1093/molehr/gaac026.
207. Transfer of fresh versus frozen embryos in ovulatory women / Y. Shi, Y. Sun, C. Hao [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 378, № 2. – P. 126–136.
208. Trophoblast mitochondrial function is impaired in preeclampsia and correlates negatively with the expression of soluble fms-like tyrosine kinase 1 / Z. K. Zsengellér, A. Rajakumar, J. T. Hunter [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2016. – Vol. 6, № 4. – P. 313–319. – DOI: 10.1016/j.preghy.2016.06.004.
209. Wang, Y. Placental mitochondria as a source of oxidative stress in pre-eclampsia / Y. Wang, S. W. Walsh // *Placenta.* – 2001. – Vol. 22, № 2–3. – P. 219–224. – DOI:10.1053/plac.2000.0585.
210. Weisel, F. Memory B cells of mice and humans / F. Weisel, M. Shlomchik // *Annu. Rev. Immunol.* – 2017. – Vol. 35. – P. 255–284. – DOI: 10.1146/annurev-immunol-041015-055531.
211. Wyczanska, M. DAMPs in Unilateral Ureteral Obstruction / M. Wyczanska, B. Lange-Sperandio // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 581300. – DOI: 10.3389/fimmu.2020.581300.
212. Yang, F. Dynamic Function and Composition Changes of Immune Cells During Normal and Pathological Pregnancy at the Maternal-Fetal Interface / F. Yang, Q. Zheng, L. Jin // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 2317. – DOI: 10.3389/fimmu.2019.02317.

213. Yang, Y. Gestational diabetes mellitus and preeclampsia: correlation and influencing factors / Y. Yang, N. Wu // Front. Cardiovasc. Med. – 2022. – Vol. 9. – P. 831297.