

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ  
имени академика В.И. Кулакова»**

*На правах рукописи*

**СКОВОРОДИНА  
ТАТЬЯНА ВЯЧЕСЛАВОВНА**

**ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЖЕНЩИН С ТЯЖЕЛОЙ  
ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕСПИРАТОРНОЙ  
ПОДДЕРЖКИ**

**14.01.01 - акушерство и гинекология**

**Диссертация  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

**Научные руководители:  
доктор медицинских наук  
профессор Р.Г.Шмаков  
кандидат биологических наук  
М.Ю. Высоких**

**Москва 2019**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение</b> .....	<b>4</b>
<b>Глава 1. Гипертензивные осложнения во время беременности: предикторы, клиника и лечение (обзор литературы)</b> .....	<b>12</b>
1.1. Гипертензивные нарушения во время беременности: патогенез, предикторы, тактика ведения .....	12
1.2. Респираторная поддержка СРАР и её роль в выжидательной тактике ведения преэклампсии .....	17
1.3. Понятие митохондриальных DAMPs и их роль в патогенезе ПЭ .....	21
<b>Глава 2. Дизайн и объем исследований, характеристика групп</b> .....	<b>30</b>
2.1 Материалы и методы исследования .....	31
2.2 Методы исследования.....	31
2.2.1 Общеклинические методы исследования.....	31
2.2.2 Лабораторно – инструментальные методы исследования.....	32
2.2.3 Специальные методы исследования .....	34
2.3 Статистические методы обработки полученных данных .....	35
<b>Глава 3. Клинико-anamnestическая характеристика женщин</b> .....	<b>36</b>
3.1. Анализ клинико-anamnestических данных обследованных женщин.....	36
3.2. Особенности течения беременности и родов у обследованных женщин.....	43
<b>Глава 4. Результаты собственных исследований.....</b>	<b>55</b>
4.1. Изучение содержания микровезикул при физиологической беременности и при гипертензивных осложнениях беременности.....	55

4.2 Влияние СРАР-терапии на пролонгирование беременности у женщин с тяжелой ПЭ.....	61
4.3. Неонатальные исходы у обследованных пациенток.....	72
<b>Глава 5. Обсуждение полученных результатов.....</b>	<b>81</b>
<b>Выводы.....</b>	<b>90</b>
<b>Практические рекомендации.....</b>	<b>92</b>
<b>Список использованной литературы.....</b>	<b>94</b>
<b>Приложение.....</b>	<b>107</b>

# ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность темы

Частота развития преэклампсии (ПЭ) составляет 2-8 % и не имеет тенденции к снижению. В России в настоящее время ПЭ стабильно занимает 3-4 место в структуре материнской смертности и является непосредственной ее причиной в 6,9-17,4% случаев [9]. В некоторых развитых странах, таких как Соединенные Штаты Америки, в последние годы отмечается рост частоты ПЭ. По мнению специалистов, причинами этого служит распространение таких соматических заболеваний, как сахарный диабет (СД), метаболический синдром и ожирение, хроническая артериальная гипертензия (ХАГ).

Согласно Международной Классификации Болезней (МКБ) X-го пересмотра и Федеральным клиническим рекомендациям, утвержденным Министерством Здравоохранения России, клинически необходимо различать умеренную ПЭ и тяжелую ПЭ. Также, согласно последним исследованиям, ПЭ может манифестировать до 34 недель и после 34 недель беременности и именоваться ранняя и поздняя ПЭ соответственно [6].

Показано, что ПЭ с ранней манифестацией возникает, как правило, при нарушении плацентации, чаще сопровождается тяжелым течением, и является наиболее частой причиной неонатальной и материнской смертности. Ранняя ПЭ ассоциируется с синдромом задержки развития плода (СЗРП), и в основе ее патогенеза лежит недостаточная перфузия плаценты, дисбаланс уровня ангиогенных, антиангиогенных факторов и маркеров функционирования плаценты [3,8].

Помимо этого, в патогенезе развития ПЭ придается большое значение окислительному стрессу, развивающему в организме матери, и эндотелиальной дисфункции. В ряде исследований показано сходство патогенеза ПЭ и ожирения, СД, ХАГ [5,11]. Во всех этих случаях вследствие васкулярного повреждения возникает транзиторная гипоксия, которая приводит к инициации комплекса

метаболических и молекулярных изменений, приводящих к повышению продукции активных форм кислорода (АФК) [80]. Дисбаланс системы антиоксидантной защиты и продукции АФК является причиной развития окислительного стресса, что может привести к развитию различных патологических состояний, таких как ПЭ [13].

### **Степень разработанности темы исследования**

Поскольку ПЭ является тяжелым осложнением беременности, приводящим к инвалидизации и заболеваемости матерей и их детей, то одним из важнейших направлений является разработка оптимальной тактики ведения беременности и родов у таких пациенток, а также поиск новых предикторов гипертензивных осложнений беременности.

Достаточно хорошо изучены некоторые предикторы ПЭ, такие как эндоглин, плацентарный фактор роста (PlGF), sFlt-1 (растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1).

Существуют и новые, пока что недостаточно хорошо изученные биологические активаторы, которые индуцируют воспалительные реакции и участвуют в патогенезе различных заболеваний. Связанные с повреждениями митохондриальные молекулярные паттерны (damage-associated molecular patterns) (DAMPs) – это молекулы, которые высвобождаются из митохондрий во внеклеточное пространство во время гибели клеток и включают в себя белки, ДНК и липиды [52].

В последнее время появляется все больше исследований, показывающих роль митохондриальных DAMPs в развитии «больших акушерских синдромов», таких как привычное невынашивание, СЗРП, преждевременные роды, ПЭ [15, 16, 45, 56].

Регулирование митохондриальных DAMP-опосредованных иммунных реакций может быть важным для изменения прогрессирования заболеваний

человека. Кроме того, измерение митохондриальных DAMPs у беременных может быть клинически полезным для предупреждения развития патологии или прогнозирования ответа на терапию. Дальнейшие исследования механизмов, с помощью которых митохондриальные DAMPs влияют на начало и прогрессирование заболеваний, могут привести к развитию узконаправленных терапевтических средств.

В настоящее время активно ведется поиск фармакологических препаратов и методик купирования симптомов ПЭ с целью пролонгирования беременности, особенно в случаях ранней тяжелой ПЭ [11, 112]. Одним из перспективных подходов является CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) – терапия [44], при которой постоянное положительное давление в дыхательных путях положительно влияет на все патофизиологические механизмы, ответственные за сердечно-сосудистые заболевания. Долгосрочный CPAP улучшает функции эндотелия, снижает окислительный стресс и системное воспаление [15, 111]. Рано начатое лечение при помощи CPAP снижает уровень артериального давления у беременных женщин, страдающих ПЭ [44, 88].

Существующие исследования доказывают положительный эффект применения интенсивной терапии с респираторной поддержкой CPAP у беременных женщин с ПЭ [44,88,92,111].

Таким образом, предварительные результаты о воздействии CPAP у беременных женщин с ПЭ являются обнадеживающими и обуславливают необходимость проведения дальнейших научных исследований в этой области.

### **Цель исследования**

Клинико-патогенетическое обоснование CPAP-терапии в комплексном лечении тяжелой преэклампсии и определение роли митохондриальных DAMPs при гипертензивных расстройствах во время беременности.

## **Задачи исследования**

1. Оценить клиническую эффективность и динамику изменения уровня митохондриальных DAMPs при СРАР-терапии тяжелой преэклампсии.
2. Сравнить исходы для новорожденных при ранней тяжелой преэклампсии при выжидательной тактике ведения в зависимости от применения СРАР-терапии у матери.
3. Оценить влияние выжидательной тактики при ранней тяжелой преэклампсии на длительность регресса симптомов заболевания.
4. Провести сравнительный анализ количественного и качественного (TFAM, OPA1, VDAC1) состава митохондриальных DAMPs в плазме женщин, с преэклампсией и гестационной артериальной гипертензией.
5. Выявить корреляцию между уровнем митохондриальных DAMPs и другими рутинными лабораторными маркерами (уровни АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, количество тромбоцитов; протеинурия) у женщин с тяжелой преэклампсией, умеренной преэклампсией и гестационной артериальной гипертензией.
6. На основании полученных данных разработать показания для применения СРАР-терапии и длительность пролонгирования беременности у пациенток с тяжелой преэклампсией.

## **Научная новизна исследования**

Впервые изучен количественный и качественный состав митохондриальных DAMPs в плазме здоровых беременных женщин, а также пациенток с тяжелой ПЭ, умеренной ПЭ и гестационной артериальной гипертензией и оценена их роль в прогрессировании гипертензивных нарушений во время беременности. Было показано, что у пациенток с тяжелой ПЭ существенно возрастает количество митохондриальных DAMPs в периферическом кровотоке, тем самым инициируя дисфункцию эндотелия и окислительный стресс. Также была показана эффективность применения респираторной поддержки СРАР у женщин с тяжелой

ПЭ на основании клинико-лабораторных данных и выявленных уровней митохондриальных DAMPs, оцененных до и после курсов СРАР-терапии. Выжидательная тактика ведения беременности с применением респираторной поддержки в дополнение к стандартной медикаментозной терапии в лечении симптомов тяжелой ПЭ позволила быстрее купировать проявления ПЭ, более длительно пролонгировать беременность, тем самым улучшая перинатальные исходы и снижая заболеваемость новорожденных.

### **Практическое значение**

Изучение уровня митохондриальных белков позволило рассматривать некоторые из них, как новые прогностические маркеры гипертензивных осложнений во время беременности. На основании полученных результатов была выявлена взаимосвязь уровня данных белков с уже существующими предикторами ПЭ, такими как плацентарный фактор роста (PlGF), sFlt-1 (растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1) и уровнем протеинурии (ПУ). На основании полученных данных возможна более ранняя диагностика и терапия ПЭ и гестационной артериальной гипертензии (ГАГ).

При определении оптимальной тактики ведения беременности при раннем начале тяжелой ПЭ было показано, что применение респираторной поддержки в дополнение к стандартной медикаментозной терапии улучшает исходы как для матери, так и для новорожденного.

### **Методология и методы исследования**

В работе использован ретроспективный и проспективный анализ данных историй родов пациенток, с гипертензивными расстройствами, ассоциированными с беременностью. В ходе исследования использованы клинические, инструментальные, лабораторные, аналитические и статистические методики.



## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Применение СРАР-терапии в качестве дополнительного метода лечения тяжелой ПЭ позволяет снизить медикаментозную нагрузку, дольше пролонгировать беременность, при этом достоверно снижается концентрация митохондриальных DAMPs как маркеров окислительного стресса.

2. Применение СРАР-терапии в качестве дополнительного метода лечения тяжелой преэклампсии при выжидательной тактике ведения позволяет улучшить перинатальные исходы даже при более раннем дебюте развития заболевания и необходимости более раннего родоразрешения. При выжидательной тактике снижалась заболеваемость новорожденных (сепсис, НЭК), достоверно снижалась частота геморрагического синдрома и развития РДС.

3. Митохондриальные DAMPs (белки OPA1, TFAM, pre-TFAM) являются ПЭ-ассоциированными, имеется достоверная корреляция уровней pre-TFAM с уровнем протеинурии и данные белки могут быть использованы как в диагностике, так и для определения сроков родоразрешения при тяжелой преэклампсии.

## **Личный вклад автора**

Самостоятельно были проведены анализ и систематизация литературных данных по теме диссертации, разработка информированного согласия для включения пациенток в исследование, а также осуществлялся отбор женщин в исследуемые группы. Диссертант лично анализировал полученные данные, а также непосредственно принимал участие в лечении и родоразрешении беременных. Также, автором осуществлялись забор и подготовка биологического материала (плазма крови), выделение микровезикул, и подготовка их к дальнейшему изучению на базе лаборатории митохондриальной медицины. Статистический анализ и обработка полученных данных был проведен самостоятельно.

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1 и 4 паспорта акушерства и гинекологии.

## **Публикация результатов исследования**

По теме диссертации опубликованы 8 печатных работ, из них 3 оригинальные статьи, опубликованные в рецензируемом ВАК научном журнале «Акушерство и гинекология», 5 тезисов, в том числе в «European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology».

## **Апробация диссертационного материала**

Результаты данной диссертационной работы представлены на I и II Всероссийских научно-практических конференциях «Неотложные состояния в акушерстве» (Москва, 2017, 2018 г), IX и X Всероссийских образовательных конгрессах «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2016, 2017г), XI региональном научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Ярославль, 2018г), XIX Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2018г), а также на the 26<sup>th</sup> European Congress of the European Board & College of Obstetrics and Gynaecology (Париж, 2018г), the 26<sup>th</sup> World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI) (Лондон, 2018г). Диссертационная работа доложена на межклинической конференции акушерского отдела (03.05.2018) и заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (14.05.2018).

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация построена по традиционному плану, включает в себя введение, 5 глав (обзор литературы, материалы и методы, клиническая характеристика групп, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов), выводы, практические рекомендации, список используемых сокращений, список литературы и приложения. Работа изложена на 107 страницах машинописного текста, содержит таблицы, схемы и рисунки. Библиография включает 116 литературных источников, в том числе 23 - на русском и 93 - на иностранных языках. Работа иллюстрирована 28 таблицами, 14 рисунками.

# **ГЛАВА 1. Гипертензивные осложнения во время беременности: предикторы, клиника и лечение (обзор литературы)**

## **1.1. Гипертензивные нарушения во время беременности: патогенез, предикторы, тактика ведения**

Частота гестационных гипертензивных расстройств составляет 10 % от всех беременностей, при этом частота ПЭ составляет порядка 2-8%. Каждый год во всем мире более пятидесяти тысяч женщин в период беременности погибает от осложнений, связанных с гипертензивными нарушениями. По данным Министерства Здравоохранения России, в течении последних десятилетий гипертензивные осложнения при беременности занимают четвертое место в списке причин материнской смертности и в 2015 году составили 6,91% [9,20].

Согласно классификации, артериальная гипертензия (АГ) во время беременности подразделяется на несколько видов, такие как: существующие до беременности - хроническая АГ, гипертоническая болезнь (эссенциальная, кардиоваскулярная или почечная гипертензия), вторичная АГ, неуточненная и впервые возникшая во время беременности, или гестационная АГ.

Преэклампсия (ПЭ) – мультисистемное патологическое состояние, которое возникает во второй половине беременности (после 20-й недели), и характеризуется артериальной гипертензией ( в зависимости от степени тяжести ПЭ) в сочетании с протеинурией ( $\geq 0,3$  г/л в суточной моче), а также отеками и проявлениям полиорганной или полисистемной дисфункции/недостаточности.

Умеренная ПЭ характеризуется артериальной гипертензией с цифрами САД  $\geq 140$  мм рт. ст. или ДАД  $\geq 90$  мм рт. ст., возникает при сроке беременности более 20 недель у женщины с нормальным АД в анамнезе и протеинурией  $\geq 0,3$  г/л белка в суточной пробе мочи. ПЭ осложняет около 3-8% беременностей; и при этом в 1-2% случаях приобретает тяжелое течение. ПЭ может возникнуть на фоне хронической АГ, а также без предшествующих беременности гипертонических нарушений.

Тяжелая ПЭ характеризуется тяжелой гипертензией (значения ДАД  $\geq 110$  мм рт. ст., САД  $\geq 160$  мм рт. ст. при не менее чем двухкратном измерении с

интервалом в 6 часов в состоянии покоя), протеинурией  $\geq 5,0$  г/л в суточной пробе мочи или более 3 г/л в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов, олигурией менее 500 мл за 24 часа, церебральными или зрительными симптомами, (головной болью, мельканием мушек и т.д.), также нередко присутствующим отеком легких, цианозом, болями в эпигастрии или правом верхнем квадранте, а также нарушениями функции печени (повышение печеночных ферментов), тромбоцитопения (менее  $100 \times 10^6$  /л).

Именно гестационная АГ и ПЭ представляют наибольший интерес в клиническом и патогенетическом плане. Существует ряд известных маркеров ПЭ, тогда как предикторы гестационной АГ на данный момент остаются не изученными.

В настоящее время ясно, что ПЭ, также, как и преждевременные роды, антенатальная гибель плода, задержка роста плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и некоторые другие осложнения периода беременности, являются мультифакторными синдромами, а не изолированными заболеваниями. Все перечисленные выше состояния были объединены в «большие акушерские синдромы», которые ассоциируются с недостаточно глубокой плацентацией, что может быть связано с различной степенью снижения процесса ремоделирования спиральных артерий и наличия в миометрии обструктивных повреждений [105].

В последнее время появляется всё больше патогенетически обоснованных данных о разделении ПЭ на раннюю (дебютировавшую до 34 недель гестации) и позднюю (дебютировавшую после 34 недель гестации) [3,6,8].

Ранняя ПЭ, как правило, соотносится с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (СЗРП, рецидивирующая ПЭ, плацентарная недостаточность, антенатальная гибель плода и преждевременные роды). Поздняя ПЭ в большей мере связана с ассоциируется с метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистыми заболеваниями до беременности [4,5].

Основным фактором патогенеза развития ранней ПЭ являются нарушение инвазии трофобласта и неполное ремоделирование спиральных артерий. Ключевое

значение в успешном прогрессировании беременности и регуляции инвазии трофобласта занимает баланс между генами-супрессорами и генами, способствующими инвазии [13,48,81]. При этом ранняя ПЭ обусловлена в большей степени недостаточностью инвазии трофобласта и недостаточным преобразованием спиральных артерий, что приводит к аномальному развитию плаценты. При поздней ПЭ патологические изменения обусловлены происходящими вторичными изменениями в материнском микрососудистом русле [3,46,114].

В настоящее время достаточно изучены лишь некоторые предикторы ПЭ, такие как эндоглин, плацентарный фактор роста (PlGF), sFlt-1 (растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1) [31,51,84]. В проведенных исследованиях показана связь между развитием осложнений беременности, таких как ПЭ, развитие HELLP-синдрома и повышением уровня PlGF и sFlt-1 [25,28,35]. В норме плацента продуцирует малые количества PlGF и его антагониста, sFlt-1. При ПЭ, повышенный синтез sFlt-1 приводит к снижению уровня свободно циркулирующего PlGF, что ассоциируется с дисфункцией эндотелиальных клеток [12,98]. Показательно в прогностическом плане также отношение sFlt-1 к PlGF в материнской сыворотке в качестве скринингового теста для предикции ПЭ. В исследовании Sovio и коллег в 2017 году, в которое вошли 4099 женщин, было показано, что при определении в сроке 20 недель отношения sFlt-1 к PlGF более 38, у 43% исследуемых женщин впоследствии развилась ранняя тяжелая ПЭ [115].

В недавнем исследовании Zhong, 2015 г, было проведено сравнение предиктивной способности пяти сывороточных маркеров (РАРР-А, ХГЧ, PlGF и др.), в первом триместре беременности, используемых для скрининга ПЭ, а также преждевременных родов. При низкой точности прогноза результатов данного исследования в целом, наиболее значимым предиктором для ПЭ оказался PlGF [96]. При этом, прогностическая ценность сывороточных маркеров оказывалась более информативна для раннего дебюта ПЭ, чем для позднего. Также была выявлена значимая разница в изменении ХГЧ в первом и во втором триместрах [18,96].

Вероятно, низкий уровень ХГЧ в первом триместре является следствием нарушения плацентации, что может обуславливать более меньшую плацентарную массу, тогда как высокие уровни ХГЧ во втором триместре скорее всего зависят от гиперперфузии и стимуляции синтеза данного гормона [25,35,93].

Эндоглин является ко-рецептором трансформирующего фактора роста (TGF), и он экспрессируется в клеточных мембранах эндотелия сосудов и синцитиотрофобласта. В ряде исследований было продемонстрировано, что уровень растворимого эндоглина в крови у пациенток с ПЭ значимо выше по сравнению с пациентками с нормальным уровнем артериального давления, а также его концентрация, по всей видимости, увеличивается с прогрессированием заболевания [51]. Как и sFlt-1, концентрация растворимого эндоглина увеличивается в течение последних 2-х месяцев неосложненной беременности. При этом, при ПЭ, это увеличение происходит значительно раньше [51].

В последние годы достаточно значимая роль в данных процессах отводится KISS-1 гену и его рецептору GPR54 [7]. Ген KISS-1 является активным участником инвазии трофобласта, и именно плацента содержит большое количество источников кисспептинов [61]. При исследовании плаценты, KISS-1 был выявлен в синцитиотрофобласте, а GPR-54 – в ворсинчатом и вневорсинчатом трофобласте. Было установлено, что при беременности уровень белка KISS-1 повышается, и наиболее высокий его уровень приходится на первый триместр [14]. В результате ряда исследований при применении иммуногистохимического анализа было также установлено повышение экспрессии KISS-1 при раннем начале ПЭ, что отражает процессы ограничения инвазии трофобласта [7,14,62].

ПЭ является распространённой причиной материнской и неонатальной заболеваемости и смертности, особенно, если манифестация заболевания приходится на период с 24 до 34 недель беременности (ранняя ПЭ) [65,66]. Если при умеренной ПЭ тактика ведения беременных, как правило, выжидательная, то при тяжелой ПЭ, во избежание тяжелой заболеваемости и смерти пациентки и

развития таких осложнений, как эклампсия, почечная недостаточность, HELLP-синдром, кровоизлияния в головной мозг, в большинстве случаев применяется активное ведение, то есть срочное родоразрешение [10,54, 83].

Тем не менее, в последнее время появляется все большее количество сторонников выжидательной тактики ведения пациенток с тяжелой ПЭ, особенно с ранним ее дебютом. Выжидательная тактика применяется для стабилизации состояния женщины, и проведения профилактики РДС плода, что позволяет снизить заболеваемость новорожденных [29,60].

Основной задачей выжидательной тактики ведения ПЭ является сопоставление рисков для матери и плода, и определение оптимального срока для родоразрешения, при сроке беременности 24-34 недели. В Кохрановском обзоре 2009 года было проанализировано состояние 4650 беременных с ранней тяжелой ПЭ [55]. В результате было выявлено, что при тяжелой ПЭ пролонгирование беременности на 1-2 недели улучшает неонатальные исходы, значительно снижается смертность новорожденных, а также при этом отсутствуют серьезные риски для матери; тогда как активная тактика ведения, напротив, чаще приводила к рождению глубоко недоношенных детей, с присущими им осложнениями, такими как некротизирующий энтероколит, респираторный дистресс-синдром новорожденных, внутрижелудочковые кровоизлияния [47].

На данный момент существует несколько рандомизированных исследований, два из которых подтверждают безопасность выжидательной тактики у беременных женщин с ранним дебютом тяжелой ПЭ (в сроке с 28 до 32-34 недель гестации [29,30]. В обоих указано меньшее число неонатальных осложнений, при этом нет увеличения материнской заболеваемости и смертности. Пролонгирование беременностей в среднем составило 7,1 и 15,4 дней, соответственно.

Естественно, выжидательная тактика ведения беременности при тяжелой ПЭ должна применяться только под тщательным контролем как за состоянием матери, так и плода, и противопоказана при развитии HELLP- синдрома, тромбоцитопении, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, преждевременном разрыве плодных оболочек и выраженном ухудшении состоянии



плода ( расчетный вес плода ниже 5-го перцентиля, острая гипоксия , антенатальная гибель) [29,55,86].

Существует большая потребность в достоверных данных на большой выборке пациентов, чтобы принимать решения о времени пролонгирования беременности и сроках родоразрешения.

## **1.2. Респираторная поддержка CPAP и её роль в выжидательной тактике ведения преэклампсии**

Метод лечения синдрома сонного апноэ/обструктивного сонного апноэ (ССА/ОСА) с помощью создания и поддержания постоянного положительного давления в дыхательных путях предложили Sullivan С. Е. и соавт. в 1981 году [94]. В англоязычных источниках литературы метод получил название CPAP – аббревиатура от английских слов Continuous Positive Airway Pressure (постоянное положительное давление в дыхательных путях). Данный режим ИВЛ широко используется в отделениях реанимации интенсивной терапии для терапии различных критических состояний или при переводе пациента с ИВЛ на самостоятельное дыхание, и может применяться как инвазивно (например, с интубацией трахеи), так и неинвазивно (через лицевую маску). Для лечения синдрома сонного апноэ применяются портативные небольшие аппараты ИВЛ, имеющие, как правило, один-два режима вентиляции (CPAP и BiPAP) [94].

В настоящее время общепризнанными являются следующие рекомендации по проведению CPAP-терапии (Loube D. I. и соавт., 1999) [104]:

- индекс апноэ (ИА) более 20 или индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) более 30 за 60 минут вне зависимости сопутствующих клинических симптомов;
- а также ИА более 5 в сочетании с:
- дневной сонливостью или бессонницей;
  - нарушением памяти или психоэмоциональными расстройствами;
  - артериальной гипертензией или ишемической болезнью сердца;

- нарушениями сердечного ритма и проводимости, связанными с нарушениями дыхания во сне.

У CPAP-терапии присутствуют некоторые побочные эффекты, и наиболее частые из них это: локальное раздражение кожных покровов под маской, сухость слизистых оболочек носа и глотки, заложенность носа или ринорея, синдром сухого глаза. [38,94].

Во всех аппаратах для CPAP-терапии предусмотрена возможность начала лечения с минимального давления (как правило, около 4 см водного столба) с постепенным повышением давления до лечебного (8-12 см водного столба). «Золотым правилом» считается проведение CPAP-терапии каждую ночь в течение всего времени сна. При этом отмечается как улучшение качества сна, так и дневной активности [79].

Важным фактором риска развития синдрома обструктивного апноэ сна является беременность [100]. Анатомические и физиологические изменения (такие как повышенный вес, положение во время сна на спине, уменьшение функционального остаточного объема легких), которые возникают при беременности, влияют на дыхательную систему, что создает условия для увеличения частоты синдрома сонного апноэ [101,106]. Увеличение матки во время беременности, смещая диафрагму вверх, приводит к небольшому уменьшению объема легких позже 20 недели беременности, а при доношенной беременности – является причиной уменьшения резервного объема выдоха, остаточного объема и общего объема легких [100,110]. В то же время при беременности присутствует увеличение кровенаполнения капилляров слизистых оболочек дыхательных путей, что таким образом, сужает их просвет.

Некоторые авторы связывают синдром сонного апноэ с такими акушерскими осложнениями, как ПЭ, СЗРП и антенатальная гибель плода [17,89,100]. Так, среди беременных женщин с синдромом сонного апноэ основными причинами досрочного родоразрешения являются показания со стороны матери или плода

(тяжелая ПЭ, сердечная недостаточность у матери, синдром задержки развития плода), а не спонтанное начало родовой деятельности или излитие околоплодных вод [50,77]. В систематическом обзоре Romero в 2014 году было показано, что недостаточность и прерывистость сна приводит к метаболическим и нейроэндокринным нарушениям, преимущественно в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе, затруднению циркуляции и экскреции нейротоксичных метаболитов, образующихся во время бодрствования. Также было выявлено повышение уровней провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка, которые являются маркерами системного воспаления, при нарушении сна во время беременности [50]. Ряд исследователей также выдвигает гипотезу о том, что периодическая ночная гипоксемия при обструктивном сонном апноэ может приводить к активации симпатической нервной системы, развитию эндотелиальной дисфункции и окислительному стрессу. Системный воспалительный ответ, эндотелиальная дисфункция, и дисбаланс ангиогенных и антиангиогенных факторов так же присущ и ПЭ [35,53,81]. Подобные механизмы васкулярного повреждения свидетельствуют о возможном едином патогенетическом пути развития ранней ПЭ у женщин с обструктивным сонным апноэ [89].

В последнее время появляются работы, посвященные изучению влияния СРАР-терапии на течение беременности, осложненной «большими акушерскими синдромами». Так, в исследовании Kneitel [77] было показано, что СЗРП у беременных женщин с ОСА, не получающих дыхательную поддержку, встречается достоверно чаще, тогда как антропометрические показатели плода у женщин с ОСА, получающих СРАР-терапию во время беременности, не имели существенных различий по сравнению с группой контроля.

Также в 2007 году было проведено пилотное проспективное исследование о влиянии СРАР-терапии на течение беременности, осложненной ПЭ, включавшее 12 беременных женщин, у 2 из которых была ПЭ в анамнезе, в 7 случаях имела место ХАГ до беременности, и в 3 случаях было ожирение. Все женщины получали ночную СРАР-терапию на протяжении всей беременности, с ранних ее сроков (7,5

недель гестации). Только у одной женщины с ПЭ в анамнезе развилась ПЭ, однако, беременность на фоне применения СРАР-терапии была пролонгирована до 30 недель [87]. У остальных 11 женщин беременность протекала без осложнений.

Впоследствии, основываясь на результатах их первого исследования, Royares и коллеги сообщили о втором рандомизированном исследовании, целью которого было оценить потенциальную эффективность применения постоянного положительного давления в дыхательных путях [64]. Сравнивались беременные женщины с гипертонией, получавшие стандартную дородовую помощь и СРАР терапию (группа лечения), с беременными женщинами, страдающими гипертонией, получавших метилдопу (контрольная группа). Метилдопа по фармакологическому действию относится к гипотензивным препаратам и влияет на центральные механизмы регуляции артериального давления. В контрольной группе ( $n = 9$ ), отмечался подъем артериального давления с соответствующим увеличением дозы метилдопы, начиная с шестого месяца беременности. ПЭ развилась у одной пациентки. В группе лечения ( $n = 7$ ), было отмечено, что артериальное давление значительно ниже, чем в группе контроля. Также уменьшились дозы необходимых антигипертензивных препаратов. Все новорожденные от матерей в группе лечения, имели оценку по шкале Апгар на первой минуте выше, чем новорожденные от матерей в контрольной группе [88].

Также, в 2015 году Whitehead С с соавторами провели исследование, в ходе которого выявили улучшение в течении ранней (на сроке 29 недель беременности) ПЭ после начала СРАР-терапии у женщины с сонным апноэ [111].

Таким образом, все существующие на сегодняшний день исследования показывают, что применение интенсивной терапии с респираторной поддержкой СРАР у беременных женщин с гипертонией позволяет снизить медикаментозную нагрузку и улучшить перинатальный исход беременности [1,44,87,88, 111,113].

### 1.3. Понятие митохондриальных DAMPs и их роль в патогенезе ПЭ

При окислительном стрессе происходит активное повреждение тканей и клеток плаценты, и в системный кровоток высвобождаются клеточные и внеклеточные структуры, обладающие выраженным провоспалительным действием. Такие соединения и фрагменты клеток принято называть – damage-associated molecular patterns, сокращенно – DAMPs [59,70]. В них входят компоненты внеклеточного матрикса, белки теплового шока, ядерный белок HMGB1 (секретируется активированными макрофагами и моноцитами как цитокиновый медиатор [45]), а также нуклеиновые кислоты (РНК, ДНК). Известно, что при ПЭ аналогичные типы DAMPs способствуют как местному плацентарному воспалению, так и системному воспалению и развитию эндотелиальной дисфункции [56]. Существуют также DAMPs, связанные с внутриклеточными структурами, такими как плазматическая мембрана, ядро, цитозоль, эндоплазматический ретикулум и митохондрии [73].

Митохондрии – это двумембранные органеллы, которые служат локализацией поэтапного процесса окислительного фосфорилирования [69].

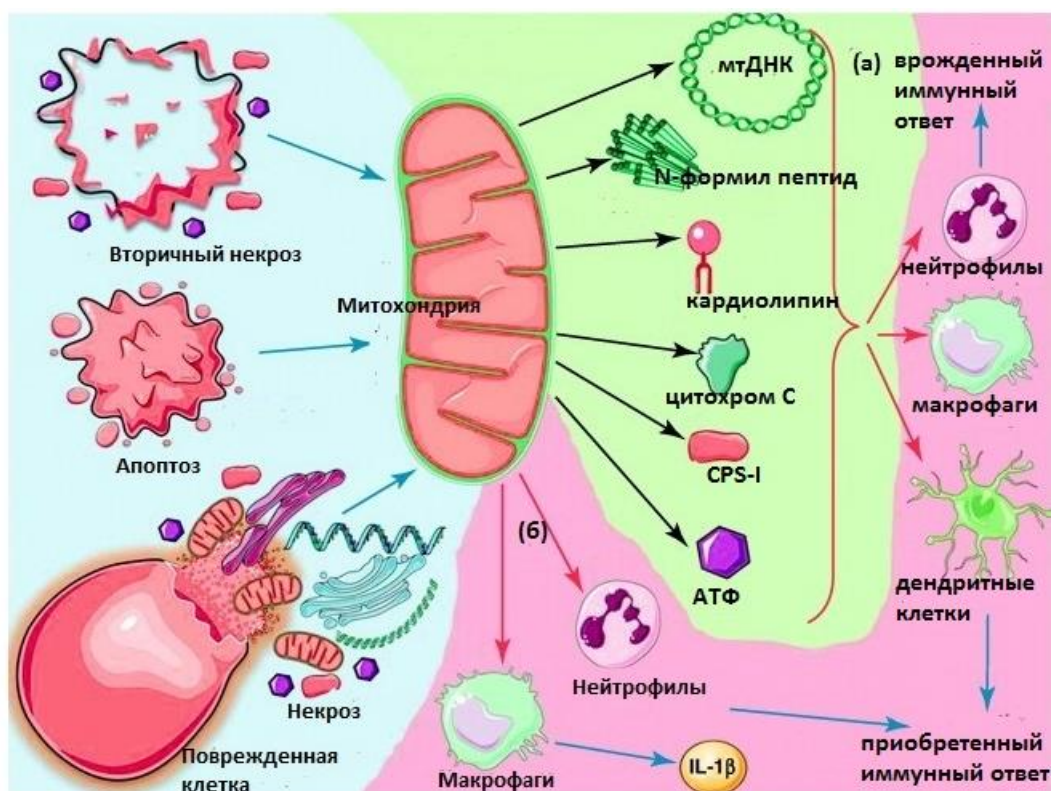
Основные функции митохондрий в клетке:

- Биоэнергетика, синтез АТФ, продукция АФК
- Синтез стероидов и гема
- Гомеостаз кальция
- Теплопродукция
- Провоспалительная передача сигналов
- Индукция и реализация запрограммированной клеточной гибели

Поддержание необходимого и достаточного уровня АТФ за счет адекватной функциональной активности митохондрий определяет судьбу клетки и органа в целом. Для нормального функционирования митохондрии претерпевают процессы слияния и деления, опосредованные специализированными белковыми молекулами. Общеизвестно, что в клетках плаценты митохондрии выполняют

необходимые регуляторные функции, присущие как нормальным физиологическим процессам, так и патологическим состояниям, в том числе и тем, которые связаны с хроническим окислительным стрессом и ассоциированной с ним дисфункцией клеток, тканей и систем всего организма [52,68,70].

На данный момент, наиболее изученными DAMPs, ассоциированными с митохондриями (mtDAMPs), являются митохондриальная ДНК (мтДНК), N-формил пептид, микроРНК, связанные с регуляцией митохондриальной активности (см.рис.1, рис.3) [34,72].



*Рисунок 1. Митохондриальные детерминанты системного воспаления и повреждения тканей (адаптировано из Endoplasmic reticulum stress stimulates the release of extracellular vesicles carrying danger-associated molecular pattern (DAMP) molecules. / Gavin P. Collett, Christopher W. Redman et al.// Oncotarget. 2018;9(6):6707-6717.)*

Митохондриальные DAMPs являются сильнодействующими иммунологическими активаторами. Они распознаются специфическими рецепторами, наиболее широко выраженными в сердечно-сосудистой системе. Согласно последним данным, mtDAMPs могут вызвать генерализованные изменения сосудов с помощью

механизмов, связанных с активацией эндотелия [15,16,70]. ПЭ – это многосистемный сосудистый синдром. И несмотря на тщательное изучение, патофизиологические механизмы, лежащие в основе этого расстройства, остаются нерешенными. В патогенезе ПЭ проявляются многие из классических особенностей воспаления (включая материнскую эндотелиальную дисфункцию). Предполагается, что многочисленные биоактивные вещества, секретируемые плацентой, включая факторы роста, ферменты и цитокины, могут вызвать дисбаланс иммуноцитов. Кроме того, в работе Redman было показано, что при ПЭ микрочастицы синцитиотрофобласта из плаценты, попадают в материнский кровоток, тем самым стимулируя иммунный ответ, увеличивая количество провоспалительных цитокинов с последующим развитием эндотелиальной дисфункции [41,52]. По данным McCarthy и Kenny (2016), ПЭ ассоциируется с 5-кратным увеличением количества митохондриальной ДНК в материнской плазме, что приводит к активации иммунного ответа, соответственно приводя к увеличению количества провоспалительных цитокинов с последующим возникновением эндотелиальной дисфункции [56]. Также, одним из ведущих клинических симптомов ПЭ является появление белка в моче. Существуют гипотезы о том, что и mtDAMPs также могут вызвать повреждение почек и протеинурию [41]. Во-первых, mtDAMPs стимулируют иммунные клетки вырабатывать цитокины, способные повреждать клеточные структуры ткани почек. Цитокины могут индуцировать повреждения гломерулярных эндотелиальных клеток, что приводит к увеличению проницаемости клубочков и вызывает протеинурию. Кроме того, воздействие цитокинов также способно повредить подоциты, что также приводит к появлению белка в моче. Во-вторых, непосредственное разрушительное воздействие mtDAMPs на ткани почек объясняется обильным количеством DAMPS- рецепторов на клетках клубочкового эндотелия, подоцитах, что потенциально может привести к ее травме и протеинурии [59,107].

Учитывая недавние данные о потенциальной опасной роли митохондриальной дисфункции в развитии ПЭ, митохондриальные DAMPs могут быть стимуляторами этих патологических механизмов, поэтому поиск новых ПЭ-ассоциированных маркеров и исследование заявленных mtDAMPs является важной фундаментальной проблемой.

В плаценте при ПЭ показано не только увеличение уровня митохондриальных DAMPs, но и снижение маркеров такого процесса, как аутофагия. Ингибирование защитного действия аутофагии, контролирующей качество митохондрий, может явиться причиной индукции системного воспаления [41,56,70]. Предложенная модель ставит проблему исследования прогностической значимости определения митохондриальных DAMPs как предикторов ПЭ. В связи с этим возникает необходимость поиска терапевтического воздействия на развитие патологии методом снижения количества или изменения состава митохондриальных DAMPs в периферическом кровотоке беременной.

Молекулы митохондриальных DAMPs могут циркулировать в крови как в свободной форме, так и как компоненты различных внеклеточных структур и фрагментов, одними из наиболее активно изучаемых примеров являются микровезикулы и экзосомы [37,39,41]. Микровезикулы образуются из плазматической мембраны после активации внутриклеточных сигнальных каскадов или во время раннего апоптоза, и имеют различный размер – от 100 до 1000 нм. Ряд стимулов, таких как стимуляция цитокинами или эндотоксинами, повышение цитозольного кальция ингибирование транслоказ и ряда цитоплазматических фосфатаз, могут индуцировать реорганизацию цитоскелета и мембранных фосфолипидов и как следствие – приводить к образованию и высвобождению микровезикул [52]. Имеются также доказательства того, что образование микровезикул является частью нормальной физиологии клетки. Во время апоптоза происходит активное высвобождение микровезикул, которое является характерной чертой запрограммированной гибели клеток.



Как упоминалось ранее, активация клеток и начальные этапы апоптоза вызывают дисбаланс в распределении липидов клеточной мембраны, и в результате микровезикулы обладают богатым фосфолипидный би-слоем, содержащим фосфатидилсерин на внешней мембране [70]. Наличие фосфатидилсерина в микровезикулярной мембране является наиболее изученной характеристикой и маркером микровезикул.

Помимо микровезикул эукариотические клетки также высвобождают и другой тип внеклеточных везикул, называемый экзосомами [39,107]. Они меньше микровезикул, их размер начинается с 30 нм до 100 нм в диаметре. Они покрыты липидным двуслойным и имеют характерную плотность около 1,15 г / мл. Как и микровезикулы, экзосомы также содержат определенные маркеры и обладают определенными поверхностными рецепторами. Экзосомы содержат ряд мембранных белков, цитоплазматические включения, такие как РНК, пептидные гормоны и митохондриальные белки.

Содержимое микровезикул и экзосом, а также их поверхностные маркеры могут служить молекулами DAMPs, повышение содержания которых будет ассоциировано с той или иной патологией. В норме и при ПЭ микровезикулы могут иметь отличную друг от друга молекулярную экспрессию и различные свойства, они повышают провоспалительную функцию активированных моноцитов и вызывают повышенную продукцию провоспалительных цитокинов [24,37,59,109]. Помимо этого, микровезикулы обладают способностью активации нейтрофилов и подавления пролиферации эндотелиальных клеток у женщин с ПЭ [56]. Особый интерес представляют белки митохондриального происхождения, активно исследующиеся в контексте патологий, связанных с нарушениями биоэнергетического баланса. Ярким примером такого рода DAMPs служит митохондриальная ДНК, способная взаимодействовать, как и в случае свободно циркулирующей геномной ДНК, с рецептором TLR-9, вызывая активацию сигнального пути и провоцируя врожденный иммунный ответ (рис.2,3) [73].

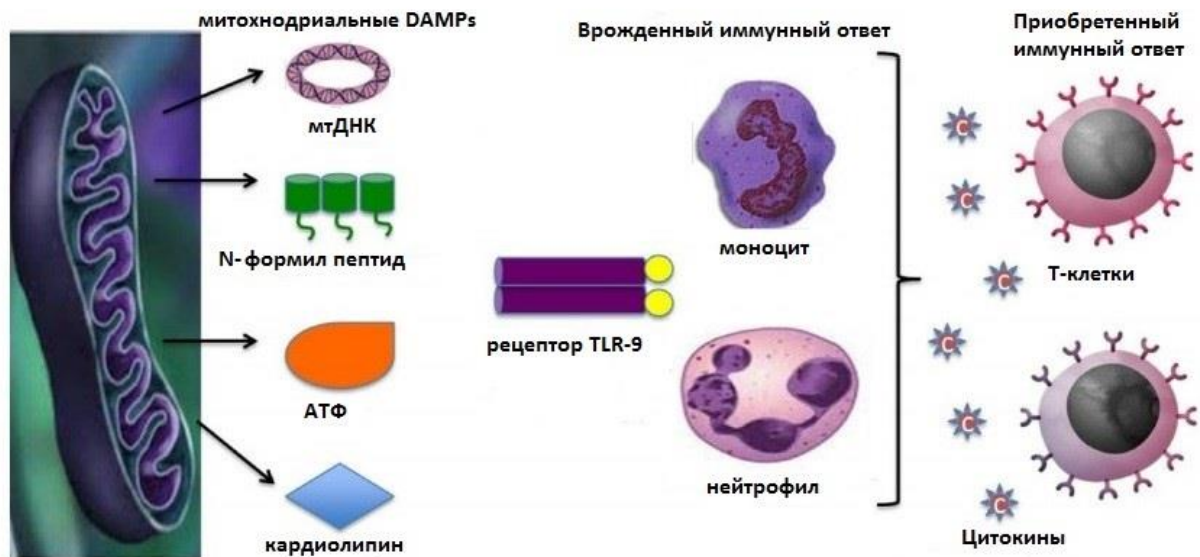


Рисунок 2. Схема воздействия различных видов митохондриальных DAMPs на иммунные клетки организма (адаптировано из *Mitochondrial DNA content and expression of genes involved in mtDNA 23 590 transcription, regulation and maintenance during human fetal development.* / Havlickova V, Zeman J.// *Mitochondrion.* 2010 Jun;10(4):321-9)

Предполагается, что существуют и иные mtDAMPs, такие как TFAM (митохондриальный фактор транскрипции), белок OPA1 [2], ответственный за слияние митохондрий и митохондриальный мембранный канал – VDAC1, данные о вовлеченности в патологию которых в современной литературе практически не встречаются.

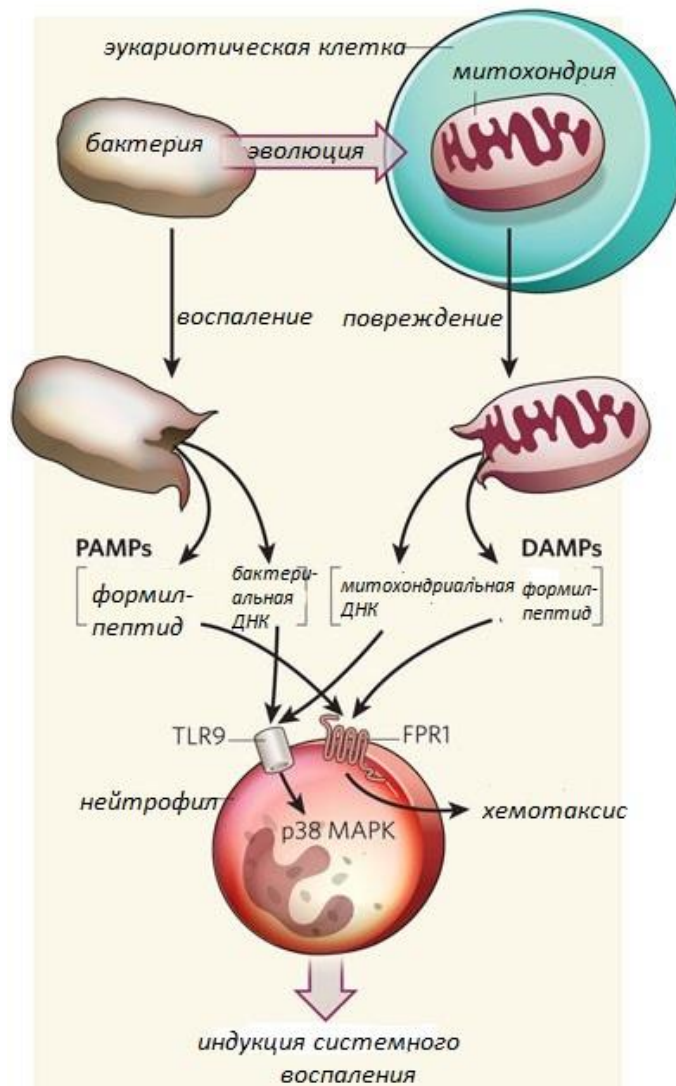


Рисунок 3. Митохондриальные паттерны в индукции системного воспаления (адаптировано из *Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury* / Zhang Q, Raoof M, Chen Y, et al. // *Nature*. 2010;464(7285):104-7.)

Из потенциальных митохондриальных DAMPs белок OPA1 является важнейшим участником множества процессов не только в митохондриях, но и в клетке, в целом. Главной его функцией является реализация слияния внутренних митохондриальных мембран. Кроме этого, OPA1 участвует в защите клетки от апоптоза, в регуляции уровня кальция и даже взаимодействии с мтДНК. OPA1 состоит из двух доменов: трансмембранного и внешнего, обращенного в межмембранное пространство митохондрий. При изменении внешних условий или

активации внутриклеточного сигналинга может происходить расщепление цельной формы OPA1 (которую принято обозначать OPA1-L) с образованием водорастворимой короткой формы – OPA1-S. Доказано, что превалирование последней свидетельствует об усилении слияния фрагментации митохондрий, а то время, как увеличение содержания OPA1-L формы говорит об их слиянии. Отношение OPA1-L к OPA1-S также явления принятым индексом, отражающих превалирование одного из этих процессов.

VDAC1 образует ионный канал во внешней мембране митохондрий, а также является компонентом наружной клеточной мембраны. Во внешней мембране митохондрий он позволяет АТФ диффундировать из митохондрий в цитоплазму. В клеточной мембране он участвует в регуляции объема. Во всех эукариотических клетках митохондрии ответственны за синтез АТФ и других метаболитов, необходимых для выживания клеток [39,43].

Этот белок является зависящим от напряжения анионным каналом и обладает высокой структурной гомологией с другими изоформами VDAC (VDAC2 и VDAC3), которые участвуют в регуляции клеточного метаболизма и митохондриального пути апоптоза. Дисрегуляция его экспрессии может привести к апоптозу в клетке и как следствие – к различным заболеваниям [109]. Также VDAC1 является основным каналом для переноса ионов кальция.

Белок TFAM является важнейшим участником репликации и транскрипции мтДНК. В клетке различают две формы белка TFAM: цитоплазматическую (pre-TFAM) и митохондриальную (TFAM). Цитоплазматическая форма является предшествующей зрелой митохондриальной форме, которая и является функционирующим белком и центральной фигурой молекулярной машинерии митохондрий. После импорта через внешнюю и внутреннюю митохондриальные мембраны происходит образование зрелой формы TFAM. Далее белок оказывается вовлечен в поддержание структуры мтДНК, привлечение факторов транскрипции

и митохондриальной РНК-полимеразы для последующей транскрипции, а также регуляции копийности мтДНК.

Перечисленные белки являются важными маркерами митохондриального биогенеза, а их содержание в составе микровезикул крови может отражать процессы энергетического обмена и метаболический статус как матери, так и плода. Исследование уровня белков OPA1, VDAC1 и TFAM как компонентов микровезикул является важной фундаментальной задачей, поскольку их ассоциация с той или иной акушерской патологией делает их важными прогностическими маркерами.

На сегодняшний день микровезикулы рассматривают как ключевое звено в новой парадигме межклеточной коммуникации, состоящей из трех основных частей: проксимального элемента (клетки-источника сигнальных молекул), транспортного элемента (микровезикулы), который перемещается к цели для получения биологического ответа, и дистального элемента (клетке, принимающей и обрабатывающей информацию). Микровезикулы регулируют активность как проксимальных, так и дистальных клеток-мишеней, а исследование их состава на сегодняшний день является объектом пристального внимания ученых.

## ГЛАВА 2. Дизайн и объем исследований, характеристика групп

### 2.1 Материалы и методы исследования

Работа была выполнена в ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ» Минздрава России (директор – академик РАН Г.Т. Сухих). Клиническая часть работы была выполнена в отделении анестезиологии и реанимации (руководитель – д.м.н. А.В. Пырегов); в отделении патологии беременности (руководитель – проф., д.м.н. З.С. Ходжаева); в отделении невынашивания беременности (руководитель – д.м.н. Н.К. Тетруашвили), в акушерском отделении (руководитель – д.м.н. Н.Е. Кан)

Специальные методы исследования осуществлялись в лаборатории митохондриальной медицины (заведующий – к.б.н. М.Ю. Высоких).

В исследование была включено 103 женщины, которые были разделены на 4 группы.

I группу составили 25 пациенток с тяжелой ПЭ:

Ia – 12 женщин с тяжелой преэклампсией, с респираторной поддержкой СРАР

Iб – 13 женщин с тяжелой преэклампсией, без респираторной поддержки СРАР

II группу составили 26 пациенток с умеренной ПЭ

III группу составили 22 пациентки с гестационной артериальной гипертензией

IV группу (контрольная) составили 30 соматически здоровых пациенток с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и физиологическим течением данной беременности

При включении в исследование каждая женщина подписывала информированное согласие на участие в нем.

Критерии включения беременных в группу исследования:

1. Одноплодная беременность с преэклампсией, гестационной артериальной гипертензией
2. Беременные во II- III триместре
3. Информированное согласие

Критерии невключения в исследование:

1. Сахарный диабет до беременности.
2. Тяжелая соматическая патология (кроме ХАГ)
3. Хромосомные аномалии и пороки развития у плода и плаценты.
4. Многоплодная беременность.
5. Онкологические заболевания.
6. Аутоиммунные заболевания.
7. Проведенные инвазивные пренатальные исследования в течение беременности.
8. Применение вспомогательных репродуктивных технологий.
9. Женщины с трансплантированными органами.

Критерии исключения из исследования:

1. Острая фаза и обострение хронических инфекционных заболеваний.
2. Шоковое состояние любой этиологии.
3. Антенатальная гибель плода.

Диагнозы ПЭ и ГАГ устанавливались согласно критериям МКБ-10.

С учетом поставленных целей и задач был разработан дизайн исследования, представляющий собой проспективное когортное исследование.

## **2.2 Методы исследования**

### **2.2.1 Общеклинические методы исследования**

Общеклиническое обследование пациенток во время беременности включало:

1. Сбор данных анамнеза о начале гипертензивных нарушений (критериями диагностики АГ служили : повышение систолического АД $\geq$ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД $\geq$ 90 мм рт.ст.), клинической симптоматике, а также данные семейного анамнеза касательно гипертензивных нарушений во время беременности

2. Объективное обследование, включающее общий осмотр, измерение массы тела и роста, определение ИМТ, и оценку состояния дыхательной, сердечно-сосудистой (включающее измерение АД на обеих руках), пищеварительной, нервной и мочевыделительной систем.

3. Изучение акушерско-гинекологического анамнеза, включающее особенности менструальной функции, а также течение и исходы предыдущих беременностей (медицинские аборты, самопроизвольные выкидышы, неразвивающиеся беременности в анамнезе, а также антенатальная гибель плода, преждевременные/ оперативные роды, или иные оперативные вмешательства в предыдущие беременности), а также осложнения в течении настоящей беременности (фето-плацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода).

4. Непосредственно после родоразрешения оценивалось состояние новорожденных по шкале Апгар, измерялись их вес и рост.

### **2.2.2 Лабораторно – инструментальные методы исследования**

Лабораторно – инструментальные методы исследования включали изучение:

1. Клинического анализа крови с определением стандартных показателей, таких как: лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, цветной показатель и пр.

2. Биохимического анализа крови (определение следующих показателей: общий белок, глюкоза, мочевины, креатинин, билирубин общий, билирубин прямой, аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ),



лактатдегидрогеназа (ЛДГ), щелочная фосфатаза (ЩФ)). Также измерялась концентрация PlGF и sFlt-1 в сыворотке крови беременных женщин.

3. Общего анализа мочи для определения уровня клинически значимой протеинурии. Критериями клинически значимой протеинурии во время беременности являлось наличие белка в моче более или равно 0,3 г/л в суточной пробе, или же в двух пробах, собранных с интервалом в 6 часов, а также при использовании тест-полоски (белок в моче) - показатель  $\geq$  "1+"

4. Ультразвукового и доплерометрического исследований, (проводились на аппаратах фирм Voluson (США), Toshiba (Япония)), в ходе которых оценивались толщина и структура плаценты, её зрелость (оценка по критериям Grannum), количество околоплодных вод, диагностика врожденных пороков развития плода, и соответствие развития плода гестационному сроку. При этом оценивался перцентиль полученного результата на основании измерения основных параметров плода (бипариетальный, лобнозатылочный размеры, объемы головы и живота, а также длина плечевой и большеберцовой костей) и соответствие данных измерений нормативным показателям (5-90 перцентиль). Диагноз СЗРП мог быть установлен, если параметры фетометрии плода опускались ниже 5-го перцентиля или если возникало более чем 2 стандартных отклонения ниже среднего значения для изучаемого гестационного возраста. При доплерометрическом исследовании оценивались маточно – плацентарный и фетоплацентарный кровотоки, начиная с 24 недель. Регистрировались: направления потока кровотока (антероградный или ретроградный), индексы резистентности (IR) и пульсационный индекс кровотока (PI), а также соотношение пиковой систолической скорости и пиковой диастолической скорости кровотока (S/D). Оценка производилась на левой и правой маточных артериях, артерии пуповины, средней мозговой артерии плода, аорты плода, и венозного протока.

5. Мониторирование состояния плода также достигалось путем использования антенатальной кардиотокографии (КТГ), начиная с 32 - 34 недель гестации, в зависимости от показаний КТГ проводилось раз в 1-2 недели, с использованием кардиотокографа «Sonicaid FM800 Encore» (производство США).

Определялись такие параметры, как базальный ритм, его характер variability, частота сердечных сокращений плода, количество и амплитуда акцелераций, и децелераций. В результате анализа КТГ определялся показатель состояния плода (ПСП). При значении ПСП равном 1 и менее делался вывод об отсутствии нарушений состояния плода, ПСП 1 - 2 означал присутствие начальных признаков внутриутробной гипоксии плода, от 2,01 до 3 – выраженные признаки, более 3 – тяжелая внутриутробная гипоксия плода.

### **2.2.3 Специальные методы исследования**

#### **1. Выделение микровезикулярной фракции из плазмы крови**

Выделение фракции микровезикул проводили из плазмы крови пациенток, принявших участие в исследовании. Для этого венозную кровь, набранную в вакуумную пробирку с ЭДТА, центрифугировали в термостатической центрифуге при 3000 g в течение 15 минут при 4°C; плазму отбирали и аликвотили по 500 мкл. Аликвоты замораживали при -80°C. Перед непосредственной подготовкой материала к анализу, аликвоты плазмы размораживались на льду в течение часа. После разморозки в образцах плазмы проводили измерение концентрации белка биуретовым методом: размороженную плазму разводили в 20 раз фосфатным-соляным буфером, смешивали с 800 мкл биуретового реактива и инкубировали при комнатной температуре в темноте в течение 30 минут. Далее измеряли оптическую плотность при 540 нм на спектрофотометре Smart Spec (BioRad, США) [116]. Далее плазму центрифугировали 30 минут при +4° С на скорости 10000 g. После центрифугирования супернатант декантировали, осадок ресуспендировали в фосфатном буфере и повторно центрифугировался при тех же условиях. Концентрацию белка в полученной пробе измеряли по длине 280 нм на спектрофотометре NanoPhotometer N60 Touch (Implen, США). Далее добавляли буфер для нанесения образцов (10% глицерин, 1% SDS, 0.0625 M Tris (pH=6.8), 5% меркаптоэтанол, 0.05% бромфеноловый синий), прогревали 5 мин при 65 С. Готовый образец замораживали и хранили при -20С.

## **2. Электрофорез в полиакриламидном геле и вестерн блот анализ**

В качестве возможных DAMPs маркеров при изучении состава микровезикул из плазмы пациенток были выбраны митохондриальные белки OPA1 (2 формы: OPA1-L и OPA1-S), TFAM, а также, его цитоплазматический предшественник – pre-TFAM. Исследование проводилось методом Вестерн блот анализа с дальнейшей детекцией хемилюминесценции. Полученные образцы микровезикул наносили в лунки 10% полиакриламидного геля в объеме 10 мкл. Белки разделяли при напряженности поля 80 В в концентрирующем геле, 180 В – в разделяющем геле. Далее следовал электроперенос белков с геля на нитроцеллюлозную мембрану. Инкубацию с первичными антителами проводили в течение 18 часов при +4°C, со вторичными антителами – в течение 1 часа комнатной температуре. Мембрану проявляли ECL-субстратом с детекцией сигнала в автоматизированном приборе ChemiDoc (BioRad, США). Нормирование сигнала изучаемых белков проводили на сигнал мажорного белка митохондриальной мембраны – VDAC1.

### **2.3. Статистические методы обработки полученных данных**

Результаты данного исследования были внесены в электронные таблицы MS Excel, дальнейшая обработка проведена с использованием стандартных программ пакета Microsoft Office 2013: Microsoft Excel (конкретно раздел программы «Анализ данных», подразделение «Описательная статистика»). Проведение проверки на нормальность распределений произведено при помощи критерия Шапиро-Уилка. Статистический анализ проводили в программе Prism 7.0 (Graph Pad, США) и Statistica 6.0 (StatSoft, США) с использованием теста Колмогорова-Смирнова, теста Манна-Уитни и корреляционного анализа по Пирсону. Различия между сравниваемыми величинами считалось достоверным при уровне значимости  $p < 0,05$ . Помимо этого, при необходимости был применен критерий  $\chi^2$  для таблиц сопряженности признаков 2\*2, в том числе были использованы поправки Йетса и точный критерий Фишера, также в отдельных случаях была применена оценка значимости различий средних величин по t-критерию Стьюдента.

## **ГЛАВА 3. Клинико-anamnestическая характеристика женщин**

### **3.1 Анализ клинико-anamnestических данных обследованных женщин**

С учетом поставленных задач исследования были выявлены клинико-лабораторные особенности течения беременности у 103 женщин, из них у 25 женщин с тяжелой ПЭ, у 26 женщин с умеренной ПЭ, у 22 с гестационной артериальной гипертензией и у 30 соматически здоровых женщин, также было проанализировано состояние здоровья их новорожденных. Основные цели и задачи данного исследования были: изучение состава митохондриальных DAMPs при различных гестационных гипертензивных нарушениях, определение возможных сроков пролонгирования беременности, течение, лечение гипертензивных осложнений беременности, влияние СРАР-терапии на пролонгирование беременности у женщин с тяжелой ПЭ, а также выбор срока родоразрешения, и анализ состояния новорожденных.

С целью выявления влияния СРАР-терапии на пролонгирование беременности, женщины с ранней тяжелой ПЭ были разделены на 2 группы (группу с СРАР-терапией составили 12 женщин с тяжелой ПЭ, без – 13 женщин с тяжелой ПЭ), был изучен качественный и количественный состав митохондриальных DAMPs до и после СРАР-терапии. Сбор материала начат в октябре 2015 года, закончен в феврале 2018 года. Практически все женщины проживали в одинаковых климатогеографических условиях (г. Москва и Московская область). Все пациентки занимались преимущественно интеллектуальным трудом, ни у одной из них условия труда не были связаны с профессиональными вредностями.

Анализ клинико-anamnestических данных обследованных женщин включал сопоставление основных факторов риска, влияющих на развитие гипертензивных расстройств (преэклампсия во время предыдущей беременности, сердечно-сосудистые заболевания у ближайших родственников), повышенный индекс массы тела (ИМТ) до беременности, а также различные сопутствующие заболевания,

такие как нарушения функции почек, сердечно-сосудистые и эндокринологические заболевания, а также анализ репродуктивной функции и течения данной беременности.

Возраст обследованных беременных варьировал в пределах от 22 до 45 лет и составил в среднем  $31,7 \pm 5,8$  лет. Возраст обследованных женщин с тяжелой ПЭ составил  $34,84 \pm 5,7$ , в группе с умеренной ПЭ  $31,03 \pm 5,5$ , с ГАГ –  $32,41 \pm 6,67$ , в контрольной группе  $29,16 \pm 4,42$ . Возрастное распределение обследованных пациенток представлено на рисунке 4 и в таблице 1.

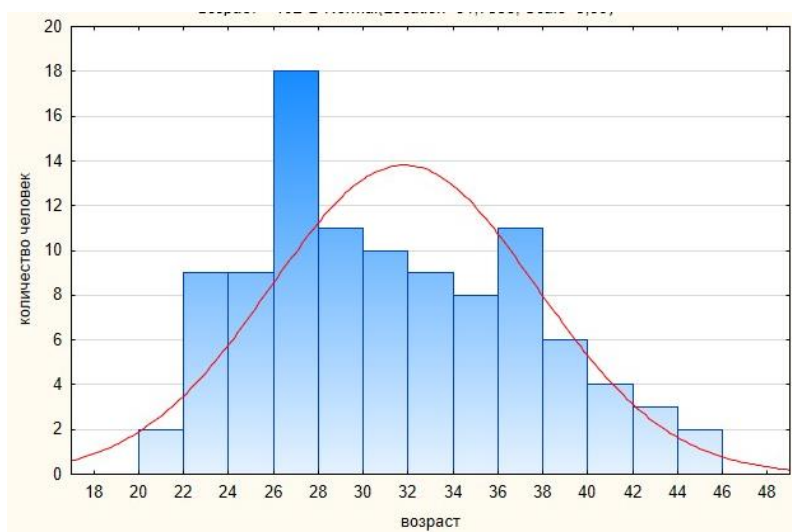


Рисунок 4. Возрастное распределение обследованных женщин по подгруппам

**Таблица 1 - Возрастное распределение обследованных женщин**

Возраст, лет	I группа	II группа	III группа	IV группа
18-24	1	1	2	5
25-29	5	11	6	12
30-34	4	8	4	7
35-45	15	6	10	6
Средний возраст	$34,84 \pm 5,7$	$31,03 \pm 5,5$	$32,41 \pm 6,67$	$29,16 \pm 4,42$

При анализе менструальной функции (возраст менархе, длительность менструального цикла, продолжительность менструального кровотечения,

регулярность цикла) было выявлено, что возраст наступления первой менструации составил  $12,6 \pm 1,04$  лет,  $12,46 \pm 1,17$  лет,  $12,8 \pm 1,12$  лет и  $12,5 \pm 1,05$  лет соответственно в 1, 2,3 и 4 группах (Таблица 2). Остальные сравниваемые характеристики статистически не различались, значения соответствовали средним популяционным показателям.

**Таблица 2 - Анализ менструальной функции обследованных женщин**

Группы	Возраст менархе	Длительность менструации	Длительность цикла	Регулярность цикла
I	$12,6 \pm 1,04$	$5,08 \pm 1,018$	$29,33 \pm 3,04$	92%
II	$12,46 \pm 1,17$	$4,88 \pm 1,10$	$28,615 \pm 2,82$	92%
III	$12,8 \pm 1,12$	$5,13 \pm 1,08$	$29,045 \pm 2,29$	92%
IV	$12,5 \pm 1,05$	$4,93 \pm 0,86$	$28,64 \pm 2,45$	96%

Изучение частоты соматической патологии, представленной в таблице 3, выявило статистически значимые различия между группами с тяжелой ПЭ, умеренной ПЭ, ГАГ и в контрольной группе. Хроническая артериальная гипертензия статистически значимо чаще встречалась в группах с ПЭ по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). В I группе частота хронической артериальной гипертензии составила 12%, во II группе - 50% , и не встречалась в контрольной группе

По распределению частоты заболеваний мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, МКБ, хронический цистит) нами не были выявлены статистически значимые различия среди всех обследованных групп. Также не было выявлено различий среди таких заболеваний, как эндокринная патология (преимущественно представленной заболеваниями щитовидной железы – гипотиреозом, аутоиммунным тиреоидитом, и гестационным сахарным диабетом), варикозное расширение вен нижних конечностей, заболевания органов дыхания и органов пищеварения.

Ожирение достоверно чаще встречалось в группах с тяжелой ПЭ (44%) и ГАГ (31,8%) по сравнению контрольной группой (3,3%) ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, соматически отягощенный анамнез чаще встречался в группах с тяжелой ПЭ, умеренной ПЭ и ГАГ.

**Таблица 3 - Соматические заболевания**

Заболевания	I группа (тяжПЭ) 25		II группа (умПЭ) 26		III группа (ГАГ) 22		IV группа Контроль 30	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ХАГ	3	12%*	13	50%*	0	-	0	-
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	5	20%	2	7%	2	9%	4	13%
Эндокринные заболевания	7	28%	10	38%	8	36%	6	20%
Заболевания ЖКТ	4	16%	5	19%	4	18%	7	23%
Хронический пиелонефрит	2	8%	3	11,5%	2	9%	2	6,6%
Хронический цистит	1	4%	3	11,5%	2	9%	2	6,6%
Ожирение	11	44%**	3	11,5%**	7	31,8%**	1	3,3%

\*- $p < 0,001$  в сравнении с контрольной группой

\*\*- $p < 0,01$  в сравнении с контрольной группой

**Таблица 4 - Среднее значение ИМТ в группах**

Значение	I группа (n=25)	II группа (n=26)	III группа ГАГ (n=22)	IV группа Контроль (n=30)
ИМТ	28,28±4,3* **	26±3,68*	25,9±4,7*	24,39±2,7

\*- $p < 0,01$  в сравнении с контрольной группой

\*\*- $p < 0,05$  в сравнении с группой III

По данным таблицы 4, ИМТ в I группе составил  $28,28 \pm 4,3$ , во II группе  $26 \pm 3,68$ , в III группе  $25,9 \pm 4,7$ , в IV группе –  $24,39 \pm 2,7$ .

Сравнительный анализ ИМТ в обследованных группах выявил статистически значимые различия между группами тяжелой ПЭ, умеренной ПЭ, группы с ГАГ и контрольной группой. Так, обследованные женщины из контрольной группы имели наименьший, по сравнению со всеми группами, ИМТ, а женщины с тяжелой ПЭ наибольший ИМТ по сравнению не только с контрольной группой, но и с беременными, страдающими ГАГ ( $p < 0,05$ ).

При анализе гинекологических заболеваний было выявлено, что в группе с ГАГ женщины достоверно чаще страдали инфекционно-воспалительными заболеваниями. Хронический сальпингоофорит чаще встречался в группе с ГАГ (7%) по сравнению с другими группами ( $p < 0,01$ ). Также кисты яичников чаще встречались в группе пациенток с ГАГ – в 21% случаев. Эктопия шейки матки реже наблюдалась у пациенток с тяжелой преэклампсией, по сравнению со всеми тремя группами (таблица 4). Миома матки достоверно чаще имела место у пациенток в I группе, по сравнению с контрольной группой, где не было зафиксировано ни одного случая ( $p < 0,01$ ). СПКЯ практически с одинаковой частотой встречались у пациенток всех групп – в группе с тяжелой ПЭ в 4%, с умеренной ПЭ – в 7%, с ГАГ - 4%, и в контрольной - 3%. Гиперплазия эндометрия и бесплодие в анамнезе не встречались лишь у пациенток в группе с умеренной ПЭ.

Однако, при сравнительном анализе данных нозологий, не было выявлено достоверных различий в развитии гинекологических заболеваний во всех обследованных группах. Частота оперативных вмешательств на органах малого таза также достоверно не различалась во всех трех обследованных группах.



**Таблица 5 - Гинекологические заболевания и оперативные вмешательства у обследованных женщин**

Нозологическая форма	I группа (n=25)	II группа (n=26)	III группа (n=22)	IV группа n=30
Заболевания шейки матки	4(16%)	11(42%)	7(30%)	11(36%)
Хронический эндометрит в анамнезе	0	2(7%)	0	1(3%)
Хронический сальпингоофорит	1(4%)	2(7%)	7(30%)*	3(9%)
Наружный-генитальный эндометриоз	2(8%)	1(3%)	1(4%)	1(3%)
Гиперплазия эндометрия в анамнезе	1(4%)	0	3(13%)	1(3%)
Кисты яичников	1(4%)	2(7%)	5(21%)	3(9%)
Бесплодие в анамнезе:	3(12%)	0	3(13%)	3(9%)
Миома матки небольших размеров	5(20%)**	3(11,5%)	2(8%)	0
СПКЯ	1(4%)	2(7%)	1(4%)	1(3%)
Оперативные вмешательства на матке и придатках	4(16%)	3(11,5%)	7(31%)#	0
Внутриматочные инструментальные вмешательства	1(4%)	0	3(13%)	4(13%)

\*  $p < 0,01$  по сравнению с группой I, II и IV

\*\* $p < 0,01$  по сравнению с группой II, III, IV

#  $p < 0,01$  по сравнению с группой IV

**Таблица 6 - Репродуктивный анамнез обследованных женщин**

Паритет	I группа (n=25)	II группа (n=26)	III группа (n=22)	IV группа n=30
Первобеременные первородящие	8(32%)	7(26%)	10(45%)	14(46%)
Повторнобеременные первородящие	3(12%)	5(19%)	4(18%)	5(15%)
Повторнобеременные повторнородящие	14(56%)	14(53%)	8(36%)	11(33%)
Искусственный аборт в анамнезе	8(32%)	6(23%)	3(13%)	5(15%)
Самопроизвольный выкидыш в анамнезе	4(16%)	5(19%)	4(18%)	3(9%)
Внематочная беременность в анамнезе	1(4%)	1(3,8%)	1(4%)	0
Неразвивающаяся беременность в анамнезе	3(12%)**	6(23%)*	4(18%)	1(3%)
Аntenатальная гибель плода в анамнезе	0	2(7 %)	1(4%)	0
Преждевременные роды в анамнезе	1(4%)	7(26%)*	1(4%)	0
Плацентарная недостаточность в анамнезе	2(8%)	4(15%)	0	0
Преэклампсия в анамнезе	2(8%)	5(19%)*	3(13%)	0
HELLP-синдром в анамнезе	0	0	0	0

\*  $p < 0,01$  по сравнению с группой IV

\*\*  $p < 0,05$  по сравнению с группой IV

Репродуктивный анамнез обследованных женщин, представленный в таблице 6, показал, что первобеременные первородящие пациентки встречались реже всего в группе с умеренной ПЭ (26%), а в остальных - примерно с одинаковой частотой: в группах с ГАГ (45%) и в контрольной группе (46%), в группе с тяжелой ПЭ несколько реже (32%), но статистически значимые различия в паритете среди четырех обследованных групп выявлены не были. Повторнородящие пациентки встречались в четырех представленных группах примерно с одинаковой частотой. Также не было выявлено достоверных различий в частоте искусственных абортов,

самопроизвольных выкидышей и внематочных беременностей в анамнезе среди четырех изучаемых групп. Достоверно чаще в группах с ПЭ встречалась неразвивающаяся беременность в анамнезе – в группе с тяжелой ПЭ в 12% и в группе с умеренной ПЭ в 23%, тогда как в контрольной не встречалась вовсе ( $p < 0,01$ ). Обращает на себя внимание, что в группе с умеренной ПЭ статистически значимо чаще встречались преждевременные роды в анамнезе и ПЭ в анамнезе: в 26% и 19% соответственно и не встречалась в контрольной группе ( $p < 0,01$ ). Плацентарная недостаточность в анамнезе встречалась лишь у пациенток с ПЭ – с тяжелой в 8%, с умеренной в 13 % случаев, и не встречалась в группе ГАГ и контрольной. Такое осложнение беременности, как HELLP-синдром, не встречался в анамнезе ни в одной из четырех обследуемых групп пациенток.

Таким образом, можно сделать вывод, что беременные с ПЭ достоверно чаще имели отягощенный акушерский анамнез, а именно: чаще встречалась неразвивающиеся беременности в анамнезе, ПЭ, антенатальная гибель и плацентарная недостаточность, а также преждевременные роды; имели отягощенную наследственность, особенно, высокую частоту сердечно-сосудистых заболеваний, а также отягощенный соматический анамнез, страдали хронической артериальной гипертензией. Женщины в группе с ГАГ также чаще имели отягощенный соматический анамнез и имели более высокий ИМТ по сравнению с контрольной группой.

#### **2.4. Особенности течения беременности и родов у обследованных женщин**

Следующим этапом нашей работы было сравнение течения беременности у пациенток в группах с тяжелой ПЭ, умеренной ПЭ, с ГАГ и в контрольной группе.

**Таблица 7 - Течение беременности у обследованных женщин в I триместре**

Особенности	I группа (n=25)	II группа (n=26)	III группа (n=22)	IV группа n=30
Ранний токсикоз	11(44%)	13(50%)	14(63%)*	11(36%)
Угроза прерывания	7(28%)	7(26%)	10(45%)*	6(20%)
Предлежание хориона	2(8%)	3(11,5%)	2(9%)	4(13%)
Анемия	3(12%)**	3(11,5%)**	2(9%)**	0
Ретрохориальная гематома	1(4%)	0	3(13,6%)	1(3,3%)
Повышение АД	2(8%)**	3(11,5%)**	3(13,6%)**	0
Повышенный риск развития ПЭ по данным скрининга 1 триместра	5 ( 20%)**	1( 3,8%)	0	0

\*\* $p < 0,01$  по сравнению с группой IV

\*  $p < 0,05$  по сравнению с группой IV

Как видно из таблицы 7, при анализе течения беременности в первом триместре у обследованных женщин, отмечено следующее: ранний токсикоз одинаково часто встречался во всех обследуемых группах, причем в группе с ГАГ (63%) статистически значимо чаще по сравнению с контрольной группой (36%) ( $p < 0,05$ ). Угроза прерывания беременности также была зарегистрирована примерно с одинаковой частотой в группах с ПЭ – с тяжелой в 28%, с умеренной – в 26%, и в группе с ГАГ (45%) статистически значимо чаще по сравнению с контрольной группой (20%) ( $p < 0,05$ ). Предлежание хориона отмечено с приблизительно одинаковой частотой во всех четырех группах. Активация внутрисосудистого свертывания по данным гемостазиограммы не имела статистически значимых различий. Анемия беременных, также как и повышение АД в 1 триместре были

статистически значимо чаще зарегистрированы с в группах с тяжелой ПЭ, умеренной ПЭ и в группе с ГАГ по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$ ). При этом, повышенный риск развития ПЭ по данным скрининга 1 триместра беременности, был выявлен в 5 случаях (20%) в группе с тяжелой ПЭ, и лишь у 1 пациентки из группы с умеренной ПЭ.

**Таблица 8 - Течение беременности у обследованных женщин во II триместре**

Особенности	I группа (n=25)	II группа (n=26)	III группа (n=22)	IV группа n=30
Угроза прерывания	4(16%)	7(27%)	11(50%)**	6(18%)
ИЦН	1(4%)	1(3%)	6(27%)**	3(9%)
Отеки	7(28%)*	1(3%)	0	0
Протеинурия	8(32%)*	3(9%)	0	0
Повышение АД	14(56%)**	14(53,8%)**	13(59%)**	0
СЗРП	8(32%)*	3(11,5%)*	1(4,5%)	0
Нарушение МПК и ФПК	12(48%)*	3(11,5%)	4(18%)	1(3%)
Снижение уровня тромбоцитов	3(12%)*	1(3%)	0	0
Анемия	8(32%)	11(42%)	4(18%)	7(23%)
Преждевременное родоразрешение	7(28%)#	0	1(4,5%)	0

\*  $p < 0,01$  по сравнению с группой III, IV

\*\* $p < 0,01$  по сравнению с группой IV

#  $p < 0,01$  по сравнению с группой II, IV

Во втором триместре (таблица 8) такие осложнения, как угроза прерывания беременности примерно с одинаковой частотой отмечены в группах с тяжелой и умеренной ПЭ и в контрольной группе, однако в группе с ГАГ (50%) данное осложнение встречалось статистически значимо чаще по сравнению с контрольной

группой (18%) ( $p < 0,01$ ). Также ИЦН в группах с ПЭ встретилась лишь у 1 пациентки, тогда как в группе с ГАГ с данным осложнением беременности было 6 (27%) пациенток, что достоверно выше, чем в контрольной группе (3%) ( $p < 0,01$ ). Повышение АД во II триместре статистически значимо чаще регистрировалось в группах с гипертензивными расстройствами - с тяжелой ПЭ у 14 (56%) женщин, с умеренной – у 14 (53,8%), в группе с ГАГ – 13 (59%) женщин ( $p < 0,01$ ). Обращает на себя внимание появление статистически значимых значений ПУ, частоты отеков и тромбоцитопении во втором триместре в группе с тяжелой ПЭ, при этом в группах с ГАГ и в контрольной группе данных признаков зарегистрировано не было ( $p < 0,01$ ). Нарушение ФПК и МПК по данным УЗ-доплерометрии встречалось во всех группах с гипертензивными осложнениями, причем в группе с тяжелой ПЭ у 12 (48%) пациенток, что имеет достоверную значимость ( $p < 0,01$ ). Частота развития анемии беременных в обследованных группах не имела статистически значимых различий; была несколько выше в группе с умеренной ПЭ у 11 (42%) женщин, несколько ниже в группах тяжелой ПЭ, ГАГ и контрольной группе – 8 (32%), 4 (18%) и 7 (23%) случаев, соответственно. Во втором триместре было родоразрешено 7 беременных с тяжелой ПЭ, что составило 28% и 1 беременная (4,5%) с ГАГ (показанием к досрочному родоразрешению явилось ухудшение состояния плода по данным Узи и доплерометрии).

Таким образом, во втором триместре беременности в группе с тяжелой ПЭ достоверно чаще регистрировались повышенное АД, значимая ПУ, отеки, СЗРП, нарушение ФПК и МПК, тромбоцитопения и активация внутрисосудистого свертывания крови.

**Таблица 9 – течение беременности у обследованных женщин в III триместре**

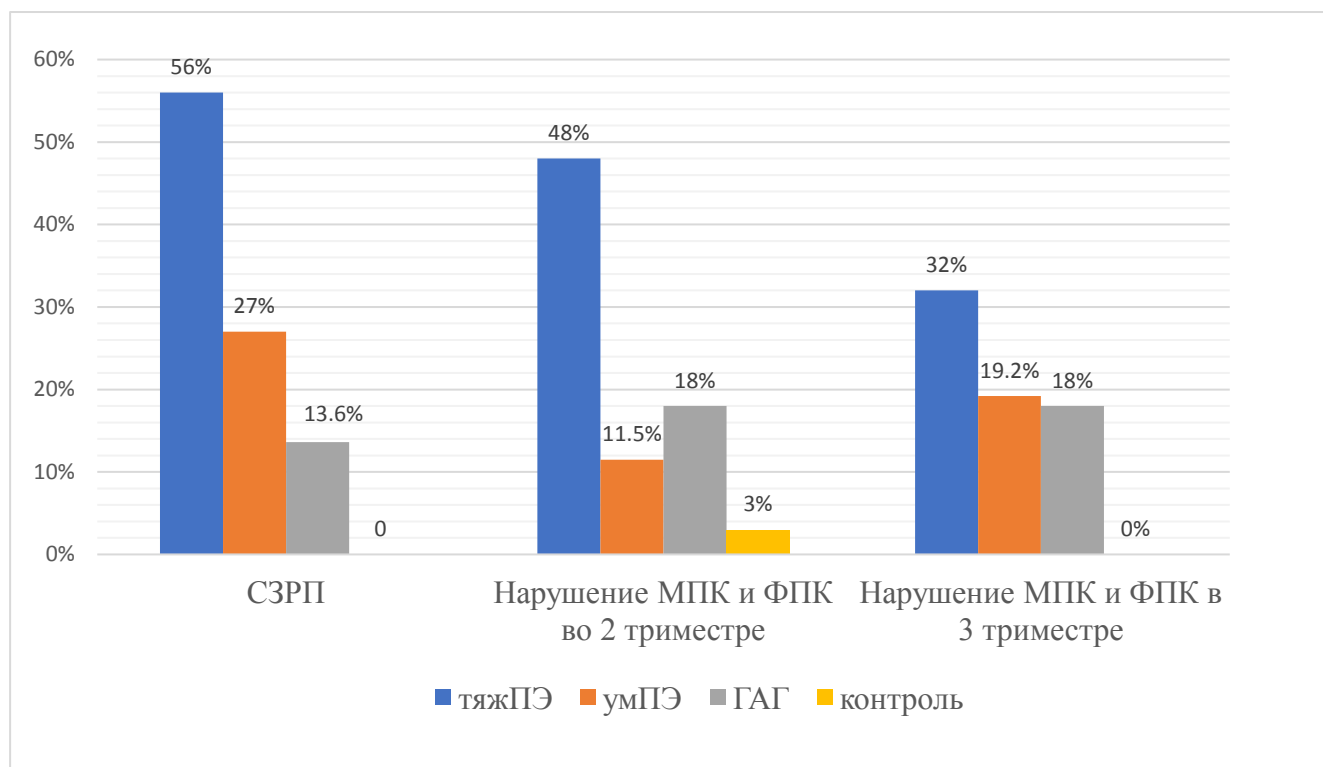
Особенности	I группа (n=25)	II группа (n=26)	III группа (n=22)	IV группа (n=30)
Угроза прерывания	0	4(15%)	6(27%)*	0
ИЦН	0	1(3,8%)	0	2(6,6%)
Отеки	10(40%)#	8(30%)#	2(9%)	0
Протеинурия	17(68%)#	15(57,6%)#	0	0
Повышение АД	18(72%)**	26(100%)**	22(100%)**	0
СЗРП	6(24%)*	4(15,3%)*	1(4,5%)	0
Нарушение МПК и ФПК	8(32%)*	5(19,2%)**	4(18%)*	0
Снижение уровня тромбоцитов	4(16%)*	1(3,8%)	1(4,5%)	0
Анемия	10(40%)**	8(30,7%)	8(36%)**	6(20%)
Преждевременное родоразрешение	11(44%)*	5(19%)	5(22,7%)	1(3,3%)

\*\*  $p < 0,01$  по сравнению с группой IV

\*  $p < 0,05$  по сравнению с группой IV

В третьем триместре беременности, как показано в таблице 9 и рисунке 5, наравне с отеками и ПУ отмечалась статистически значимо более высокая частота нарушений кровотока по данным УЗ-доплерометрии плода в группах с ПЭ – с тяжелой у 8 (32%) женщин, с умеренной у 5 (19,2%), с ГАГ - у 4(18%) пациенток по сравнению контрольной группой (0 пациенток) ( $p < 0,01$ ). СЗРП чаще встречалась также в группах с ПЭ, причем в группе с тяжелой ПЭ больше, чем в группе с умеренной ПЭ - у 6(24%) и у 4(15,3%) пациенток соответственно. Значимое снижение уровня тромбоцитов было в группе с тяжелой ПЭ, составило 4(16%) случаев. Повышение АД, протеинурия, нарушения ФПК и МПК по данным УЗ-доплерометрии, СЗРП и тромбоцитопении в контрольной группе не отмечались.

Угроза преждевременных родов не встречалась в группах с тяжелой ПЭ и контрольной, но осложнила 4(15%) и 6(27%) беременностей в группах с умеренной ПЭ и ГАГ соответственно. Частота анемии беременных в обследованных группах была достоверно выше в группах с тяжелой ПЭ у 10 (40%) беременных и с ГАГ у 8 (36%), по сравнению с контрольной группой – в ней составила 20% и встретилась лишь у 6 беременных ( $p < 0,01$ ).



*Рисунок 5. Частота возникновения СЗРП и нарушения МПК и ФПК во время беременности*

При анализе проведения профилактики ПЭ в данную беременность было выявлено, что в группе с тяжелой ПЭ терапию НМГ получали лишь 2 пациентки, в



группе с умеренной ПЭ – 7 пациенток, в группе с ГАГ 8 пациенток (показания к назначению НМГ с ранних сроков беременности представлены в таблице 10).

Низкие дозы аспирина для профилактики развития ПЭ не применялись ни в одной из исследуемых групп (таблица 10).

**Таблица 10 - Профилактика ПЭ в данную беременность**

	I Группа тяжПЭ (n=25)	II Группа умПЭ (n=26)	III Группа ГАГ (n=22)	IV Группа Контроль (n=30)
НМГ с ранних сроков беременности ( 4-5 недель)	2	7	8	0
Показания к назначению НМГ				
Врожденные тромбофилические мутации высокого риска	1	1	-	0
Врожденные тромбофилические мутации низкого риска	0	2	8	0
ОАГА (ПЭ, ПН, антенатальная гибель плода в предыдущие беременности)	2	7	4	0
Низкие дозы аспирина с ранних сроков беременности	0	0	0	0

**Таблица 11 - Частота осложнений в обследуемых группах**

Осложнения	I группа (n=25)	II группа (n=26)	III группа (n=22)	IV группа (n=30)
HELLP с-м	3(12%)	0	0	0
Очаговая неврологическая симптоматика	2(8%)	0	0	0
Гемолиз	3(12%)	0	0	0

Важно отметить, что возникновение таких серьезных осложнения ПЭ, как HELLP-синдром, появление очаговой неврологической симптоматики и гемолиза, как видно из таблицы 11, было отмечено только в группе с тяжелой ПЭ у 3(12%), 2(8%) и 3(12%) пациенток соответственно, а в остальных группах не встречалось ни разу.

**Таблица 12 - Уровень печеночных ферментов и маркеров ПЭ в крови беременных женщин**

Печеночные ферменты	I Группа тяжПЭ (n=25)	II Группа умПЭ (n=26)	III Группа ГАГ (n=22)	IV Группа Контроль (n=30)
АСТ	50,10±22,1*	24,49±15,75	21,67±10,06	14,9±5,85
АЛТ	131,54±69,6*	23,2±17,16	21,49±13,3	15,67±12,12
ЩФ	125,5±48,1*	106,6±6,6	101,2±1,4	75,6±42,2
ЛДГ	542,12±321,65*	369,10±160,04	309,92±89,98	309,56±65,35
SFLT-1/PLGF	774,721±377,11*	318,45±102,55*	55,219±17,865	45,76±31,085

\*  $p < 0,05$  по сравнению с группой IV

При анализе уровня печеночных трансаминаз и маркеров ПЭ в крови беременных, было выявлено достоверное повышение уровней всех печеночных ферментов, а также SFLT-1/PLGF в группе с тяжелой ПЭ по сравнению с

контрольной ( $p < 0,05$ ) (таблица 12). Также было отмечено достоверное повышение SFLT-1/PLGF в группе с умеренной ПЭ по сравнению с контрольной.

**Таблица 13 - Терапия гипертензивных нарушений**

	I группа тяжПЭ (n=25)		II Группа умПЭ (n=26)		III Группа ГАГ (n=22)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Магнезиальная терапия	25	100%*	5	19,3%	6	27,2%
1-компонентная схема	-	-	21	80,7%**	22	100%**
2-х компонентная схема	21	84%*	5	19,3%	-	-
3-х компонентная схема	4	16%*	-	-	-	-
Антикоагулянтная терапия до родов	25	100%*	7	26,7%	8	36,3%

\*  $p < 0,001$  по сравнению с группой II, III

\*\*  $p < 0,01$  по сравнению с группой I

Закономерно, магнезиальная терапия применялась в 100% случаев у пациенток с тяжелой ПЭ, по сравнению с группой с умеренной ПЭ (19,3%) и группой ГАГ (27,2%) ( $p < 0,001$ ). Антикоагулянтная терапия до родоразрешения также применялась в 100% случаев у пациенток группы с тяжелой ПЭ, что достоверно чаще, чем в группах с умеренной ПЭ и ГАГ ( $p < 0,001$ ). Антикоагулянтная терапия в группах с умеренной ПЭ и ГАГ применялась в 26,7% и 36,3% случаев соответственно. На однокомпонентной схеме гипертензивной терапии находилось 22(100%) пациентки в группе с ГАГ и 21(80,3%) в группе с умеренной ПЭ, что достоверно выше, чем в группе с тяжелой ПЭ, где все пациентки получали или двух, или трехкомпонентную терапию. На двухкомпонентной схеме антигипертензивной терапии находилось 21 (84%) пациенток группы с тяжелой ПЭ

и 5 (19,3%) пациенток с умеренно1 ПЭ. 3х-компонентная терапия использовалась в 4 случаях только в группе с тяжелой ПЭ ( $p<0,001$ ).

**Таблица 14 - Срок родоразрешения**

Срок беременности	I группа тяжПЭ (n=25)		II группа умПЭ (n=26)		III группа ГАГ (n=22)		IV группа Контроль (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Среднее значение срока родов								
	29,44±4,16		36,54±2,83		37,52±3,52		39,19±1,06	
Преждевременные роды 22-27 недель	7	28%*	0	-	0	-	0	-
Преждевременные роды 28-33 недель	12	48%*	3	11,5%	2	9%	0	-
Преждевременные роды 34-37 недель	6	24%*	10	38,5%**	3	13,6%	1	3,4%
Своевременные роды	0	-	13	50%	17	77,4%	29	96,6%

\*- $p<0,001$  в сравнении с группами II, III, IV

\*\*- $p<0,05$  в сравнении с I, III, IV

Средний срок родоразрешения в группе с тяжелой ПЭ составило 29,44±4,16, в группе с умеренной преэклампсией - 36,54±2,83 недель, в группе с ГАГ 37,52±3,52, и 39,19±1,06 в контрольной группе. Преждевременные роды на сроке 22-27 и 28-33 недель достоверно чаще встречались в группе с тяжелой ПЭ по сравнению с группами с умеренной ПЭ и ГАГ ( $p<0,001$ ). Своевременные роды достоверно чаще встречались во всех трех группах по сравнению с тяжелой ПЭ ( $p<0,05$ ) (таблица 14).

При этом показаниями к досрочному родоразрешению в группе с тяжелой ПЭ явились нарастание степени тяжести ПЭ и отсутствие эффекта от проводимой терапии - в 52% случаев. Другим показанием, связанным с гипертензивными нарушениями, было ухудшение состояния плода по данным функциональных методов обследования, встретившееся во всех группах, кроме контрольной ( в группе с тяжелой ПЭ – в 40%, в группе с умеренной ПЭ – в 36%, в группе с ГАГ – в 18%, \*-p<0,05) ( таблица 15). Частота родоразрешения путем кесарева сечения во всех трех группах с гипертензивными расстройствами была достоверно выше, чем в контрольной группе и встречалась в группе с тяжелой ПЭ в 92% случаев, в группе с умеренной ПЭ в 50% случаев, в группе с ГАГ – в 27%, и только в 16% в группе контроля( p<0,05 ).

**Таблица 15 - Показания к оперативному родоразрешению и частота кесарева сечения**

Показания к кесареву сечению								
	I группа тяжПЭ (n=25)		II группа умПЭ (n=26)		III группа ГАГ (n=22)		IV группа Контроль (n=30)	
	Связанные с гипертензивными расстройствами							
	Абс	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нарастание тяжести ПЭ	10	40%*	0	-	0	-	0	-
Ухудшение состояния плода по данным функциональны х методов обследования	10	40%*	9	36%*	4	18%*	0	-
Отсутствие эффекта от терапии ПЭ	3	12%*	0	-	0	-	0	-
Очаговая неврологическая симптоматика	0	-	0	-	0	-	0	-

По акушерским показаниям (не связанными с гипертензивными расстройствами)								
Рубец на матке после кесарева сечения/миомэктомии	0	-	3	11,5%	2	9%	1	3,3%
ПОНРП	-	-	1	3,8%	0	-	0	-
ПИОВ, неготовность родовых путей к родам	2	8%	0	-	0	-	1	3,3%
Клинически узкий таз	0	-	0	-	0	-	1	3,3%
Первичная слабость родовой деятельности	0	-	0	-	0	-	1	3,3%
Отягощенный соматический анамнез	0	-	0	-	0	-	1	3,3%
Неправильное положение плода	0	-	0	-	0	-	0	-
Частота кесарева сечения								
	23	92%*	13	50%*	6	27%*	5	16%

\*- $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой

## ГЛАВА 4. Результаты собственных исследований

### 4.1. Изучение содержания микровезикул при физиологической беременности и при гипертензивных осложнениях беременности

Для исследования предполагаемых кандидатов на роль mtDAMPs – белков OPA1, TFAM и VDAC1 после выделения микровезикулярной фракции из плазмы крови пациенток, принявших участие в исследовании, нами был проведен Вестерн блот анализ (рис. 6), а также оценка концентрации микровезикул и их содержания, нормированное на концентрацию белка в плазме (таблица 16).

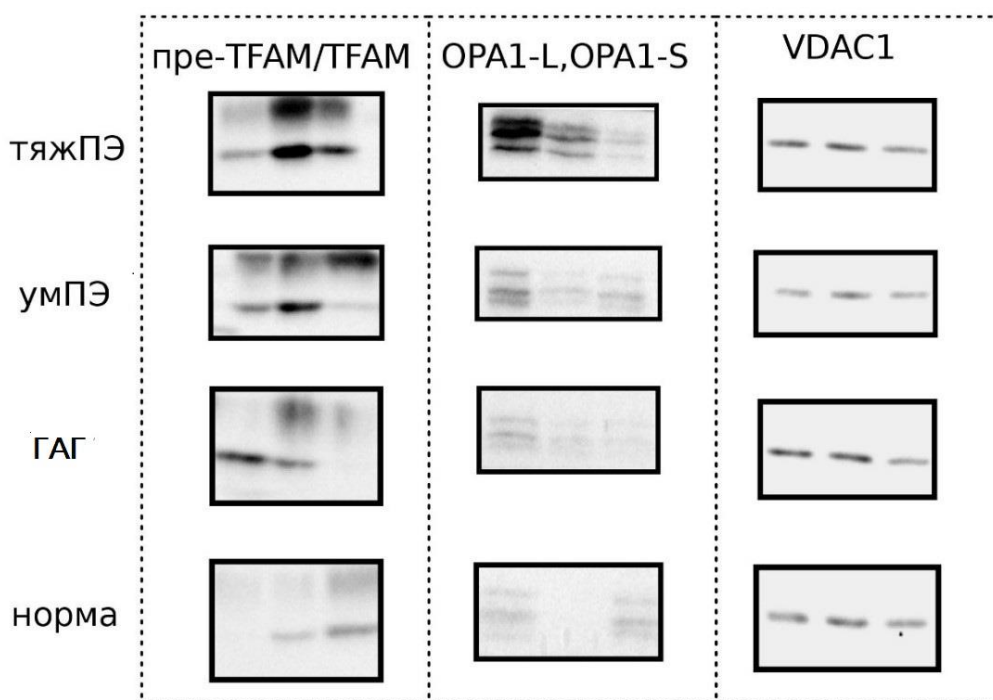


Рисунок 6. Репрезентативная электрофореграмма мембран после окрашивания анти-TFAM, анти-OPA1, анти-VDAC1 антителами.

Согласно таблице 16, содержание микровезикул в плазме крови было выше в обеих группах с ПЭ по сравнению с группой ГАГ и группой норма и полученные различия были статистически значимыми ( $p < 0,05$ ). Однако в группе с тяжелой ПЭ концентрация микровезикул в 1 мл материнской плазмы была незначительно выше,

чем в группе с умеренной ПЭ. Это дает основание утверждать, что при ПЭ, вероятно, происходит распад и высвобождение в материнский кровоток фрагментов синцитиотрофобласта или усиление продукции микровезикул клетками плаценты или клетками сосудов матери, вовлеченных в развитие эндотелиальной дисфункции. Этот результат является принципиально новым, поскольку в научной литературе мы не встречали аналогичных данных при сравнении изучаемых патологий.

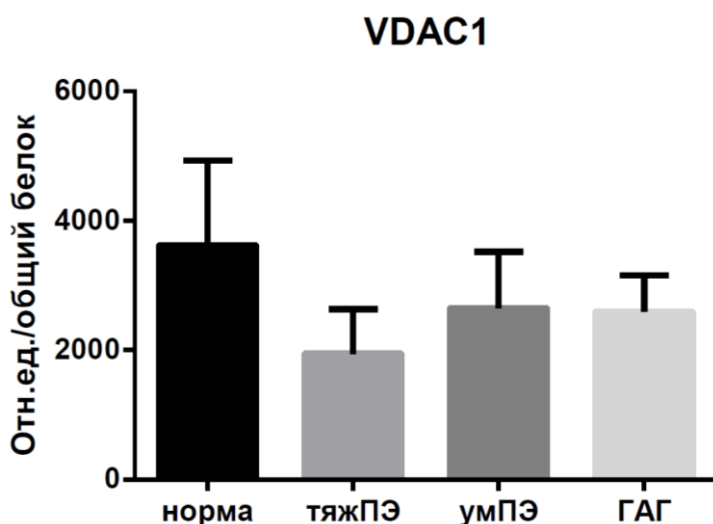
**Таблица 16 - Содержание микровезикул в плазме крови беременных женщин**

Среднее значение	Тяж ПЭ Группа I	Умеренная ПЭ Группа II	ГАГ Группа III	Норма Группа IV
Концентрация плазмы, мг/мл	81,615	81,34	82,32	81,615
Концентрация mV, мг/мл	8,627*	8,209*	3,55	4
Содержание микровезикул при нормировании на конц. плазмы	0,105*	0,100*	0,043	0,0485

\*( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой III, IV

В ходе исследования микровезикулярной фракции методом Вестерн блот анализа мы выявили, что относительное содержание белка VDAC1, нормированное на общее количество нанесенного белка в пробе, не изменяется в исследуемых группах (Рис. 7). Это делает VDAC1 удачным референсным белком, и в дальнейшем исследовании сигнал от белков OPA1 и TFAM был нормирован на сигнал VDAC1.





*Рисунок 7. Обсчет относительного уровня VDAC1 как отношение интенсивности сигнала хемилюминисценции (в относительных единицах) и концентрации общего белка в пробе в исследуемых группах.*

Белок OPA1 является главным фактором в реализации слияния внутренних митохондриальных мембран и участвует в защите клетки от апоптоза. Было обнаружено, что в группе с тяжелой ПЭ экспрессия короткой формы OPA1-S была достоверно выше, чем в остальных группах, и составила 1761,7 относительных единиц, что в 5 раз выше, чем в контрольной группе. (табл. 17, рис.8). При анализе цельной формы OPA1-L также были обнаружены статистически достоверные различия в содержании белка OPA1-L у пациенток с тяжелой ПЭ: уровень OPA1-L в данной группе возрос четырехкратно по сравнению с контрольной и другими группами, и составил в среднем 1295,2 относительных единиц (табл.17, рис.8).

**Таблица 17 - Уровни митохондриальных DAMPs в исследуемых группах**

	Тяж ПЭ	Умеренная ПЭ	ГАГ	Норма
	Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV
OPA1-S (отн.ед)	1761,7*	399,3	249,7	330,1
OPA1-L	1295,2*	321,0	163,6	186,4
OPA1-L/ OPA1-S	2,2*	2,4	2,7	2,6
pre-TFAM	17933,5*	6462,2	1282,0	1461,2
TFAM	3858,3*	1408,4	682,9	622,5

Данные представлены в виде среднего

\* -  $p < 0.05$

Полученные данные свидетельствуют о том, что в микровезикулы от пациенток с тяжелой ПЭ обогащены обеими формами белка OPA1, что может служить важными прогностическим маркером и свидетельствовать о перестроении митохондриальной сети и энергетического обмена в организме матери и плода, в целом. Также можно предположить, что наблюдаемый эффект служит сигналом о состоянии плаценты, как известно, претерпевающей состояние гипоксии и ишемизации при тяжелой ПЭ.

Сопоставляя полученные результаты с клиническими данными обследованных групп, можно сделать вывод, что повышение концентрации OPA1-L и OPA1-S в плазме материнской крови говорит именно о состоянии плаценты, поскольку нарушение в ФПК и МПК, а также СЗРП встречались также достоверно чаще в группе с тяжелой ПЭ, а концентрация данного белка в группах с умеренной ПЭ, ГАГ, и нормой практически не различается. Выраженная экспрессия уровня OPA1 при тяжелой ПЭ свидетельствует об ассоциации этого белка с данной патологией и в дальнейшем он может быть рассмотрен в качестве нового прогностического маркера.

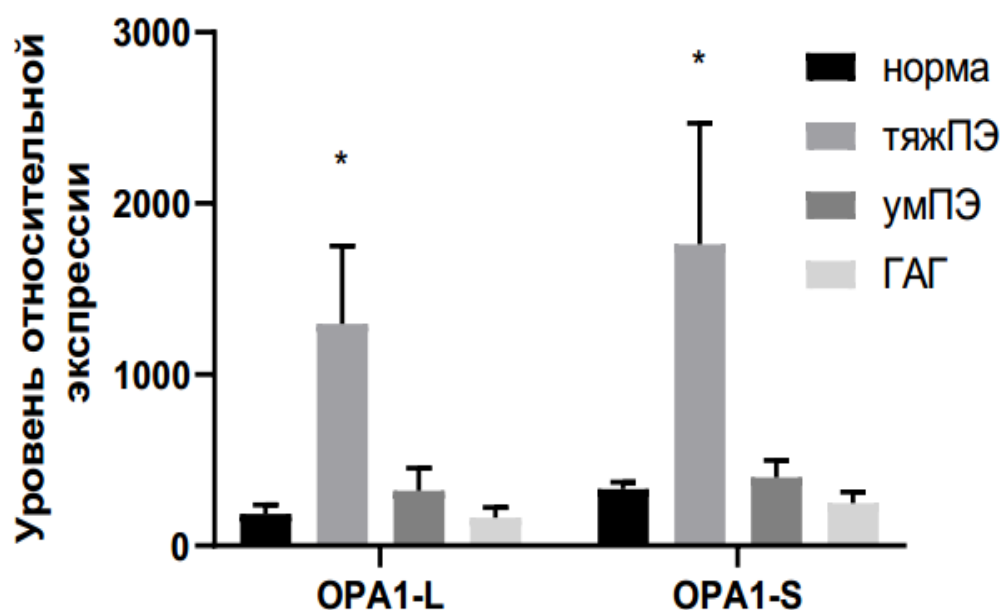


Рисунок 8. Обсчет интенсивности сигнала хемилюминисценции после окрашивания образцов микровезикул всех исследуемых групп анти-OPA1 антителами, нормированный на сигнал белка VDAC1. Данные представляют уровень относительной экспрессии OPA1-L и OPA1-S. \* -  $p < 0.05$

Также нами было проанализировано отношение уровней OPA1-L к OPA1-S – данный параметр отражает превалирование процесса слияния митохондрий над фрагментацией (Рис.9). Мы получили значимое снижение данного индекса в группе тяжелой ПЭ, что говорит о превалировании процесса фрагментации митохондрий над слиянием во фракции микровезикул плазмы крови. Это говорит о том, что в микровезикулы у пациенток с тяжелой ПЭ оказываются включены фрагментированные митохондрии, что, по нашему мнению, является важным сигналом, свидетельствующим о дисфункции плаценты, нарушении энергетического обмена и адекватного митохондриального биогенеза в организме матери.

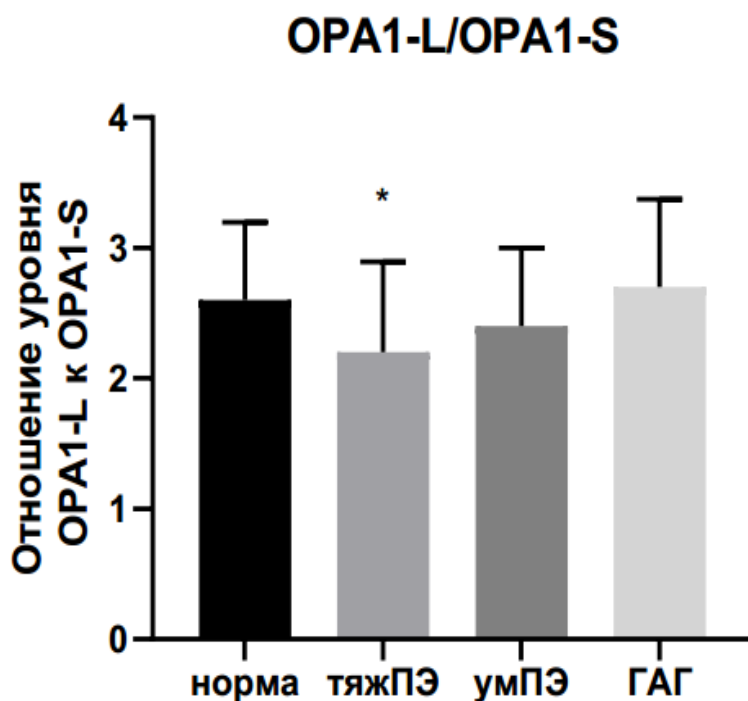


Рисунок 9. Отношение интенсивности сигнала хемилюминисценции от белков OPA1-L к OPA1-S после окрашивания образцов микровезикул всех исследуемых групп анти-OPA1 антителами. \* -  $p < 0.05$

Что касается белка TFAM – активатора транскрипции и репликации мтДНК, то анализ его относительного уровня в исследуемых группах показал следующее: в группах с нормально протекающей беременностью и с ГАГ показатели практически не отличались и составили 682,9 относительных единиц и 622,5 относительных единиц соответственно, в группе с умеренной ПЭ было некоторое увеличение содержания данного белка (1408,4 относительных единиц), однако только в группе тяжелой ПЭ наблюдалось достоверное повышение экспрессии обеих форм белка (TFAM и pre-TFAM) по сравнению с контрольной группой и составило 3858,3 и 17933,5 относительных единиц ( $p < 0.05$ ) соответственно (рис.10).

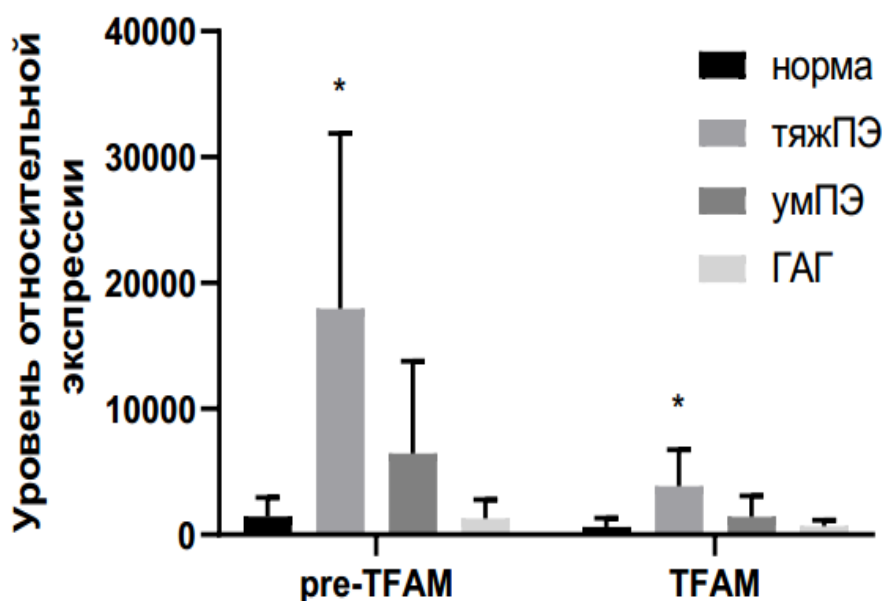
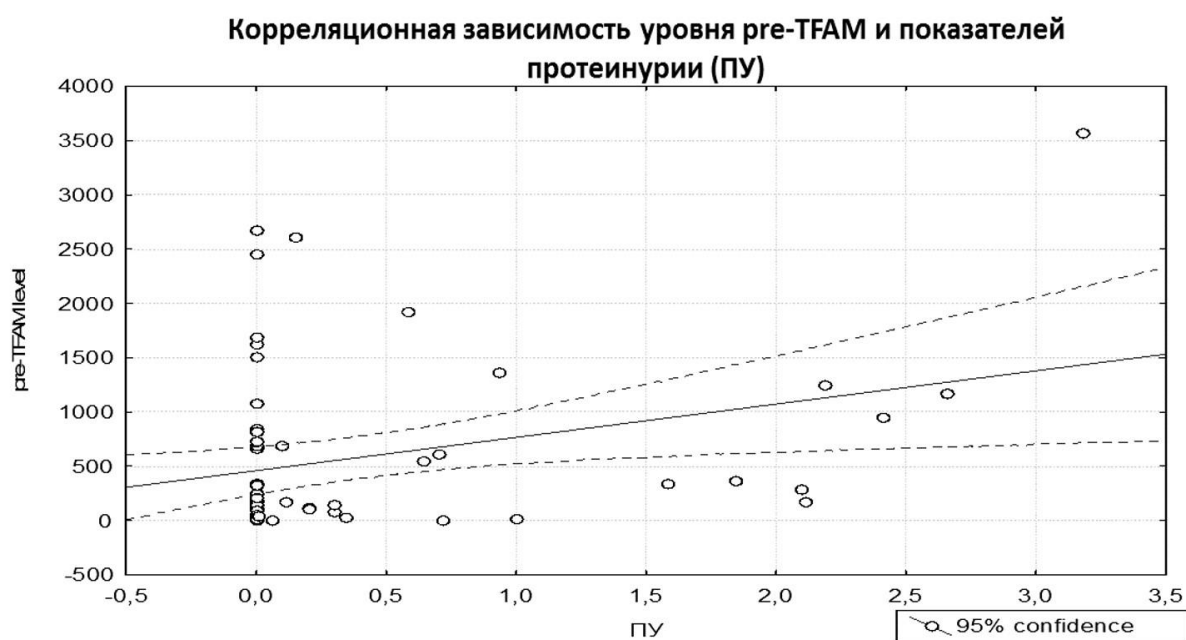


Рисунок 10. Обсчет интенсивности сигнала хемилюминисценции после окрашивания образцов микровезикул всех исследуемых групп анти-TFAM антителами, нормированный на сигнал белка VDAC1. Данные представляют уровень относительной экспрессии белка предшественника pre-TFAM и зрелой формы - TFAM. \* -  $p < 0.05$

Для сравнение полученных биохимическими методами результатов с показателями клиничко-анамнестического характера, нами был проведен корреляционный анализ, выявивший следующие закономерности: была обнаружена положительная корреляция содержания белка pre-TFAM, который является цитоплазматическим предшественником митохондриального TFAM и уровней маркеров ПЭ и ферментов печени (АЛТ и ЛДГ) в группе с тяжелой ПЭ, однако статистически значимая корреляция сбыла выявлена только в отношении содержания белка pre-TFAM и уровня протеинурии (ПУ) при рассмотрении всех пациенток из исследуемых групп: коэффициент корреляции составил  $r=0.3$  (по Пирсону) при  $p=0.009$  (Рис.11). Таким образом, учитывая важность ПУ при диагностике ПЭ, можно сделать вывод, что определение содержания pre-TFAM в микровезикулах плазмы крови может стать диагностически значимым при лечении тяжелой ПЭ.



*Рисунок 11 . Корреляционная кривая, отражающая зависимость уровень относительной экспрессии pre-TFAM и показателей протеинурии (ПУ).*

#### **4.2 Влияние СРАР-терапии на пролонгирование беременности у женщин с тяжелой ПЭ**

В последнее время появляются исследования о возможности пролонгирования беременности на некоторое время при тяжелой ПЭ с целью улучшения прогноза для плода и снижение заболеваемости у новорожденных. Происходит постоянный поиск новых терапевтических воздействий для купирования симптомов ПЭ. В нашем исследовании 25 пациенток с тяжелой ранней ПЭ с выжидательной тактикой ведения были разделены на 2 подгруппы: с применением СРАР-терапии в дополнении к стандартной медикаментозной терапии ПЭ (n=12) и без применения СРАР (n=13). Для сравнения выжидательной с активной тактикой ведения была ретроспективно выбрана группа из 20 женщин с ранней тяжелой ПЭ, с активной тактикой ведения, получающих только стандартную медикаментозную терапию.

СРАР-терапия применялась в условиях ОРИТ в 1 подгруппе и проводилась курсами, средняя продолжительность одного курса терапии - 6 -8 часов ночного

сна. Была проведена комплексная оценка состояния здоровья беременных при помощи физикальных, клинико-лабораторных и функциональных методов исследования, оценены средние сроки пролонгирования беременности. Также методом вестерн-блот анализа с детекцией хемилюминесценции был проведен сравнительный анализ относительного содержания митохондриальных белков (TFAM, OPA1) в микровезикулярной фракции плазмы пациенток с тяжелой ПЭ до и после проведения курсов СРАР-терапии. Исследовались уровни печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы – АЛТ, и аспаратаминотрансферазы – АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), тромбоцитов, плацентарный фактор роста (PlGF), sFlt-1 (растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1), уровень протеинурии также до и после курсов СРАР-терапии.

Следует отметить, что исходно (в момент включения в исследование) группы были сравнимы по уровню гипертензии, тромбоцитов и печеночных ферментов, протеинурии, данным доплерометрии, ФПК и частоте СЗРП, и т.д.(таблица 18).

**Таблица 18 - Симптомы тяжести преэклампсии при поступлении в ОРИТ**

	Выжидательная тактика				Активная тактика	
	IA группа СРАР-терапия (n=12)		IB группа Стандартная медикаментозная (n=13)		IV (n=20)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Гипертензия (САД>160 или ДАД>110)	12	100%	12	92%	18	90%
Тромбоцитопения	3	25%	1	7,6%	3	15%
Повышение ферментов печени	10	83%	8	61%	3	15%
Тяжелая задержка роста плода<3 перцентилей	6	50%*	5	38%	3	15%

продолжение таблицы 18

Отрицательный кровоток в АУ, Нулевой кровоток в DV	6	50%*	5	38%	1	5%
Маловодие	5	41%	6	46%	3	15%

\* $p < 0,05$  по сравнению с группой IB

При распределении в группы с СРАР- терапией и без был выявлен конфаундер – сроки беременности проявления тяжелой ПЭ были более ранними в группе с СРАР- терапией. Срок манифестации повышения АД и значимой ПУ в 1А подгруппе достоверно раньше, чем во 1Б подгруппе ( $p < 0,05$ ) (таблица 19), соответственно СРАР-терапия применялась в основном у женщин с более ранним дебютом ПЭ.

**Таблица 19 - Сроки появления гипертензии и протеинурии в группах с тяжелой преэклампсией**

	Выжидательная тактика		Активная тактика
	IA группа СРАР-терапия (n=12)	IB группа Стандартная медикаментозная (n=13)	IV (n=20)
Повышение АД (срок)	22,7±4,7*	26,5±6,49	27,25±3,29
Систолическое АД (мм рт.ст.)	158±13,8	159±9,2	156±10,4
Диастолическое АД (мм рт.ст.)	102,8±5,34	100±5,34	100±4,48
ПУ (срок)	26,74±2,16 *	27,8±3,6	27,9±2,9
Уровень ПУ (г/л)	2,63±1,61	2,91±1,8	2,75±1,78

\*  $p < 0,05$  по сравнению с группой IB и IV

Ведение пациенток с тяжелой ПЭ заключалось в следующем:



- Наблюдение в ОРИТ;
- Магнезиальная терапия: Обязательное введение нагрузочной дозы - 25% 20 мл – 5 г в/в за 10-15 мин, затем – 1-2 г/ч через инфузомат. Введение сульфата магния осуществлялось до и на фоне родоразрешения, а также продолжалось не менее 24 часов после родоразрешения. В антенатальном периоде назначение сульфата магния сопровождалось мониторингом ЧСС плода при помощи КТГ. При введении сульфата магния обеспечивался следующий контроль: диурез ежечасно, частота дыхания, сатурация кислорода и коленные рефлексy - каждые 10 мин на протяжении первых двух часов, затем каждые 30 мин.
- Антигипертензивная терапия (цель поддержание давления на цифрах 140-155 мм.рт.ст САД и 90-105 мм.рт.с. ДАД):
- Использовались таблетированные антигипертензивные препараты (метилдопа, клонидин и антагонисты кальция):
- - Метилдопа, антигипертензивный препарат центрального действия, альфа2-адреномиметик (препарат первой линии);
- - Нифедипин, блокатор кальциевых каналов, (препарат второй линии);
- -  $\beta$  - адреноблокаторы: метопролол.
- При наличии показаний использовались верапамил, клонидин, амлодипин.
- Инфузионная терапия:
- - Контроль за проводимой инфузионной терапией осуществлялся за счет оценки темпа диуреза.
- Профилактика РДС плода;
- Исследования: клинический анализ крови (тромбоциты), ферменты печени, ЛДГ, уровень протеинурии, маркеры ПЭ, доплерометрия, УЗ оценка роста плода, количества вод, КТГ плода

Магнезиальная применялась в 100% случаев у всех пациенток. Антикоагулянтная терапия до родоразрешения также применялась в 100% случаев у пациенток групп IA и IB, и лишь у 15% в группе IB. Согласно таблице 20, нет

достоверного различия между применением антигипертензивных препаратов среди обеих подгрупп выжидательной тактики - на двухкомпонентной схеме антигипертензивной терапии находилось 11 (90%) пациенток 1А группы и 10 (80%) пациенток 1Б группы. 3х-компонентная терапия использовалась в 1 и 3 случаях соответственно. При этом в группе с активной тактикой наиболее часто применялась однокомпонентная схема антигипертензивной терапии (85% случаев).

**Таблица 20 - Терапия ПЭ**

	Выжидательная тактика				Активная тактика	
	1А группа СРАР-терапия (n=12)		1Б группа Стандартная медикаментозная (n=13)		1В (n=20)	
Длительность пролонгирования беременности, среднее значение	6,3 дня		2,5 дня		0,8 суток	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Магнезиальная терапия	12	100%	13	100%	20	100%
1-компонентная схема	-	-	-	-	17	85%
2-х компонентная схема	11	90%	10	80%	4	20%
3-х компонентная схема	1	10%	3	20%	-	-
Антикоагулянтная терапия до родов	12	100%	13	100%	3	15%

Родоразрешение проводилось, в зависимости от показаний, в 1А группе минимально через 2-е суток, максимально – через 12 суток от момента поступления в ОРИТ. В 1Б группе – минимально через 2-е суток, максимально – через 7 дней от момента поступления. При выжидательной тактике ведения срок пролонгирования беременности у пациенток в группе 1А был выше в среднем на 3,8 суток, чем в группе 1Б. При активной тактике родоразрешение проводилось через 2-29 часов (в среднем 0,8 суток).

Критериями для срочного родоразрешения при выжидательной тактике ведения были:

- Нестабильность гемодинамики на фоне проведения 3-х компонентной антигипертензивной терапии: повышение АД >160/110 мм.рт.ст. в течение 6 часов.
- Неврологические симптомы;
- Тяжелая прогрессирующая тромбоцитопения;
- HELLP-синдром;
- Олигурия (<500 мл/24 часа) или сывороточный креатинин  $\geq 1,5$  мг/дл
- Отек легких;
- Преждевременная отслойка плаценты
- спонтанные или повторяющиеся поздние, или выраженные переменные децелерации; переменность менее 5 уд/мин в течение 60 мин, отсутствие критериев Доуза Редмана в течение 60 мин, оценка КТГ по Фишеру менее 6 баллов;
- Отрицательный или нулевой кровоток в артерии пуповины;
- Нулевой или отрицательный кровоток в венозном протоке;
- Выраженное маловодие (< 5 см) в двух исследованиях с интервалом в 24 часа при сроке беременности более 30 нед.

В обеих группах с выжидательной тактикой ведения основными причинами родоразрешения явились ухудшение состояния плода по данным тестов функциональной диагностики- отрицательный или нулевой кровоток в артерии пуповины и нулевой или отрицательный кровоток в венозном протоке (7 случаев (58%) в 1А группе, 3(23%) случаев во 1Б группе) и нарастание степени тяжести ПЭ, несмотря на проводимую интенсивную терапию (4(33%) случая в 1А группе и 9(69%) случаев во 1Б группе, в том числе развитие HELLP-синдрома в 2 случаях в 1А группе и в 1 случае в 1Б группе).

Показаниями к родоразрешению при активной тактике был сам факт развития тяжелой преэклампсии.

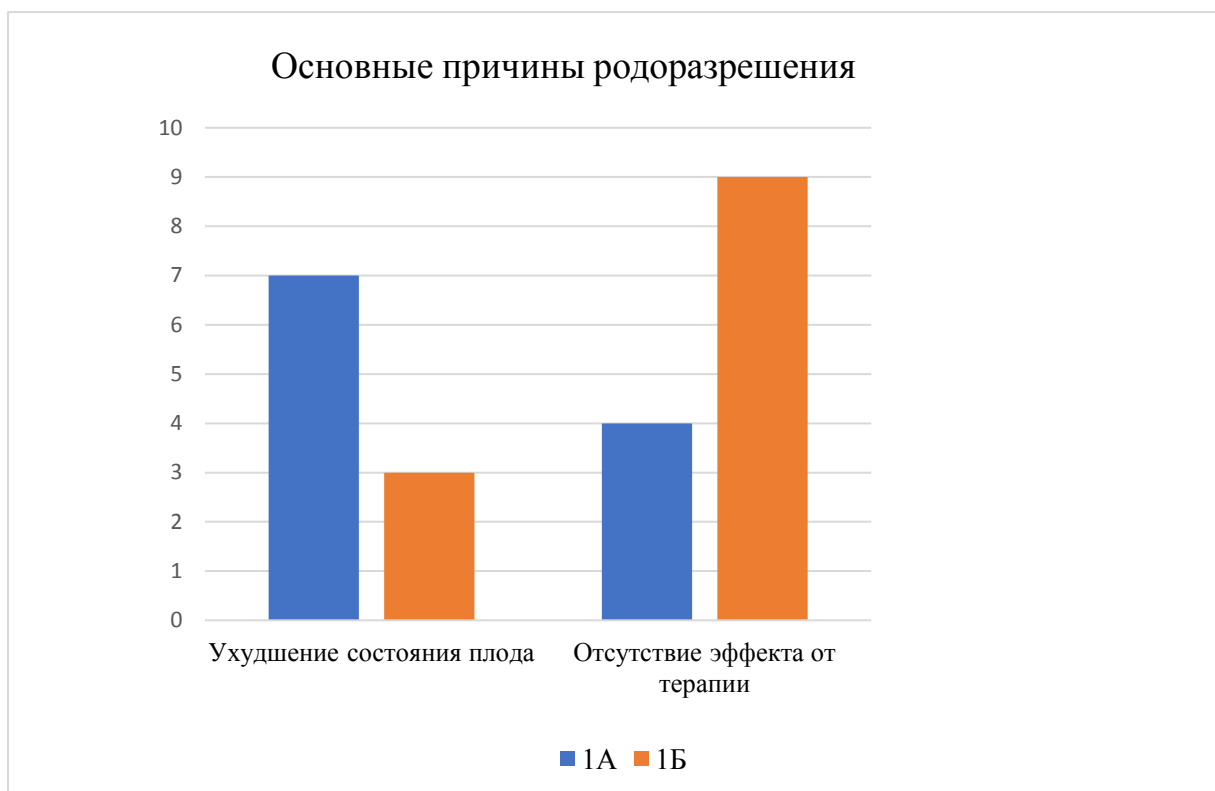
При этом, как видно из таблицы 21 и рисунка 12, в группе с применением СРАР-терапии достоверно чаще причиной родоразрешения являлось ухудшение состояния плода, по сравнению с группой со стандартной медикаментозной терапией ( $p < 0,01$ ), при этом в группе 1Б достоверно чаще по сравнению с группой 1А ( $p < 0,05$ ), нарастала тяжесть ПЭ, вследствие чего принималось решение о необходимости родоразрешения.

**Таблица 21 - Причины родоразрешения в группе с тяжелой ПЭ при выжидательной тактике**

Причина родоразрешения	1А группа СРАР-терапия (n=12)	1Б группа Стандартная медикаментозная (n=13)
Отсутствие эффекта от проводимой терапии	4(33%)	9(69%)**
Ухудшение состояния плода по данным тестам функциональной диагностики	7(58%)*	3(23%)
Другие причины (ПИОВ и пр)	1(8,3%)	1(7,6%)

\* $p < 0,01$  по сравнению с группой 1Б

\*\* $p < 0,05$  по сравнению с группой 1А



*Рисунок 12. Основные причины родоразрешения в группе с тяжелой ПЭ*

Следует подчеркнуть, что именно дистресс плода являлся основной причиной окончания выжидательной тактики с применением СРАР-терапии, а не ухудшение состояния матери при тяжелой преэклампсии.

Таким образом, можно предположить, что применение, в дополнение в медикаментозной терапии, постоянного положительного давления в дыхательных путях достоверно чаще и прогрессивнее купирует симптомы ПЭ, при этом, не оказывая достоверного влияния на гемодинамику системы мать-плацента-плод.

Также при анализе данных было выявлено, что применение СРАР-терапии позволило снизить медикаментозную нагрузку уже после 1 курса применения (снижена доза антигипертензивных препаратов) в 2 (20%) случаях.

Согласно данным опросника, 11 из 12 женщин перенесли СРАР-терапию без каких-либо неприятных ощущений, и лишь в 1 случае была жалоба на трудности с засыпанием в связи с неудобством от давления лицевой маски на переносицу. Также в 30% (n=4), субъективно отмечалось улучшение качества сна и общего самочувствия после начала проведения СРАР-терапии.

### 4.3. Неонатальные исходы у обследованных пациенток

Проанализировав неонатальные исходы, представленные в таблице 22, нельзя не отметить статистически значимую более низкую массу тела при рождении в группе с тяжелой ПЭ, по сравнению с остальными группами ( $p < 0,05$ ). Оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах в группе с тяжелой ПЭ составила  $6,79 \pm 1,35$  и  $7,79 \pm 0,97$ , в группе умеренной ПЭ  $7,33 \pm 1,2$  и  $8,37 \pm 0,96$ , в группе с ГАГ -  $7,57 \pm 0,97$  и  $8,57 \pm 0,74$ , а в контрольной группе  $7,93 \pm 0,25$  и  $8,83 \pm 0,37$ , соответственно. На основании этого можно сделать вывод, что оценка состояния по шкале Апгар на 1 и 5 минуте была достоверно ниже в группе с тяжелой ПЭ по сравнению с группой ГАГ и контрольной группой ( $p < 0,01$ ). В 76% случаев дети из группы тяжелой ПЭ были недоношенными, что статистически значимо больше по сравнению с остальными группами ( $p < 0,05$ ). СЗРП достоверно чаще встречался в группах с ПЭ – с тяжелой у 14 (56%) женщин, с умеренной - у 7 (26%) женщин по сравнению с группой ГАГ (встречался у 3 (13,6%) женщин и с контрольной группой, где данный признак отсутствовал ( $p < 0,01$ ). Такие осложнения, как РДС плода и ВУИ были достоверно выше в группе с тяжелой ПЭ - 15(60%) и 15(60%) по сравнению с остальными группами соответственно. В контрольной группе СЗРП и ВУИ не встречались, а недоношенность и РДС лишь в 1 случае.

**Таблица 22 - Анализ состояния новорожденных**

	I группа (n=25)	II группа (n=26)	III группа (n=22)	IV группа (n=30)
Живорожденные	25(100%)	26(100%)	22(100%)	30(100%)
Средняя масса тела при рождении (г)	$947,52 \pm 620^{**}$	$2514 \pm 779$	$2709 \pm 890$	$3315,66 \pm 402$
Оценка по шкале Апгар 1 мин.	$6,79 \pm 1,35^*$	$7,33 \pm 1,2$	$7,57 \pm 0,97$	$7,93 \pm 0,25$
Оценка по шкале Апгар 5 мин.	$7,79 \pm 0,97^*$	$8,37 \pm 0,96$	$8,57 \pm 0,74$	$8,83 \pm 0,37$
недоношенность	19(76%)**	11(42%)*	5(22%)	1(3%)
СЗРП	14(56%)**	7(27%)*	3(13,6%)	0
РДС	15(60%)**	1(3%)	1(4,5%)	1(3%)
ВУИ	15(60%)**	3(9%)	1(4,5%)	0

\*\*( $p<0,05$ ) по сравнению с группой II, III, IV

\*( $p<0,01$ ) по сравнению с группой III, IV .

Все дети были живорожденными, однако постнеонатальная смертность составила 12% в группе с тяжелой ПЭ. Новорожденные в группе с тяжелой преэклампсией переводились на второй этап выхаживания в отделение патологии новорожденных на  $16,14\pm 10,8$  сутки, в то время как в группе с умеренной преэклампсией этот показатель составил  $3,5\pm 11,3$  суток. ( $p<0,01$ ), что было обусловлено разницей в сроках родоразрешения и, соответственно, тяжестью состояния новорожденных. Выписка из стационара производилась на  $53,3\pm 17,8$  суток в группе с тяжелой ПЭ, на  $10,3\pm 18,2$  суток в группе с умеренной ПЭ, на  $6,63\pm 18,4$  суток в группе с ГАГ и на  $4,7\pm 1,3$  сутки в группе здоровых женщин (таблица 23).

**Таблица 23 - Неонатальные исходы**

	I группа тяжПЭ (n=25)		II группа умПЭ (n=26)		III группа ГАГ (n=22)		IV группа контроль (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Перевод на 2 этап выхаживания	$16,14\pm 10,8^*$		$3,5\pm 11,3$		3		-	
Выписка/сутки	$53,3\pm 17,8^{**}$		$10,3\pm 18,2$		$6,63\pm 18,4$		$4,7\pm 1,3$	
Постнатальная смертность	3	12%	0	-	0	-	0	-

\* $p<0,01$  по сравнению с контрольной группой

\*\* $p<0,01$  по сравнению с группами II, III, IV

При анализе заболеваемости новорожденных было выявлено следующее: в группе с тяжелой ПЭ чаще отмечались такие заболевания как: врожденная пневмония - в 60% РДС – в 60% НЭК – в 20%, анемия недоношенных – в 56% и конъюгационная желтуха – в 44% случаев ( $p<0,01$ ). В группе с умеренной ПЭ врожденная пневмония встречалась в 7,6%, а в 80,7% случаев родились здоровые

дети. В группе с ГАГ, статистических различий в заболеваемости детей в сравнении с группой контроля выявлено не было (таблица 24).

**Таблица 24 - Заболеваемость новорожденных**

	I группа тяжПЭ (n=25)		II группа умПЭ (n=26)		III группа ГАГ (n=22)		IV группа контроль (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Здоровые дети	0	0%	21	80,7%	20	90,9%	29	96%
Врожденный сепсис	3	12%*	0	-	0	-	0	-
Врожденная пневмония	15	60%*	2	7,6%	1	4,5%	0	-
Синдром угнетения функций ЦНС	2	8%	0	-	0	-	0	-
Геморрагический синдром	9	36%	1	3,8%	0	-	0	-
РДС	15	60%*	1	3,8%	1	4,5%	1	3,3%
НЭК	5	20%*	0	-	0	-	0	-
Анемия недоношенных	14	56%*	1	3,8%	1	4,5%	0	-
Конъюгационная желтуха	11	44%*	0	-	2	9%	0	-
Неонатальная пневмония	2	8%	0	-	0	-	0	-
Неонатальная гипогликемия	2	8%	0	-	0	-	0	-
Псевдокисты сосудистого сплетения	2	8%	0	-	0	-	0	-
Субэпидуральные кровоизлияния	2	8%	1	3,8%	0	-	0	-
Неонатальный кандидоз	1	4%	0	-	0	-	0	-
Транзиторное тахипноэ	2	8%	1	3,8%	1	4,5%	1	3,3%

\* $p < 0,01$  по сравнению с группами II, III, IV

При более детальном анализе исходов для новорожденных в группах у пациенток с тяжелой ПЭ было выявлено, что антропометрические показатели при рождении были более низкие в группе 1А, что обусловлено более ранним сроком



родорозрешения, чем в группах 1Б и I В, при этом оценка новорожденных по шкале Апгар не различалась во всех трех группах. Однако, при дальнейшем анализе выявилось, что, хотя и респираторная поддержка различными методами требовалась практически всем новорожденным, в группе 1А, несмотря на более ранний срок родоразрешения, достоверно снизилась необходимость проведения инвазивных методов дыхательной поддержки у новорожденных (8,3%), тогда как в группе 1Б стандартная ИВЛ применялась в 30,7% случаев, а в группе 1В – в 40% ( $p < 0,05$ ). Также в группе 1А достоверно снизилась потребность в введении сурфактанта – в 66,6%, тогда как в группах 1Б и 1В она составила 84% и 75% соответственно ( $p < 0,05$ ). Количество дней пребывания в отделении реанимации новорожденных не было статистически значимо различно.

Постнатальная смертность также не была значимо различна и составила 2 случая в 1А группе, 1 случай во 1Б группе и 2 случая в 1В группе (см. таблицу 25).

**Таблица 25 - Исходы для новорожденных при выжидательной и активной тактике ведения тяжелой ПЭ**

	Выжидательная тактика		Активная тактика
	IA группа CPAP-терапия (n=12)	IB группа Стандартная медикаментозная (n=13)	I В (n=20)
Срок беременности	28,49±2,1	30,8±3,6	30,2±2,04
Масса тела	807,2 ± 134,79 г	1088,00 ± 109,79 г*	980,4±36
Рост плода	32,65±2,9	34±4,3	34,5±6,3
Апгар на 1 минуте	6,2±1,2	6,3±1,5	6,6±0,6
Апгар на 5 минуте	7,4±1,01	7,5±0,9	7,8±0,6
Продолжительность пребывания в ОРИТН	33,8±9,45	33,5±7,6	35,6±8,4
Респираторная поддержка различными методами	11(91,6%)	13(100%)	20(100%)
НСРАР	5(41,6%)	5(38,4%)	6(30%)

*продолжение таблицы 25*

ИВЛ	1(8,3%)**	4(30,7%)	8(40%)
Biphasic	5(41,6%)	4(30,7%)	6(30%)
Курсорф	8(66,6%)**	11(84%)	15(75%)
Постнатальная смертность	2(16%)	1(7,6%)	2(10%)

\* $p < 0,05$  по сравнению с группой 1А и 1В

\*\* $p < 0,05$  по сравнению с группой 1Б и 1В

При анализе заболеваемости новорожденных (таблица 26) было выявлено следующее: редкое число случаев геморрагического синдрома (включавшего в себя легочное и желудочное кровотечения, а также ДВС-синдром) у новорожденных с выжидательной тактикой ведения – в 1А группе 41,6%, в 1Б группе - 30,7%, против 70% у пациенток с активной тактикой ведения беременности. Некротизирующий энтероколит также чаще встречался у новорожденных с активной тактикой ведения - в 35 % случаев. Конъюгационная желтуха реже встречалась в группе с активной тактикой – 25%, тогда как в группах с выжидательной тактикой встречалась в 50% (1А группа) и 38,4% (1Б группа) соответственно.

Достоверных отличий по заболеваемости новорожденных между группами с выжидательной тактикой ведения беременности, выявлено не было.

**Таблица 26 - Заболеваемость новорожденных при выжидательной и активной тактике ведения тяжелой ПЭ**

	Выжидательная тактика				Активная тактика	
	IA группа СРАР- терапия (n=12)		IB группа Стандартная медикаментозная (n=13)		I B (n=20)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Врожденный сепсис	2	16%	1	7,6%	4	20%
Врожденная пневмония	7	58,3%	8	61,5%	11	55%
Синдром угнетения функций ЦНС	1	8,3%	1	7,6%	1	5%
Судорожный синдром	-	-	-	-	1	5%
Геморрагический синдром	5	41,6%*	4	30,7%*	14	70%
РДС	8	66%*.#	7	53,8%*	18	90%
НЭК	3	25%*	2	15,3%*	7	35%
Анемия недоношенных	8	66%	6	46%	13	65%
Конъюгационная желтуха	6	50%	5	38,4%	5	25%**
Неонатальная пневмония	1	8,3%	1	7,6%	1	5%
Неонатальная гипогликемия	2	16%	-	-	4	20%
Псевдокисты сосудистого сплетения	1	8,3%	1	7,6%	1	5%
Субэпидуральные кровоизлияния	1	8,3%	1	7,6%	1	5%
Неонатальный кандидоз	-	-	1	7,6%	3	15%
Транзиторное тахипноэ	1	8,3%	1	7,6%	-	-
Полицетемия новорожденных	-	-	1	7,6%	-	-

\* -p<0,05 по сравнению с группой 1B

\*\*p<0,05 по сравнению с группой 1A

# p<0,05 по сравнению с группой 1Б

Таким образом, применение СРАР-терапии в качестве дополнительного лечебного воздействия при пролонгирование беременности при ранней тяжелой ПЭ даже при более раннем родоразрешении( в среднем, на 2 недели) позволяет достичь таких же перинатальных исходов ( в т.ч. длительность респираторной поддержки, частоту использования сурфактанта, длительность пребывания в отделении реанимации и заболеваемость новорожденных), как и родоразрешение в более позднем сроке у женщин с тяжелой ПЭ без поддержки СРАР-терапии.

При анализе данных лабораторных исследований в 1А группе было отмечено достоверное снижение уровней sFlt-1, PlGF, отношения sFlt-1/PlGF, АЛТ (таблица 27) в крови беременных даже при проведении одного курса СРАР – терапии. Отмечалось достоверное снижение и протеинурии (рисунок 13.). Также была обнаружена тенденция к снижению уровня АСТ и ЩФ после СРАР – терапии (p=0,06). В 1Б группе на протяжении всего времени пролонгирования не отмечалось снижения уровня печеночных ферментов, равно как ПУ и sFlt-1, PlGF, отношения sFlt-1/PlGF.

Статистически значимых различий в лабораторных показателях после 2 и последующих курсов СРАР-терапии выявлено не было.

**Таблица 27 - Динамика лабораторных показателей до и после курсов СРАР-терапии в группе 1А**

	ДО	После 1 курса n=12	После 2 курса n=9	После 3 курса n=4	После 4 курса n=2
PLGF (пг/мл)	31,21	29,7*	30,09	30,2	31,34
SFLT-1(пг/мл)	20396	19371*	20270	21567,4	21082
SFLT-1/PLGF	504	451*	673,6	718,9	672,68
АСТ (Ед/л)	37	33	33,3	32,4	29,98
АЛТ (Ед/л)	27,9	19,7*	28,3	25,32	26
ЛДГ(Ед/л)	479,45	414	432,6	404,2	414,5
ЩФ (Ед/л)	140	125#	132	126	120,4
ПУ( г/л)	1,72	1,15*	1,23	1,32	1,54

Данные представлены в виде медианы

\* - p<0.05

# - p = 0,06

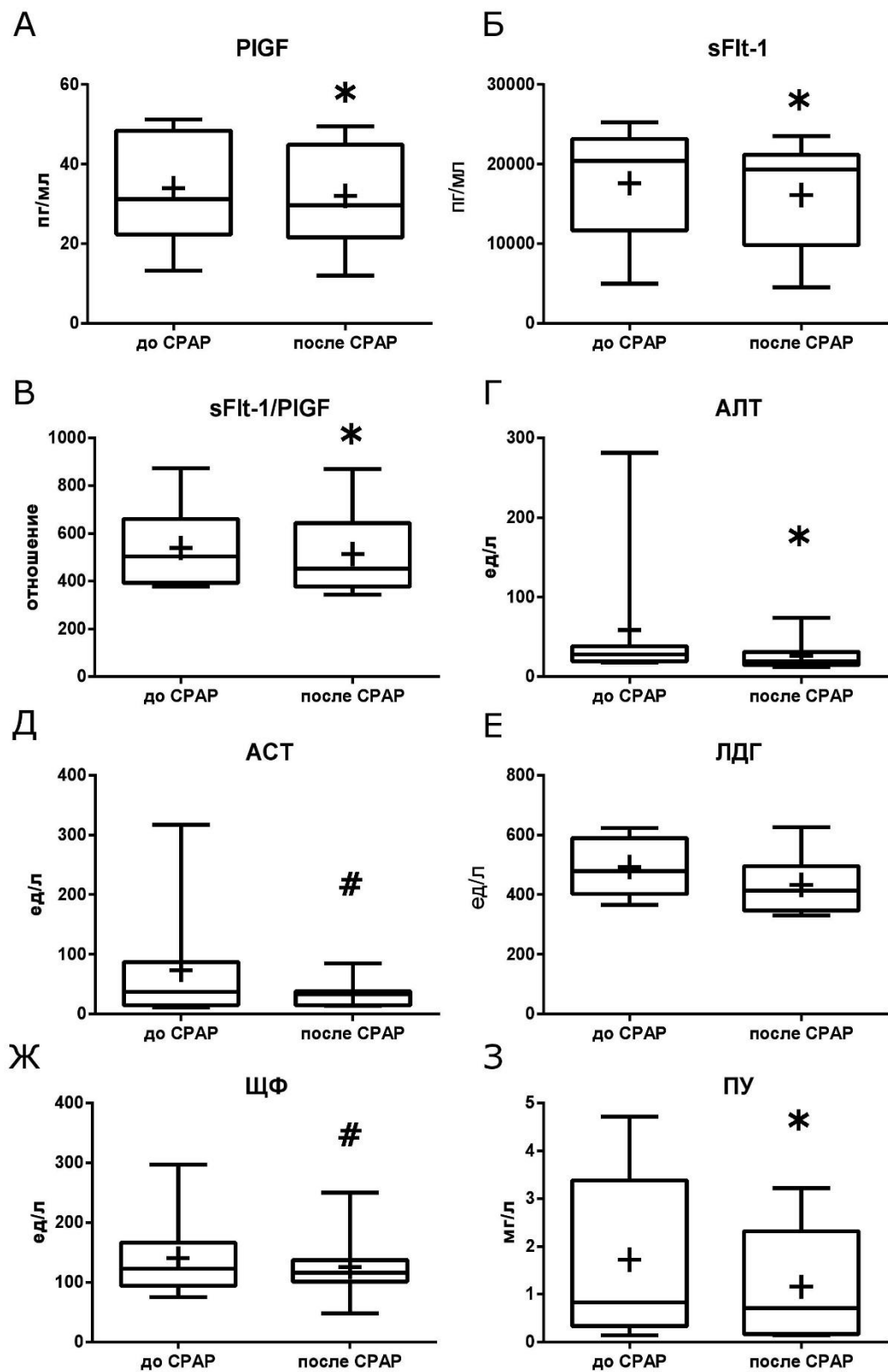


Рисунок 13. Сравнение клинических показателей до и после 1-го курса СРАР-терапии. (PIGF) (А), sFlt-1 (Б), соотношение sFlt-1 / PIGF (В), АЛТ (Г), АСТ (Д), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (Е), (ЩФ) (Ж), (ПУ) (З).

\* -  $p < 0,05$

# -  $p = 0,06$

Проанализировав течение послеродового периода по данным таблицы 28, мы сделали вывод о динамике снижения ПУ и нормализации АД в группе женщин с тяжелой ПЭ. Так, до 7 дней произошла нормализация АД у 4(33%) женщин из группы с применением СРАР-терапии, у 4(30%) женщин из группы со стандартной медикаментозной терапией, и у 4(20%) женщин из группы с активной тактикой ведения. В основном нормализация АД происходила в период в времени от 7 дней до 6 недель – в группах с выжидательной тактикой у 6(50%) женщин из группы IA и у 8(61%) женщин из группы IB ( $p<0,05$ ), а в группе с активной тактикой – у 12(60%) ( $p<0,05$ ). В сроке больше 6 недель нормализация АД происходила у большего количество женщин из группы с активной тактикой -у 4(20%), тогда как у женщин из групп с выжидательной тактикой - у 2 (16,6%) в группе IA и у 1(7,6%) женщин в группе IB . При этом важно отметить факт, что последние 3 женщины из групп с выжидательной тактикой, имели ХАГ до беременности, и они потребовали назначения им антигипертензивных препаратов, при этом новых случаев развития ХАГ в течении 6 месяцев после перенесенной тяжелой ПЭ зафиксированно не было.

Сроки исчезновения ПУ достоверно не различались в обеих группах с выжидательной тактикой- на  $5,14\pm 2,04$  сутки в группе с применением СРАР-терапии, и на  $5,22\pm 1,39$  в группе с стандартной медикаментозной поддержкой, тогда как в группе с активной тактикой ПУ исчезала лишь на  $6,23\pm 2,24$  сутки ( $p<0,05$ ).

Выписка женщин из групп IA и IB значимо не отличалась и составила  $6,29\pm 1,28$  и  $6,11\pm 0,41$  сутки, соответственно. При этом в группе IB выписка осуществлялась позже всего, и происходила на  $7,8\pm 1,56$ ( $p<0,05$ ).

Таким образом, регресс клинической симптоматики и выписка из стационара происходили несколько медленнее в группе с активной тактикой ведения.

**Таблица 28 - Течение послеродового периода в группах с тяжелой ПЭ**

		Выжидательная тактика		Активная тактика
		IA группа СРАР-терапия (n=12)	IB группа Стандартная медикаментозная (n=13)	IV (n=20)
Сутки снижения АД	До 7 дней	4(33%)	4(30%)	4(20%)
	7 дн. – 6 нед.	6(50%)	8(61%)*	12(60%)*
	более 6 нед	2(16,6%)	1(7,6%)	4(20%)
Сутки снижения ПУ		5,14±2,04	5,22±1,39	6,23±2,24**
Выписка из стационара		6,29±1,28	6,11±0,41	7,8±1,56**

\*p<0,05 по сравнению с группой IA

\*\*p<0,05 по сравнению с группами IA, IB

Также в ходе данного исследования был проведен анализ содержания белков OPA1 и TFAM в микровезикулярной фракции, полученной из плазмы крови женщин до и после курсов СРАР-терапии (таблица 29).

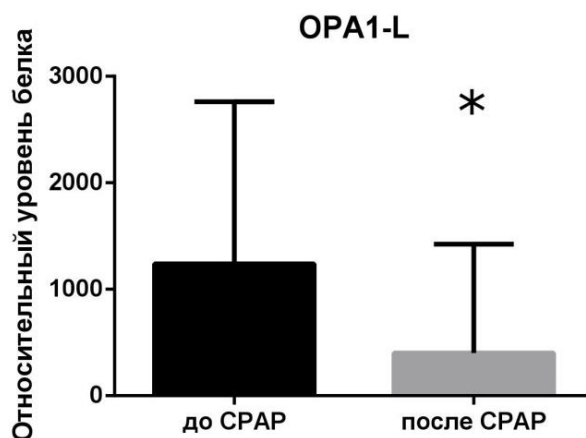
Было обнаружено, что относительное содержание белка OPA1-L, то есть полной формы OPA1, отвечающей за слияние внутренних митохондриальных мембран, значительно снижалось уже после 1 курса СРАР-терапии и составило 433,5 относительных единиц, тогда как до курса СРАР-терапии в группе IA относительное содержание белка составляло 1239,3 (рис. 14). Наряду с обнаруженной статистически значимой разницей в основных проанализированных клинических показателях (sFlt-1/PIGF, АЛТ и ПУ), этот результат является важным индикатором изменения общего состояния пациентки. Можно предположить, что курс СРАР-терапии способствует нормализации кардио-васкулярного состояния, в связи с чем, содержание mtDAMP, OPA1-L, снижается. Содержание в микровезикулах белков OPA1-S, TFAM, pre-TFAM до и после СРАР-терапии не различалось.

**Таблица 29 - Динамика митохондриальных DAMPs до и после курсов СРАР-терапии в группе 1А**

	ДО	После 1 курса n=12	После 2 курса n=9
OPA1-S (отн.ед.)	2729,2	589,1	2647,7
OPA1-L (отн.ед.)	1239,3	433,5*	110,9*
OPA1-L/ OPA1-S	1,6	12,9	3,3
pTFAM (отн.ед.)	15343,7	17280,4	12036,4
TFAM (отн.ед.)	5848,2	3640,0	5057,2

Данные представлены в виде медианы

\* -  $p < 0.05$



*Рисунок 14. Сравнение относительного содержания mtDAMPs OPA1-L в микровезикулярной фракции крови пациенток с тяжелой ПЭ до и после СРАР-терапии. \* -  $p < 0.05$*



## Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на многочисленные исследования в отношении предупреждения развития ПЭ во время беременности, частота ПЭ остается неизменной и варьирует от 2 до 8%, а ее последствия отрицательно влияют на здоровье новорожденного и качество последующей жизни женщины [65,66].

На сегодняшний день существуют различные теории развития ПЭ [6,48]. Считается, что нарушение процессов имплантации, дисфункция эндотелия, и как следствие, развитие системного воспалительного ответа, также, как и генерализованный спазм и повышение проницаемости сосудов играют важную роль в патогенезе преэклампсии. Важными факторами патогенеза также являются нарушение инвазии трофобласта и формирование плацентарного дерева, основным компонентом которого являются терминальные ворсины [114].

Существующие в настоящее время терапевтические подходы к лечению данной патологии являются симптоматическими и в большинстве случаев бывают недостаточно эффективными. В то же время выбор метода лечения с целью пролонгирования беременности для снижения смертности и заболеваемости новорожденного и отсутствия последствий для здоровья женщины нередко представляют собой достаточно сложную задачу.

В проведенном нами исследовании были изучены клиничко-анамнестические различия гипертензивных расстройств, связанных с беременностью: тяжелой и умеренной ПЭ, а также ГАГ. Был впервые изучен количественный и качественный состав митохондриальных DAMPs в плазме здоровых беременных женщин, а также пациенток с тяжелой ПЭ, умеренной ПЭ и ГАГ и оценена их роль в прогрессировании гипертензивных нарушений во время беременности. Также в качестве оригинального терапевтического подхода для лечения тяжелой ПЭ было предложено использовать методику поддержания постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP), оценка эффективности которой строилась на основании клиничко-лабораторных данных и

выявленных уровней митохондриальных DAMPs, оцененных до и после курсов СРАР-терапии.

В проведенном проспективном исследовании были изучены особенности течения беременности и исходы родов у 103 женщин. Из них, у 51 женщины с ПЭ. Эти пациентки были разделены на две группы в зависимости от тяжести ПЭ: I группу составили 25 пациенток с тяжелой ПЭ, из них группу с СРАР-терапией (IA) составили 12 женщин с ранней манифестацией тяжелой ПЭ (до 34 недель), 13 женщин с тяжелой ПЭ (IB) – без СРАР-терапии, II группу составили 26 пациенток с умеренной ПЭ. Также нами была обследована 22 женщины с гестационной артериальной гипертензией и IV группу составили 30 соматически здоровых женщин (контрольная группа).

Возраст пациенток имел большую вариабельность и статистически не отличался во всех группах. Изучение частоты соматической патологии, выявило статистически значимые различия – так, в I группе частота хронической артериальной гипертензии составила 12%, во II группе - 50%, и не встречалась в контрольной группе.

Не было выявлено различий среди таких заболеваний, как эндокринные патологии, болезни мочевыводящей системы, варикозное расширение вен нижних конечностей, заболевания органов дыхания и органов пищеварения. Ожирение достоверно чаще встречалось в группах с тяжелой ПЭ (44%) и ГАГ (31,8%) по сравнению контрольной группой (3,3%), что согласуется с литературными данными различных авторов. Так, во многих исследованиях была доказана связь избыточной массы тела и развитием гипертензивных расстройств во время беременности[43,108].

Нами не было выявлено статистически значимых различий в паритете среди всех обследованных групп. Также не было выявлено достоверных различий в частоте искусственных абортов, самопроизвольных выкидышей и внематочных беременностей в анамнезе среди четырех изучаемых групп. Достоверно чаще в группах с ПЭ встречалась неразвивающаяся беременность в анамнезе – в группе с тяжелой ПЭ в 12% и в группе с умеренной ПЭ в 23%. Обращает на себя внимание,

что в группе с умеренной ПЭ в анамнезе статистически значимо, чем в других группах (даже в группе с тяжелой ПЭ) чаще встречались преждевременные роды, ПЭ и плацентарная недостаточность: в 26% , 19% и 13 % случаев соответственно. При этом ни одна из пациенток группы умеренной ПЭ в последствии не развила тяжелую ПЭ. Можно сделать вывод, что грамотная предгравидарная подготовка, постоянный контроль за состоянием беременной и плода, своевременное назначение необходимых лекарственных препаратов (все 26 пациенток группы умеренной ПЭ получали антигипертензивную терапию, 7 пациенток получали антикоагулянтную терапию с ранних сроков беременности) снижают риски развития тяжелой ПЭ у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом.

При анализе течения беременности в первом триместре у обследованных женщин было выявлено, что анемия беременных, также как и повышение АД в 1 триместре были статистически значимо чаще зарегистрированы в группах с гипертензивными нарушениями. Во втором триместре угроза прерывания беременности примерно с одинаковой частотой отмечены в группах с тяжелой и умеренной ПЭ. Повышение АД, начиная со второго триместра беременности, регистрировалось в группах с гипертензивными расстройствами - с тяжелой ПЭ у 14(56%) женщин, с умеренной – у 14(53,8%), в группе с ГАГ – 13 (59%) женщин. Обращает на себя внимание появление статистически значимых значений ПУ, частоты отеков и тромбоцитопении во втором триместре в группе с тяжелой ПЭ. Также нарушение ФПК и МПК по данным УЗ-доплерометрии встречалось во всех группах с гипертензивными осложнениями, но в группах с ПЭ достоверно чаще - в группе с тяжелой ПЭ у 12 (48%) пациенток, а в группе с умеренной ПЭ у 3 (11,5%) ( $p < 0,001$ ).

В третьем триместре беременности, наравне с отеками и ПУ, отмечалась статистически значимо более высокая частота нарушений кровотока по данным УЗ-доплерометрии плода в группах с ПЭ – с тяжелой у 8 (44%) женщин, с умеренной у 5 (19,2%). СЗРП чаще встречалась также в группах с ПЭ, в группе с тяжелой ПЭ - у 6(24%) ( $p < 0,01$ ) и в группе с умеренной ПЭ - у 4(15,3%) пациенток ( $p < 0,05$ ). Значимое снижение уровня тромбоцитов было только в

группе у пациенток с тяжелой ПЭ и составило 4(22%) случаев, причем в 3 случаях из 4 тромбоцитопения сопровождала развитие HELLP-синдрома.

Частота анемии беременных в обследованных группах была достоверно выше в группах с тяжелой ПЭ у 10 (40%) беременных и с ГАГ у 8 (36%), по сравнению с контрольной группой – в ней составила 20% и встретилась лишь у 6 беременных.

Среднее значение срока родоразрешения в группе с тяжелой ПЭ составило  $29,44 \pm 4,16$ , в группе с умеренной ПЭ -  $36,54 \pm 2,83$  недель, в группе с ГАГ  $37,52 \pm 3,52$ , и  $39,19 \pm 1,06$  в контрольной группе.

Частота родоразрешения путем операции кесарево сечение была наивысшей в группе с тяжелой ПЭ - в 92% случаев. При этом показаниями к оперативному родоразрешению послужили нарастание степени тяжести ПЭ (основное показание в группе с тяжелой ПЭ, встречалось в 52%), а также ухудшение состояния плода по данным функциональных методов обследования, встретившееся во всех группах, кроме контрольной (в группе с тяжелой ПЭ – в 40%, в группе с умеренной ПЭ – в 36%, в группе с ГАГ – в 18%). Нарастание степени тяжести ПЭ и ухудшение состояния плода явились показаниями к досрочному родоразрешению 7 беременных с тяжелой ПЭ во втором триместре беременности, что составило 28%.

Анализируя перинатальные исходы, важно отметить, что все дети родились живорожденными, даже несмотря на тяжесть состояния беременных и ранние сроки родоразрешения в группе с тяжелой ПЭ. Вследствие более раннего родоразрешения в группе с тяжелой ПЭ, масса новорожденных в этой группе была достоверно меньше, чем в других группах ( $947,52 \pm 620$  гр в группе с тяжелой ПЭ,  $2514 \pm 779$  гр в группе с умеренной ПЭ,  $2709 \pm 890$  гр в группе с ГАГ и  $3315,66 \pm 402$  гр в контрольной группе). Низкая масса при рождении и оценка по шкале Апгар, связана не только с тяжестью преэклампсии, но и наиболее вероятно со сроками родоразрешения пациенток, что согласовывается с данными других авторов [42]. В 76% случаев дети из группы тяжелой ПЭ были недоношенными, что статистически значимо больше по сравнению с остальными группами, и такие осложнения как СЗРП достоверно чаще встречался в группах с ПЭ – с тяжелой у 14 (56%) женщин,

с умеренной - у 7 (26%) женщин. РДС плода и ВУИ были достоверно выше в группе с тяжелой ПЭ - 15(60%) и 15(60%), ( $p < 0,05$ ), что, безусловно, обусловлено более ранним сроком родоразрешения, чем в других группах и недоношенностью. Также постнатальная смертность встречалась только в группе с тяжелой ПЭ в 3 случаях.

Длительность пролонгирования беременности при тяжелой ПЭ зависела от эффективности проводимой антигипертензивной терапии и состояния плода по данным функциональных методов обследования. Как правило, женщины с тяжелой ПЭ обычно родоразрешаются в кратчайшие сроки для того, чтобы снизить осложнения со стороны матери, т.к. клинически тяжелая преэклампсия характеризуется прогрессирующим ухудшением состояния матери и плода [65,66]. Однако, некоторые ученые ставят под сомнение мнение, что все пациентки с тяжелой преэклампсией должны быть немедленно родоразрешены. Sibai с коллегами [30] изучили 95 женщин с тяжелой преэклампсией у которых отсутствовали тяжелые соматические заболевания или акушерские осложнения (такие как: преждевременный разрыв плодных оболочек, многоплодная беременность, преждевременные роды) на сроке 28-32 недель. При выжидательной тактике родоразрешение проводилось на 32,9 против 30,8 недели при активной тактике ( $p < 0,01$ ), а также у женщин с выжидательной тактикой были лучшие исходы для новорожденных, т.к. они имели более высокий вес при рождении (1622 против 1233 г;  $p < 0,01$ ), при этом им реже требовалось пребывание в интенсивной терапии новорожденных. Но чаще отмечался малый для гестационного возраста вес при рождении (30,1 против 10,9). В нашем исследовании во всех 25 случаях в I группе была выбрана выжидательная тактика ведения беременности при ПЭ.

Критериями для выжидательной тактики при ранней тяжелой ПЭ являются: стабилизация состояния женщины (контролируемый уровень АД, протеинурии), проведение комплексной антигипертензивной, магниальной и противотромботической терапии, а также отсутствие выраженных нарушений состояния плода. При ранней тяжелой ПЭ показаниями для родоразрешения со стороны матери являются: срок беременности  $< 24$  или  $> 33$  недель беременности, неконтролируемая тяжелая гипертензия, неврологический дефицит, ДВС-синдром,

тяжелая прогрессирующая тромбоцитопения ( $<100$  тыс), HELLP-синдром, олигурия ( $<500$  мл/24 часа) или сывороточный креатинин  $\geq 1,5$  мг/дл, отек легких, приступ эклампсии, отслойка плаценты.

Основываясь на нескольких уже проведенных исследованиях, в которых отмечена положительная роль СРАР-терапии в пролонгировании беременности у женщин с тяжелой ПЭ [87,88,111], в нашем исследовании 12 женщинам с ранней тяжелой ПЭ также применялась СРАР-терапия, в дополнение к основной медикаментозной нагрузке, в качестве дополнительного способа купирования проявлений ПЭ. Изначально, СРАР-терапия применялась только для лечения обструктивного сонного апноэ, однако, после ряда исследований, доказывающих, что беременность является фактором повышенного риска развития синдрома обструктивного апноэ сна [100], а также гипотезы о возможном едином патогенетическом пути развития ранней ПЭ и сонного апноэ [53,81,89], СРАР-терапия стала изучаться как новый перспективный дополнительный способ в лечении тяжелой ПЭ.

В нашем исследовании пролонгирование беременности в группе с применением СРАР составило от 2 до 12 суток, в среднем – 6,3 дня, а в группе без СРАР – от 2 до 7 дней, среднее значение – 2,5 дня. Срок пролонгирования беременности у пациенток в группе с применением СРАР-терапии был выше в среднем на 3,8 суток, чем в группе с выжидательной тактикой ведения без СРАР-терапии.

Важно отметить, что в группе с применением СРАР-терапии при тяжелой преэклампсии основной причиной окончания выжидательной тактики явился дистресс плода, а не ухудшение состояния матери. Таким образом, можно предположить, что применение постоянного положительного давления в дыхательных путях достоверно чаще и прогрессивнее купирует симптомы ПЭ (при этом целевые значения АД составляли 130/90 мм.рт.ст), но не оказывает достоверного влияния на гемодинамику системы мать-плацента-плод. Возможно, в последующих исследованиях с применением СРАР-терапии для купирования симптомов ПЭ целесообразно поддерживать несколько более высокий уровень

целевого АД – порядка 140-150 для систолического и 90-100 мм.рт.ст для диастолического, что может более благоприятно отразиться на плодовой гемодинамике.

Важно отметить, что в группе с выжидательной тактикой с применением СРАР-терапии средний срок дебюта преэклампсии был на 7 дней раньше, а срок родоразрешения был на 2 недели меньше, чем в группе без СРАР. Т.е срок пролонгирования беременности даже при более раннем дебюте ПЭ при применении СРАР терапии был больше. Но даже несмотря на более ранний срок родоразрешения выявлено, что у новорожденных в группе 1А достоверно снизилась необходимость проведения инвазивных методов дыхательной поддержки у новорожденных (8,3%), тогда как в группе 1Б стандартная ИВЛ применялась в 30,7% случаев, а в группе 1В – в 40%(  $p < 0,05$  ), а также достоверно снизилась потребность в введении сурфактанта – в 66,6% в группе 1А, в 84% в группе 1Б и в 75% в группе 1В( $p < 0,05$ ). РДС встречался в обеих группах с выжидательной тактикой ведения с практически одинаковой частотой (8 случаев в 1А и 10 случаев в 1Б группах). Также не было выявлено статистически достоверных различий среди прочих заболеваний в группах с выжидательной тактикой ведения ПЭ. Пребывание в отделении реанимации новорожденных также не была статистически значима различна. Исходя из вышеуказанного, можно сделать вывод, что применение СРАР-терапии в качестве дополнительного лечебного воздействия при пролонгирование беременности при ранней тяжелой ПЭ даже при преждевременном родоразрешении позволяет улучшить перинатальные исходы. При анализе послеродового периода было выявлено, что в основном нормализация АД происходила в период в времени от 7 дней до 6 недель – в группах с выжидательной тактикой у 6(50%) женщин из группы 1А и у 8(61%)женщин из группы 1Б(  $p < 0,05$ ), а в группе с активной тактикой – у 12(60%) (  $p < 0,05$ ). В сроке больше 6 недель нормализация АД происходила у большего количество женщин из группы с активной тактикой -у 4(20%). При этом важно отметить факт, что только в группе с активной тактикой ведения 4 женщины развили ХАГ в течении 6 месяцев

наблюдения, после перенесенной тяжелой ПЭ. Новых же случаев развития ХАГ в группах с выжидательной тактикой выявлено не было.

В группе с активной тактикой ПУ исчезала на сутки дольше, чем в группах с выжидательной тактикой ( $p < 0,05$ ). Выписка женщин в группе IV осуществлялась позже всего, и происходила на  $7,8 \pm 1,56$  сутки ( $p < 0,05$ ), тогда как в группах IA и IB выписка женщин происходила на  $6,29 \pm 1,28$  и  $6,11 \pm 0,41$  сутки, соответственно.

Согласно последним исследованиям, при развитии ПЭ при окислительном стрессе происходит интенсивный распад синцитиотрофобласта, что приводит к повышению циркуляции в материнской плазме множественных провоспалительных факторов плацентарного происхождения, а именно внеклеточных везикул и фрагментов митохондрий – DAMPs[52].

Митохондрии являются одними из центральных медиаторов воспаления. мтДНК и N-формил- пептиды являются наиболее изученными представителями DAMP[73]. Активация врожденной иммунной системы с помощью mtDAMPs облегчает внутрицитоплазматический редокс-сигнальный каскад, который запускает выработку провоспалительных цитокинов с последующим стимулированием адаптивного иммунитета. Благодаря этому усугубляются проявления окислительного стресса и, как следствие, утяжеляются клинические проявления ПЭ.

В нашей работе было изучено несколько белков, претендующих на звание DAMPs - белки OPA1 (2 формы: OPA1-L и OPA1-S), VDAC1, TFAM, а также, его цитоплазматический предшественник – pre-TFAM.

При определении концентрации микровезикул в плазме крови было выявлено достоверное увеличение их содержания в группе с тяжелой ПЭ по сравнению с остальными группами.

Было обнаружено, что в группе с тяжелой ПЭ экспрессия короткой формы OPA1-S была достоверно выше, чем в остальных группах, и составила 1761,7 относительных единиц, что в 5 раз выше, чем в контрольной группе. При анализе цельной формы OPA1-L были обнаружены статистически значимые различия в содержании белка OPA1-L у пациенток с тяжелой ПЭ – по сравнению с группой



контроля, концентрация возрастала в 6 раз. Также в группе тяжелой ПЭ наблюдалось повышение экспрессии обеих форм белка TFAM более чем в 6 раз по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, можно сделать вывод, что помимо мтДНК, концентрация которой при ПЭ возрастает в 5 раз, по данным McCartney[56], к важнейшим митохондриальным факторам, говорящим о развитии патологии можно отнести белки OPA1 и TFAM.

При проведении сравнительного анализа уровней митохондриальных DAMPs и классических лабораторных показателей ПЭ, была обнаружена статистически значимая корреляция содержания белка pre-TFAM, который является цитоплазматическим предшественником митохондриального TFAM, и уровня ПУ при рассмотрении всех пациенток из исследуемых групп.

При изучении влияния СРАР-терапии на уровни DAMPs нами было обнаружено, что относительное содержание белка OPA1-L снижалось в 2 раза по сравнению с исходным уже после 1 курса СРАР-терапии у пациенток с тяжелой ПЭ. Вероятно, действие прооксидантной терапии методом СРАР опосредовано снижением частиц синцитиотрофобласта на территории легких в условиях избыточного содержания кислорода и последующим снижением уровня митохондриальных DAMPs и системного провоспалительного действия.

Полученные результаты говорят о важной роли митохондриальных белков микровезикулярной фракции крови во внутритканевом сигналинге системы мать-плацента-плод, а также о необходимости изучения их роли в патогенезе ПЭ и гипертензивных расстройствах беременности. Ряд белков может претендовать на звание mtDAMPs и служить возможными предикторами развития тяжелой ПЭ.

## ВЫВОДЫ

1. Основными факторами риска развития ПЭ являются наличие антенатальной гибели плода, преэклампсии, плацентарной недостаточности в анамнезе, а также наличие метаболического синдрома и хронической артериальной гипертензии до наступления беременности.
2. На фоне СРАР-терапии ранней тяжелой ПЭ отмечено снижение медикаментозной нагрузки, уменьшение уровней печеночных ферментов и маркеров ПЭ (sFlt-1, PlGF). Применение СРАР-терапии в качестве дополнительного метода лечения тяжелой ПЭ позволило достоверно дольше пролонгировать беременность на 3,8 дня по сравнению с традиционной терапией.
3. Перинатальные исходы при тяжелой ПЭ зависели от тактики ведения беременности (выжидательная/активная). Выжидательная тактика при ранней ПЭ оказывала положительное влияние на неонатальные исходы, достоверно снижая частоту РДС синдрома (90% при активной тактике, 72% - при выжидательной), сокращала необходимость проведения инвазивных методов дыхательной поддержки, снижалась частота геморрагического синдрома, а также некротизирующего энтероколита и врожденного сепсиса.
4. Применение СРАР-терапии в качестве дополнительного метода лечения тяжелой ПЭ при выжидательной тактике ведения достоверно снижала необходимость проведения инвазивных методов дыхательной поддержки у новорожденных, а также достоверно снижала потребность в введении сурфактанта по сравнению с детьми, матерям которых была проведена только стандартная медикаментозная терапия.
5. Митохондриальные белки OPA1 и TFAM, а также его незрелая форма pre-TFAM, являются ПЭ-ассоциированными DAMPs, поскольку их уровень в плазме материнской крови возрастает более чем в 5 раз у женщин с ПЭ по сравнению с группой женщин, беременность которых протекает без осложнений, а также обнаружена достоверная корреляция уровней pre-TFAM с уровнями протеинурии у женщин с гипертензивными осложнениями беременности.

6. Создание постоянного положительного давления в дыхательных путях женщин с тяжелой ПЭ позволило эффективно снизить концентрацию митохондриальных DAMPs более, чем в 2 раза, что обуславливает использование данного метода лечения в качестве патогенетического.

7. Регресс клинической симптоматики у женщин, перенесших тяжелую ПЭ, происходил достоверно медленнее в группе с активной тактикой ведения. Также было зафиксировано 4 новых случая развития ХАГ в течении 6 месяцев после родоразрешения в данной группе, тогда как в группах с выжидательной тактикой ведения новые случаи ХАГ выявлены не были.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью возможного прогнозирования развития гипертензивных нарушений, целесообразно исследование митохондриальных белков OPA1 и TFAM плазмы крови беременной, т.к. они могут служить маркерами тяжести ПЭ.
2. При тяжелой ПЭ, особенно при раннем ее дебюте, в перинатальных центрах 3 уровня при соблюдении критериев и показаний к возможному пролонгированию беременности предпочтительна выжидательная тактика ведения беременности в связи с достоверным улучшением неонатальных исходов и отсутствием влияния на материнскую заболеваемость.
3. Критериями для выжидательной тактики при ранней тяжелой ПЭ являются: стабилизация состояния женщины (контролируемый уровень АД, протеинурии), проведение комплексной антигипертензивной, магниевой и противотромботической терапии, а также отсутствие выраженных нарушений состояния плода. При ранней тяжелой ПЭ показаниями для родоразрешения со стороны матери являются: срок беременности <24 или >33 недель беременности, неконтролируемая тяжелая гипертензия, неврологический дефицит, ДВС-синдром, тяжелая прогрессирующая тромбоцитопения (<100 тыс), HELLP-синдром, олигурия (<500 мл/24 часа) или сывороточный креатинин  $\geq 1,5$  мг/дл, отек легких, приступ эклампсии, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.
4. При ранней тяжелой ПЭ показаниями для родоразрешения со стороны плода являются: тяжелая задержка роста плода  $\leq 5$  перцентили и отсутствие роста плода в течении 1-2 недель, повторяющиеся поздние и выраженные переменные децелерации, отрицательный кровоток в артерии пуповины, выраженное маловодие (<5 см) в двух исследованиях с интервалом в 24 часа.
5. СРАР-терапия при тяжелой ПЭ должна проводиться в условиях ОРИТ, курсами, средняя продолжительность одного курса терапии - 6-8 часов ночного сна. При этом у пациенток на фоне применения СРАР-терапии целесообразно поддерживать уровень целевого АД – 140-150 для систолического и 90-100 мм.рт.ст для диастолического.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ артериальная гипертензия  
АД артериальное давление  
ГАГ гестационная артериальная гипертензия  
ГКС глюкокортикостероиды  
ДАД диастолическое артериальное давление  
ПН плацентарная недостаточность  
ПР преждевременные роды  
ПЭ преэклампсия  
РДС респираторный дистресс синдром  
САД систолическое артериальное давление  
СД сахарный диабет  
СЗРП синдром задержки развития плода  
СМА среднемозговая артерия  
СПКЯ синдром поликистозных яичников  
CPAP Continuous Positive Airway Pressure  
DAMPs Damage-Associated molecular patterns  
УЗИ ультразвуковое исследование  
ФПК фето-плацентарный кровоток  
ХАГ хроническая артериальная гипертензия  
**HELLP- синдром** - hemolysis (гемолиз);  
EL — elevated liver enzymes (повышение активности ферментов печени);  
LP — low platelet count (тромбоцитопения)

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Влияние неинвазивной респираторной терапии у беременных с ранней тяжелой преэклампсией на уровни маркеров преэклампсии и митохондриальных DAMPs. / Сковородина Т.В., Вишнякова П.А., Цвиркун Д.В., Шмаков Р.Г., Высоких М.Ю., Калачин К.А., Пырегов А.В. // Акушерство и гинекология. 2018; 10: 52-58
2. Изучение динамики митохондриального ретикулума при окислительном стрессе: ... дисс.канд.биол.наук 03.00.25/ Непряхина Ольга Константиновна. – М., 2009
3. Клинико-anamнестические особенности, плацента и плацентарная площадка при ранней и поздней преэклампсии. / З.С. Ходжаева, Р.Г. Шмаков, Е.А. Коган // Акушерство и гинекология. 2015. № 4. С. 25-31.
4. Клинико-патогенетические варианты тяжелой преэклампсии на основании структурно-функционального анализа митохондрий плаценты: ... дис. канд. мед. наук: 14.01.01/ Вавина Ольга Владимировна. – М., 2016.
5. Клинико-патогенетические особенности различных вариантов тяжелой преэклампсии: ...дис. канд. мед. наук: 14.01.01/ Акатьева Альбина Салаватовна. – М., 2015.
6. Клинико-патогенетические особенности ранней и поздней преэклампсии. / З.С. Ходжаева, Е.А. Коган, Н.И. Клименченко // Акушерство и гинекология. 2015. № 1. С. 12-17.
7. Клинико-патогенетические особенности, акушерская тактика и перинатальные исходы при гипертензивных расстройствах, ассоциированных с беременностью: ... дис. канд. мед. наук: 14.01.01/ Воднева Дарья Николаевна – М., 2018
8. Молекулярные детерминанты развития ранней и поздней преэклампсии. / Ходжаева З.С., Акатьева А.С., Холин А.М., Сафонова А.Д., Вавина О.В., Муминова К.Т. // Акушерство и гинекология. 2014. № 6. С. 47.
9. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации, 2015 г, МинЗдрав РФ

10. Оценка эффективности терапии преэклампсии в зависимости от тяжести гестационной дисфункции эндотелия. / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина, А.Л. Унанян // Российский вестник акушера-гинеколога. 2013. Т. 13. № 3. С. 4-8.
11. Патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к ведению беременных с артериальной гипертензией и преэклампсией. / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина, А.Л. Унанян //Акушерство и гинекология. 2013. № 2. С. 35-40.
12. Прогностическое значение отношения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 к плацентарному фактору роста у беременных с преэклампсией./ Серов В.Н., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. //Акушерство и Гинекология. 2016. № 6. С. 5-10.
13. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патофизиологии и клиническая практика. / Ходжаева З.С., Холин А.М., Вихляева Е.М. //Акушерство и Гинекология 2013 №10. С. 4-11.
14. Роль кисспептинов в развитии ранней и поздней преэклампсии. / Воднева Д.Н., Дубова Е.А., Павлов К.А., Шмаков Р.Г., Щеголев А.И. Акушерство и гинекология. 2014. № 8. С. 65-70.
15. Роль митохондриальных маркеров в патогенезе преэклампсии и оценка эффективности респираторной терапии в лечении преэклампсии./ Сковородина Т.В., Вишнякова П.А., Шмаков Р.Г., Высоких М.Ю. //Акушерство и гинекология. 2017. № 6. С. 5-9.
16. Роль митохондриальных молекул, ассоциированных с повреждением, в манифестации гипертензивных осложнений беременности./ Сковородина Т.В., Вишнякова П.А., Цвиркун Д.В., Шмаков Р.Г., Высоких М.Ю. // Акушерство и гинекология. 2017. № 12. С. 84-85.
17. Роль сонного апноэ в развитии преэклампсии / Романова В.В., Горшинова В.К., Шмаков Р.Г., Шифман Е.М. //Акушерство и гинекология. 2012. №4. С.2

18. Скрининг ранней преэклампсии в I триместре беременности на основе комбинированной оценки материнского сывороточного плацентарного фактора роста и доплерометрии маточных артерий / Холин А.М., Ходжаева З.С., Гус А.И., Иванец Т.Ю. // *Акушерство и гинекология*. 2015. № 5. С. 28–42.
19. Современный взгляд на проблему преэклампсии: аргументы и факты / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // *Акушерство и гинекология*. 2013. № 5. С. 10-16.
20. Тяжелая преэклампсия и эклампсия – критические состояния для матери и плода / И.С. Сидорова, А.П. Милованов, Н.А. Никитина // *Акушерство и гинекология*. 2013. № 12. С. 34-40.
21. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль плацентарного фактора роста и ангиопоэтинов / Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И. // *Акушерство и гинекология*. 2010. № 6. С. 10-15.
22. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль сосудистого эндотелиального фактора роста / Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И. // *Акушерство и гинекология*. 2011. № 3. С. 11-16.
23. Эклампсия в современном акушерстве. / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, М.А. Курцер // *Акушерство и гинекология*. 2010. № 6. С. 4-9.
24. A comparative study of the effect of three different syncytiotrophoblast micro-particles preparations on endothelial cells / Gupta A.K. [et al.]. // *Placenta*. - 2005. – Vol. 1 – № 26. – P. 59-66
25. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate / Romero R., Nien J.K., Espinoza J., Todem D., Fu W., Chung H. et al. *J. Matern. // Fetal Neonatal Med.* -2008. – Vol. 21 – № 1. – P. 9-23
26. A quantitative evaluation of total antioxidant status and oxidative stress markers in preeclampsia and gestational diabetic patients in 24-36 weeks of gestation. / Karacay O. [et al.]. // *Diabetes research and clinical practice*.– 2010. – Vol. 3 – № 89. – P. 231-238.



27. A role for sleep disorders in pregnancy complications: challenges and opportunities. / Romero R, Badr MS. // Am J Obstet Gynecol. – 2014. – Vol. 210 – № 1. – P. 3-11.

28. A wash step at collection of placental biopsies from preeclamptic pregnancies does not adversely affect levels of sFlt-1 or endoglin /Tuuhevaha J. Kaituu-Lino, Natalie J. Hannan, [et al.]. // Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health 5 – 2015. – Vol. 5. – P. 294-297

29. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks' gestation: a randomized controlled trial /Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam R, Grove D, Kotze TJ.// Obstet Gynecol. – 1990. – Vol. 76 – № 6. – P. 1070-1075

30. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial / Sibai B.M., Mercer B.M., Schiff E., et al. // Am J Obstet Gynecol. – 1994. – Vol. 171. – P. 818–22.

31. An intermediate sFlt-1/PlGF ratio indicates an increased risk for adverse pregnancy outcome./ Hoffmann J, Ossada V, Weber M, Stepan H. //Pregnancy Hypertens. – 2017. – Vol. 10. – P. 165-170

32. Analysis of the original causes of placental oxidative stress in normal pregnancy and pre-eclampsia: a hypothesis. / Yang X. [и др.]// The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. – 2012. – Vol. 7 – № 25. – P. 884-888.

33. Angiogenic effects of injected VEGF 165 and sVEGFR-1 (sFLT-1) in a rat flap model / Hans-Gunther Machens, Jila Salehi.[et al.]. // Journal of Surgical Research– 2014. – Vol. 136. – P. 136- 142.

34. Antiphospholipid antibodies increase the levels of mitochondrial DNA in placental extracellular vesicles: Alarming for preeclampsia. / Tong M, Johansson C, Xiao F, Stone PR, James JL, Chen Q, Cree LM, Chamley LW. // Sci Rep.– 2017. – Vol. 7 – № 1. – P. 16556.

35. Association between adverse pregnancy outcome and imbalance in angiogenic regulators and oxidative stress biomarkers in gestational hypertension and preeclampsia/ Turpin CA, Sakyi SA2, Owiredu WK, Ephraim RK, Anto EO.// *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2015.– № 15. – P. 189.
36. Blood pressure patterns in normal pregnancy, gestational hypertension and pre-eclampsia./ Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR, Alonso T, Silva I, Ucieda R, Iglesia M // *Hypertension*. - 2010. – Vol. 36. – P. 149–58.
37. Blood/plasma secretome and microvesicles. / U.Kosgodage, S.Azama, D.Samue. // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*. – 2013. – Vol.1834 (11). – P. 2317-2325.
38. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea oxidative stress, inflammation, and much more / Gozal D, Kheirandish-Gozal L. *Am J // Respir Crit Care Med*. – 2018. – Vol.177. – P. 369-75.
39. Characterisation of syncytiotrophoblast vesicles in normal pregnancy and pre-eclampsia: expression of Flt-1 and endoglin / Tannetta D.S. [et al.]// *PLoS ONE*. – 2013. –№ 2 (8).
40. Circulating microparticles in normal pregnancy and pre-eclampsia/ Redman C.W.G., Sargent I.L. // *Placenta*. – 2008. – № 29. –P. 73–77.
41. Circulating mitochondrial DAMPs are not effective inducers of proteinuria and kidney injury in rodents. / He J, Lu Y, Xia H, Liang Y, Wang X, Bao W, et al. (2015) // *PLoS One*. –2015. – Vol.10(4). –e0124469.
42. Comparison of clinical and perinatal outcomes in early and late-onset preeclampsia. / Madazli R. // *Arch Gynecol Obstet*. - 2014. – Vol. 290(1). P. 53-7
43. Comparison of risk-factors and outcomes of gestational hypertension and preeclampsia. / Shen M. // *Plos One*. - 2017. – Vol. 12(4). – P.
44. Continuous positive airway pressure as a potential treatment for preeclampsia. / Visasiri Tantrakul , Jee Hyun Kim, Christian Guilleminault // *The Open Sleep Journal*. – 2013. – Vol. 6. –P. 37-43.

45. Damage-associated molecular patterns (DAMPs) in preterm labor with intact membranes and preterm PROM: a study of the alarmin HMGB1./ Romero R, Chaiworapongsa T, Alpay Savasan Z, Xu Y, Hussein Y, Dong Z, Kusanovic JP, Kim CJ, Hassan SS. *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2011. – Vol. 24(12). – P.1444-55.
46. Differential mechanisms of endothelium-dependent vasodilator responses in human myometrial small arteries in normal pregnancy and pre-eclampsia / Kenny LC, Baker PN, Kendall DA, Randall MD, Dunn WR. // *Clin Sci (Lond).* – 2002. – Vol. 103. – P. 67–73.
47. Does aggressive and expectant management of severe preeclampsia affect the neurologic development of the infant? / Ertekin A, Kapudere B, Eken MK, İlhan G, Dirman Ş, Sargin M, Deniz E, Karatekin. // *Api M2. Int J Clin Exp Med.* – 2015. –Vol. 8. – №10. – P. 19325-31.
48. Early postpartum changes in circulating pro- and anti-angiogenic factors in early-onset and late-onset preeclampsia. / Wikström A.K., Larsson A., Eriksson U.J., Nash P., Olovsson M *Acta Obstet.// Gynecol. Scand.* – 2008. –Vol. 87. – №2. – P. 146–53.
49. Early Pregnancy Biomarkers in Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis / Wu P, van den Berg C, Alfirevic Z, Cho WC, ed. // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2015. –Vol. 16. – №9. – P. 23035-23056.
50. Effects of maternal obstructive sleep apnea on fetal growth: a case-control study. / Kneitel AW, Treadwell MC, O'Brien LM // *J Perinatol.* – 2018. – Vol. 38. – №8. – P. 982-988.
51. Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia./ De Vivo A, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Corrado F, D'anna R. *Acta // Obstet Gynecol Scand.* – 2008. – Vol. 87. – №8. – P. 837-42.
52. Endoplasmic reticulum stress stimulates the release of extracellular vesicles carrying danger-associated molecular pattern (DAMP) molecules. / Gavin P. Collett1, Christopher W. Redman1, Ian L. // *Oncotarget.* – 2018. – Vol. 9. – №6. – P. 6707-6717.
53. Endothelial dysfunction and preeclampsia: Role of oxidative stress. / Sinchez-Aranguren L.C.// *Frontiers in Physiology.* –2014. –№5. – C. 1–11.

54. Expectant management in pregnant women with early and severe preeclampsia and concomitant risk factors. / Astudillo R. // *Pregnancy Hypertension: An international Journal of Women's Cardiovascular Health*. – 2013. - Vol. 3. – P. 235-241.

55. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: a structured systematic review. / Magee LA, Yong PJ, Espinosa V, Côté AM, Chen I, von Dadelszen P. // *Hypertens Pregnancy*. – 2009. – Vol. 28. – №3. – P. 312-47.

56. Immunostimulatory role of mitochondrial DAMPs: alarming for pre-eclampsia? / McCarthy CM, Kenny LC. *Am J // Reprod Immunol*. – 2016. – Vol. 76. – №5. – P. 341-347.

57. Inflammatory mechanisms in preeclampsia. / Ann-Charlotte // *Pregnancy Hypertens*. – 2013. – Vol. 3. – №2. – P. 58.

58. Inhibin A, activin A, placental growth factor and uterine artery Doppler pulsatility index in the prediction of pre-eclampsia / Yu J1, Shixia CZ, Wu Y, Duan T. // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2011. – Vol. 37. – №5. – P.528-33.

59. Innate immune perturbations, accumulating DAMPs and inflammasome dysregulation: A ticking time bomb in ageing. / Ronan Kapetanovic, Nilesh J. Bokil, Matthew J. // *Sweet Ageing Research Reviews*. – 2015. – Vol. 24. – P.40 – 53.

60. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. / Churchill D, Duley L, Thornton JG, Jones L. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2013. – Vol. 26. – №7. – CD003106.

61. KiSS-1 overexpression as an independent prognostic marker in hepatocellular carcinoma: an immunohistochemical study / Schmid K., Wang X., Haitel A., Sieghart W., Peck-Radosavljevic M., Bodingbauer M., Rasoul-Rockenschaub S., Wrba F. // *Virchows Archiv*. – 2007. – Vol. 450. – P. 143-149.

62. Kisspeptin-10, a KiSS-1/metastatin-derived decapeptide, is a physiological invasion inhibitor of primary human trophoblasts / Bilban M., Ghaffari-Tabrizi N., Hintermann E., Bauer S., et al. // *Journal of Cell Science*. – 2004. - Vol. 117. – P. 1319–1328.

63. Maternal body mass index, height, and risks of preeclampsia / Sohlberg S., Stephansson O., Cnattingius S., Wikstrom A.K. *Am. J. // Hypertens.* – 2012. – Vol. 25. – №1. – P. 120–5.
64. Maternal calorie restriction modulates placental mitochondrial biogenesis and bioenergetic efficiency: putative involvement in fetoplacental growth defects in rats / R, Breton C, Gabory A, Storme L, Reusens B, Junien C, Vieau D, Lesage J. *Am J // Physiol Endocrinol Metab.* – 2013. – Vol. 304. – №1. – E14-22.
65. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia/ Lisonkova S., Sabr Y., Mayer C., Young C., Skoll A., Joseph K.S.// *Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 124. – №4. – P. 771-81.
66. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia / Ghulmiyyah L., Sibai B. *Semin. // Perinatol.* – 2012. – Vol. 36. – №1. – P. 56-9.
67. Maternal plasma pentraxin 3 at 11 to 13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy/ Akolekar R., Casagrandi D., Livanos P., Tetteh A., Nicolaides K.H.// *Prenat. Diagn.* – 2009. – Vol. 29. – №10. – P. 934–8.
68. Mechanisms of disease: a 'DAMP' view of inflammatory arthritis./ Foell D, Wittkowski H, Roth J.// *Nat Clin Pract Rheumatol.* – 2007. – Vol. 3. – №7. – P. 382-90.
69. Mitochondria and reactive oxygen species. / Addabbo F, Montagnani M, Goligorsky MS // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 53. – P. 885 – 892.
70. Mitochondrial damage-associated molecular patterns and vascular function./ Wenceslau CF, McCarthy CG, Szasz T, Spitler K, Goulopoulou S, Webb RC. // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – №18. – P. 1172-7.
71. Mitochondrial damage-associated molecular patterns as potential proinflammatory mediators in post-platelet transfusion adverse effects. / Yasui K, Matsuyama N, Kuroishi A, Tani Y, Furuta RA, Hirayama F. // *Transfusion.* – 2016. – Vol. 56. – №5. – P. 1201-12.
72. Mitochondrial DNA content and expression of genes involved in mtDNA 23 590 transcription, regulation and maintenance during human fetal development. / Havlickova V, Zeman J. // *Mitochondrion.* – 2010. – Vol. 10. – №4. – P. 321-9, 591

73. Mitochondrial protein-derived cryptides: are endogenous N-formylated peptides including mitocryptide-2 components of mitochondrial damage-associated molecular patterns?/ Takayuki Marutani [et al.] // Japan Biopolymers: Peptide Science. :- 2016. – Vol. 106. – №4. – P. 580-7.
74. Mitochondrial dysfunction and damage-associated molecular patterns (DAMPs) in chronic inflammatory diseases. / Dela Cruz CS, Kang MJ. // Mitochondrion. – 2018. – Vol. 41. – №5. – P. 37-44.
75. Nasal continuous positive airway pressure reduces sleep-induced blood pressure increments in preeclampsia / Edwards N, Blyton DM, Kirjavainen T, Kesby GJ, Sullivan CE. Am J // Respir Crit Care Med. – 2000. – Vol. 162. – P. 619–25.
76. Nitric oxide/endothelin-1 in pre-eclampsia/ Vural P.// Clin Chim Acta. – 2002. – Vol. 317.. – P. 65–70.
77. Obstructive sleep apnea in pregnancy / Kapsimalis F./ Sleep Med Clin. – 2007. – Vol. 2.– P. 603-13
78. Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Links Between Pathophysiology and Cardiovascular Complications. /Hopps E, Caimi G. // Clin Invest Med. – 2015. – Vol. 38. – №6. – E362-70.
79. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension / Lavie P, Herer P, Hoffstein V. // BMJ. – 2000. – Vol. 320.– P. 479–482
80. Oxidative stress in pregnancy and fertility pathologies/ Pereira A.C., Martel F. // Cell Biology and Toxicology. – 2014. – Vol. 30. – №5. – P. 301–312.
81. Pathophysiology of pre-eclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction./ Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. // Microcirculation. – 2002. – Vol. 9.– P. 147–160.
82. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis / Huppertz B.// Hypertension. – 2008. – Vol. 51. – №4. – P. 970-975.
83. Planned early delivery versus expectant management for hypertensive disorders from 34 weeks gestation to term / Cluver C, Novikova N, Koopmans CM, West HM// Cochrane Database Syst Rev. – 2017. – Vol. 15. – №1. – CD009273.

84. Potential markers of preeclampsia-a review / Grill S, Rusterholz C, Zanetti-Dällenbach R, Tercanli S, Holzgreve W, Hahn S, Lapaire O.// *Reprod Biol Endocrinol.* – 2009. – Vol. 14. – №7. – P. 70.
85. Preconception cardiovascular risk factors and pregnancy outcome / Harville E.W., Viikari J.S., Raitakari O.T. // *Epidemiology.* - 2011. – Vol. 22. – P. 724–730.
86. Preeclampsia / Steegers E.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J., Pijnenborg R. // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – №9741. – P. 631-44.
87. Preeclampsia and nasal CPAP Part 1. Early intervention with nasal CPAP in pregnant women with risks for pre-eclampsia: Preliminary findings./ Guilleminault C, Palombini L, Poyares D, Takaoka S, Huynh NTL, El-Sayed Y.. // *Sleep Med.* – 2009. – Vol. 9. – P. 9–14.
88. Preeclampsia and nasal CPAP: Part 2. Hypertension during pregnancy, chronic snoring, and early nasal CPAP intervention / Dalva Poyares , Christian Guilleminault , Helena Hachul, Luciane Fujita,Shanon Takaoka, Sergio Tufik, Nelson Sass. // *Sleep Med.* – 2007. – Vol. 9. – №1 – P. 15-21
89. Preeclampsia is associated with sleep-disordered breathing and endothelial dysfunction./ Yinon D, Lowenstein L, Suraya S, Beloosesky R, Zmora O, Malhotra A, Pillar G. // *Eur Respir J.* – 2006. – Vol. 27. – №2. – P. 328-33.
90. Pregnancy, sleep disordered breathing and treatment with nasal continuous positive airway pressure / Guilleminault C, Kreutzer M, Chang JL.// *Sleep Med.*– 2004. – Vol. 5. – P. 43–51.
91. Pulsatility index in combination with biomarkers or mean arterial pressure for the prediction of pre-eclampsia: Systematic literature review and meta-analysis / Zhu XL1, Wang J, Jiang RZ, Teng YC. // *Ann Med.*– 2015. – Vol. 47. – №5. – P. 414-22
92. Reduced nocturnal cardiac output associated with pre-eclampsia is minimized with the use of nocturnal nasal CPAP / Blyton DM, Sullivan CE, Edwards N. // *Sleep.* -- 2004. – Vol. 27.. – P. 79–84.

93. Regulation of placental vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PIGF) and soluble Flt-1 by oxygen--a review / Ahmed A. , Dunk C., Ahmad S., Khaliq A. // *Placenta*.- 2000. – Vol. 21. – P. 16-24.

94. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares / Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L.// *Lancet*. – 1981. – Vol. 18. – №1. – P. 862-5.

95. Second pregnancy outcomes following preeclampsia in a first pregnancy / Lain K.Y., Krohn M.A., Roberts J.M. // *Hypertens Pregnancy*.– 2005. – Vol. 2. – №24. – P. 159–169.

96. Serum screening in first trimester to predict preeclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis / Yan Zhong, Fufan Zhu, Yiling Ding // *Pregnancy and Childbirth*. - 2015. – Vol. 15. – P. 191.

97. sFlt-1 controlled by CPAP in a pregnant patient with chronic hypertension. / A.L. Daly [et al.] // *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. – 2012. – Vol. 2. – №2. – P. 240–339.

98. sFlt-1/PIGF ratio as a prognostic marker of adverse outcomes in women with early-onset preeclampsia / Leandro De Oliveira [et al.] // *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. – 2013. – Vol. 3. – №3. – P.191-5.

99. Sleep disordered breathing and pregnancy./ Edwards N, Middleton PG, Blyton DM, Sullivan CE. // *Thorax*. – 2002. – Vol. 57.. – P. 555–558.

100. Sleep disorders in pregnancy / Sahota PK, Jain SS, Dhand R. *Curr Opin // Pulm Med*. – 2003 - Vol. 9 – № 6. – P. 477-483

101. Snoring, obstructive sleep apnea syndrome, and pregnancy / C. Domingo, E. Latorre, R.M. Mirapeix, J. Abad // *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. – 2006. – Vol. 93. – P. 57—59.

102. Sterile inflammation and pregnancy complications: a review / Nadeau-Vallée M, Obari D, Palacios J, Brien MÈ, Duval C, Chemtob S, Girard S.// *Reproduction*. – 2016. – Vol. 152. – №6. – R277-R292.



103. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles / Germain S.J. Sacks G.P., Soorana S.R., Sargent I.L., Redman C.W. // *J Immunol.* – 2007. – Vol. 178(9). – P. 5949–5610.
104. Technologic advances in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome / Loubé DI. // *Chest.* – 1999. – Vol. 116. – №5. – P. 1426-33
105. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. / Brosens I., Pijnenborg R., Vercruyse L., Romero R. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 204(3):– 2011. – Vol. 204. – №3. – P. 193–204
106. The incidence of pregnancy rhinitis / Ellegard E, Hellgren M, Toren K, Karlsson G.// *Gynecol Obstetr Invest.* – 2000. – Vol. 49. – P. 98–101
107. The potential role of some phytochemicals in recognition of mitochondrial damage-associated molecular patterns/ Malgorzata Pierzchalska, Maja Grabacka // *Mitochondrion.* – 2016. – Vol. 30. – P. 24– 34
108. The role of obesity in preeclampsia / Roberts J.M. [et al.]. // *Pregnancy Hypertension.*– 2011. – Vol. 1. – №1. – P. 6–16.
109. The roles of mitochondrial damage-associated molecular patterns in diseases / Nakahira K, Hisata S, Choi AM.// *Antioxid Redox Signal.* – 2015. – Vol. 23. – №17. – P. 1329-50.
110. The upper airway in pregnancy and preeclampsia / Izci B, Riha RL, Martin SE, Vennelle M, Liston WA, Dundas C, Calder AA, Douglas NJ. // *Respir Crit Care Med.* – 2003. – Vol. 167. – P. 137–40.
111. Treatment of early-onset preeclampsia with continuous positive airway pressure. /Whitehead C, Tong S, Wilson D, Howard M, Walker SP. // *Obstet Gynecol.* 2015 – Vol. 125 –№5 – P.1106–1109.
112. Treatment of hypertension in pregnant women. / Sibai BM // *N Eng J Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 257–65.
113. Treatment of sleep disordered breathing reverses low fetal activity levels in preeclampsia / Blyton DM, Skilton MR, Edwards N, Hennessy A, Celermajer DS, Sullivan CE. // *Sleep.* – 2013. – Vol. 36. – №2. – P. 15-21.

114. Vascular function in preeclampsia / Vanwijk M.J. [et al.]. // Cardiovascular Research. – 2000. – Vol. 47. – №1. – P. 38–48.

115. Prediction of preeclampsia using the soluble fms-like tyrosine kinase 1 to placental growth factor ratio: a prospective cohort study of unselected nulliparous women. / Sovio U [et al.]. // Hypertension. – 2017. – Vol. 69. – №4. – P. 731-738.

116. Gornall A.G., Bardawilll C.J., David M.M. Determination of serum proteins by means of the biuret reaction // J. Biol. Chem. 1949. Vol. 177. P. 751–766

**Алгоритм выжидательной тактики ведения беременности и родоразрешения при ранней тяжелой преэклампсии**

**Ведение беременности при выжидательной**

- Магнезиальная терапия;
- Антигипертензивная терапия;
- СРАР-терапия (проведение в условиях ОРИТ, курсами, средняя продолжительность одного курса терапии - 6-8 часов ночного сна) (цель - поддержание давления 140-150 для систолического и 90-100 мм.рт.ст для диастолического);
- Инфузионная терапия;
- Профилактика РДС плода;
- Профилактика тромботических осложнений (НМГ в профилактических дозах, отмена за 12-24 часа до предполагаемого родоразрешения);
- Исследования: клинический анализ крови (тромбоциты), ферменты печени, маркеры ПЭ (PlGF, sFlt-1, sFlt-1/PlGF), ЛДГ, уровень протеинурии, церебральная гемодинамика, доплерометрия, УЗ оценка роста плода, количества вод, КТГ плода)
- Определение уровня митохондриальных DAMPs - белка OPA1 до и после курсов СРАР-терапии

**Показания для родоразрешения**

**Со стороны матери**

- срок беременности <24 или >33 недель беременности,
- неконтролируемая тяжелая гипертензия,
- неврологический дефицит,
- ДВС-синдром,
- тяжелая прогрессирующая тромбоцитопения (<100 тыс),
- HELLP-синдром,
- олигурия (<500 мл/24 часа) или сывороточный креатинин  $\geq 1,5$  мг/дл,
- отек легких,
- приступ эклампсии,
- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

**Со стороны плода**

- тяжелая задержка роста плода  $\leq 5$  перцентили
- отсутствие роста плода в течении 1-2 недель
- повторяющиеся поздние и выраженные переменные децелерации отрицательный кровоток в артерии пуповины
- выраженное маловодие (<5 см) в двух исследованиях с интервалом в 24 часа