Министерство здравоохранения Российской Федерации

федеральное государственное бюджетное учреждение

«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»

На правах рукописи

ДОЛГОПОЛОВА

Елена Леонидовна

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ НА ОСНОВАНИИ КОМПЛЕКСНОГО АНАЛИЗА АНТИГЛИКАНОВЫХ АНТИТЕЛ

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Шмаков Р.Г.
кандидат биологических наук
Зиганшина М.М.

Москва 2023

Оглавление

Введение ... 4
Глава 1. Беременность, осложненная преэклампсией (обзор литературы) ... 13
1.1. Современные представления о патогенезе преэклампсии и отдаленные прогнозы для матери и плода ... 13
1.2. Возможности ранней диагностики при преэклампсии: молекулярно-генетические, иммунологические и омиксные подходы ... 25
1.3. Антитела и их роль в развитии заболеваний ... 30
1.3.1. Антитела к фетальным аллоантигенам ... 32
1.3.2. Антиэндотелиальные антитела ... 33
1.3.3. Антифосфолипидные антитела ... 35
1.4. Новые перспективы диагностики преэклампсии, основанные на комплексном анализе факторов гуморального иммунитета ... 37
1.5. Антитела как маркеры прогноза неонатальных осложнений ... 40
Глава 2. Дизайн и объем исследований, характеристика групп ... 42
2.1. Дизайн и объем исследования. ... 42
2.2. Методы исследования ... 44
2.2.1. Общеклинические методы исследования ... 44
2.2.2. Лабораторно-инструментальные методы исследования ... 45
2.2.3. Специальные методы исследования ... 47
2.3. Статистические методы обработки данных ... 48
Глава 3. Клинико-анамнестическая характеристика женщин и новорожденных ... 51
3.1. Анализ клинико-анамнестических данных женщин ... 51
3.2. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода в исследуемой группе ... 63
3.3. Анализ перинатальных исходов и течения раннего неонатального периода новорожденных ... 81
3.4. Анализ состояния здоровья новорожденных первого года жизни ... 85
Глава 4. Результаты собственных исследований ... 90
4.1. Изучение профиля антигликановых антител в сыворотке пуповинной крови ... 90
4.1.1. Характеристика выборки пациенток, включенных в исследование ... 91
4.1.2. Расчет корреляционных связей между содержанием АГАТ(IgG) в периферической крови матери и в пуповинной крови новорожденного ... 94
4.1.3. Расчет межгрупповых различий по АГАТ(IgG) пуповинной крови у пациенток, включенных в исследование ... 95
4.1.4. Анализ корреляционных связей между уровнем АГАТ(IgG) пуповинной крови и клинико-лабораторными параметрами пациенток исследуемых групп ... 103
4.2. Изучение профиля антигликановых антител в сыворотке периферической крови . 111

4.3. Выявление диагностических сигнатур антител, на основании которых возможно проводить предикцию состояния здоровья новорожденного 116
Глава 5. Обсуждение полученных результатов 120
Выводы 140
Список сокращений. 144
Список литературы. 147

Введение

Актуальность темы

Преэклампсия (ПЭ) – мультисистемное патологическое состояние, возникающее после 20-й недели беременности, характеризующееся артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией (≥0,3 г/л в суточной моче), нередко отеками и проявлениями полиорганной/полисистемной дисфункции/недостаточности. ПЭ является одной из основных проблем современного акушерства, тяжелым осложнением беременности, при котором страдает мать и плод. По данным различных авторов, частота развития ПЭ составляет от 2 до 15% от всех беременностей; в структуре причин материнской смертности ПЭ занимает 3-е место; при этом заболеваемость и смертность новорожденных достигает 10 % [1–4]. Несмотря на многочисленные исследования, до настоящего времени недостаточно изучен механизм патогенеза, не решены вопросы профилактики, ранней предикции и диагностики данного осложнения беременности. Диагноз ПЭ ставится после клинических проявлений заболевания, клинико-лабораторного и инструментального обследования. Специфической молекулярной диагностики на сегодняшний день не существует.

Согласно современной классификации, основанной на МКБ-10 и федеральных клинических рекомендациях, утвержденных Минздравом РФ, различают тяжелую ПЭ и умеренную ПЭ. По времени манифестации выделяют раннюю ПЭ (до 34 недели) и позднюю ПЭ (после 34 недели беременности). Ранняя ПЭ встречается реже (5 - 20 % всех случаев ПЭ), но имеет более тяжелое течение, высокие показатели перинатальной смертности, и тяжелой неонатальной заболеваемости по сравнению с поздним началом заболевания [5].

Развитие ранней ПЭ связано с нарушением плацентации (вследствие неадекватных межклеточных контактов происходит недостаточная инвазия трофобласта, которая реализуется незавершенной трансформацией спиральных маточных артерий), что сопровождается локальной гипоперфузией и

ишемическими повреждениями тканей плаценты с высвобождением множества молекул, активирующих иммунную систему матери [6,7]. В результате развивается системный воспалительный ответ, эндотелиальная дисфункция и иммунная дезадаптация. Клиническое течение ранней ПЭ осложняется тяжелой гипертензией и протеинурией, часто сочетается с задержкой роста плода (ЗРП) и в большинстве случаев завершается преждевременным родоразрешением в связи с быстрым прогрессированием заболевания [8]. На долю поздней ПЭ приходится более 80% всех случаев и, обычно, причиной ее развития является материнская экстрагенитальная патология. При поздней ПЭ редко возникает ЗРП. При допплерометрическом исследовании маточных артерий зачастую не выявляются гемодинамические нарушения [8,9].

Исследования последних лет свидетельствуют об обнаружении измененных гликанов и гликан-связывающих белков на клетках фетоплацентарной системы, в том числе в структурах плаценты, трофобласте и на иммунных клетках матери при ПЭ [10]. Установлена их ключевая роль в процессах инвазии и ремоделирования матрикса [11], а также выявлено изменение содержания отдельных антигликановых антител (АГАТ) в крови матери при осложненной беременности [12,13]. Гуморальные факторы иммунитета являются перспективными биомаркерами для малоинвазивной диагностики и прогноза развития патологии беременности. Кроме этого, их уровень в крови может быть параметром, косвенно отражающим активацию/супрессию иммунного ответа, что также является значимым для изучения механизмов развития болезни.

Значимым аспектом изучения патофизиологии ПЭ является отсутствие научно обоснованных данных, которые позволили бы ответить на вопрос: что является причиной, пусковым механизмом и предиктором развития ПЭ и тяжелых неонатальных осложнений? Поскольку на настоящий момент отсутствуют предикторы перинатальных исходов при ПЭ, антигликановые антитела могут рассматриваться как перспективные маркеры для этих целей. Поэтому актуальным является идентификация патогенетически значимых

антител, спектр и специфичность которых, позволит сформировать представление о детерминантах развития заболевания и прогнозировать перинатальные исходы. Вышеизложенные данные свидетельствуют об актуальности выбранной темы исследования и перспективности дальнейшего внедрения полученных результатов в клиническую практику.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время развитие преэклампсии описывается как двухэтапная модель: 1 стадия – дисфункция плаценты, включающая нарушение инвазии трофобласта, ишемию, окислительный стресс, системный воспалительный ответ, и гиперактивацию иммунной системы; 2 стадия – системная эндотелиальная дисфункция, приводящая к клиническим проявлениям. Крайне актуальным является выявление высокочувствительных и специфичных клинических и молекулярных предикторов ПЭ при том, что имеются данные о пренатальном выявлении изменений ангиогенных плацентарных маркеров (sFlt-1/PlGF) и доплерометрических показателей, свидетельствующих о нарушениях плодово-плацентарного и маточно-млацентарного кровотока[14,15]; постнатально выявляются морфологические изменения плаценты, сочетающиеся с изменениями углеводного фенотипа (гликотипа), которые отражают как нарушенный морфогенез ранних сроков, так и нарушения межклеточных взаимодействий вследствие провоспалительных влияний, вызванных ишемическими изменениями плаценты. Вследствие провоспалительного фона изменяется лабильный углеводный ландшафт клеток и структур плаценты и создаются условия для иммунного ответа на поврежденные и измененные гликаны [16]. При ПЭ установлены изменения репертуара и содержания АГАТ периферической крови матери по сравнению с нормальной беременностью и выявлена их взаимосвязь с клинико-анамнестическими и лабораторными параметрами, что свидетельствует о значимой роли АГАТ в патогенезе патологии беременности [17]. Было показано, что при ПЭ выявляются качественные и количественные изменения АГАТ [18]. В связи с возможностью трансплацентарного переноса IgG от матери [19,20] и вероятностью получения

плодом как протективных антител, так и болезнь-ассоциированных, можно предположить, что эти факторы в последующем оказывают влияние на здоровье новорожденного, в т.ч. на иммунную реактивность, что может приводить к серьезным осложнениям. Вышеизложенное послужило основой углубленного изучения АГАТ при ПЭ и их связи с перинатальными исходами в представленном исследовании.

Цель исследования

Оптимизировать тактику ведения беременности и прогнозирования перинатальных исходов при преэклампсии на основании комплексного анализа антигликановых антител в периферической крови матери и пуповинной крови.

Задачи исследования

1. Представить сравнительную клинико-анамнестическую характеристику и оценить особенности течения беременности, развития плода и состояния новорожденных у пациенток с преэклампсией;

2. Выявить плодово-плацентарные факторы риска в группах с преэклампсией на основании допплерометрии и ангиогенных плацентарных маркеров (sFlt-1/PlGF);

3. Сравнить содержание антигликановых антител в периферической крови матери и пуповинной крови при преэклампсии и проанализировать их корреляцию с перинатальными исходами;

4. Оценить отдаленные результаты здоровья новорожденных у матерей после перенесенной ранней тяжелой преэкламсии в зависимости от тактики ведения беременности (активная/выжидательная);

5. Совершенствовать алгоритм ведения беременности и определение сроков родоразрешения на основании изменения профиля антигликановых антител.

Научная новизна исследования

На этапах выполнения диссертационной работы проведен анализ частоты материнских и неонатальных осложнений в зависимости от срока родоразрешения при преэклампсии, а также установлено влияние тактики ведения беременности (активная/выжидательная) на отдаленные исходы новорожденных.

Впервые проведен сравнительный анализ антигликановых антител из периферической крови матери и пуповинной крови и установлены факторы, влияющие на их репертуар и содержание при ПЭ. Охарактеризован спектр антител, выявляемых при ПЭ, и установлены патогенетически значимые для развития перинатальной патологии антитела.

Практическое значение

Оценены возможность пролонгирования беременности, осложненной преэклампсией, и риски неонатальных осложнений в зависимости от тактики ведения беременности.

Выявлены значимые маркеры развития перинатальной патологии при ранней и поздней ПЭ, разработан алгоритм ведения беременности и установлены сроки родоразрешения.

Предложена модель прогнозирования перинатальных исходов при ранней и поздней ПЭ на основании определения антигликановых антител в периферической крови матери. Разработаны практические рекомендации по ведению беременности у пациенток с ПЭ с учетом срока манифестации; рекомендовано определение АГАТ периферической крови для прогнозирования перинатальных исходов.

Методология и методы исследования

В работе использованы одномоментный и ретроспективный анализ данных историй пациенток с нормальной беременностью и осложненной изолированной преэклампсией, а также в сочетании с задержкой роста плода. В работе

использованы клинические, лабораторно-инструментальные, аналитические и статистические методы обработки данных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Факторами риска развития ранней преэклампсии является отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, а для поздней преэклампсии характерна связь с ожирением. На основании клинико-анамнестических данных пациенток разработаны модели прогнозирования перинатальных исходов, которые для ранней преэклампсии имеют чувствительность 81,8% и специфичность 63,6%, для поздней преэклампсии 82,4% и 66,7%.
2. При ультразвуковой диагностике синдрома задержки роста плода при ранней преэклампсии чувствительность составила 91,7%, специфичность – 54,6%, а для поздней преэклампсии – 66,7% и 87,5%.

   Манифестация от первых допплерометрических проявлений (нарушение маточно-плацентарного и/или плодово-плацентарного кровотоков) до первых клинических признаков при ранней преэклампсии составила 3-4 недели, для поздней – 5-7 недель.
3. Уровни ряда антигликановых антител в периферической крови матери и пуповинной крови плода высоко коррелируют между собой, что позволяет рассматривать их в антенатальном периоде в качестве маркеров перинатальных и неонатальных исходов у пациенток с беременностью, осложненной поздней преэклампсией. Найденные комбинации (сигнатуры) антигликановых антител, включающие IgM- и IgG-антитела, обладают высокой прогностической ценностью в отношении развития перинатальной и неонатальной патологии у новорожденных у матерей с преэклампсией на ранних (до 34 недели) и поздних (после 34 недели) сроках беременности. Идентифицирован спектр антител, которые рекомендуется отслеживать у детей в катамнезе в качестве маркеров развития отдаленных последствий перинатального стресса.

4. У детей первого года жизни, рожденных у матерей с ранней преэклампсией и выжидательной тактикой ведения, отмечается снижение неврологических нарушений (нарушение речевого развития p=0,002), в то же время отмечается тенденция к увеличению ретинопатии (p=0,053) новорожденных.

Личный вклад автора

Диссертантом самостоятельно проведены поиск, анализ и систематизация литературных данных по диссертационной теме, разработана индивидуальная регистрационная карта (ИРК) для сбора анамнеза. Кроме того, сформулирована «информация для пациента» с подробным описанием важности проведения исследования и способах забора необходимого биологического материала, разработано информированное согласие, необходимое для участия пациенток в данном исследовании. Согласно критериям включения/исключения был произведен отбор беременных пациенток в группы исследования. Автор лично принимал участие в ведении, обследовании, с последующей интерпретацией полученных данных, а также в подборе терапии и родоразрешении беременных. Кроме того, автор лично производил забор биологического материала, необходимого для исследования, его хранение на преаналитическом этапе и подготовку к последующему изучению на базе лаборатории клинической иммунологии. Диссертант самостоятельно подготовил общую базу, содержащую сведения обо всех пациентках, на основании обработки полученных данных на всех этапах взаимодействия с ними. Статистический анализ проведен автором самостоятельно, соответствует всем правилам, обеспечивает достоверность полученных результатов и сформулированных выводов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. «Акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2, 3 и 4 паспорта акушерства и гинекологии.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность данных исследования подтверждается количеством пациенток, включенных в исследование (116), а также использованными современными методами обследования и статистической обработки данных.

Апробация диссертационного материала

Основные результаты исследования были представлены на XIX Всероссийском научно-образовательном форуме "Мать и Дитя - 2018" и VI Съезде акушеров-гинекологов России (Москва, 2018г.); Объединенном иммунологическом форуме (Новосибирск, 2019г.); II Национальном конгрессе с международным участием «лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии: от науки к практике» (ЛАБРИН–2020, Москва); XXI Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2020г.); Национальном конгрессе с международным участием «ЛАБРИН–2021. Инфекции. Год с COVID-19: итоги» (Москва, 2021г.); XXII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2021г.).

Работа обсуждена на межклинической конференции (17.06.2022) и заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (30.01.2023, протокол №2).

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанные выводы и положения, базирующиеся на результатах исследования, используются в практической деятельности акушерских отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор академик РАН Г.Т. Сухих). Основные заключения и рекомендации по итогам работы включены в лекции и практические семинары для клинических ординаторов и аспирантов ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. По теме диссертации опубликовано 14 печатных научных работ, в том числе 5 статей - в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК РФ.

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 164 страницах машинописного текста, содержит таблицы, схемы и рисунки. Библиография включает 253 литературных источника, в том числе 13 – на русском и – 240 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 31 таблицей, 40 рисунками.

Глава 1. Беременность, осложненная преэклампсией (обзор литературы)

1.1. Современные представления о патогенезе преэклампсии и отдаленные прогнозы для матери и плода

На сегодняшний день преэклампсия (ПЭ) является тяжелым осложнением беременности, оказывающим неблагоприятные, в том числе отдаленные последствия для здоровья матери и ребенка. Патофизиологические механизмы ПЭ широко обсуждаются в современной научной литературе. Однако, несмотря на большой пласт уже имеющихся накопленных данных, в последние годы были описаны новые маркеры данного осложнения беременности, свидетельствующие о том, что в развитии ранней и поздней ПЭ могут быть задействованы принципиально разные молекулярные пути патогенеза [6,21]. Тем не менее, центральная роль плаценты неоспорима, и существует необходимость в улучшении понимания патофизиологических механизмов, лежащих в основе нарушения функции плаценты.

Преэклампсия (ПЭ) - это мультисистемное расстройство, затрагивающее от2% до 5% всех беременных. ПЭ относится к одной из центральных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, особенно при раннем дебюте заболевания (до 34 недели). Во всем мире от этого заболевания ежегодно умирают 76 000 женщин и 500 000 младенцев [4].

Международное общество по изучению артериальной гипертензии во время беременности (ISSHP) определяет преэклампсию, как повышение систолического артериального давления ≥140 мм рт. ст. и/или диастолического давления ≥90 мм рт. ст. после 20-й недели гестации у ранее нормотензивных пациенток, измеренного дважды с интервалом не менее четырех часов (по клиническим рекомендациям Минздрава РФ через 15 минут), в сочетании с протеинурией (≥0,3 г/л в суточной моче), нередко отеками, и проявлениями полиорганной/полисистемной дисфункции/недостаточности.

Согласно классифакации выделяют:

1. Умеренную преэклампсию;
2. Тяжелую преэклампсию.

3. Преэклампсия на фоне хронической артериальной гипертензии

К критериям умеренной преэклампсии относят:

- Повышение систолического артериального давления (САД) ≥140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) ≥90 мм рт. ст.;
- Суточная протеинурия ≥ 0,3 г/л белка.

К критериям тяжелой преэклампсии относят:

- тяжелую гипертензию (с повышением САД ≥160 мм рт. ст. и/или ДАД ≥110 мм рт. ст.);
- выраженной протеинурией (≥ 3 г/л белка в двух порциях мочи, взятых с интервалом 6 часов / ≥5 г/л в суточной порции мочи).

При тяжелой преэклампсии возрастает риск развития полиорганной/ полисистемной недостаточности, могут возникнуть такие серьезные осложнения как: HELLP-синдром (гемолиз, нарушение функции печени, тромбоцитопения), почечная недостаточность (олигурия, повышение уровня креатинина), эклампсия и другие.

По времени манифестации выделяют раннюю и позднюю преэклампсию. Ранняя форма (развивается до 34 недель гестации) связана с плацентарной дисфункцией (ранняя форма ЗРП, уменьшение объема плаценты), в то время как форма преэклампсии с поздним началом (развивается на 34-й неделе беременности или позже) рассматривается как материнский синдром без патологической плацентации, который редко приводит к ЗРП или низкой массе тела при рождении.

Преэклампсия, как осложнение беременности, неразрывно связана с иммунологическими процессами, происходящими на границе системы «мать-плацента-плод». Плод можно рассматривать в качестве полуаллогенного трансплантата, который несет гены отца и является наполовину чужеродным для организма матери. Термин «физиологический аллогенный трансплантат» появился в 1971 г. [18]. Огромный вклад в разработку концепции иммунологического отторжения и приобретенной толерантности внес

британский биолог Питер Медавар. В ранних работах 1953г. в области толерантности его внимание привлек парадокс: «как возможна беременность»? Череда иммунологических механизмов, запускаемых в период беременности, направленных на развитие плода внутриутробно в течение 40 недель, схожа с процессами, которые развиваются при трансплантации органов [22].Чтобы ответить на вопрос, Медавар предложил три гипотезы о том, как мать вынашивает плод: (1)наличие плацентарного барьера между матерью и плодом, (2)незрелость антигенов плода и слабая их способность инициировать материнский иммунный ответ, и (3)инертность материнской иммунной системы во время беременности [23]. Тайну успешной беременности часто называют "парадоксом Медавара".

Тема иммунологической толерантности при беременности продолжала развиваться, и важную роль в ней отводили образованию антител, блокирующих фетальные антигены, т.н. ”блокирующим антителам”, которые предотвращают развитие эффекторных реакций клетками врожденного и адаптивного иммунитета за счет маскирования аллоантигенов [24]. Таким образом, одним из важных направлений репродуктивной иммунологии стало исследование регуляторных воздействий иммунокомпетентных клеток и блокирующего эффекта сыворотки крови беременных. Известно, что блокирующий эффект сыворотки преимущественно оказывают иммуноглобулины класса G изотипа G_3 [25]. Ингибирование иммунного ответа антителами класса IgG на чужеродный антиген было описано еще в ранних экспериментах по оценке схем иммунизации. Было выявлено, что антитела направлены к идиотипическим детерминантам Т-клеточного рецептора. Также при беременности блокирующим эффектом обладают антиидиотипические антитела («антитела против антител»), осуществляющие контроль за интенсивностью иммунного ответа. Эти антитела направлены к антигенным детерминантам цитотоксических антител, распознающих отцовские антигены плода [26]. В отношении плода блокирующие антитела оказывают протективный эффект, поскольку

воздействуют на Т-клеточный иммунитет матери, подавляя активацию иммунного ответа к отцовским антигенам.

Таким образом, при беременности формируется «временная толерантность», которая достигается посредством слаженного функционирования многих иммунологических факторов, но при инициации родовой деятельности происходит изменение иммунных механизмов с активацией реакций отторжения. Однако на любом сроке беременности могут развиваться нарушения толерантности, что ведет к развитию патологии беременности. Условно процесс «отторжения» плода можно разделить на острый, который в клинике проявляется как невынашивание беременности или преждевременные роды, а также хронический, с клинической картиной ПЭ или ЗРП. При остром и гиперостром отторжении происходит антителозависимая активация комплемента, с последующим развитием эндотелиальной дисфункции и реакций системного воспаления, что, как следствие, приводит к прогрессированию отторжения [27]. Так, например, в капиллярах обнаруживают C4d компонент комплемента, который является маркером опосредованного антителами острого отторжения трансплантата [28]. При хронической форме отторжения описано влияние антител на эндотелиальные антигены, Fc-рецепторы макрофагов и естественных киллеров, что приводит к цитолизу [29,30]. При этом происходит чрезмерная и прогрессивно усиливающаяся иммунная активация с повышением уровня провоспалительных цитокинов и антиангиогенных факторов, эндотелиальная дисфункция, что приводит к клиническим проявлениям ПЭ [31,32].

В патогенезе ПЭ можно выделить следующие основные звенья: нарушение инвазии трофобласта, ишемия, окислительный стресс, системный воспалительный ответ, гиперактивация иммунной системы, эндотелиальная дисфункция. Во время нормальной плацентации трофобласт проникает в децидуализированный эндометрий, что приводит к ремоделированию спиральных артерий, облитерации средней оболочки спиральных артерий миометрия, за счет чего возрастает приток крови к плаценте, независимо от

материнских вазомоторных изменений [33]. Особенность плацентации заключается в том, что клетки трофобласта принимают эндотелиальный фенотип, происходит так называемая «эндотелиальная мимикрия» [34]. При ПЭ нарушаются межклеточные контакты и регуляция экспрессии генов, трофобласту не удается принять эндотелиальный фенотип, что ведет к нарушению процессов инвазии трофобласта [7]. Двухэтапная модель развития ПЭ (Рисунок 1). позволяет понять, как дефектное ремоделирование спиральных артерий приводит к клиническим симптомам заболевания [35].

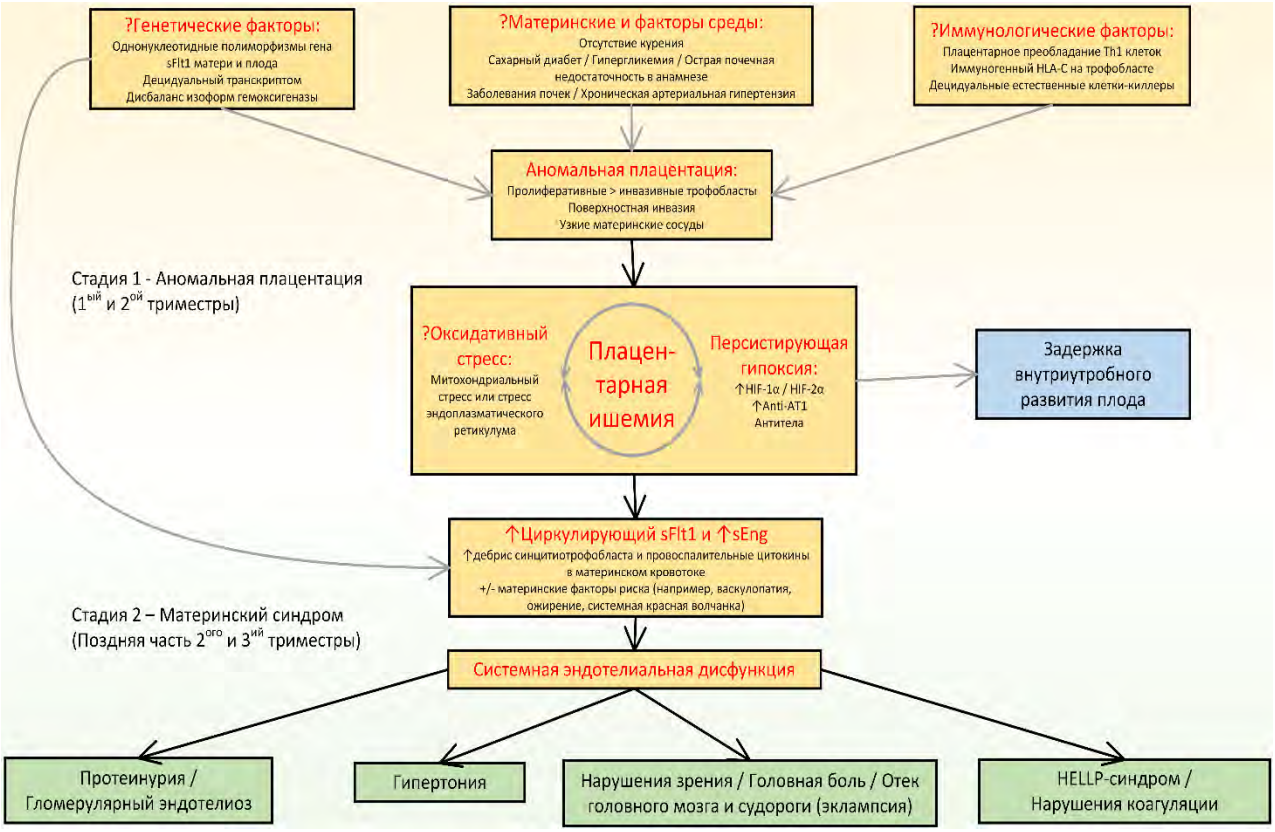


Рисунок 1. Схематичное представление патогенеза преэклампсии. Генетические, иммунологические и другие материнские факторы вызывают дисфункцию плаценты, которая, в свою очередь, приводит к высвобождению антиангиогенных факторов (таких как sFlt1 (растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1) и sENG (растворимый эндоглин)) и других медиаторов воспаления, вызывающих преэклампсию [36].

Kirim Hong et al. описывают стадию 1 как этап дисфункции плаценты, приводящую к снижению маточно-плацентарного перфузионного давления (МППД) и последующим ему гипоксическому стрессу (плацентарной ишемией) синцитиотрофобласта, который возникает либо по внешней (при ранней ПЭ), либо по внутренней причине (при поздней ПЭ) [37]. «Внешней» причиной

дефектной плацентации является неполное ремоделирование спиральных артерий, а внутренней причиной плацентарной мальперфузии является переполнение терминальных ворсинок, когда рост плаценты превышает ее функциональный предел. Ишемия плаценты запускает высвобождение провоспалительных цитокинов (например, фактор некроза опухоли (ФНО)), что увеличивает проницаемость сосудов, ведет к активации лимфоцитов, нарушает функцию митохондрий, приводя к окислительному стрессу (Рисунок 2) [38].

Окислительный стресс также развивается и при нормальной беременности в результате плацентарного и материнского метаболизма, но этот процесс уравновешивается значительным количеством антиоксидантов [39]. При преэклампсии синтез антиоксидантов снижен, в частности, гемоксигеназы-1 (НО-1), НО-2, супероксиддисмутазы меди/цинка (SOD), глутатионпероксидазы (GPx) и каталазы, вследствие чего они не уравновешивают повышенную продукцию активных форм кислорода (АФК), что приводит к окислительным изменениям плацентарных белков и липидов, повреждению митохондрий, повышению уровня тромбоксана А2 и потере активности GPx в тканях плаценты [40,41].

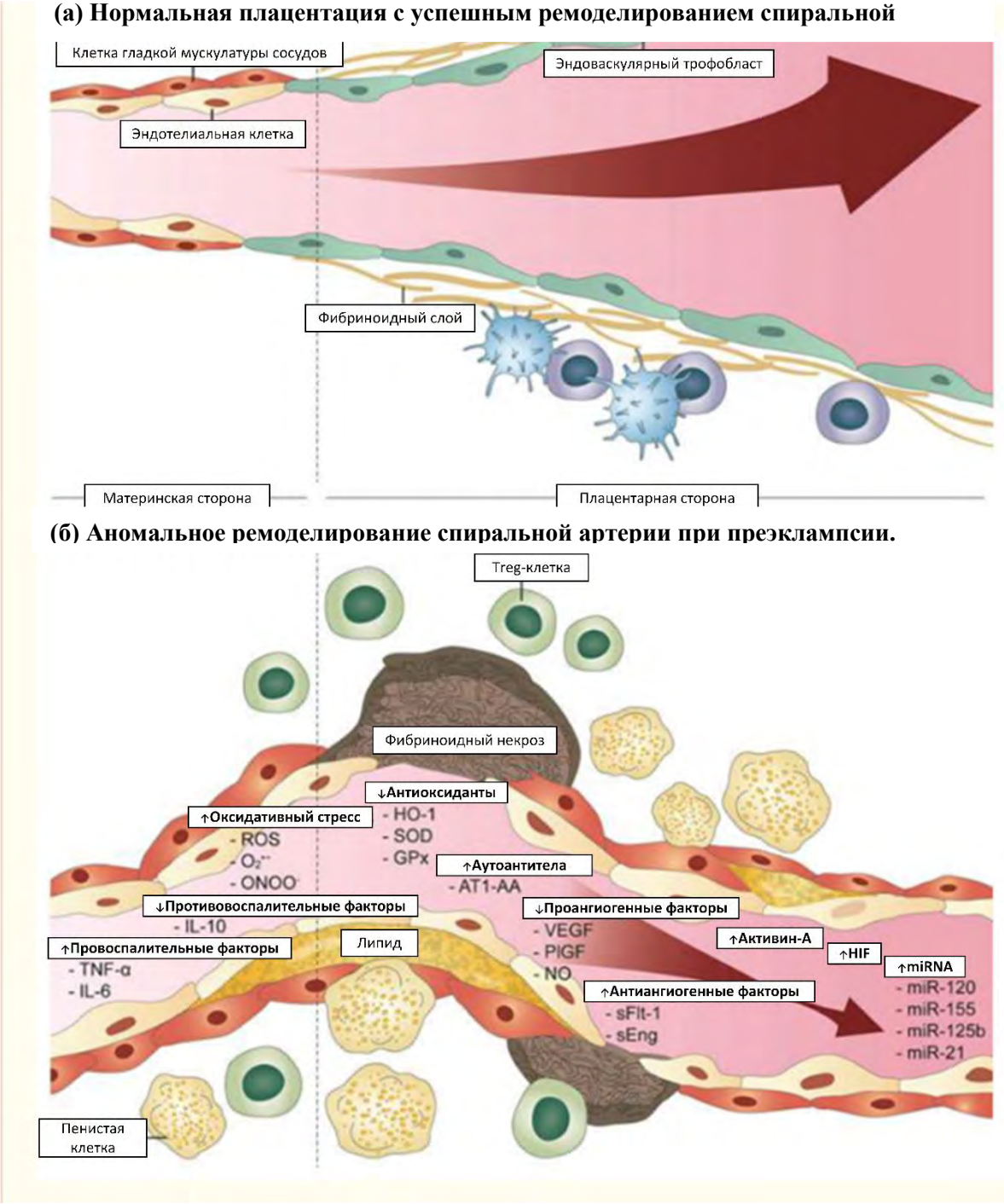


Рисунок 2. Аномальное ремоделирование спиральной артерии при преэклампсии [37].

(а) Нормальная плацентация с успешным ремоделированием спиральной артерии. Эндоваскулярные трофобласты включаются в стенку сосуда, а фибриноидный слой заменяет первоначальный слой клеток гладкой мускулатуры, что приводит к образованию сосуда с низким сопротивлением и новой тонкой гибкой стенкой, обеспечивающей адекватную маточно-плацентарную перфузию. (б) Аномальное ремоделирование спиральной артерии при преэклампсии. Отсутствие эндоваскулярной инвазии трофобласта приводит к относительно узкому, толстостенному извитому сосуду с высоким сопротивлением, что приводит к снижению маточно-плацентарной перфузии и изменению в соотношении факторов, в норме способствующих адекватному сосудистому сопротивлению. Атероз проявляется отложением липидов в стенках спиральных артерий с заполненными липидами пенистыми клетками, периваскулярной лимфоцитарной инфильтрацией и сосудистым фибриноидным некрозом.

Окислительный стресс способствует снижению биодоступности оксида азота (NO), основного сосудорасширяющего компонента, регулирующего кровяное давление [42]. Процессы, сопровождающие окислительный стресс, оказывают ингибирующее влияние на синтазу оксида азота (eNOS), которая необходима для биосинтеза NO, а супероксид анион-радикал (O2-) реагирует с NO с образованием пероксинитрита (ONOO-), который является сильным провоспалительным фактором [43]. Из вышесказанного следует, что персистирующая гипоксия плаценты и окислительный стресс способствуют непрерывному увеличению провоспалительных агентов, тем самым активируя материнский эндотелий (стадия 2). Усиливается выработка антиангиогенных факторов: растворимой ФМС-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) и растворимого эндоглина (sEng) [44–46]. Эти процессы приводят к генерализованному воспалению сосудов и эндотелиальной дисфункции, с последующим развитием гипертензии и полиорганной недостаточности.

В результате развития системного воспалительного ответа (СВО) и эндотелиальной дисфункции происходит формирование патологического замкнутого круга, в результате чего развивается гиперактивация иммунной системы [47]. Эндотелиальная дисфункция является следствием хронической эндотелиальной активации и проявляется в изменении функциональной активности клеток с последующей утратой способности выполнять свои функции. В результате возникает дисбаланс факторов, участвующих в эндотелий-опосредованных процессах в норме, что может спровоцировать критическое поражение эндотелиальных клеток, апоптоз и некроз [18,48,49]. Эндотелиальная дисфункция и СВО у женщин с преэклампсией обычно сопровождаются нарушениями липидного обмена, характеризующиеся повышением уровня липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и снижением липопротеинов высокой плотности [50,51]. Эти факторы приводят к отложению липидов в стенках спиральных артерий, что напоминает ранние стадии атеросклероза, а сосудистые поражения называются «атерозом». Острый атероз характеризуется наличием субэндотелиальных заполненных липидами

пенистых клеток, периваскулярной лимфоцитарной инфильтрацией и сосудистым фибриноидным некрозом, которые возникают в результате воспалительного стресса и повреждения артерий [52].В то же время, в результате развития эндотелиальной дисфункции, в крови пациенток с преэклампсией повышается количество свободно циркулирующих эндотелиальных клеток, уменьшается концентрация молекул с антитромботическими свойствами, обнаруживается комплекс гуморальных факторов, свидетельствующих об активации эндотелия (цитокины, хемокины растворимые формы молекул клеточной адгезии, компоненты эндотелиального гликокаликса, прокоагулянтные факторы) [18].

По мнению исследователей, все основные функции эндотелия: регуляция сосудистого тонуса и сосудистой проницаемости, регуляция взаимодействия клеток крови с сосудистой стенкой, а также антиадгезивные свойства и тробморезистентность, участие в реакциях врожденного и адаптивного иммунитета зависят от надклеточной структуры – гликокаликса [53,54]. Гликокаликс представляет собой внешнюю, ассоциированную с мембраной оболочку клетки, состоящую из углеводной части гликопротеинов, гликолипидов и высокогликозилированных белков – протеогликанов. При физиологических условиях интактный гликокаликс обеспечивает гомеостаз в сосудистой системе [55]. Но влияние провоспалительных стимулов на гликокаликс приводит к его повреждению и шеддингу, увеличению адгезии лейкоцитов, в крови обнаруживаются его растворимые компоненты, которые могут распознаваться иммунной системой как образы опасности - DAMP (Danger Associated Molecular Patterns). В качестве таких молекул могут рассматриваться гиалуронан и отдельные фрагменты протеогликанов – гепаран сульфата и др. [56,57]. Под воздействием провоспалительных стимулов компоненты гликокаликса модифицируются, что приводит к образованию неоантигенов, и провоцирует развитие иммунного ответа к ним. Результатом является нарушение гомеостатического баланса в пуле антител, которые присутствуют в крови в норме [18,32,58,59]. Этот процесс сопровождается гиперактивацией всех звеньев

иммунной системы, в частности, в ряде случаев развитием аутоиммунного ответа против различных клеточных компонентов эндотелия, которые могут образовывать комплексы с разнообразными углевод-связывающими белками, образуя фосфолипид-белковые комплексы [18], что сопровождается продукцией антител к ним и последующим развитием клинических симптомов ПЭ. При преэклампсии развиваются симптомы, связанные с потерей регуляции сосудистого тонуса, нарушением межклеточных контактов, развитием сосудистого воспаления и изменениями гемостаза, характерными клиническими проявлениями которых является повышение артериального давления, наличие белка в моче, часто – развитие отеков. Также, значимым аспектом гуморального иммунного ответа при патологии беременности является продукция антител к фетальным аллоантигенам, которые имеют отцовское происхождение и распознаются материнской иммунной системой как образы опасности, антиэндотелиальные антитела, антифосфолипидные антитела [18,60].

На сегодняшний день одной из основных проблем в клинической практике остается выбор срока родоразрешения из-за двух конфликтующих интересов матери и ребенка, особенно у женщин с ранней ПЭ. Женщины с ПЭ подвержены риску развития острой почечной или печеночной недостаточности, разрыву печени, отеку легких, кровоизлиянию в мозг, диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови, эклампсии, риску отслойки плаценты, ЗРП и внутриутробной смерти плода. Однако из-за последствий недоношенности для плода, продление беременности является важной задачей, хотя риск декомпенсации плацентарной недостаточности и осложнений для матери может поставить под сомнение это преимущество [61]. Согласно современным данным, если ПЭ диагностируется после 37 недели беременности, то индукция родов является признанной тактикой выбора для матери и новорожденного [62]. Если ПЭ или гипертензия, вызванная беременностью, возникает на сроке 34–37 недель беременности, мониторинг состояния матери и плода до клинического ухудшения оправдан, так как экстренное родоразрешение значительно увеличивают риск респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорожденных, а

неблагоприятные исходы для матери еще клинически не подтверждены [61]. Роды показаны независимо от срока беременности, если есть признаки критического ухудшения состояния беременной или развития эклампсии. Из-за аномальной плацентации внутриутробная среда может изменить структуру органов и функцию систем биологической обратной связи организма и повысить индивидуальную восприимчивость к заболеваниям в более позднем возрасте [63,64], что обосновывает более ранее родоразрешение.

Еще одним, несомненно важным аспектом, является оценка отдаленных последствий влияния ПЭ на сердечно-сосудистую систему (ССС) женщины. Несмотря на то, что основные показатели гемодинамики возвращаются к норме после родов, возникшие повреждения эндотелия сохраняются, что провоцирует отдаленное развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у матерей. В настоящее время ССЗ считаются ведущей причиной смертности во всем мире [65]. У женщин с хроническими гипертензивными расстройствами во время беременности, включая преэклампсию, в 2 раза повышен риск развития ССЗ в долгосрочной перспективе по сравнению с женщинами с нормотензивной беременностью [66–68]. Гипертензивные расстройства во время беременности включают: (1) преэклампсию/эклампсию; (2) гестационную артериальную гипертензию (ГАГ); (3) хроническую артериальную гипертензию (ХАГ); и (4) преэклампсию/эклампсию на фоне ХАГ [69]. Исследования показали значительный рост распространенности ПЭ и ГАГ (на 25 и 184%, соответственно) за последнее десятилетие. Ожидается, что увеличение общеизвестных факторов риска преэклампсии в мире, таких, как избыточная масса тела и ожирение до беременности, диабет, многоплодная беременность и поздний репродуктивный возраст матери, будет способствовать росту показателей гипертензивных расстройств во время беременности [81]. Кроме того, частота прогрессирования ПЭ колеблется от 15% до 46% у женщин с диагнозом ГАГ, и эти осложнения беременности можно рассматривать как разные стадии непрерывного процесса со схожей патофизиологией ангиогенного дисбаланса, а не как отдельные заболевания [71].

Наличие гипертензивных расстройств во время беременности является независимым фактором риска будущих осложнений со стороны ССС и включено в рекомендации по стратификации риска инсульта и ССЗ [72]. Тем не менее, остается неясным, служит ли ПЭ первым проявлением ранее существовавшего высокого риска ССЗ у женщины или риск повышается вследствие перенесенного осложнения во время беременности, что и является причиной развития ССЗ в долгосрочной перспективе. Первая гипотеза подтверждается тем фактом, что гипертензия при беременности и ССЗ имеют общие ранее существовавшие факторы риска [73,74]. Поэтому для женщин с повышенным риском ССЗ беременность является триггером, который и может спровоцировать клинические проявления гипертензии. С другой стороны, атерозные изменения при гипертензивных расстройствах во время беременности могут активировать воспаление артериальной стенки и вызвать изменения в сосудах, что способствует развитию ССЗ в дальнейшей жизни. Однако эти два механизма не полностью исключают друг друга, поскольку оба они связаны с эндотелиальной дисфункцией, вызванной сосудистой дезадаптацией во время беременности [75]. Таким образом, при манифестации гипертензивных расстройств во время беременности и степени снижения МППД возрастает риск ССЗ в будущем. Также ранний дебют гипертензивных расстройств при беременности, преждевременные роды, ЗРП и рецидивы гипертензии при последующих беременностях связаны с повышенным риском ССЗ в долгосрочной перспективе [76]. Известно, что в течение 10-20 лет после родов у женщин с гипертензивными расстройствами во время беременности в анамнезе чаще развиваются ССЗ, такие как сердечная недостаточность, ишемия миокарда и церебральные сосудистые заболевания. У одной трети женщин с гипертензий в акушерском анамнезе может развиться ХАГ в течение десяти лет после беременности, что указывает на развитие ССЗ в гораздо более молодом возрасте по сравнению с контрольной группой. Предыдущее убеждение, что изменения, возникающие в результате гипертензии, возникшей во время беременности, после родов возвращаются до

состояния, существовавшего до беременности, на сегодняшний день опровергнуты.

Повреждение эндотелия при гипертензии во время беременности и связанные с ним факторы, по-видимому, сохраняются и оказывают долгосрочное воздействие на ССС матери [77]. Вследствие этого на сегодняшний день предлагаются различные рекомендации по послеродовому наблюдению. В частности, американский колледж акушеров и гинекологов (ACOG) рекомендует, чтобы все женщины с гипертензивными расстройствами во время беременности проходили осмотр у своего акушера в течение трех недель после родов, с последующим повторным визитом через три месяца после родов и, далее, с ежегодным обследованием ССС [78]. Американская кардиологическая ассоциация рекомендует начать скрининговое обследование на ССЗ у женщин с перенесенными гипертензивными расстройствами во время беременности как можно раньше после родоразрешения. Предлагаемые стратегии включают: междисциплинарный подход для раннего выявления факторов риска ССЗ; динамические послеродовые визиты, начиная с шести-восьми недель после родов и затем ежегодно; постоянный мониторинг артериального давления и биомаркеров в клинике и дома и информирование пациентов об их индивидуальном риске и необходимости отказа от вредных привычек (неправильное питание, курение, гиподинамия, алкоголь и пр.) с целью ранней профилактики ССЗ [79].

1.2. Возможности ранней диагностики при преэклампсии: молекулярно-генетические, иммунологические и омиксные подходы

Главным фактором, позволяющим избежать осложнений, связанных с ПЭ, является оптимизация дородовой помощи. Так, например, заболеваемость и смертность плода и матери при ПЭ значительно выше в странах с низким уровнем жизни из-за ограниченного доступа ко всему спектру медицинских возможностей. В развитых странах мира заболеваемость и смертность от ПЭ обусловлены отсутствием специфических методов ее прогноза и диагностики,

что обусловливает тяжесть течения данного заболевания [80]. Поиск, верификация и ранняя оценка специфических факторов риска развития ПЭ потенциально может улучшить исход заболевания путем направления таких пациенток в специализированные центры, тщательного мониторинга, целенаправленных вмешательств и своевременного родоразрешения [81].

Современные стратегии прогнозирования ПЭ включают комплексные подходы. Сочетанная оценка факторов высокого риска беременной: среднего артериального давления, сывороточного ассоциированного с беременностью протеина-А плазмы (PAPP-A), плацентарного белка-13 (PP13), пульсационного индекса (PI) маточных артерий, оцененного при ультразвуковой допплерометрии, плацентарного фактора роста (PlGF) и уровней фетального гемоглобина плода на 11–13 неделе способствует идентификации значительной доли беременных с высокой степенью риска реализации ПЭ в ранние сроки. Ниже приведен ряд биомаркеров, использование которых при ПЭ обосновано и способствует улучшению характеристик существующих моделей прогнозирования ПЭ.

Одной из наиболее изученных групп молекулярных маркеров патологии беременности являются ангиогенные факторы (сосудистый эндотелиальный фактор роста – VEGF; плацентарный фактор роста – PlGF), содержание которых максимально на ранних сроках беременности, и антиангиогенные факторы (в частности, растворимая FMS-подобная тирозинкиназа-1 – sFlt-1). Ангиогенные факторы высоко экспрессируется в децидуальных клетках и инвазивном цитотрофобласте при нормальной беременности, что способствует пролиферации эндотелиальных клеток в развивающемся капиллярном русле ворсинчатого дерева плаценты и обеспечивает маточно-плацентарное кровообращение [37], дифференцировку и инвазию трофобласта [82]. По мере увеличения гестационного возраста взаимодействие ангионенных факторов с рецептором Flt-1 регулирует миграцию трофобласта [83]. Растворимая FMS-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) является конкурентным ингибитором VEGF и PlGF к рецептору Flt-1 и снижает их ангиогенный эффект (Рисунок 3). При ПЭ

прогрессирующая ишемия плаценты способствует активации синтеза sFlt-1 путем связывания индуцируемого гипоксией фактора (HIF) с промотором гена Flt-1 [84]. По результатам множества исследований установлено, что повышенное содержание sFlt-1 в крови матери характеризует состояние угнетения ангиогенеза (антиангиогенный профиль) при ПЭ [85–88]. Вследствие этого отношение содержания sFlt-1 к PlGF в крови матери (соотношение sFlt-1/PlGF) можно использовать в качестве надежного биомаркера для прогнозирования развития ПЭ и оценки ее тяжести. Однако соотношение sFlt-1/PlGF не является специфичным только для ПЭ, поскольку более высокие значения sFlt-1/PlGF обнаруживаются не только при ПЭ, но также выявляются при ЗРП (в сочетании ПЭ и без нее), преждевременных родах, мертворождении и преждевременной отслойке плаценты [89–92]. Таким образом, повышенные значения соотношения sFlt-1/PlGF являются следствием плацентарной недостаточности, которые можно обнаружить за несколько недель до начала проявления клинической картины заболевания [93].

Эндоглин (Eng) представляет собой еще один ангиогенный рецептор, экспрессируемый преимущественно на поверхности плацентарного синцитиотрофобласта и эндотелиальных клеток и является корецептором ангиогенной передачи сигналов TGF-β [94]. Растворимый эндоглин (sEng) действует синергично с sFlt-1 и обладает антиангиогенной активностью (Рисунок 3). Содержание sEng повышено у пациенток с ПЭ за два-три месяца до появления клинических симптомов, и его уровень в крови, коррелируют с тяжестью заболевания [95].

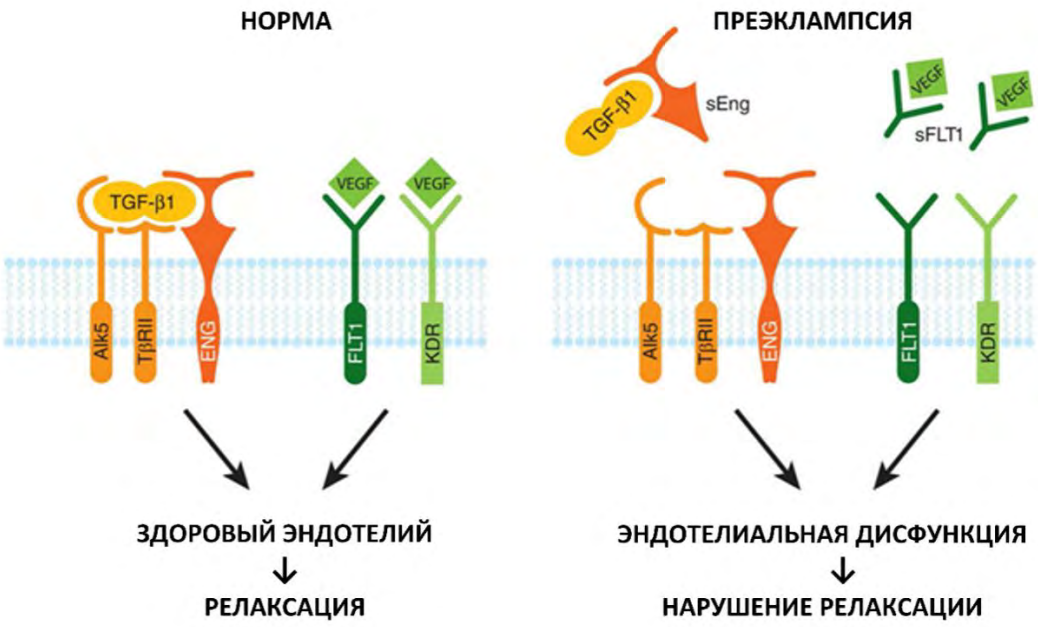


Рисунок 3. Роль sFlt1 и sENG в формировании эндотелиальной дисфункции и сосудистого воспаления.

sFlt1 (растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1) и sENG (растворимый эндоглин), являясь антагонистами VEGF (фактора роста эндотелия сосудов) и TGF-β1 (трансформирующего фактора роста), вызывают эндотелиальную дисфункцию. Существует много данных, что VEGF и TGF-β1 являются необходимыми факторами в поддержании нормального функционирования эндотелия в тканях. При физиологической беременности сосудистый гомеостаз поддерживается путем передачи сигналов в сосудистой сети при участии VEGF и TGF-β1. При ПЭ происходит избыточная плацентарная секреция эндогенных белков с антиангиогенной активностью (sFlt1 и sENG), которые конкурентно связываются с VEGF и TGF-β1 соответственно, приводя к ингибированию передачи сигналов в сосудистой сети. Вследствие этого развивается эндотелиальная дисфункция, снижается выработка простациклина, оксида азота (NO) и высвобождение прокоагулянтных белков [36,96].

Другим возможным маркером может выступать фактор, индуцируемый гипоксией (HIF), состоящий из субъединиц HIF1-α и HIF2-α, экспрессия которых регулируется кислородом, и конститутивно экспрессируемой субъединицы HIF1-β. Установлено, что HIF-1α экспрессируются при ПЭ в ответ на снижение МППД, при этом после родоразрешения его уровни снижаются [97].

Перспективными кандидатами на роль потенциальных прогностических и диагностических маркеров при патологии беременности, можно считать регуляторные молекулы, называемые микро РНК (MiR). Различные мРНК (например, MiR-210, MiR-21, MiR-155) сверхэкспрессируются в плаценте при ПЭ, что оказывает влияние на пролиферацию трофобласта и иммунологическую толерантность к аллоантигенам плода [98–100].

Значительное число исследований посвящено изучению патофизиологической роли цитокинов при ПЭ, поскольку в определенные интервалы при нормальной беременности происходит переключение иммунного ответа матери от (провоспалительного) Th1 к (противовоспалительному) Th2 фенотипу. ПЭ характеризуется преобладанием провоспалительных цитокинов над противовоспалительными, что приводит к увеличению проницаемости сосудов и эндотелиальной дисфункции [101–103]. Однако использование цитокинов в качестве маркеров ограничено, поскольку изменения их уровня определяются лишь при появлении клинической картины заболевания и независимо от времени ее начала и тяжести [104].

В значительном числе экспериментальных и клинических исследований было установлено, что уровень внеклеточной фетальной ДНК (cffDNA) в крови матери повышается до появления клинических симптомов патологического состояния [105]. Вследствие этого выдвигаются предположения о возможном использовании этого маркера в качестве прогностического при ПЭ. Также отмечено, что количество RASSF1A (гена опухолевого супрессора) коррелирует с фетальной ДНК, который повышается в крови женщины при беременности, осложненной ранней ПЭ и является альтернативой количественной оценке cffDNA [105,106]. По данным ряда авторов, детекция cffDNA с гиперметилированным геном RASSF1A в комбинации с другими маркерами может иметь потенциал для мониторинга развития ПЭ во втором триместре беременности [107–109].

Также в качестве прогностического подхода описано использование метаболомных биомаркеров, обнаруживаемых в сыворотке крови матери в первом триместре беременности. Они формируют уникальный профиль у женщин с развившейся ПЭ, отличный от нормотензивных пациенток [110]. Причем значительные различия в метаболитах обнаруживаются уже на 11 – 13^{6} неделе беременности и отдельные из них позволяют различить эти типы ПЭ в зависимости от манифестации заболевания [111]. Также были предприняты попытки построения модели прогнозирования ранней ПЭ, объединившей

метаболомные маркеры, выявленные в первом и третьем триместрах с известными биомаркерами (sFlt-1 или PIGF), материнскими характеристиками (паритет, индекс массы тела (12 и 32 недели), среднее АД (12 и 32 недели), возраст, ПЭ в анамнезе) [112–114].

Тем не менее, несмотря на множество изученных молекул и белков для прогнозирования ПЭ, большинство из них не нашли широкого применения для диагностики в клинической практике. Поэтому поиск новых, специфичных биомаркеров для ранней диагностики ПЭ остается актуальным и на сегодняшний день.

Есть данные, что различные антитела, оказывающие влияние на систему «мать-плацента-плод», обнаруживаются в крови беременных, и могут являться диагностическими и прогностическими маркерами различных состояний при беременности. Такими антителами могут выступать: антифосфолипидные, антиэндотелиальные антитела, а также антитела к гликанам

1.3. Антитела и их роль в развитии заболеваний.

В организме человека присутствует большое количество антител, выполняющих различные функции. Значительную часть из общего пула антител составляют естественные антитела (ЕАТ), которые обнаруживаются у всех здоровых людей [115]. ЕАТ продуцируются В-1 лимфоцитами, которые формируются в организме еще в эмбриональном периоде [116]. Большое количество ЕАТ направлено к гликанам. В крови здорового человека ЕАТ к гликанам обнаруживаются в стабильных, сопоставимых между различными индивидуумами концентрациях. ЕАТ условно подразделяют на 3 группы: 1 – консервативные, являющиеся максимально близкими по репертуару и количественному содержанию у различных индивидуумов в популяции здоровых людей; 2 – аллоантитела к антигенам групп крови (α- и β-изоагглютинины); 3 – пластичные антитела, включающие антитела, входящие в 1 и 2 группы, но рассматриваемые в качестве самостоятельной группы, поскольку их содержание значительно меняется при различных заболеваниях.

Именно пластичные антитела представляют большой интерес при изучении различных заболеваний и могут рассматриваться как маркеры, так как при возникновении патологии происходит изменения их содержания по сравнению с нормой [117].

ЕАТ выполняют важную роль в поддержании гомеостаза в организме. Так, например, они выполняют функцию физиологического клиренса, очищая организм от клеток, подвергшихся оксидативному стрессу, связываясь и элиминируя окисленные эпитопы (неоатигены), а также клеток, находящихся на различных стадиях апоптоза [118]. Установлено участие ЕАТ в клиренсе измененных белков крови, цитокинов (интерлейкина (IL)-1α, IL-6, интерферона-α (IFNα) и других) [119]. Это положительно сказывается на течении аутоиммунных процессов [118]. За счет связывания с цитокинами они оказывают противовоспалительный эффект при воспалительных процессах и эндотелиальной дисфункции [120]. ЕАТ способны связывать белки цитоскелета, высвобождаемые при гибели клеток с образованием белковых комплексов, которые, в отдельных случаях, способствуют пролонгированию воспалительной реакции [118].

Гомеостатическая функция ЕАТ осуществляется также посредством их участия в регуляции множества процессов. В частности, описано иммунорегуляторное действие ЕАТ (IgM и IgG): они способны регулировать активацию Т-клеток и В-клеток [121], ингибировать активацию фагоцитов, что способствует негативной регуляции неспецифического воспалительного и специфического иммунного ответа. ЕАТ оказывают ингибирующее действие на пролиферацию аутореактивных клонов В-клеток, иммуносупрессивное действие на ауто- и аллореактивные В-клетки. ЕАТ (IgM) способны регулировать селекцию В-лимфоцитов. Через идиотипическую сеть ЕАТ усиливают специфический иммунитет и защиту против инфекционных агентов, влияют на цитотоксический ответ в исследованиях на популяции мышей, затормаживают или предотвращают аутоиммунный ответ, обеспечивая толерантность к собственным антигенам [118,122].

Кроме естественных в организме присутствуют антитела, которые относятся к болезнь-ассоциированным антителам, продуцируемым в ответ на внешнюю антигенную стимуляцию и являющихся показателями перенесенных болезней, т.е. продукты адаптивного иммунного ответа. При определенных условиях может возникать иммунологическая реактивность к собственным антигенам организма (аутоантигенам), на которые вырабатываются аутоантитела. Эти антитела могут генерироваться к антигенам клеток (антиэндотелиальные, антитрофобластные, антиотцовские анти-лейкоцитарные антитела и др.), к мембранным структурам и молекулам (анти-HLA антитела, антифосфолипидные антитела, антигликановые антитела), а также к внутриклеточным компонентам (антитела к ядерным антигенам, белкам цитоскелета и др.).

1.3.1. Антитела к фетальным аллоантигенам

В настоящее время активно обсуждается роль анти-HLA-антител при патологии беременности. Анти-HLA-антитела образуются в результате иммунного ответа на чужеродные высокополиморфные человеческие лейкоцитарные антигены гистосовместимости (HLA) I и II классов. Высокий уровень анти-HLA-антител выявляется после трансплантации органов, гемотрансфузий или беременности, поскольку чужеродные антигены HLA распознаются иммунной системой [123–127], что приводит к образованию зародышевого центра и генерации долгоживущих плазматических клеток и B-клеток памяти. Анти-HLA-антитела распознают чужеродные молекулы HLA на аллотрансплантате, и вызывают повреждение трансплантата через множество механизмов, включая: активацию каскада комплемента, приводящую к образованию мембраноатакующего комплекса МАК и воспалительных анафилотоксинов; трансдукцию внутриклеточных сигналов, приводящих к цитоскелетной перестройке; росту и пролиферации сосудистой оболочки трансплантата, и инфильтрацию иммунных клеток в аллотрансплантат через взаимодействие их FcγR- с Fc-фрагментом антитела [125].

Значительное число исследований посвящено изучению гуморального ответа на фетальные аллоантигены отцовского происхождения, в частности, образованию антиотцовских антилейкоцитарных антител (АОАТ). Обнаружение этих антител в крови и различное их содержание в динамике развития беременности свидетельствует о специфическом иммунном ответе на аллоантигены партнера [128,129]. Известно, что у большинства повторнородящих женщин выявляются АОАТ и иногда обнаруживаются у первобеременных в плазме крови в течение третьего триместра беременности [130,131]. На данный момент не существует единого мнения о роли АОАТ при привычном невынашивании беременности [128,132,133]. Наряду с данными об обнаружении высоких уровней анти-HLA-антител у женщин с ранними потерями [134], есть сведения об отсутствии связи данного осложнения беременности с детектируемыми АОАТ [135]. Есть мнение, что вследствие недостаточной аллогенной стимуляции иммунной системы матери и недостаточному гуморальному ответу, низкая концентрация АОАТ может приводить к потерям беременности на ранних сроках [136], поскольку АОАТ могут рассматриваться как антитела с блокирующими свойствами. Так же начиная с ранних сроков беременности в крови матери могут выявляться антитрофобластные антитела, направленные к антигенам трофобласта. Установлено, что их наличие может приводить к повторному выкидышу [137].

1.3.2. Антиэндотелиальные антитела

Антиэндотелиальные антитела (АЭАТ) – группа гетерогенных антител, которые взаимодействуют с антигенами-мишенями различной природы на эндотелиоцитах (включая белки, липиды и компоненты эндотелиального гликокаликса). Взаимодействие антител осуществляется как непосредственно с антигеном, так и с лиганд-рецепторным комплексом или антигеном, мобилизованным на поверхность клетки из кровотока [138]. У человека выявлены АЭАТ, представленные иммуноглобулинами трех типов: IgA, IgM и IgG [139]. Установлено, что АЭАТ выявляются как в норме, так и при различных

патологических состояниях. Преимущественно патогенетическое значение имеют АЭАТ класса IgG, которые обнаруживаются при различных аутоиммунных и воспалительных заболеваниях, включая васкулиты [139,140]. Есть данные о корреляции тяжести повреждения эндотелия и количеством выявленных АЭАТ [141]. АЭАТ IgM класса, напротив, оказывают протективное действие на эндотелий, поддерживая иммунный гомеостаз [140]. Среди мишеней АЭАТ выявлены гликопротеины и их углеводные цепи: фибронектин, глюкозаминогликаны, гепаран сульфат, молекулы HLA [118,138,142]. АЭАТ имеют часть общих мишеней с антифосфолипидными антителами (β2-гликокопротеин-1, Аннексин V) [138,142]. АЭАТ могут связываться с фибробластами и мононуклеарными клетками, что свидетельствует о том, что эти антитела не являются специфичными только для эндотелия [142,143].

Данные об АЭАТ при беременности крайне ограничены. Ряд авторов отмечают повышенные уровни АЭАТ (классов IgM и IgG) у беременных женщин в сравнении с небеременными. При патологии беременности их уровень меняется относительно здоровых беременных [138]. При гипертензивных расстройствах во время беременности установлено снижение АЭАТ(IgM) и, напротив, повышение АЭАТ(IgG). Наиболее значимо выраженное снижение АЭАТ(IgM) было выявлено у пациенток при хронической, гестационной артериальной гипертензии и умеренной ПЭ, а значимое повышение АЭАТ(IgG) установлено у пациенток с хронической артериальной гипертензией, умеренной и тяжелой ПЭ. При этом, самые высокие показатели АЭАТ(IgG) выявлялись при тяжелой ПЭ [144].

Молекулы HLA класса I, экспрессированные на клетках трофобласта, также являются мишенями для АЭАТ. Уровни данных антител чаще обнаруживаются повышенными при тяжелой ПЭ, в отличие от умеренной ПЭ, и выявлена связь их с тяжелой протеинурией [138]. При изучении крови женщин после самопроизвольного выкидыша, оказалось, что у 24 % из них были обнаружены повышенные уровни АЭАТ. В экспериментальной модели было изучено влияние АЭАТ на эндотелиальные клетки. В культуру эндотелиальных

клеток пупочной вены человека (HUVEC) была внесена выделенная фракция АЭАТ IgG, и определялась экспрессия ряда маркеров активации эндотелия. Установлено, что воздействие АЭАТ меняет статус эндотелиальных клеток на активационный, что свидетельствует об их способности активировать систему гемостаза и фибринолиза, что может иметь патогенетическое значение при невынашивании беременности.

1.3.3. Антифосфолипидные антитела

Еще одной группой антител, значимость которых установлена при ряде патологических состояний, включая патологию беременности, являются антифосфолипидные антитела, которые являются серологическими маркерами антифосфолипидного синдрома (АФС) – аутоиммунного заболевания, сопровождающегося гиперкоагуляцией и тромбозами и поражающего различные органы и ткани, включая плаценту. Антифосфолипидные антитела (АФА) представляют собой гетерогенную группу аутоантител, взаимодействующих с фосфолипидами, фосфолипид-белковыми комплексами и фосфолипидсвязывающими белками [145]. АФА идентифицируют в качестве мишеней: β2 гликопротеин , аннексины А5 и А2, протромбин, белки С и S; в виде комплексов фосфолипидов и фосфолипидсвязывающих белков – протромбин/фосфатидилсерин и виментин/кардиолипин; в качестве фосфолипидов, помимо кардиолипина, фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин и лизобисфосфатидную кислоту [146]. АФА способны индуцировать активацию эндотелиальных клеток, системы комплемента, нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов, что приводит к тромбозу, почечной недостаточности, заболеванию сердечных клапанов, потере беременности и неврологическим осложнениям [29,147]. При обнаружении АФА в крови беременных возрастает риск возникновения таких неблагоприятных исходов, как привычное невынашивание на ранних сроках или осложнения на поздних сроках: ПЭ, ЗРП, преждевременные роды, антенатальная гибель плода [148].

Распространенность АФА в общей акушерской популяции 1-7 %, из них 20% это пациентки с привычным невынашиванием беременности [149].

Во время беременности проявления АФС могут наблюдаться на любом сроке беременности, поскольку в этот процесс вовлекается эндотелий фетоплацентарного комплекса, включая эндотелий маточных сосудов и эндотелий ворсинчатого дерева. С ранних сроков беременности (с момента начала функционирования маточного кровотока), наличие АФА может прямо или опосредованно оказывать влияние на процессы плацентации и инвазию трофобласта. Патогенетическое действие АФА в 1 триместре в основном связано с взаимодействием с β2-гликопротеином, что приводит к изменению функции трофобласта и отличается от заболеваемости на поздних сроках беременности [150]. В частности, при ранней потере беременности описана роль АФА к β2-гликопротеину invitro через рецептор аполипопротеина-Е (ApoER2), что приводит к снижению пролиферации и миграции клеток трофобласта, способствуя высвобождению антиангиогенных молекул и разрушая трофобласт-эндотелиальные взаимодействия [151,152]. Напротив, поздние акушерские осложнения (ЗРП и ПЭ) связаны с плацентарной дисфункцией вследствие тромботических механизмов [153]. В том числе АФА индуцируют каскад воспалительных реакций на уровне клеток трофобласта и системы мать-плацента-плод [154]. Антитела способны активировать инфламмасомы TLR и NLRP3, что приводит к увеличению воспалительных цитокинов и хемокинов (IL-1β и IL-8) [155]. В ряде исследований описана роль АФА в активации каскада комплемента при плацентарной недостаточности, в частности компонента комплемента С5 и продукта его расщепления С5а вместе с привлечением и активацией полиморфноядерных нейтрофилов (ПЯН) и моноцитов с последующим высвобождением активных форм кислорода (АФК), фактора некроза опухоли (ФНО), антиангиогенных факторов и тканевого фактора [156,157]. Таким образом, наличие АФА у беременных пациенток сдвигает балланс между провоспалительными и противовоспалительными процессами, а

также прокоагулянтной и антикоагулянтной активностью и существенно влияет на судьбу плода и исход беременности.

1.4. Новые перспективы диагностики преэклампсии, основанные на комплексном анализе факторов гуморального иммунитета

Особое место среди гуморальных факторов, которые имеют потенциальное диагностическое значение имеют антитела к гликанам (антигликановые антитела, АГАТ).

Большинство белков и липидов клеточных мембран гликозилированы (до 90%). Выделяют несколько типов гликоконъюгатов: гликолипиды и гликопротеины (в зависимости от сайта связывания углеводной цепи с белковым кором различают O- и N-цепи гликанов в составе молекулы гликопротеина). К гликопротеинам относятся и высокогликозилированные белки – протеогликаны, углеводная часть которых занимает более 90% от массы молекулы протеогликана. Химическое и структурное разнообразие гликанов чрезвычайно велико [158]. Функции гликанов в составе гликоконъюгатов весьма разнообразны: они участвуют в фолдинге белка, иммунном ответе, межклеточной адгезии, сигнальной трансдукции, эндоцитозе, апоптозе, физиологическом клиренсе клеток [159]. Гликаны входят в состав гликокаликса клетки и внеклеточного матрикса (ВКМ), влияя на межклеточные контакты и опосредуя процесс ремоделирования ткани, прежде всего матрикса, посредством участия в углевод-белковых и углевод-углеводных взаимодействиях. Нарушения гликозилирования молекул, являющихся составной частью клеток и биологических жидкостей организма, является маркером развития различных патологических состояний, например, таких как онкология, врожденные заболевания, связанные с нарушениями гликозилирования, аутоиммунные заболевания и др. АГАТ составляют большую часть пула естественных антител здорового человека. Значительная часть адаптивных антител имеет специфичность к липо/полисахаридам бактерий, гликанам вирусов, а также измененным гликанам, которые образуются при патологии, в частности при

онкотрансформациях [160]. Вследствие этого идентификация соответствующих АГАТ и поиск диагностических маркеров и их сочетаний при различных патологиях является актуальным направлением в клинической лабораторной диагностике.

Поскольку гликаны характеризуются высоким биоразнообразием, обусловленным сложностью состава, структуры и особенностями конформации, то изучение специфичности АГАТ является сложной задачей. Для ее решения необходим поиск оптимального метода детекции АГАТ[117].

Наиболее широко применяемый метод детекции АГАТ – метод иммуноферментного анализа (ИФА), который характеризуется невысокой производительностью. Более современный и высокопроизводительный – метод гликоэрреев, который в настоящее время ограниченно используется и, преимущественно, для научных целей - изучения патогенеза и поиска диагностических маркеров, главным образом, нейродегенеративных, аутоиммунных и онкологических заболеваний [161–163]. Для значительного числа нозологий, связанных с воспалительными процессами в кишечнике, а также при нейродегенеративных патологиях, установлены АГАТ, которые имеют хорошие показатели диагностической ценности и признаны перспективными для диагностики [164,165]. В частности, АГАТ, имеющие специфичность к гликану (тетрасахариду) Сиалил Льюис А (маркер СА19.9), который является специфическим гликаном, продуцируемым клетками эпителия желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) повышены при онкологических заболеваниях ЖКТ, в отличие от результатов содержания самого гликана, которые могут иметь ложноположительные или ложноотрицательные значения. В настоящее время АГАТ используются для выявления и мониторинга нескольких видов рака (например, колоректального рака, эпителиального рака яичников) [162,165,166]. АГАТ также нашли применение в клинической практике для терапии некоторых заболеваний. Например, anti-GD2 антитела в настоящее время являются частью стандарта медицинской помощи при лечении

нейробластомы [167–170]. Также описан ряд других АГАТ для лечения рака (антитела к GD3, GM2, фукозил-GM1 и LewisY) [171–173].

При беременности имеются отдельные сообщения об АГАТ в качестве предикторов патологии и маркеров для уточнения диагноза [11,13,57]. В частности, антитела к гликану LewisY способны ингибировать имплантацию бластоцисты в эндометрий [11]. Установлено, что при ПЭ АГАТ специфически связываются с углеводными цепями гликанов гликокаликса, ассоциированных с мембраной трофобласта способны фиксировать комплемент и влиять на межклеточные контакты, приводя к шеддингу клеток трофобласта и поступлению их в кровь матери [57].

Было доказано, что изменение уровня естественных антигликановых анти-Galα-антител (анти-Galα-АТ) является свидетельством патологии беременности. Предшествующие исследования показали, что в норме трофобласт экспрессирует гликан, похожий на ксеноантиген Galα1–3Galβ-, причем уровень его экспрессии максимален в период формирования плаценты и снижается к третьему триместру, что коррелирует со снижением в крови естественных анти-Galα-АТ. При ПЭ наблюдается сниженная экспрессия этого гликана в плаценте, но более высокий, чем в норме, уровень анти-Galα-АТ в крови матери при ПЭ [174], что может свидетельствовать о развитии патологии плаценты при ПЭ и иметь прогностическое значение. Предполагается, что более высокий уровень анти-GalαАТ при ПЭ сигнализирует об активации иммунного ответа к аллоантигенам плода. Есть предположения, что происходит изменение активности ферментов гликозилирования при ПЭ, что может приводить к презентации эпитопа, похожего на ксеноантиген Galα, который становится мишенью для естественных антител [175]. У беременных с антифосфолипидным синдромом помимо АФА детектируются высокие уровни АГАТ к ряду гликанов. Например, антитела, специфичные к гликану -GalNAc-β, выявляются с высокой частотой при привычном невынашивании беременности и могут быть маркерами угрозы прерывания беременности у пациенток с АФС [164].

1.5. Антитела как маркеры прогноза неонатальных осложнений

Иммунная система ребенка начинает развиваться во время онтогенеза, однако к рождению является еще функционально незрелой. От матери ребенок получает IgG-антитела, в то время как IgM-антитела в пуповинной крови происходят от ребенка и считаются естественными антителами и антителами, свидетельствующими о внутриутробном инфицировании [176]. В течение первого года жизни разнообразие иммуноглобулинов класса IgG уменьшается, для IgM верно обратное. До 6-тимесячного возраста антигликановые антитела класса IgM практически не обнаруживаются, но к 12 месяцам жизни репертуар антител становится многообразным и сопоставим со взрослым человеком [19].

Из пяти классов антител у человека IgG является единственным, который переносится через плаценту в значительных количествах, и этот процесс начинается на 6 неделе беременности [177]. Трансплацентарный перенос антител происходит путем связывания с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) синцитиотрофобласта плаценты [20]. Плацентарный перенос IgG происходит экспоненциально по мере прогрессирования беременности, с минимальным переносом в первом триместре [177]. Во втором триместре использование кордоцентеза показало, что фетальный IgG на 17-22 неделе беременности повышается примерно с 10% от материнской концентрации до 50% на 28-32 неделе. В третьем триместре скорость переноса IgG значительно возрастает (особенно с 36 недель), причем увеличение концентрации IgG плода между 29 и 41 неделями беременности удваивается по сравнению с 17-28 неделями. При доношенном сроке беременности уровни IgG у плода обычно превышают уровни матери на 20-30% [178]. Таким образом, у недоношенных детей (до 36 недели беременности) отмечается концентрации IgG ниже, по сравнению с доношенными, что было продемонстрировано для антител к различным патогенам [178]. Наличие IgG у новорожденных является важным аспектом иммунной защиты, особенно у недоношенных детей, которые наиболее восприимчивы к инфекциям [178].

Некоторые заболевания матери могут влиять на плацентарный перенос IgG. Так, например, в настоящее время установлено, что хроническая инфекция матери может снижать трансплацентарный перенос IgG, специфичных для различных детских патогенов (например, кори, столбняка и HiB-инфекции респираторно-синцитиального вируса). Инфекции могут влиять на перенос IgG непосредственно за счет воспаления плаценты, или снижения авидности связывания FcRn-антител, или через индукцию гипергаммаглобулинемии, приводящей к насыщению плацентарного FcRn [179]. Есть сведения о влиянии сахарного диабета или пониженного питания матери на снижение трансплацентарного переноса IgG. Также установлено, что при гипертензивных расстройствах во время беременности увеличивается трансплацентарный перенос IgG и, в частности, это ассоциировано с усилением переноса IgG против *Klebsiella* spp. [180], что может быть объяснено иммунопатологическими повреждениями, наблюдаемыми в плаценте гипертензивных женщин. Это можно считать парадоксальным, учитывая иммунопатологические повреждения, наблюдаемые в плаценте женщин с гипертонией. Механизмы, лежащие в основе сниженного переноса, плохо изучены, и современные модели остаются спекулятивными. И факт селективного трансфера антител определенной специфичности требует дополнительных исследований.

Таким образом, несмотря на множество исследований, посвященных патофизиологии ПЭ и изучению различных факторов ее патогенеза, к настоящему времени не выявлено значимых маркеров ее ранней диагностики и развития перинатальных осложенений, которые имеют высокие показатели диагностической и прогностичесокой ценности. Изученные на сегодняшний момент антитела, имеющие антигенные мишени на клетках, с большой вероятностью связываются с комплексной мишенью, состоящей из углеводной и белковой части. Поскольку мембрана клеток покрыта надклеточной структурой – гликокаликсом, образованным углеводной частью гликопротеинов и гликолипидов, которые являются мишенями для связывания наиболее изученных при беременности антител (АОАТ, АФА и АЭАТ), то мишени для

связывания антител с высокой вероятностью гликозилированы, чему есть подтверждения в различных исследованиях (гликозилированные молекулы HLA, пересекающиеся по антигенным мишеням АЭАТ и АФА, которые связывают гликопротеины и гликолипиды), то важность антигликановых антител и необходимость их исследования в акушерстве и перинатальной медицине несомненна. Значительным аргументом и преимуществом для использования антител в качестве маркеров является их стабильность и длительность присутствия в крови по сравнению с цитокинами, miРНК и др. Вследствие этого поиск маркеров перинатальных осложенений среди антигликановых антител является обоснованным.

Глава 2. Дизайн и объем исследований, характеристика групп

2.1. Дизайн и объем исследования.

С сентября 2019 г. по декабрь 2021г. проведено одномоментное исследование в параллельных группах на базе акушерских отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

В исследование вошли 116 беременных и их новорожденные дети.

I группа (основная) – Беременные с ранней преэклампсией (рПЭ)

IA подгруппа – Беременные с ранней преэклампсией в сочетании с ЗРП (рПЭ+ЗРП)

IБ подгруппа – Беременные с ранней преэклампсией без ЗРП (рПЭ-ЗРП)

II группа (основная) – Беременные с поздней преэклампсией (пПЭ)

IIA подгруппа – Беременные с поздней преэклампсией в сочетании с ЗРП (пПЭ+ЗРП)

IIБ подгруппа – Беременные с поздней преэклампсией без ЗРП (пПЭ-ЗРП)

III группа (контроль) – Беременные с физиологической беременностью (Норма)

Также дополнительно проведено ретроспективное когортное исследование. Было изучено состояния здоровья детей первого года жизни у пациенток, перенесших во время настоящей беременности тяжелую

преэклампсию с ранней манифестацией (n=19). С целью увеличения выборки оценено состояние здоровья детей у матерей с ранней тяжелой ПЭ (n=9), сопоставимых по возрасту, дебюту срока АГ и протеинурии, сроку родоразрешения в неделях, а их новорожденных по оценке по шкале Апгар, весу и росту, и родоразрешенных в период с 2012 по 2019гг. в ФГБУ НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава РФ. Пациентки и их дети были разделены на 2 подгруппы в зависимости от тактики ведения: активная (n=12) или выжидательная (n=16). Все дети из этой когорты наблюдались на базе ФГБУ НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова в научно-консультативном педиатрическом отделении (НКПО).

Пациентки были включены в исследование согласно критериям включения/исключения.

Критерии включения беременных в группы исследования:

1. Беременные со сроком от 22 - 41 недель;
2. Возраст беременных от 18 до 45 лет;
3. Одноплодная беременность, осложненная ПЭ;
4. Информированное согласие на участие в исследовании;
5. Родоразрешение путем операции кесарева сечения до начала родовой деятельности.

Критерии исключения:

1. Резус конфликт в настоящей беременности;
2. Использование донорской яйцеклетки и суррогатное материнство;
3. Острые и хронические воспалительные заболевания;
4. Тяжелая экстрагенитальная патология;
5. Аутоиммунные заболевания;
6. Онкологические заболевания;
7. Пациентки после трансплантации внутренних органов;

8. Прием ЛС, влияющих на выработку аутоиммунных антител;

9. Применение препаратов человеческих иммуноглобулинов.

Далее, при соответствии данным критериям, пациентки подписывали добровольное письменное согласие на участие в исследовании, после чего производился забор необходимого биологического материала для реализации поставленных целей и задач данной работы.

Диагнозы ПЭ и ЗРП устанавливались согласно клиническим рекомендациям по данным нозологиям, утвержденным МЗ РФ.

Преэклампсия (ПЭ):

- Дебют после 20-й недели беременности;
- САД >140 мм рт. ст. и/или ДАД >90 мм рт. ст. независимо от уровня АД в анамнезе;
- Протеинурия - потеря белка> 0,3 г/сутки или> 0,3 г/л в 2-х порциях мочи, взятых с интервалом в 6 час;
- Признаки полиорганной недостаточности.

Ранняя преэклампсия (рПЭ) – дебют до 34 недели гестации.

Поздняя преэклампсия (пПЭ) – дебют начиная с 34 недели гестации.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Общеклинические методы исследования

При госпитализации беременных женщин в стационар проводилось их клиническое обследование, включающее следующее:

1. Подробный сбор акушерско-гинекологического анамнеза (наличие прегравидарной подготовки, паритет, осложнения предыдущих беременностей, в том числе преэклампсия, плацентарная недостаточность или задержка роста плода); течение данной беременнности (наличие расширенного скрининга 1 триместра с оценкой рисков ПЭ и ЗРП, дебют гипертензивных нарушений и протеинурии, появление клинических признаков). Оценка соматического

статуса пациентки, наличие перенесенных инфекционных и сердечно-сосудистых заболеваний.

2. Оценка объективного статуса пациенток: тип телосложения, измерение роста и веса с подсчетом индекса массы тела (ИМТ), состояние кожных покровов, пищеварительной, дыхательной, сердечно-сосудистой системы (измерение АД на обеих руках, пульса), мочевыделительной и нервной систем.
3. На этапе ведения беременных проводилось наружное акушерское исследование с оценкой положения, предлежания и позиции плода, регулярные измерения окружности живота и высоты стояния дна матки, для оценки соответствия сроку гестации и в дальнейшем для вычисления предполагаемой массы плода по формулам (Жорданиа, Джонсона, Ланковича, Якубовой) при доношенной беременности. В обязательном порядке выполнялась аускультация с определением частоты сердечных сокращений плода. Всем беременным выполнялось внутреннее акушерское исследование с оценкой состояния наружных половых органов, характера выделений, влагалища и шейки матки.
4. Непосредственно после рождения детей производилась оценка состояния новорожденного по шкале Апгар на 1 и 5 минуте, измерялись массо-ростовые показатели. Критерием задержки роста плода было снижение массы и роста ниже 10 перцентиля относительно гестационного возраста.
5. Анализ архивных карт беременных и их новорожденных, телефонный опрос и анкетирование о состоянии здоровья женщин и их детей на 1 году жизни в зависимости от тяжести и манифестации заболевания, а также тактики ведения (активная/выжидательная).

2.2.2. Лабораторно-инструментальные методы исследования

Лабораторно-инструментальное обследование проводилось согласно клиническим рекомендациям по ведению беременных с нормальной беременностью и осложненной гипертензивными расстройствами:

1. Клинический анализ крови с определением стандартных показателей (лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, тромбоциты и пр.);

2. Биохимический анализ крови с определением печеночных трансаминаз (АЛАТ, АСАТ, ЩФ, ЛДГ);
3. Измерение концентрации PlGF и sFlt-1 в сыворотке крови пациенток и расчет их соотношения sFlt-1/ PlGF для оценки риска развития и степени тяжести ПЭ;
4. Общий анализ мочи для оценки уровня протеинурии. Диагностическими критериями для постановки диагноза ПЭ считались: суточная потеря белка в моче ≥ 0,3 г/л или>“1+” при использовании тест-полосок в двух пробах с интервалом в 6 часов;
5. Ультразвуковое исследование (проводилось на аппаратах «AlokaSSD-2000» и «AlokaSSD-680»). При исследовании оценивались: толщина и структура плаценты, ее зрелость по критериям Grannum, соответствие развития плода гестационному сроку, диагностика врожденных пороков развития плода, количество околоплодных вод;
6. Допплерометрическое исследование. С 24 недели беременности проводилась оценка маточно-плацентарного (МПК) и фето-плацентарного кровотоков. В правой и левой маточных артериях, артерии пуповины, средней мозговой артерии, веннозном протоке проводилась оценка индекса резистентности (IR), пульсационного индекса кровотока (PI) и соотношение пиковой систолической скорости кровотока и пиковой диастолической (S/D);
7. С помощью антенатальной кардиотокографии осуществлялось мониторирование за состоянием плода, начиная с 34 недели беременности. Исходя из показаний КТГ мониторирование проводилось с интервалом 1-2 недели или ежедневно с помощью аппаратов 8030А «HewletPackard» (США) и МТ-801 «Toitu» (Япония). Производилась оценка базального ритма, его вариабельности, частоты сердечных сокращений плода, наличие акцелераций и децелераций и их количество. При анализе КТГ оценивался показатель состояния плода (ПСП ≤1 – отсутствие нарушений состояния плода; ПСП равное 1-2 – начальные признаки внутриутробной гипоксии плода; 2,01-3 – выраженные признаки и ПСП> 3 – тяжелая внутриутробная гипоксия плода).

2.2.3. Специальные методы исследования

1. Микрочиповый анализ антигликановых антител

   На базе лаборатории клинической иммунологии проводилось определение антигликановых антител с помощью гликочипов фирмы “Семиотик”, Россия. Антигликановые антитела (АГАТ) – иммуноглобулины классов IgM и IgG – исследовались в сыворотке периферической крови беременной и в сыворотке пуповинной крови новорожденного с помощью гликочипа, содержащего в качестве лигандов 400 гликанов. Каждый лиганд был представлен на гликочипе в 6 повторах. Перед нанесением сыворотки крови микрочипы выдерживали в 0,1 М изотоническом фосфатном буфере (ИФБ) (0,01 М Na2HPO4, 0,01 М NaH2PO4, 0,138 М NaCl и 0,0027 М KCl, pH 7,4), содержащем 0,1%-ный Tween20 (0,1%-ный ИФБ) в течение 15 минут. Сыворотку крови предварительно разводили 1:15 в PBS, содержащем 0,1% Tween 20 (PBS-0,1%) и 1% BSA. Чипы выдерживали в инкубационной камере на шейкере при 37^{o}C и относительной влажности 80% в течение 1 часа. Затем чип промывали PBS, содержащим 0,05% Tween 20 (PBS-0,05%), и инкубировали одновременно с козьими антителами к IgG человека, которые конъюгированы с флуоресцентной меткой Cy5 и козьими антителами к IgM человека, конъюгированными с флуоресцентной меткой Alexa555 (оба конъюгата в разведении 1:1000 вPBS-0,1%) (Jackson Immuno Research, США).Чипы инкубировали с конъюгатами вторичных антител в течение 1 ч в камере, и затем промывали раствором PBS-0,05% с последующей промывкой дистиллированной водой (марка Milli-Q) и высушиванием с помощью мини-центрифуги для слайдов. Интенсивность флуоресценции измеряли в относительных единицах (УЕФ – условные единицы флуоресценции) с помощью сканера микрочипов InnoScan 710 (Innopsis, Франция). Данные обрабатывали с помощью программы ScanArrayExpress 4.0 методом фиксированных колец диаметром 100 мкм и Microsoft Excel. Уровень антигликановых антител, отражающий аффинность антител и их количество, определяли по медиане интенсивностей флуоресценции 6 повторов для каждого лиганда с расчетом абсолютного отклонения медианы. Значимыми считались сигналы,

интенсивность флуоресценции которых превышала более, чем в 5 раз сигналы в зонах, не содержащих гликанов (фоновые сигналы). Для расчета межслайдовой корреляции проводилась инкубация гликочипа с коммерческим комплексным иммуноглобулиновым препаратом (КИП). Каждому образцу сыворотки крови соответствовал отдельный гликочип (1 чип – 1 образец).

2.3. Статистические методы обработки данных

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.1 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение при условии равенства дисперсий, выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Полученные значения t-критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного

дисперсионного анализа. В случае обнаружения значимых различий между группами дополнительно проводилось парное сравнение совокупностей при помощи критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий), критерия Геймса-Хауэлла (при неравных дисперсиях).

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов (ОШ), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе. Показатель отношения шансов рассчитывался, исходя из полученных таблиц сопряженности. С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность нами рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

В качестве показателя тесноты связи между количественными показателями, имеющими нормальное распределение, использовался коэффициент корреляции Пирсона. С целью изучения связи между явлениями, представленными

количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Оценка статистической значимости корреляционной связи осуществлялась с помощью t-критерия. Полученное значение t сравнивалось с критическим значением $t_{крит}$ при определенном уровне значимости и числе степеней свободы n-2. Если t превышал $t_{крит}$, то делался вывод о значимости параметра. Значения коэффициента корреляции интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока (менее 0,1 – связь отсутствует; 0,1-0,3 – слабая; 0,3-0,5 – умеренная; 0,5-0,7 – заметная; 0,7 – 0,9 – высокая; 0,9-0,99 – весьма высокая).

Глава 3. Клинико-анамнестическая характеристика женщин и новорожденных

3.1. Анализ клинико-анамнестических данных женщин

С учетом поставленных задач были проанализированы клинико-анамнестические данные течения беременности и лабораторные показатели данной когорты женщин у 116 пациенток. В 50 случаях была диагностирована преэклампсия (ранняя - 23 и поздняя - 27), в сочетании с ЗРП или без ЗРП. В 66 оставшихся случаев женщины были соматически здоровы. Также проведена оценка состояния здоровья их новорожденных детей. В основную группу вошли 23 пациентки с ранней ПЭ (рПЭ) – группа I; и 27 пациенток с поздней ПЭ (пПЭ) – группа II. Также была сформирована группа контроля – условно здоровые пациентки (группа III). Для углубленного анализа данных внутри I и IIгрупп беременные дополнительно были разделены на подгруппы: IA – ранняя ПЭ сочетанная с ЗРП; IБ – ранняя ПЭ без ЗРП; IIA – поздняя ПЭ сочетанная с ЗРП; IIБ – поздняя ПЭ без ЗРП.

Анализ клинико-анамнестических данных обследованных женщин включал сопоставление основных факторов риска, влияющих на развитие гипертензивных расстройств (отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям у ближайших родственников; предыдущая беременность, осложненная ПЭ/ЗРП), избыточная масса тела до беременности, а также сопутствующие заболевания, осложняющие течение данной беременности (нарушение функции почек, сердечно-сосудистые заболевания и эндокринные нарушения). Также проведен анализ репродуктивной функции и течения настоящей беременности.

Средний возраст всех обследованных беременных составил 32,7 ± 5 лет и варьировал от 23 до 45 лет. Возрастное распределение всех женщин представлено на Рисунке 4. Средний возраст беременных в I группе (рПЭ) составил 32,35 ± 5,24, во II группе (пПЭ) - 31,74 ± 5,06, III группе (Норма) - 32,71 ± 4,41. При проведении сравнительного анализа возраста значимых различий в

группах не было выявлено (p = 0,668). При анализе распределения пациенток по возрасту в подгруппах, также не было получено значимых различий (p=0,479). Возраст беременных в подгруппе IA (рПЭ+ЗРП) составил 32,88 ± 5,8 лет, из подгруппы IБ (рПЭ-ЗРП) - 31,14 ± 3,8 лет.

Рисунок 4. Распределение пациенток, включенных в исследование, по возрасту

Изучены антропометрические данные всех беременных по группам. Медиана ИМТ до беременности в группе I (рПЭ) составила 23,66 (21,11 – 25,52), в группе II (пПЭ) – 25,21 (22,20 – 28,82), а в группе III (норма) – 23,35 (21,34 – 25,37), p_{II-III}=0,021, p_{II-I}= 0,066. Данные представлены в **Таблице 1**. В подгруппах наблюдается тенденция к снижению ИМТ в зависимости от наличия ЗРП (IБ – 24,22(22,84 – 24,53); IA –23,17(20,68 – 26,62), p=0,57 (Рисунок 5).

Таким образом, в группе пПЭ ИМТ был значимо выше в сравнении с другими группами.

Таблица 1 – Индекс массы тела в группах пациенток, включенных в исследование

	Me	$Q_1 – Q_3$	p
Группа I	23,66	21,11 – 25,52	p_{II-III}=0,021* p_{II-I}=0,066*
Группа II	25,21	22,20 – 28,82	
Группа III	23,35	21,34 – 25,37	
* значимые различия показателей (p <0,05) Примечание: группа I – рПЭ (n=23); группа II – пПЭ (n=27); группа III – норма (n=66)			

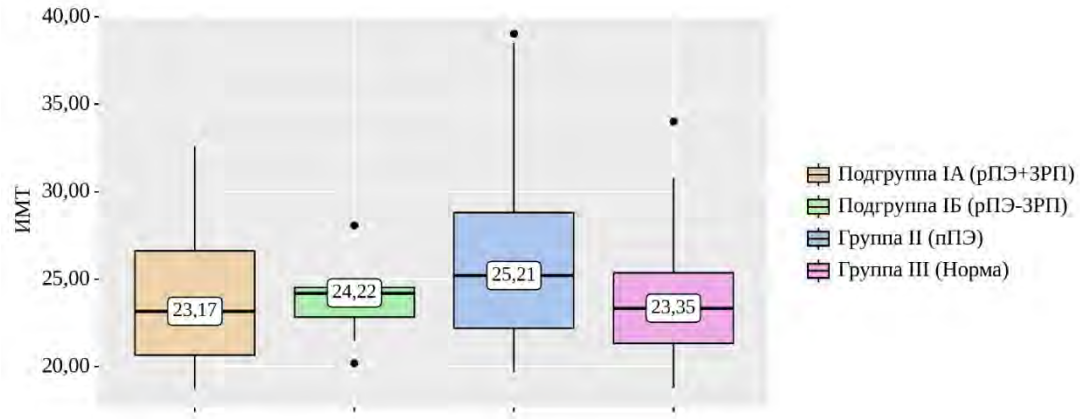


Рисунок 5. Индекс массы тела в группах и подгруппах пациенток, включенных в исследование

В группах I и III достоверно чаще наблюдался нормальный вес (ИМТ 18,5-24,9) – 73,9% и 72,7% (соответственно), в отличие от группы II – пПЭ (44,4 %). Данные представлены на **Рисунке 6**. В зависимости от ИМТ женщины с нарушением жирового обмена были распределены по группам: избыточная масса тела (ИМТ 25-29,9), ожирение 1 степени (30-34,9), ожирение 2 степени (35-39,9).

Согласно классификации степени ожирения по ИМТ, избыточная масса тела (33,3%), ожирение 1 и 2 степени (по 11,1%) чаще встречались группе II **(Рисунок 7, Таблица 2**). Шансы развития пПЭ относительно рПЭ и нормы в группе избыточной массы тела были выше в 3,54 (ОШ = 0,28; 95% ДИ: 1,07 – 11,77) и 3,33 раза (ОШ = 0,30; 95% ДИ: 0,12 – 0,76) соответственно.

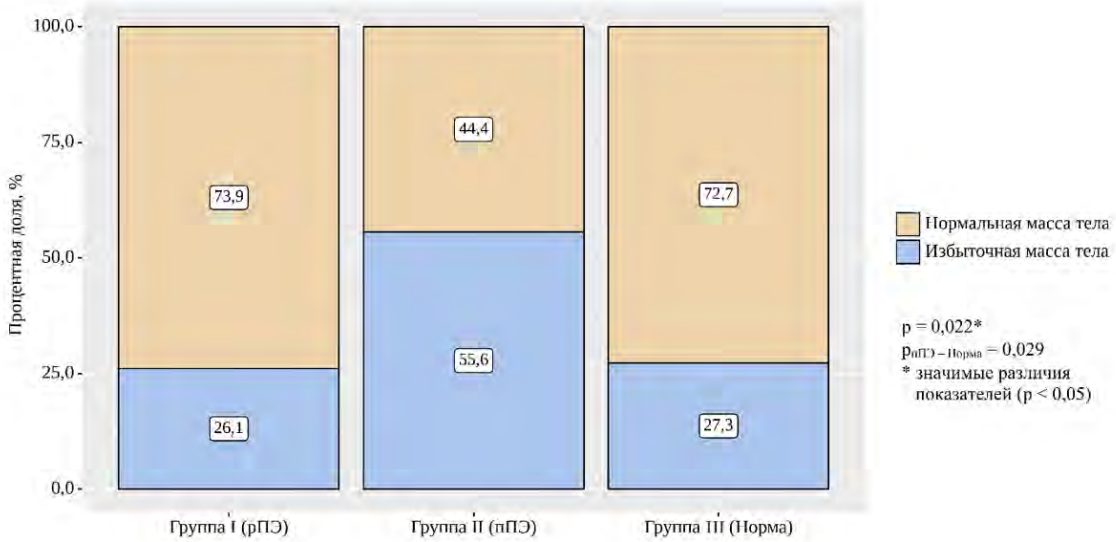


Рисунок 6. Диаграмма накопления, иллюстрирующая долю пациенток (%) в группах, имеющих избыточную массу тела.

Таблица 2 – Степени ожирения по ИМТ в группах пациенток, включенных в исследование.

	Группа I Абс. (%)	Группа II Абс. (%)	Группа III Абс. (%)	p
Нормальная масса тела	17 (73,9)	12 (44,4)	48 (72,7)	0,023* p_{II-III} = 0,028
Избыточная масса тела	5 (21,7)	9 (33,3)	14 (21,2)	
Ожирение 1-ой степени	1 (4,3)	3 (11,1)	4 (6,1)	
Ожирение 2-ой степени	0 (0,0)	3 (11,1)	0 (0,0)	
* значимые различия показателей (p <0,05) Примечание: группа I – рПЭ (n=23); группа II – пПЭ (n=27); группа III – норма (n=66)				

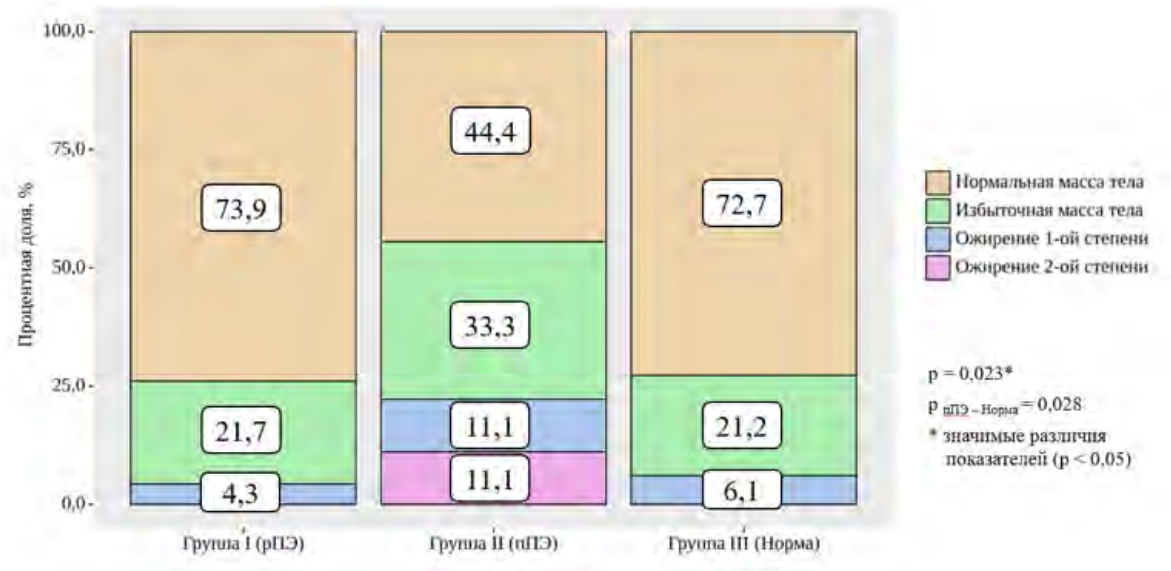


Рисунок 7. Диаграмма накопления, иллюстрирующая долю пациенток (%) в группах, имеющих различные степени ожирения по ИМТ.

Изучение аллергоанамнеза и детских инфекций не выявило значимых различий в группах/подгруппах; изменения носили общепопуляционный характер.

При анализе наследственности по сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям, сахарному диабету были установлены значимые различия по частоте встречаемости отягощенного наследственного анамнеза по ССЗ среди групп (p=0,019). При post hoc анализе были выявлены значимые различия в частоте встречаемости отягощенного наследственного анамнеза по ССЗ между группой I (34,8 %) и группой III (22,7 %), p=0,024 (**Рисунок 8**). Также у 37,5% беременных IA подгруппы (с развившейся рПЭ+ЗРП), у 85,7% IБ подгруппы (только с рПЭ), отмечалась отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (p=0,069).

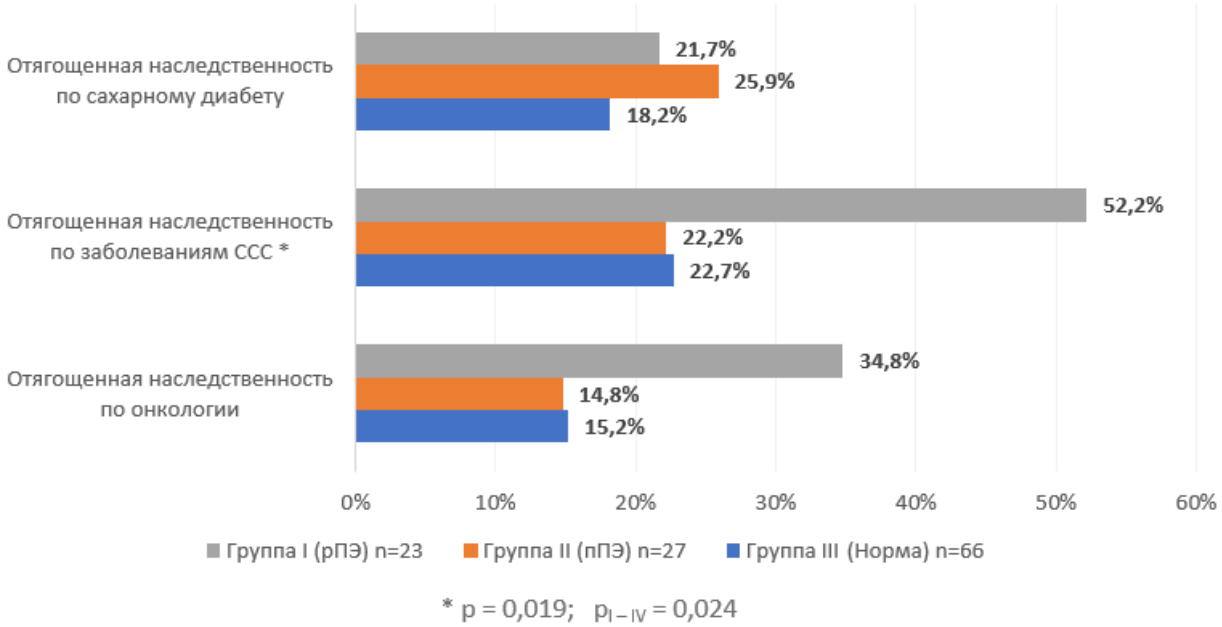


Рисунок 8. Структура наследственности в группах пациенток, вошедших в исследование.

Среди соматической патологии интерес представляют заболевания эндокринной и сердечно-сосудистой систем. В соответствии с представленной таблицей 4 при анализе заболеваний щитовидной железы и хронической артериальной гипертензией были установлены значимые различия (p = 0,002, p <0,001 соответственно). Группы I и II значимо не отличались по этим признакам. Обращает на себя внимание то, что в I группе (рПЭ) реже наблюдаются сопутствующие соматические патологии. Однако после апостериорного анализа мы выявили, что заболевания щитовидной железы и ХАГ достоверно чаще

встречались в группе I в сравнении с группой III (p=0,002 и p <0,001 соответственно). Также ХАГ достоверно чаще встречалась в группе II в сравнении с группой III (p <0,001). По другим сопутствующим патологиям значимых различий не было выявлено (**Рисунок 9, Таблица 3**).

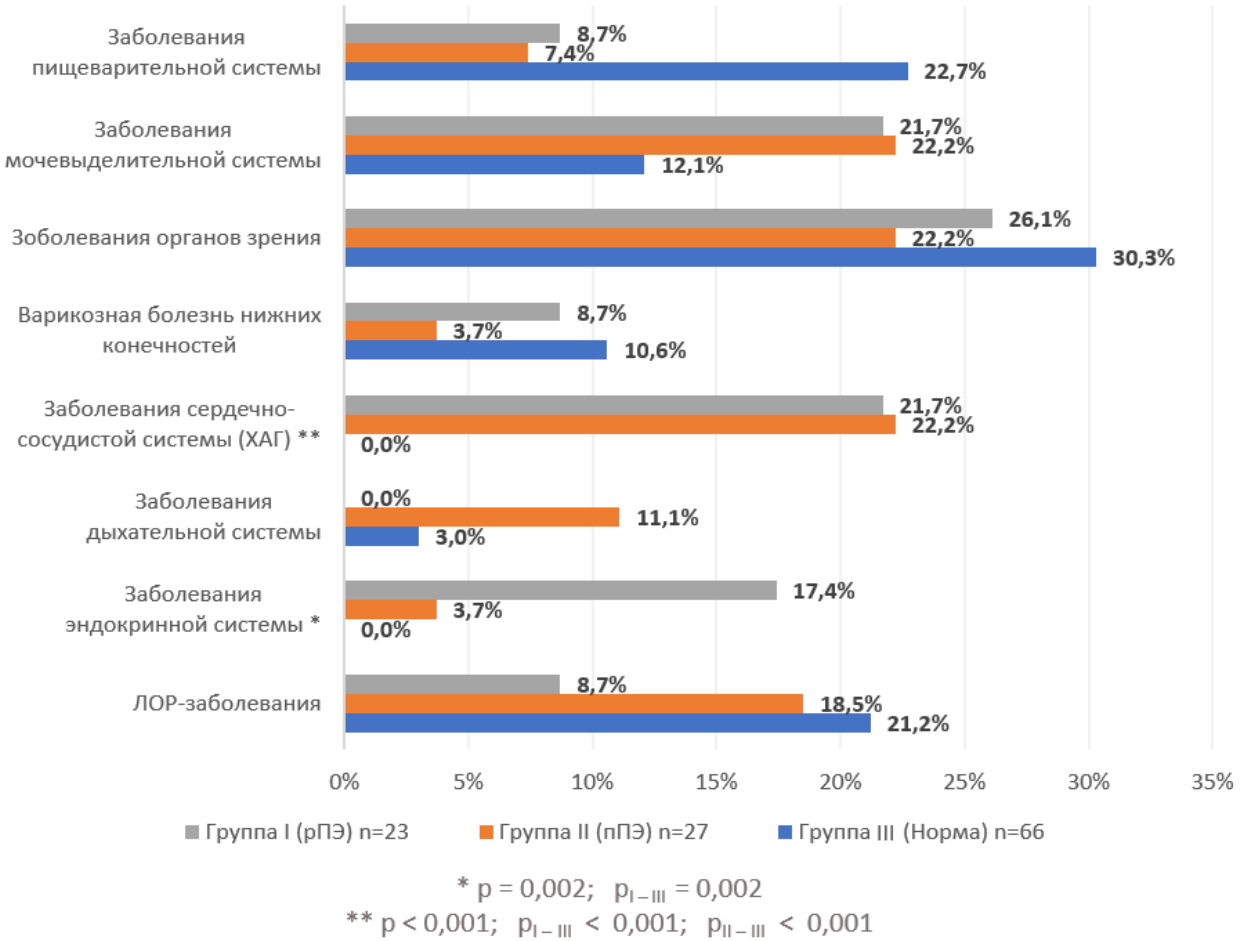


Рисунок 9. Частота встречаемости экстрагенитальных заболеваний в группах у пациенток, включенных в исследование.

Таблица 3 – Частота встречаемости экстрагенитальных заболеваний в группах у пациенток, включенных в исследование.

Заболевания	Группа I Абс. (%)	Группа II Абс. (%)	Группа III Абс. (%)	p
ЛОР-заболевания (хронический ринит/тонзиллит/ фарингит)	2 (8,7)	5 (18,5)	14 (21,2)	0,405

Заболевания	Группа I Абс. (%)	Группа II Абс. (%)	Группа III Абс. (%)	p
Эндокринной системы (гипотиреоз/гипертиреоз)	4 (17,4)	1 (3,7)	0 (0,0)	0,002* $p_{I-III} = 0,002$
Дыхательной системы (хронический бронхит)	0 (0,0)	3 (11,1)	2 (3,0)	0,115
Сердечно-сосудистой системы (ХАГ)	5 (21,7)	6 (22,2)	0 (0,0)	< 0,001* $p_{I-III} < 0,001$ $p_{II-III} < 0,001$
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	2 (8,7)	1 (3,7)	7 (10,6)	0,560
Органов зрения (миопия, дистрофия сетчатки)	6 (26,1)	6 (22,2)	20 (30,3)	0,719
Мочевыделительной системы (хронический цистит/пиелонефрит/МКБ)	5 (21,7)	6 (22,2)	8 (12,1)	0,363
Пищеварительной системы (хронический гастрит/холецистит/ панкреатит)	2 (8,7)	2 (7,4)	15 (22,7)	0,104
* значимые различия показателей (p <0,05) Примечание: группа I – рПЭ (n=23); группа II – пПЭ (n=27); группа III – норма (n=66)				

По мнению некоторых исследователей, особое значение в структуре соматической патологии имеют заболевания мочевыводящих путей [181], поскольку отмечается, что инфекция мочевыводящих путей во время беременности повышает риск развития ПЭ. Поэтому особый интерес представляло изучение отдельных нозологий в данной группе заболеваний. В нашем исследовании частота встречаемости хронического пиелонефрита и цистита значимо не отличалась. При этом во время беременности у пациенток не

было отмечено острых проявлений данных заболеваний. Однако частота встречаемости мочекаменной болезни (МКБ) была достоверно выше в группе I, в сравнении с группой III (p= 0,009), а при сравнении всех трех групп p-value составил 0,002. Данные представлены на **Рисунке 10**. При сопоставлении частоты встречаемости заболеваний ЖКТ (хронического гастрита, хронического гастродуоденита, язвенной болезни желудка, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, хронического холецистита, ДЖВП, ЖКБ, хронического панкреатита), офтальмологических нарушений и оториноларингологических заболеваний по всем трем группам пациенток значимые различия не выявлялись. В подгруппах с ранней ПЭ в сочетании или без ЗРП значимых различий выявлено не было.

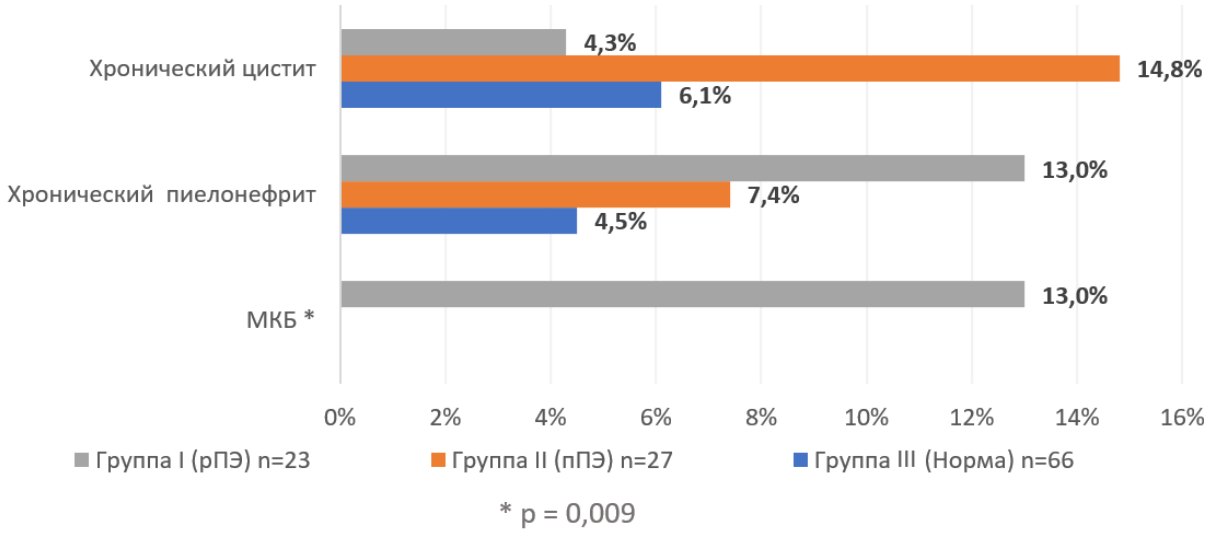


Рисунок 10. Частота встречаемости отдельных нозологий в структуре заболеваний мочевыделительной системы в группах пациенток, вошедших в исследование.

При изучении данных гинекологического анамнеза различий среднего возраста наступления менархе в изучаемых группах выявлено не было (p=0,656). У всех пациенток отмечался регулярный менструальный цикл. Частота встречаемости гинекологических заболеваний в группе I составила 26,1% (6 случаев), в группе II – 48,1 % (n=13) случаев и в группе III – 42,4 % (n=28) случаев, что значимо различалось (p=0,033). При межгрупповом анализе выявлено, что частота гинекологических заболеваний значимо различалась

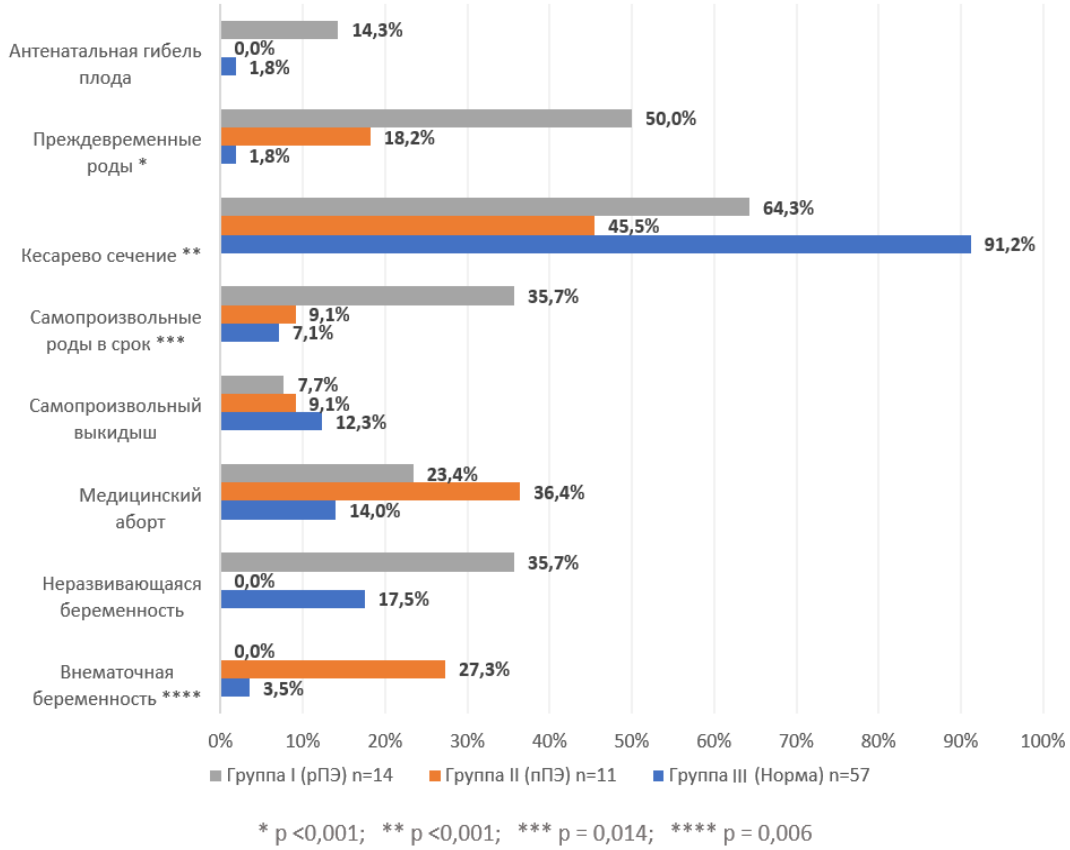
между группой I и III (p_{I-III} = 0,028). При детальном исследовании гинекологической патологии по нозологиям значимых различий не было выявлено.

Из 116 беременных I, II и III групп, включенных в исследование, 82 женщины являлись повторнородящими: в группе I – 60,9% случаев (n=14), в группе II – 40,7% случаев (n=11), в группе III – 86,4% случаев (n=57). Количество предыдущих беременностей (гравидность) значимо отличались по группам (p=0,004). Остальные 34 женщины являлись первородящими: в группе I – 39,1% случаев, в группе II – в 59,3%, а в группе III – 13,8% случаев, p <0,001. При апостериорном анализе было отмечено, что у первородящих значимо чаще возникали осложнения беременности рПЭ или пПЭ (p= 0,02 (ОШ 0,25; 95% ДИ: 1,34 – 11,94); p <0,001 (ОШ 0,11; 95% ДИ: 3,19 – 25,65) соответственно) (**Таблица 4**).

Таблица 4 – Количество предыдущих беременностей в группах пациенток, вошедших в исследование.

		Группа I Абс.(%)	Группа II Абс.(%)	Группа III Абс.(%)	p
Первородящая женщина		9 (39,1)	16 (59,3)	9 (13,8)	< 0,001* p_{I-III} = 0,020 p_{I-III}< 0,001
Количество предыдущих беременностей (гравидность)	1	7 (30,4)	7 (25,9)	30 (45,5)	0,004*
	2	3 (13,0)	4 (14,8)	16 (24,2)	
	3	1 (4,3)	0 (0,0)	6 (9,1)	
	4	2 (8,7)	0 (0,0)	3 (4,5)	
	5	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,0)	
	6	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
* значимые различия показателей (p <0,05) Примечание: группа I – рПЭ (n=23); группа II – пПЭ (n=27); группа III – норма (n=66)					

Согласно данным, представленным на **Рисунке 11** (исходы предыдущих беременностей) при сравнении частоты встречаемости внематочной беременности были выявлены значимые различия p = 0,006. Также были выявлены отличия в частоте встречаемости самопроизвольных родов в срок, преждевременных родов и кесарева сечения (p = 0,014, p <0,001, p <0,001 соответственно). Однако высокая частота встречаемости родоразрешения путем операции кесарева сечения в предыдущие беременности в группе III (физиологическая беременность) обусловлена критериями включения в исследование. Поскольку все женщины в данном исследовании были родоразрешены путем операции кесарева сечения, в том числе и при физиологической беременности, рубец на матке после предыдущего оперативного родоразрешения являлся одним из показаний к операции кесарево сечение в данную беременность. При сравнении частоты встречаемости по данному показателю среди групп I и II значимых различий выявлено не было (p=0,435).



* p <0,001; ** p <0,001; *** p = 0,014; **** p = 0,006

Рисунок 11. Исходы предыдущих беременностей в группах пациенток, вошедших в исследование

Из группы I у 26,1% женщин была преэклампсия в анамнезе и у 11,1% женщин из группы II (p_{I-III} <0,001; p_{II-III} = 0,012). В группах I и II тяжелая ПЭ в анамнезе регистрировалась в 6 случаях (66,7%) и в 2 случаях (40%) соответственно, умеренная ПЭ – по 1 случаю (11,1% и 20% соответственно), ЗРП – в 2 случаях (22,2%) и в 1 случае (20%) соответственно (**Таблица 5**).

Таблица 5 – Осложнения предыдущих беременностей (ПЭ/ЗРП) в группах пациенток, включенных в исследование.

Показатель	Группа I Абс.(%)	Группа II Абс.(%)	Группа III Абс.(%)	p
ПЭ в анамнезе	6 (26,1)	3 (11,1)	0 (0,0)	< 0,001* p_{I-III}< 0,001 p_{II-III} = 0,012
ЗРП в анамнезе	2 (8,7)	1 (3,7)	0 (0,0)	0,071
* значимые различия показателей (p <0,05) Примечание: группа I – рПЭ (n=23); группа II – пПЭ (n=27); группа III – норма (n=66)				

В подгруппе IA 37,5% женщин были первобеременными, в подгруппе IБ – 42,9% первобеременных. Преэклампсия в анамнезе встречалась у 20% повторнобеременных из подгруппы IA и у 28,6% из подгруппы IБ. ЗРП в анамнезе отмечалась у 6,2% и 14,3% повторнобеременных соответственно.

Таким образом, при оценке клинико-анамнестических данных были выявлены основные факторы риска развития ПЭ: эндокринная патология, ХАГ, ПЭ в анамнезе, первая беременность. Для ранней преэклампсии выявлена связь с отягощенной наследственностью по сердечно-сосудистым заболеваниям, а для поздней ПЭ с метаболическими нарушениями.

На основании идентифицированных факторов риска были построены модели прогнозирования вероятности перинатальных осложнений новорожденных. Для ранней ПЭ критерием хорошего перинатального исхода считалось нахождение ребенка в отделении реанимации 12 дней и менее, отрицательного перинатального исхода нахождение в реанимации более 12 дней. Медиана нахождения в реанимации (12 (10 – 18)) была выбрана точкой деления

на группы. Для поздней ПЭ деление основывалась на факте наличия или отсутствия перинатальной патологии при рождении. Однако данные модели имели низкую чувствительность и специфичность (**Рисунок 12, Рисунок 13**).

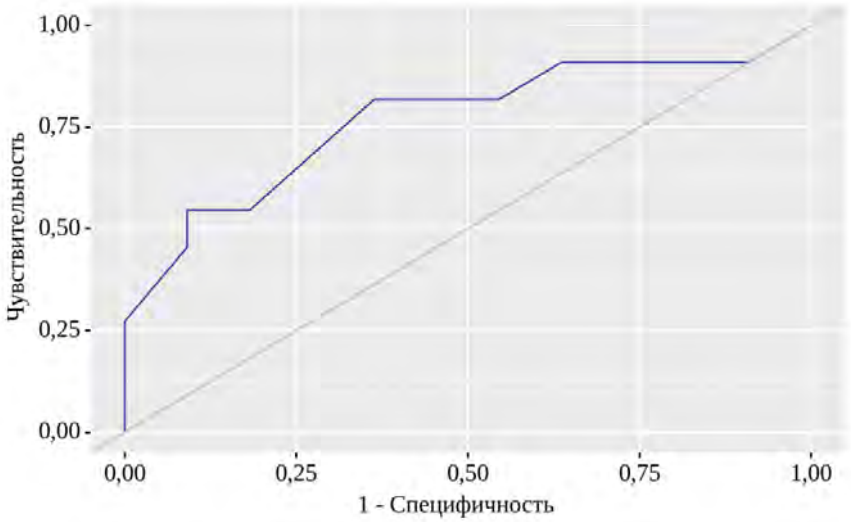


Рисунок 12. ROC-кривая иллюстрирующая результаты вероятности плохого перинатального исхода при ранней ПЭ, в зависимости от выявленных анамнестических факторов риска.
$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$
$z = 1{,}002 - 0{,}449X_1 - 1{,}090X_2 - 0{,}820X_3 - 1{,}793X_4 - 0{,}944X_5 + 2{,}376X_6$,
где P – вероятность плохого исхода,
X_1 – Отягощенная наследственность по заболеваниям ССС
X_2 – Заболевания эндокринной системы
X_3 – Хроническая артериальная гипертензия (ХАГ)
X_4 – ПЭ в анамнезе; X_5 – Первобеременная
X_6 – Заболевания мочевыделительной системы
Площадь под ROC-кривой составила 0,769 ± 0,103 с 95% ДИ: 0,57 – 0,97(p = 0,032).
Чувствительность 81,8%; Специфичность 63,6%

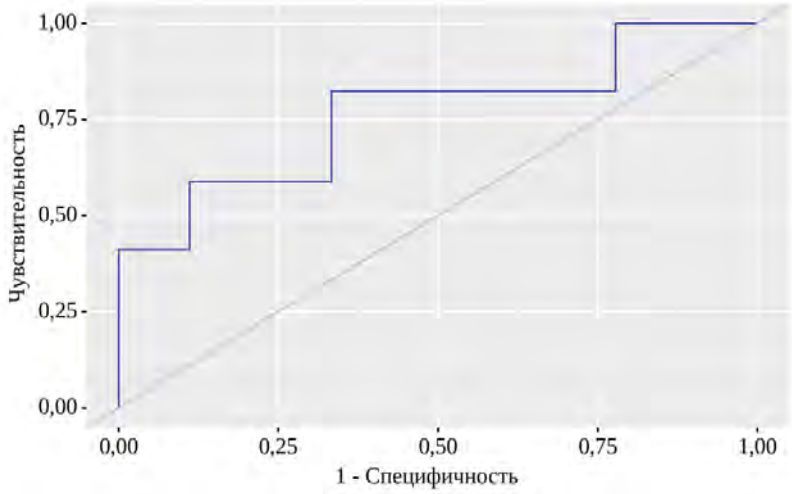


Рисунок 13. ROC-кривая иллюстрирующая результаты вероятности плохого перинатального исхода при поздней ПЭ, в зависимости от выявленных анамнестических факторов риска.
$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$
$z = -3{,}291 + 0{,}283X_{ИМТ} - 3{,}971X_1 - 3{,}320X_2 - 2{,}361X_3 - 0{,}009X_{Возраст}$
где P – вероятность плохого исхода,

X_1 – Хроническая артериальная гипертензия (ХАГ)
X_2 – ПЭ в анамнезе
X_3 – Первобеременная
$X_{Возраст}$ – Возраст (лет)
Площадь под ROC-кривой составила 0,765 ± 0,094 с 95% ДИ: 0,58 – 0,95 (p = 0,029).
Чувствительность 82,4%; Специфичность 66,7%.

3.2. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода в исследуемой группе

На следующем этапе работы сравнивались течение беременности, родов и послеродового периода у пациенток в группах с ранней и поздней преэклампсией, нормальной беременностью, а также в подгруппах. Течение беременности отслеживали по триместрам. Анализ данных по I триместру не выявил значимых различий в частоте встречаемости токсикоза, ретрохориальной гематомы, угрожающего выкидыша, острых респираторных заболеваний (ОРЗ), анемии, генитального герпеса, гипотиреоза, кандидоза **(Рисунок 14)**.

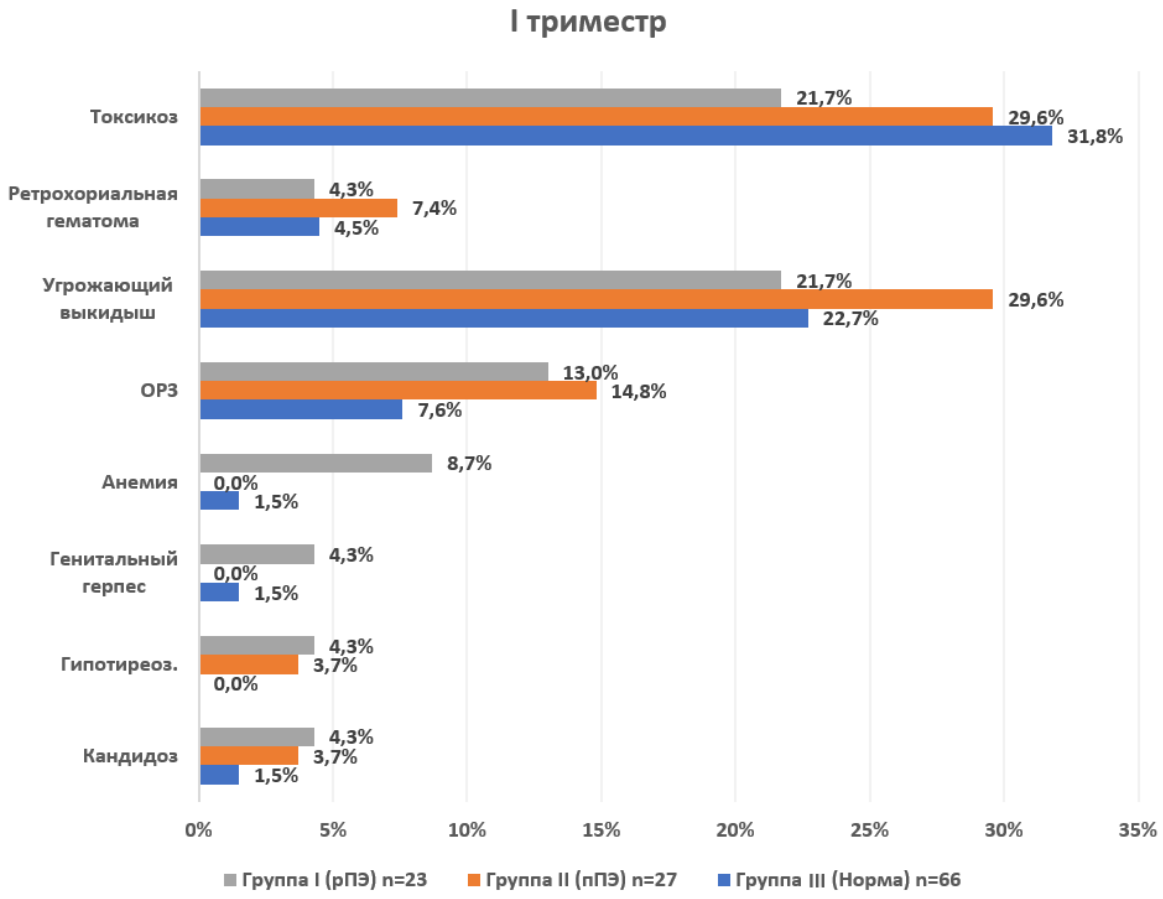


Рисунок 14. Структура осложнений I триместра при текущей беременности у пациенток, включенных в исследование.

Во II и III триместрах у пациенток не выявлено значимых различий в осложнениях беременности, таких как: угрожающий поздний выкидыш или преждевременные роды, истмико-цервикальная недостаточность, анемия, ОРВИ и другие (**Рисунок 15 и Рисунок 16**). Однако особый интерес представляют гипертензивные и плацентарные нарушения во время беременности.

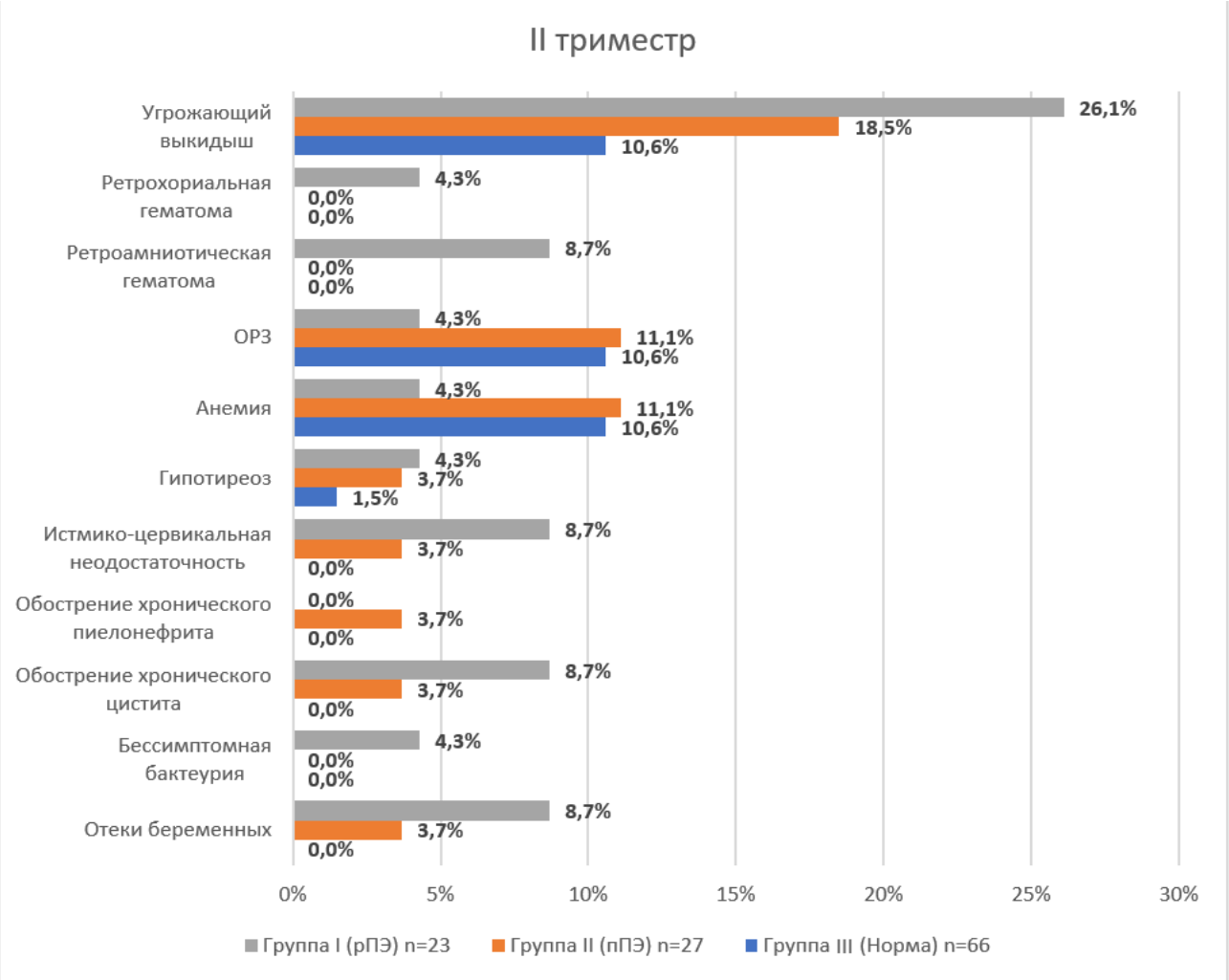


Рисунок 15. Структура осложнений II триместра при текущей беременности у пациенток, включенных в исследование.

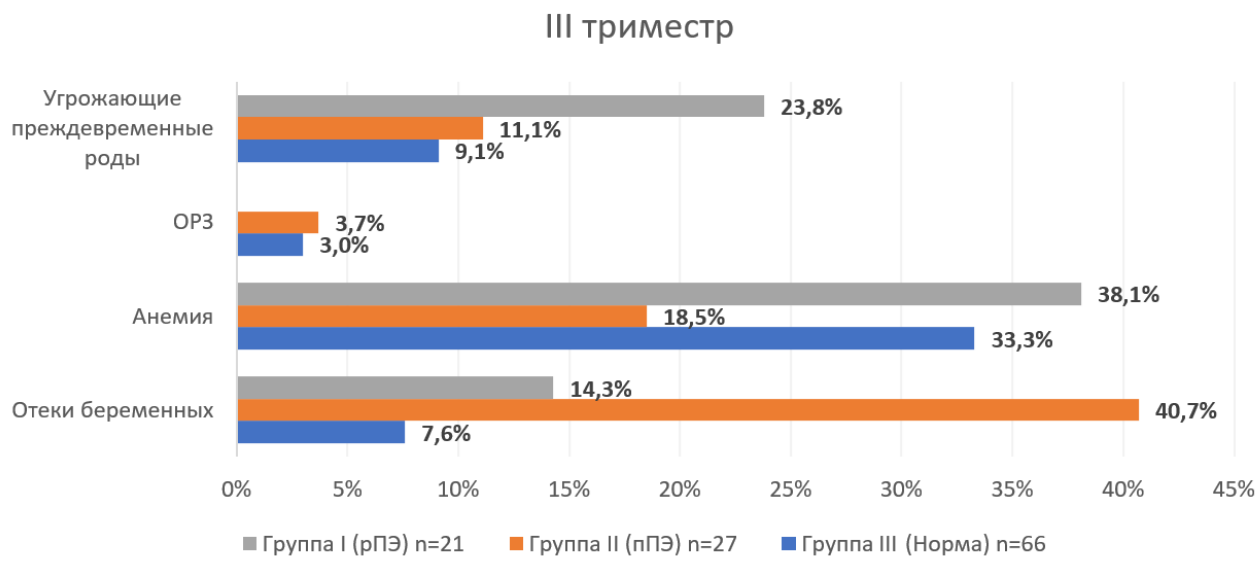


Рисунок 16. Структура осложнений III триместра при текущей беременности у пациенток, включенных в исследование.

Во II триместре у женщин из группы I в 6 случаях (21,7%) впервые было зафиксировано повышение АД. Из них в 2-х случаях было зарегистрировано одновременное повышение АД и протеинурия и был выставлен диагноз «преэклампсия». У четырех женщин (17,4%) был установлен диагноз «гестационная артериальная гипертензия», к которой в последующем присоединилась протеинурия и развилась ПЭ (по 2 случая во втором и третьем триместрах). Также во время беременности у 3 женщин произошла манифестация ХАГ (до 20 недели было зафиксировано впервые повышенное давление), к которой в 1 случае присоединилась протеинурия во втором триместре, и в двух случаях – в III триместре. Две пациентки были родоразрешены в 25 и 26 недель беременности, поэтому в группе I течение III триместра оценивалось у 21 женщины. Впервые повышение АД в III триместре было зарегистрировано у 33 пациенток (в группе I – 12 случаев (57,1%); в группе II – 21 случай (77,8%)). Среди них у 22 женщин, сразу был выставлен диагноз «преэклампсия», у остальных был выставлен диагноз «гестационная артериальная гипертензия», а в последующем с присоединением протеинурии – диагноз «преэклампсия». Также преэклампсия в III триместре дебютировала у 8 женщин с установленной ранее хронической артериальной гипертензией. Данные представлены в **Таблице 6.**

Таблица 6 – Гипертензивные и плацентарные осложнения во II и III триместрах у пациенток, включенных в исследование.

Показатели	II триместр			III триместр		
	Группа I Абс.(%)	Группа II Абс.(%)	p	Группа I Абс.(%)	Группа II Абс.(%)	p
Повышение АД впервые	6 (26,1)	0 (0,0)	0,006*	12 (57,1)	21 (77,8)	0,209
ГАГ	4 (17,4)	0 (0,0)	0,038*	3 (14,3)	8 (29,6)	0,304
Плацентарная недостаточность	10 (43,5)	3 (11,1)	0,021*	10 (47,6)	9 (33,3)	0,315
ЗРП	8 (34,8)	0 (0,0)	<0,001*	8 (38,1)	5 (18,5)	0,192
Преэклампсия	5 (21,7)	0 (0,0)	0,016*	20 (95,2)	27 (100,0)	0,437
HELLP-синдром	1 (4,3)	0 (0,0)	0,460	3 (14,3)	1 (3,7)	0,306

* значимые различия показателей (p <0,05)

Примечание: группа I – рПЭ (n=23); группа II – пПЭ (n=27).

В связи с родоразрешением двух пациенток из группы рПЭ во II триместре, в III триместре, соответственно, в этой группе оценивались 21 пациентка (n=21).

В подгруппе IA в 3 случаях преэклампсия развилась на фоне хронической артериальной гипертензии, в 5 случаях – на фоне гестационной артериальной гипертензии, и в 3 случаях осложнилась HELLP-синдромом. До 28 недель беременности были родоразрешены 2 пациентки в связи с нарастанием тяжести ПЭ. В подгруппе рПЭ без ЗРП – в 2 случаях на фоне ХАГ, в 1 случае из ГАГ, и в 1 случае осложнилась HELLP-синдромом (**Таблица 7 и Таблица 8**).

Таблица 7 – Структура осложнений II триместра беременности в подгруппах пациенток, включенных в исследование.

Показатели	II триместр		
	Подгруппа IA Абс.(%)	Подгруппа IБ Абс.(%)	p
Повышение АД впервые	6 (37,5)	0 (0,0)	0,124
ПЭ (впервые установленная)	5 (31,2)	0 (0,0)	0,272
HELLP-синдром	1 (6,2)	0 (0,0)	1,000
ГАГ	4 (25,0)	0 (0,0)	0,273
Плацентарная недостаточность.	8 (50,0)	2 (28,6)	0,405
ЗРП	8 (50,0)	0 (0,0)	0,052
* значимые различия показателей (p <0,05)			
Примечание: подгруппа IA – рПЭ+ЗРП (n=16); подгруппа IБ – рПЭ-ЗРП (n=7).			

Таблица 8 – Структура осложнений III триместра беременности в подгруппах пациенток, включенных в исследование.

Показатели	III триместр		
	Подгруппа IA Абс.(%)	Подгруппа IБ Абс.(%)	p
Повышение АД впервые	7 (50,0)	5 (71,4)	0,642
ПЭ (впервые установленная)	11 (78.6)	7 (100,0)	0,521
HELLP- синдром	2 (14,3)	1 (14,3)	1,0
Гестационная артериальная гипертензия	1 (7,1)	2 (28,6)	0,247
Плацентарная недостаточность	7 (50,0)	3 (42,9)	1,0
ЗРП	14 (100,0)	0 (0,0)	< 0,001*
* значимые различия показателей (p <0,05)			
Примечание: подгруппа IA – рПЭ+ЗРП (n=14); подгруппа IБ – рПЭ-ЗРП (n=7).			
В связи с родоразрешением двух пациенток из группы рПЭ+ЗРП и 1 пациентки из группы ЗРП во II триместре, в III триместре в обоих группах оценивались по 14 пациенток (n=14).			

В группе I медиана срока манифестации артериальной гипертензии составила 30 (27,0 – 30) недель. Медиана срока дебюта протеинурии также составила 30 (29 – 31) недель, при этом по данным функциональных методов диагностики плацентарные нарушения и признаки ЗРПобнаруживали несколько ранее на 26,0 (24,0 – 28,7) и на 28,2 (25,5 – 30,0) неделях, соответственно. Такая же последовательность появления плацентарных осложнений и клинических проявлений была отмечена в группе II. Согласно представленным в **Таблице 9** данным, включающим плацентарные нарушения, ЗРП, артериальную гипертензию и протеинурию, были установлены значимые различия (p = 0,007, p = 0,037, p <0,001, p <0,001 соответственно). Графическое представление данных изображено на **Рисунках 17 и 18**. Отметим, что преэклампсия сочеталась с ЗРП значимо чаще при рПЭ (69,6% случаев), чем при пПЭ –18,5% случаев, p <0,001*. Шансы развития ЗРП в группе I были выше в 10,1 раз, по сравнению с группой II (95% ДИ: 2,70 – 37,50). HELLP-синдром развился в 5 случаях: в группе I – 4 случая (17,4%), в группе II – 1 случай (3,7%), p=0,167.

Таблица 9 – Срок манифестации плацентарных осложнений в группах пациенток, включенных в исследование.

		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Плацентарные нарушения (недели)	Группа I	26,0	24,0 – 28,7	19	0,007*
	Группа II	30,0	28,0 – 33,5	10	
ЗРП (недели)	Группа I	28,2	25,5 – 30,0	16	0,037*
	Группа II	34,0	30,0 – 34,0	5	
Повышение АД впервые после 20-й недели (недели)	Группа I	30,0	27,0 – 30,0	21	< 0,001*
	Группа II	36,0	34,1 – 37,2	23	
Протеинурия (недели)	Группа I	30,0	29,0 – 31,0	23	< 0,001*
	Группа II	37,0	35,8 – 38,0	27	
* – различия показателей значимы (p <0,05) Примечание: группа I – рПЭ; группа II – пПЭ					

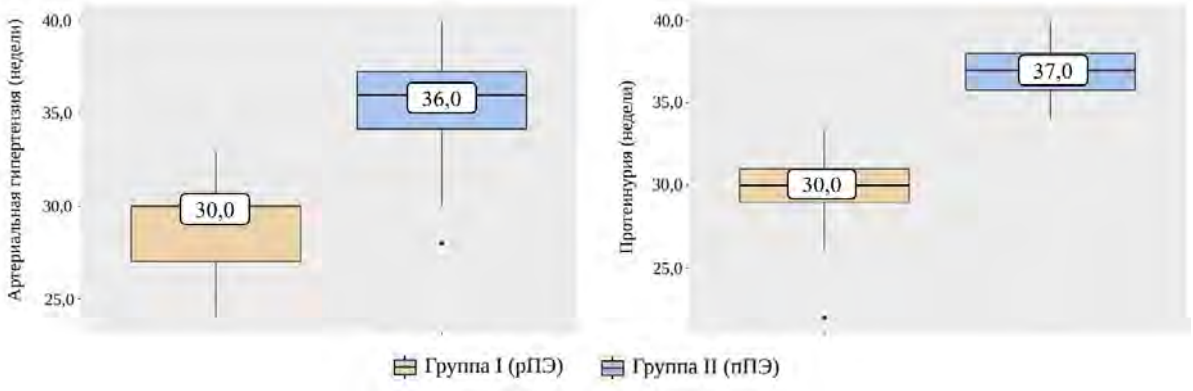


Рисунок 17. Манифестация срока артериальной гипертензии (А) и протеинурии (Б) в группах пациенток, включенных в исследование.

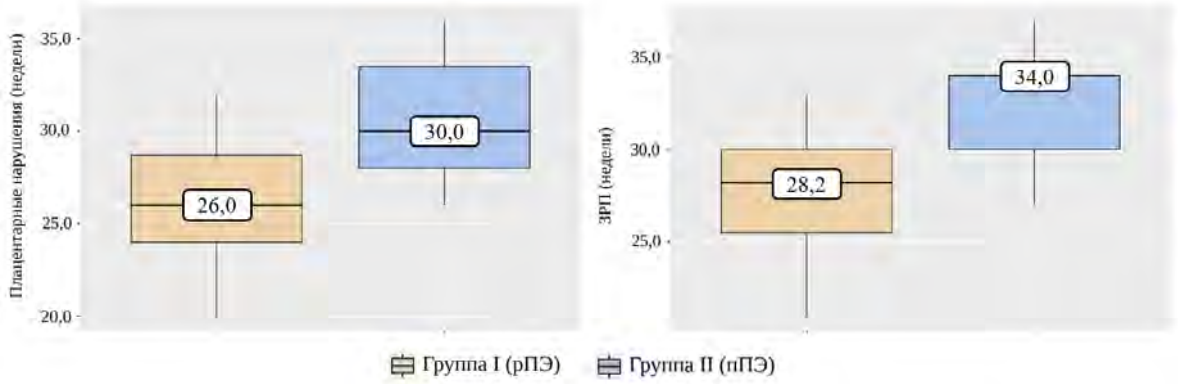


Рисунок 18. А – Манифестация срока плацентарных нарушений (А) и задержки роста плода (Б) в группах пациенток, включенных в исследование.

В подгруппах срок дебюта плацентарных нарушений, артериальной гипертензии и протеинурии значимо не отличался. Развитие плацентарных нарушений выявлялось на ранних сроках у беременных из подгруппы IA, затем IБ. У пациенток в группе I признаки ЗРП обнаруживались на сроке 28,2 (25,5 – 30) недель (**Таблица 10**).

Согласно полученным данным**,** дебюту клинических проявлений ПЭ (повышению АД и протеинурии) в группах I (рПЭ) и II (пПЭ) предшествуют плацентарные нарушения и ЗРП. При ЗРП ультразвуковые признаки данного осложнения обнаруживаются в более позднем сроке, так же, как проявления поздней ПЭ. То есть при появлении плацентарных нарушений в раннем сроке, как правило, сначала замедляется рост плода, а далее появляются системные нарушения у женщин (**Рисунок 19 – 22**).

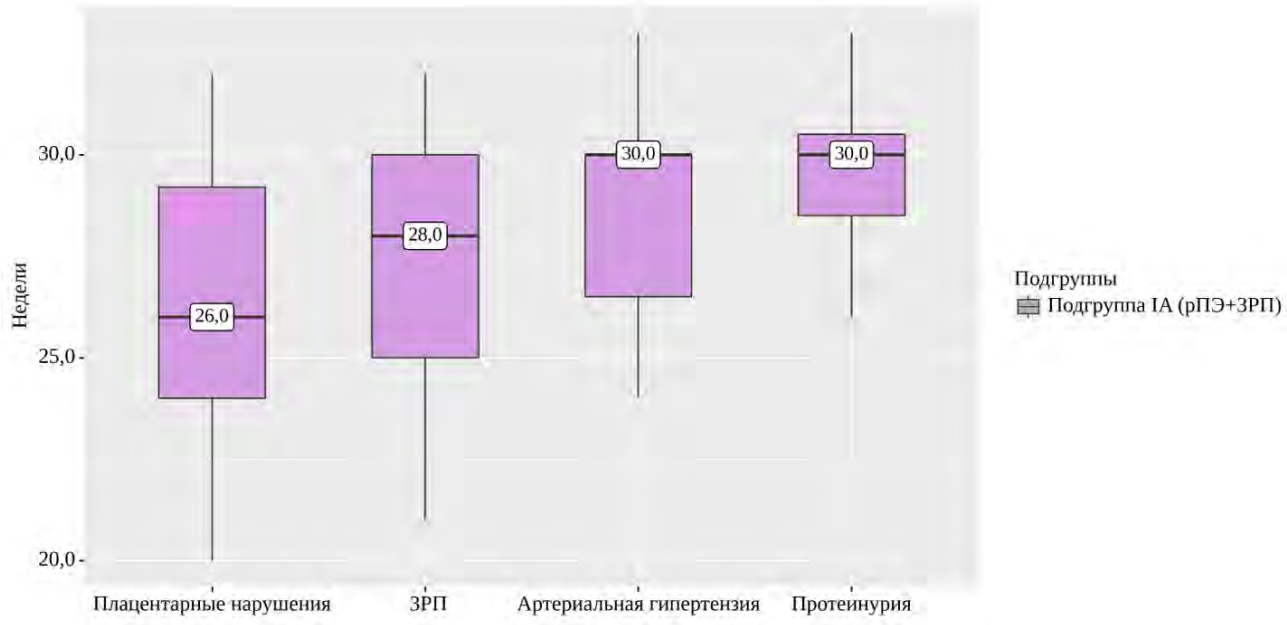


Рисунок 19. Манифестация срока плацентарных нарушений, ЗРП, АГ и протеинурии в подгруппе пациенток с рПЭ+ЗРП.

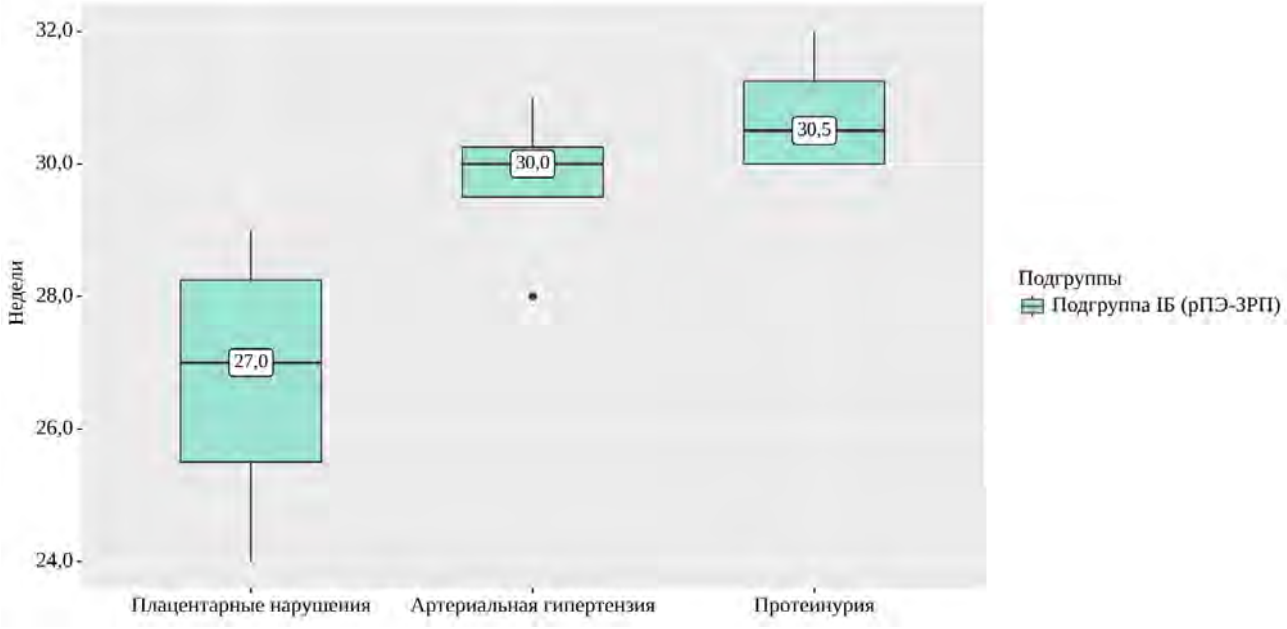


Рисунок 20. Манифестация срока плацентарных нарушений, АГ и протеинурии в подгруппе пациенток с рПЭ-ЗРП.

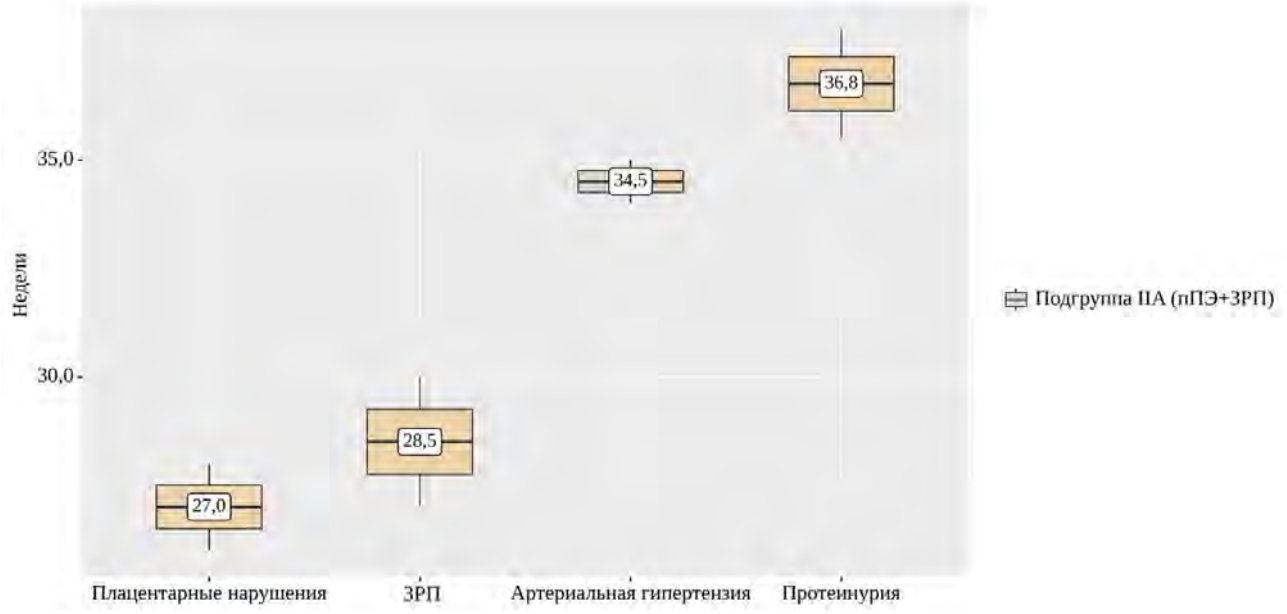


Рисунок 21. Манифестация срока плацентарных нарушений, ЗРП, АГ и протеинурии в подгруппе пациенток с пПЭ+ЗРП.

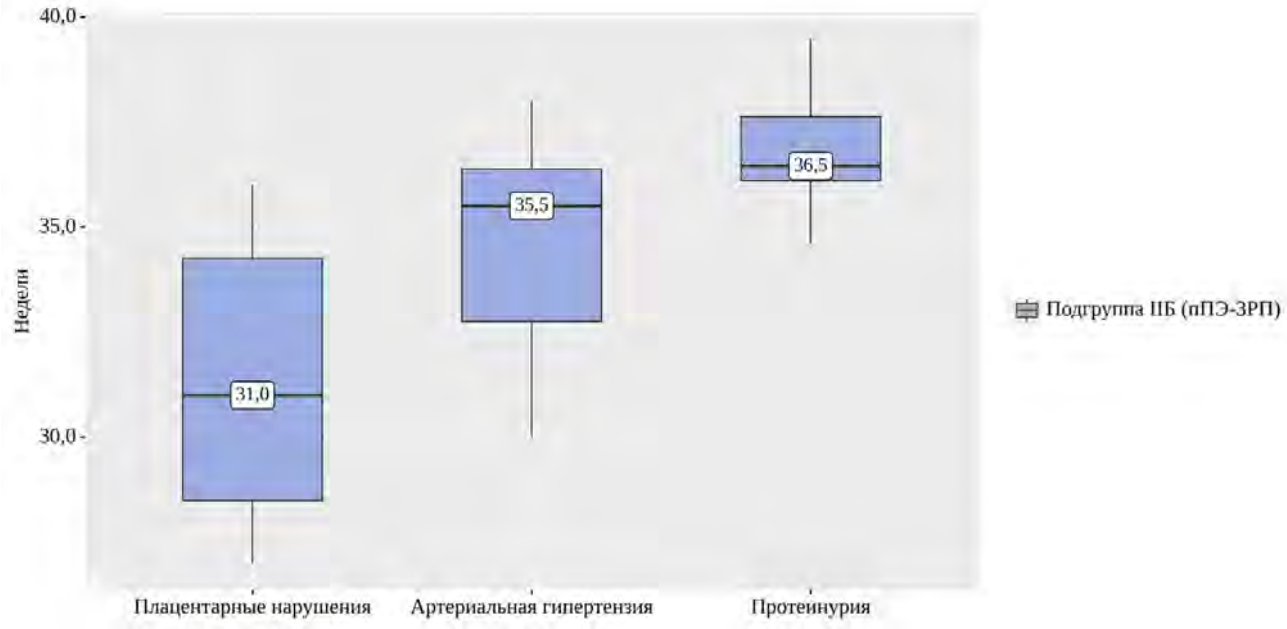


Рисунок 22. Манифестация срока плацентарных нарушений, АГ и протеинурии в подгруппе пациенток с пПЭ-ЗРП.

Таблица 10 – Срок манифестации плацентарных нарушений и клинических появлений преэклампсии в подгруппах пациенток, включенных в исследование.

Показатели	Группы	Me	$Q_1 – Q_3$	n	p
Плацентарные нарушения (недели)	Подгруппа IA	25,0	21,8 – 28,3	14	0,305
	Подгруппа IБ	28	26,0 – 29,0	5	
ЗРП (недели)	Подгруппа IA	28,2	25,5 – 30,0	16	-

Показатели	Группы	Me	$Q_1 – Q_3$	n	p
Артериальная гипертензия (недели)	Подгруппа IA	28,5	26,0 – 30,0	14	0,207
	Подгруппа IБ	30,0	28,5 – 30,8	6	
Протеинурия (недели)	Подгруппа IA	30,0	27,9 – 31,0	16	0,234
	Подгруппа IБ	30,0	30,0 – 31,5	7	
* – значимые различия показателей (p <0,05) Примечание: подгруппа IA – рПЭ+ЗРП; группа IБ – рПЭ-ЗРП; группа III - ЗРП					

В группе I медиана САД составила 170 (156 – 177) мм.рт.ст., медиана ДАД – 102 (96 – 110) мм.рт.ст., в группе II САД – 140 (140 – 150) мм.рт.ст., ДАД – 98 (90 – 100) мм.рт.ст., и в группе III 110 (110 – 115) мм.рт.ст., ДАД – 72 (70 – 75) мм.рт.ст., p <0,001 и p=0,036 соответственно. Сравнение с группой контроля представлено в **Таблице 11**. В подгруппах IA и IБ значимых различий в уровне повышения САД и ДАД выявлено не было, p=0,068 и p=0,118 соответственно.

Таблица 11 –Значение артериального давления в группах пациенток, включенных в исследование.

	Группы	Me	$Q_1 – Q_3$	p
Пульс (уд/мин)	Группа I	80	75 – 85	0,003*
	Группа II	80	76 – 82	$p_{III-I} = 0,028$
	Группа III	76	75 – 78	$p_{III-II} = 0,008$
Систолическое АД (мм.рт.ст.)	Группа I	170	156 – 177	< 0,001*
	Группа II	140	140 – 150	$p_{III-I} < 0,001$
	Группа III	110	110 – 115	$p_{III-II} < 0,001$
Диастолическое АД (мм.рт.ст.)	Группа I	102	96 – 110	< 0,001*
	Группа II	98	90 – 100	$p_{III-I} < 0,001$
	Группа III	72	70 – 75	$p_{III-II} < 0,001$
* – значимые различия показателей (p <0,05) Примечание: группа I – рПЭ (n=23); группа II – пПЭ (n=27); группа III – норма (n=66)				

Анализ клинико-лабораторные данных выявил, что медиана значения показателя белка в разовой порции мочи в группе I составил 0,39 (0,14 – 1,25)

г/л, что значимо отличалось от группы II – 1,46 (0,48 – 2,58) г/л, p=0,019 (**Таблица 12**). Измерение белка в суточной порции мочи проводилось выборочно, в зависимости от срочности родоразрешения. Значимых различий по данному показателю выявлено не было.

Таблица 12 – Значение показателя белка в моче в группах пациенток с ПЭ, включенных в исследование.

Показатели	Группы	Me	$Q_1 – Q_3$	n	p
белок в 1 порции (г/л)	Группа II	0,39	0,14 – 1,25	27	0,019*
	Группа I	1,46	0,48 – 2,58	23	
белок во 2 порции (г/л)	Группа II	1,23	0,42 – 2,56	27	0,761
	Группа I	1,39	0,78 – 1,84	23	
Суточная протеинурия (г)	Группа II	0,44	0,26 – 1,34	14	0,055
	Группа I	1,50	0,74 – 2,81	15	
* – значимые различия показателей (p <0,05) Примечание: группа I – рПЭ (n=23); группа II – пПЭ (n=27)					

У женщин из группы I отмечалось значимо более высокое соотношение sFlt-1/PlGF 359,49 (186,39 – 551,86), в сравнении с группой II – 115,79 (71,95 – 209,17), p <0,001 (**Таблица 13**). Значение соотношения sFlt-1/PlGF было выше в подгруппе IA – 525,43 ± 259,22 (ДИ 95% 368,78 – 682,08) в сравнении с подгруппой IБ – 194,42 ± 143,39 (ДИ 95% 61,80 – 327,04) или группой III– 241,84 ± 124,61 (ДИ 95% -67,70 – 551,39), p=0,009.

Таблица 13 – Значения показателей соотношения sFlt-1/PlGF в группах пациенток с ПЭ, включенных в исследование.

Показатели		Me	$Q_1 – Q_3$	p
PlGF	Группа II	105,20	60,97 – 118,40	< 0,001*
	Группа I	33,91	25,54 – 56,55	
sFlt-1	Группа II	8677	6840 – 14850	0,151
	Группа I	10965	9026 – 14685	
sFlt-1/PlGF	Группа II	115,79	71,95 – 209,17	< 0,001*

Показатели		Me	$Q_1 – Q_3$	p
	Группа I	359,49	186,39 – 551,86	
* – значимые различия показателей (p <0,05) Примечание: группа I – рПЭ (n=23); группа II – пПЭ (n=27)				

При оценке показателей клинического анализа крови значимые различия выявлены в значениях гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов (p = 0,036, p = 0,015, p = 0,002). Апостериорный анализ показал, что у женщин в группе I отмечается тенденция к снижению результатов по данным показателям (медиана значения показателя гемоглобина крови – 116 (107 – 120); эритроцитов крови – 3,92 (3,61 – 4,05)), относительно пациенток из группы II (медиана значений гемоглобина крови – 120 (114 – 128); эритроцитов крови – 4,15 (3,90 – 4,32)), p=0,032; p=0,023, соответственно **(Таблица 14)**.

Таблица 14 – Значения показателей клинического анализа крови в группах пациенток, включенных в исследование.

		Группа I	Группа II	Группа III	p
Гемоглобин (г/л)	Me	116	120	115	0,036* $p_{II – I}$ = 0,032
	$Q_1 – Q_3$	107 – 120	114 – 128	111 – 125	
Эритроциты (10^12/л)	Me	3,92	4,15	4,09	0,015* $p_{II – I}$ = 0,023 $p_{III – I}$ = 0,023
	$Q_1 – Q_3$	3,61 – 4,05	3,90 – 4,32	3,86 – 4,40	
Тромбоциты (10^9/л)	M ± SD	182 ± 69	216 ± 68	239 ± 61	0,002* $p_{I – III}$ = 0,001
	95% ДИ	152 – 212	189 – 243	224 – 254	
* – значимые различия показателей (p <0,05) Примечание: группа I – рПЭ (n=23); группа II – пПЭ (n=27); группа III – норма (n=66)					

Сравнение трансаминаз (АЛТ, АСТ), лактатдегидрогеназы не выявил значимых различий в группах I и II. Однако в группе I среднее значение показателей щелочной фосфотазы (ЩФ) 122,2 ± 51,2 были значимо ниже показателей в группе II – 162,3 ± 40,7, p=0,006 **(Таблица 15).**

Таблица 15 – Значения показателей биохимического анализа крови в группах пациенток с ПЭ, включенных в исследование.

		M ± SD / Me	95% ДИ / $Q_1 – Q_3$	p
ЩФ (Ед/л)	Группа II	162,3 ± 40,7	145,1 – 179,5	0,006*
	Группа I	122,2 ± 51,2	98,3 – 146,2	
АСТ (Ед/л)	Группа II	18,9	13,9 – 33,5	0,371
	Группа I	21,3	15,3 – 42,4	
АЛТ (ЕД/л)	Группа II	16,5	12,2 – 38,8	0,186
	Группа I	31,6	15,2 – 44,0	
ЛДГ (Ед/л)	Группа II	493,7 ± 189,9	191,5 – 795,9	0,286
	Группа I	810,0 ± 506,1	4,6 – 1615,4	
* – значимые различия показателей (p <0,05) Примечание: группа I – рПЭ (n=23); группа II – пПЭ (n=27)				

Ультразвуковая диагностика проводилась в разные сроки: I группа 30,3 ± 2,4 недель (95%, ДИ 29,3 – 31,3); II группа 36,8 ± 1,7 недель (95%, ДИ 36,2 – 37,5); III группа 38,6 ± 0,9 недель (95%, ДИ 38,3 – 38,8), что соотносилось с распределением по группам (рПЭ – до 34 недели беременности, пПЭ – после 34 недели беременности, норма – доношенная беременность). Предполагаемая масса плода (ПМП), соответственно, значимо отличалась **(Таблица 16, Рисунок 23).** Полученные достоверные различия в группах по данным показателям обусловлены критериями включения в группы. Соответствие ПМП сроку беременности выражается в процентилях. Средний процентиль в группе I – 9,7 (минимум 0,2; максимум 65,3); в группе II– 35,8 (минимум 1,5; максимум 90,1); в группе III – 57,9 (минимум 15,1; максимум 98,4).

Таблица 16 – Параметры массы плода при УЗ-исследованиив группах пациенток, включенных в исследование

		M ± SD / Me	95% ДИ / $Q_1 – Q_3$	p
Срок выполнения УЗ-исследования (недели)	Группа I	30,3 ± 2,4	29,3 – 31,3	< 0,001* $p_{I-II} = 0,001$ $p_{I-III} = 0,001$ $p_{II-III} = 0,001$
	Группа II	36,8 ± 1,7	36,2 – 37,5	
	Группа III	38,6 ± 0,9	38,3 – 38,8	
Предполагаемая масса плода (г)	Группа I	1249	809 – 1626	< 0,001* $p_{II-I} = 0,001$ $p_{III-I} < 0,001$ $p_{III-II} < 0,001$
	Группа II	2823	2394 – 3088	
	Группа III	3366	3165 – 3603	
* – значимые различия показателей (p <0,05) Примечание: группа I – рПЭ (n=23); группа II – пПЭ (n=27); группа III – норма (n=66)				

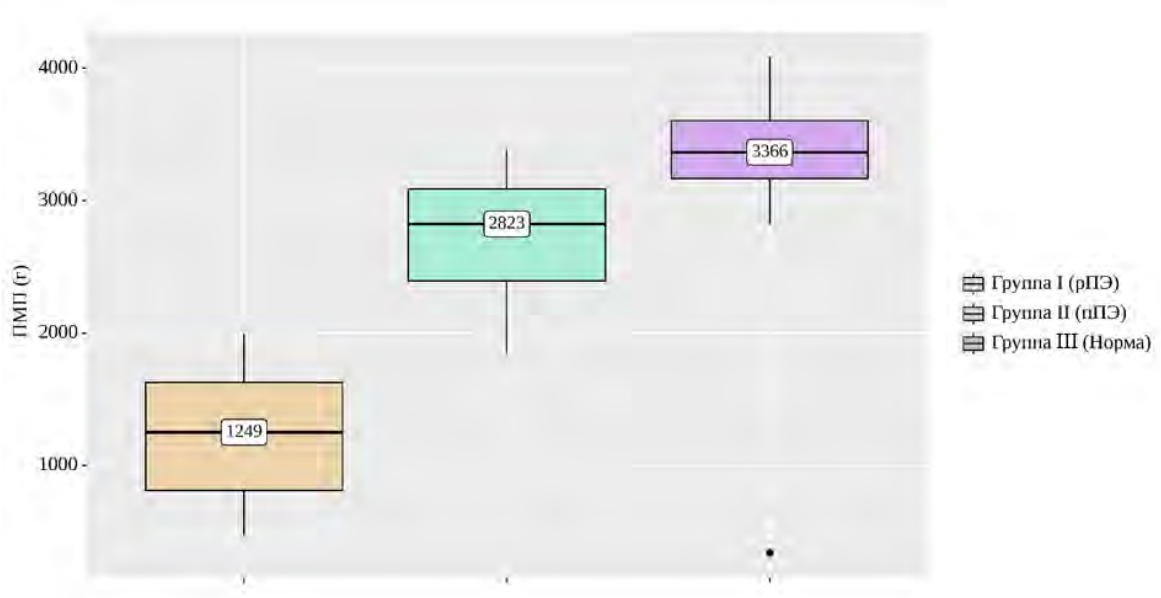


Рисунок 23. Предполагаемая масса плода (ПМП) в группах пациенток, включенных в исследование.

Среднее значение предполагаемой массы плода в подгруппе IA составила 1048±386 г, в подгруппе IБ – 1672 ± 218 г (p= 0,002).

Нарушения маточно-плацентарного кровотока (МПК) и плодово-плацентарного кровотока (ППК) встречались при ранней и поздней преэклампсии. В группе I в 14,3 раз чаще наблюдались нарушения МПК, в

сравнении с группой II (ОШ = 0,07; 95% ДИ: 0,01-0,04). Нарушение ППК также чаще наблюдалось в группе I, однако достоверные различия были выявлены только в сравнении с нормальной беременностью. Типы нарушений МПК и ППК в группах представлены на **Рисунке 24**.

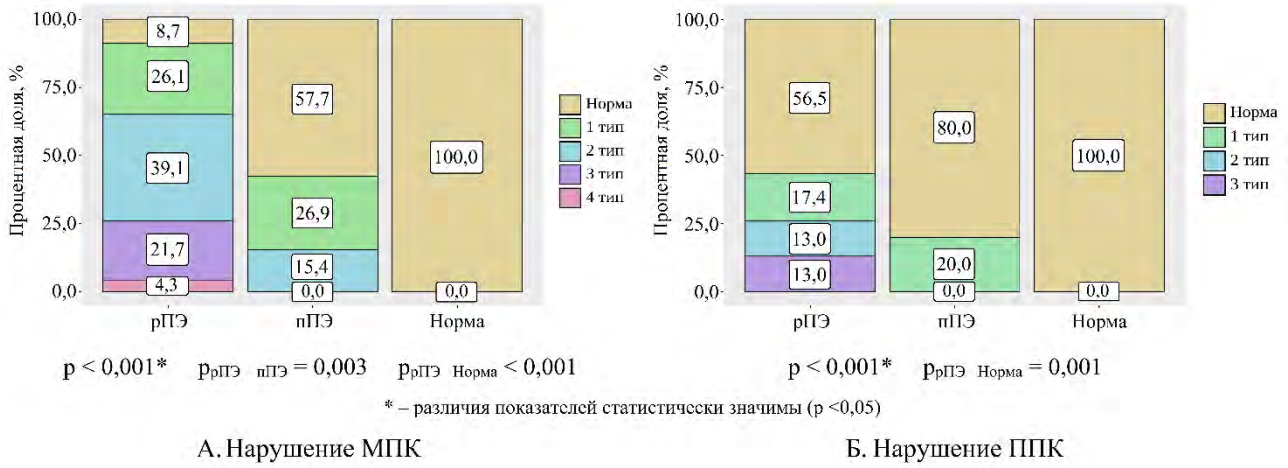


Рисунок 24. Типы нарушений кровотоков (маточно-плацентарного и плодово-плацентарного) в группах пациенток, включенных в исследование.

Нарушение маточно-плацентарного кровотока встречалось в 87,5 % случаев в IA подгруппе (рПЭ+ЗРП); в 100 % случаев в IБ подгруппе (при рПЭ без ЗРП). Нарушение плодово-плацентарного кровотока встречалось только в группе с ЗРП (IA) – 10 случаев (62,5%). Данные представлены на **Рисунке 25**.

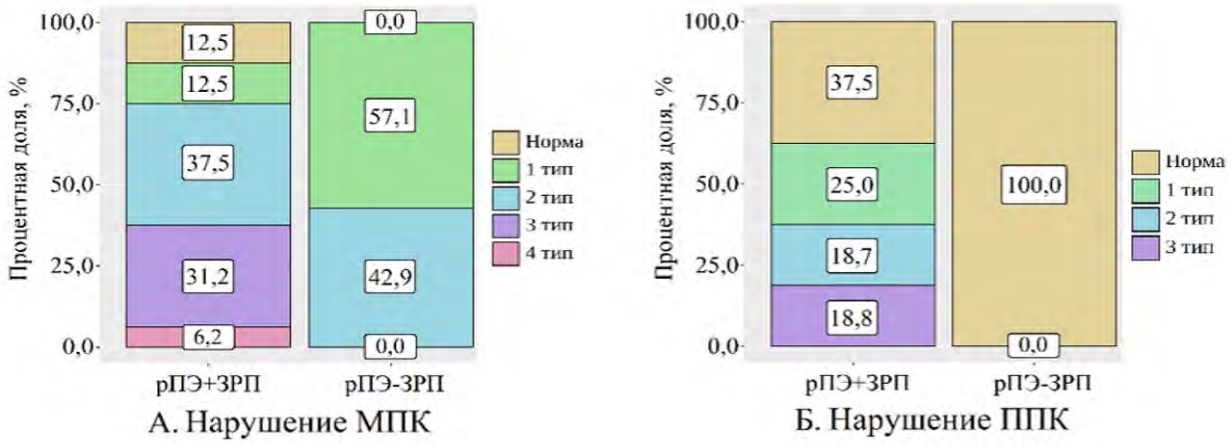


Рисунок 25. Типы нарушений кровотоков (маточно-плацентарного и плодово-плацентарного) в подгруппах пациенток, включенных в исследование.

Далее произведена оценка соотношения показателя sFlt-1/PlGF с типами нарушения МПК и ППК. Оказалось, что чем выше значения sFlt-1/PlGF, тем более выраженные изменения в кровотоках **(Таблица 17)**.

Таблица 17 – Соотношение показателя sFlt-1/PlGF с типами нарушения МПК и ППК в группах пациенток с ПЭ

		sFlt-1/PlGF			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Нарушение МПК	Норма	154,76	75,21 – 229,53	14	0,036* $p_{3\ тип – Норма} = 0,036$
	1 тип	150,61	92,76 – 273,88	12	
	2 тип	279,64	111,82 – 425,77	12	
	3 тип	809,43	592,84 – 917,36	4	
Нарушение ППК	Норма	179,82	99,92 – 248,23	29	0,012* $p_{3\ тип – Норма} = 0,048$
	1 тип	115,79	91,89 – 432,58	7	
	2 тип	655,46	622,20 – 688,71	2	
	3 тип	790,79	606,39 – 884,78	3	
* – значимые различия показателей ($p < 0,05$)					

Гипотензивная терапия у пациенток с ПЭ назначалась в соответствии с клиническими рекомендациями. Согласно критериям включения в исследование, все пациентки были родоразрешены путем операции кесарева сечения. Роды у пациенток I группы произошли в сроке 31,3 (30,2; 32,6) недель беременности, II группы – в сроке 37,6 (37; 38,5) недель беременности, III группы – 39 (38,4; 39,5) недель беременности ($p < 0,001$; $p_{II – I} < 0,001$; $p_{III – I} < 0,001$; $p_{III – II} < 0,001$) – **Рисунок 26**.

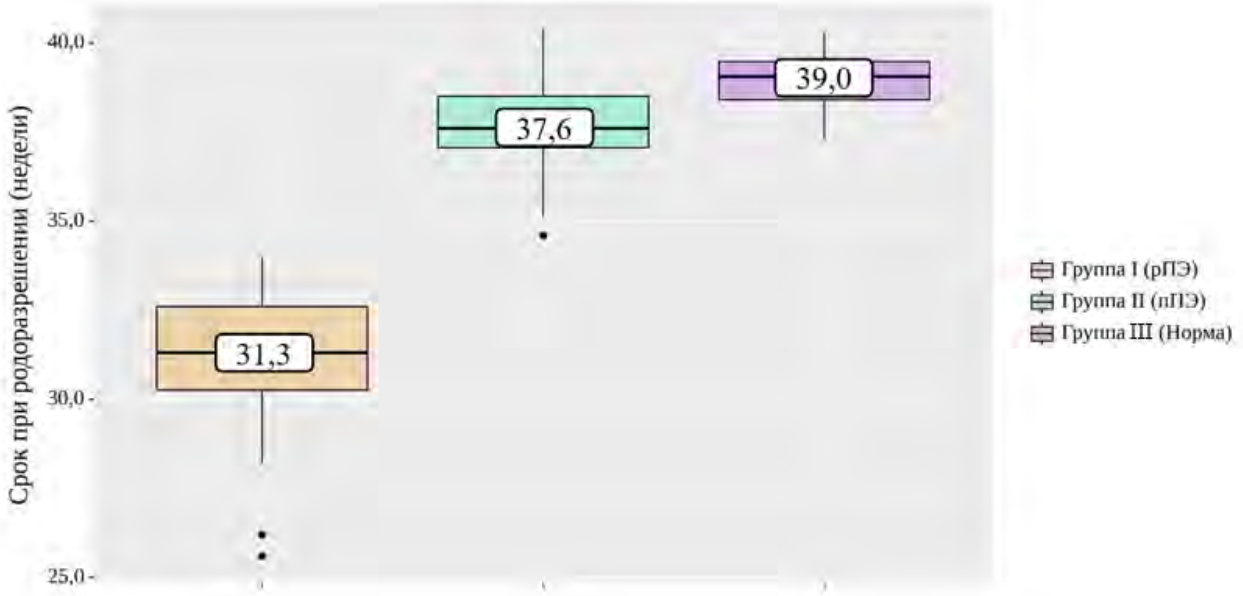


Рисунок 26. Срок родоразрешения в группах пациенток, включенных в исследование.

Показаниями к оперативному родоразрешению в группе III явились совокупность акушерско-гинекологических и соматических причин: в 53 случаях (80,3%) и 3 случаях (4,5 %) рубец на матке после предыдущего кесарева сечения/ миомэктомии соответственно, в 2 случаях (3%) заключение офтальмолога, в 7 случаях (10,6%) анатомически узкий таз, старший репродуктивный возраст и неготовность мягких родовых путей по 3 случая (4,5%), тазовое предлежание – 5 случаев (7,6), предлежание плаценты, рубцовая деформация шейки матки и множественная миома матки по 1 случаю (1,5%), предполагаемые крупные размеры плода – 4 случая (6,1%). Основными показаниями к оперативному родоразрешению в группах I и II являлись: неконтролируемая гипертензия, нарастание протеинурии, HELLP-синдром (повышение трансаминаз, тромбоцитопения) в группе I в 4 случаях (17,4%), в группе II в 1 случае (3,7%), p=0,167; тяжелая ЗРП менее 3 перцентиля (в группе I – 9 случаев (39,1 %), в группе II – 2 случая (7,4 %), p=0,014); отрицательный кровоток в пуповинной артерии (в группе I – 3 случая (13%), в группе II – 1 случай (3,7%), p=0,322). Кровопотеря была стандартной и составляла 600 – 700 мл.

У беременных в подгруппе IA медиана срока при родоразрешении составила 30,4 (28,3; 32,3) недели, в подгруппе IБ – 32,6 (31,9; 32,9) недели (p= 0,048) – **Рисунок 27**. В подгруппах IA и IБ (с рПЭ+ЗРП и рПЭ без ЗРП) значимых различий в показаниях к кесареву сечению не выявлено. У всех пациенток из этих групп отмечалась тяжелая ПЭ, 4 случая HELLP-синдрома – 3 (18,8%) в подгруппе IA и 1 (14,3%) в подгруппе IB. Так же в подгруппе IA у 3 пациенток (18,8%) отмечался отрицательный кровоток в артерии пуповины.

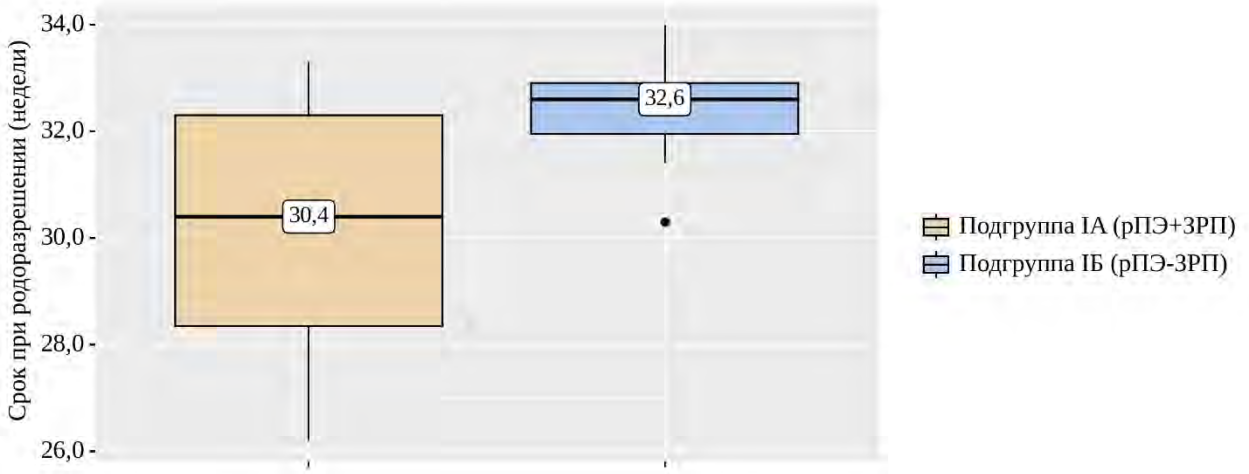


Рисунок 27. Срок родоразрешения в подгруппах беременных, включенных в исследование.

Анализ послеродового периода показал, что в I группе (с ранней ПЭ) анемия наблюдалась у 78,3% случаев, во II группе (с пПЭ) в 55,6% и в 43,9% в III группе (норма), различия были значимыми (p=0,017; p_{I-III} = 0,014). У всех пациенток с анемией проводилась терапия препаратами железа. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) получали все пациентки из I группы, 20 пациенток (74,1%) из II группы и 6 пациенток (9,1%) из группы III (p <0,001; p_{I-II} = 0,008; p_{I-III} <0,001; p_{II-III} <0,001). По клинико-лабораторным показателям после родоразрешения в группе I уровень белка в моче оставался выше в сравнении с группой II (1,39 (0,45; 2,23) и 0,14 (0,05; 1,02), соответственно, p=0,016. У пациенток из подгрупп IA и IБ значимых различий в послеродовом периоде не было выявлено.

В биохимическом анализе крови медиана показателя АЛТ у беременных группы I составила 31,8 (23,9; 81,4), группы II – 19,5 (13,6; 32,0), p=0,009.

Значимых отличий основной и контрольной групп по показателям АСТ и ЛДГ выявлено не было (p=0,113 и p=0,408 соответственно). В клиническом анализе крови и гемостазиограмме значимые различия выявлены не были.

3.3. Анализ перинатальных исходов и течения раннего неонатального периода новорожденных

У всех пациенток, включенных в исследование, дети родились живорожденными. В группе II (пПЭ) 22,2% детей родились недоношенными, тогда как в группеI (рПЭ) все дети были недоношенными (100%), p <0,001. При анализе данных новорожденных антропометрические показатели были ниже в группе I (1267 ± 514 г; 38 ± 5 см), чем в группе II (2780 ± 526г; 50 ± 3 см) и группе контроля (3531 ± 327 г; 52 ± 3 см), p <0,001, что объясняется сроком родоразрешения беременных. При этом в группе I 21,7% родились с экстремально низкой массой тела (<1000 г) и 26,1% детей – с очень низкой массой тела (<1500 г). Оценка по шкале Апгар была ниже в группе I: на 1 минуте – 7 (6;7), на 5 минуте – 8 (7;8) баллов, в группе II на 1 минуте - 8 (7;8) p = 0,001, на 5 минуте – 9 (8;9) баллов, p <0,001. Асфиксия отмечалась чаще в группе I: у 8 (34,8%) новорожденных отмечалась легкая степень и у 2 (8,7%) – средняя степень. В группе II легкая степень тяжести асфиксии встречалась в 2 случаях (7,4%), а средняя – в 1 (3,7%) случае. Тяжелая асфиксия при рождении отмечалась исключительно у новорожденных в группе I (n= 2), p <0,001; p_{I-II} = 0,029; p_{I-III} <0,001.

Среди всех новорожденных в I группе (рПЭ) в 100% случаев имелись неонатальные осложнения, во II группе (пПЭ) – в 59,3% случаев и в IIIгруппе (норма) – в 15,2 % случаев. У 10 детей, рожденных от матерей из III группы (контроль), отмечались следующие неонатальные осложнения: токсическая эритема (3%), анемия новорожденных (6,1%), малые аномалии развития сердца (4,5%), функционирующие фетальные коммуникации (3%), РДС новорожденного (1,5%).

В I группе 12 детей (52,2%) и 3 детей (11,1%) из II группы были маловесными к сроку гестации (p=0,002*), в III группе все дети соответствовали своему гестационному сроку, что соответствует критериям включения в исследование. Шансы рождения маловесного ребенка в I группе (рПЭ) были выше в 8,7 раз, по сравнению со II группой (пПЭ), различия были значимыми (ОШ = 0,115; 95% ДИ: 0,03 – 0,49). Анализ неонатального периода показал, что наиболее часто при ранней преэклампсии встречались врожденные инфекционно-воспалительные заболевания в 78,3% случаев, угнетение ЦНС в 21,7%, церебральная ишемия в 8,7%, ДВС-синдром в 26,1%, дискинезия ЖКТ в 43,5%, анемия новорожденных в 82,6%, ретинопатия в 13,0% и нарушение периода адаптации в 43,5% случаев (**Таблица 18**). Смертность в раннем и позднем неонатальных периодах среди детей, рожденных у матерей с ранней ПЭ, составила: 4 (17,4%) случая.

Таблица 18 – Неонатальные исходы новорожденных в группах пациенток, включенных в исследование

Показатели		Группа I Абс. (%)	Группа II Абс. (%)	p
Срок родоразрешения		30,9 ± 2,3	37,6 ± 1,5	<0,001*
Маловесный к сроку гестации		12 (52,2)	3 (11,1)	0,002*
Дыхательная недостаточность (степени тяжести)	1	1 (4,3)	0 (0,0)	0,363
	3	0 (0,0)	1 (3,7)	
РДС		14 (60,9)	0 (0,0)	<0,001*
Асфиксия новорожденного (степени тяжести)	1	8 (34,8)	2 (7,4)	0,015*
	2	2 (8,7)	1 (3,7)	
	3	2 (8,7)	0 (0,0)	
ВУИ		18 (78,3)	4 (14,8)	<0,001*
Угнетение ЦНС		5 (21,7)	3 (11,1)	0,444

Показатели		Группа I Абс. (%)	Группа II Абс. (%)	p
Церебральная ишемия		2 (8,7)	0 (0,0)	0,207
Нарушение периода адаптации		10 (43,5)	4 (14,8)	0,031*
ДВС синдром		6 (26,1)	0 (0,0)	0,006*
Желудочное кровотечение		2 (8,7)	0 (0,0)	0,207
Кровоизлияние в кожу		5 (21,7)	1 (3,7)	0,082
Субэпендимальная киста		0 (0,0)	1 (3,7)	1,0
Дискинезия ЖКТ		10 (43,5)	2 (7,4)	0,006*
Анемия новорожденных		19 (82,6)	0 (0,0)	<0,001*
Полицитемия		1 (4,3)	0 (0,0)	0,460
НК (степени тяжести)	2	1 (4,3)	0 (0,0)	0,543
	3	1 (4,3)	1 (3,7)	
Ретинопатия		3 (13,0)	1 (3,7)	0,322
* – значимые различия показателей (p <0,05) Примечание: группа I – рПЭ (n=23); группа II – пПЭ (n=27)				

Далее подробно изучено состояние новорожденных из подгрупп IA (рПЭ+ЗРП) и IБ (рПЭ-ЗРП). Все дети из группы I были недоношенными. Средний вес и рост в подгруппе IA были значительно ниже и составили 1059 ± 438 г (95% ДИ 826 – 1292) и 36 ± 6 см (95% ДИ 33 – 40) в сравнении с подгруппой IБ – 1741 ± 334 г (95% ДИ 1432 – 2049) и 42 ± 3 см (95% ДИ 39 – 44), p =0,001 и p=0,008, соответственно. Оценка по шкале Апгар на 1 минуте была ниже в IA подгруппе и составила 6 (6; 7) баллов, в сравнении только с подгруппой IБ - 7 (7; 7) баллов, p =0,057. На 5 минуте оценка по шкале Апгар в подгруппе IA - 7 (7; 8) баллов, в подгруппе IБ 8 (8; 8) баллов, p=0,035. Асфиксия тяжелой (12,5 %) и средней степени тяжести установлены в 12,5% случаев и отмечались только у детей в подгруппе IA. Случаи ЭНМТ новорожденных были зарегистрированы у 5 детей (31,2%) в подгруппе IA.

Далее было оценено состояние всех новорожденных с диагностированной

ЗРП. При рождении 68,8 % новорожденных из подгруппы IA были маловесными к сроку гестации, из подгруппы IIA (пПЭ+ЗРП)– 40,0%. В группе I (рПЭ) 45,5% заключений ультразвукового исследования были ложноположительными, а 8,3% ложноотрицательными (чувствительность – 91,7%, специфичность – 54,6%). В группе II (пПЭ) зарегистрировано 12,5% ложноположительных заключений УЗИ, ложноотрицательных – 33,3% (чувствительность – 66,7%, специфичность – 87,5%) **(Рисунок 28**).

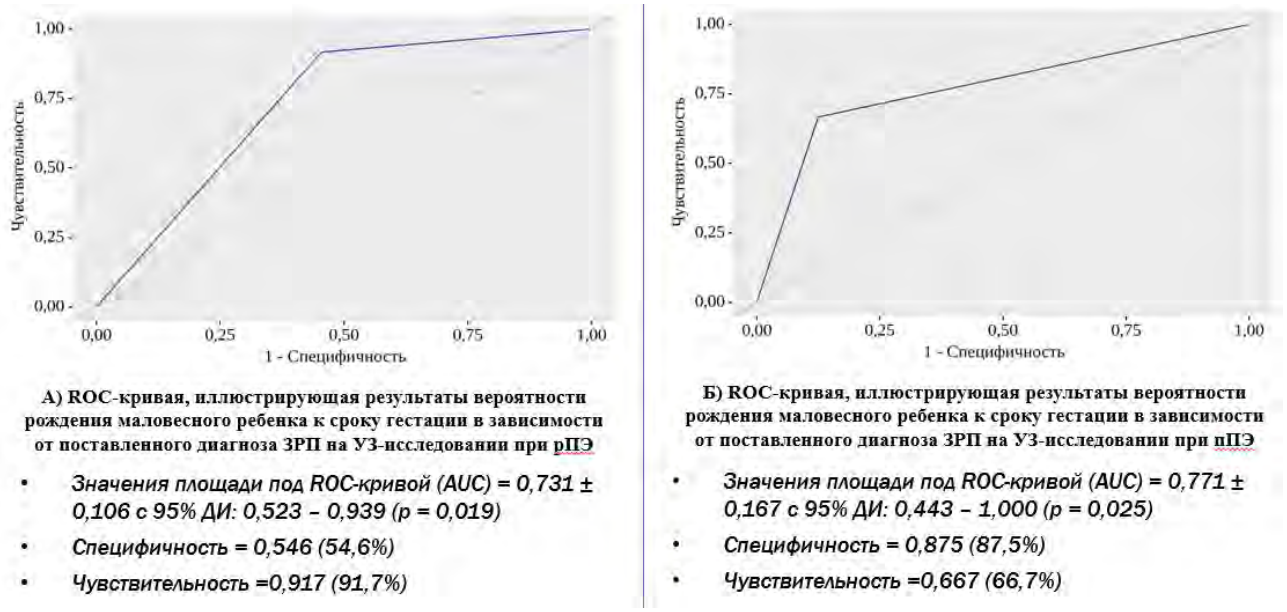


Рисунок 28. ROC-кривые, иллюстрирующие результаты вероятности рождения маловесного ребенка к сроку гестации, в зависимости от поставленного диагноза ЗРП при УЗ-исследовании при ранней и поздней ПЭ.

Все дети из IA подгруппы и 40% детей из подгруппы IIA имеют отклонения в состоянии здоровья, p=0,008. Значимые различия выявлены при развитии РДС новорожденного, проявлений внутриутробного инфицирования и анемии новорожденных, p = 0,035; p = 0,025 и p <0,001 соответственно **(Таблица 19**).

Таблица 19 – Перинатальные исходы новорожденных в подгруппах пациенток, включенных в исследование

	Подгруппа IA Абс.(%)	Подгруппа IIA Абс.(%)	p
Срок родоразрешения	30,3 ± 2,4	37,4 ± 0,8	< 0,001*

	Подгруппа IA Абс.(%)	Подгруппа IIA Абс.(%)	p
Маловесный к сроку гестации (при рождении)	11 (68,8)	2 (40,0)	0,325
ЗРП по данным УЗИ во время беременности	15 (100,0%)	5 (100,0%)	–
РДС	10 (62,5)	0 (0,0)	0,035*
ВУИ	13 (81,2)	1 (20,0)	0,025*
Угнетение ЦНС	5 (31,2)	0 (0,0)	0,278
Церебральная ишемия	1 (6,2)	0 (0,0)	1,0
Нарушение периода адаптации	7 (43,8)	0 (0,0)	0,123
ДВС синдром	5 (31,2)	0 (0,0)	0,278
Желудочное кровотечение	2 (12,5)	0 (0,0)	1,0
Кровоизлияние в кожу	5 (31,2)	0 (0,0)	0,278
Дискинезия ЖКТ	7 (43,8)	0 (0,0)	0,123
Анемия новорожденных	15 (93,8)	0 (0,0)	< 0,001*
Ретинопатия	2 (12,5)	0 (0,0)	0,325
* – значимые различия показателей (p <0,05) Примечание: подгруппа IA – рПЭ+ЗРП (n=16); подгруппа IIA – пПЭ+ЗРП (n=5)			

3.4. Анализ состояния здоровья новорожденных первого года жизни

На следующем этапе работы проведен анализ 28 беременных и их новорожденных. Данная когорта включала 19 пациенток из основной группы данного исследования с ранней тяжелой ПЭ и 9 пациенток с ранней тяжелой ПЭ, сопоставимых по возрасту, дебюту срока АГ и протеинурии, сроку родоразрешения в неделях, а их новорожденных по оценке по шкале Апгар, весу и росту, и родоразрешенных в период с 2012 по 2019гг. в ФГБУ НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава РФ. Для этой когорты пациенток была произведена оценка развития новорожденных первого года жизни в зависимости

от тактики ведения беременных: активная (n=12) или выжидательная (n=16). Активная тактика предполагала родоразрешение в первые 2 суток, выжидательная – длительность пролонгирования более 2 суток.

Возраст всех пациенток варьировал от 23 до 45 лет, в среднем 34,68 ± 5,67 лет. В группе с активной тактикой средний возраст составил 33,83 ± 6,18 года, в группе с выжидательной – 35,31 ± 5,38 года. В обеих группах срок дебюта артериальной гипертензии и протеинурии были сопоставимы, p=0,587 и p=0,310 соответственно (**Таблица 20**).

Таблица 20 – Характеристика групп беременных и новорожденных в зависимости от тактики ведения пациенток с ранней тяжелой ПЭ (ретроспективное исследование)

	Активная тактика (n=12)	Выжидательная тактика (n=16)	p-value
Возраст беременной (лет)			
Дебют срока артериальной гипертензии (недели)			
Дебют срока протеинурии(недели)			
Длительность пролонгирования (сутки)	0 ± 0	4 ± 2	< 0,001*
Сроки родоразрешения (недели)			
Апгар на 1 минуте			
Апгар на 5 минуте			
Вес новорожденного (кг)			
Рост новорожденного(см)			
При p-value <0,05 – значимые различия показателей			

В группе активной тактики показаниями к родоразрешению являлся сам факт развития тяжелой ПЭ. Данная тактика основывалась на раннем родоразрешении пациентки с целью снижения риска развития тяжелых осложнений у матери (HELLP-синдром, эклампсия, полиорганная недостаточность). Напротив, выжидательная тактика заключалась в пролонгировании беременности ради плода. Критериями для выжидательной тактики при ранней тяжелой ПЭ являлись: стабилизация состояния пациентки на фоне проводимой гипотензивной, противосудорожной и антикоагулянтной терапии (контролируемый уровень АД, протеинурии), а также отсутствие критических нарушений состояния плода. Критериями для срочного родоразрешения при ранней тяжелой ПЭ являлись: срок беременности менее 24 или более 33 недель беременности, неконтролируемая тяжелая АГ, неврологические нарушения, тяжелая прогрессирующая тромбоцитопения (<100 тыс.), HELLP-синдром, олигурия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Пролонгирование беременности в группе выжидательной тактики проводилось от 2 до 10 суток, $p < 0{,}001$. Однако риски тяжелых осложнений для матери и плода присущи для обеих тактик ведения. С одной стороны, при активной тактике в сроке беременности 24-34 недели беременности, ребенок рождается глубоко недоношенным со всеми сопутствующими осложнениями для данного состояния. С другой стороны, при пролонгировании беременности возникает риск как угрозы жизни матери, так и риск тяжелого внутриутробного страдания плода, в том числе и антенатальная гибель.

Все женщины из обеих групп были родоразрешены путем операции кесарева сечения в сроке беременности от 25 до 34 недель. Причинами родоразрешения в группе выжидательной тактики являлись: отсутствие эффекта от проводимой терапии (68,8 %), ухудшение состояния плода по данным функциональных методов оценки (УЗИ, допплерометрия, КТГ) в 18,8 % случаев и по совокупности причин в 12,5% случаев.

Все дети родились живорожденными. По антропометрическим показателям новорожденных и оценки по шкале Апгар на 1 и 5 минутах все дети были сопоставимы. Однако в группе активной тактики в 2 случаях (16,7%) отмечалась асфиксия при рождении тяжелой степени, что соответствует 1-3 баллам по шкале Апгар, и в 3 случаях (25%) асфиксия средней степени, что соответствует 4-5 баллам по Апгар. Все дети из обеих групп были недоношенными и имели различные патологии в неонатальном периоде, однако значимых различий получено не было.

Далее было изучено состояние здоровья детей первого года жизни данной когорты в зависимости от тактики ведения (**Таблица 21)**.

Таблица 21 - Характеристика детей первого года жизни в зависимости от тактики ведения (ретроспективное исследование)

	Активная тактика при тПЭ (n=12)		Выжидательная тактика при тПЭ (n=16)		p-value
	Абс.	%	Абс.	%	
Неврологические нарушения					
ДЦП	1	8,3	1	6,3	1,0
Перинатальные поражения ЦНС (ППЦНС)	2	16,7	2	12,5	1,0
Задержка речевого развития	6	50,0	0	0	0,002*
Синдром двигательных нарушений	5	41,7	2	12,5	0,103
Синдром мышечной дистонии	4	33,3	9	56,2	0,276
Невротические реакции (энурез)	3	30,0	0	0	0,052
Всего	11	91,7	11	68,8	0,196

	Активная тактика при тПЭ (n=12)		Выжидательная тактика при тПЭ (n=16)		p-value
	Абс.	%	Абс.	%	
Зрительные нарушения					
Ретинопатия	0	0	5	31,2	0,053
Миопия	2	16,7	3	18,8	1,0
Астигматизм	0	0	4	25	0,113
Нарушения зрения (предмиопия, миопия+астигматиз)	3	25,0	2	12,5	0,624
Всего	4	33,3	11	68,8	0,125
Другие осложнения					
Гастроэнтеролог: ГЭРБ	0	0	1	6,2	1,0
Аллерголог: атопический дерматит	2	16,7	1	6,2	0,56
Анемия на 1 году	1	8,3	3	18,8	0,613

На 1 году жизни дети из группы активной тактики несколько чаще наблюдались у невролога. У данной когорты детей значимо чаще встречалась задержка речевого развития 50,0%, в отличие от группы с выжидательной тактикой (p=0,002). Детский церебральный паралич и перинатальное поражение ЦНС отмечалось в обеих группах с равной частотой. Синдром двигательных нарушений и невротические реакции отмечались несколько чаще в группе активной тактики, однако значимых различий выявлено не было. У офтальмолога, наоборот чаще наблюдались дети из группы выжидательной тактики: с ретинопатией 31,2% и астигматизмом 25%). Таким образом, даже непродолжительный период пролонгирования беременности и внутриутробного развития плода, составляющий в ряде случаев несколько дней, являются важными для здоровья новорожденных в будущем.

Глава 4. Результаты собственных исследований

4.1. Изучение профиля антигликановых антител в сыворотке пуповинной крови

На следующем этапе исследования был произведен поиск молекулярных маркеров в пуповинной крови новорожденных от матерей, беременность которых осложнилась развитием ПЭ и ПЭ в сочетании с ЗРП на сроках более 34 недель беременности, что соответствует развитию поздней ПЭ. В качестве маркеров рассматривались антитела к гликанам (АГАТ), представленные иммуноглобулинами класса G, поскольку это основной класс антител, который поступает от матери плоду, обеспечивает как защиту новорожденного от инфекции в первые месяцы жизни, так и может обусловливать патологические реакции и свидетельствовать об их развитии. Был получен спектр АГАТ(IgG) к 400 гликанам (моно-, ди- и олигосахаридам), которые являются фрагментами различных гликопротеинов (N- и O-цепей), протеогликанов и гликолипидов, и составляют гликокаликс клетки и внеклеточный матрикс.

Для поиска молекулярных маркеров перинатальных исходов на ранних сроках беременности (менее 34 недель гестации) была использована только периферическая кровь матери, поскольку пуповинная кровь недоступна для исследования на ранних сроках физиологической беременности.

Для выявления межгрупповых различий по АГАТ была применена смешанная модель дисперсионного анализа с повторными измерениями. Случайной переменной в модели были чипы, повторными измерениями были реплики на чипах, фиксированной переменной — сравниваемые пары групп пациенток.

Для выявления маркеров, ассоциированных с благоприятными и неблагоприятными перинатальными исходами, были применены следующие подходы:

1. Стратификация пациенток, включенных в исследование, по сроку беременности (ранняя ПЭ (<34 недель) и поздняя ПЭ (≥34 недель)) и перинатальным исходам, что позволило сформировать три группы на

каждом гестационном сроке: а) пациентки с физиологической доношенной беременностью, завершившейся рождением здорового новорожденного; б) пациентки с доношенной беременностью, осложнившейся развитием ПЭ , завершившейся рождением здорового новорожденного; в) пациентки с доношенной беременностью, осложнившейся развитием ПЭ, завершившейся рождением новорожденного с перинатальными осложнениями;

2. Расчет корреляционных связей между АГАТ(IgG) периферической крови матери и пуповинной крови младенца;
3. Выявление межгрупповых различий по АГАТ(IgG) пуповинной крови у пациенток, включенных в обозначенные группы;
4. Расчет корреляционных связей между уровнем АГАТ(IgG) пуповинной крови и клинико-лабораторными параметрами пациенток исследуемых групп;
5. Выявление межгрупповых различий по АГАТ(IgG) и АГАТ(IgM) периферической крови у пациенток, включенных в обозначенные группы;
6. Выявление диагностических сигнатур клинико-лабораторных параметров, на основании которых возможно проводить предикцию состояния здоровья новорожденных, рожденных от матерей с ранней и поздней ПЭ.

4.1.1. Характеристика выборки пациенток, включенных в исследование

Для исследования антител из 116 пациенток по методу подбора пар были отобраны 80 пациенток. В контрольную группу были включены 32 пациентки с физиологической беременностью; в основную группу включили 26 пациенток с беременностью, осложненной развитием поздней ПЭ (9 пациенток составили группу пПЭ-1 – пациентки со здоровым новорожденным; 17 пациенток – группу пПЭ-0 – пациентки с новорожденным с перинатальными осложнениями) и 22 пациентки с беременностью, осложненной развитием ранней ПЭ (11 пациенток в группе рПЭ-1 – пациентки с хорошим перинатальным исходом; 11 пациенток

в группе рПЭ-0 – пациентки с плохим перинатальным исходом).Для поздней ПЭ деление на группы по исходам беременности (хорошего/плохой перинатальный исход) основывалась на факте наличия или отсутствия перинатальной патологии при рождении. Для ранней ПЭ критерием хорошего перинатального исхода считалось нахождение ребенка в отделении реанимации 12 дней и менее; отрицательного перинатального исхода нахождение в реанимации более 12 дней. Медиана срока (дни) нахождения в реанимации была выбрана точкой деления на группы (Глава 3, п.3.1.).

Все пациентки исследуемых групп были сопоставимы по возрасту, метаболическому статусу и соматической патологии. Более ранний срок родоразрешения и низкая масса тела новорожденных были в группе поздней и ранней ПЭ-0 p <0,001 (**Таблица 22 и Таблица 23)**. Среди детей из группы пПЭ-0 50% были недоношенными. Структура неонатальной заболеваемости новорожденных представлена **в таблице 18.**

Таблица 22 – Клиническая характеристика матерей с поздней ПЭ и их новорожденных

	пПЭ-0 (n = 17)	пПЭ-1 (n = 9)	Норма (n = 32)	p-value	Апостериорный анализ (Post hoc)		
					$p_{Норма –ПЭ-0}$	$p_{Норма – ПЭ-1}$	$p_{ПЭ-0 – ПЭ-1}$
Возраст матери (лет)	33,12 ± 5,46 95% ДИ 30,31–35,93	31,89± 3,79 95% ДИ 28,98–34,80	31,81 ± 4,44 95% ДИ 30,21 – 33,41	0,636	–	–	–
ИМТ матери (кг/м^2)	23,12 (20,23–34,22)	23,94 (20,98 – 24,98)	22,56 (21,13–24,94)	0,789	–	–	–

	пПЭ-0 (n = 17)	пПЭ-1 (n = 9)	Норма (n = 32)	p-value	Апостериорный анализ (Post hoc)		
					$p_{Норма –ПЭ-0}$	$p_{Норма – ПЭ-1}$	$p_{ПЭ-0 – ПЭ-1}$
Срок при родоразрешении (недели)	36,1 ± 2,2 95% ДИ 34,9 – 37,2	37,7 ± 0,5 95% ДИ 37,3 – 38,1	39,3 ± 0,6 95% ДИ 39,1 – 39,5	< 0,001 *	<0,001	<0,001	0,019
Вес новорожденного (грамм)	2128± 528 95% ДИ 1856– 2399	2776± 246 95% ДИ 2587 – 2964	3532 ± 323 95% ДИ 3416– 3648	< 0,001 *	<0,001	<0,001	<0,001
Апгар на 1 минуте (балл)	8 (7 – 8)	8 (8 – 8)	8 (8 – 8)	< 0,001 *	< 0,001	–	0,032
Апгар на 5 минуте (балл)	8 (8 – 8)	9 (9 – 9)	9 (9 – 9)	< 0,001 *	< 0,001	–	< 0,001
* – различия показателей статистически значимы (p <0,05) Примечание: пПЭ-0 – ребенок с перинатальными осложнениями; пПЭ-1 – ребенок здоров.							

Таблица 23 – Клиническая характеристика матерей с ранней ПЭ и их новорожденных

	рПЭ-0 (n = 11)	рПЭ-1 (n = 11)	p-value
Возраст матери (лет)	34,55 ± 4,72 95% ДИ 31,37 – 37,72	32,45 ± 6,68 95% ДИ 27,96 – 36,94	0,407
ИМТ матери (кг/м^2)	23,66 (22,03 – 24,33)	24,22 (20,32 – 27,41)	0,743

	рПЭ-0 (n = 11)	рПЭ-1 (n = 11)	p-value
Срок при родоразрешении (недели)	29,0 ± 2,2 95% ДИ 27,5 – 30,4	32,3 ± 1,1 95% ДИ 31,5 – 33,0	< 0,001*
Вес новорожденного (грамм)	852 ± 341 95% ДИ 623 – 1081	1537 ± 459 95% ДИ 1229 – 1846	< 0,001*
Апгар на 1 минуте (балл)	6 (6 – 7)	7 (6 – 7)	0,07
Апгар на 5 минуте (балл)	7 (7 – 8)	8 (7 – 8)	0,342
* – различия показателей статистически значимы (p <0,05) Примечание: рПЭ-0 – плохой исход новорожденного; рПЭ-1 – хороший исход новорожденного			

4.1.2. Расчет корреляционных связей между содержанием АГАТ(IgG) в периферической крови матери и в пуповинной крови новорожденного

Расчет корреляционных связей осуществлялся между антителами одной специфичности, но из разных источников. Рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена (r_s) и уровень значимости. Установлено, что между уровнем АГАТ(IgG) одинаковой специфичности из пуповинной и периферической крови выявляются сильные прямые корреляционные связи (r_s= 0,88-0,96; p <0,05 для 400 антител, исследованных методом гликочипа), что свидетельствует об одинаковых тенденциях изменения количественного содержания антител у матери и новорожденного и о возможностях дородовой диагностики состояния здоровья новорожденного по материнской крови.

Вследствие этого, были проанализированы данные по антителам пуповинной крови, что равнозначно данным по антителам крови матери.

4.1.3. Расчет межгрупповых различий по АГАТ(IgG) пуповинной крови у пациенток, включенных в исследование

Анализ антигликановых антител пуповинной крови показал, что по топовым антителам (антитела, имеющие максимальные значения активности связывания с лигандами чипа, что соответствует их содержанию в крови) все сравниваемые группы схожи. На **рисунке 29** представлена тепловая карта значений медианы интенсивности флуоресценции АГАТ(IgG)и эпитопная специфичность топовых антигликановых антител.

Несмотря на схожесть репертуара АГАТ(IgG) в исследуемых группах, были выявлены значимые ($p \leq 0,05$) изменения содержания ряда антител у пациенток с поздней ПЭ, по которым имеются отличия от пациенток с физиологической беременностью и рожденным здоровым ребенком (**Рисунок 29**). В частности, у пациенток с поздней ПЭ, но различными перинатальными исходами выявлялись изменения в содержании антител разного спектра.

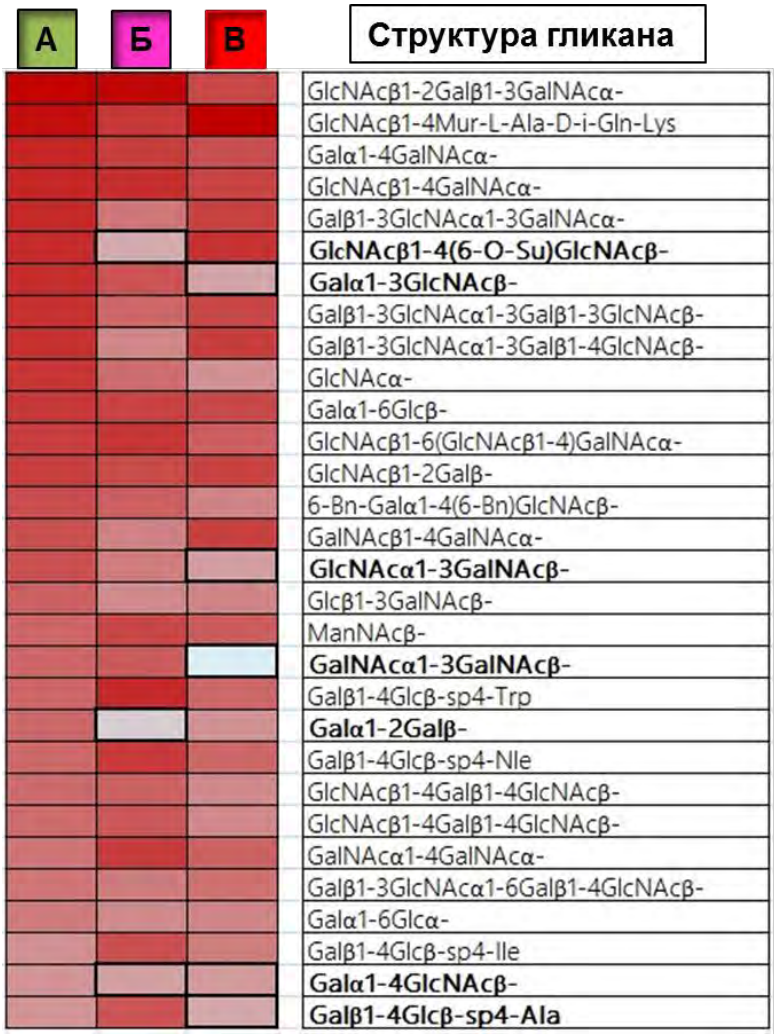


Рисунок 29. Тепловая карта значений медианы интенсивности флуоресценции антигликановых антител IgG класса в пуповинной крови в исследуемых группах. Приведены данные для 30 топовых антител. Жирным шрифтом выделены гликотопы (эпитопы) антител, которые значительно отличаются при патологии. А – здоровые беременные: ребенок здоров; Б – пациентки с поздней ПЭ: ребенок здоров; В – пациентки с поздней ПЭ: ребенок с перинатальными осложнениями.

4.1.3.1. Характеристика профиля антител в пуповинной крови здоровых новорожденных, рожденных от матерей с физиологической и осложненной развитием поздней ПЭ беременностью

Исследование содержания АГАТ(IgG) в пуповинной крови у здоровых новорожденных, рожденных у матерей с физиологической беременностью и у матерей, беременность которых была осложнена поздней ПЭ, показал, что выявляются значимые различия по ряду АГАТ(IgG), спектр которых представлен на **Рисунке 30**. Причем во всех случаях уровень антител был выше в пуповинной крови здоровых новорожденных у матерей с нормальной

беременностью, чем у матерей с поздней ПЭ. Анализ углеводных эпитопов антител показал, что в данном сравнении выявляются преимущественно гликаны - фрагменты гликолипидов, ксеноантиген - дисахарид Форсмана и фрагменты бактериальных полисахаридов - КДО, рамноза и хитотриоза (**Рисунок 30, Таблица 24**).

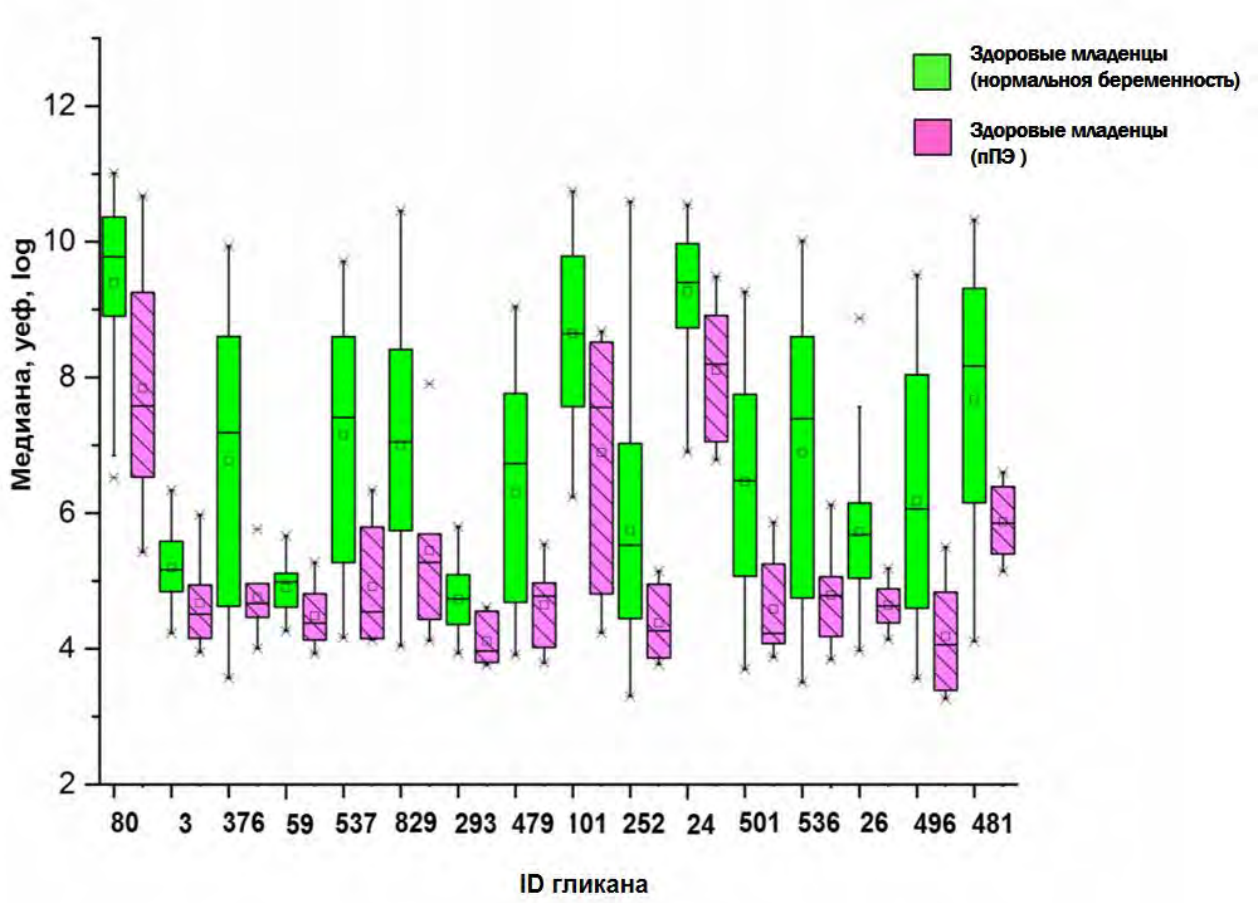


Рисунок 30. Различия в содержании антигликановых антител пуповинной крови у здоровых младенцев от матерей с физиологической беременностью и беременностью, осложненной поздней ПЭ

*данные приведены только по значимым антителам (p<0,05)

Таблица 24 – Содержание и специфичность АГАТ(IgG) в пуповинной крови здоровых новорожденных, рожденных от матерей с физиологической беременностью и беременностью, осложненной поздней ПЭ.

ID гликана	Структура гликана	Норма M ± SD	ПЭ-1 M ± SD	p-уровень
80	Galα1-3GlcNAcβ-sp3	9,40±1,41	7,84±1,89	0,016
3	Galβ-sp3	5,19±0,83	4,67±0,95	0,030

ID гликана	Структура гликана	Норма M ± SD	ПЭ-1 M ± SD	p-уровень
376	Galβ1-3GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ-sp4	6,77±2,06	4,75±0,73	0,018
59	aKdo-5-phosphate-sp11	4,90±0,52	4,49±0,52	0,013
537	Neu5Aα2-3Galβ1-4GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ-sp4	7,15±1,82	4,92±0,95	0,003
829	GlcNAcβ1-4Galβ-sp3	7,01±1,81	5,45±1,53	0,037
293	Neu5Acα2-3Galβ1-4Glcβ-sp3	4,73±0,62	4,11±0,51	0,002
479	Fucα1-2Galβ1-3GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ-sp4	6,30±1,76	4,65±0,64	0,023
101	GalNAcα1-3GalNAcβ-sp3	8,65±1,35	6,89±1,99	0,006
252	GlcNAcβ1-4GlcNAcβ1-4GlcNAcβ-sp4	5,75±1,69	4,38±0,67	0,048
24	GlcNAcα-sp3	9,27±0,97	8,10±1,01	0,005
501	Galβ1-3GalNAcβ1-3Galα1-4Galβ1-4Glcβ-sp4	6,46±1,69	4,59±0,82	0,007
536	Neu5Aα2-3Galβ1-3GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ-sp4	6,89±2,04	4,80±0,80	0,014
26	Rhaβ-sp4	5,72±1,26	4,64±0,60	0,033
496	Fucα1-2Galβ1-3(Fucα1-4)GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ-sp4	6,18±1,89	4,18±0,87	0,012
481	Galα1-3Galβ1-4GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ-sp4	7,68±1,85	5,87±0,69	0,017
sp*- спейсер, представляющий собой аминоэтильный, аминопропильный или глицильный остаток				

4.1.3.2. Характеристика профиля антител в пуповинной крови здоровых новорожденных и новорожденных с перинатальной патологией, рожденных от матерей с физиологической и осложненной развитием поздней ПЭ беременностью соответственно

Сравнение профилей АГАТ(IgG) в пуповинной крови у здоровых новорожденных, рожденных у матерей с физиологической беременностью и новорожденных с перинатальными осложнениями, рожденных у матерей, беременность которых была осложнена развитием поздней ПЭ, позволило выявить значимые отличия по 12 антителам G класса из 400 исследованных (**Рисунок 31, Таблица 25**). Как и в предыдущем сравнении, выявлено снижение уровня антител к большинству гликанов. Эпитопы антител представлены преимущественно гликанами, содержащими в своем составе изолактозамин, а также хитобиоза и алфа-гал терминированные структуры, включая антиген группы крови P - P1.

Однако отмечалось и повышение уровня АГАТ(IgG) к двум гликанам (№421 и 485), терминированным бета-галактозой. Эти гликаны являются лигандами галектинов - иммунорегуляторных молекул с широким спектром действия.

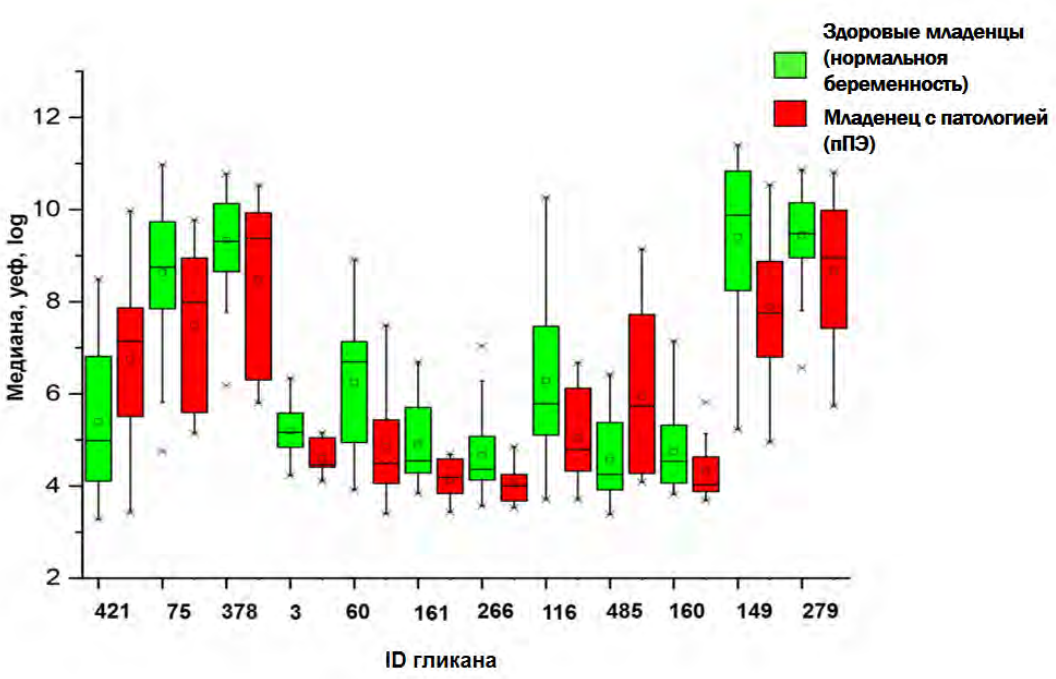


Рисунок 31. Различия в содержании антигликановых антител пуповинной крови у здоровых младенцев и младенцев с перинатальными осложнениями от матерей с физиологической беременностью и беременностью, осложненной поздней ПЭ, соответственно.

*данные приведены только по значимым антителам ($p<0,05$)

Таблица 25 – Содержание и специфичность АГАТ(IgG) в пуповинной крови здоровых новорожденных и новорожденных с перинатальными осложнениями, рожденных от матерей с физиологической беременностью и беременностью, осложненной поздней ПЭ, соответственно.

ID гликана	Структура гликана	Норма M ± SD	ПЭ-0 M ± SD	p-уровень
421	Galβ1-3GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcα-sp4	5,41±1,59	6,88±2,06	0,024
75	Galα1-2Galβ-sp3	8,64±1,46	7,33±1,83	0,025
378	Galβ1-3GlcNAcα1-3Galβ1-4GlcNAcβ-sp3	9,33±1,05	8,24±1,85	0,024
3	Galβ-sp3	5,19±0,83	4,62±0,73	0,001
60	6-O-Su-Galβ-sp3	6,25±1,46	4,91±1,27	0,013
161	6-O-Su-Galβ1-3GlcNAcβ-sp3	4,90±0,97	4,12±0,65	0,009
266	Galα1-4Galβ1-4GlcNAcβ-sp3	4,67±0,95	4,07±0,66	0,035
116	GlcNAcβ1-4GlcNAcβ-sp3	6,29±1,67	5,09±1,20	0,042

ID гликана	Структура гликана	Норма M ± SD	ПЭ-0 M ± SD	p-уровень
485	Galβ1-4GalNAcα1-3(Fuca1-2)Galβ1-4GlcNAcβ-sp3	4,56±0,92	6,12±1,87	0,000
160	6-O-Su-Galβ1-3GlcNAcβ-sp2	4,75±0,87	4,17±0,61	0,037
149	GlcNAcβ1-4(6-O-Su)GlcNAcβ-sp2	9,40±1,77	7,77±1,76	0,016
279	Galβ1-3GlcNAcα1-3GalNAcα-sp3	9,45±0,94	8,44±1,61	0,021
sp*- спейсер, представляющий собой аминоэтильный, аминопропильный или глицильный остаток				

4.1.3.3. Характеристика профиля антител в пуповинной крови здоровых новорожденных и новорожденных с перинатальной патологией, рожденных от матерей с беременностью, осложненной развитием поздней ПЭ

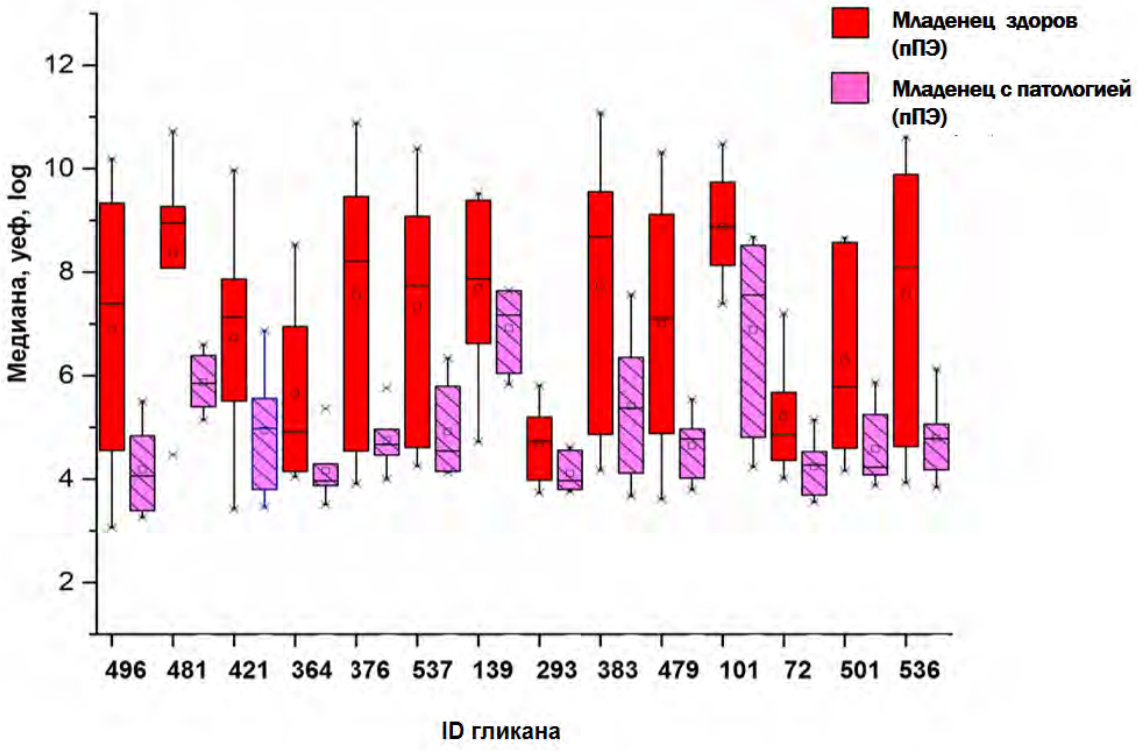


Рисунок 32. Различия в содержании антигликановых антител пуповинной крови у здоровых младенцев и младенцев с перинатальными осложнениями от матерей с беременностью, осложненной поздней ПЭ.

*данные приведены только по значимым антителам (p<0,05)

На **Рисунке 32** приведен спектр антигликановых антител, которые отличают здоровых младенцев и младенцев с перинатальными осложнениями, рожденных от матерей с осложненной беременностью и благоприятными и неблагоприятными перинатальными исходами. В данном типе сравнения выявлено 14 значимых антител из 400 исследованных (**Таблица 26**). Примечательно, что ряд эпитопов антител совпадает с выявленными в первом сравнении (между здоровыми пациентками и пациентками с поздней ПЭ и здоровым ребенком). Но в данном случае, значимо более высокий уровень антител выявлен в пуповинной крови младенцев с перинатальной патологией. Многие эпитопы аналогичны первому сравнению, в частности, это преимущественно гликаны - фрагменты гликолипидов и дисахарид Форссмана. Дополнительно выявляются различия по антителам к близкому аналогу ксеноантигена Галили.

Таблица 26 – Содержание и специфичность АГАТ (IgG) в пуповинной крови здоровых новорожденных и новорожденных с перинатальными осложнениями, рожденных от матерей с беременностью, осложненной поздней ПЭ.

ID гликана	Структура гликана	ПЭ-1 M ± SD	ПЭ-0 M ± SD	p-уровень
496	Fucα1-2Galβ1-3(Fucα1-4)GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ-sp4	7,16±2,51	4,18±0,87	0,007
481	Galα1-3Galβ1-4GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ-sp4	8,73±1,75	5,87±0,69	0,000
421	Galβ1-3GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcα-sp4	6,88±2,06	4,94±1,22	0,045
364	Galα1-3Galβ1-4(Fucα1-3)GlcNAcβ-sp3	5,83±1,77	4,16±0,68	0,029
376	Galβ1-3GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ-sp4	7,89±2,3	4,75±0,73	0,002
537	Neu5Aα2-3Galβ1-4GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ-sp4	7,64±2,18	4,92±0,95	0,005
139	Galβ1-4GlcNAcα-sp3	8,04±1,25	6,917±0,99	0,046

ID гликана	Структура гликана	ПЭ-1 M ± SD	ПЭ-0 M ± SD	p-уровень
293	Neu5Acα2-3Galβ1-4Glcβ-sp3	4,80±0,86	4,11±0,51	0,020
479	Fucα1-2Galβ1-3GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ-sp4	7,26±2,28	4,65±0,64	0,009
479	Fucα1-2Galβ1-3GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ-sp4	7,26±2,28	4,65±0,64	0,009
101	GalNAcα1-3GalNAcβ-sp3	8,79±1,08	6,89±1,99	0,013
72	Fucα1-3GlcNAcβ-sp3	5,34±1,31	4,25±0,66	0,030
501	Galβ1-3GalNAcβ1-3Galα1-4Galβ1-4Glcβ-sp4	6,5±1,85	4,59±0,82	0,017
sp*- спейсер, представляющий собой аминоэтильный, аминопропильный или глицильный остаток				

4.1.4. Анализ корреляционных связей между уровнем АГАТ(IgG) пуповинной крови и клинико-лабораторными параметрами пациенток исследуемых групп

Изучение корреляционных связей в исследуемых группах выявило значительное число взаимосвязанных показателей. Для выбора наиболее показательных связей были отобраны пары показателей с коэффициентом корреляции r_s не менее 0,500 и $p < 0,005$, что соответствует высокозначимым корреляционным связям средней и высокой силы. Самое большое число взаимосвязанных показателей выявляется в группе пациенток с беременностью, осложненной развитием поздней ПЭ, которые родили ребенка с перинатальными осложнениями.

У пациенток с физиологической беременностью и здоровым ребенком выявляется значительное число прямых корреляционных связей, преимущественно средней силы между содержанием ряда АГАТ(IgG) и содержанием тромбоцитов, Д-димера и фибриногеном в крови, что свидетельствует о регуляторных влияниях АГАТ(IgG) на систему гемостаза. Реципроктные связи между АГАТ(IgG) и АЧТВ также отражают необходимое

регуляторное поддержание баланса между гипер- и гипокоагуляцией и акцентирует участие антител в этом процессе. Корреляционные связи выявляются между содержанием АГАТ(IgG) и количеством лейкоцитов, моноцитов в крови (реципроктные), нейтрофиллов, лимфоцитов (как прямые, так и реципроктные) и биохимическими показателями крови, высокое содержание которых сигнализирует о повреждении органов вследствие патофизиологического процесса (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазой – реципроктные; мочевиной, глюкозой, прямым биллирубином – прямые и реципроктные). В частности, реципроктные корреляционные зависимости выявлены между антителами к лиганду №26 (бета-рамнозой) и содержанием моноцитов в крови. Эти антитела примечательны тем, что выявляются в межгрупповом сравнении: в пуповинной крови здоровых новорожденных от матерей с физиологической беременностью их уровень выше, чем у младенцев, рожденных от матерей с осложненной поздней ПЭ беременностью. Наличие обратной связи подтверждает протективную роль этих антител, поскольку моноцитоз является признаком активации системной воспалительной реакции. Также, по-видимому, патогенетический эффект предполагается у антител к лиганду №485 (βGal-терминированному гликану), которые реципроктно коррелируют с АЧТВ у пациенток с нормальной беременностью: эти антитела значимо выше в пуповинной крови новорожденных с перинатальными осложнениями. Тепловая карта высокозначимых корреляционных связей между АГАТ(IgG) и клинико-лабораторными показателями в контрольной группе представлена на **Рисунке 33**.

У пациенток с беременностью, осложненной поздней ПЭ, которые родили ребенка с перинатальными осложнениями, выявляется наибольшее количество высокозначимых корреляций, причем часть из них очень высокой силы (r_s>0,9) (**Рисунок 34**).Обращает на себя внимание факт, что между значительным числом АГАТ(IgG) и возрастом пациенток, количеством лимфоцитов в крови, содержанием глюкозы, уровнем АСТ, АЛТ выявляются очень сильные прямые

корреляционные связи. Это согласуется с известным фактом, что с увеличением возраста повышается риск рождения ребенка с осложнениями, вследствие этого связь между возрастом и повышением содержания ряда АГАТ(IgG) можно, по-видимому, считать патогенетической. Гипергликемия также является неблагоприятным фактором, который влияет на внутриутробное развитие ребенка; лимфоцитоз и показатели биохимии крови, отражающие органные нарушения имеют прямые связи с АГАТ(IgG), также, вероятно, патогенетически значимыми для развития патологии плода. Вместе с тем, выявлен спектр АГАТ(IgG), которые позитивно сильно коррелируют с показателями бальной оценки новорожденного по шкале Апгар, а также негативно – со сроком родоразрешения и весом новорожденного (примечательно, что негативная корреляция выявлена для антител одной специфичности). Несмотря на то что антитела к этим гликанам не были выявлены как значимые в межгрупповом сравнении, можно предполагать их патогенетическую роль. Ряд антител имеет реципроктные связи со следующими показателями: содержанием лейкоцитов, нейтрофиллов, тромбоцитов, Д-димером, значением диастолического давления, что, вероятно, может указывать на наличие регуляторных взаимоотношений между этими показателями. Примечательным фактом для этой группы пациенток является отсутствие значительного числа связанных переменных между АГАТ(IgG) и показателями гемостаза, что выявлялось у пациенток с физиологической беременностью и здоровым ребенком.

Патогенетическое значение, по-видимому, могут иметь антитела к лигандам № 421, 60, 116, которые выявляются в межгрупповом сравнении пациенток с физиологической и осложненной развитием поздней ПЭ беременностью, родивших здорового ребенка и ребенка с перинатальными осложнениями, соответственно. Повышенный уровень антител к лиганду № 421(Galβ1-3GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcα - α-аналог гликолипида LNT) имеет прямую сильную корреляционную связь с количеством лимфоцитов в крови пациенток (r_s=0,979; p <0,005). Антитела к 6-О-сульфатированному производному Galβ №60, и к хитобиозе – лиганд № 116 - структура GlcNAcβ1-4GlcNAcβ-, имеют

коэффициенты корреляции rs=-0,850 и rs=-0,837 с ИМТ пациенток и количеством нейтрофиллов в крови, соответственно. Их сниженный уровень, выявленный в межгрупповом анализе у пациенток с новорожденным с перинатальными проблемами, подтверждает предполагаемую патогенетическую роль этих антител, поскольку вышеописанные реципроктные связи с ИМТ и нейтрофилезом свидетельствуют об их регуляторной роли в метаболических процессах и воспалительном ответе.

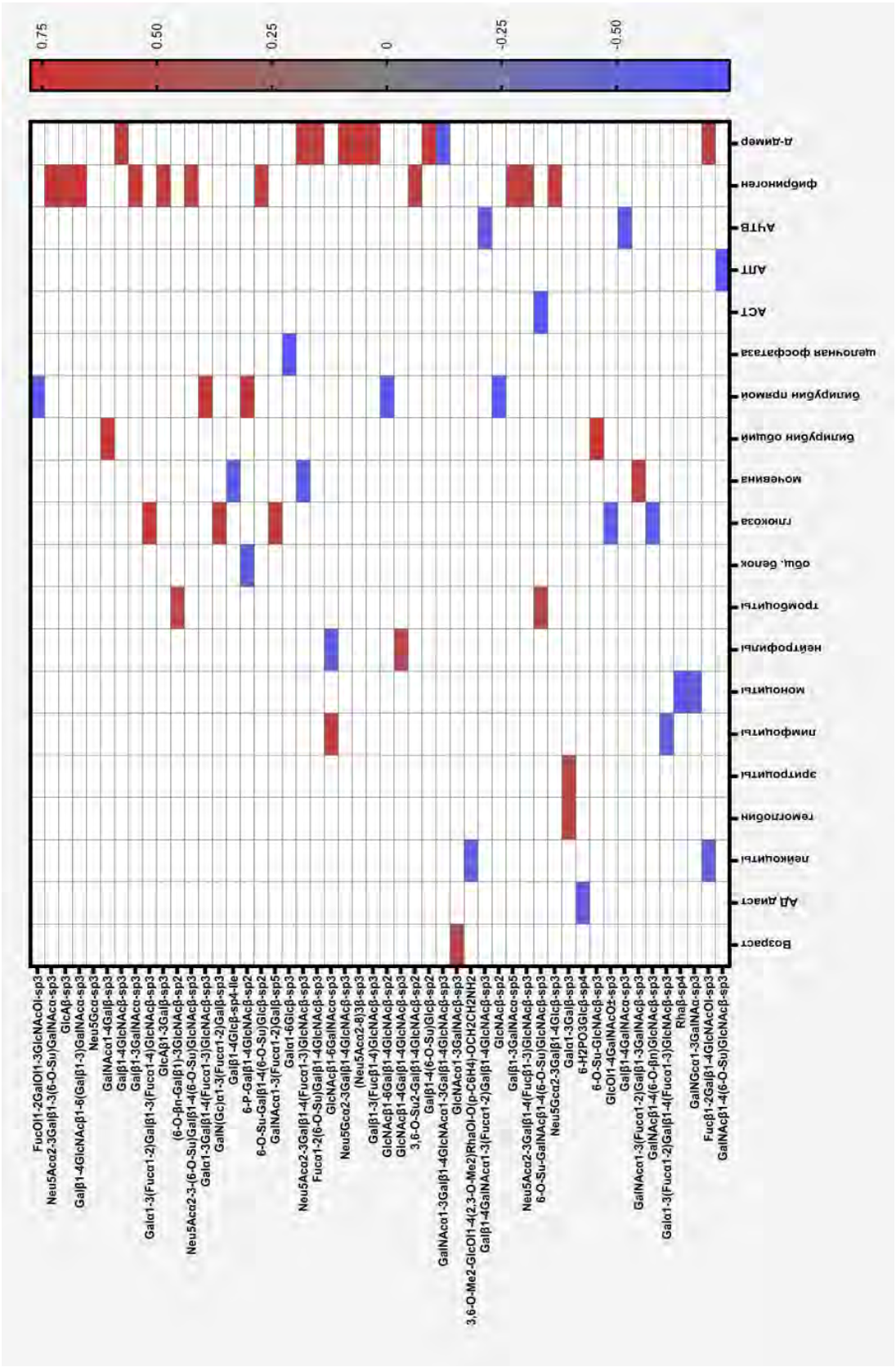


Рисунок 33. Тепловая карта, иллюстрирующая корреляционные связи между АГАТ(IgG) и клинико-лабораторными параметрами пациенток с физиологической беременностью, которые родили здорового ребенка. По ОУ представлена специфичность АГАТ(IgG); по ОХ – клинико-лабораторные параметры. Представлены только высокозначимые связи rs>0,500; p<0,005.

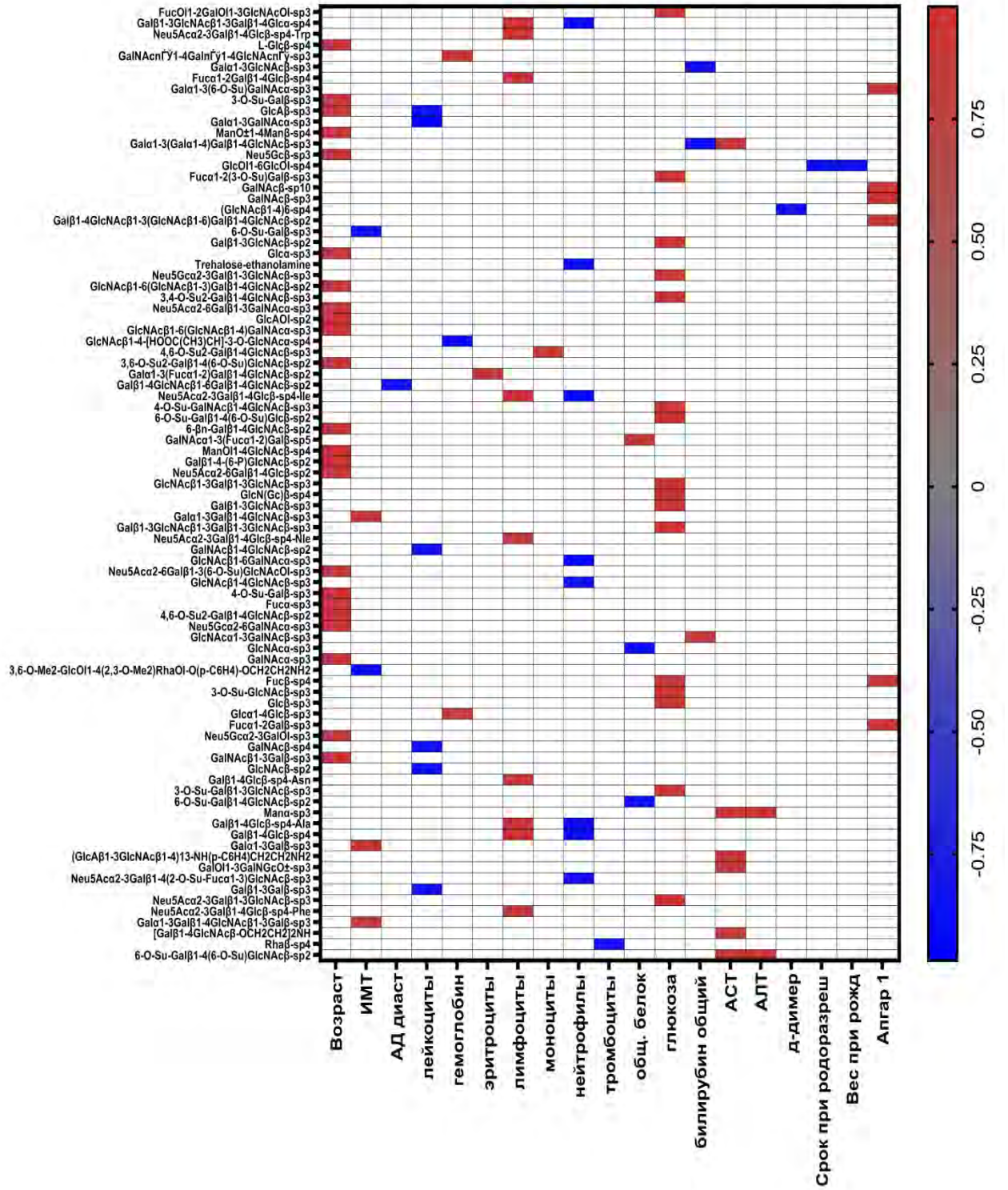


Рисунок 34. Тепловая карта, иллюстрирующая корреляционные связи между АГАТ(IgG) и клинико-лабораторными параметрами пациенток с беременностью, осложненной развитием поздней ПЭ, которые родили ребенка с перинатальными осложнениями По ОУ представлена специфичность АГАТ(IgG); по ОХ – клинико-лабораторные параметры. Представлены только высокозначимые связи rs> 0,500; p<0,005.

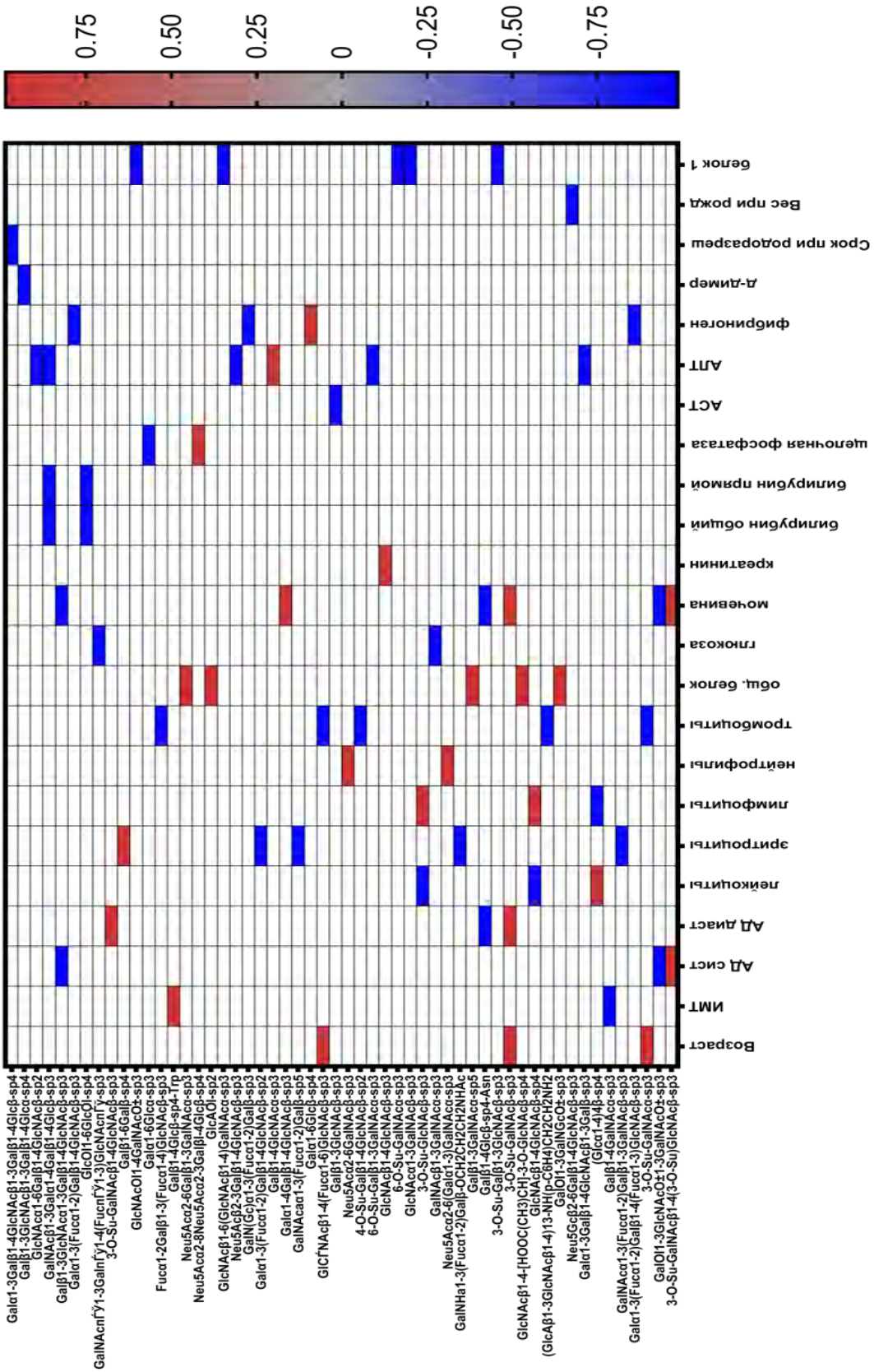


Рисунок 35. Тепловая карта, иллюстрирующая корреляционные связи между АГАТ(IgG) и клинико-лабораторными параметрами пациенток с беременностью, осложненной развитием поздней ПЭ, которые родили здорового ребенка. По ОУ представлена специфичность АГАТ(IgG); по ОХ – клинико-лабораторные параметры. Представлены только высокозначимые связи rs> 0,500; p<0,005.

Анализ корреляционных связей в группе пациенток, беременность которых осложнилась развитием пПЭ, родивших здорового ребенка показал, что у пациенток преобладают реципроктные связи между клинико-лабораторными параметрами и АГАТ(IgG) (тепловая карта – **Рисунок 35**). Идентифицирован спектр АГАТ(IgG), которые отрицательно коррелируют со значениями содержания белка в моче беременных (очень сильные корреляционные связи r_s= -0,943 выявляются только в данной группе), сроком родоразрешения, весом новорожденного, содержанием Д-димера в крови, количеством тромбоцитов, содержанием глюкозы. Также идентифицированы антитела, имеющие различную направленность корреляционных связей с различными клиническими параметрами. В частности, уровень антител, выявляемых в межгрупповых сравнениях коррелируют с рядом параметров: уровень АГАТ(IgG) к лиганду №421 с содержанием Д-димера (связи r_s= -0,943); АГАТ(IgG) к лиганду №378 с величиной систолического АД и содержанием мочевины в крови (r_s= -0,988 и r_s= -0,943, соответственно); АГАТ(IgG) к лиганду № 266 и уровнем мочевины (r_s= 0,943); АГАТ(IgG) к лиганду №116 и содержанием креатинина (r_s= 0,943) и др. Однако одинаковых корреляционных связей во всех исследуемых группах не выявляется, что свидетельствует о патогенетической вовлеченности АГАТ(IgG) в развитие перинатальных осложнений, поскольку идентифицирован спектр взаимосвязанных показателей для нормальной беременности с рождением здорового ребенка (комплекс показателей ассоциирован с нормальными гомеостатическими регуляторными влияниями показателей друг на друга); беременности, осложненной развитием поздней ПЭ и рождением здорового ребенка (комплекс показателей ассоциирован с патологией матери); беременности, осложненной развитием поздней ПЭ и рождением ребенка с перинатальной патологией (комплекс показателей ассоциирован с патологией новорожденного).

4.2. Изучение профиля антигликановых антител в сыворотке периферической крови

Сравнение профилей АГАТ у пациенток с ранней ПЭ, родоразрешенных до 34 недель беременности, с профилем АГАТ при физиологической беременности производилось только по данным периферической крови, поскольку забор пуповинной крови на ранних сроках физиологической беременности невозможен.

Сравнение содержания антител проводилось отдельно для АГАТ(IgM) и АГАТ(IgG). Значимые различия для всех сравнений установлены только для АГАТ, представленных иммуноглобулинами класса М. При сравнении содержания антител у пациенток с физиологической беременностью, родивших здорового ребенка с антителами пациенток с ранней ПЭ, которые родили новорожденных с перинатальной патологией (плохой перинатальный исход) установлены значимые различия по 15 АГАТ(IgM) из 400 изученных **(рисунок 36)**. Содержание абсолютного большинства антител было повышено в крови пациенток с ранней ПЭ, родивших ребенка с перинатальной патологией. Среди мишеней этих антител терминальные и коровые фрагменты N-цепей гликопротеинов, компонент гиалуроновой кислоты, углеводные фрагменты гликосфинголипидов, а также их аналоги, содержащие моносахариды в неприродной конфигурации (например, β-N-ацетилнейраминовая кислота). Единственное антитело, которое было снижено у пациенток с ПЭ направлено к β-аналогу трисахарида А (мишень, встречающаяся в составе бактериальных антигенов). Структуры гликанов-мишеней АГАТ, различия по выявлены в данном сравнении представлены в **таблице 27**.

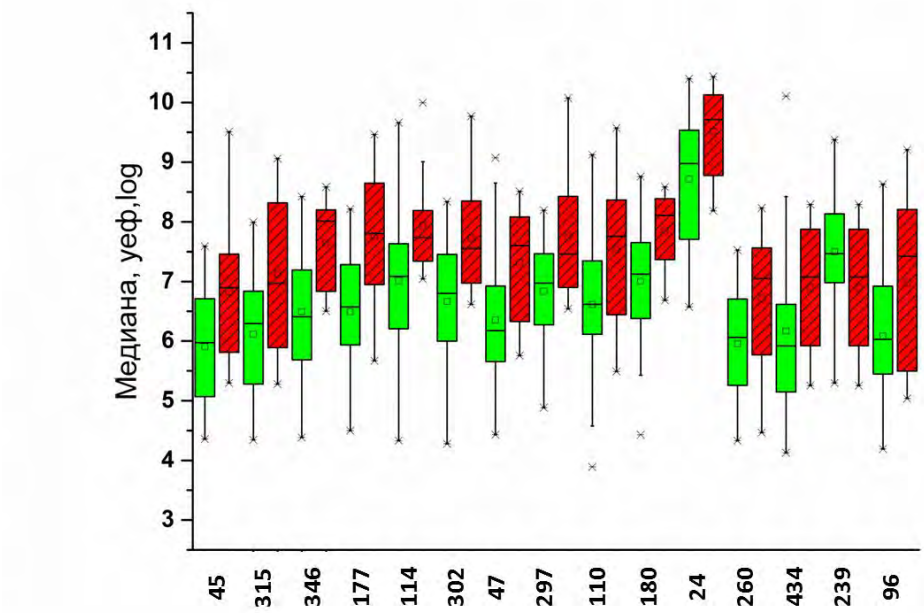


Рисунок 36. Различия в содержании антигликановых антител периферической крови у пациенток с физиологической беременностью, родивших здорового ребенка (зеленые боксплоты) и пациенток с беременностью, осложненной преэклампсией, родивших ребенка с перинатальной патологией и плохим исходом (красные боксплоты).

*данные приведены только по значимым антителам (p<0,05)

Таблица 27– Содержание и специфичность АГАТ(IgM) в периферической крови у пациенток с физиологической беременностью, родивших здорового ребенка и пациенток с беременностью, осложненной преэклампсией, родивших ребенка с перинатальной патологией.ID гликана

ID гликана	Структура гликана	Здоровые беременные M ± SD	рПЭ-0 M ± SD	p-уровень
45	GlcAβ-sp3	396±47	1011,5±101,5	9,31E-05
315	Neu5Acα2-3Galβ1-4(6-O-Su)GlcNAcβ-sp3	510±37,5	1098±101	0,0002
346	Neu5Acα2-3(6-O-Su)Galβ1-4(6-O-Su)GlcNAcβ-sp3	581,5±69	2563±212,5	0,0003
177	3-O-Su-Galβ1-4(6-O-Su)GlcNAcβ-sp3	716±48	2652,5±128,5	0,0006
114	GlcNAcβ1-3Manβ-sp4	1247,5±115,5	1968±124,5	0,0009
302	Neu5Acβ2-6Galβ1-4GlcNAcβ-sp3	903±69,5	1910,5±124,5	0,0009
47	6-H_2PO_3-Manα-sp3	457±43	2000±87	0,0011
297	Neu5Acβ2-6Galβ1-4Glcβ-sp2	1032±79	1772,5±220	0,0012

ID гликана	Структура гликана	Здоровые беременные M ± SD	рПЭ-0 M ± SD	p-уровень
110	Glcα1-4Glcβ-sp3	784,5±86	2324±106	0,0016
180	6-O-Su-Galβ1-4(6-O-Su)GlcNAcβ-sp2	1138,5±84	3229,5±203	0,0016
24	GlcNAcα-sp3	7810,5±202	16449,5±802	0,0025
260	Galβ1-3(Fucβ1-4)GlcNAcβ-sp3	402±32	1150,5±84,5	0,0025
434	Neu5Acα2-8Neu5Acα2-3Galβ1-4Glcβ-sp4	362,5±29	1108,5±119	0,0025
239	GalNAcβ1-3(Fucα1-2)Galβ-sp3	1785,5±107,5	4050,5±445	0,0027
96	Galβ1-4GlcNAcβ-sp2	430,5±41	1676,5±106,5	0,0027
sp*- спейсер, представляющий собой аминоэтильный, аминопропильный или глицильный остаток				

Сравнение содержания АГАТ(IgM) в крови пациенток с физиологической беременностью, родивших здорового ребенка и пациенток с беременностью, осложненной ПЭ, родивших детей без выраженной перинатальной патологии (хороший перинатальный исход) позволило установить 5 антител АГАТ(IgM) из 400 исследованных **(рисунок 37)**, содержание которых было значимо выше у здоровых беременных. Мишенями этих антител являются коровые фрагменты О-цепей муцинов и фрагменты гликолипидов – дисахарид Форссмана, а также сиалил-LeX, содержащий фукозу в неприродной β-конфигурации. Структуры гликанов представлены в **таблице 28**. Следует отметить, что спектр антител значительно уже, чем в предыдущем сравнении, и при осложненной беременности содержание антител ниже, чем в норме для всех выявленных значимых АГАТ(IgM).

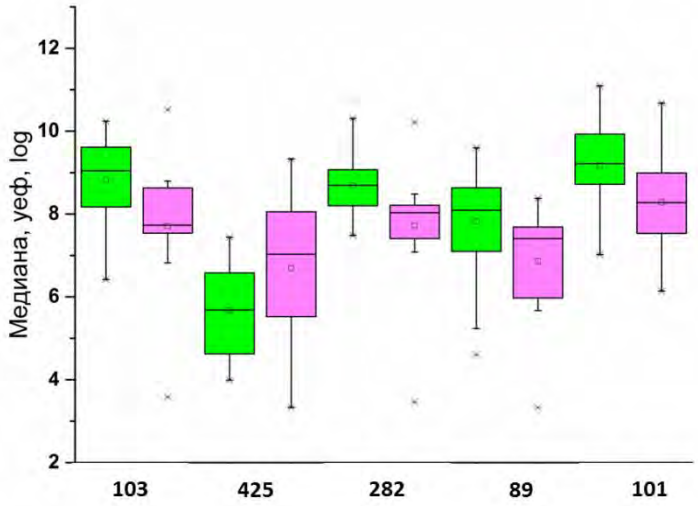


Рисунок 37. Различия в содержании антигликановых антител периферической крови у пациенток с физиологической беременностью, родивших здорового ребенка (зеленые боксплоты) и пациенток с беременностью, осложненной преэклампсией, родивших ребенка с перинатальной патологией и хорошим перинатальным исходом (красные боксплоты).

*данные приведены только по значимым антителам (p<0,05)

Таблица 28 – Содержание и специфичность АГАТ(IgM) в периферической крови у пациенток с физиологической беременностью, родивших здорового ребенка и пациенток с беременностью, осложненной преэклампсией, родивших ребенка с перинатальной патологией

ID гликана	Структура гликана	Здоровые беременные M ± SD	рПЭ-1 M ± SD	p-уровень
103	GalNAcα1-3GalNAcα-sp3	7882 ±390	2238,5±237,5	0,001
425	Neu5Acα2-3Galβ1-4(Fucβ1-3)GlcNAcβ-sp3	298,5±24,5	1075,5±49,25	0,001
282	Galβ1-3Galβ1-4GlcNAcβ-sp3	5394,5±280	2836,25±241	0,001
89	Galβ1-3GalNAcα-sp3	2967±226,5	1548,25±64,5	0,001
101	GalNAcα1-3GalNAcβ-sp3	9311,5±472,5	3823,75±352	0,002
sp*- спейсер, представляющий собой аминоэтильный, аминопропильный или глицильный остаток				

Сравнение содержания АГАТ(IgM) в крови пациенток с ПЭ у которых были разные перинатальные исходы (хороший/плохой перинатальный исход) позволило установить значимые различия по 21 АГАТ(IgM) из 400

исследованных **(рисунок 38)**, содержание которых было выше у беременных с плохим перинатальным исходом. Мишенями этих антител служат фрагменты бактериальных и растительных полисахаридов, гиалуроновой кислоты, терминальные и коровые участки N-цепей гликопротеинов и О-цепей муцинов, в том числе содержащих N-гликолилнейраминовую кислоту, характерную для животных. Структуры гликанов представлены в **таблице 29**.

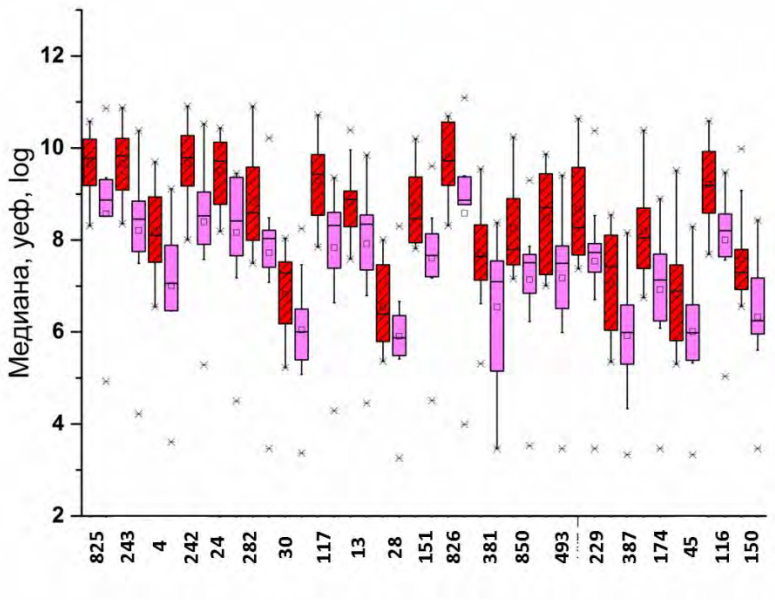


Рисунок 38. Различия в содержании антигликановых антител периферической крови у пациенток с преэклампсией и разными перинатальными исходами. Красные боксплоты-исход неблагоприятный, фиолетовые боксплоты – исход благоприятный)

*данные приведены только по значимым антителам (p<0,05)

Таблица 29 – Содержание и специфичность АГАТ(IgM) в периферической крови у пациенток с преэклампсией и разными перинатальными исходами

ID гликана	Структура гликана	ПЭ-0 M ± SD	ПЭ-1 M ± SD	p-уровень
825	Glcβ1-3GlcNAcβ-sp3	17121,5±1408	7048,5±501	0,0004
243	GlcNAcα1-3Galβ1-4GlcNAcβ-sp3	18394±968	4773±493	0,001
4	GalNAcα-OSer	3153,5±149	1093,25±97,5	0,001
242	GlcNAcα1-3Galβ1-4GlcNAcβ-sp2	17676,5±644	5162,75±330	0,001
24	GlcNAcα-sp3	16449,5±802	4454,5±469	0,001
282	Galβ1-3Galβ1-4GlcNAcβ-sp3	4933,5±351	2836,25±241	0,001

ID гликана	Структура гликана	ПЭ-0 M ± SD	ПЭ-1 M ± SD	p-уровень
30	Glcβ-sp4	1311±94,5	403,75±55,5	0,001
117	GlcNAcβ1-4GlcNAcβ-sp4	10579±562	3750,5±167	0,001
13	GlcNAcβ-sp8	7188,5±554	4091,25±158	0,001
28	Xylβ-sp4	609,5±55	372,5±52	0,001
151	6-O-Su-Galβ1-3GalNAcα-sp3	4516,5±303	2161,5±134	0,002
826	Glcβ1-3GalNAcα-sp3	15735,5±721	6866,5±207	0,002
381	Galβ1-3GlcNAcβ1-6Galβ1-4GlcNAcβ-sp2	1924±163	1077,5±61,3	0,002
850	Galβ1-3(6-O-Su)GalNAcα-sp3	2479,5±268	2008,75±95	0,002
493	GlcNAcβ1-4GlcNAcβ1-4GlcNAcβ1-4GlcNAcβ1-4GlcNAcβ-sp4	6002,5±338	1846,5±131	0,002
229	Galβ1-3Galβ1-4GlcNAcβ-sp4	3470±326	2081,25±155	0,003
387	Galβ1-4GlcNAcβ1-6Galβ1-4GlcNAcβ-sp2	1643±110	386,75±41,8	0,003
174	Neu5Gcα2-6GalNAcα-sp3	2774±180	1146,5±72,3	0,003
45	GlcAβ-sp3	1011,5±102	403,75±38,8	0,003
116	GlcNAcβ1-4GlcNAcβ-sp3	9642,5±656	3621,75±225	0,003
150	3-O-Su-Galβ1-3GalNAcα-sp3	1390,5±124	512,25±48	0,003
sp*- спейсер, представляющий собой аминоэтильный, аминопропильный или глицильный остаток				

4.3. Выявление диагностических сигнатур антител, на основании которых возможно проводить предикцию состояния здоровья новорожденного

Для прогнозирования вероятности рождения ребенка с перинатальной патологией была использована логистическая регрессия, которая позволяет вычислять логарифм отношения шансов благоприятного перинатального исхода по сравнению с неблагоприятным, основываясь на уровне антител. Каждое из включенных в сигнатуру антител является отдельной переменной (**Таблица 30**), которая вносит свой вклад в расчет логарифма отношения шансов. Подбор модели осуществлялся по методу обратного выбора пошаговой регрессии

(stepwise regression: backward selection) с помощью библиотеки R MASS **(Рисунок 39)**.

Таблица 30 – Идентификационные номера и структуры гликанов, которые входят в состав диагностической сигнатуры, предсказывающей перинатальный исход у новорожденного, рожденного на сроках> 34 недель беременности.

Состав сигнатуры антител: Класс антител № (ID) гликана	Структура гликана	Короткое название гликана
IgG_329	Neu5Acα2-3Galβ1-4Glcβ-sp4-Trp	3'SL-Trp
IgG_98	Galβ1-4GlcNAcβ–sp*	LN-C8
IgG_338	Neu5Acα2-6Galβ1-3GalNAcα-sp*	6'SiaTF
IgG_216	Fucα1-2Galβ1-4GlcNAcβ-sp*	Htype2
IgG_318	Neu5Acα2-6Galβ1-4(6-O-Su)GlcNAcβ-sp*	6'SLN6Su
IgG_303	Neu5Gcα2-3Galβ1-4GlcNAcβ-sp*	3'SLN(Gc)
IgG_10	GlcNAcβ-sp*	GN
IgG_485	Galβ1-4GalNAcα1-3(Fucα1-2)Galβ1-4GlcNAcβ-sp*	Ab4ANa3'(Fa2')LN
IgG_43	6-O-Su-GlcNAcβ-sp*	GN6Su
IgG_46	6-H_2PO_3Glcβ-sp*	G6P
IgM_334	Neu5Gcα2-3Galβ1-4(6-O-Su)GlcNAcβ-sp*	3'SLN(Gc)6Su
IgM_232	Galβ1-4GlcNAcβ1-6GalNAcα–sp*	LN6Tn
IgM_278	GalNAcα1-3GalNAcβ1-3Galβ-sp*	Fs-3
IgM_143	Fucα1-2(3-O-Su)Galβ-sp*	Hdi3Su
IgM_395	GlcNAcβ1-6(GlcNAcβ1-3)Galβ1-4GlcNAcβ-sp*	Tk
IgM_852	GlcNAcβ1-4-[HOOC(CH_3)CH]-3-O-GlcNAcα-sp*	GN-aMur
IgM_268	GlcNAcβ1-4(Fucα1-6)GlcNAcβ-sp*	Fa6Ch2
IgM_118	GlcNAcβ1-6GalNAcα-sp*	core6
IgM_142	GlcNAcα1-3GalNAcβ-sp*	GNa3AN

Состав сигнатуры антител: Класс антител № (ID) гликана	Структура гликана	Короткое название гликана
IgM_48	Neu5Acα-sp*	Sia
IgM_76	Galα1-3Galβ-sp*	Bdi
IgM_46	6-H_2PO_3Glcβ-sp*	G6P
IgM_800	GlcNAcα1-4GlcNAcβ-sp*	GNa4GN
Примечание: sp* –аминоэтильный, аминопропильный или глицильный спейсер		

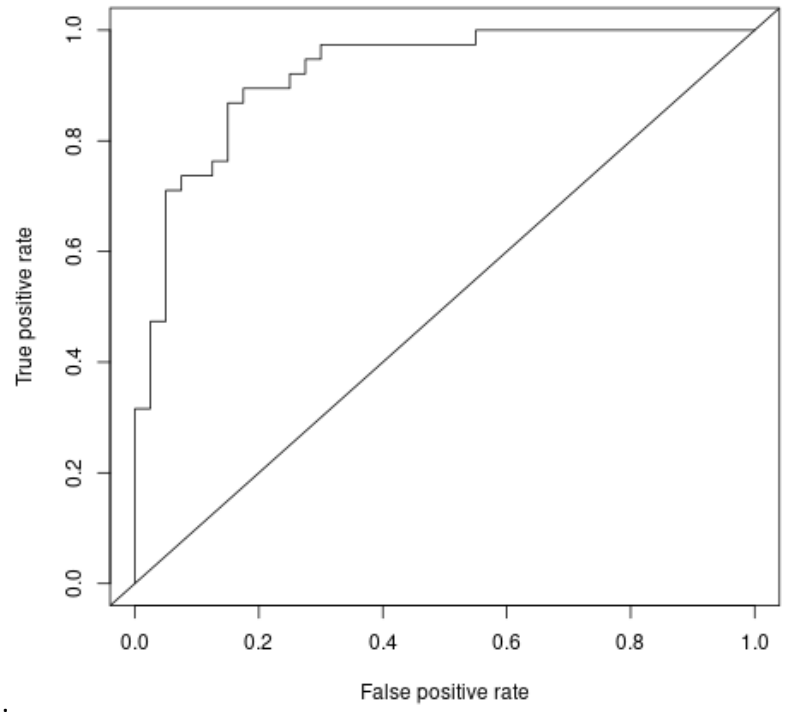


Рисунок 39. ROC-кривая, иллюстрирующая результаты бинарной классификации сигналов с положительными и отрицательными исходами у пациенток на сроках беременности > 34 недель.

Зависимая переменная – здоровье новорожденного (1 - здоров, 0 - болен). Положительный исход: ребенок здоров; отрицательный исход: ребенок болен. Значения площади под ROC-кривой (AUC) = 0,92. Специфичность = 0,95 (95%); Чувствительность =0,71 (71%).

Таблица 31 – Идентификационные номера и структуры гликанов, которые входят в состав диагностической сигнатуры, предсказывающей перинатальный исход у новорожденного, рожденного на сроках 34 недель беременности.

№ (ID) гликана	Структура гликана	Короткое название гликана
IgM_346	Neu5Ac3'(6,6'-Su_2)LN	
IgG_43	6-O-Su-GlcNAcβ	
IgM_806	Galα1-6Glcα	
IgM_421	Galβ1-3GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcα	(LNTα)
IgG_363	Galα1-3(Fucα1-2)Galβ1-3GalNAcβ	(B (type 4)

Зависимая переменная – здоровье новорожденного (1 - здоров, 0 - болен). Положительный исход: ребенок здоров; отрицательный исход: ребенок болен. Значения площади под ROC-кривой (AUC) = 0,86. Специфичность = 0,86 (86%); Чувствительность =0,88 (88%).

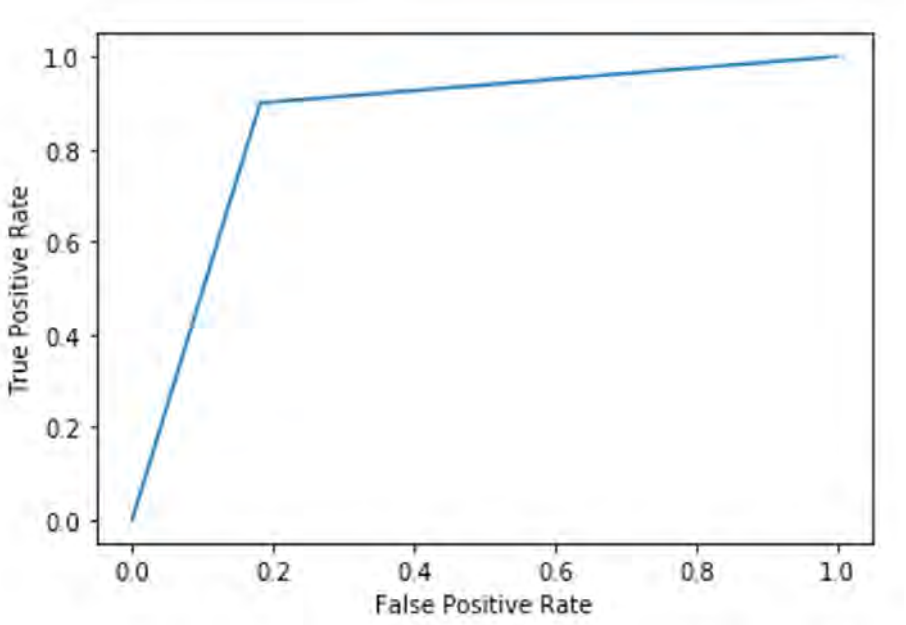


Рисунок 40. ROC-кривая, иллюстрирующая результаты бинарной классификации сигналов с положительными и отрицательными исходами у пациенток на сроках беременности ≤ 34 недель.

В представленной модели, имеющей бинарный исход (0/1, болен/здоров) были рассчитаны параметры логистической регрессии. Для расчета предсказания болен/здоров производилось по формуле:
t = Intercept + glycan1_level * Estimate1 + … + glycanN_level 8 EstimateN

Вероятность того, что ребенок будет иметь перинатальную патологию, равна 1 / (1 + e^(-t)). Cut off = 0,5 (50%).

Глава 5. Обсуждение полученных результатов

Несмотря на многочисленные исследования, направленные на поиск методов прогнозирования, профилактики и терапии такого тяжелого осложнения беременности, как ПЭ, ее частота остается неизменной (2-8%) и оказывает отрицательное воздействие на здоровье новорожденного и женщины в краткосрочной и долгосрочной перспективах. Патогенез ПЭ на сегодняшний день остается не до конца изученным и включает несколько теорий, дополняющих друг друга, но при этом остающихся разрозненными. Современная теория предполагает двухэтапный процесс развития заболевания. Первый этап вызван неполной инвазией трофобласта, приводящей к неадекватному ремоделированию спиральных артерий. Предполагается, что развитие первого этапа ведет ко второму, который включает эндотелиальную дисфункцию, системное воспаление и дисбаланс между ангиогенными и антиангиогенными факторами как следствие ишемии в тканях плаценты, что вызывает реакцию ССС матери и реализуется в клинических проявлениях заболевания [182–184]. При ранней манифестации (до 34 недели гестации) заболевание протекает всегда в тяжелой форме и усугубляет состояние плода. При позднем начале ПЭ плацентация чаще не нарушена, однако фетоплацентарные потребности превышают возможности, что и приводит к плацентарному ответу, который запускает клинический фенотип у матери.

В исследовании, проведенном в рамках данной работы, были проанализированы клинико-анамнестические и лабораторные параметры во время беременности, осложненной ранней или поздней ПЭ в сочетании и без ЗРП. Изучены особенности течения беременности, исходов родов и состояние новорожденных детей при данных заболеваниях. Проведено определение антигликановых антител с помощью микрочиповой технологии в сыворотке материнской и в пуповинной крови для выявления маркеров, связанных с тяжелыми перинатальными исходами. Дополнительно оценили отдаленные

последствия детей первого года жизни в зависимости от тактики ведения беременности, осложненной ПЭ.

Были изучены особенности анамнеза жизни и течения беременности у 116 пациенток. Пациентки были разделены на группы и подгруппы. Основные группы (I и II) составили пациентки с ранней ПЭ и поздней ПЭ соответственно. В группу контроля (III) вошли пациентки с физиологически протекающей беременностью. Также проведено более детальное изучение группы I. Пациентки из этой группы были разделены на подгруппы (IA – пациентки с ранней ПЭ, осложненной ЗРП, IБ – пациентки с ранней ПЭ без ЗРП).

Широко известен ряд материнских факторов риска, описанных различными исследователями для выявления женщин, подверженных высокому риску развития ПЭ. Среди них указываются: поздний репродуктивный возраст матери, первобеременность, осложнение предыдущих беременностей преэклампсией, семейный анамнез ПЭ, ожирение, расовое происхождение, а также соматические патологии, такие как ХАГ, гипергликемия во время беременности (различные типы сахарного диабета, метаболический синдром и пр.), заболевания почек и аутоиммунные заболевания [185]. Однако для прогнозирования ПЭ недостаточно выявления только клинико-анамнестических факторов риска.

Lamminpää R. et al., 2012 г, отметили, что у женщин позднего репродуктивного возраста (старше 35 лет) в 1,5 раза чаще развивается ПЭ, в сравнении с женщинами более раннего репродуктивного возраста (6,4%) [186]. Такие же данные продемонстрировали Khalil A et al., 2013 в ретроспективном когортном исследовании [185]. В 2020 году Mor Bustan-Nahumsonet al. в своем ретроспективном исследовании изучили когорту пациенток с ПЭ, разделив их на группы по возрасту: <27 лет, 27-35 лет и >35 лет (старший репродуктивный возраст). Авторы пришли к выводу, что наиболее неблагоприятные исходы для матери и плода связаны именно с хроническими заболеваниями, которые чаще наблюдаются в старшем репродуктивном возрасте. При этом значительных различий в патологии плаценты в разных группах исследователи не наблюдали

[187]. В проведенном нами исследовании возрастное распределение пациенток имело высокую вариабельность, однако пациентки включались в исследование по методу подбора пар, вследствие чего средний возраст значимо не отличался во всех группах и подгруппах пациенток.

Одним из факторов высокого риска развития ПЭ является ожирение, установленное на основании изучения массо-ростовых показателей и расчета индекса массы тела, и риск увеличивается с увеличением ИМТ [188–190]. В нашем исследовании в группе II (пПЭ) ИМТ был выше, чем в группах I (рПЭ) и III (нормы), p_{II-III}=0,021, p_{II-I}= 0,066 соответственно. В группах I и III чаще наблюдался нормальный вес (73,9% и 72,7% соответствнно). При этом ожирение 2 степени наблюдалось только в группе с поздней ПЭ, тогда как при ранней ИМТ соответствовал норме или избыточной массе тела. Poon LC et al., 2010, также отметили, что повышенный вес является предиктором поздней ПЭ, а не ранней [191]. Sohlberg S et al., 2012, отметили, что ожирение II – III степени (ИМТ ≥35,0) в 4 раза повышает риск развития умеренной (поздней) ПЭ (OR 4,04; 95% ДИ 3,74 – 4,36) и в 3 раза повышает риск развития тяжелой (ранней) ПЭ (OR 2,99; 95% ДИ 2,66 – 3,35). Полученные данные о том, что высокий ИМТ в большей степени ассоциирован с поздней ПЭ, совместимы с пониманием двухэтапной модели ПЭ, в которой ранняя ПЭ, как полагают, возникает в большей степени из-за аномальной плацентации и в меньшей степени из-за материнских метаболических факторов, таких как ИМТ, в то время как поздняя ПЭ – это скорее материнское метаболическое заболевание [182,192].

Все пациентки, включенные в исследование, строго отбирались по критериям включения и исключения. Поэтому во всей когорте женщин отсутствовали соматические заболевания, которые оказывают значительное влияние на изменение профиля антигликановых антител, а также могут выступать в качестве факторов риска развития ПЭ, такие как сахарный диабет (СД), острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания, онкологические и аутоиммунные патологии. Давно известным фактом является то, что при хронической артериальной гипертензии повышен риск развития ПЭ.

В большом систематическом обзоре и метаанализе 2016 года были оценены клинико-анамнестические факторы риска до 16-ой недели более чем у 25 тысяч беременных из 27 стран мира [193]. Авторы отметили, что пациенты с хронической гипертензией в анамнезе имеют более высокий риск развития ПЭ, чем нормотензивные пациенты (OR 5,4; 95% ДИ: 4,0–6,5). В нашем исследовании в группе контроля наличие хронической артериальной гипертензии являлось исключением, а в группах I и II частота встречаемости ХАГ значимо не отличалась.

Еще одним фактором высокого риска ПЭ является первобеременность. В систематическом обзоре контролируемых исследований 2005 года авторы сообщают об увеличении риска ПЭ в 3 раза у нерожавших женщин [194]. В нашем исследовании шансы развития рПЭ и пПЭ у первобеременных относительно физиологической беременности, оказались выше в 4 раза (95% ДИ: 1,34 – 11,94) и в 9 раз выше (95% ДИ: 3,19 – 25,65). В недавнем исследовании Ling H.Z. et al., 2019, установили паритетно-специфические различия в материнской сердечной адаптации во время беременности. Так в группе пациенток без ПЭ и/или ЗРП в анамнезе, по сравнению с группой первобеременных, наблюдалась лучшая сердечная адаптация, что отражалось в более высоком сердечном выбросе и более низком периферическом сосудистом сопротивлении. В группе пациенток с ПЭ и/или ЗРП в анамнезе наблюдался гипердинамический профиль более высокого сердечного выброса и более низкого периферического сосудистого сопротивления в первом триместре с последующим более ранним резким снижением сердечного выброса и увеличением периферического сосудистого сопротивления от середины беременности. Частота развития ПЭ и ЗРП была самой высокой в группе с ПЭ и/или ЗРП в анамнезе и самой низкой в группе без данных осложнений в прошлую беременность [195]. То есть высокому риску развития ПЭ подвержены пациентки, у которых в анамнезе уже была ПЭ или ЗРП. Эти данные согласуются с полученными нами результатами исследования. У пациенток из групп I и II в анамнезе встречалась ПЭ в отличие от группы III, $p_{I-III} < 0{,}001$ и $p_{II-III} = 0{,}012$

соответственно. Однако значимых различий между группой I и II выявлено не было. Исследование, посвященное изучению факторов риска при различных типах ПЭ показало, что ПЭ в анамнезе увеличивает риск развития ПЭ при текущей беременности, а риск раннего начала заболевания возрастает в 2 раза (OR 42,4; 95% ДИ 11,9-151,6), в отличие от поздней ПЭ [196]. Крупное проспективное когортное исследование 763 795 первобеременных во временном интервале с 1987 по 2004 годы, показало, что наиболее высокому риску развития ПЭ подвержены первобеременные (4,1%) в отличие от повторнобеременных (1,7%). В то же время риск развития ПЭ при повторных беременностях значительно увеличивался для женщин с однократным (до 14,7%) и многократными эпизодами ПЭ в анамнезе (до 31,9%). При отсутствии ПЭ в анамнезе у повторнородящих риск развития ПЭ был минимальным и составил 1,1%. Эти данные подтверждают тот факт, что популяция первобеременных женщин подвержена большему риску развития ПЭ в отличие от повторнобеременных при условии отсутствия данного осложнения в прошлом, поскольку при отягощенном анамнезе по ПЭ риск повторного осложнения беременности многократно возрастает, даже в сравнении с первобеременными [197].

После анализа клинико-анамнестических данных оценили течение беременности в группах и подгруппах. Шансы развития ЗРП в группе I (рПЭ) были выше в 10,1 раз, по сравнению с группой II (пПЭ), различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 2,70 – 37,50). Также мы оценили срок манифестации плацентарных нарушений, появления признаков ЗРП, а также клинических проявлений ПЭ (артериальная гипертензия и протеинурия). Мы отметили следующую тенденцию: при появлении плацентарных нарушений в раннем сроке, как правило, сначала замедляется рост плода, а далее появляются системные нарушения у женщин. При отдельной ЗРП ультразвуковые признаки данного осложнения обнаруживаются в более позднем сроке, так же, как проявления поздней ПЭ. При этом поздняя ПЭ в большинстве случаев развивается без ЗРП и может быть «изолированной». В то время как ранняя ЗРП

и ПЭ часто связаны, такая ассоциация становится более слабой в позднем недоношенном и доношенном сроках беременности. Частота развития ПЭ резко снижается от ранней манифестации ЗРП (39-43%) до поздней ЗРП (9-32%) и, наконец, до ЗРП при доношенном сроке беременности (4-7%). В основе этой тенденции лежат различные плацентарные и сердечно-сосудистые механизмы: при изолированной ЗРП поражения сосудов плаценты менее выражены, чем при ЗРП, связанной с ПЭ. Кроме того, ЗРП с поздним началом или в доношенном сроке демонстрирует различные паттерны сердечного выброса матери и периферического сосудистого сопротивления по сравнению с ПЭ [198]. Существует сильная связь между ЗРП и ПЭ. ЗРП возникает вследствие недостаточной доставки питательных веществ и кислорода к плоду из-за плацентарной мальперфузии. При дальнейшем прогрессировании плацентарной дисфункции возникает ишемия и высвобождаются медиаторы, вызывающие системную сосудистую патологию, на фоне подавления факторов, стабилизирующих сосудистые и иммунные механизмы, и возникает ПЭ (как реакция на «стресс плаценты») [199]. При этом, возможно, что ПЭ в сочетании с ЗРП или без ЗРП, зависит от времени развития «плацентарного стресса».

Оценка соотношения sFlt-1/PlGF показала, что в группе I показатель выше - 359,49 (186,39 – 551,86) в сравнении с группой II – 115,79 (71,95 – 209,17), p <0,001. Наши данные соотносятся с данными других исследований. В частности, изменения соотношения sFlt-1/PlGF при ПЭ коррелируют с тяжестью ПЭ и неблагоприятными исходами, особенно при ранней манифестации заболевания (<34 недель) [200]. Вследствие ишемии плаценты и стимуляции воспалительного ответа происходит выделение растворимой формы sFlt-1 [201] в кровь, которая оказывает ингибирующее действие на ангиогенез, опосредуемый PlGF. В нашем исследовании выявлена связь со значениями sFlt-1/PlGF и изменениями в МПК и ППК (чем выше значения sFlt-1/PlGF, тем более выражены изменения в кровотоках), p=0,036 и p=0,012 соответственно. Stepan H. et al. В своем исследовании указали, что комбинированное использование допплерометрических показателей с ангиогенными факторами риска (sFlt-1 и

PlGF), позволяет прогнозировать раннее начало ПЭ с 83% чувствительностью и 95% специфичностью [202]. В ряде исследований, сообщается, что комбинированный анализ допплерометрии и ангиогенных факторов может использоваться для прогнозирования неблагоприятных исходов с высокой чувствительностью и специфичностью [203,204]. В частности в качестве неблагоприятных исходов рассматриваются преждевременные роды и низкий вес при рождении, которые являются наиболее значимыми факторами, определяющими заболеваемость и смертность новорожденных, при этом на преждевременные роды приходится 75% перинатальной смертности и > 50% долгосрочной заболеваемости [14].

Таким образом, при ПЭ возникают риски тяжелых осложнений как для матери, так и для плода в краткосрочной и долгосрочной перспективах. Во всем мире от этого заболевания ежегодно умирают 76 000 женщин и 500 000 младенцев [4]. Из-за двух конфликтующих интересов матери и ребенка выбор срока родоразрешения является одной из основных проблем в клинической практике, особенно у женщин с ранней ПЭ. Женщины с ПЭ подвержены риску развития острой почечной или печеночной недостаточности, разрыву печени, отеку легких, кровоизлиянию в мозг, диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови и эклампсии. В то же время при отсутствии серьезных осложнений со стороны матери и пролонгировании беременности повышается риск отслойки плаценты, ЗРП и внутриутробной смерти плода. С другой стороны, для внутриутробного пациента продление беременности из-за последствий недоношенности является важной задачей, хотя осложнения матери и риск декомпенсирования плацентарной недостаточности может поставить под угрозу это преимущество [61]. Если ПЭ диагностируется после 37 недели беременности, то индукция родов является признанной тактикой выбора для матери и новорожденного [62]. Если ПЭ или гипертензия, вызванная беременностью, возникает на сроке 34–37 недель беременности, ожидаемый мониторинг до клинического ухудшения оправдан, так как экстренное родоразрешение значительно увеличивает риск респираторного дистресс-

синдрома новорожденных, а неблагоприятные исходы для матери не были клинически подтверждены [61]. Роды показаны независимо от срока беременности, если есть признаки критической ПЭ или эклампсии. По оценкам экспертов, примерно треть преждевременных родов происходит по медицинским показаниям, одним из которых может выступать тяжелая ПЭ, не поддающаяся медикаментозной терапии [205]. В нашем исследовании медиана срока родоразрешения пациенток с ранним началом ПЭ составила 31,3 (30,2; 32,6) недель беременности, при этом самые ранние роды произошли на 25-26 неделях беременности; а в группе с поздним началом – 37,6 (37; 38,5) недель беременности. Основными показаниями досрочного родоразрешения послужили неконтролируемая гипертензия, нарастание протеинурии, HELLP-синдром (повышение ферментов печени, тромбоцитопения) при рПЭ 17,4% случаев, при пПЭ 3,7%; тяжелая ЗРП менее 3 перцентиля (при рПЭ – 39,1 %, при пПЭ – 7,4 %); отрицательный кровоток в пуповинной артерии (при рПЭ – 13%), при пПЭ – 3,7%).

Гестационный возраст и масса тела при рождении для младенца играет неоспоримую роль в реализации краткосрочных и долгосрочных перинатальных и неонатальных осложнений, включая смертность. Патогенетические механизмы развития ПЭ, начиная с дисфункции плаценты могут приводить к ЗРП, с дальнейшим ишемическим повреждением плаценты, оксидативным стрессом, эндотелиальной дисфункции. Возникающие при этом гипоксия и ацидоз ухудшают состояние плода. В нашем исследовании в группе рПЭ 52,2% детей и 11,1% детей из группы пПЭ оказались маловесными к сроку гестации. В группе ранней ПЭ в 8,7 раз чаще встречалась ЗРП в сравнении с пПЭ (ОШ = 0,12; 95% ДИ: 0,03 – 0,49). В многоцентровом проспективном исследовании женщин (n = 30 639) выявлено, что в 2% случаев (n = 614) существует обратная сильная связь между сроком родоразрешения и распространенностью маловесных к сроку гестации младенцев (r = – 0,99, p <0,0001). Эта связь наглядно демонстрирует, что при раннем развитии ПЭ, чаще встречается ЗРП. При этом частота встречаемости маловесных детей у матерей с ПЭ составила 82% для рожденных

ранее 34 недели, 47% – между 34-37 неделями и 30% – в доношенном сроке (≥37 недель). Распространенность маловесных детей при беременности, не осложненной ПЭ, составила 44%, 21% и 8% соответственно срокам родоразрешения [206].

Дети, рожденные от матерей с ранним началом ПЭ, имеют массу тела при рождении в среднем на 23% ниже, чем в норме при данном сроке беременности [207]. В соответствии с этим повышается смертность плода: 5,2 на 1000 случаев гибели плода и 3,6 на 1000 по сравнению с неосложненной беременностью. У женщин с ранней ПЭ риск мертворождения выше в семь раз по сравнению с нормальной беременностью [208]. Так, в нашем исследовании, смертность в раннем и позднем неонатальных периодах среди детей, рожденных от матерей с ПЭ, составила: 4 (17,4%) при ранней ПЭ и 1 (3,7%) при поздней ПЭ, p=0,167.

Принимая во внимание, что в основе развития ПЭ лежит гипоксия, при этом часто сопровождается развитием ЗРП, то отмечается тенденция к увеличению встречаемости дистресса плода антенатально и интранатально. Этот факт подтверждается в нескольких исследования по изучению уровней маркеров хронической гипоксии (эритропоэтина и ядросодержащих эритроцитов). В пуповинной крови у новорожденных от матерей с ПЭ детектируются их повышенные уровни [4].

Недоношенные дети относятся к группе высокого риска неонатальной и младенческой заболеваемости и смертности, по сравнению с доношенными детьми. К наиболее частым состояниям, осложняющим неонатальный период относят: бронхолегочную дисплазию, некротический энтероколит, внутрижелудочковое кровоизлияние, ретинопатию недоношенных и нарушения развития нервной системы. При этом по мере увеличения срока родоразрешения, встречаемость данных заболеваний снижается. Существует мнение о взаимосвязи тяжелых неонатальных исходов как исключительно с недоношенностью, так и с непосредственным влиянием ПЭ. Для ранней манифестации ПЭ справедливы оба факта [4]. В проведенном нами исследовании частота респираторного дистресса плода при рПЭ составила 60,9%, что значимо

отличалось от группы сравнения и группы контроля (p=0,001). Также при ранней ПЭ чаще встречались инфекционно-воспалительные заболевания в 78,3% случаях, угнетение ЦНС в 21,7%, церебральная ишемия в 8,7%, ДВС-синдром в 26,1%, дискинезия ЖКТ в 43,5%, анемия новорожденных в 82,6%, ретинопатия в 13,0% и нарушение периода адаптации в 43,5% случаях.

Что касается развития в раннем детстве, в нашем исследовании мы отметили, что при ранней тяжелой ПЭ все дети имеют отклонения в развитии. Они наблюдались у невролога с задержкой речевого развития (24,1%), синдромом мышечной дистонии (46, %), детским церебральным параличом (7,1%), синдромом двигательных нарушений (25%) и невротическими реакции (10,7%). У 53,6% детей было выявлено нарушение зрения (миопия, миопия в сочетании с астигматизмом, предмиопия), потребовавшее коррекции в первый год жизни. Полученные нами данные соответствуют результатам, нескольких больших популяционных и географических когорт младенцев, родившихся крайне недоношенными. Исследовательская группа EPICure, состоявшая из психологов и педиатров 276 родильных домов и других медицинских учреждений Англии и Ирландии, проанализировали пятилетние данные развития нервной системы детей школьного возраста, родившихся в сроке беременности менее 26 недель. Церебральный паралич затронул 6% детей, и у 41% отмечались когнитивные нарушения, которые были ниже среднего на два и более стандартных отклонения по сравнению с здоровыми сверстниками [209]. Группа других исследователей из EPICure оценили здоровье детей, родившихся на 22 – 25 неделях беременности. Приблизительно у 20% детей отмечалась умеренная инвалидизация, включающая незначительные двигательные нарушения, снижение когнитивных функций (IQ) на 2-3 стандартных отклонения ниже среднего, скорригированную нейросенсорную тугоухость и нарушения зрения, тогда как у 10% отмечались тяжелые инвалидизирующие состояния: полная утрата слуха и зрения, тяжелый ДЦП, IQ ниже среднего на >3 стандартных отклонений [210]. В ряде независимых исследований описаны результаты оценки интеллектуального развития детей, рожденных у матерей,

перенесших ПЭ, и обнаружено негативное влияние перенесенной ПЭ на когнитивные функции детей на протяжении периода наблюдения по сравнению с популяционными данными [63,211]. Van Wassenaer et al., 2011 г. обнаружено, что в проспективной когорте 4-5-летних детей, рожденных у матерей с тяжелой ПЭ, средний показатель IQ на 8 баллов был ниже, чем в общей популяции [212].

Остается важным вопрос долгосрочного прогноза реализации сердечно-сосудистых заболеваний у детей, рожденных матерями с ПЭ. В 2015 году было опубликовано большое 20-летнее наблюдение за детьми, рожденными у женщин с ПЭ. У 30 % испытуемых к 20 годам жизни отмечалось повышенное артериальное давление. У детей, родившихся недоношенными от матерей с ПЭ, в 3 раза повышается риск развития гипертензивной болезни к 20 годам жизни [213]. Osmond и Barker, 2000г, в своей публикации предположили, что внутриутробная среда может оказывать влияние на здоровье и приводить к развитию заболеваний в более позднем возрасте. Согласно их гипотезе, плацентарная дисфункция приводит к дефициту и недостаточному обеспечению питательными веществами, посредством метаболических и гормональных путей адаптации, также измененного морфофункционирования органов. Вследствие этих сложных механизмов повышается риск развития инсулинорезистентности, сахарного диабета, а также хронической артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца [214,215]. Недавно Pinheiro et al., 2016, сообщил в метаанализе о противоречивых результатах развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей, перенесших «внутриутробное воздействие» ПЭ. Большинство исследований выявили у детей, рожденных у матерей с ПЭ в возрасте от 9 до 17 лет, более высокое систолическое артериальное давление, другие - более высокое диастолическое артериальное давление, а некоторые - повышение обоих параметров [63]. Kajantie et al., 2009, в зависимости от тяжести ПЭ обнаружили повышенный риск гипертонии у взрослых, рожденных от матерей с ПЭ [216].

Таким образом, как краткосрочные, так и долгосрочные последствия ПЭ, с точки зрения воздействия на здоровье ребенка, оправдывают усилия по поиску

эффективных стратегий раннего прогнозирования и профилактики данного осложнения беременности и его влияния на перинатальные исходы. В этом аспекте в данном исследовании проводилось определение АГАТ периферической крови матери и пуповинной крови, и выявлялись показатели, свидетельствующие о развитии перинатальной патологии.

ПЭ характеризуется выраженными нарушениями морфогенеза плаценты (ранние формы) и поражениями ее ткани (ранние и поздние формы), что ведет к развитию нарушений в фето-плацентарной системе, и манифестации клинических проявлений заболевания [8]. Поэтому эти осложнения причисляются к группе плацента-ассоциированных осложнений беременности. Ишемия и гипоксия в тканях плаценты вызывает каскадную активацию реакций, следствием которых является изменение гликозилирования в клетке, что отражается на фенотипе клеток, являющихся составной частью структур плаценты [217]. В частности, в ряде исследований установлено, что гликокаликс эндотелия, синцитиотрофобласта, цитоторофобласта, клеток Хофбауэра терминальных ворсин плаценты при ПЭ и ЗРП изменен по сравнению с гликокаликсом этих клеток и структур в нормальной плаценте соответствующего гестационного срока [218]. Изменения гликокаликса зафиксированы при различных акушерских осложнениях: сахарном диабете [219,220], гипертензивных расстройствах во время беременности, включая ПЭ, HELLP-синдром [16,217,221], а также при ЗРП [222]. При этом, отмечается, что изменения гликозилирования приводят к формированию DAMPs – “образов опасности”, которые становятся составной частью гликокаликса клеток и структур плаценты, и могут активировать иммунную систему [223–225]. Это становится одним из значимых факторов, который способствует созданию патологического замкнутого круга: генерация DAMPs инициирует системное воспаление, которое является фактором активации эндотелия, что ведет к эндотелиальной дисфункции – основному фактору развития гипертензии и полиорганной недостаточности при ПЭ [226]. В условиях перманентной стимуляции иммунной системы создается возможность для иммунного ответа на

DAMPs углеводной природы, вследствие чего закономерно ожидать появление или повышение содержания АГАТ к таким эпитопам. Кроме того, в организме имеются естественные АГАТ, преимущественно относящиеся к IgM, которые выполняют в организме надзорную функцию за поврежденными и измененными клетками, которые в избытке появляются при процессах гипоксии-ишемии, поэтому снижение ряда естественных АГАТ выявляется при ряде патологических состояний [227]. Вследствие этого полученные данные, свидетельствующие об изменениях уровня АГАТ при ПЭ, рассматривались в данной работе с позиции отражения основных патогенетических механизмов развития патологии беременности.

Исследованиее АГАТ в периферической крови на ранних сроках беременности показало, что значимые отличия между пациентками с нормальной беременностью и пациентками с беременностью, осложненной ранней ПЭ и имеющими разные перинатальные исходы выявляется только по АГАТ(IgM). Причем, если у пациенток с неблагоприятными перинатальными исходами уровень антител к значительному числу гликанов был повышен, по сравнению с нормой, то при благоприятных перинатальных исходах выявлена обратная закономерность. При этом одинаковых мишеней антител в обоих сравнениях не выявлялось. Характеристика мишеней АГАТ(IgM), уровень которых повышен у пациенток с неблагоприятными исходами свидетельствует, что многие из них могут являться компонентами эндотелиального гликокаликса и их повышенный уровень может быть отражением гуморального ответа на эндотелий [29]. При ПЭ охарактеризованы антитела к эндотелиальным клеткам [144,228] и фосфолипидам клеточных мембран (АФА) [229], которые являются факторами патогенеза при ПЭ [230]. Поскольку мишени этих антител не охарактеризованы в полной мере, и отмечается, что АФА и АЭАТ могут связываться с одинаковыми мишенями [138], то выявленные в данном сравнении АГАТ(IgM), возможно имеют пересекающиеся по специфичности мишени с АФА и АЭАТ, что требуется доказывать в дальнейшем. Мишенями АГАТ(IgM),

уровень которых снижен у пациенток с осложненной ранней ПЭ беременностью и благоприятными исходами, являются гликаны, которые представлены в слизистых, а также гликаны, которые могут быть причислены к “аларминам”. Их сниженный уровень может быть свидетельством истощения резервов естественных антител, которые осуществили свою функцию (регуляторную или эффекторную) [144,231] и подверглись катаболизму. Однако значимых влияний на перинатальные исходы эти антитела, по-видимому, не имеют. Особый интерес в контексте развития перинатальной патологии имеют АГАТ(IgM), выявленные в сравнениях у пациенток с ранней ПЭ и различными перинатальными исходами. Все выявленные в этом сравнении значимые АГАТ(IgM), имели повышенный уровень у пациенток, родивших детей с перинатальной патологией. Причем, мишени этих антител частично совпадают с идентифицированными в первом сравнении, и относятся к компонентам гликокаликса, а часть – относятся к чужеродным молекулам, которые распознаются иммунной системой как молекулярные паттерны опасности и вызывают иммунный ответ. Функциональное значение этих антител необходимо установить в дальнейшем, но их патогенетический эффект и связь с перинатальными исходами, выявленная в данном исследовании обнаружена впервые.

Известно, что трансплацентарный трансфер антител, представленных иммуноглобулинами класса G, осуществляется от матери к плоду, начиная с 22 недели гестации, и достигает стабильного максимума около 35 недель беременности [232]. Специфические материнские IgG, наряду с неспецифическими гуморальными факторами врожденного иммунитета новорожденного, обеспечивают защиту ребенка в первые месяцы жизни [232]. При исследованиях трансплацентарного переноса антител, осуществляемого посредством неонатального Fc рецептора (Fcn), который экспрессируется в клетках и тканях плаценты [233] было показано, что 1) все IgG новорожденного имеют материнское происхождение [234]; 2) от матери транспортируются не

только защитные антитела, но и условно “вредные” или “болезнь-ассоциированные”, которые могут вызывать патологические реакции [235–237].

Основываясь на материнском происхождении антител, представленных иммуноглобулинами класса G в пуповинной крови новорожденного, был проведен корреляционный анализ между АГАТ (IgG) крови матери и новорожденного. Полученные высокие прямые корреляционные связи между анализируемыми параметрами свидетельствуют о сопряженности изменений антител из обоих источников и возможности использовать данные по АГАТ (IgG) матери для предикции перинатальных исходов, поскольку антитела являются стабильными молекулами и их содержание в крови постоянно, по сравнению с белками врожденного иммунитета или miRNA [238,239]. Причем, по крайней мере за 21 сутки до рождения, эти антитела, детектируемые в крови матери, могут быть использованы для предикции состояния здоровья новорожденного.

Схожесть репертуаров АГАТ (IgG) (**рисунок 29**), по которым выявлены значимые различия, свидетельствует об отсутствии уникальных антител в сравниваемых группах. Однако выявленные различия в содержании АГАТ (IgG) ряда специфичностей свидетельствуют о необходимости комплексного анализа антител в аспекте их влияния на здоровье матери и плода. Так, анализ репертуаров антител пуповинной крови у здоровых младенцев от матерей с физиологической беременностью и беременностью, осложненной ПЭ, показал, что в норме содержание АГАТ (IgG) выше по всем значимым антителам, выявленным в данном сравнении. Анализ клинических данных здоровья матерей и новорожденных свидетельствует, что, кроме параметров, на основании которых ставится диагноз ПЭ и ЗРП, остальные маркеры, включая лабораторные и инструментальные показатели у пациенток были в норме; оценка состояния новорожденных в данной группе также была сопоставима с группой сравнения. По-видимому, значимое снижение ряда АГАТ (IgG) является следствием патологических процессов в плаценте и, возможно, отдаленных последствий для

матери. Однако для однозначного ответа на такие вопросы необходимо проводить катамнез этих женщин и популяционные исследования.

Анализ репертуара значимых АГАТ (IgG) пуповинной крови, выявленных при межгрупповом анализе здоровых младенцев и младенцев с перинатальными осложнениями от матерей с физиологической беременностью и беременностью, осложненной ПЭ, показал, что содержание большинства антител снижено. Общим антителом, содержание которого было снижено в обоих вариантах сравнения, является АГАТ (IgG) к лиганду № 3 (Galβ-). Galβ-терминированные гликаны относятся к классу бета-галактозидов и являются лигандами иммунорегуляторных белков – галектинов [240–242]. Из антител, направленных к бета-галактозидам, выявляемых в данном сравнении, кроме антитела к лиганду №3, снижение уровней при патологии выявлено к антителам, направленным к Galβ-терминированным лигандам № 279 и 378. Однако к гликанам той же группы (№ 421 и 485) уровень антител в пуповинной крови новорожденных с перинатальной патологией был повышен, что связано, по-видимому, с их бактериальной природой.

Как отмечалось ранее, АГАТ, являясь частью пула естественных антител, выполняют в организме множество функций, в частности функцию физиологического клиренса (особенно это относится к IgM), что позволяет элиминировать из организма поврежденные и измененные клетки. На поздних сроках беременности, даже при физиологической беременности, наблюдается “старение плаценты”, которое сопровождается признаками развития воспалительной реакции, оксидативного стресса и усилением процессов апоптоза клеток плаценты [243]. Естественные антитела в таких условиях выполняют роль “мусорщика” и способствуют выведению клеточного дебриса и измененных клеток, посредством опсонизации и привлечения фагоцитов [244,245]. Однако “старение плаценты” на фоне развившейся патологии усугубляет процессы воспаления, клеточного стресса и апоптоза. Сниженный уровень АГАТ в пуповинной крови здоровых младенцев от матерей с пПЭ, по-

видимому, свидетельствует об истощении их пула вследствие взаимодействия со множеством мишеней. Нет данных о том, как дефицит таких антител влияет в дальнейшем на иммунный статус и здоровье детей 1-го года жизни и насколько быстро их уровень восстанавливается у матерей после родов. Это может быть предметом дальнейших исследований. Однако дисбалланс ряда АГАТ (IgG), выявленных в межгрупповом сравнении антител пуповинной крови здоровых младенцев от матерей с физиологической и осложненной пПЭ беременностью, не влияет на перинатальные исходы, и, вероятно, свидетельствует, что снижение этих антител в более выраженной степени влияет на поддержание системной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции у матерей, чем отражает перинатальную патологию.

В пуповинной крови младенцев с перинатальными осложнениями выявлены значительное количество АГАТ (IgG), которые, по-видимому, подобно обсуждаемым ранее антителам, связываются с мишенями на поврежденных клетках, несущих образы опасности. Отличная специфичность этих АГАТ (IgG) от антител, выявленных в первом сравнении, свидетельствует о разных углеводных мишенях антител, что имеет, по-видимому, патогенетическое значение. Отдельного внимания заслуживают АГАТ (IgG), уровень которых повышен в крови младенцев с перинатальной патологией. В частности, АГАТ (IgG) к гликанам № 421 и 485. Гликан № 421 является неприродным аналогом фрагментов гликолипидов клеточных мембран, имеющим бактериальную природу, как и гликан № 485, являющийся – фрагментом бактериального полисахарида *E.coli*. Упоминаний об исследовании аналогичных антител при беременности и у новорожденных в литературе нами не обнаружено. Однако известно, что при антифосфолипидном синдроме, в дополнение к хорошо изученным классическим антифосфолипидным антителам детектируется повышенный уровень антител к ряду гликанов, терминированных остатками GalNAcβ-, GlcNAcβ-, β4GlcNAc-β- и GalNAcα-[246]. Одно из таких антител – анти-GalNAcβ-(IgG) выявляется у пациенток с привычным выкидышем.

В моделях *in vitro*и *in vivo* анти-GalNAcβ-(IgG) вызывали ограничение инвазии клеток хориокарциномы в матригель и потерю беременности у мышей при введении им очищенного препарата антител [13]. Объяснением повышенного уровня АГАТ (IgG) к гликану № 421 и 485, которые, по-видимому, распознаются иммунной системой как “образ опасности” может быть феномен “молекулярной мимикрии”, т.е. схожесть эпитопов, узнаваемых АГАТ, с бактериальными полисахаридами. Так, в ряде исследований была продемонстрирована ассоциация высокого риска развития ПЭ с повышением уровня антител к возбудителям инфекций [247], что подтверждает провоспалительный фон, развивающийся при ПЭ и потенциал для стимуляции иммунного ответа на образы чужеродности и, в том числе, повышение синтеза антител.

Спектр АГАТ (IgG), по уровню которых выявлены значимые отличия между здоровыми младенцами и младенцами с перинатальными осложнениями, рожденными от матерей с пПЭ, продемонстрировал сходство по ряду антител со спектром, выявленным при сравнении здоровых младенцев от матерей с физиологической беременностью и пПЭ. Однако у младенцев с перинатальной патологией уровень этих АГАТ (IgG) существенно повышен. Несмотря на то что по этим антителам нет значимых отличий между здоровыми младенцами от матерей с нормальной беременностью и младенцами с перинатальной патологией, антитела представляют потенциальный диагностический интерес для прогноза перинатальных осложнений у младенцев в момент рождения.

Следующим этапом исследования было выявление корреляционных связей между уровнем антител и клинико-лабораторными параметрами пациенток исследуемых групп. Характер корреляционных связей в группе пациенток с физиологической беременностью позволяет сделать заключение о наличии регуляторных взаимодействий между АГАТ(IgG) отдельных специфичностей и показателями гемостаза крови; а также, по-видимому, о реализации надзорной функции АГАТ(IgG) в контроле за развитием воспалительной реакции. В этом контексте особую роль, вероятно, выполняют АГАТ(IgG) к лигандам №485

(βGal-терминированному гликану) и №26 (бета-рамноза). Следует отметить, что все значимые корреляционные связи, выявленные в этой группе, имели среднюю силу.

У пациенток с перинатальными осложнениями выявляется большое количество высокозначимых корреляций высокой силы. В частности, выявление связей между уровнем АГАТ(IgG) ряда специфичностей и клиническими параметрами, которые являются факторами риска ПЭ, является свидетельством, что повышение содержание этих антител патогенетически обусловлено. Еще одним заслуживающим внимание фактором является отсутствие связей между содержанием АГАТ(IgG) и показателями системы гемостаза, которые выявляются при нормальной беременности. Однако особый акцент необходимо сделать на дальнейших исследованиях АГАТ(IgG) к лигандам № 421, 60 и 116, поскольку эти антитела имеют не только высокозначимые корреляционные связи с показателями воспалительной реакции и ИМТ, но и значимые различия в межгрупповом сравнении с пациентками с нормальной беременностью, что обосновывает перспективы их дальнейших исследований в акушерстве и неонатологии.

С целью использования АГАТ для прогноза рождения младенца с перинатальной патологией у пациенток с осложненной рПЭ и пПЭ беременностью на соответствующих сроках были рассчитаны диагностические сигнатуры, объединяющие множество антител, что значительно повышает диагностическую ценность теста. Установлены сигнатуры АГАТ, представленных иммуноглобулинами М и G, с высокими показателями диагностической ценности. Сигнатурный подход, основанный на сочетании различных диагностических маркеров, в настоящее время является более перспективным, поскольку учитывает комплекс параметров, которые вносят вклад в развитие патологии, что значительно повышает диагностическую ценность теста [248–251]. Получение диагностических сигнатур антител является относительно новым подходом, но более перспективным, поскольку

антитела циркулируют в крови продолжительное время и более стабильны, в отличие от цитокинов и miRNA. Сигнатурный подход апробирован у онкологических больных, в частности больных раком желудка и молочной железы [252,253]. В акушерстве подобных исследований не проводилось: представленное исследование является первым опытом получения подобных сигнатур, ценность которых заключается в возможности предикции патологии новорожденного до рождения.

Выводы

1. Установлено, что значимыми факторами риска развития преэклампсии, независимо от срока манифестации, являются: наличие хронической артериальной гипертензии, эндокринной патологии, первая беременность. При ранней ПЭ значимым фактором риска также служит отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, при поздней ПЭ – метаболические нарушения.
2. Показано, что плацентарные нарушения являются ранними проявлениями преэклампсии, которые впоследствии могут приводить к развитию ЗРП. Интервал между дебютом заболевания и симптомами ПЭ (АГ, протеинурия) значимо более короткий при ранней ПЭ (3-4 недели), чем при поздней ПЭ (6-7 недель).
3. Новорожденные у матерей с ранней ПЭ значимо чаще рождаются с малым для гестационного срока весом, более длительное время наблюдаются в реанимации, имеют большую частоту и степень тяжести осложнений, включая воспалительные заболевания, поражение ЦНС, коагулопатии, дискинезию ЖКТ, анемию, ретинопатию.
4. Определены наиболее значимые ранние диагностические критерии ПЭ, ассоциированные с нарушением МПК и ППК. Соотношение sFlt -1/ PlGF при ранней ПЭ вне зависимости от наличия ЗРП повышается на более раннем сроке и в большей степени, чем при поздней ПЭ. При рПЭ в 14,3 раз чаще наблюдаются нарушения маточно-плацентарного кровотока, в сравнении с пПЭ (ОШ = 0,07; 95% ДИ: 0,01-0,04). При сочетании ПЭ с ЗРП, независимо от срока манифестации, регистрируются нарушения плодово-плацентарного кровотока более чем в 60% случаев. Высокие значения соотношения sFlt-1/PlGF свидетельствуют о выраженных нарушениях МПК и ППК, что может быть использовано для решения вопроса о сроках родоразрешения в качестве дополнительного критерия.
5. Катамнез детей у матерей с рПЭ с выжидательной тактикой ведения при беременности выявил тенденцию к снижению неврологических нарушений,

проявляющуюся значимо низкой частотой встречаемости отклонений речевого развития и невротических реакций. При этом выявлена тенденция к увеличению частоты ретинопатии у детей при выжидательной тактике ведения беременности.

6. Установлены сильные высокозначимые корреляционные связи между АГАТ класса G периферической и пуповинной крови на поздних сроках беременности, что свидетельствует о материнском происхождении антител пуповинной крови и возможностях их использования для предикции перинатальных осложнений до родов по анализу крови матери.
7. Выявлены патогенетические изменения широкого спектра АГАТ IgG класса, проявляющиеся снижением абсолютного большинства антител, которые можно причислить к естественным антителам, и повышение содержания ограниченного числа антител, которые относятся к адаптивным антителам, детектируемым в пуповинной крови младенцев у матерей с беременностью, осложненной развитием поздней преэклампсии.
8. Продемонстрированы значимые разнонаправленные изменения АГАТ класса М периферической крови пациенток с ранней преэклампсией и различными перинатальными исходами. Неблагоприятный перинатальный исход характеризуется повышенным средним уровнем IgM антител к углеводной части гликопротеинов, муцинов, а также гликанов, которые могут быть составной частью молекулярных паттернов, активирующих иммунную систему, что может свидетельствовать об особенностях иммунного реагирования пациенток с ранней преэклампсией.
9. Найдены диагностические сигнатуры, состоящие из антигликановых IgM и IgG, для ранней и поздней преэклампсии, которые характеризуются высокими значениями чувствительности (88% для ранней и 71% для поздней ПЭ) и специфичности (86% для ранней и 95 % для поздней ПЭ) и позволяют предсказывать развитие перинатальной и неонатальной патологии у новорожденных у матерей с преэклампсией.

10. Идентифицированы антигликановые IgG, которые рекомендовано отслеживать в динамике первых месяцев жизни в катамнезе у здоровых младенцев, рожденных у матерей с беременностью, осложненной развитием поздней преэклампсии для выявления развития отдаленных последствий перинатального стресса.

Практические рекомендации

1. Необходимо проводить стратификацию рисков развития преэклампсии с целью ее ранней диагностики и своевременной профилактики. При этом следует учитывать, что для преэклампсии независимо от срока манифестации клинических проявлений основными факторами риска являются наличие хронической артериальной гипертензии, эндокринной патологии, первая беременность, наличие ПЭ в анамнезе. Ранняя преэклампсия ассоциирована с отягощенной наследственностью, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а поздняя ПЭ связана с метаболическими нарушениями.
2. При первых появлениях признаков плацентарной недостаточности по данным допплерометрии следует учитывать, что клинические проявления преэклампсии развиваются в течение 3-4 недель в случае ранней ПЭ и в течение 5-7 недель для поздней ПЭ, что необходимо учитывать при мониторинге у беременных с высоким риском ПЭ.
3. Для прогноза перинатальных исходов с целью решения вопроса о длительности пролонгирования беременности рекомендовано исследование уровня антигликановых антител в сыворотке материнской крови.
4. Идентифицированы антигликановые IgG, которые рекомендовано отслеживать в динамике первых месяцев жизни в катамнезе у здоровых младенцев, рожденных у матерей с беременностью, осложненной развитием поздней преэклампсии для выявления развития отдаленных последствий перинатального стресса.
5. С целью улучшения прогноза неврологических нарушений для новорожденных у матерей с ранним дебютом тяжелой ПЭ возможна выжидательная тактика ведения беременности при условии непрерывного мониторинга в отделении реанимации и интенсивной терапии в стационаре 3 уровня.

Список сокращений.

АГ артериальная гипертензия

АГАТ антигликановые антитела

АД артериальное давление

АОАТ антиотцовские антилейкоцитарные антитела

Ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы (PAPP-A)

АТ антитела

АФА антифосфолипидные антитела

АФК активные формы кислорода

АФС антифосфолипидный синдром

АЭАТ антиэндотелиальные антитела

ВКМ внеклеточный матрикс

ВУИ внутриутробная инфекция

ГАГ гестационная артериальная гипертензия

Глутатионпероксидаза(GPx)

ГЭРБ гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДАД диастолическое артериальное давление

ДВС синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ДЦП детский церебральный паралич

ЕАТ естественные антитела

ЖКТ желудочно-кишечный тракт

ЗРП задержка роста плода

ИМТ индекс массы тела

Интерлейкин (IL)

ИФА иммуноферментный анализ

КТГ кардиотокография

МАК мембраноатакующий комплекс

МПК маточно-плацентарный кровоток

МППД маточно плацентарное перфузионное давление

мРНК микро РНК

НК недостаточность кровообращения

ОЖ окружность живота

Оксид азота(NO)

ОШ отношение шансов

Плацентарный белок-13 (PP13)

Плацентарный фактор роста (PlGF)

ПМП предполагаемая масса тела

ППК плодово-плацентарный кровоток

ППЦНС перинатальное поражение центральной нервной системы

пПЭ поздняя преэклампсия

Пульсационного индекса (PI)

ПЭ преэклампсия

ПЯН полиморфноядерные нейтрофилы

Растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFLT1)

Растворимый эндоглин (sENG)

РДС респираторный дистресс-синдром

рПЭ ранняя преэклампсия

САД систолическое артериальное давление

СВО системный воспалительный ответ

ССЗ сердечно-сосудистые заболевания

ССС сердечно-сосудистая система

УЗИ ультразвуковое исследование

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)

Фактор, индуцируемый гипоксией (HIF)

ФНО фактор некроза опухоли

ХАГ хроническая артериальная гипертензия

ЦНС центральная нервная система

ЭНМТ экстремально низкая масса тела

Список литературы.

1. Shamshirsaz A.A., Paidas M., Krikun G. Preeclampsia, hypoxia, thrombosis, and inflammation // Journal of Pregnancy. 2012.
2. Eastabrook G., Brown M., Sargent I. The origins and end-organ consequence of pre-eclampsia // Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2011.
3. Maynard S.E., Karumanchi S.A. Angiogenic Factors and Preeclampsia // Semin. Nephrol. 2011.
4. Poon L.C. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention // Int. J. Gynecol. Obstet. 2019. Vol. 145, № S1. P. 1–33.
5. Lisonkova S. et al. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset Preeclampsia // Obstet. Gynecol. 2014.
6. Thilaganathan B. Placental syndromes: getting to the heart of the matter // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2017.
7. Sircar M., Thadhani R., Karumanchi S.A. Pathogenesis of preeclampsia // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2015.
8. Ходжаева З.С., Холин А.М., Вихляева, Е.М. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика // Акушерство и гинекология. 2013.
9. Sohlberg S. et al. Maternal body mass index, height, and risks of preeclampsia // Am. J. Hypertens. 2012.
10. Ziganshina M.M. et al. Comparative Characteristics of Sialoglycans Expression Disorders in the Placental Barrier Structures in Preeclampsia and Fetal Growth Restriction // Bull. Exp. Biol. Med. 2022. Vol. 173, № 2. P. 270–275.
11. Gu J. et al. Effects of LeY glycan expression on embryo implantation. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2016. Vol. 20, № 16. P. 3327–3335.
12. Dotan N. et al. Anti-glycan antibodies as biomarkers for diagnosis and prognosis // Lupus. 2006.
13. Blank M. et al. Anti-GalNAcβ: a novel anti-glycan autoantibody associated with pregnancy loss in women with antiphospholipid syndrome and in a mouse experimental model. // J. Autoimmun. 2012. Vol. 39, № 4. P. 420–427.
14. Stepan H., Hund M., Andraczek T. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia // Hypertension. 2020. Vol. 75, № 4. P. 918–926.
15. Chilumula K. et al. Prognostic role of uterine artery Doppler in early- and late-

onset preeclampsia with severe features // J. Ultrasound. 2021. Vol. 24, № 3. P. 303–310.

16. Sukhikh G.T. et al. Differences of glycocalyx composition in the structural elements of placenta in preeclampsia // Placenta. 2016. Vol. 43. P. 69–76.

17. Игнатьева Н.В., Зиганшина М.М., Шилова Н.В., Хасбиуллина Н.Р., Бовин Н.В., Тютюнник В.Л., Сухих Г.Т. Выделение иммуноглобулинов класса G, ассоциированных с тканью плаценты человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. Vol. 167, № 1. P. 120–122.

18. Зиганшина М.М., Шилова Н.В., Хасбиуллина Н.Р., Новаковский М.Е., Николаева М.А., Кан Н.Е., Вавина О.В., Николаева А.В., Тютюнник Н .В., Сергунина О.А., Бот И., Тютюнник В.Л., Бовин Н.В., Сухих Г.Т. Аутоантитела к антигенам эндотелия при преэклампсии // Акушерство и гинекология. 2016. Vol. 3_2016. P. 24–31.

19. Хасбиуллина Н.Р., Шилова Н.В., Новаковский М.Е., Нокель А.Ю., Бликст О., Кононов Л.О., Книрель Ю.А., Бовин Н.В. Репертуар антигликановых антител человека и его динамика в первый год жизни // Биохимия. 2019.

20. Wilcox C.R., Jones C.E. Beyond Passive Immunity: Is There Priming of the Fetal Immune System Following Vaccination in Pregnancy and What Are the Potential Clinical Implications? // Front. Immunol. 2018. Vol. 9.

21. Figueras F., Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol // Fetal Diagnosis and Therapy. 2014.

22. Rendell V., Bath N.M., Brennan T. V. Medawar's Paradox and Immune Mechanisms of Fetomaternal Tolerance // OBM Transplant. 2020.

23. Male V. Medawar and the immunological paradox of pregnancy: in context // Oxford Open Immunol. 2021. Vol. 2, № 1.

24. Voisin G.A., Kinsky R., Duc H.T. Relationship between tolerance and facilitation of allografted cells. // Transplant. Proc. 1972.

25. Meng L. et al. The Effects of LIT and MLR-Bf on Immune Biomarkers and Pregnancy Outcomes in Women With Previous Early Recurrent Miscarriage: A Retrospective Study // Front. Immunol. 2021. Vol. 12.

26. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. Изд-во РАМН, 2003. 400 p.

27. Sumitran-Holgersson S. HLA-specific alloantibodies and renal graft outcome // Nephrol. Dial. Transplant. 2001.

28. Wehmeier C. et al. Acute Rejection Phenotypes in the Current Era of Immunosuppression: A Single-Center Analysis // Transplant. Direct. 2017. Vol. 3, № 3. P. e136.

29. Зиганшина М.М., Павлович С.В., Бовин Н.В., Сухих Г.Т. Гуморальное отторжение в генезе акушерской патологии // Акушерство и гинекология №6. 2013.

30. Kim C.J. et al. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance // Am. J. Obstet. Gynecol. 2015. Vol. 213, № 4. P. S53–S69.

31. Saito S. et al. The role of the immune system in preeclampsia // Mol. Aspects Med. 2007. Vol. 28, № 2. P. 192–209.

32. Laresgoiti-Servitje E. A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia // J. Leukoc. Biol. 2013. Vol. 94, № 2. P. 247–257.

33. Phipps E. et al. Preeclampsia: Updates in pathogenesis, definitions, and guidelines // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2016.

34. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. МЕДпресс-информ, 2008. 272 р.

35. Staff A.C. The two-stage placental model of preeclampsia: An update // Journal of Reproductive Immunology. 2019.

36. Rana S. et al. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives // Circ. Res. 2019. Vol. 124, № 7. P. 1094–1112.

37. Hong K. et al. Defective uteroplacental vascular remodeling in preeclampsia: Key molecular factors leading to long term cardiovascular disease // International Journal of Molecular Sciences. 2021.

38. Sánchez-Aranguren L.C. et al. Endothelial dysfunction and preeclampsia: Role of oxidative stress // Frontiers in Physiology. 2014.

39. Shah D.A., Khalil R.A. Bioactive factors in uteroplacental and systemic circulation link placental ischemia to generalized vascular dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia // Biochemical Pharmacology. 2015.

40. M. Reslan O., A. Khalil R. Molecular and Vascular Targets in the Pathogenesis and Management of the Hypertension Associated with Preeclampsia // Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem. 2010.

41. Bainbridge S.A. et al. Carbon monoxide inhibits hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis and secondary necrosis in syncytiotrophoblast // Am. J. Pathol. 2006.

42. Sutton E.F., Gemmel M., Powers R.W. Nitric oxide signaling in pregnancy and preeclampsia // Nitric Oxide - Biology and Chemistry. 2020.

43. Guerby P. et al. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia // Redox Biology. 2021.

44. Umapathy A., Chamley L.W., James J.L. Reconciling the distinct roles of angiogenic/anti-angiogenic factors in the placenta and maternal circulation of normal and pathological pregnancies // Angiogenesis. 2020.

45. Helmo F.R. et al. Angiogenic and antiangiogenic factors in preeclampsia // Pathology Research and Practice. 2018.

46. Sargent I.L., Borzychowski A.M., Redman C.W.G. Immunoregulation in normal pregnancy and pre-eclampsia: An overview // Reprod. Biomed. Online. 2006.

47. Harrison D.G. et al. Inflammation, immunity, and hypertension // Hypertension. 2011.

48. Aird W.C. Spatial and temporal dynamics of the endothelium // Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2005.

49. Zhang J. et al. Biomarkers of endothelial cell activation serve as potential surrogate markers for drug-induced vascular injury // Toxicologic Pathology. 2010.

50. Belo L. et al. Similarities Between Pre-Eclampsia and Atherosclerosis: A Protective Effect of Physical Exercise? // Curr. Med. Chem. 2008.

51. Pitz Jacobsen D. et al. Acute Atherosis Lesions at the Fetal-Maternal Border: Current Knowledge and Implications for Maternal Cardiovascular Health // Front. Immunol. 2021. Vol. 12.

52. Labarrere C.A. et al. Failure of physiologic transformation of spiral arteries, endothelial and trophoblast cell activation, and acute atherosis in the basal plate of the placenta // Am. J. Obstet. Gynecol. 2017. Vol. 216, № 3. P. 287.e1-287.e16.

53. Pries A.R., Kuebler W.M. Normal endothelium // Handb. Exp. Pharmacol. 2006.

54. Aird W.C. Endothelium in health and disease // Pharmacological Reports. 2008.

55. Markos F., Ruane O'Hora T., Noble M.I.M. What is the mechanism of flow-mediated arterial dilatation // Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2013.

56. Kuessel L. et al. Dynamics of soluble syndecan-1 in maternal serum during and after pregnancies complicated by preeclampsia: A nested case control study // Clin. Chem. Lab. Med. 2019. P. 1–9.

57. Scott D.W., Patel R.P. Endothelial heterogeneity and adhesion molecules N-glycosylation: Implications in leukocyte trafficking in inflammation // Glycobiology. 2013.

58. Heil M., Land W.G. Danger signals – Damaged-self recognition across the tree

of life // Frontiers in Plant Science. 2014.

59. Gaudet A.D., Popovich P.G. Extracellular matrix regulation of inflammation in the healthy and injured spinal cord // Experimental Neurology. 2014.

60. Redman C.W.G., Sargent I.L. Preeclampsia and the systemic inflammatory response // Semin. Nephrol. 2004. Vol. 24, № 6. P. 565–570.

61. Broekhuijsen K. et al. Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): An open-label, randomised controlled trial // Lancet. 2015.

62. Koopmans C.M. et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial // Lancet. 2009.

63. Pinheiro T. V. et al. Hypertensive disorders during pregnancy and health outcomes in the offspring: A systematic review // Journal of Developmental Origins of Health and Disease. 2016.

64. von Ehr J., von Versen-Höynck F. Implications of maternal conditions and pregnancy course on offspring's medical problems in adult life // Arch. Gynecol. Obstet. 2016.

65. Wu P. et al. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. 2017.

66. Wen Lo C.C. et al. Future cardiovascular disease risk for women with gestational hypertension: A systematic review and meta-analysis // J. Am. Heart Assoc. 2020.

67. Okoth K. et al. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: Umbrella review // The BMJ. 2020.

68. Chen C.W., Jaffe I.Z., Karumanchi S.A. Pre-eclampsia and cardiovascular disease // Cardiovascular Research. 2014.

69. American College of Obstetricians, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. // Obstetrics and gynecology. 2013.

70. Wallis A.B. et al. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004 // Am. J. Hypertens. 2008.

71. Leaños-Miranda A. et al. Circulating angiogenic factors are related to the severity of gestational hypertension and preeclampsia, and their adverse outcomes // Med. (United States). 2017.

72. Bushnell C. et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: A

statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association // Stroke. 2014.

73. Haug E.B. et al. Life course trajectories of cardiovascular risk factors in women with and without hypertensive disorders in first pregnancy: The HUNT study in Norway // J. Am. Heart Assoc. 2018.

74. Egeland G.M. et al. Preconception cardiovascular risk factor differences between gestational hypertension and preeclampsia: Cohort Norway study // Hypertension. 2016.

75. Staff A.C., Redman C.W.G. IFPA Award in Placentology Lecture: Preeclampsia, the decidual battleground and future maternal cardiovascular disease // Placenta. 2014.

76. Melchiorre K. et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Cardiovascular Health // Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2020.

77. Grandi S.M. et al. Cardiovascular Disease-Related Morbidity and Mortality in Women with a History of Pregnancy Complications: Systematic Review and Meta-Analysis // Circulation. 2019.

78. ACOG Committee Opinion No. 736: Optimizing Postpartum Care // Obstet. Gynecol. 2018. Vol. 131, № 5. P. e140–e150.

79. Khosla K. et al. Long-Term Cardiovascular Disease Risk in Women after Hypertensive Disorders of Pregnancy: Recent Advances in Hypertension // Hypertension. 2021.

80. Herraiz I. et al. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/PlGF Ratio in Singleton Pregnancies // Fetal Diagnosis and Therapy. 2018.

81. Brown M.A. et al. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: Statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) // Hypertension in Pregnancy. 2001.

82. Pollheimer J. et al. Regulation of Placental Extravillous Trophoblasts by the Maternal Uterine Environment // Front. Immunol. 2018. Vol. 9.

83. Wulff C. et al. Hemochorial placentation in the primate: Expression of vascular endothelial growth factor, angiopoietins, and their receptors throughout pregnancy // Biol. Reprod. 2002.

84. Albogami S.M. et al. Hypoxia-Inducible Factor 1 and Preeclampsia: A New Perspective // Curr. Hypertens. Rep. 2022. Vol. 24, № 12. P. 687–692.

85. Hong K., Park H.J., H Cha D. Clinical implications of placenta-derived angiogenic/anti-angiogenic biomarkers in pre-eclampsia // Biomark. Med. 2021. Vol. 15, № 7. P. 523–536.

86. Liao L. et al. sFlt-1: A Double Regulator in Angiogenesis-related Diseases // Curr. Pharm. Des. 2021. Vol. 27, № 40. P. 4160–4170.

87. Hao S. et al. Changes in pregnancy-related serum biomarkers early in gestation are associated with later development of preeclampsia // PLoS One / ed. Spradley F.T. 2020. Vol. 15, № 3. P. e0230000.

88. Hastie R. et al. Associations Between Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 and Placental Growth Factor and Disease Severity Among Women With Preterm Eclampsia and Preeclampsia // J. Am. Heart Assoc. 2022. Vol. 11, № 16.

89. Herraiz I. et al. Characterization of the soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio in pregnancies complicated by fetal growth restriction // Obstet. Gynecol. 2014.

90. Herraiz I. et al. Angiogenesis-related biomarkers (sFlt-1/PLGF) in the prediction and diagnosis of placental dysfunction: An approach for clinical integration // International Journal of Molecular Sciences. 2015.

91. Bastek J.A. et al. Biomarkers of inflammation and placental dysfunction are associated with subsequent preterm birth // J. Matern. Neonatal Med. 2011.

92. March M.I. et al. Circulating angiogenic factors and the risk of adverse outcomes among Haitian women with preeclampsia // PLoS One. 2015.

93. Rana S., Burke S.D., Karumanchi S.A. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders // Am. J. Obstet. Gynecol. 2022. Vol. 226, № 2. P. S1019–S1034.

94. Petca A. et al. HELLP Syndrome—Holistic Insight into Pathophysiology // Medicina (B. Aires). 2022. Vol. 58, № 2. P. 326.

95. Danielli M. et al. Blood biomarkers to predict the onset of pre-eclampsia: A systematic review and meta-analysis // Heliyon. 2022. Vol. 8, № 11. P. e11226.

96. Powe C.E., Levine R.J., Karumanchi S.A. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: The role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease // Circulation. 2011.

97. Akhilesh M. et al. Hypoxia-inducible factor-1α as a predictive marker in pre-eclampsia // Biomed. Reports. 2013. Vol. 1, № 2. P. 257–258.

98. Zhang Y. et al. Elevated levels of hypoxia-inducible microRNA-210 in pre-eclampsia: new insights into molecular mechanisms for the disease // J. Cell. Mol. Med. 2012. Vol. 16, № 2. P. 249–259.

99. Bounds K.R. et al. MicroRNAs: New Players in the Pathobiology of Preeclampsia // Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2017.

100. Hayder H. et al. Role of microRNAs in trophoblast invasion and spiral artery remodeling: Implications for preeclampsia // Front. Cell Dev. Biol. 2022. Vol.

10.

101. Moreno-Eutimio M.A. et al. Increased serum levels of inflammatory mediators and low frequency of regulatory T cells in the peripheral blood of Preeclamptic Mexican Women // Biomed Res. Int. 2014.

102. Lockwood C.J. et al. Preeclampsia-Related Inflammatory Cytokines Regulate Interleukin-6 Expression in Human Decidual Cells // Am. J. Pathol. 2008. Vol. 172, № 6. P. 1571–1579.

103. Peixoto A.B. et al. Evaluation of inflammatory mediators in the deciduas of pregnant women with pre-eclampsia/eclampsia // J. Matern. Neonatal Med. 2016.

104. Nath M.C. et al. Preeclamptic Women Have Decreased Circulating IL-10 (Interleukin-10) Values at the Time of Preeclampsia Diagnosis // Hypertension. 2020. Vol. 76, № 6. P. 1817–1827.

105. Scharfe-Nugent A. et al. TLR9 Provokes Inflammation in Response to Fetal DNA: Mechanism for Fetal Loss in Preterm Birth and Preeclampsia // J. Immunol. 2012.

106. Kolialexi A. et al. Early non-invasive detection of fetal y chromosome sequences in maternal plasma using multiplex PCR // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2012.

107. Salvianti F. et al. Prospective evaluation of RASSF1A cell-free DNA as a biomarker of pre-eclampsia // Placenta. 2015.

108. Yu H. et al. Quantification of maternal serum cell-free fetal DNA in early-onset preeclampsia // Int. J. Mol. Sci. 2013.

109. Papantoniou N. et al. RASSF1A in maternal plasma as a molecular marker of preeclampsia // Prenat. Diagn. 2013.

110. Odibo A.O. et al. First-trimester prediction of preeclampsia using metabolomic biomarkers: A discovery phase study // Prenat. Diagn. 2011.

111. Bahado-Singh R.O. et al. First-trimester metabolomic detection of late-onset preeclampsia // Am. J. Obstet. Gynecol. 2013.

112. Bahado-Singh R. et al. Integrated Proteomic and Metabolomic prediction of Term Preeclampsia // Sci. Rep. 2017. Vol. 7, № 1. P. 16189.

113. Sovio U. et al. 4-Hydroxyglutamate is a novel predictor of pre-eclampsia // Int. J. Epidemiol. 2020. Vol. 49, № 1. P. 301–311.

114. Kenny L.C. et al. Prediction of preeclampsia risk in first time pregnant women: Metabolite biomarkers for a clinical test // PLoS One / ed. Spradley F.T. 2020. Vol. 15, № 12. P. e0244369.

115. Lutz H.U. Homeostatic roles of naturally occurring antibodies: An overview //

Journal of Autoimmunity. 2007.

116. Kaveri S. V., Silverman G.J., Bayry J. Natural IgM in Immune Equilibrium and Harnessing Their Therapeutic Potential // J. Immunol. 2012.
117. Бовин Н.В. Естественные антитела к гликанам // Биохимия, т.78, №7. 2013. P. 1008–1022.
118. Зиганшина М.М., Бовин Н.В., Сухих Г.Т. Естественные антитела как ключевой элемент механизма, поддерживающего гомеостаз в иммунной системе // Иммунология, Т.34, №5. 2013. P. 277–282.
119. Svenson M. et al. Antibody to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is a dominant anti-cytokine activity in human IgG preparations. // Blood. 1998. Vol. 91, № 6. P. 2054–2061.
120. Lutz H.U., Binder C.J., Kaveri S. Naturally occurring auto-antibodies in homeostasis and disease. // Trends Immunol. 2009. Vol. 30, № 1. P. 43–51.
121. Hans U Lutz, Christoph J Binder S.K. Naturally occurring auto-antibodies in homeostasis and disease // Trends Immunol . 2009 Jan;30(1)43-51.
122. Gonzalez S.F., Jayasekera J.P., Carroll M.C. Complement and natural antibody are required in the long-term memory response to influenza virus // Vaccine. 2008.
123. McKenna R.M., Takemoto S.K., Terasaki P.I. Anti-HLA antibodies after solid organ transplantation // Transplantation. 2000.
124. Stanworth S.J. et al. Platelet refractoriness - practical approaches and ongoing dilemmas in patient management // British Journal of Haematology. 2015.
125. Hickey M.J., Valenzuela N.M., Reed E.F. Alloantibody generation and effector function following sensitization to human leukocyte antigen // Frontiers in Immunology. 2016.
126. Pavenski K., Freedman J., Semple J.W. HLA alloimmunization against platelet transfusions: Pathophysiology, significance, prevention and management // Tissue Antigens. 2012.
127. De Clippel D. et al. Screening for HLA antibodies in plateletpheresis donors with a history of transfusion or pregnancy // Transfusion. 2014.
128. Shibahara H. et al. Anti-sperm antibodies and reproductive failures // Am. J. Reprod. Immunol. 2021. Vol. 85, № 4.
129. Sereshki N. et al. Spermatozoa Induce Maternal Mononuclear Cells for Production of Antibody with Cytotoxic Activity on Paternal Blood Mononuclear Cells. // Cell J. 2021. Vol. 23, № 3. P. 349–354.
130. Rizzuto G., Erlebacher A. Trophoblast antigens, fetal blood cell antigens, and the paradox of fetomaternal tolerance. // J. Exp. Med. 2022. Vol. 219, № 5.

131. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности : руководство для практикующих врачей. ООО “Медицинское информационное агенство,” 2011. 516 с p.

132. Nielsen H.S. et al. The presence of HLA-antibodies in recurrent miscarriage patients is associated with a reduced chance of a live birth // J. Reprod. Immunol. 2010. Vol. 87, № 1–2. P. 67–73.

133. Lashley E.E.L.O., Meuleman T., Claas F.H.J. Beneficial or Harmful Effect of Antipaternal Human Leukocyte Antibodies on Pregnancy Outcome? A Systematic Review and Meta-Analysis // Am. J. Reprod. Immunol. 2013. Vol. 70, № 2. P. 87–103.

134. Henriette Svarre Nielsen, Marian D Witvliet, Rudi Steffensen, Geert W Haasnoot, Els Goulmy, Ole Bjarne Christiansen F.C. The presence of HLA-antibodies in recurrent miscarriage patients is associated with a reduced chance of a live birth // J. Reprod. Immunol. 2010. P. 67–73.

135. Bartel G. et al. Prevalence and qualitative properties of circulating anti–human leukocyte antigen alloantibodies after pregnancy: No association with unexplained recurrent miscarriage // Hum. Immunol. 2011. Vol. 72, № 2. P. 187–192.

136. Lee J. et al. A Signature of Maternal Anti-Fetal Rejection in Spontaneous Preterm Birth: Chronic Chorioamnionitis, Anti-Human Leukocyte Antigen Antibodies, and C4d // PLoS One / ed. Wang H. 2011. Vol. 6, № 2. P. e16806.

137. Yang X. et al. Antibodies : The major participants in maternal – fetal interaction. 2019. Vol. 45, № 1. P. 39–46.

138. Зиганшина М. М., Сергунина О. А., Николаева М. А., Сухих Г.Т. Антиэндотелиальные антитела – вершина айсберга: что находится внизу? // Успехи современной биологии, том 137, № 3,. 2017. P. 288–299.

139. Varela C. et al. Anti-endothelial cell antibodies are associated with peripheral arterial disease and markers of endothelial dysfunction and inflammation. 2011. Vol. 13. P. 463–467.

140. Shu T., Xing Y., Wang J. Autoimmunity in Pulmonary Arterial Hypertension: Evidence for Local Immunoglobulin Production // Front. Cardiovasc. Med. 2021. Vol. 8.

141. Michalska-Jakubus M.M. et al. Anti-endothelial cell antibodies are associated with apoptotic endothelial microparticles , endothelial sloughing and decrease in angiogenic progenitors in systemic sclerosis. 2020. P. 725–735.

142. Shirai T. et al. An Innovative Method to Identify Autoantigens Expressed on the Endothelial Cell Surface: Serological Identification System for Autoantigens Using a Retroviral Vector and Flow Cytometry (SARF) // Clinical and Developmental Immunology. 2013.

143. Cieślik P., Hrycek A., Kłuciński P. Vasculopathy and vasculitis in systemic lupus erythematosus // Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej. 2008.

144. Ziganshina M.M. et al. Autoantibodies to endothelial cells in patients with hypertensive disorders during pregnancy // Pregnancy Hypertens. 2018. Vol. 12. P. 65–70.

145. Lazzaroni M.G. et al. Triple antiphospholipid (aPL) antibodies positivity is associated with pregnancy complications in aPL carriers: A multicenter study on 62 pregnancies // Front. Immunol. 2019.

146. Misasi R. et al. Molecular Mechanisms of "Antiphospholipid Antibodies" and Their Paradoxical Role in the Pathogenesis of "Seronegative APS". // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol. 21, № 21.

147. Garcia D., Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome // N. Engl. J. Med. / ed. Longo D.L. 2018. Vol. 378, № 21. P. 2010–2021.

148. Schreiber K. et al. HYdroxychloroquine to Improve Pregnancy Outcome in Women with AnTIphospholipid Antibodies (HYPATIA) Protocol: A Multinational Randomized Controlled Trial of Hydroxychloroquine versus Placebo in Addition to Standard Treatment in Pregnant Women with Antipho // Semin. Thromb. Hemost. 2017.

149. Belmar Vega L. et al. Non-Criteria Antiphospholipid Antibodies: Risk Factors for Endothelial Dysfunction in Women with Pre-Eclampsia // Life. 2020. Vol. 10, № 10. P. 241.

150. Derksen R.H.W.M., de Groot P.G. The obstetric antiphospholipid syndrome // J. Reprod. Immunol. 2008. Vol. 77, № 1. P. 41–50.

151. Carroll T.Y. et al. Modulation of Trophoblast Angiogenic Factor Secretion by Antiphospholipid Antibodies is Not Reversed by Heparin // Am. J. Reprod. Immunol. 2011. Vol. 66, № 4. P. 286–296.

152. Ulrich V. et al. ApoE Receptor 2 Mediation of Trophoblast Dysfunction and Pregnancy Complications Induced by Antiphospholipid Antibodies in Mice // Arthritis Rheumatol. 2016. Vol. 68, № 3. P. 730–739.

153. Burton G.J. et al. Rheological and Physiological Consequences of Conversion of the Maternal Spiral Arteries for Uteroplacental Blood Flow during Human Pregnancy // Placenta. 2009.

154. Abrahams V.M., Chamley L.W., Salmon J.E. Emerging Treatment Models in Rheumatology: Antiphospholipid Syndrome and Pregnancy: Pathogenesis to Translation // Arthritis Rheumatol. 2017. Vol. 69, № 9. P. 1710–1721.

155. Schreiber K., Hunt B. Pregnancy and Antiphospholipid Syndrome // Semin. Thromb. Hemost. 2016. Vol. 42, № 07. P. 780–788.

156. Oku K. et al. Complement and thrombosis in the antiphospholipid syndrome // Autoimmun. Rev. 2016. Vol. 15, № 10. P. 1001–1004.

157. Girardi G. et al. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction // J. Exp. Med. 2006. Vol. 203, № 9. P. 2165–2175.

158. Chia J., Goh G., Bard F. Short O-GalNAc glycans: Regulation and role in tumor development and clinical perspectives // Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj. 2016.

159. Varki A. Biological roles of glycans // Glycobiology. 2017.

160. Sterner E., Flanagan N., Gildersleeve J.C. Perspectives on Anti-Glycan Antibodies Gleaned from Development of a Community Resource Database // ACS Chem. Biol. 2016.

161. Iqbal S. et al. Understanding cellular glycan surfaces in the central nervous system // Biochem. Soc. Trans. 2019. Vol. 47, № 1. P. 89–100.

162. Tikhonov A. et al. Glycan-specific antibodies as potential cancer biomarkers: A focus on microarray applications // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2020.

163. Шилова Н.В., Хасбиуллина Н.Р., Нокель А.Ю., Зиганшина М.М., Бовин Н.В. Гликоэрреи в изучении гликан-белкового взаимодействия // Российский иммунологический журнал. 2019. Р. 22(2-2):987-989.

164. Obukhova P., Rieben R., Bovin N. Normal human serum contains high levels of anti-Galα1-4GlcNAc antibodies // Xenotransplantation. 2007.

165. Butvilovskaya V.I. et al. Multiplex determination of serological signatures in the sera of colorectal cancer patients using hydrogel biochips // Cancer Med. 2016.

166. Jacob F. et al. Serum antiglycan antibody detection of nonmucinous ovarian cancers by using a printed glycan array // Int. J. Cancer. 2012. Vol. 130, № 1. P. 138–146.

167. Cheung N.K. V. et al. Key role for myeloid cells: Phase II results of anti-GD2 antibody 3F8 plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for chemoresistant osteomedullary neuroblastoma // Int. J. Cancer. 2014.

168. Yu A.L. et al. Anti-GD2 Antibody with GM-CSF, Interleukin-2, and Isotretinoin for Neuroblastoma // N. Engl. J. Med. 2010.

169. Peinemann F. et al. Anti-GD2 antibody-containing immunotherapy postconsolidation therapy for people with high-risk neuroblastoma treated with autologous haematopoietic stem cell transplantation // Cochrane Database Syst. Rev. 2019.

170. Shamanskaya T. V. et al. Anti-GD2 immunotherapy with the chimeric antibody Ch14.18 for high-risk neuroblastoma // Pediatr. Hematol. Immunopathol. 2020. Vol. 19, № 3. P. 173–188.

171. Tsang K.Y. et al. Identification of the O-Glycan Epitope Targeted by the Anti-Human Carcinoma Monoclonal Antibody (mAb) NEO-201 // Cancers (Basel). 2022. Vol. 14, № 20. P. 4999.

172. Berois N., Pittini A., Osinaga E. Targeting Tumor Glycans for Cancer Therapy: Successes, Limitations, and Perspectives // Cancers (Basel). 2022. Vol. 14, № 3. P. 645.

173. Testa L. et al. Phase II trial of humanized anti-Lewis Y monoclonal antibody for advanced hormone receptor-positive breast cancer that progressed following endocrine therapy. // Clinics (Sao Paulo). 2021. Vol. 76. P. e3146.

174. Christiane Y. et al. Galactose alpha 1-3 galactose and anti-alpha galactose antibody in normal and pathological pregnancies // Placenta. 1992.

175. Зиганшина, М.М., Терентьева, А.В., Хасбиуллина, Н.Р., Шилова, Н.В., Нокель, А.Ю., Куликова, Г.В., Щеголев, А.И., Бовин Н.В. Плацента-ассоциированные анти-GalA-антитела при нормальной беременности и преэклампсии // XX Юбилейный Всероссийский научно-образовательный форум “Мать и Дитя - 2019” Материалы форума. 2019. P. 25.

176. Xia L., Gildersleeve J.C. Anti-glycan IgM repertoires in newborn human cord blood // PLoS One. 2019.

177. Kayatani A.K.K. et al. Transplacental transfer of total immunoglobulin G and antibodies to Plasmodium falciparum antigens between the 24th week of gestation and term // Sci. Rep. 2022. Vol. 12, № 1. P. 18864.

178. Wilcox C.R., Holder B., Jones C.E. Factors affecting the FcRn-mediated transplacental transfer of antibodies and implications for vaccination in pregnancy // Frontiers in Immunology. 2017.

179. Abu-Raya B. et al. Transfer of Maternal Antimicrobial Immunity to HIV-Exposed Uninfected Newborns // Front. Immunol. 2016. Vol. 7.

180. Stach S.C.L. et al. Placental transfer of IgG antibodies specific to Klebsiella and Pseudomonas LPS and to Group B Streptococcus in Twin Pregnancies // Scand. J. Immunol. 2015.

181. Yan L. et al. The association between urinary tract infection during pregnancy and preeclampsia // Medicine (Baltimore). 2018. Vol. 97, № 36. P. e12192.

182. Redman C.W., Sargent I.L. Latest Advances in Understanding Preeclampsia // Science (80-.). 2005. Vol. 308, № 5728. P. 1592–1594.

183. Jim B., Karumanchi S.A. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications // Semin. Nephrol. 2017. Vol. 37, № 4. P. 386–397.

184. Chaiworapongsa T. et al. Pre-eclampsia part 1: Current understanding of its pathophysiology // Nature Reviews Nephrology. 2014.

185. Khalil A. et al. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2013. Vol. 42, № 6. P. 634–643.

186. Lamminpää R. et al. Preeclampsia complicated by advanced maternal age: a registry-based study on primiparous women in Finland 1997–2008 // BMC Pregnancy Childbirth. 2012. Vol. 12, № 1. P. 47.

187. Bustan-Nahumson M. et al. Preeclampsia in Different Maternal Age Groups—Is There an Association with Pregnancy Outcomes and Placental Pathology? // Reprod. Sci. 2020. Vol. 27, № 10. P. 1879–1887.

188. Mbah A. et al. Super-obesity and risk for early and late pre-eclampsia // BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol. 2010. Vol. 117, № 8. P. 997–1004.

189. Chaemsaithong P. et al. Body mass index at 11–13 weeks' gestation and pregnancy complications in a Southern Chinese population: a retrospective cohort study // J. Matern. Neonatal Med. 2019. Vol. 32, № 12. P. 2056–2068.

190. Jung E. et al. The etiology of preeclampsia // Am. J. Obstet. Gynecol. 2022. Vol. 226, № 2. P. S844–S866.

191. Poon L.C.Y. et al. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach // J. Hum. Hypertens. 2010. Vol. 24, № 2. P. 104–110.

192. Valensise H. et al. Early and Late Preeclampsia // Hypertension. 2008. Vol. 52, № 5. P. 873–880.

193. Bartsch E. et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: Systematic review and meta-analysis of large cohort studies // BMJ. 2016.

194. Duckitt K., Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: Systematic review of controlled studies // British Medical Journal. 2005.

195. Ling H.Z. et al. The effect of parity on longitudinal maternal hemodynamics // Am. J. Obstet. Gynecol. 2019. Vol. 221, № 3. P. 249.e1-249.e14.

196. Odegard R.A. et al. Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia // BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol. 2000. Vol. 107, № 11. P. 1410–1416.

197. Hernández-Díaz S., Toh S., Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: Prospective cohort study // BMJ. 2009.

198. Marasciulo F. et al. Pre-eclampsia and late fetal growth restriction // Minerva Obstet. Gynecol. 2021.

199. Aplin J.D. et al. Tracking placental development in health and disease // Nat. Rev. Endocrinol. 2020. Vol. 16, № 9. P. 479–494.

200. Lecarpentier É. et al. Placental growth factor (PlGF) and sFlt-1 during pregnancy: physiology, assay and interest in preeclampsia // Ann. Biol. Clin. (Paris). 2016. Vol. 74, № 3. P. 259–267.

201. Maynard S.E. et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia // J. Clin. Invest. 2003. Vol. 111, № 5. P. 649–658.

202. Stepan H. et al. Predictive Value of Maternal Angiogenic Factors in Second Trimester Pregnancies With Abnormal Uterine Perfusion // Hypertension. 2007. Vol. 49, № 4. P. 818–824.

203. Straughen J.K. et al. Preterm Delivery as a Unique Pathophysiologic State Characterized by Maternal Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase 1 and Uterine Artery Resistance During Pregnancy: A Longitudinal Cohort Study // Reprod. Sci. 2017. Vol. 24, № 12. P. 1583–1589.

204. Stubert J. et al. Prediction of preeclampsia and induced delivery at <34 weeks gestation by sFLT-1 and PlGF in patients with abnormal midtrimester uterine Doppler velocimetry: a prospective cohort analysis // BMC Pregnancy Childbirth. 2014. Vol. 14, № 1. P. 292.

205. Ilekis J. V, Reddy U.M., Roberts J.M. Preeclampsia--a pressing problem: an executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. // Reprod. Sci. 2007. Vol. 14, № 6. P. 508–523.

206. Yu C.K.H. et al. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 31, № 3. P. 310–313.

207. Matyas M. et al. Early Preeclampsia Effect on Preterm Newborns Outcome // J. Clin. Med. 2022. Vol. 11, № 2. P. 452.

208. Harmon Q.E. et al. Risk of fetal death with preeclampsia // Obstet. Gynecol. 2015.

209. Marlow N. et al. Neurologic and Developmental Disability at Six Years of Age after Extremely Preterm Birth // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352, № 1. P. 9–19.

210. Wood N.S. et al. Neurologic and Developmental Disability after Extremely Preterm Birth // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 343, № 6. P. 378–384.

211. Yoneda N. et al. Pre-eclampsia Complicated With Maternal Renal Dysfunction Is Associated With Poor Neurological Development at 3 Years Old in Children Born Before 34 Weeks of Gestation // Front. Pediatr. 2021. Vol. 9.

212. Van Wassenaer A.G. et al. Outcome at 4.5 years of children born after expectant management of early-onset hypertensive disorders of pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. 2011.

213. Davis E.F. et al. Clinical cardiovascular risk during young adulthood in

offspring of hypertensive pregnancies: Insights from a 20-year prospective follow-up birth cohort // BMJ Open. 2015.

214. Yoshida-Montezuma Y. et al. The association between late preterm birth and cardiometabolic conditions across the life course: A systematic review and meta-analysis // Paediatr. Perinat. Epidemiol. 2022. Vol. 36, № 2. P. 264–275.
215. Öztürk H.N.O., Türker P.F. Fetal programming: could intrauterin life affect health status in adulthood? // Obstet. Gynecol. Sci. 2021. Vol. 64, № 6. P. 473–483.
216. Kajantie E. et al. Pre-eclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring the helsinki birth cohort study // Stroke. 2009.
217. Robajac D. et al. Preeclampsia transforms membrane N-glycome in human placenta // Exp. Mol. Pathol. 2016. Vol. 100, № 1. P. 26–30.
218. Tatsuzuki A. et al. Characterization of the sugar chain expression of normal term human placental villi using lectin histochemistry combined with immunohistochemistry // Arch. Histol. Cytol. 2009. Vol. 72, № 1. P. 35–49.
219. Sgambati E. et al. Distribution of the glycoconjugate oligosaccharides in the human placenta from pregnancies complicated by altered glycemia: lectin histochemistry // Histochem. Cell Biol. 2007. Vol. 128, № 3. P. 263–273.
220. Robajac D. et al. Gestation-associated changes in the glycosylation of placental insulin and insulin-like growth factor receptors // Placenta. 2016. Vol. 39. P. 70–76.
221. Marini M. et al. Distribution of sugar residues in human placentas from pregnancies complicated by hypertensive disorders // Acta Histochem. 2011. Vol. 113, № 8. P. 815–825.
222. Sgambati E. et al. Lectin Histochemistry in the Human Placenta of Pregnancies Complicated by Intrauterine Growth Retardation Based on Absent or Reversed Diastolic Flow // Placenta. 2002. Vol. 23, № 6. P. 503–515.
223. Cheng S.-B. et al. Pyroptosis is a critical inflammatory pathway in the placenta from early onset preeclampsia and in human trophoblasts exposed to hypoxia and endoplasmic reticulum stressors // Cell Death Dis. 2019. Vol. 10, № 12. P. 927.
224. Brien M.-E. et al. Alarmins at the maternal–fetal interface: involvement of inflammation in placental dysfunction and pregnancy complications // Can. J. Physiol. Pharmacol. 2019. Vol. 97, № 3. P. 206–212.
225. Baker B.C. et al. Hypoxia and oxidative stress induce sterile placental inflammation in vitro // Sci. Rep. 2021. Vol. 11, № 1. P. 7281.
226. Ziganshina M.M. et al. Endothelial Dysfunction as a Consequence of Endothelial Glycocalyx Damage: A Role in the Pathogenesis of Preeclampsia //

Endothelial Dysfunction - Old Concepts and New Challenges. InTech, 2018.

227. Hernandez A.M., Holodick N.E. Editorial: Natural Antibodies in Health and Disease // Front. Immunol. 2017. Vol. 8.

228. MERONI P. et al. Humoral autoimmunity against endothelium: theory or reality? // Trends Immunol. 2005. Vol. 26, № 5. P. 275–281.

229. Chen Q. et al. Antiphospholipid antibodies prolong the activation of endothelial cells induced by necrotic trophoblastic debris: Implications for the pathogenesis of preeclampsia // Placenta. 2012. Vol. 33, № 10. P. 810–815.

230. Yamamoto T. et al. Anti-Endothelial Cell Antibody in Preeclampsia: Clinical Findings and Serum Cytotoxicity to Endothelial Cell. // Japanese J. Clin. Immunol. 1998. Vol. 21, № 5. P. 191–197.

231. Mendonça L.L.F. et al. Natural immune response involving anti-endothelial cell antibodies in normal and lupus pregnancy // Arthritis Rheum. 2000.

232. Mimoun A. et al. Relevance of the Materno-Fetal Interface for the Induction of Antigen-Specific Immune Tolerance // Front. Immunol. 2020. Vol. 11.

233. Kiskova T. et al. Expression of the neonatal Fc-receptor in placental-fetal endothelium and in cells of the placental immune system // Placenta. 2019. Vol. 78. P. 36–43.

234. Clements T. et al. Update on Transplacental Transfer of IgG Subclasses: Impact of Maternal and Fetal Factors // Front. Immunol. 2020. Vol. 11.

235. Nardi N. et al. Circulating auto-antibodies against nuclear and non-nuclear antigens in primary Sjögren's syndrome // Clin. Rheumatol. 2006. Vol. 25, № 3. P. 341–346.

236. Morel N. et al. [Neonatal lupus syndrome: Literature review]. // La Rev. Med. interne. 2015. Vol. 36, № 3. P. 159–166.

237. Rivera T.L. et al. Disease progression in mothers of children enrolled in the Research Registry for Neonatal Lupus // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 68, № 6. P. 828–835.

238. Agakidou E. et al. Antimicrobial Peptides in Early-Life Host Defense, Perinatal Infections, and Necrotizing Enterocolitis—An Update // J. Clin. Med. 2022. Vol. 11, № 17. P. 5074.

239. Cai L. et al. The role and mechanisms of miRNA in neonatal necrotizing enterocolitis // Front. Pediatr. 2022. Vol. 10.

240. Iwasaki-Hozumi H. et al. Blood Levels of Galectin-9, an Immuno-Regulating Molecule, Reflect the Severity for the Acute and Chronic Infectious Diseases // Biomolecules. 2021. Vol. 11, № 3. P. 430.

241. Vokalova L. et al. Placental Protein 13 (Galectin-13) Polarizes Neutrophils

Toward an Immune Regulatory Phenotype // Front. Immunol. 2020. Vol. 11.

242. Jovanović Krivokuća M. et al. Galectins in Early Pregnancy and Pregnancy-Associated Pathologies // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 23, № 1. P. 69.

243. Cox L.S., Redman C. The role of cellular senescence in ageing of the placenta // Placenta. 2017. Vol. 52. P. 139–145.

244. Grönwall C., Silverman G.J. Natural IgM: Beneficial Autoantibodies for the Control of Inflammatory and Autoimmune Disease // J. Clin. Immunol. 2014. Vol. 34, № S1. P. 12–21.

245. Maddur M.S. et al. Natural Antibodies: from First-Line Defense Against Pathogens to Perpetual Immune Homeostasis // Clin. Rev. Allergy Immunol. 2020. Vol. 58, № 2. P. 213–228.

246. M. Blanc et al. Anti-glycans antibodies in the sera of antiphospholipid syndrome // Ann. Rheum. Dis. – 2007. – Vol. 66 (Suppl. 2). – P. 303.

247. von Dadelszen P. et al. Levels of antibodies against cytomegalovirus and Chlamydophila pneumoniae are increased in early onset pre-eclampsia. // BJOG. 2003. Vol. 110, № 8. P. 725–730.

248. Warnecke-Eberz U. et al. Diagnostic marker signature for esophageal cancer from transcriptome analysis // Tumor Biol. 2016. Vol. 37, № 5. P. 6349–6358.

249. Veronesi, Kunz. A Toolbox for Functional Analysis and the Systematic Identification of Diagnostic and Prognostic Gene Expression Signatures Combining Meta-Analysis and Machine Learning // Cancers (Basel). 2019. Vol. 11, № 10. P. 1606.

250. Vissers J.P.C., Langridge J.I., Aerts J.M.F.G. Analysis and Quantification of Diagnostic Serum Markers and Protein Signatures for Gaucher Disease // Mol. Cell. Proteomics. 2007. Vol. 6, № 5. P. 755–766.

251. Li R. et al. Construction and Validation of Novel Diagnostic and Prognostic DNA Methylation Signatures for Hepatocellular Carcinoma // Front. Genet. 2020. Vol. 11.

252. Shilova N. et al. Anti-glycan antibodies in the diagnosis of gastric cancer // Hematol. Transfus. Cell Ther. 2021. Vol. 43. P. S19.

253. Шилова Н.В., Бовин Н.В., Нокель А.Ю, Зиганшина М.М., Хасбиуллина Н.Р., Вускович М., Хуфлейт М.Э. Гликоэррей в диагностике и терапии заболеваний органов женской репродуктивной системы // Российский иммунологический журнал. 2021. Vol. 24, № 3. P. 419–424.