

© ЩЕКЛЕИНА К.В., ТЕРЕХИНА В.Ю., ЧАБАН Е.В., НИКОЛАЕВА М.Г.

УДК 618.3-06-073-08

DOI: 10.20333/25000136-2021-5-71-79

## Клиническая реализация различных фенотипов преэклампсии (результаты двуцентрового ретроспективного исследования)

К.В. Щеклеина<sup>1,2</sup>, В.Ю. Терехина<sup>1</sup>, Е.В. Чабан<sup>3</sup>, М.Г. Николаева<sup>1,4</sup><sup>1</sup>Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул 656038, Российская Федерация<sup>2</sup>Алтайский краевой клинический перинатальный центр, Барнаул 656045, Российская Федерация<sup>3</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург 191015, Российская Федерация<sup>4</sup>Алтайский филиал Национального медицинского исследовательского центра гематологии, Барнаул 656024, Российская Федерация

**Цель исследования.** Определить специфические клинические, ультразвуковые и доплерометрические характеристики различных фенотипов преэклампсии.

**Материал и методы.** Проведено двуцентровое ретроспективное исследование «случай контроль», включающее анализ данных соматического статуса, акушерско-гинекологического анамнеза и особенности течения беременности и родов 373 женщин. Контрольная группа - 200 женщин, физиологическое течение беременности которых закончилось срочными родами. Основная группа - 173 пациентки, течение беременности у которых осложнилось развитием тяжелой преэклампсии (ПЭ), в том числе плацентарной (ранней) - 44 случая (25%) и тяжелой материнской (поздней) - 129 наблюдений (75%). Проанализировано более 100 потенциальных клинико-анамнестических факторов риска реализации ПЭ, особенности течения беременности и исходы родов.

**Результаты.** Несмотря на схожесть клинических параметров различных фенотипов ПЭ, плацентарная ПЭ (пПЭ) характеризуется более значимой артериальной гипертензией ( $p=0,0311$ ) и протеинурией ( $p=0,0005$ ), нарастающих в течении суток, при этом между выраженностью диастолического давления и протеинурией определена достоверная корреляция ( $r=0,87$ ; 95%CI:0,77 - 0,93;  $p<0,0001$ ). В половине случаев реализации пПЭ предшествует анемия средней степени (OR=9,1;  $p<0,0001$ ) и первичная цефалгия (OR=10,4;  $p<0,0001$ ). Для материнской ПЭ (мПЭ) характерно нарастание симптомов на протяжении 1-3 недель. Достоверно значимо чаще материнский фенотип ПЭ реализуется на фоне патологической прибавки массы тела (OR=4,1;  $p=0,0105$ ) и гестационного сахарного диабета (OR=3,6;  $p=0,0432$ ). Перинатальные исходы при пПЭ характеризуются высокой мертворождаемостью (22,7%) и числом плодов с задержкой роста (82,6%).

**Заключение.** Плацентарная (ранняя) ПЭ характеризуется более тяжелым течением со специфическими клиническими и ультразвуковыми предвестниками, что позволяет выделить когорту женщин для более тщательного мониторинга и проведения профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** беременность, фенотипы преэклампсии, артериальная гипертензия, протеинурия, цефалгия.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования** Щеклеина КВ, Терехина ВЮ, Чабан ЕВ, Николаева МГ. Клиническая реализация различных фенотипов преэклампсии (результаты двуцентрового ретроспективного исследования). *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;(5):71-79. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-71-79

## Clinical realization for different types of preeclampsia (results of a double-centre retrospective study)

K. V. Shchekleina<sup>1,2</sup>, V. Yu. Terekhina<sup>1</sup>, E. V. Chaban<sup>3</sup>, M. G. Nikolaeva<sup>1,4</sup><sup>1</sup>Altai State Medical University, Barnaul 656038, Russian Federation<sup>2</sup>Altai Regional Clinical Perinatal Center, Barnaul 656045, Russian Federation<sup>3</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg 191015, Russian Federation<sup>4</sup>Altai Branch Office of "National Medical Research Center of Hematology", Barnaul 656038, Russian Federation

**Aim of study.** To determine specific clinical and diagnostic predictors and symptoms of different preeclampsia phenotypes.

**Material and methods.** A double-centre retrospective case-control study was performed including analysis of somatic status data, obstetric and gynaecological history and peculiarities in pregnancy progression and delivery of 373 female patients. The control group was constituted by 200 female subjects whose physiological pregnancy concluded with term delivery. The main group enrolled 173 patients, the course of pregnancy of which was complicated by development of severe preeclampsia (PE) including placental PE (early) - 44 cases (25%) and severe maternal PE (late) - 129 cases (75%). Over 100 potential clinical and anamnestic risk factors for PE, peculiarities in pregnancy progression and delivery outcomes have been analysed.

**Results.** Despite of the similarity between clinical parameters of different PE phenotypes, placental PE (pPE) is characterised by a more significant arterial hypertension ( $p=0.0311$ ) and proteinuria ( $p=0.0005$ ) growing over the course of a day. Therewith, a reliable correlation has been established between the level of diastolic blood pressure and proteinuria (OR=0.87; 95% CI 0.77-0.93;  $p<0.0001$ ). Maternal PE (mPE) is characterised by growth of symptoms within the period of 1-3 weeks. Significantly more frequently, maternal PE is developed against the background of pathological BMI growth (OR=4.1,  $p=0.105$ ) and gestational diabetes mellitus (OR=3.6;  $p=0.0432$ ). Perinatal outcomes in pPE are characterised by high rates of stillbirth (22.7%) and fetal growth retardation (82.6%).

**Conclusion.** Placental (early) PE is characterised by a more severe progression with specific clinical and ultrasound predictors, which makes it possible to outline a cohort of females for closer monitoring and preventive procedures.

**Key words:** pregnancy, preeclampsia phenotypes, arterial hypertension, proteinuria, cephalgia.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Shchekleina KV, Terekhina VYu, Chaban EV, Nikolaeva MG. Clinical realization for different types of preeclampsia (results of a double-centre retrospective study). *Siberian Medical Review*. 2021;(5):71-79. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-71-79

## Введение

Преэклампсия (ПЭ) — это специфическое гипертензивное расстройство беременности, определяющее не только показатели материнской и перинатальной заболеваемости и/или смертности, но и риск сердечно-сосудистых заболеваний, как женщины, так и новорожденного в последующем [1]. Как известно, частота встречаемости ПЭ колеблется от 2 до 8% в различных странах мира, что свидетельствует о региональных различиях в факторах риска, предикторах и клинических характеристиках патологического состояния [2]. Эволюция изучения гипертензивных расстройств во время гестации привела к появлению концепции двух клинических фенотипов преэклампсии: плацентарная (ранняя, реализующаяся до 34 недель) и материнская (поздняя, возникающая в сроке 34 и более недель) [3], изучение которых позволило сделать выводы о различном патогенезе фенотипов ПЭ и об абсолютно различных исходах по уровню неонатальной заболеваемости и смертности, а также по уровню числа случаев развития задержки роста плода (ЗРП) [4].

Возможность прогнозирования ПЭ – вопрос многочисленных исследований ученых всего мира [5]. Наиболее информативным является комбинированный тест первого триместра на ПЭ, предложенный фондом фетальной медицины, теоретическая эффективность которого достигает 90% [6]. Однако валидация метода в отдельных территориях показала лишь 30–40% эффективность прогнозирования [7,8]. Соответственно, в практической деятельности стратификация риска по-прежнему основывается на наличии или отсутствии отдельных клинических маркеров, доступных к интерпретации врачами акушерами-гинекологами [9]. Основными диагностическими критериями ПЭ является повышение систолического артериального давления (САД)  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД)  $\geq 90$  мм рт. ст.; протеинурия (потеря белка  $> 0,3$  г/сутки или  $> 0,3$  г/л в 2-х порциях мочи, взятых с интервалом в 6 час), регистрируемые в сроки гестации 20 и более недель [10]. При этом клинические и диагностические предвестники и симптомы различных фенотипов ПЭ являются предметом дискуссий, что и определило цель нашего исследования.

**Цель исследования:** определить специфические клинические, ультразвуковые и доплерометрические характеристики различных фенотипов преэклампсии.

## Материал и методы

Проведено двуцентровое ретроспективное исследование «случай контроль», включающее анализ дан-

ных соматического статуса, акушерско-гинекологического анамнеза и особенности течения беременности и родов 373 женщин. Контрольную группу составили 200 женщин, физиологическое течение беременности которых закончилось срочными родами. В основную группу вошли 173 пациентки, течение беременности у которых осложнилось развитием тяжелой преэклампсии, в том числе плацентарной (ранней) ПЭ (пПЭ) – 44 случая (25%) и тяжелой материнской (поздней) ПЭ (мПЭ) – 129 наблюдений (75%).

Центры, принимающие участие в исследовании:

1) Клиническая база кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России - родильный дом КГБУЗ «Городская больница №11, г. Барнаул (главный врач д-р мед. наук, профессор Коломиец А.А.). Принято в исследование пациенток: 100 - контрольной группы и 90 – основной группы.

2) Клиническая база кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России - Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом № 6 им. проф. В. Ф. Снегирева» (главный врач д-р мед. наук., профессор М.С. Зайнуллина). Принято в исследование пациенток: 100 - контрольной группы и 83 – основной группы.

Критерии включения в исследование: одноплодная беременность, наступившая в естественном цикле, возраст пациентки от 18 до 45 лет, принадлежность к кавказской расе.

Критерии исключения из исследования: многоплодная беременность, беременность, наступившая в программах вспомогательных репродуктивных технологий, аномалии развития матки.

Проанализировано более 100 потенциальных клинико-анамнестических факторов риска реализации ПЭ, особенности течения беременности и исходы родов.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) и доплерометрия (ДМ) [11] проводились на сканере экспертного класса GE Voluson E10 трансабдоминально с использованием конвексного объемного датчика RAB6-D с частотой 2-8 МГц, двумя специалистами, проводящими не менее 1000 исследований в год в учреждении 3 уровня оказания акушерско-гинекологической помощи, имеющими сертификаты фонда медицины плода (FMF), позволяющие проводить расчеты риска акушерских осложнений в программе Astraia.

Проведение исследования одобрено решением локального этического комитета ФГБОУ АГМУ МЗ РФ, протокол № 8 от 25.10.2019г.

Статистические методы. Нормальность распределения вариационных рядов проводилась с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Качественные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентов. Сравнение пропорций качественных данных проводилось с помощью критерия  $\chi$ -квадрат Пирсона или точного критерия Фишера. Критический уровень значимости различий ( $p$ ), определен как  $p < 0,05$ . Использовался пакет статистического программного обеспечения MedCalc Version 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51).

### Результаты и обсуждение

Анализ клинико-anamnestических материнских факторов в группах сравнения выявил традиционно рассматриваемые факторы риска, как при развитии плацентарной, так и при материнском фенотипе ПЭ (табл. 1).

При этом частота встречаемости отдельных состояний была идентична для обоих фенотипов, за исключения параметра «семейный отягощенный тромботический анамнез» у лиц первой линии родства в возрасте до 45 лет, который значимо чаще определялся у пациенток с плацентарным фенотипом. При детальном рассмотрении данных семейного тромботического анамнеза установлено, что тромботические события у родственников определены только в артериальном русле. Из 9 эпизодов тромботических событий в 3 случаях диагностирован острый инфаркт миокарда у отца пациентки (38, 40 и 42 года соответственно) и в 6 наблюдениях острое нарушение мозгового кровообращения, 3 из которых с летальным исходом.

При анализе течения беременности можно отметить, что в первом триместре группы были сопоставимы по числу случаев угрозы прерывания беременности, требующих медикаментозной коррекции:  $n=5$  (11,4%) и  $n=21$  (16,3%) соответственно в группе плацентарной и материнской ПЭ ( $p=0,4955$ ). При проведении УЗИ в сроки гестации 11,0–13,6 недель сопоставимо часто определялась патологическая плацентация в виде предлежания хориона или низкого его расположения:  $n=15$  (34%) и  $n=38$  (29,5%) в группе плацентарной и материнской ПЭ ( $p=0,8246$ ).

Интересные данные получены при анализе течения второго триместра в группах сравнения. Количество пациенток с патологической прибавкой массы тела (более 15 кг) в группах было различным. В группе мПЭ каждая третья пациентка (29,5%) к 28 неделям набирала 15–20 кг, что было статистически значимо больше, чем у пациенток с реализовавшейся пПЭ ( $p=0,0105$ ) (рис.1).

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – являлся характерным предвестником мПЭ в каждом пятом случае, что значимо больше, чем в группе контроля ( $p=0,0019$ ). Особый интерес представляет диагностирование железодефицитной анемии у 45,5% ( $n=20$ ) женщин с реализованной плацентарной ПЭ. При этом медиана показателя гемоглобина в сроки гестации 22–24 недели определена как  $Me=97$  [95%CI 94–102] г/литр, при физиологических показателях гемоглобина в первом триместре. Необходимо отметить, что из 20 пациенток с анемией, 14 (70%) были экстренно родоразрешены в сроках гестации 26–30 недель по тяжести преэклампсии.

В таблице 2 представлены патологические ультразвуковые и доплерометрические характеристики

Таблица 1

### Сравнительный анализ клинико-anamnestических материнских факторов риска развития различных фенотипов преэклампсии

Table 1

### Comparative analysis of clinical anamnestic maternal risk factors in development of different preeclampsia phenotypes

ФАКТОР РИСКА	пПЭ (OR)	мПЭ (OR)	$p$
Возраст 35–45 лет	3,39	2,89	0,6815
Тяжелая преэклампсия в личном анамнезе	4,3	2,8	0,3465
Два и более аборта в личном анамнезе	2,7	2,8	0,9664
Индекс массы тела (ИМТ) $>25$ кг/м <sup>2</sup>	2,3	3,1	0,4882
Гипертоническая болезнь	2,4	2,1	0,6324
Сахарный диабет	2,1	1,5	0,5481
Семейный отягощенный тромботический анамнез	2,4	1,1	0,0044

Примечание: здесь и далее.

пПЭ – плацентарная преэклампсия; мПЭ – материнская преэклампсия

Note: henceforward, pPE – placental preeclampsia; mPE – maternal preeclampsia.

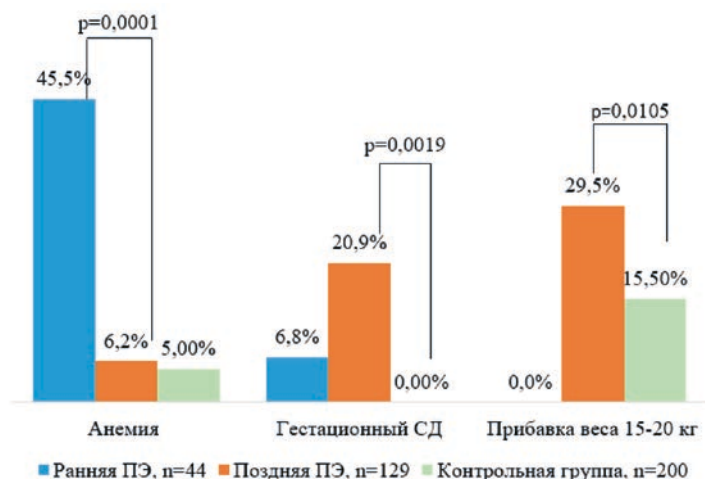


Рисунок 1. Осложнения течения второго триместра беременности в группе контроля и в случае реализации различных фенотипов преэклампсии.

Figure 1. Complications during the second trimester in the control group and in cases of development of different preeclampsia phenotypes.

скрининга второго и третьего триместров, при реализации различных фенотипов ПЭ. В связи с тем, что в группе плацентарной ПЭ 21 (47,7%) беременная родоразрешена по тяжести состояния в сроке до 32 недель, расчеты третьего УЗИ произведены у 23 пациенток.

При проведении УЗИ в сроки гестации 18–21 недели, только в группе плацентарной ПЭ регистрировалось нарушение кровотока (Нко) в артериях пуповины, при этом Нко в маточных артериях за-

фиксировано у половины пациенток с плацентарным фенотипом ПЭ, у каждой третьей с реализованной материнской ПЭ (p=0,0147). В случае реализации плацентарной ПЭ в сроке 32–33 недели, по данным фетометрии у 19 пациенток, регистрировалась задержка роста плода, которая в половине случаев сопровождалась маловодием и Нко 2/3 степени, что значительно отличается от аналогичных параметров в группе пациенток с реализованной материнской ПЭ.

Таблица 2

Ультразвуковые и доплерометрические параметры в первом и втором триместре беременности в группах при реализации различных фенотипов преэклампсии

Table 2

Ultrasound and dopplerometric characteristics in the first and the second trimester of pregnancy in groups against the background of different preeclampsia phenotypes

Ультразвуковой параметр	Плацентарная ПЭ		Материнская ПЭ		Статистические показатели		
	абс. число	уд. вес (%)	абс. число	уд. вес (%)	OR	p	95%CI
Второй УЗ-скрининг (18–21 неделя)	n=44		n=129		-		
Нко 1А степени	22	50,0	38	29,5	2,4	0,0147	1,18- 4,83
Нко 2 степени	5	11,4	-	-	36,1	0,0160	1,9 - 666,6
Третий УЗ-скрининг (32–34 недели)	n=23		n=129		-		
Нко 1А степени	11	47,8	36	27,9	0,86	0,7083	0,39 - 1,88
Нко 1Б степени	-	-	7	5,4	0,18	0,2491	0,01 - 3,28
Нко 2 степени	4	17,4	6	4,7	2,05	0,2845	0,55 - 7,63
Нко 3 степени	4	17,4	2	1,6	6,35	0,0367	1,12 - 35,9
Маловодие (ИАЖ <5% для срока гестации)	8	34,8	19	14,7	1,28	0,5864	0,52 - 3,19
Многоводие (ИАЖ >95% для срока гестации)	-	-	23	17,8	19,6	0,0387	1,17-330,4
Задержка роста плода	19	82,6	33	25,6	2,21	0,0298	1,1 - 4,52

Примечание: <sup>1</sup> Нко – нарушение кровотока [12]; <sup>2</sup> ИАЖ – индекс амниотической жидкости [13].

Note: <sup>1</sup> DBF – disturbed blood flow [12]; <sup>2</sup> AFI – Amniotic Fluid Index [13].



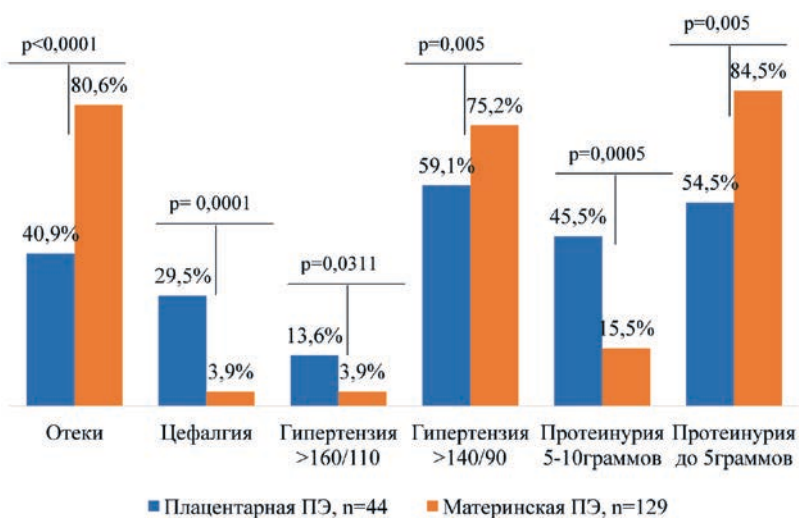


Рисунок 2. Клинические симптомы, предшествующие верификации диагноза различных фенотипов преэклампсии.

Figure 2. Clinical symptoms preceding verification of different preeclampsia phenotypes.

Одним из важных моментов нашей работы является анализ клинических состояний, определяющих начало заболевания (рис.2). При рассмотрении специфических диагностических критериев, таких как артериальная гипертензия и протеинурия, определены следующие закономерности. У 13,6% (n=6) пациенток с плацентарной ПЭ манифестация заболевания характеризовалась внезапным повышением АД выше 160/110, при этом у 4 пациенток систолическое давление определено выше 200 мм рт. ст. (максимум 230 мм рт. ст.). Ранее пациентки не имели эпизодов повышения артериального давления как до беременности, так и во время гестации. В то же время, только у 5 (3,9%) пациенток с реализованной материнской ПЭ отмечено повышение систолического давления выше 160 мм рт. ст., при этом все пациентки страдали хронической артериальной гипертензией и получали гипотензивную терапию.

Протеинурия определялась во всех случаях развития ПЭ, но при плацентарном фенотипе суточная потеря белка в диапазоне 5–10 граммов диагностировалась в 45,5% (n=20), что значительно больше, чем при реализации материнской ПЭ, для которой характерно постепенное нарастание протеинурии. Так же нами рассчитан коэффициент корреляции между показателями диастолического артериального давления (ДАД) и уровнем протеинурии. Определено, что для плацентарной ПЭ между показателями имеется прямая высокая корреляционная связь - Correlation coefficient (r)=0,87; 95%CI:0,77 - 0,93; p<0,0001. Для материнского фенотипа подобной корреляции не определено - (r)=0,23; 95%CI:0,06-0,39; p <0,0077.

У каждой третьей пациентки с плацентарной ПЭ манифестации заболевания предшествовала це-

фалгия, которая появлялась за 24–36 часов. Все пациентки отмечали идентичный характер головной боли: острая, быстро нарастающая, двусторонняя (височная, лобная, затылочная или диффузная) пульсирующего характера, без эффекта улучшения при применении нестероидных противовоспалительных препаратов. В группе пациенток с материнским фенотипом ПЭ, жалобы на головную боль предъявляли только 5 (3,9%) женщин, при этом 4 пациентки до беременности страдали мигренью, то есть цефалгия беременной была вторичной.

Генерализованные отеки встречались у 40,9% пациенток с плацентарным фенотипом, что достоверно реже, чем в группе материнской ПЭ – 80,6% (p <0,0001). При этом, отмечается различный характер появления отеков.

При плацентарной ПЭ отеки нарастали внезапно, в течение суток, с локализацией в верхней половине туловища, в то время как при материнском фенотипе, отеки нарастали от 1 до 3 недель с локализацией в области нижних конечностей.

В таблице 3 представлены основные анамнестические, ультразвуковые и клинические параметры наиболее характерные для различных фенотипов преэклампсии. Несмотря на схожесть диагностических параметров различных фенотипов ПЭ, плацентарную ПЭ можно рассматривать как острое состояние, требующее оказания экстренной неотложной помощи как матери, так и новорожденному. При этом каждый из клинических параметров характеризует состояние женщины как тяжелое; в то время, как тяжесть состояния при материнском фенотипе обусловлена сочетанием клинических симптомов, нарастающих во времени.

У всех пациенток основной группы беременность закончилась индуцированными родами, в сроках 22–

Таблица 3

**Анамнестические, ультразвуковые и клинические параметры специфичные для пациенток с реализованной плацентарной и материнской преэклампсией**

Table 3

**Anamnestic, ultrasound and clinical characteristics specific to patients with developed placental and maternal preeclampsia**

Диагностический параметр	Плацентарная ПЭ, n=44	Материнская ПЭ, n=129
Отягощенный семейный тромботический анамнез у родственников первой линии родства до 45 лет	+	-
Анемия беременной средней степени тяжести (гемоглобин <100г/л) с дебютом во 2 триместре	+	-
Патологическая прибавка массы тела (<15 кг)	-	+
Гестационный сахарный диабет	-	+
Патологические результаты УЗИ, в том числе: Нко 1А или 1Б степени в сроки гестации 18–21 неделя	+	-
многоводие	-	+
задержка роста плода <3%	+	-
Цефалгия, как первичная головная боль	+	-
Артериальная гипертензия: САД=140-160 мм рт. ст.	-	+
Артериальная гипертензия: САД>160 мм рт. ст.	+	-
Протеинурия до 5 г/литр в разовой порции мочи	-	+
Протеинурия более 5г/литр в разовой порции мочи	+	-
Быстро нарастающие отеки лица и верхней половины туловища	+	-
Нарастающие во времени отеки нижних конечностей	-	+

24 недели – 1,7% (n=3); 25-28 недель -5,2% (n=9); 29-33 недели – 18,5% (n=32); 34-36 недель – 23,1 (n=40) и в сроке гестации 37 и более недель - 51,4% (n=89).

Сроки родоразрешения и тяжесть течения ПЭ определили перинатальные исходы. В группе плацентарной ПЭ ante- или интранатальная гибель плода зафиксирована у 10 (22,7%) пациенток, что статистически значимо больше, чем при материнском фенотипе – 7 (5,4%) (p=0,0062). Число новорожденных, погибших в течение первых 7 суток, было сопоставимо: пПЭ – 2 (4,5%) против мПЭ – 3 (2,3%), p=0,4907.

По числу и характеру послеродовых осложнений (субинволюция матки, лохиометра) пациентки группы контроля и основной были сопоставимы. Клинический фенотип ПЭ не влиял на течение послеродового периода.

В рамках проведенного анализа анамнестических факторов риска нами не определено специфических предикторов, позволяющих прогнозировать фенотип преэклампсии. Однако значимо чаще в группе пациенток с плацентарной ПЭ определен параметр «семейный отягощенный тромботический анамнез» у лиц первой линии родства в возрасте до 45 лет, что является показанием для обследования пациенток на генетические тромбофилии [14], но в анализируемой выборке тестирование выполнено не было. Носительство ряда генетических тромбофилий требует применение низкомолекулярного гепарина (НМГ), с целью тромбопрофилактики

и, возможно, профилактики преэклампсии посредством антикоагулянтно-независимых механизмов НМГ [15].

В представленном исследовании суммарный риск развития ПЭ при наличии анемии во время беременности определен в целом как OR=3,61 (95%CI: 1,70–7,69; p=0,0008). При более детальном рассмотрении ассоциации материнского фенотипа ПЭ с анемией беременной не обнаружено (OR=1,2; 95%CI:0,18–114,89; p=0,3480), против значимого риска реализации плацентарной ПЭ (OR=9,1; 95%CI:3,98–20,77; p <0,0001). Возможно рассмотрение сопряженности анемии беременной с риском развития ПЭ без учета фенотипического варианта течения и определяет неоднозначный взгляд ученых по данному вопросу. Так, в своем ретроспективном исследовании, включающем 421 пациентку с анемией легкой степени, Л.О. Бузьян (2015) отметила протективное действие анемии на развитие ПЭ, задержку роста плода и преждевременных родов, объясняя это защитным действием физиологической гемоделиции [16]. На отсутствие связи гестационных осложнений с анемией беременных указывают ранние и небольшие исследования [17]. Однако более масштабные и современные работы отмечают прямую достоверную корреляцию между уровнем гемоглобина и риском развития тяжелых акушерских осложнений. Так, ученые из Седана показали, что скорректированный риск ПЭ увеличивался только при тяжелой анемии (OR = 3,6, 95%CI: 1,4–9,1; p= 0,007) [18]. По данным

мета-анализа исследователей из Австралии (2019), анемия во время беременности увеличивает риск развития ПЭ в 3 раза (OR: 3,22; 95% CI: 2,70–3,75) [19], что согласуется с полученными результатами нашей работы.

На наш взгляд, у пациенток с плацентарным фенотипом ПЭ, такой клинический симптом как цефалгия, является недооцененным, так как согласно записям в историях родов, головная боль не послужила поводом для стационарного лечения ни в одном из наблюдений. Только присоединение артериальной гипертензии явилось показанием для госпитализации. При этом ряд работ свидетельствуют о том, что цефалгия во время беременности является «красным флажком» относительно риска развития ПЭ. Наиболее подробно патогенез и дифференциальную диагностику цефалгии изложили в своем систематическом обзоре (2017) интернациональная команда исследователей. По их заключению первичная головная боль, которая появляется во втором триместре беременности, является опасным симптомом – предиктором ПЭ, развитие которой отмечается в 51–54% случаев [20].

Влияние протеинурии на тяжесть течения ПЭ и характер перинатальных осложнений является предметом научных дискуссий. Так, например, отдельные профессиональные сообщества предлагают исключить протеинурию из диагностических параметров тяжелой ПЭ, а в качестве критерия рассматривать концентрацию креатинина в сыворотке крови [21]. Напротив, в работе японских ученых выраженность гестационной протеинурии коррелировала с тяжестью ПЭ вследствие развития гиперкоагуляции, за счет снижения активности антитромбина и повышение уровня Д-димера [22]. Ряд исследователей именно со степенью протеинурии связывают неблагоприятные перинатальные исходы - число случаев ЗРП и мертворождений [23]. В представленной нами работе характерным признаком плацентарной ПЭ явилась выраженная протеинурия (45,5% пациенток с показателем 5–10 г/белка в разовой порции мочи), коррелирующая с мертворождаемостью, что согласуется с работами отечественных ученых [24].

Как известно, артериальная гипертензия и протеинурия являются клиническими симптомами многих патологических процессов. Определенная в работе достоверная корреляционная связь ( $r=0,87$ ) между степенью артериальной гипертензии и выраженностью протеинурии позволяет обратиться еще к одной теории патогенеза и рассмотреть ПЭ как гестационный кардиоренальный синдром [25].

Согласно данному направлению, каждому фенотипу ПЭ соответствует свой тип кардиоренального синдрома, со специфическими различиями в гемодинамических дисфункциях и межорганных взаимодействиях между сердцем и почками [26,27].

Углубленное понимание представленных патологических процессов позволит проводить не только прегравидарную профилактику, но и внести коррективы в лечение клинических проявлений и осуществлять послеродовую диспансеризацию пациенток с реализованной ПЭ.

Таким образом, рассмотрение клинических фенотипов преэклампсии определяет не только их неравнозначный вклад в тяжесть заболевания и перинатальные исходы, но и предполагает дальнейший поиск патогенетических механизмов и диагностических критериев заболевания.

### Заключение

Представленные данные продемонстрировали, что несмотря на схожесть анамнестических факторов риска, диагностических критериев и симптомов заболевания, плацентарная (ранняя) ПЭ характеризуется более тяжелым течением со специфическими клиническими и ультразвуковыми предвестниками, что позволяет выделить когорту женщин для более тщательного мониторинга и проведения профилактических мероприятий.

### Литература/References

1. Milic NM, Milin-Lazovic J, Weissgerber TL, Trajkovic G, White WM, Garovic VD. Preclinical atherosclerosis at the time of pre-eclamptic pregnancy and up to 10 years postpartum: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound In Obstetrics and Gynecology*. 2017;49(1):110-5. DOI: 10.1002/uog.17367
2. Zhang N, Tan J, Yang H, Khalil RA. Comparative risks and predictors of preeclamptic pregnancy in the Eastern, Western, and developing world. *Biochemical Pharmacology*. 2020; (182):114247. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114247
3. Roberts JM, Bell MJ. If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease? *Journal Of Reproductive Immunology*. 2013; (99):1-99. DOI: 10.1016/j.jri.2013.05.003
4. Than NG, Romero R, Tarca AL, Kekesi KA, Xu Y, Xu Z, Juhasz K, Bhatti G, Leavitt RJ, Gelencser Z, Palhalmi J, Chung TH, Gyorffy BA, Orosz L, Demeter A, Szecsi A, Hunyadi-Gulyas E, Darula Z, Simor A, Eder K, Szabo S, Topping V, El-Azzamy H, LaJeunesse C, Balogh A, Szalai G, Land S, Torok O, Dong Z, Kovalszky I, Falus A, Meiri H, Draghici S, Hassan SS, Chaiworapongsa T, Krispin M, Knöfler M, Erez O, Burton GJ, Kim CJ, Juhasz G, Papp Z. Integrated Systems Biology Approach Identifies Novel Maternal and Placental Pathways of Preeclampsia. *Frontiers In Immunology*. 2018; (9):1661. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01661
5. Snell KIE, Allotey J, Smuk M, Hooper R, Chan C, Ahmed A, Chappell LC, Von Dadelszen P, Green M, Kenny L, Khalil A, Khan KS, Mol BW, Myers J, Poston L,

Thilaganathan B, Staff AC, Smith GCS, Ganzevoort W, Laivuori H, Odibo AO, Arenas Ramírez J, Kingdom J, Daskalakis G, Farrar D, Baschat AA, Seed PT, Prefumo F, da Silva Costa F, Groen H, Audibert F, Masse J, Skråstad RB, Salvesen KÅ, Haavaldsen C, Nagata C, Rumbold AR, Heinonen S, Askie LM, Smits LJM, Vinter CA, Magnus P, Eero K, Villa PM, Jenum AK, Andersen LB, Norman JE, Ohkuchi A, Eskild A, Bhattacharya S, McAuliffe FM, Galindo A, Herraiz I, Carbillon L, Klipstein-Grobusch K, Yeo SA, Browne JL, Moons KGM, Riley RD, Thangaratinam S; IPPIC Collaborative Network. External validation of prognostic models predicting pre-eclampsia: individual participant data meta-analysis. *BMC Medicine*. 2020;18(1):302. DOI: 10.1186/s12916-020-01766-9

6. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, McAuliffe F, da Silva Costa F, von Dadelszen P, McIntyre HD, Kihara AB, Di Renzo GC, Romero R, D'Alton M, Berghella V, Nicolaides KH, Hod M. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2019;145 (1):1-33. DOI: 10.1002/ijgo.12802

7. Chaemsaitong P, Pooh RK, Zheng M, Ma R, Chaiaisit N, Tokunaka M, Shaw SW, Seshadri S, Choolani M, Wataganara T, Yeo GSH, Wright A, Leung WC, Sekizawa A, Hu Y, Naruse K, Saito S, Sahota D, Leung TY, Poon LC. Prospective evaluation of screening performance of first-trimester prediction models for preterm preeclampsia in an Asian population. *American Journal Of Obstetrics And Gynecology*. 2019;221(6):650.e1-650.e16. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.09.041

8. Mönckeberg M, Arias V, Fuenzalida R, Álvarez S, Toro V, Calvo A, Kusanovic JP, Monteiro LJ, Schepeler M, Nien JK, Martinez J, Illanes SE. Diagnostic Performance of First Trimester Screening of Preeclampsia Based on Uterine Artery Pulsatility Index and Maternal Risk Factors in Routine Clinical Use. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2020;10(4):182. DOI: 10.3390/diagnostics10040182

9. Snell KIE, Allotey J, Smuk M, Hooper R, Chan C, Ahmed A, Chappell LC, Von Dadelszen P, Green M, Kenny L, Khalil A, Khan KS, Mol BW, Myers J, Poston L, Thilaganathan B, Staff AC, Smith GCS, Ganzevoort W, Laivuori H, Odibo AO, Arenas Ramírez J, Kingdom J, Daskalakis G, Farrar D, Baschat AA, Seed PT, Prefumo F, da Silva Costa F, Groen H, Audibert F, Masse J, Skråstad RB, Salvesen KÅ, Haavaldsen C, Nagata C, Rumbold AR, Heinonen S, Askie LM, Smits LJM, Vinter CA, Magnus P, Eero K, Villa PM, Jenum AK, Andersen LB, Norman JE, Ohkuchi A, Eskild A, Bhattacharya S, McAuliffe FM, Galindo A, Herraiz I, Carbillon L, Klipstein-Grobusch K, Yeo SA, Browne JL, Moons KGM, Riley RD, Thangaratinam S; IPPIC Collaborative Network. External validation of prognostic models predicting pre-eclampsia:

individual participant data meta-analysis. *BMC Medicine*. 2020;18(1):302. DOI: 10.1186/s12916-020-01766-9

10. Ходжаева ЗС, Шмаков РГ, Савельева ГМ, Пырегов АВ, Шифман ЕМ, Долгушина НВ, Адамян ЛВ, Артымук НВ, Башмакова НВ, Беженарь ВФ, Белокри-ническая ТЕ, Горина КА, Калачин КА, Каткова НЮ, Кинжалова СВ, Кирсанова ТВ, Клименченко НИ, Климов ВА, Крутова ВА, Куликов АВ, Малышкина АИ, Муминова КТ, Николаева АВ, Овезов АМ, Петрухин ВА, Проценко ДН, Пылаева НЮ, Радзинский ВЕ, Рогачевский ОВ, Серов ВН, Сидорова ИС, Фаткуллин ИФ, Федорова ТА, Филиппов ОС, Холин АМ, Шалина РИ. Клиниче-ские рекомендации. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде; 2021: 79с. [Hodzhaeva ZS, SHmakov RG, Savel'eva GM, Pyregov AV, SHifman EM, Dolgushina NV, Adamyan LV, Artyumuk NV, Bashmakova NV, Bezhenar' VF, Belokrinickaya TE, Gorina KA, Kalachin KA, Katkova NYU, Kinzhalova SV, Kirsanova TV, Klimenchenko NI, Klimov VA, Krutova VA, Kulikov AV, Malyshkina AI, Muminova KT, Nikolaeva AV, Ovezov AM, Petruhin VA, Procenko DN, Pylaeva NYU, Radzinskij VE, Rogachevskij OV, Serov VN, Sidorova IS, Fatkullin IF, Fedorova TA, Filippov OS, Holin AM, SHalina RI. Clinical recommendations. Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth, and the postpartum period; 2021: 79p. (In Russian)]

11. Приказ Министерства здравоохранения Рос-сийской Федерации от 01 ноября 2012г. №572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помо-щи по профилю акушерство и гинекология (за ис-ключением вспомогательных репродуктивных тех-нологий)». Ссылка активна на 15.08.2021. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dd. 01 November 2012. № 572n «On approval of the procedure for providing medical care in the field of obstetrics and gynecology (except for assisted reproductive technologies) ». Accessed September 15, 2021. (In Russian)] <https://base.garant.ru/70352632/>

12. Медведев МВ, Алтынник НА. «Сверим наши часы» III. Допплерография во второй поло-вине беременности. *Пренатальная диагностика*. 2018;17(2):179-189. [Medvedev MV, Altytnnik NA. «Check our watches». III. Doppler ultrasonography in the second part of gestation. *Prenatal Diagnosis*. 2018;17(2):179-189. (in Russian)]

13. Alley MH, Hadjiev A, Mazneikova V, Dimitrov A. Four-quadrant assessment of gestational age-specific values of amniotic fluid volume in uncomplicated pregnancies. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*. 1998;77(3):290-4.

14. Tsikouras P, von Tempelhoff GF, Rath W. Epidemiologie, Risikofaktoren und Risikostratifizierung



venöser Thromboembolien (VTE) in Schwangerschaft und Wochenbett [Epidemiology, Risk Factors and Risk Stratification of Venous Thromboembolism in Pregnancy and the Puerperium]. *Zeitschrift Für Geburtshilfe Und Neonatologie*. 2017;221(4):161-174. (In German). DOI: 10.1055/s-0043-107618

15. Wat JM, Baczyk D, Kingdom JC. The antithrombin binding regions of heparin mediate fetal growth and reduced placental damage in the RUPP model of preeclampsia. *Biology Of Reproduction*. 2020;102(5):1102-1110. DOI: 10.1093/biolre/iaaa006

16. Buzyan LO. Mild anemia as a protective factor against pregnancy loss. *The International Journal of Risk and Safety in Medicine*. 2015;27 (1):7-8. DOI: 10.3233/JRS-150668

17. Kashanian M, Baradaran HR, Bahasadri S, Alimohammadi R. Risk factors for pre-eclampsia: A study in Tehran, Iran. *Archives Of Iranian Medicine*. 2011;14(6): 412-5.

18. Ali AA, Rayis DA, Abdallah TM, Elbashir MI, Adam I. Severe anemia is associated with a higher risk for preeclampsia and poor perinatal outcomes in Kassala hospital, eastern Sudan. *BMC Research Notes*. 2011; (4):311. DOI: 10.1186/1756-0500-4-311

19. Meazaw MW, Chojenta C, Muluneh MD, Loxton D. Systematic and meta-analysis of factors associated with preeclampsia and eclampsia in sub-Saharan Africa. *PLoS One*. 2020;15(8): e0237600. DOI: 10.1371/journal.pone.0237600

20. Negro A, Delaruelle Z, Ivanova TA, Khan S, Ornello R, Raffaelli B, Terrin A, Reuter U, Mitsikostas DD; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Headache and pregnancy: a systematic review. *The Journal of Headache and Pain*. 2017;18(1):106. DOI: 10.1186/s10194-017-0816-0

21. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics And Gynecology*. 2013;122(5):1122-1131. DOI: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88

22. Morikawa M, Mayama M, Noshiro K, Saito Y, Nakagawa-Akabane K, Umazume T, Chiba K, Kawaguchi S, Watari H. Earlier onset of proteinuria or hypertension is a predictor of progression from gestational hypertension or gestational proteinuria to preeclampsia. *Scientific Reports*. 2021;11(1):12708. DOI: 10.1038/s41598-021-92189-w

23. Morikawa M, Mayama M, Saito Y, Nakagawa-Akabane K, Umazume T, Chiba K, Kawaguchi S, Cho K, Watari H. Severe proteinuria as a parameter of worse perinatal/neonatal outcomes in women with preeclampsia. *Pregnancy Hypertension*. 2020; (19):119-126. DOI: 10.1016/j.preghy.2019.12.013

24. Муминова КТ, Ходжаева ЗС, Шмаков РГ. Особенности течения беременности у пациенток с гипертензивными расстройствами. *Доктор.Ру*. 2019;11(166):14-21. [Muminova KT, Khodzhaeva ZS, Shmakov RG. Specifics of pregnancy in patients with hypertensive disorders. *Doctor.Ru*. 2019;11(166):14-21. (In Russian)] DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-14-21

25. Rangaswami J, Naranjo M, McCullough PA. Preeclampsia as a Form of Type 5 Cardiorenal Syndrome: An Underrecognized Entity in Women's Cardiovascular Health. *Cardiorenal Medicine*. 2018;8(2):160-172. DOI: 10.1159/000487646

26. Gyselaers W, Thilaganathan B. Preeclampsia: a gestational cardiorenal syndrome. *The Journal of Physiology*. 2019;597(18):4695-4714. DOI: 10.1113/JP274893

27. Di Pasquo E, Ghi T, Dall'Asta A, Angeli L, Fieni S, Pedrazzi G, Frusca T. Maternal cardiac parameters can help in differentiating the clinical profile of preeclampsia and in predicting progression from mild to severe forms. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;221(6):633.e1-633.e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.06.029

### Сведения об авторах

Шеклеина Ксения Владимировна, врач акушер-гинеколог, врач ультразвуковой диагностики центра антенатальной охраны плода, Алтайский краевой клинический перинатальный центр, адрес: Российская Федерация, Барнаул 656045, ул. Фомина 154; м.н.с. лаборатории гемостаза, Алтайский государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, Барнаул 656038, проспект Ленина 40; тел.: +7(913)-213-1643, e-mail: shekleinaky@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-9968-0744>

Терехина Василиса Юрьевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Алтайский государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, Барнаул 656038, проспект Ленина 40; тел.: +7 (913)-247-00-08, e-mail: vasutka\_07@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0695-6145>

Чабан Екатерина Владимировна, студент 5 курса лечебного факультета, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, адрес: Российская Федерация, Санкт-Петербург 191015, ул. Кирочная, 41, тел.: +7 (921)-898-07-36, e-mail: hana-nana@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4830-3460>

Николаева Мария Геннадьевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Алтайский государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, Барнаул 656038, проспект Ленина 40; с.н.с. Алтайского филиала "Национальный медицинский исследовательский центр гематологии"; адрес: Российская Федерация, Барнаул 656024, ул. Ляпидевского, 1, ; тел.: +7 (903)-996-29-00, e-mail: nikolmg@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9459-5698>

### Author information

Kseniya V. Shekleina, obstetrician-gynecologist, ultrasonographer at the fetal antenatal protection center, Altai Regional Clinical Perinatal Center; Address: 154, Fomina Str, Barnaul, Russian Federation 656045; junior researcher of the Hemostatic laboratory, Altai State Medical University; Address: 40, Lenina Str, Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7(913)-213-16-43, e-mail: shekleinaky@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-9968-0744>.

Vasilisa Yu. Terekhina, assistant of The Department of Obstetrics and Gynecology, Altai State Medical University; Address: 40, Lenina Str, Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7 (913)-247-00-08, e-mail: vasutka\_07@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0695-6145>

Ekaterina V. Chaban, 5 year student of General Medicine Faculty, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Address: 41, Kirochnaya Str, St. Petersburg, Russian Federation 191015, Phone: +7 (921)-898-07-36, e-mail: hana-nana@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4830-3460>.

Mariya G. Nikolaeva, Dr.Med.Sci., Professor, The Department of Obstetrics and Gynecology Altai State Medical University; Address: 40, Lenina Str, Barnaul, Russian Federation 656038; senior researcher of "National Medical Research Center of Hematology" Altai Branch Office, Address: 1, Lyapidevskiy Str, Barnaul, Russian Federation 656024, Phone: +7 (903)-996-29-00, e-mail: nikolmg@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9459-5698>.

Дата поступления 17.08.2021  
Дата рецензирования 16.09.2021  
Принята к печати 29.09.2021

Received 17 August 2021  
Revision Received 16 September 2021  
Accepted 29 September 2021