

На правах рукописи

Пылаева Наталья Юрьевна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
У ПАЦИЕНТОК С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ
И HELLP-СИНДРОМОМ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург

2024

Работа выполнена на кафедре общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Шифман Ефим Муневич**

Официальные оппоненты:

Щеголев Алексей Валерианович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра (клиника) военной анестезиологии и реаниматологии имени Б.С. Уварова, начальник

Киров Михаил Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анестезиологии и реаниматологии, заведующий

Маршалов Дмитрий Васильевич – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра скорой неотложной, анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург)

Защита диссертации состоится «15» апреля 2024 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.01 на соискание учёной степени доктора наук при ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2024 г.

Учёный секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, доцент Пшениснов К.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Преэклампсия, осложняя течение от 2 до 8% беременностей, относится к ведущим причинам материнской и перинатальной заболеваемости и смертности в мире [Magee L.A. et al., 2022; Сидорова И.С. и др., 2020].

Основными причинами летального исхода у пациенток с преэклампсией являются её осложнения: отёк головного мозга, острое нарушение мозгового кровообращения, эклампсия, полиорганная недостаточность, HELLP-синдром, массивное коагулопатическое кровотечение [Bergman L. et al., 2022; Petca A. et al., 2022].

Среди неблагоприятных исходов для новорожденных, рожденных от матерей с преэклампсией, лидируют перинатальная гибель, недоношенность, низкая масса тела при рождении, тяжелые дыхательные нарушения [Büyükeren M. et al., 2020; Weitzner O. et al., 2020; Tian T. et al., 2020].

Одной из основных причин высоких показателей материнской и перинатальной летальности и заболеваемости на фоне преэклампсии признана недостаточная оценка степени тяжести заболевания, позднее начало интенсивной терапии и родоразрешения. Повлиять на указанные причины неблагоприятных исходов преэклампсии возможно путём их своевременного прогнозирования. Однако преэклампсия – патогенетически гетерогенна и представлена двумя клиническими фенотипами – ранней и поздней, поиск универсального единого маркера которых признан безуспешным. Большинство предикторов, предложенных для клинического использования, чувствительны и специфичны в отношении ранней преэклампсии, этиологически связанной с нарушением процессов имплантации и сопровождающей беременность только в 10-20% всех случаев заболевания [Moufarrej M.N. et al., 2022; Aneman I. et al., 2020].

Возможности прогнозирования поздней преэклампсии, обусловленной, по мнению многих авторов, системной эндотелиопатией, недостаточны, а её мультифакторный механизм развития определяет необходимость изучения предикторного потенциала отдельных звеньев патогенеза для научного обоснования многомерной прогностической модели.

Степень разработанности темы исследования

В качестве методологической и теоретической основы диссертационного исследования использовались работы отечественных и зарубежных исследователей, посвящённые изучению проблемы прогнозирования осложнений тяжелой преэклампсии и HELLP-синдрома.

Анализ современных источников литературы показал, что большинство лабораторных и клинических тестов направлено на оценку вероятности ее раннего фенотипа. Убедительных доказательств эффективного использования предложенных факторов риска для предикции поздней преэклампсии крайне недостаточно, мнения исследователей в отношении потенциальных маркеров противоречивы. Сообщения о прогнозировании развития, степени тяжести и

продолжительности течения такого осложнения преэклампсии, как HELLP-синдром, единичны, рекомендации для практического применения не разработаны. Нерешённым вопросом является влияние тяжелой преэклампсии на возникновение и исходы такого её осложнения, как преждевременная отслойка плаценты. Другое направление, заслуживающее пристального изучения, это исследование новых возможностей профилактики массивной кровопотери у пациенток с преэклампсией, в интенсивной терапии которой на протяжении долгого времени серьёзных успехов, значимо влияющих на исходы заболевания, не наблюдается. Таким образом, одним из наиболее перспективных направлений профилактики и лечения неблагоприятных исходов беременности и родов тяжелой преэклампсии и HELLP-синдрома является изучение и внедрение в повседневную врачебную практику точных моделей ранней диагностики и прогнозирования их жизнеугрожающих осложнений, что и определило цель данного исследования.

Цель исследования – Повышение безопасности родоразрешения беременных с тяжелой преэклампсией и HELLP-синдромом путём прогнозирования их жизнеугрожающих осложнений.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи исследования**:

1. Изучить возможность использования показателей антитромбина III сыворотки крови в качестве маркера тяжелой преэклампсии.
2. Определить значение оценки выраженности протеинурии как предиктора жизнеугрожающих исходов для матери и новорождённого у пациенток с преэклампсией.
3. Провести сравнительный анализ уровня прокальцитонина сыворотки крови перед родоразрешением у пациенток с тяжелой преэклампсией и здоровых беременных с целью определения дальнейшей возможности его использования как маркера развития тяжелой преэклампсии.
4. Изучить изменения показателей С3- и С4-компонентов системы комплемента сыворотки крови при тяжёлом течении преэклампсии и целесообразность их применения в качестве маркеров тяжелой преэклампсии и ее жизнеугрожающих осложнений.
5. Оценить роль мочевой кислоты как предиктора развития осложнений тяжелой преэклампсии.
6. Исследовать характер изменений показателя N-терминального отрезка неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа сыворотки крови у пациенток с тяжелой преэклампсией и у здоровых беременных для определения возможности его использования в качестве маркера тяжелой преэклампсии и ее осложнений.
7. Определить влияние анамнестических факторов и критериальных признаков HELLP-синдрома на продолжительность его течения и разработать прогностические модели развития тяжелой преэклампсии и формы HELLP-синдрома.

8. Оценить эффективность и безопасность введения терлипрессина в толщу миометрия у пациенток с гипертензивными расстройствами во время беременности для профилактики послеродовых кровотечений при операции кесарева сечения.
9. Изучить факторы риска возникновения преждевременной отслойки плаценты и её влияние на исходы беременности и родов у пациенток с тяжелой формой ПЭ.

Научная новизна

В диссертационном исследовании впервые:

1. Оценена возможность применения антитромбина-III сыворотки крови в качестве маркера тяжелой преэклампсии.
2. Подтверждена целесообразность оценки выраженности протеинурии как предиктора жизнеугрожающих исходов для матери и новорожденного у пациенток с преэклампсией.
3. Оценена роль мочевой кислоты как маркера развития тяжелой преэклампсии.
4. Изучен характер изменений показателя прокальцитонина сыворотки крови перед родоразрешением у пациенток с тяжелой преэклампсией и здоровых беременных, определяющий возможность его использования в качестве маркера развития тяжелой преэклампсии.
5. Выявлена нецелесообразность применения С3-компонента системы комплемента сыворотки крови как маркера тяжелого течения преэклампсии.
6. Определена возможность использования С4-компонента системы комплемента сыворотки крови в качестве маркера тяжелой преэклампсии.
7. Исследован характер изменений показателя N-терминального отрезка неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа сыворотки крови у пациенток с тяжелой преэклампсией и у здоровых беременных, определяющий возможность его использования в качестве маркера тяжелой преэклампсии.
8. Выявлены анамнестические факторы и критериальные признаки HELLP-синдрома, влияющие на продолжительность его течения.
9. Предложена прогностическая модель развития тяжелой преэклампсии, включающая клинико-лабораторные показатели.
10. Предложены прогностические модели развития полной и парциальных форм HELLP-синдрома, учитывающие его критериальные признаки.
11. Доказана эффективность и безопасность введения терлипрессина в толщу миометрия у пациенток с гипертензивными расстройствами во время беременности для профилактики послеродовых кровотечений при операции кесарева сечения.
12. Определено влияние тяжелой преэклампсии, на фоне которой развивается преждевременная отслойка плаценты, на исходы беременности и родов.

Практическая значимость работы

1. Расширены представления о возможностях прогнозирования жизнеугрожающих осложнений преэклампсии. Теоретическое и практическое

значение для клинической практики имеет выявление возможности использования показателей антитромбина III, выраженности протеинурии, уровней мочевой кислоты, N-терминального отрезка неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа, прокальцитонина и С4-компонента системы комплемента в качестве маркеров и предикторов преэклампсии и ее жизнеугрожающих осложнений для матери и новорождённого.

2. Практическим значением обладает выявленная взаимосвязь между динамикой соотношения лактатдегидрогеназа/аспартатдегидрогеназа и продолжительностью течения HELLP-синдрома.

3. Практическое значение имеет выявление такого фактора риска длительного течения HELLP-синдрома, как наличие сочетанной соматической патологии у беременных с тяжелой преэклампсией, включающей заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, печени, центральной нервной системы и свертывания крови.

4. Практическое значение имеет определение влияния тяжелой преэклампсии, на фоне которой развивается преждевременная отслойка плаценты, на повышение риска таких неблагоприятных исходов беременности и родов для матери, как тяжелая заболеваемость, гистерэктомия, коагулопатия и полиорганная недостаточность.

5. Практическое значение имеет использование предложенных моделей для прогнозирования развития тяжелой преэклампсии и формы HELLP-синдрома, позволяющее осуществить своевременную профилактику, диагностику и лечение их жизнеугрожающих осложнений.

6. Практическое значение имеет обоснование эффективности и безопасности введения терлипессина в толщу миометрия у пациенток с гипертензивными расстройствами во время беременности для профилактики послеродовых кровотечений при операции кесарева сечения.

Внедрение результатов работы

Научные выводы и практические рекомендации, ставшие результатом исследования, внедрены в повседневную клиническую практику Перинатального центра ГБУЗ РК «Клиническая больница имени Н.А. Семашко» (Симферополь); ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом №1»; КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр»; ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии»; КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства».

Полученные в результате исследований данные включены в образовательный процесс кафедры общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи, кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Симферополь); кафедры анестезиологии и реаниматологии КГМУ имени профессора В.Ф. Войно-

Ясенецкого; учебного отдела ФГБНУ «НИИ АГиР имени Д.О. Отта» (Санкт-Петербург).

Положения, выносимые на защиту

1. Исследование показателей N-терминального отрезка неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа, С4-компонента системы комплемента, прокальцитонина, мочевой кислоты и выраженности протеинурии перед родоразрешением у беременных с гипертензивными расстройствами позволяет прогнозировать развитие тяжелой преэклампсии и ее осложнений.
2. Тяжелая преэклампсия характеризуется значительным снижением уровня антитромбина III.
3. Критериальные признаки HELLP-синдрома в сочетании с рядом анамнестических данных позволяют прогнозировать продолжительность его течения.
4. Преждевременная отслойка плаценты у пациенток с тяжелой преэклампсией значительно повышает риск развития тяжелой заболеваемости, гистерэктомии, коагулопатии, нарушений функции печени и почек, значительно ухудшая исходы беременности и родов.
5. Местное применение терлипрессина в толщу миометрия у рожениц с гипертензивными расстройствами для профилактики массивных послеродовых кровотечений во время операции кесарева сечения эффективно и безопасно, не сопровождается гемодинамическими изменениями и позволяет сократить объем кровопотери.
6. Предложенные модели прогнозирования, созданные на основании критериальных признаков и клинико-лабораторных показателей, позволяют предположить вероятность развития тяжелой преэклампсии и формы HELLP-синдрома.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты клинического исследования, проведенного на основе достоверной выборки пациенток, анализа статистической обработки полученных данных, обеспечивающих надёжность и репрезентативность основных выводов, доказательны и убедительны. В ходе исследования были использованы адекватные методики сбора первичной информации и ее обработки. Для обработки статистических данных были применены современные методы анализа. Результаты проведенного исследования соответствуют существующим положениям, выводы сопоставлены с данными других исследователей.

В период с 2018 по 2023 гг. результаты работы доложены и обсуждены в ходе выступлений на регионарных, всероссийских, международных симпозиумах и конференциях анестезиологов-реаниматологов и акушеров-гинекологов. Апробация состоялась на совместном заседании кафедр общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи; внутренней медицины №1, акушерства, гинекологии и перинатологии №1

Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского».

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, в том числе: 14 – в изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации; 10 статей – в изданиях, состоящих в перечне базы RSCI; получен 1 патент на изобретение.

Личный вклад автора в исследование

Автор практически самостоятельно практически провёл настоящую диссертационную работу. Соискатель собственноручно выбрал тему диссертационного исследования, самостоятельно разработал дизайн исследования, своими силами провёл разработку базы данных и набор клинического материала, лично выполнил анализ результатов обследования беременных и родильниц. Автором выполнено планирование исследования, разработана его методика и дизайн, собран и обработан материал исследования. Автором самостоятельно проделаны анализ и статистическая обработка полученных данных в соответствии с правилами, которые обеспечивают надёжность полученных результатов и изложенных выводов. Результаты проведённого исследования сформулированы и опубликованы лично автором.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 352 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания клинической характеристики и методик исследования пациенток, 4 глав с изложением и обсуждением результатов, полученных при клиническом исследовании, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 361 источник, из которых 35 отечественных и 326 иностранных. Работа содержит 117 таблиц и 114 рисунков.

Представленные в данной работе первичные данные были получены, обработаны методами статистического анализа и обобщены лично автором.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач в период с июля 2018 года по сентябрь 2022 года было проведено 7 клинических исследований (рисунок 1):

- клинические исследования 1-4 – для изучения прогностического потенциала изучаемых биохимических маркеров и предикторов преэклампсии (ПЭ) и ее осложнений;
- клиническое исследование 5 – для оценки возможностей прогнозирования продолжительности течения HELLP-синдрома;
- клиническое исследование 6 – для оценки эффективности и безопасности применения терлипессина с целью профилактики послеродового кровотечения у пациенток с гипертензивными расстройствами (ГР) во время беременности;
- клиническое исследование 7 – для оценки вероятных исходов беременности у пациенток с тяжелой ПЭ, на фоне которой происходит преждевременная отслойка плаценты (ПОП).

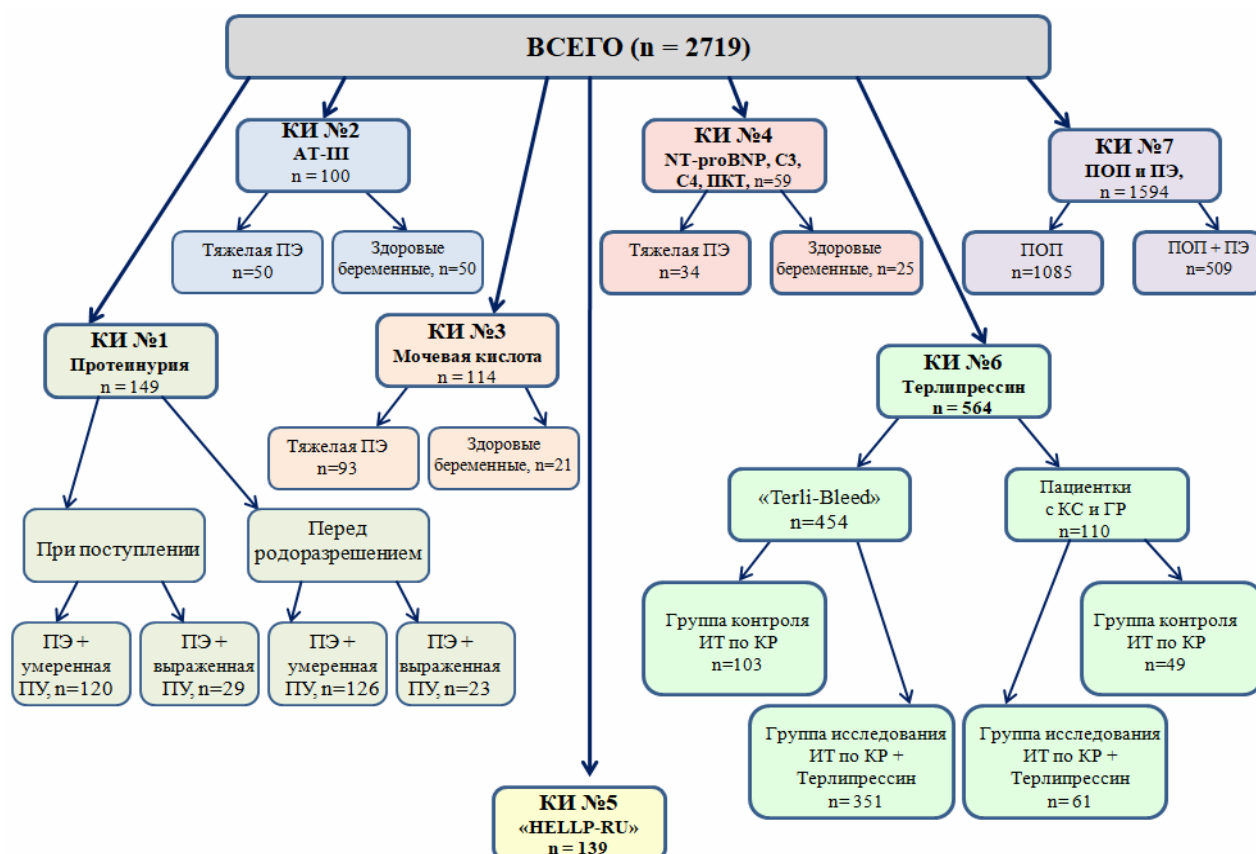


Рисунок 1 – Диаграмма потока участников исследования

Примечание: КИ – клиническое исследование; ПОП – преждевременная отслойка плаценты; АТ-III – антитромбин III; ПЭ – преэклампсия; ИТ – интенсивная терапия; КР – клинические рекомендации; PKT – прокальцитонин; ПУ – протеинурия; КС – кесарево сечение; ГР – гипертензивные расстройства, C3, C4 – компоненты системы комплемента

Клиническое исследование №1. Оценка влияния протеинурии на исход беременности и родов у пациенток с преэклампсией

Проведено ретроспективное изучение 149 историй родов пациенток с ПЭ, которые стратифицировали на две группы по признаку выраженности протеинурии (ПУ). Показатели ПУ изучали дважды – при поступлении и перед родоразрешением. В первую группу включали беременных пациенток с умеренной ПУ (0,3 и более г/сутки, но менее 5,0 г/сутки), объем группы при поступлении в стационар составил 120 пациенток, перед родоразрешением – 126 пациенток. Во вторую группу включали беременных пациенток с выраженной ПУ (5,0 и более г/сутки), объем данной группы при поступлении в стационар составил 29 участниц, перед родоразрешением – 23 пациентки. Указанное разделение интервала значений белка в порции мочи и наименование степени выраженности ПУ проводили согласно клиническим рекомендациями (протоколам лечения) «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» МЗ РФ от 7 июня 2016 г.

Клиническое исследование №2. Изучение показателей антитромбина III у здоровых беременных и пациенток с тяжелой преэклампсией

Проведено проспективное клиническое контролируемое обсервационное исследование 100 пациенток, которые были разделены на две группы по 50 беременных женщин. Группу исследования представляли пациентки с тяжелой ПЭ. Контрольная группа включала здоровых беременных женщин и формировалась методом подбора пар, учитывая вариабельность показателей антитромбина III (АТ-III) в зависимости от многих факторов – возраста, массы тела, срока гестации и национальности. Из 50 беременных женщин, включенных в исследование, 27 пациенток были славянской национальности (русские и украинки), 23 пациентки – крымские татарки. Метод подбора пар позволил каждой пациентке в группе исследования поставить в соответствие здоровую пациентку из контрольной группы со сходными значениями показателей, влияющих на уровень АТ-III, уменьшая их вклад при последующем сравнении.

Клиническое исследование №3. Изучение уровня мочевой кислоты у здоровых беременных и пациенток с тяжелой преэклампсией

Проведено проспективное клиническое контролируемое обсервационное исследование уровня мочевой кислоты и частоты встречаемости исходов беременности/родов для матери, плода и новорожденного, зарегистрированных при поступлении в стационар, перед родоразрешением и после родоразрешения у 93 пациенток с тяжелой ПЭ, включенных в группу исследования, и 21 здоровой беременной, включенной в группу контроля.

Клиническое исследование №4. Определение уровня N-терминального отрезка неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP), прокальцитонина, С3- и С4-компонентов системы комплемента у здоровых беременных и пациенток с тяжелой преэклампсией

Проведено проспективное клиническое контролируемое обсервационное исследование указанных показателей у 59 пациенток, стратифицированных на две группы: в группу исследования были включены 34 беременные с тяжелой ПЭ, в группу контроля – 25 здоровых беременных.

Клиническое исследование №5. Оценка влияния критериальных клинико-лабораторных признаков HELLP-синдрома и анамнестических факторов на продолжительность его течения

Проведено многоцентровое продольное аналитическое клиническое исследование 139 женщин с HELLP-синдромом без группы контроля с групповым анализом под названием «HELLP-RU» из 16 медицинских центров. В исследование были включены пациентки как с полной формой HELLP-синдрома, так и с парциальными: ELLP-синдром и HEL-синдром. Для регистрации изучаемых данных были выбраны три контрольные точки: при поступлении, до родоразрешения, после операции кесарева сечения/родоразрешения.

Для прогнозирования риска развития тяжелой преэклампсии и формы HELLP-синдрома были разработаны модели прогнозирования. С этой целью определяли степень связи изучаемых в данном исследовании маркеров и предикторов ПЭ с вероятностью ее манифестации. Для этого сначала проводили однофакторный дисперсионный анализ, а затем, после выявления показателей, которые, по данным однофакторного анализа, были статистически значимо ассоциированы с ПЭ, выполняли многофакторный анализ.

Исследование возможности прогнозирования развития полной формы HELLP-синдрома против одной из его неполных форм (HEL-/ELLP-формы) проводили методом логистической регрессии с пошаговым исключением признаков (переменных) с наименьшей информативностью, используя клинические симптомы при поступлении и перед родоразрешением.

Клиническое исследование №6. Исследование оценки эффективности и безопасности применения терлипрессина для профилактики послеродового кровотечения у родильниц без гипертензивных расстройств во время беременности и пациенток с преэклампсией

Исследование проводили в два этапа. Первым этапом являлось многоцентровое всенаправленное когортное исследование «Terli-Bleed», целью которого была оценка эффективности терлипрессина для профилактики послеродового кровотечения у 454 родильниц с высокими факторами риска развития массивных послеродовых кровотечений из 5 медицинских центров РФ. Пациентки были разделены на группу контроля из 103 человек, получивших стандартную профилактику кровопотери в соответствии с клиническими рекомендациями [Куликов А.В., Шифман Е.М., 2018], и группу исследования из 351 человек, получивших, кроме стандартной профилактики, дополнительно препарат терлипрессин (Реместип®, «Ferring Company», Берлин, Германия; (Реместип®, «Ferring-Leciva, a.s.», Чешская Республика) после извлечения плода и пересечения пуповины. Терлипрессин вводили в место разреза на матке, в толщу миометрия в дозе 0,4 мг, разведенных до 10 мл раствором 0,9% раствора хлорида натрия. Сбор и регистрацию клинических данных проводили проспективно (группа контроля) и ретроспективно (группа исследования). Все женщины были родоразрешены путем операции кесарева сечения (КС). Для оценки эффекта препарата терлипрессин оценивали объем послеродовой кровопотери, необходимость проведения дополнительных методов хирургического гемостаза, гистерэктомии и введения утеротоников второй линии, изучали параметры неинвазивного артериального давления (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), величину шокового индекса (ШИ), результаты лабораторных данных, частоту осложнений, аллергических и побочных эффектов, связанных с применением терлипрессина.

Объём кровопотери оценивали гравиметрическим методом путем прямого сбора крови в градуированные ёмкости совместно с взвешиванием пропитанных кровью салфеток и операционного белья. Контроль указанных параметров проводили трижды: 1 этап – T0, за 24 часа до операции; 2 этап – T1,

сразу после операции; 3 этап – С1, на следующий день, через 24 часа после операции КС.

Целью второго этапа исследования была оценка безопасности местного применения терлипрессина у родильниц с гестационными ГР для профилактики послеродовых кровотечений при операции КС. В исследовании приняли участие два медицинских центра, где были отобраны 110 беременных с различными формами ГР и высокими факторами риска развития послеродового кровотечения. Беременные были разделены на две группы: группу контроля – 49 женщин без ГР, получавших стандартную терапию согласно клиническим рекомендациям, и группу исследования – 61 женщину с ГР, которым, кроме стандартной профилактики согласно клиническим рекомендациям, дополнительно вводили терлипрессин (Реместип, «Ferring Company», Германия; Реместип, «Ferring-Leciva, a.s.», Чешская Республика) по вышеуказанной методике. Дополнительно обе группы стратифицировали на две подгруппы по объему кровопотери с порогом отсечения, равным 1000 мл (≤ 1000 мл и > 1000 мл). Для оценки безопасности препарата терлипрессин определяли показатели неинвазивного АД, частоту ЧСС, величину ШИ, лабораторные данные, частоту осложнений, аллергических и побочных эффектов, связанных с применением терлипрессина. Методы определения объема кровопотери и сроки контроля перечисленных показателей были аналогичны таковым на первом этапе исследования.

Клиническое исследование №7. Исследование влияния преэклампсии на возникновение и исходы преждевременной отслойки плаценты

Исследование являлось фрагментом многоцентрового ретроспективного исследования влияния ПЭ и многоплодия на вероятные различия исходов беременности/родов для матери на фоне ПЭ и без ПЭ у 1594 пациенток с ПОП из медицинских центров 16 городов России. В нашей работе были использованы данные о 509 беременных женщинах с тяжелой ПЭ, на фоне которой произошла ПОП, включенных в группу исследования и составивших 31,9% общей выборки. В группу контроля были включены 1085 беременных с ПОП без ПЭ.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка данных включала описательную статистику, анализ и проверку статистической достоверности межгрупповых различий, а также исследование статистической значимости влияния факторов риска на ряд показателей с помощью расчета для них отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала. Результаты описательной статистики для числовых показателей представлены в виде среднего значения (стандартного отклонения) или медианы [интерквартильного размаха], для показателей бинарного и категориального типов – в виде абсолютной и относительной частот: n (%).

Для сравнения средних значений между двумя группами и проверки их различия на статистическую значимость применялся критерий Стьюдента либо критерий Манна-Уитни. Для сравнения средних значений более двух групп использовался дисперсионный анализ. Сравнение абсолютных и относительных

частот между двумя и более группами проводилось с помощью критерия χ^2 и критерия Фишера. Для исследования структуры связей между числовыми показателями рассчитывали парные коэффициенты корреляций по Пирсону. Для исследования парных связей между бинарными показателями, а также между бинарным откликом и показателями категориального типа использовался метод кросстабуляции.

Для анализа связи бинарного отклика с показателями любого типа проводились однофакторный и многофакторный анализы методом логистической регрессии. Для разработки прогностических моделей был использован метод машинного обучения с учителем – логистическая регрессия с пошаговым исключением переменных до достижения индексом Акаике нижнего плато. Прогностическая эффективность полученной модели оценивалась по величине индекса AUC. Уровень статистической значимости был принят равным 0,05. Для расчетных процедур и построения графиков в ходе статистического анализа данных использовались следующие программные пакеты: Excel 2019, Статистика 12.0, StatTools 1.0 (Интелтек Лаб, Россия), программная среда R 4.2.1. Для разработки прогностических моделей и графического сопровождения большинства результатов были использованы статистические и графические библиотеки R, а также были написаны специализированные скрипты на языке R в одноименной среде.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническое исследование №1. Оценка влияния протеинурии на исход беременности и родов у пациенток с ПЭ.

При сравнении характеристик пациенток, включенных в группы исследования, выявлено различие среднего значения возраста. При поступлении в стационар пациенток с умеренной ПУ данный показатель был статистически значимо выше, чем в группе беременных с выраженной ПУ ($31,2 \pm 6,1$ против $27,6 \pm 6,0$; $p = 0,005$). Исследование антропометрических показателей и встречаемости ПЭ в течение предыдущих беременностей статистически значимых различий у пациенток изучаемых групп не выявило.

Перед родоразрешением в группе с выраженной ПУ была отмечена более частая встречаемость ПЭ во время предыдущей беременности по сравнению с аналогичным показателем у пациенток с умеренной ПУ (21,7% против 7,1; $p = 0,0275$). При исследовании антропометрических показателей и возраста статистически значимых различий определено не было.

Определение величины эффекта ассоциативной связи между наличием осложнений течения беременности/родов и степенью ПУ, проведенное методом расчета отношения шансов, свидетельствовало о значительном увеличении риска развития HELLP-синдрома, головной боли, генерализованных отеков, повышения активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в группе с выраженной ПУ по сравнению с группой умеренной ПУ как при поступлении беременных с ПЭ в стационар, так и перед родоразрешением (таблица 1).

Вероятность развития дыхательных расстройств у новорожденных от матерей с ПЭ и выраженной ПУ, при поступлении в стационар превышала таковую в группе с умеренной ПУ в 2,43 (95%ДИ [1,03;5,71]), перед родоразрешением – в 2,6 раз (95%ДИ [1,03;6,54]).

Таблица 1 – Риск развития осложнений преэклампсии у беременных с выраженной и пациенток с умеренной протеинурией

Показатель \ Группа	При поступлении		После родоразрешения	
	ОШ	P	ОШ	P
HELLP-синдром	9,44[0,19; 1,56]	0,012	9,38[1,47; 59,65]	0,02
Головная боль	4,75 [1,27; 17,7]	0,02	3,13 [0,86; 11,42]	0,08
Отек зрительного нерва	0,63 [0,24;1,63]	0,36	1,11 [0,42; 2,91]	0,84
Боль в эпигастральной области	2,89 [0,46; 18,14]	0,26	1,92 [0,36; 10,16]	0,44
Тромбоцитопения	1,71[0,69; 4,21]	0,24	1,55 [0,56; 4,13]	0,38
Генерализованные отеки	8,52 [1,11;65,48]	0,04	5,39 [0,69; 41,93]	0,11
Повышение активности АСТ	3,22[1,04; 9,92]	0,04	4,13[1,33; 12,82]	0,01
Повышение активности АЛТ	3,63 [0,98; 11,5]	0,05	6,05 [1,82; 20,15]	0,003

Клиническое исследование №2. Изучение показателей антитромбина III у здоровых беременных и пациенток с тяжелой ПЭ

Результаты сравнения двух групп пациенток, сформированных методом подбора пар по частотам и средним значениям основных факторов, потенциально влияющих на уровень АТ-III, свидетельствовали об их статистической сопоставимости. При сравнении средних значений АТ-III в исследуемых группах было выявлено значительное снижение его показателей у пациенток с ПЭ в сравнении со здоровыми беременными: $73,23 \pm 10,44$ против $118,94 \pm 5,53$, $p < 0,0001$. Наиболее существенное уменьшение значений АТ-III было отмечено у беременных женщин с ПЭ при наличии ожирения ($61,4 \pm 5,95$ против $79,89 \pm 5,08$, $p < 0,0001$).

При проведении корреляционного анализа определена группа пациенток с тяжелой ПЭ и минимальным уровнем АТ-III в зависимости от национальной принадлежности, возраста, наличия/отсутствия ожирения: среди крымских татарок ими являлись беременные с ожирением, независимо от возраста, а среди славянок – беременные, у которых наличие повышенного индекса массы тела (ИМТ) сочеталось с более старшим возрастом (таблицы 2, 3).

Таблица 2 – Кросскорреляционная матрица для группы пациенток с преэклампсией славянской национальности (n = 27)

Показатели	Срок гестации	Возраст	Рост	ИМТ	АТ-III
Срок гестации	1,000	-0,372	0,396	-0,146	0,224
Возраст	-0,372	1,000	-0,294	0,391	-0,636
Рост	0,396	-0,294	1,000	-0,272	0,319
ИМТ	-0,146	0,391	-0,272	1,000	-0,857
АТ-III	0,224	-0,636	0,319	-0,857	1,000

Таблица 3 – Кросскорреляционная матрица для группы пациенток с тяжелой преэклампсией крымско-татарской национальности (n = 23)

Показатели	Срок гестации	Возраст	Рост	ИМТ	АТ-III
Срок гестации	1,000	-0,196	0,322	0,081	-0,004
Возраст	-0,196	1,000	0,076	0,075	0,025
Рост	0,322	0,076	1,000	-0,106	0,138
ИМТ	0,081	0,075	-0,106	1,000	-0,845
АТ-III	-0,004	0,025	0,138	-0,845	1,000

Клиническое исследование №3. Изучение уровня мочевой кислоты у здоровых беременных и пациенток с тяжелой преэклампсией.

При сравнении характеристик пациенток, включенных в исследуемые группы, выявлено различие средних показателей массы тела, которая у пациенток с тяжелой ПЭ была статистически значимо выше, чем у здоровых беременных ($69,3 \pm 15,3$ против $60,1 \pm 7,0$; $p = 0,008$). Срок гестации и номер текущей беременных в группе пациенток с тяжелой ПЭ оказались статистически значимо ниже, чем у здоровых беременных ($33,1 \pm 4,2$ против $35,8 \pm 1,9$; $p = 0,005$ и $2,2 \pm 1,4$ против $3,2 \pm 1,8$; $p = 0,006$ соответственно).

Среди соматических заболеваний у пациенток с тяжелой ПЭ наиболее часто отмечались заболевания сердечно-сосудистой системы (в 20,4% случаев), и почек (в 14% случаев).

Исследование частот встречаемости клинических симптомов ПЭ в группе исследования в период от поступления до родоразрешения показало статистически значимое снижение частоты диастолического артериального давления (АД) ≥ 90 мм рт.ст. (с 97,8% до 90,3%; $p = 0,031$) и ПУ более 0,3 г/л (с 98,9% до 55,9%; $p < 0,0001$), а также увеличения частоты повышенной активности АЛТ (с 63,4% до 44,1%; $p = 0,009$). У 43% новорожденных от матерей с тяжелой ПЭ, отмечены дыхательные нарушения, у 39,8% – малая масса тела при рождении. Благоприятный исход беременности/родов для новорожденного у матерей с тяжелой ПЭ был выявлен только в 19,4% случаев.

Сравнение уровня мочевой кислоты в исследуемых группах при поступлении выявило существенное, статистически значимое увеличение изучаемого показателя у пациенток с тяжелой ПЭ по сравнению со здоровыми беременными ($399,9 \pm 69,1$ против $221,4 \pm 36,0$; $p < 0,0001$). После родоразрешения средний уровень мочевой кислоты у пациенток с тяжелой ПЭ продолжал расти – с $399,9 \pm 69,1$ до $423,6 \pm 83,3$, достигая таких высоких значений, которых при поступлении отмечено не было, различие между указанными этапами наблюдения было статистически значимым ($p = 0,0002$).

Также установлено, что после родоразрешения значения мочевой кислоты были существенно выше у тех пациенток группы исследования, для которых наличие как систолической, так и диастолической артериальной гипертензии было характерно как при поступлении, так и после родов (таблица 4).

Кроме этого, у пациенток с ПЭ была выявлена взаимосвязь между степенью выраженности гиперурикемии и увеличением показателей креатинина после родоразрешения: у пациенток с уровнем креатинина более 90 ммоль/л среднее значение мочевой кислоты повышалось значительно, чем у пациенток с уровнем креатинина менее 90 ммоль/л ($505,1 \pm 97,8$ против $410 \pm 73,3$; $p = 0,001$), возможно, являясь предвестником такого осложнения тяжелой ПЭ, как острое почечное повреждение.

Таблица 4 – Показатели мочевой кислоты в группе исследования при поступлении и после родоразрешения при наличии/отсутствии повышения артериального давления

Показатель	Время	N	Mean (StD)	Min-Max	<i>p</i>
Систолическое АД ≥ 140 при поступлении	При поступлении	77	395,9 (69,6)	162,0 - 558,0	0,0001
	После родов	65	421,0 (86,5)	178,0 - 643,0	
Систолическое АД ≥ 140 перед родами	При поступлении	78	400,4 (67,6)	162,0 - 558,0	0,00007
	После родов	66	428,4 (80,1)	275,0 - 643,0	
Диастолическое АД ≥ 90 при поступлении	При поступлении	81	399,7 (69,9)	162,0 - 558,0	0,0003
	После родов	2	440,0 (7,1)	435,0 - 445,0	
Диастолическое АД ≥ 90 перед родами	При поступлении	79	403,4 (68,1)	162,0 - 558,0	0,0004
	После родов	64	431,7 (78,7)	275,0 - 643,0	

Клиническое исследование №4. Определение уровня N-терминального отрезка неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP), прокальцитонина, С3- и С4-компонентов системы комплемента у здоровых беременных и пациенток с тяжелой преэклампсией.

Сравнение общих характеристик пациенток, включенных в исследуемые группы, показало различие средних показателей массы тела, которые у пациенток с тяжелой ПЭ были статистически значимо выше, чем у здоровых беременных ($58,0 \pm 6,6$ против $71,8 \pm 13,3$, $p = 0,00001$) и срока гестации, который при наличии тяжелой ПЭ был существенно ниже, чем при нормально протекающей беременности ($36,8 \pm 1,2$ против $33,6 \pm 4,0$, $p = 0,0002$).

Анализ показателей С3- и С4-компонентов системы комплемента в изучаемых группах выявил их совершенно различную динамику (рисунок 2). Значимого различия уровня С3-компонента системы комплемента между группами исследования выявлено не было. Совсем иной характер изменений был отмечен в отношении С4-компонента системы комплемента. У пациенток с тяжелой ПЭ его значения были в 1,47 раза ниже, чем у здоровых беременных ($p < 0,00006$). Контуры выборочных распределений С3- и С4-компонентов в обеих исследуемых группах оказались схожи, однако интервал значений при тяжелой ПЭ был существенно сдвинут влево по сравнению с группой здоровых беременных. Снижение уровня С4-компонента, возможно, обусловлено его потреблением при чрезмерной активации системы комплемента, являющейся одним из ключевых звеньев тромботической микроангиопатии, вариантом течения которой является тяжелая ПЭ.

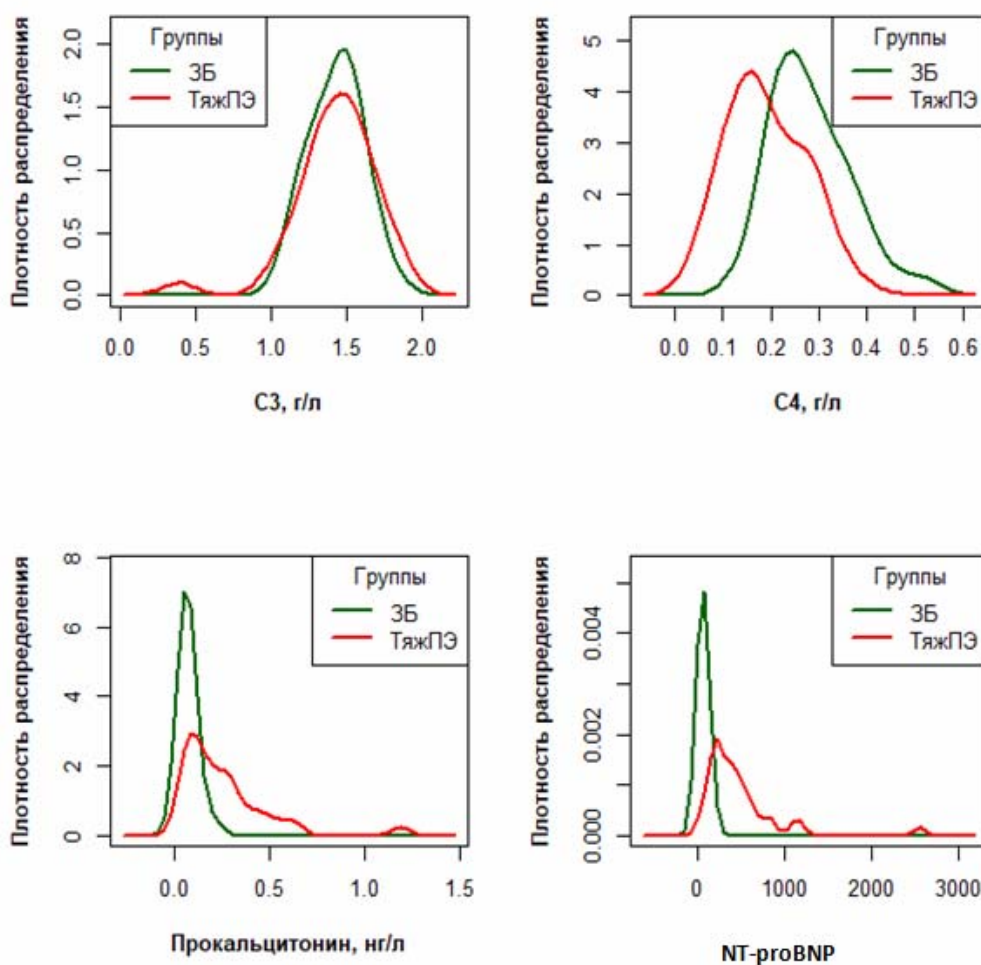


Рисунок 2 – Различия функции плотности распределения значений C3-, C4-компонентов системы комплемента, прокальцитонина и NT-proBNP между группами здоровых беременных и беременных с тяжелой преэклампсией

Результаты, полученные при изучении динамики уровня прокальцитонина, свидетельствовали о различии его выборочных распределения у здоровых беременных и пациенток с ПЭ по всем статистическим показателям – и центральным характеристиками, и параметрам вариабельности. Для указанных показателей в группе здоровых беременных была отмечена очень плотная концентрация в узком диапазоне значений, тогда как в группе пациенток с тяжелой ПЭ интервал полученных значений оказался значительно шире, а медиана и среднее значение – существенно превосходили аналогичные параметры группы здоровых беременных.

Выявленная динамика свидетельствовала о существенной вариабельности значений прокальцитонина у пациенток с ПЭ, полученной за счет его более высоких значений. Уровень прокальцитонина у пациенток с тяжелой ПЭ оказался в 3,57 раз выше, чем у здоровых беременных ($0,25 \pm 0,23$ против $0,07 \pm 0,04$, $p < 0,0003$).

Учитывая, что референсные значения прокальцитонина во время беременности до сих пор остаются предметом дискуссии, данные об уровне

прокальцитонина в группе здоровых беременных, приведенные в нашем исследовании, представляются важным дополнением современных представлений о динамике данного показателя при физиологически протекающей беременности.

Сходная с динамикой прокальцитонина графическая картина была получена в отношении динамики показателя NT-proBNP (см. рисунок 2). В группе здоровых беременных значения NT-proBNP группировались в очень узком интервале и имели почти нормальное распределение, тогда как в группе пациенток с тяжелой ПЭ интервал значений NT-proBNP был значительно больше. Показатели NT-proBNP у пациенток с тяжелой формой ПЭ были в 8,5 раз выше, чем у здоровых беременных ($p < 0,00005$).

Клиническое исследование 5. Оценка влияния критериальных клиничко-лабораторных признаков HELLP-синдрома и анамнестических факторов на продолжительность его течения

По антропометрическим показателям, паритету беременностей и родов, а также сроку гестации значимого различия между изучаемыми группами выявлено не было. По возрастным показателям группы были несопоставимы – самые молодые пациентки оказались в группе манифестации HELLP-синдрома только после родоразрешения ($29,1 \pm 6,8$) и его наличия во всех трех точках наблюдения ($28,7 \pm 5,4$). Пациентки наиболее старшего возраста составили группу с ELLP-синдромом ($33,8 \pm 4,6$). Возрастные различия пациенток указанных групп были статистически значимы ($p = 0,022$).

Наиболее длительная госпитализация (не менее 9 суток) наблюдалась в группе пациенток с полной формой HELLP-синдромом с наличием его клинических признаков как перед, так и после родоразрешения. В этой же группе отмечено самое высокое значение средних показателей длительности госпитализации ($13,8 \pm 5,4$) по сравнению с остальными группами исследования и максимальное количество суток, проведенных в стационаре – 22.

Основное количество сопутствующих соматических заболеваний выявили в группе пациенток с HELLP-синдромом максимальной из наблюдаемых в данном исследовании продолжительности – при поступлении, перед родами и после родоразрешения. Среди них наиболее часто была отмечена патология почек (11,7%), которая по частоте встречаемости опережала даже заболевания сердечно-сосудистой системы (8,8%), лидирующие среди соматических заболеваний у большинства пациенток с ПЭ, включенных в описанные выше клинические исследования. Сопутствующие заболевания печени встречались только у пациенток с HELLP-синдромом максимальной продолжительности течения и по частоте занимали лишь четвертое место, составляя 4,4%.

Одновременное сочетание нескольких соматических заболеваний, как показало рассчитанное значение отношения шансов, было ассоциировано с почти шестикратным увеличением риска длительного течения полной формы HELLP-синдрома по сравнению с наличием только одного заболевания (рисунок 3).

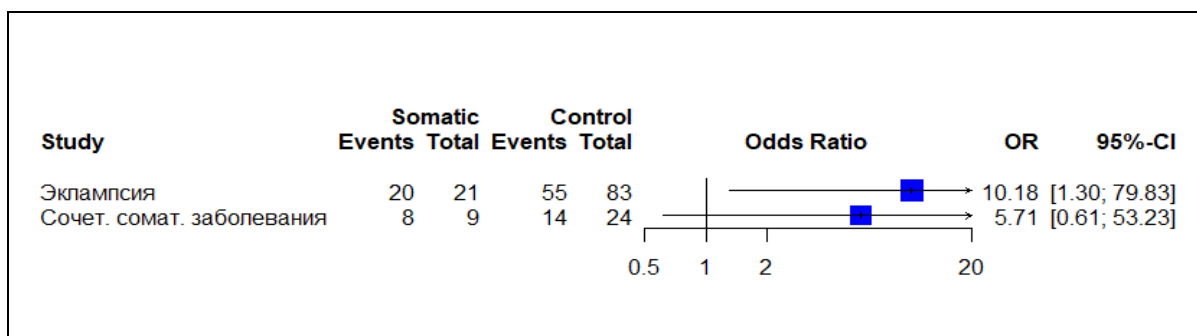


Рисунок 3 – Факторы, увеличивающие риск длительного течения HELLP-синдрома в общей выборке

Соотношение всех форм HELLP-синдрома, регистрируемых у 139 пациенток, включенных в исследование, было следующим (рисунок 4): полная форма HELLP-синдрома встречалась у 104 пациенток (76,3%), парциальный HEL-синдром – у 22 пациенток (15,8%), а парциальный ELLP-синдром – у 8 пациенток (5,8%). У 3 пациенток (2,2%) HEL-синдром, диагностированный при поступлении или перед родоразрешением, в дальнейшем (после родоразрешения) трансформировался в полную форму HELLP-синдрома.

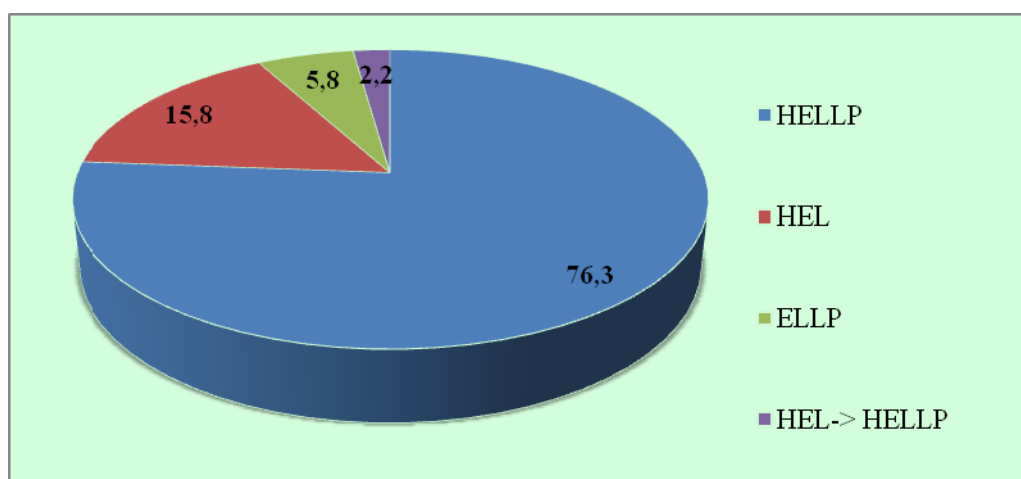


Рисунок 4 – Частота встречаемости различных форм HELLP-синдрома в представленной выборке

У большинства пациенток была диагностирована полная форма HELLP-синдрома, признаки которой сохранялись в течение трех выбранных периодов наблюдения (таблица 5).

Парциальный HEL-синдром встречался гораздо реже – у 23 пациенток при поступлении (19,2%) и 24 – перед родоразрешением (18,8%), после родов данная форма HELLP-синдрома не регистрировалась. Встречаемость парциального ELLP-синдрома среди всех вариантов течения была минимальной. Можно предположить, что к отличительной особенности развития парциальных форм HEL- и ELLP-синдрома, выявленной на данной

выборке, относилась возможность их купирования после родоразрешения практически у всех пациенток.

Таблица 5 – Структура форм HELLP-синдрома в различных точках наблюдения: при поступлении, перед родоразрешением, после родоразрешения

Форма HELLP-синдрома	При поступлении	Перед родами	После родов
HELLP, n (%)	90 (75,0)	95 (74,2)	57 (98,3)
HEL, n (%)	23(19,2)	24(18,8)	0
ELLP, n (%)	7 (5,8)	8 (6,25)	1 (1,7)
Всего, n (%)	120 (86,3)	127 (91,4)	58 (41,7)

Для изучения взаимосвязи критериальных клинико-лабораторных признаков HELLP-синдрома и продолжительности его течения была проанализирована динамика интегрального показателя, отражающего как печеночно-почечную дисфункцию, так и выраженность гемолиза – соотношение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) к показателям АСТ (таблица 6) – ЛДГ/АСТ.

В группе, где HELLP-синдром при поступлении не наблюдался, а манифестация его произошла перед родами, средние значения медианы соотношения ЛДГ/АСТ к этой временной точке резко снизились с 15,5 до 2,3, т.е. у половины пациенток данной группа перед родами средние значения медианы соотношения ЛДГ/АСТ не превышали 2,3.

В этой же группе произошло значительное, статистически значимое, снижение средних показателей изучаемого соотношения – с $20,8 \pm 13,0$ до $4,4 \pm 4,0$ ($p = 0,0043$). Минимальные и стабильно низкие медианы соотношения ЛДГ/АСТ наблюдались у пациенток с HELLP-синдромом наибольшей продолжительности (при поступлении, до и после родов) и у пациенток с HEL-синдромом, продолжительность которого была столь же длительной, хотя статистическая значимость в отношении различий в указанных группах не была достигнута.

В группе, где полная форма HELLP-синдрома развилась только после родоразрешения, медиана соотношения ЛДГ/АСТ в более ранние периоды, когда признаков данного осложнения ПЭ еще не наблюдалось, имела достаточно высокие значения и составляла в среднем 20,0 и 15,2 соответственно.

Полученные данные позволяют сделать предположение, что соотношение ЛДГ/АСТ может служить предиктором тяжести, близости и продолжительности течения HELLP-синдрома. Так, если у пациентки соотношение ЛДГ/АСТ составляет менее 5, то можно ожидать более продолжительного течения HELLP-синдрома. Если показатели соотношения ЛДГ/АСТ выше 10, то, при наличии HELLP-синдрома, высока вероятность его более краткосрочного течения. Если у пациентки HELLP-синдром еще не диагностирован, а соотношение ЛДГ/АСТ снижается, можно предположить серьезный риск развития HELLP-синдрома в ближайшем будущем.

Таблица 6 – Динамика соотношения ЛДГ/АСТ в группах с различными формами и продолжительностью течения HELLP-синдрома

Период наблюдения	N	Mean(StD)	Median[Q ₁ ; Q ₃]	Min	Max	p
HELLP-синдром только после родов						
При поступлении	6	19,8 (8,3)	20,0 [13,5; 22,7]	9,2	33,1	0,500
Перед родами	7	18,5 (13,4)	15,2 [2,3; 3,7]	2,9	39,1	
HELLP-синдром перед родами и после родов						
При поступлении	5	20,8 (13,0)	15,5 [11,9; 22,4]	11,7	45,0	0,043
Перед родами	5	4,4 (4,0)	2,3 [43,6; 111,6]	2,1	430,9	
HELLP-синдром при поступлении и перед родами						
При поступлении	14	34,6 (57,5)	11,2[7,1; 28,3]	2,9	207,2	0,110
Перед родами	12	37,2 (62,0)	11,1[5,4; 32,3]	2,8	207,2	
HELLP-синдром при поступлении, перед родами и после родов						
При поступлении	56	9,9 (17,2)	4,3[2,4; 10,3]	0,3	1102,0	0,850
Перед родами	53	10,0 (17,5)	4,2[2,5; 10,2]	0,3	1102,0	
HEL-синдром						
При поступлении	22	4,4 (3,1)	3,1[2,3; 6,6]	1,3	11,1	0,859
Перед родами	23	6,7 (12,1)	3,1[1,8; 4,9]	0,5	59,6	
ELLP-синдром						
При поступлении	4	10,3 (9,0)	7,3[4,7; 16,0]	3,4	23,4	0,465
Перед родами	6	11,7 (11,9)	5,8[3,9; 22,8]	1,5	30,4	

У 24 пациенток из всей выборки течение HELLP-синдрома осложнилось развитием эклампсии, течение которой, по аналогии с HELLP-синдромом, рассматривалось в данном исследовании как процесс с различной временной точкой диагностики и различной продолжительностью.

У 19 (13,7%) пациенток выборки эклампсия была диагностирована при поступлении и продолжалась до периода перед родами. Эклампсия, установленная при поступлении и продолжавшаяся перед и после родоразрешения, отмечалась у 4 (2,9%) пациенток выборки. Обозначив период течения HELLP-синдрома от поступления до момента после родоразрешения термином «HELLP-синдром с длительным течением», а все более короткие периоды его течения – термином «HELLP-синдром с коротким течением», получим следующую кросс-табуляционную таблицу ассоциации наличия эклампсии с длительностью течения HELLP-синдрома (таблица 7).

Таблица 7 – Взаимосвязь наличия эклампсии и длительности течения HELLP-синдрома

Эклампсия	HELLP-синдром с длительным течением	HELLP-синдром с коротким течением	ОШ [95% ДИ]
Наличие	20	1	10,2[1,3; 79,8] <i>p</i> = 0,027
Отсутствие	55	28	

Как следует из данных, представленных в таблице 7, наличие эклампсии увеличивает шансы длительного течения HELLP-синдрома более, чем в 10 раз

([95%ДИ: 1,3; 79,8], $p = 0,027$), но не является значимым фактором риска его манифестации.

Прогностические модели вероятности развития тяжелой ПЭ и формы HELLP-синдрома

При разработке прогностической модели развития тяжелой ПЭ были использованы показатели, проявившие на предыдущих этапах исследования признаки влияния на риск развития тяжелой формы ПЭ: ИМТ до беременности, возраст, С4-компоненты системы комплемента, прокальцитонин и NT-pro-BNP. Однако среди всех выбранных показателей статистически значимая связь с риском тяжелой ПЭ была выявлена только в отношении NT-pro-BNP.

Прогностическая формула расчета ОШ тяжелой преэклампсии:

$$\text{ОШ}_{\text{тяжПЭ}} = \exp(-0,74 - 22,7 * [\text{С4-компонент}] + 22,0 * [\text{Прокальцитонин}] + 0,029 * [\text{NT-pro-BNP}])$$

Расчет вероятности развития тяжелой преэклампсии проводится по формуле: $\text{Вероятность}_{\text{тяжПЭ}} = \text{ОШ}_{\text{тяжПЭ}} / (1 + \text{ОШ}_{\text{тяжПЭ}})$

Порог классификации выбран равным 0,587, индекс AUC, равный 0,9819, указывает на очень высокую прогностическую эффективность полученной модели (рисунок 5).

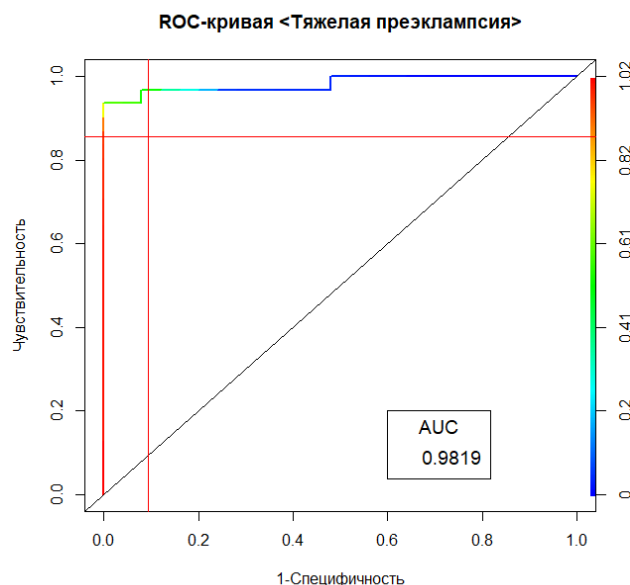


Рисунок 5 – ROC-кривая многофакторной прогностической модели тяжелой преэклампсии

Для прогнозирования формы HELLP-синдрома были разработаны четыре прогностических модели: с учетом и без учета показателей активности ЛДГ и соотношения ЛДГ/АСТ при поступлении и перед родоразрешением.

При разработке прогностической модели без учета показателей активности ЛДГ и соотношения ЛДГ/АСТ при поступлении многофакторный анализ показал, что статистически значимыми результатами оказались только при использовании показателей тромбоцитопении.

Прогностическая формула для расчета ОШ полной формы HELLP-синдрома против форм HEL- и ELLP-синдрома:

ОШ = $\exp(-0,48 + 1,00 \cdot [\text{Головная боль}] + 1,19 \cdot [\text{Уровень тромбоцитопении}])$,

где [Уровень тромбоцитопении] является категориальной переменной:

0 – нет тромбоцитопении: $> 150 \times 10^9/\text{л}$; 1 – уровень тромбоцитов: $100 - 150 \times 10^9/\text{л}$; 2 – уровень тромбоцитов: $50 - 100 \times 10^9/\text{л}$; 3 – уровень тромбоцитов: $< 50 \times 10^9/\text{л}$.

Вероятность P_{HELLP} полной формы HELLP-синдрома вычисляется по формуле:

$$P_{\text{HELLP}} = \text{ОШ} / (1 + \text{ОШ})$$

Вероятность $P_{\text{HEL+ELLP}}$ HEL- или ELLP-форм HELLP-синдрома вычисляется по формуле:

$$P_{\text{HEL+ELLP}} = 1 - P_{\text{HELLP}}$$

Выбранный порог классификации, равный 0,80, обеспечивал точность прогноза, равную 71,7%, чувствительность – 71,0% и специфичность – 73,2%. Полученный индекс AUC, равный 0,79, указывал на среднюю прогностическую эффективность (рисунок 6).

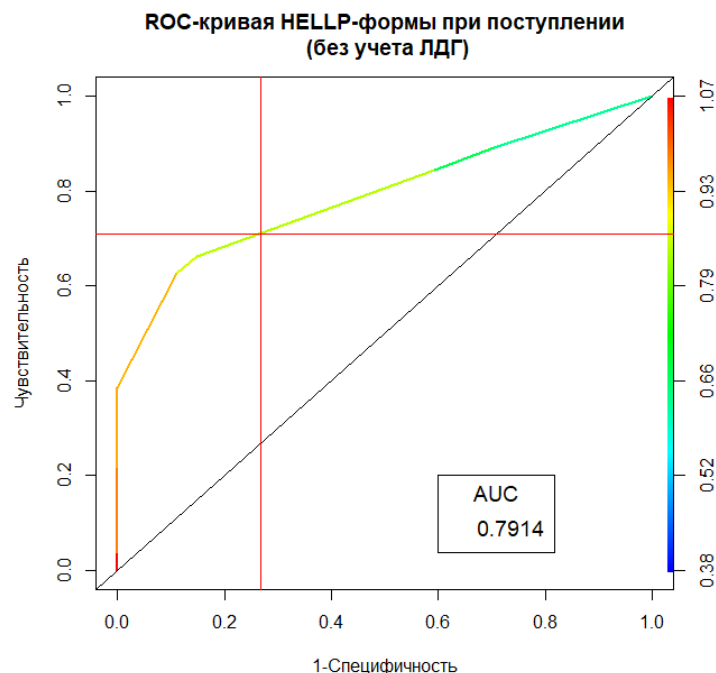


Рисунок 6 – ROC-кривая прогностической модели HELLP-синдрома при поступлении без учета показателей активности ЛДГ и соотношения ЛДГ/АСТ

При разработке прогностической модели формы HELLP-синдрома с учетом показателей активности ЛДГ и соотношения ЛДГ/АСТ при поступлении многофакторный анализ выделял две статистически значимые независимые переменные, связанные с откликом (полной формой HELLP-синдрома): степень тромбоцитопении и соотношение ЛДГ/АСТ (таблица 3.74).

Прогностическая формула для расчета ОШ полной формы HELLP-синдрома против форм HEL- и ELLP-синдрома:

$$\text{ОШ} = \exp(-1,42 + 0,18 * [\text{ЛДГ}/\text{АСТ}] + 1,35 * [\text{Уровень тромбоцитопении}])$$

При пороге классификации, равном 0,618, точность модели составляла 84,5%, чувствительность – 86,7%, специфичность – 77,4%. Значение индекса AUC, равное 0,87, указывало на хорошую прогностическую эффективность полученной модели (рисунок 7).

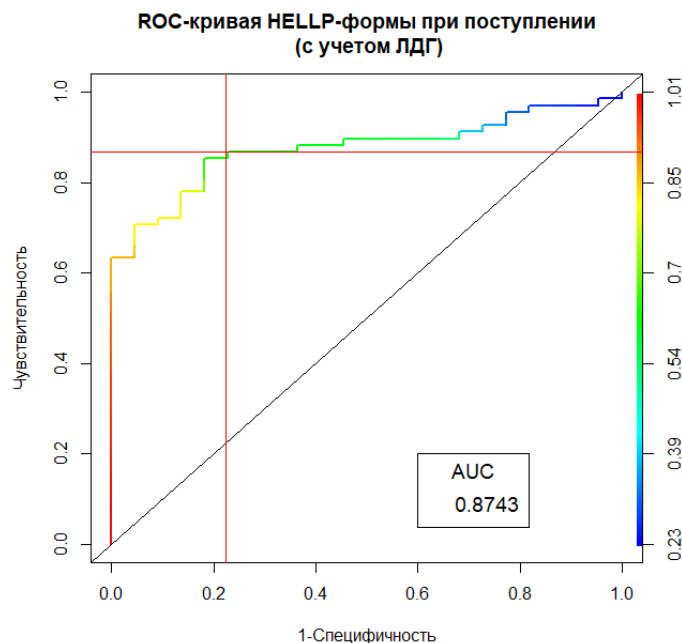


Рисунок 7 – ROC-кривая прогностической модели риска развития HELLP-синдрома при поступлении с учетом показателей ЛДГ и соотношения ЛДГ/АСТ

Сравнение прогностической эффективности двух полученных моделей полной формы HELLP-синдрома против HEL- и ELLP-форм при поступлении однозначно указывало на предпочтение модели с учетом активности ЛДГ и соотношения ЛДГ/АСТ.

При разработке прогностической модели формы HELLP-синдрома без учета показателей активности ЛДГ и соотношения ЛДГ/АСТ перед родоразрешением определено два статистически значимых прогностических маркера полной формы HELLP-синдрома – наличие головной боли и степень тромбоцитопении.

Порог классификации для данной модели был установлен равным 0,729, при этом точность модели составила 72,0%, чувствительность – 71,0%, специфичность – 75,8%. Значение AUC, равное 0,796, указывало на среднюю прогностическую эффективность полученной модели (рисунок 8).

Прогностическая формула для расчета ОШ полной формы HELLP-синдрома против форм HEL- и ELLP-синдрома:

$$\text{ОШ} = \exp(-0,07 + 1,72 * [\text{Головная боль}] - 0,88 * [\text{Боли в эпигастрии}])$$

+ 1,19*[Уровень тромбоцитопении])

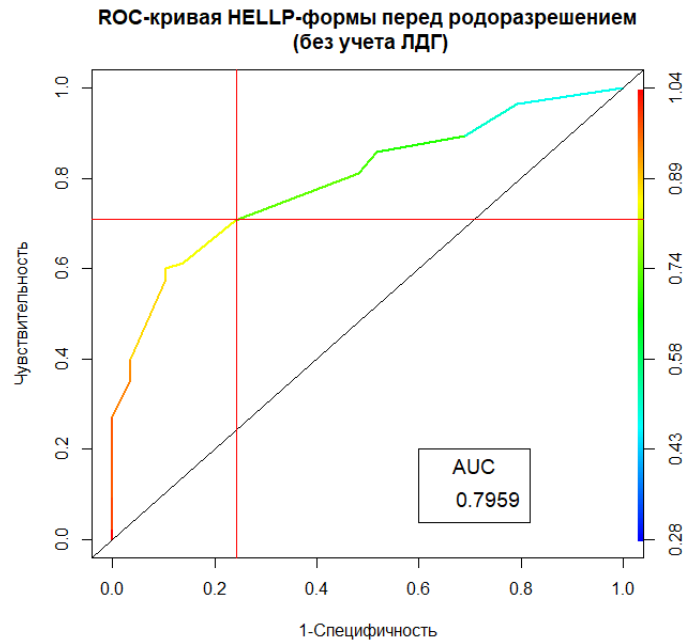


Рисунок 8 – ROC-кривая прогностической модели риска развития HELLP-синдрома перед родоразрешением без учета показателей ЛДГ и соотношения ЛДГ/АСТ

При разработке прогностической модели формы HELLP-синдрома с учетом показателей активности ЛДГ и соотношения ЛДГ/АСТ перед родоразрешением определена существенная связь развития формы HELLP-синдрома с наличием симптомов головной боли и рвоты. Прогностическая формула для расчета ОШ полной формы HELLP-синдрома против форм HEL- и ELLP-синдрома:

$$\text{ОШ} = \exp(-0,31 + 1,74 \cdot [\text{Головная боль}] - 1,88 \cdot [\text{Рвота}] - 0,92 \cdot [\text{Боли в эпигастрии}] + 1,23 \cdot [\text{Уровень тромбоцитопении}])$$

Значение порога классификации было выбрано равным 0,623. При таком пороге точность прогноза составляла 79,8%, чувствительность – 86,7%, специфичность – 63,4%.

Показатель AUC полученной модели, равный 0,83, свидетельствовал о ее хорошей прогностической эффективности (рисунок 9).

Сравнение и анализ параметров двух полученных моделей для прогноза полной формы HELLP-синдрома против HEL- и ELLP-формы перед родоразрешением показало, что более точное предсказание риска той или иной формы осуществляет модель без учета активности ЛДГ и значений соотношения ЛДГ/АСТ. В обеих моделях важнейшая роль в прогнозе различных форм HELLP-синдрома определена у таких признаков, как степень выраженности тромбоцитопении и головная боль.

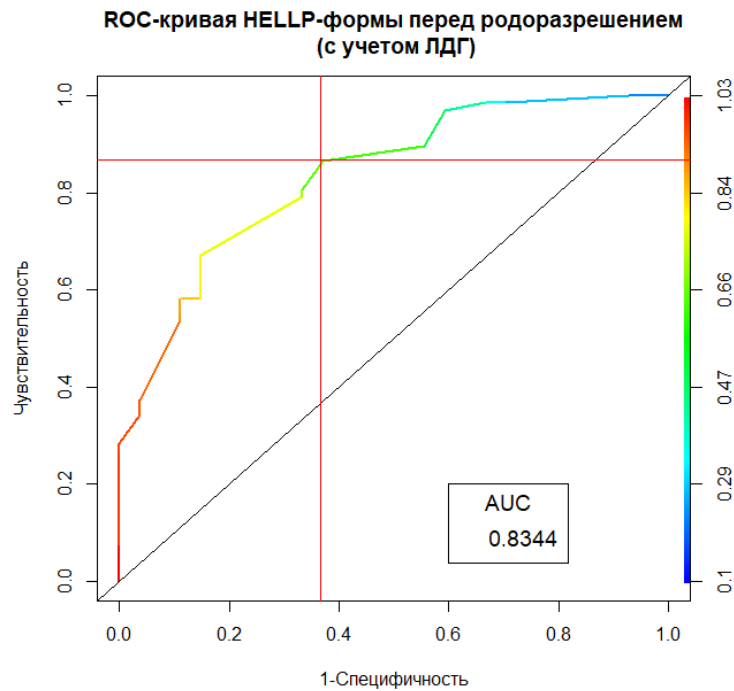


Рисунок 9 – ROC-кривая прогностической модели риска развития HELLP-синдрома перед родоразрешением с учетом показателей активности ЛДГ и соотношения ЛДГ/АСТ

Клиническое исследование №6. Исследование оценки эффективности и безопасности применения терлипрессина для профилактики послеродового кровотечения у беременных без гипертензивных расстройств и пациенток с ПЭ

На первом этапе данного исследования оценивали эффективность и безопасность применения терлипрессина для профилактики послеродового кровотечения у беременных без ГР.

При исследовании антропометрических показателей и возраста статистически значимых различий выявлено не было.

Сравнение анамнестических данных изучаемых групп выявило статистически значимые различия по наличию кровотечений в предшествующих родах: в группе с применением терлипрессина частота их встречаемости была более, чем в два раза выше по сравнению с контрольной группой (8,7% против 3,7%; $p = 0,038$). В контрольной группе чаще отмечалась многоплодная беременность (33,9% против 21,4%) и крупный плод (20,5% против 10,7%). В группе с применением терлипрессина в два раза чаще имело место вращение плаценты (15,5% против 7,4%), которое с большой вероятностью увеличивает риск развития массивных жизнеугрожающих кровотечений. Частота соматической патологии в исследуемой группе более чем в 2,5 раза превосходила таковую в контрольной (45,63% против 17,4 %; $p < 0,0001$).

При оценке распределения объема кровопотери (рисунок 10) можно было отметить существенный разброс данных и наличие наиболее высоких его значений в контрольной группе: максимальная кровопотеря у пациенток контрольной группы составила 10000 мл, а в исследуемой – более чем в два раза меньше (4500 мл).

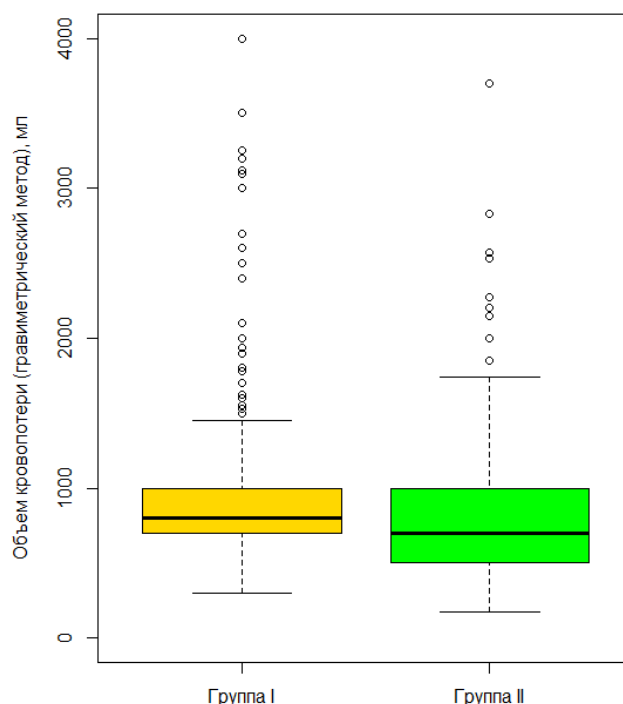


Рисунок 10 – Сравнение распределений объема кровопотери между группами II (с использованием терлипрессина) и I (контрольной).

При оценке медианы и интерквартильного интервала объема кровопотери в исследуемых группах более низкие его значения были отмечены в исследуемой группе с применением терлипрессина ($p(M-W) = 0,002$) (таблица 8).

Таблица 8 – Статистические параметры кровопотери в группах контроля и исследования

Группы	M (StD)	Med [Q ₁ ; Q ₃]	Min-Max	$p(T)$	$p(M-W)$
Контрольная (n=351)	999,5 (809,5)	800,0[700,0; 1000,0]	101,0 – 10000,0	0,688	0,002
Исследования (n=103)	962,6 (857,3)	700,0[500,0; 1000,0]	170,0 – 4500,0		

Сравнение показателей неинвазивного АД для оценки безопасности применения терлипрессина в акушерской практике статистической значимой разницы между группами не выявило.

При определении показателей ЧСС были отмечены незначительные статистические различия между группами на этапах T1 (сразу после введения

терлипрессина) и С1 (через 24 часа после введения терлипрессина), не имеющие, однако, клинического значения, влияющего на ход течения заболевания или операции (Таблица 9).

Таблица 9 – Показатели частоты сердечных сокращений в группах

Показатель	Этап исследования	Группа контроля, n(%) (n=351)	Группа с терлипрессином, n(%) (n=103)	<i>p</i>
ЧСС, уд/мин	T0	82,9 (12,7)	81,2 (11,0)	0,199
	T1	81,7 (12,5)	77,6 (9,6)	0,0004
	C1	80,5 (10,4)	75,6 (10,1)	0,00003

Сравнение лабораторных показателей в изучаемых группах показало, что на этапе С1 медиана и оба квартиля уровня гемоглобина в группе контроля были статистически значимо выше, чем в группе с применением терлипрессина ($p = 0,029$) (таблица 10).

Таблица 10 – Сравнение средних показателей уровня гемоглобина, тромбоцитов и фибриногена в группах контроля и исследования

Показатель	Этап	Группа контроля		Группа с терлипрессином		<i>p</i> (M-W)
		N	Med [Q ₁ ;Q ₃]	N	Med [Q ₁ ;Q ₃]	
Гемоглобин, г/л	T0	345	116,0 [106,0;124,0]	102	117,5 [106,0; 125,0]	0,657
	T1	297	108,0 [97,0; 119,0]	96	111,5 [101,5; 118,5]	0,291
	C1	340	104,0 [95,0;112,0]	101	109,0 [97,0;118,0]	0,029
Тромбоциты, N x10 ⁹	T0	346	213,0 [178,0;264,0]	102	214,5 [172,0; 262,0]	0,524
	T1	295	200,0 [164,0;241,0]	96	193,0 [151,0; 223,0]	0,090
	C1	340	220,0 [180,0;274,0]	101	193,0 [157,0; 238,0]	0,0003
Фибриноген, г/л	T0	341	4,20 [3,80; 5,00]	102	4,14 [3,70; 4,62]	0,043
	T1	116	3,80 [3,10; 4,48]	91	3,70 [3,30; 4,27]	0,647
	C1	223	5,00 [4,00; 6,00]	86	3,96 [3,60; 4,40]	<0,0001

На этом же этапе статистически значимое различие между группами имели показатели распределения и медианы уровня тромбоцитов ($p = 0,0003$). Уровень тромбоцитов был заметно ниже у пациенток контрольной группы по сравнению с группой, где применяли терлипрессин. При сравнении уровня фибриногена оказалось, что на этапах T0 и T1 медианы показателя были сходными, вариабельность была выше в группе исследования. Однако на этапе С1 выборочная медиана концентрации фибриногена в группе с применением терлипрессина существенно превышала медиану в контрольной группе, эффект был статистически значим ($p < 0,0001$).

На втором этапе данного клинического исследования оценивали эффективность и безопасность профилактики послеродового кровотечения у пациенток с ГР. Статистический анализ общих характеристик пациенток группы исследования и группы контроля показал сопоставимость выборок обеих групп.

Оценка факторов риска развития кровотечений показала статистически значимую разницу наличия в анамнезе пациенток группы исследования большего количества операций КС (57,4% против 36,7%; $p = 0,032$), соматической патологии (42,6% против 24,5%; $p = 0,048$), предлежания плаценты (45,9% против 26,5%; $p = 0,037$), вставания плаценты (31,1% против 8,2%; $p = 0,004$) и миомы матки с размером узла более 5 см (23% против 4,1%; $p = 0,006$). В группе контроля чаще встречались такие состояния, как многоплодная беременность (38,8% против 16,4%; $p = 0,006$), крупный плод (20,4% против 3,3%; $p = 0,004$).

Частота соматической патологии в исследуемой группе в 1,7 раза превосходила таковую в контрольной (42,6% против 24,5%; $p = 0,048$).

Таким образом, пациентки группы исследования оказались более уязвимы в отношении риска кровопотери по сравнению с женщинами группы контроля, поскольку наряду с большей встречаемостью соматической патологии и факторов риска развития кровотечений, в группу исследования в 100% случаев были включены беременные с ГР, тогда как в группе контроля таких пациенток вообще не было.

Для оценки эффективности использования препарата терлипессин была проведена сравнительная оценка частоты выполнения различных вспомогательных методов, направленных на остановку начавшегося послеродового кровотечения.

При оценке частоты применения хирургических методов остановки кровотечения статистически значимое различие между группой исследования и группой контроля выявлено в отношении таких методов, как дистальный гемостаз и гистерэктомия. Выполнение дистального гемостаза, как этапа кровосберегающей технологии, чаще применяли в группе исследования (в 8,2% случаев), а в группе контроля – вообще не выполняли. Однако гистерэктомию, как самый травмирующий этап хирургического гемостаза, в 4,3 раза чаще применяли в группе контроля по сравнению с группой исследования: 28,6% против 6,6% ($p = 0,002$). Статистически значимой разницы в объеме кровопотери после операции КС между изучаемыми группами выявлено не было. Учитывая наличие у терлипессина вазопрессорных свойств, повышающих риск потенцирования артериальной гипертензии у пациенток с ПЭ, было проведено исследование влияния терлипессина на показатели гемодинамики. В отмеченной для наблюдения временной точке Т0 (за 24 часа до применения изучаемого препарата) отмечено статистически значимое различие между группой с использованием терлипессина по сравнению с группой контроля, которое наблюдалось для средних значений систолического АД, диастолического АД и среднего АД: $139,4 \pm 13,1$ против $145,8 \pm 8,6$; $81,1 \pm 10,5$ против $89,2 \pm 7,1$ и $100,6 \pm 9,1$ против $108,1 \pm 6,7$ соответственно (таблица 11).

Таблица 11 – Статистическая значимость различия средних значений гемодинамических показателей на разных этапах наблюдения между группой исследования и группой контроля

Показатель	T0	T1	C1
Систолическое АД, мм рт.ст.	0,004	0,520	0,020
Диастолическое АД, мм рт.ст.	<0,0001	0,104	0,175
Среднее АД, мм рт.ст.	<0,0001	0,054	0,948

Показатели АД оказались выше в группе контроля по сравнению с группой исследования.

Сравнительный анализ изменений дельт показателей гемодинамики в группе контроля и группе исследования на этапах T1 (сразу после введения терлипрессина) и C1 (через 24 часа после введения терлипрессина), статистически значимого различия между средними значениями процентного снижения или увеличения уровня изучаемых параметров не выявил. Исключение составило только снижение среднего АД на этапе C1: в группе исследования среднее АД снизилось на $11,7 \pm 7,9\%$, тогда как в группе контроля – почти на 18% ($p = 0,0002$). Таким образом, статистически значимого различия изменений гемодинамики между группами, как во всей выборке, так и при разделении на подгруппы, выявлено не было.

Клиническое исследование №7. Изучение влияния тяжелой ПЭ, на фоне которой развивается преждевременная отслойка плаценты, на исходы беременности и родов

При сравнении характеристик пациенток, включенных в исследование, статистически значимое различие средних выявлено только в отношении исходной массы тела, которая у пациенток с ПЭ была больше, чем у пациенток без ПЭ ($70,7 \pm 16,1$ против $65,7 \pm 13,4$, $p < 0,0001$). При исследовании остальных показателей сравнения в группах статистически значимых различий не определено. Изучение связи ИМТ с риском развития ПЭ показало, что для пациенток с ИМТ 25 кг/м^2 и более шансы развития ПЭ оказались в 2,03 раза больше, чем у пациенток с ИМТ менее 25 кг/м^2 (таблица 12).

Таблица 12 – Взаимосвязь показателей индекса массы тела с риском развития преэклампсии у пациенток с преждевременной отслойкой плаценты

ИМТ, кг/м^2	Пациентки с преэклампсией, n (%)	Пациентки без преэклампсии, n (%)	Всего, n (%)	
<25	229 (25,1)	682 (74,9)	911 (57,7)	ОШ = 2,03
≥ 25	271 (40,6)	397 (59,4)	668 (42,3)	95%ДИ [1,64; 2,52]
Всего	500(31,7)	1079 (68,3)	1579	$p < 0,0001$

Анализ распределения значений срока гестации показал, что при сроке менее 37 недель риск развития ПЭ у пациенток с ПОП на 65% больше, чем при сроке 37 и более недель (таблица 13).

Таблица 13 – Взаимосвязь срока гестации менее 37 недель с риском развития преэклампсии у пациенток с преждевременной отслойкой плаценты

Срок гестации,	Пациентки с	Пациентки без	Всего, n (%)	
----------------	-------------	---------------	--------------	--

нед.	преэклампсией, n (%)	преэклампсии, n (%)		
Менее 37	330 (36,5)	573 (63,5)	903 (56,6)	ОШ = 1,65
Более или равно 37	179 (25,9)	512 (74,1)	691 (43,4)	95%ДИ[1,33; 2,05]
Всего пациенток	509 (31,9)	1085 (68,1)	1594	$p < 0,0001$

Из сопутствующих соматических заболеваний у пациенток с ПЭ преобладали хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) (72,3%), сахарный диабет 1 и 2 типа (СД1, СД2) (53,3%), хронические болезни почек (ХБП) (41,3%), заболевания печени (39,4%). Наличие отмеченной сопутствующей соматической патологии у исследуемых пациенток с ПОП было ассоциировано с более высоким риском развития ПЭ (рисунок 11).

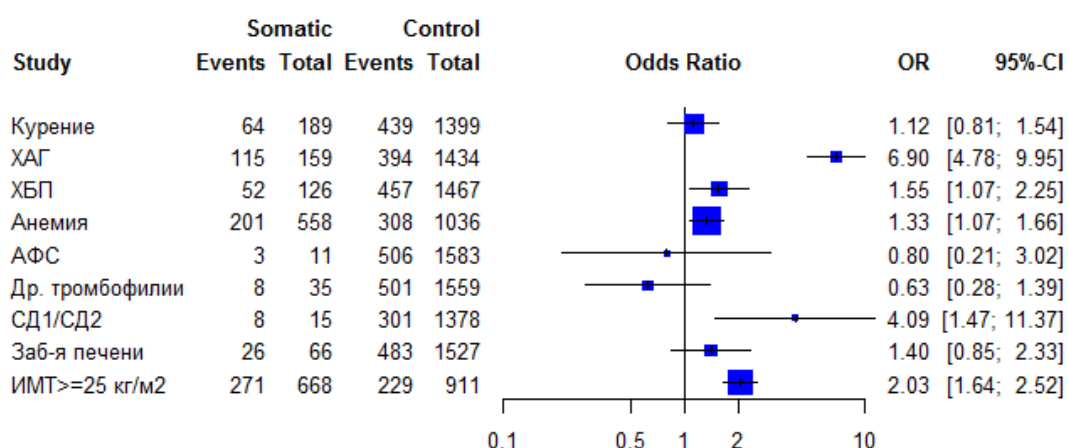


Рисунок 11 – Взаимосвязь сопутствующей соматической патологии с риском развития преэклампсии у пациенток с преждевременной отслойкой плаценты

Из акушерско-гинекологических заболеваний в анамнезе у пациенток с ПЭ, по сравнению с беременными без ПЭ, включенными в данное исследование, преобладало наличие ПЭ в течение предыдущих беременностей (68,1% против 31,9). Статистически значимая взаимосвязь акушерско-гинекологической патологии с риском развития ПЭ у пациенток с ПОП была получена только в отношении ПЭ в анамнезе и паритета родов менее двух (рисунок 12).

При описании неблагоприятных исходов для матери, осложнявших течение беременности при развитии ПЭ на фоне ПОП, для удобства изложения нами было введено понятие «тяжелая материнская заболеваемость», включающее острую сердечно-сосудистую, дыхательную, почечную, печеночную и церебральную недостаточность.

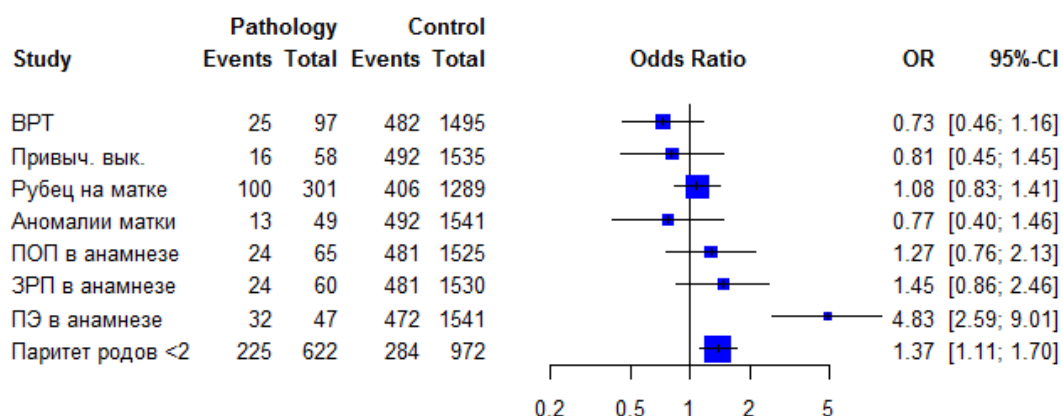


Рисунок 12 – Взаимосвязь акушерско-гинекологической патологии с риском развития преэклампсии у пациенток с преждевременной отслойкой плаценты

Частота встречаемости тяжелой материнской заболеваемости в общей выборке пациенток с ПОП достигала 6,3%, при этом у пациенток с ПЭ данный показатель был в 2 раза выше, чем у женщин без ПЭ (9,6% против 4,8%). Материнской смертности среди исследуемых пациенток не было.

Статистически значимое совместное влияние ПЭ и ПОП на исходы для матери по сравнению с нормотензивными женщинами проявилось в повышении риска развития тяжелой заболеваемости – в 2,12 раз, гистерэктомии – в 1,82 раза, коагулопатий – в 2,7 раза, нарушений функции печени, почек и центральной нервной системы – в 12,93, 23,94 и 36,8 раз соответственно (рисунок 13).

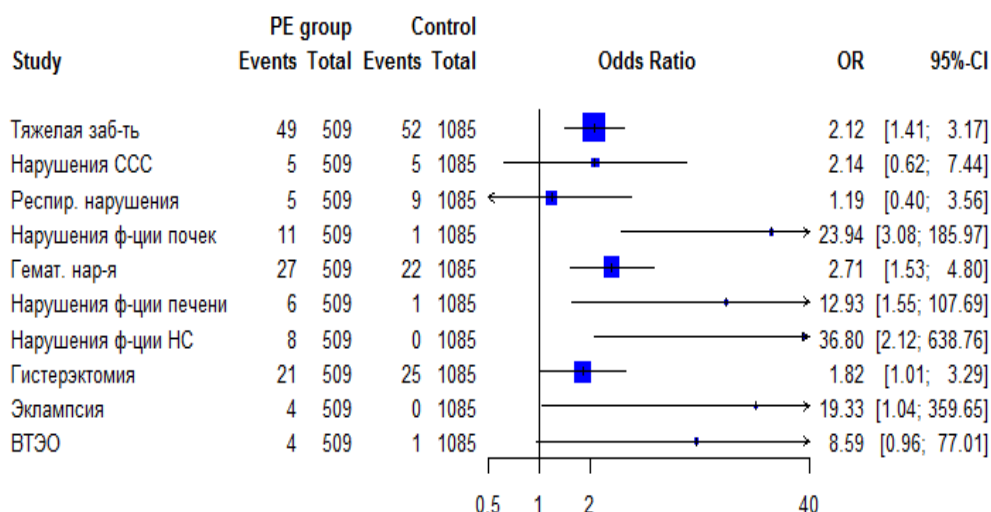


Рисунок 13 – Взаимосвязь исходов матери и наличия преэклампсии у пациенток с преждевременной отслойкой плаценты

Анализ объема кровопотери у пациенток изучаемой выборки показал, что статистически значимой разницы между группами пациенток с ПОП, развивающейся на фоне ПЭ, и без таковой выявлено не было.

Полученные результаты позволяют предположить, что неблагоприятные исходы беременности и родов для матери, наблюдаемые в нашем исследовании, вероятно, обусловлены не массивной кровопотерей, а полиорганной дисфункцией вследствие взаимоотношающегося сочетания ПЭ и ПОП.

ВЫВОДЫ

1. У пациенток с тяжелой формой преэклампсии выявлено существенное снижение показателя антитромбина III сыворотки крови на 45,7% по сравнению со здоровыми беременными ($p < 0,0001$).
2. Выраженность протеинурии у пациенток с преэклампсией, определяемая перед родоразрешением, является независимым фактором риска развития HELLP-синдрома (95%ДИ [1,33;2,05]) и таких критериальных признаков угрожающей эклампсии и полиорганной недостаточности, как головная боль, полисерозит и увеличение активности печеночных ферментов, которые повышаются в 9,44 (95%ДИ [1,27;17,7]), 8,52 (95%ДИ [1,11;65,48]), 3,22 (95%ДИ [1,04;9,92]), и 3,36 (95%ДИ [0,98;11,5]) раз соответственно по сравнению с беременными с умеренной протеинурией.
3. У новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией и выраженной протеинурией, риск развития дыхательных расстройств в 2,6 раз выше по сравнению с детьми, родившимся от матерей с преэклампсией и умеренной протеинурией (95%ДИ [1,03;6,54]).
4. У пациенток с тяжелой преэклампсией при поступлении в стационар выявлено повышение показателей мочевой кислоты сыворотки крови на 80,6% по сравнению со здоровыми беременными, что позволяет использовать его в качестве маркера тяжелой преэклампсии ($p < 0,0001$).
5. Повышение показателей мочевой кислоты сыворотки крови при тяжелой преэклампсии сопровождается развитием таких осложнений беременности и родов, как уменьшение срока гестации ($33,1 \pm 4,2$ против $35,8 \pm 1,9$; $p = 0,005$), снижение массы тела у новорожденных, выявленное в 40% случаев наблюдения, и увеличение уровня креатинина более 90 ммоль/л после родоразрешения по сравнению со здоровыми беременными.
6. Значения показателей прокальцитонина сыворотки крови перед родоразрешением у пациенток с тяжелой преэклампсией в 3,57 раз выше, чем у здоровых беременных ($p < 0,0003$), что определяет возможность использования данного показателя как маркера развития тяжелой преэклампсии.
7. У пациенток с тяжелой преэклампсией значения С4-компонента системы комплемента сыворотки крови снижаются в 1,47 раза по сравнению с аналогичным показателем у здоровых беременных, что позволяет использовать его в качестве маркера тяжелой преэклампсии ($p < 0,00006$).
8. Сравнительный анализ значения N-терминального отрезка неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа у пациенток с тяжелой формой преэклампсии выявил его повышение в 8,5 раз по сравнению со здоровыми беременными, что позволяет рассматривать данный показатель в качестве маркера тяжелой преэклампсии ($p < 0,00005$).

9. Сочетание соматических заболеваний в анамнезе беременной является прогностическим маркером длительности течения и тяжести клинических проявлений HELLP-синдрома (ОШ 5,71[0,61;53,23]), но не является значимым фактором риска его манифестации у пациенток с тяжелой преэклампсией.
10. Эклампсия увеличивает риск продолжительного течения HELLP-синдрома в 10,2 раза ([95%ДИ[1,3;79,8] $p = 0,027$) по сравнению с продолжительностью заболевания у пациенток с тяжелой преэклампсией.
11. Значение соотношения ЛДГ/АСТ менее 5 у пациенток с тяжелой формой преэклампсии позволяет с высокой степенью вероятности прогнозировать длительное течение HELLP-синдрома ($p < 0,043$).
12. Разработанная прогностическая модель вероятности развития тяжелой преэклампсии, учитывающая показатели С4-компонента системы комплемента, прокальцитонина и N-терминального отрезка неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа, обладает высокой прогностической ценностью.
13. Прогностическая ценность разработанных моделей вероятности развития полной или парциальной формы HELLP-синдрома повышается при включении в состав формулы их расчета показателей активности лактатдегидрогеназы, значения соотношения ЛДГ/АСТ, тромбоцитопении, частоты встречаемости головной боли и болей в эпигастральной области.
14. Местное введение терлипрессина в толщу миометрия у пациенток с гипертензивными расстройствами во время операции кесарева сечения эффективно, безопасно и не оказывает системного вазопрессорного эффекта.
15. Сравнительный анализ исходов преждевременной отслойки плаценты на фоне тяжелой преэклампсии по сравнению с беременными без преэклампсии выявил повышение риска развития тяжелой заболеваемости у матери в 2,12 раза (95%ДИ [1,41; 3,17]), гистерэктомии – в 1,85 раза (95%ДИ [1,02; 3,33]), коагулопатии – в 2,71 раза (95%ДИ [1,52; 4,79]); нарушений функции печени, почек и центральной нервной системы – в 12,93 (95%ДИ [1,55;107,69]); 23,94 (95%ДИ[3,08;185,97]) и 36,8 (95%ДИ [2,12;638,76]) раз соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании проведенных исследований сформулированы практические рекомендации для прогнозирования и предотвращения жизнеугрожающих осложнений преэклампсии и HELLP-синдрома:

1. Высокая вероятность развития жизнеугрожающих осложнений при выраженной протеинурии определяет необходимость рассматривать этот показатель как фактор риска таких неблагоприятных исходов для матери и новорожденного, как HELLP-синдром и полиорганная дисфункция.
2. Снижение показателей антитромбина III ниже референсных значений перед родами следует расценивать как маркер тяжелой преэклампсии.
3. Повышение уровня мочевой кислоты, прокальцитонина и N-терминального отрезка неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа, а также снижение показателей С4-компонента системы

комплемента сыворотки крови у беременных женщин с гипертензивными расстройствами может быть использовано для прогнозирования тяжелой преэклампсии и ее осложнений.

4. Уменьшение соотношения ЛДГ/АСТ менее 5 у пациенток с тяжелой формой преэклампсии целесообразно рассматривать как значимый предиктор продолжительного течения HELLP-синдрома. Увеличение соотношения ЛДГ/АСТ более 10 при наличии HELLP-синдрома повышает вероятность его более краткосрочного течения.

5. Учитывая высокий риск увеличения продолжительности течения HELLP-синдрома при развитии эклампсии, необходима постоянная настороженность для своевременной диагностики и интенсивной терапии этого осложнения.

6. Наличие сочетанной соматической патологии у беременных с тяжелой преэклампсией, включающей заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, печени, центральной нервной системы и свертывания крови, является фактором риска длительного течения HELLP-синдрома в случае его развития.

7. Разработанные прогностические модели показывают, что для прогнозирования вероятности развития тяжелой преэклампсии рекомендуется учитывать показатели С4-компонента системы комплемента, прокальцитонина и N-терминального отрезка неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа, а для прогнозирования вероятности развития формы HELLP-синдрома необходимо учитывать активность лактатдегидрогеназы, показатели соотношения ЛДГ/АСТ, тромбоцитопении, частоту встречаемости головной боли и болей в эпигастральной области.

8. С целью профилактики послеродовых кровотечений во время операции кесарева сечения у пациенток с преэклампсией целесообразно использовать терлипессин путем введения в толщу миометрия в края раны матки после пересечения пуповины плода до отделения плаценты от плацентарной площадки в дозе 0,4 мг (4 мл), разведенного 0,9 % раствором натрия хлорида до 10 мл. При местном применении терлипессина у родильниц с тяжелой преэклампсией системной артериальной гипертензии не возникает.

9. При наличии тяжелой преэклампсии и преждевременной отслойки плаценты по сравнению с беременными без преэклампсии повышается вероятность таких осложнений, как увеличение риска выполнения гистерэктомии – в 1,85 раза, развития коагулопатии – в 2,71 раза; нарушений функции печени и почек – в 12,93 и 23,94 соответственно.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Наволоцкая, В.К. Мочевая кислота – «новый» старый маркер преэклампсии и ее осложнений (обзор литературы) / В.К. Наволоцкая, Е.С. Ляшко, Е.М. Шифман, А.В. Куликов, Р.Р. Арустамян, **Н.Ю. Пылаева** // **Проблемы репродукции**. – 2018. – Т.24. – №4. – С. 94-101. (RSCI)
2. Наволоцкая, В.К. Мозговой натрийуретический пептид и его роль в прогнозировании и ранней диагностике преэклампсии и ее осложнений / В.К.

- Наволоцкая, Е.С. Ляшко, Е.М. Шифман, А.В. Куликов, Р.Р. Арустамян, **Н.Ю. Пылаева** // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2018. – Т.17. – №5. – С. 63-72. (BAK K2, RSCI)
3. **Пылаева, Н.Ю.** Роль антитромбина III в прогнозировании, ранней диагностике и лечении преэклампсии и ее осложнений / **Н.Ю. Пылаева**, Е.М. Шифман., Т.Ю. Бабич // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2018. – Т.17. – №6. – С. 69-75. (BAK K2, RSCI)
4. Ханталина, Г.М. Множественные акушерские осложнения как триггеры атипичного гемолитико-уремического синдрома у родильницы / Г.М. Ханталина, Ю.С. Александрович, Ю.В. Коротчаева, О.В. Рязанова, И.Г. Семенова, **Н.Ю. Пылаева**, Е.М. Шифман, Н.Л. Козловская, А.В. Куликов // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2019. – Т.18. – №4. – С.150-158. (BAK K2, RSCI)
5. **Пылаева, Н.Ю.** Прогнозирование осложнений преэклампсии / **Н.Ю. Пылаева**, Е.М. Шифман, А.В. Пылаев, Д.В. Шатов, А.Н. Казинина // Таврический медико-биологический вестник. – 2019 – Т.22. – №2. – С. 108-117.
6. **Пылаева Н.Ю.** Связь протеинурии, регистрируемой при поступлении в стационар, на исход беременности и родов у пациенток с преэклампсией / **Н.Ю. Пылаева**, Е.М. Шифман, М.И. Федосов, И.А. Пылаев // **Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.** – 2019. – №4. – С. 98-105. (BAK K1)
7. Наволоцкая, В.К. Возможности прогнозирования осложнений преэклампсии (обзор литературы) / В.К. Наволоцкая, Е.С. Ляшко, Е.М. Шифман, О.В. Конышева, А.В. Куликов, Р.Р. Арустамян, **Н.Ю. Пылаева** // **Проблемы репродукции.** – 2019. – Т.25, №1. – С. 87-96. (RSCI)
8. **Пылаева, Н.Ю.** Преэклампсия. Эклампсия. Анестезия и интенсивная терапия в родах и послеродовом периоде. Обзор литературы / **Н.Ю. Пылаева**, Е.М. Шифман, А.В. Куликов, Н.В. Артымук, Т.Е. Белокриницкая, О.С. Филиппов, Т.Ю. Бабич // **Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.** – 2020. – №1. – С. 41-52. (BAK K1)
9. **Пылаева, Н.Ю.** Антитромбин III – эволюция от антикоагулянта к маркеру тяжелых форм преэклампсии / **Н.Ю. Пылаева**, Е.М. Шифман, Е.Г. Пономарева, Э.С. Османова // **Анестезиология и реаниматология.** – 2020. – №6. – С. 57-61. (BAK K1)
10. **Пылаева, Н.Ю.** Влияние демографических и антропометрических показателей на содержание антитромбина III у пациенток с тяжелой формой преэклампсии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии / **Н.Ю. Пылаева**, Е.М. Шифман, А.В. Куликов // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2021. – Т.20, №2. – С. 13-19. (BAK K2, RSCI)
11. **Пылаева, Н.Ю.** Взаимосвязь протеинурии, регистрируемой перед родоразрешением, с исходом беременности и родов у пациенток с преэклампсией / **Н.Ю. Пылаева**, Е.М. Шифман, А.В. Куликов, А.В. Пылаев // **Доктор.Ру.** – 2021. – Т.20, №6. – С. 26-32. (BAK K2; RSCI)
12. Распопин, Ю.С. Эффективность и безопасность применения терлипрессина при кесаревом сечении у беременных с высоким риском кровотечения:

многоцентровое всенаправленное когортное исследование Terli-Bleed. Часть II / Ю.С. Распопин, Е.М. Шифман, А.А. Белинина, А.В. Ростовцев, Н.В. Артымук, А.С. Оленев, В.Б. Цхай, Ю.С. Александрович, И.В. Молчанова, О.Н. Новикова, **Н.Ю. Пылаева** // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2021. – Т. 20, №2. – С. 26-32. (BAK K2, RSCI)

13. Распопин, Ю.С. Эффективность и безопасность применения терлипрессина при кесаревом сечении у беременных с высоким риском кровотечения: многоцентровое всенаправленное когортное исследование Terli-Bleed. Часть III / Ю.С. Распопин, Е.М. Шифман, А.А. Белинина, А.В. Ростовцев, Н.В. Артымук, А.С. Оленев, В.Б. Цхай, Ю.С. Александрович, И.В. Молчанова, О.Н. Новикова, **Н.Ю. Пылаева** // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2021. – Т. 20, №6. – С. 20-28. (BAK K2, RSCI)

14. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. / **Н.Ю. Пылаева**, З.С. Ходжаева, Р.Г. Шмаков, А.В. Пырегов [и др.] // Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения. Издание седьмое, дополненное и переработанное. Под редакцией А.В. □Куликова, Е.М. □Шифмана. – М.: «Поли Принт Сервис», 2022. – 864 с.

15. Послеродовое кровотечение. Клинические рекомендации / **Н.Ю. Пылаева**, Р.Г. Шмаков, А.В. Пырегов [и др.] // Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения. Издание седьмое, дополненное и переработанное / Под редакцией А.В. □Куликова, Е.М. □Шифмана. – М.: «Поли Принт Сервис», 2022. – 864 с.

16. Распопин, Ю.С. Безопасность применения терлипрессина в профилактике послеродовых кровотечений у беременных с гипертензивными расстройствами во время беременности. Многоцентровое всенаправленное когортное исследование / Ю.С. Распопин, **Н.Ю. Пылаева**, Е.М. Шифман, А.А. Белинина, И.В. Молчанова // **Анестезиология и реаниматология.** – 2022. – №3. – С. 46-54. (BAK K1)

17. Рудакова, И.С. Гипертензивные расстройства при беременности как фактор риска преждевременной отслойки плаценты. Метаанализ / И.С. Рудакова, Е.М. Шифман, Г.П. Тихова, **Н.Ю. Пылаева** // **Анестезиология и реаниматология.** – 2023. – №2. – С. 6-14. (BAK K1)

18. Рудакова, И.С. Преждевременная отслойка плаценты у беременных с преэклампсией. Многоцентровое когортное наблюдательное ретроспективное исследование / И.С. Рудакова, Е.М. Шифман, ... **Н.Ю. Пылаева** и др. // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2023. – Т. 22, №4. – С. 5-16. (BAK K2, RSCI)

Патент на изобретение

1. Способ профилактики раннего послеродового кровотечения у пациенток с гипертензивными расстройствами при операции кесарева сечения: пат. № 2786814 Рос. Федерация // **Н.Ю. Пылаева**, Е.М. Шифман, Ю.А.

Распопин, А.В. Пылаев; ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского», заявл. 06.05.2022; опубл. 26.12.2022. – Бюл. № 36. – 6 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатдегидрогеназа

АТ-III – антитромбин III

ГР – гипертензивные расстройства

ИМТ – индекс массы тела

КС – кесарево сечение

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ПОП – преждевременная отслойка плаценты

ПУ – протеинурия

ПЭ – преэклампсия

СД – сахарный диабет

ХАГ – хроническая артериальная гипертензия

ХБП – хронические болезни почек

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШИ – шоковый индекс

NT-proBNP – N-терминальный отрезок неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа