

Получена: 14 августа 2021 / Принята: 15 сентября 2021 / Опубликовано online: 31 октября 2021

DOI 10.34689/SH.2021.23.5.005

УДК 618.3-008.6, 618.36

РАННЯЯ И ПОЗДНЯЯ ПРЕЭКЛАМПСИЯ: МАТЕРИНСКИЕ, ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ

Аяулым Н. Нургалиева², <https://orcid.org/0000-0002-7262-1768>

Гульнара Т. Нургалиева¹, <https://orcid.org/0000-0002-2161-105X>

Мадина К. Кадыргазина², <https://orcid.org/0000-0001-6079-4146>

Наргиз Бакытжанкызы², <https://orcid.org/0000-0003-1344-8675>

Алма М. Жексенаева², <https://orcid.org/0000-0002-4378-9799>

Аружан А. Курабай², <https://orcid.org/0000-0002-2420-9429>

Гульшат К. Манабаева³, <https://orcid.org/0000-0002-8217-7680>

¹ НАО «Медицинский университет Семей», Департамент клиники, г. Семей, Республика Казахстан;

² НАО «Медицинский университет Семей», студент 5 курса, 501 группы специальности «Общая Медицина», г. Семей, Республика Казахстан;

³ НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра перинатологии им. А.А. Козбагарова, г. Семей, Республика Казахстан.

Резюме

Введение: Преэклампсия (ПЭ) – одна из важных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире, ее распространенность составляет – 4 - 6%. На сегодняшний день точный патогенез ПЭ не установлен, но ее возникновение связывают с нарушением инвазии трофобласта, незавершенной трансформацией спиральных артерий, нарушениями иммунной системы и повышением уровня маркеров эндотелиальной дисфункции. В последнее время все больше исследователей считают, что, несмотря на схожесть диагностических критериев ПЭ, патогенез преэклампсии с ранним (до 34 недель) началом отличается от ПЭ с поздней (после 34 недель) манифестацией. Показатели материнской и перинатальной заболеваемости и смертности при ранней преэклампсии гораздо выше, чем при поздней преэклампсии. При ранней преэклампсии чаще отмечаются морфогистологические изменения в плаценте, чем при поздней преэклампсии.

Цель исследования: сравнить материнские, перинатальные исходы и патоморфологические изменения в плаценте при ранней и поздней преэклампсии.

Материалы и методы: Дизайн исследования: поперечное ретроспективное исследование. Нами был проведен ретроспективный анализ историй родов 308 беременных с преэклампсией в КГП на ПХВ «Перинатальный центр г.Семей» и учетно-отчетной документации КГП на ПХВ «Патологоанатомическое бюро г. Семей» с января 2017 года по ноябрь 2019 года.

Статистический анализ проводился с помощью программы «SPSS» (версия IBM SPSS Statistics 20). При сравнении количественных признаков с нормальным распределением мы использовали t – критерий Стьюдента для несвязанных выборок, если распределение отличалось от нормального, мы использовали U – критерий Манна-Уитни. При сравнении относительных показателей между двумя группами, в зависимости от значения ожидаемого явления, мы использовали критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2) с поправкой Йейтса на непрерывность и хи-квадрат Пирсона (χ^2). Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты: В ходе исследования было проанализировано истории родов с преэклампсией: с ранней ПЭ (до 34 недель) – 128 (41,5%), с поздней ПЭ – 180 (58,5%). Оперативное родоразрешение при ранней преэклампсии было проведено в 69 случаях (53,9%), при поздней ПЭ в 34 (18,8%). Перинатальная смертность при ранней ПЭ составила – 4,7%, при поздней ПЭ – 1,7%. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) при ранней ПЭ составила – 1,6%, при поздней ПЭ – 0,5%. При оценке морфогистологических характеристик данных плацент при ранней ПЭ были отмечены более выраженные морфологические изменения, в виде уменьшения размера плаценты в сравнении с гестационным возрастом, выявлены хронические очаговые нарушения в плаценте (кальцинаты и петрификаты), истончение плаценты, уменьшение ее веса.

Выводы: наше исследование показало, что, несмотря на сходство клинико-лабораторных данных ранней и поздней преэклампсии, материнские, перинатальные исходы и патогистологические изменения имеют статистически значимые различия. Необходимо проводить дальнейшие исследования в данном направлении, потому что разделение преэклампсии на подтипы, поможет понять лежащую в их основе патофизиологию, для дальнейшей разработки эффективной профилактики и лечения.

Ключевые слова: преэклампсия, исходы при преэклампсии, плацента.

Abstract

**EARLY AND LATE PREECLAMPSY:
MATERNAL, PERINATAL OUTCOMES AND
PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES OF THE PLACENTA****Ayaulym N. Nurgaliyeva**², <https://orcid.org/0000-0002-7262-1768>**Gulnara T. Nurgaliyeva**¹, <https://orcid.org/0000-0002-2161-105X>**Madina K. Kadyrgazina**², <https://orcid.org/0000-0001-6079-4146>**Nargiz Bakytzhankyzy**², <https://orcid.org/0000-0003-1344-8675>**Alma M. Zhexenayeva**², <https://orcid.org/0000-0002-4378-9799>**Aruzhan A. Kurabay**², <https://orcid.org/0000-0002-2420-9429>**Gulshat K. Manabaeva**³, <https://orcid.org/0000-0002-8217-7680>¹ NCJSC "Semey Medical University", Department of Clinic, Semey, Republic of Kazakhstan;² NCJSC "Semey Medical University", 5th year student, group 501 of the specialty "General Medicine", Semey, Republic of Kazakhstan;³ NCJSC "Semey Medical University", Department of Perinatology named after A.A. Kozbagarov, Semey, Republic of Kazakhstan.

Introduction: Preeclampsia (PE) is one of the important causes of maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide, with a prevalence of 4–6%. To date, the exact pathogenesis of PE has not been established, but its occurrence is associated with impaired trophoblast invasion, incomplete transformation of the spiral arteries, impaired immune system and an increase in the level of markers of endothelial dysfunction. Recently, more and more researchers believe that, despite the similarity of the diagnostic criteria for PE, the pathogenesis of preeclampsia with early - onset (up to 34 weeks) differs from PE with late - onset (after 34 weeks). Maternal and perinatal morbidity and mortality rates are much higher in early preeclampsia than in late preeclampsia. With early preeclampsia, morphohistological changes in the placenta are more often observed than with late preeclampsia.

Objective: to compare maternal, perinatal outcomes and pathomorphological changes of the placenta in early -onset and late - onset preeclampsia.

Materials and methods: Study design: a cross-sectional retrospective study. We carried out a retrospective analysis of the birth histories of 308 pregnant women with preeclampsia at the Semey Perinatal Center and the accounting and reporting documentation of the Semey Pathological Anatomical Bureau from January 2017 to November 2019.

Statistical analysis was performed using SPSS software (version IBM SPSS Statistics 20). When comparing quantitative features with a normal distribution, we used t - Student's test for unrelated samples, if the distribution differed from normal, we used the U - Mann-Whitney test. When comparing the relative performance between the two groups, depending on the value of the expected event, we used the Pearson test (χ^2) with Yates's correction for continuity and Pearson's (χ^2). The critical level of significance p when testing statistical hypotheses was taken equal to 0.05.

Results: During the study birth histories with preeclampsia were analyzed: with early -onset PE (up to 34 weeks) - 128 (41.5%), with late -onset PE - 180 (58.5%). Surgical delivery for early preeclampsia was performed in 69 cases (53.9%), with late PE in 34 (18.8%). Perinatal mortality with early PE was 4.7%, with late PE - 1.7%. Placental abruption with early -onset PE was 1.6%, with late - onset PE - 0.5%. When assessing the morphohistological characteristics of these placentas in early PE, more pronounced morphological changes were noted, in the form of a decrease in the size of the placenta in comparison with gestational age, chronic focal abnormalities in the placenta (calcifications and petrification), thinning of the placenta, and a decrease in its weight were revealed.

Conclusions: our study showed that, despite the similarity of clinical and laboratory data for early and late preeclampsia, maternal, perinatal outcomes and pathological changes have statistically significant differences. Further research is needed in this direction, because dividing preeclampsia into subtypes will help to understand the underlying pathophysiology in order to further develop effective prevention and treatment.

Key words: *preeclampsia, outcomes of preeclampsia, placenta.*

Түйіндеме

**ЕРТЕ ЖӘНЕ КЕШ ПРЕЭКЛАМПСИЯ:
АНАЛЫҚ, ПЕРИНАТАЛДЫҚ НӘТИЖЕЛЕРІ ЖӘНЕ ПЛАЦЕНТАНЫҢ
ПАТОМОРФОЛОГИЯЛЫҚ ӨЗГЕРІСТЕРІ****Аяулым Н. Нургалиева**², <https://orcid.org/0000-0002-7262-1768>**Гульнара Т. Нургалиева**¹, <https://orcid.org/0000-0002-2161-105X>**Мадина К. Кадыргазина**², <https://orcid.org/0000-0001-6079-4146>

Наргиз Бакытжанкызы², <https://orcid.org/0000-0003-1344-8675>

Алма М. Жексенаева², <https://orcid.org/0000-0002-4378-9799>

Аружан А. Курабай², <https://orcid.org/0000-0002-2420-9429>

Гульшат К. Манабаева³, <https://orcid.org/0000-0002-8217-7680>

1 «Семей медицина университеті» КЕАҚ, Клиникалық департамент, Семей қаласы, Қазақстан Республикасы;

2 «Семей медицина университеті» КЕАҚ, «Жалпы медицина» мамандығының 5 курс студенті, 501 тобы, Семей қаласы, Қазақстан Республикасы;

3 «Семей медицина университеті» КЕАҚ, А.А. Қозбағаров атындағы перинатология кафедрасы, Семей қаласы, Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Преэклампсия (ПЭ) - дүние жүзінде ана мен перинаталды аурушандық пен өлімнің маңызды себептерінің бірі болып табылады, оның таралуы 4 - 6% құрайды. Бүгінгі таңда ПЭ-ның нақты патогенезі анықталмаған, оның пайда болуы трофобласт инвазиясының бұзылуымен, спиральды артериялардың толық емес трансформациясымен, иммундық жүйенің бұзылуымен және эндотелий дисфункциясы маркерлерінің деңгейінің жоғарылауымен байланысты. Соңғы уақытта көптеген зерттеушілер ПЭ диагностикалық критерийлері бірдей болғанына қарамастан, ерте (34 аптаға дейін) басталатын преэклампсияның патогенезі кеш (34 аптадан кейін) басталған ПЭ-дан ерекшеленеді деп санайды. Ерте преэклампсияның ана мен перинаталды аурушандығы мен өлім-жітім көрсеткіштері кеш преэклампсияға қарағанда әлдеқайда жоғары. Ерте преэклампсия кезінде плацентадағы морфогистологиялық өзгерістер кеш преэклампсияға қарағанда жиі байқалады.

Зерттеудің мақсаты: ерте және кеш преэклампсия кезіндегі аналық, перинаталды нәтижелер мен плацентаның патоморфологиялық өзгерістерді салыстыру.

Материалдар мен әдістері: Зерттеу дизайны: көлденең ретроспективті зерттеу. Біз "Семей қаласының перинаталдық орталығы" ШЖҚ КМК 308 жүкті әйелдің преэклампсиямен босану тарихына ретроспективті талдау және 2017 жылғы қаңтардан 2019 жылғы қарашаға дейін "Семей қаласының патологоанатомиялық бюросы" ШЖҚ КМК есептік құжаттамаларын жүргіздік.

Статистикалық талдау "SPSS" бағдарламасының көмегімен жүргізілді (IBM SPSS Statistics 20 нұсқасы). Қалыпты таралумен сандық сипаттамаларды салыстыру кезінде байланыссыз үлгілер үшін t – Стьюдент тестін қолдандық, егер таралу қалыптыдан өзгеше болса, U – Манн-Уитни сынамасын қолдандық. Екі топ арасындағы салыстырмалы өнімділікті салыстыру кезінде күтілетін оқиғаның мәніне байланысты біз Йейтстің үздіксіздік үшін түзетуі және Пирсон хи-квадраты (χ^2) бар Пирсон хи-квадрат сынамасын (χ^2) қолдандық. Статистикалық гипотезаларды тексеру кезінде маңыздылықтың критикалық деңгейі p 0,05-ке тең қабылданды.

Нәтижелер: Зерттеу барысында преэклампсиямен босанудың тарихы талданды. Оның ішінде – ерте ПЭ (34 аптаға дейін) – 128 (41,5%), кеш ПЭ-180 (58,5%). Ауыр дәрежедегі ерте преэклампсия кезінде жедел босандыру - 69 жағдайды (53,9%), кеш ПЭ - 34 (18,8%) құрады. Ерте ПЭ кезінде ұрықтың антенатальды өлімі - 2,3%, кеш ПЭ – 0,5% құрады. Ерте ПЭ кезінде перинаталды өлім – жітім – 4,7%, кеш ПЭ - 1,7% құрады. Ерте ПЭ кезінде қалыпты орналасқан плацентаның (ҚОПУБА) мерзімінен бұрын ажырауы – 1,6%, кеш ПЭ – 0,5% құрады. Ерте ПЭ кезінде осы плаценталардың морфологиялық сипаттамаларын бағалау кезінде гестациялық жаспен салыстырғанда айқын морфологиялық өзгерістер байқалды, плацента өлшемдерінің азаюы түрінде, плацентадағы созылмалы ошақты бұзылыстар (кальцинаттар мен петрификаттар), плацентаның жұқаруы, плацента салмағының төмендеуі анықталды.

Қорытынды: біздің зерттеуіміз ерте және кеш преэклампсияның клиникалық және зертханалық мәліметтерінің ұқсастығына қарамастан, ана және перинаталды нәтижелер мен патогистологиялық өзгерістердің статистикалық маңызды айырмашылықтары бар екенін көрсетті. Осы бағытта қосымша зерттеулерді жүргізу қажет, өйткені преэклампсияны кіші түрлерге бөлу, олардың негізіндегі патофизиологияны түсінуге, және де тиімді алдын-алу мен емдеуді одан әрі дамытуға көмектеседі.

Түйінді сөздер: преэклампсия, преэклампсия нәтижелері, плацента

Библиографическая ссылка:

Нурғалиева А.Н., Нурғалиева Г.Т., Кадыргазина М.К., Бакытжанкызы Н., Жексенаева А.М., Курабай А.А., Манабаева Г.К. Ранняя и поздняя преэклампсия: материнские, перинатальные исходы и патоморфологические изменения плаценты // Наука и Здравоохранение. 2021. 5(Т.23). С. 40-48. doi 10.34689/SH.2021.23.5.005

Nurgaliyeva A.N., Nurgaliyeva G.T., Kadyrgazina M.K., Bakytzhankyzy N., Zheksenayeva A.M., Kurabay A.A., Manabaeva G.K. Early and late preeclampsy: maternal, perinatal outcomes and pathomorphological changes of the placenta // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 5, pp. 40-48. doi 10.34689/SH.2021.23.5.005

Нурғалиева А.Н., Нурғалиева Г.Т., Кадыргазина М.К., Бакытжанкызы Н., Жексенаева А.М., Курабай А.А., Манабаева Г.К. Ерте және кеш преэклампсия: аналық, перинаталдық нәтижелері және плацентаның патоморфологиялық өзгерістері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 5 (Т.23). Б. 40-48. doi 10.34689/SH.2021.23.5.005

Актуальность

Преэклампсия (ПЭ) – одна из важных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире, ее распространенность составляет – 4 - 6% (95% ДИ 2.7-8.2) [1].

За последние десятилетия представления о патогенезе преэклампсии в мире изменились, и ее возникновение связывают с нарушением инвазии трофобласта, незавершенной трансформацией спиральных артерий, нарушениями иммунной системы и повышением уровня маркеров эндотелиальной дисфункции [5, 12, 16, 35]. Большинство исследователей считают, что преэклампсия с ранней манифестацией (ранняя преэклампсия) имеет более тяжелое течение и сопровождается более высокой частотой материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, чем поздняя, которая развивается после 34 недель беременности [17, 32, 36, 38]. Такого же мнения придерживается и Международное общество по изучению гипертонии во время беременности (ISSHP), рекомендуя считать преэклампсию, возникающую до 34 недель – ранней преэклампсией [39].

Распространенность ранней и поздней преэклампсии в разных странах варьирует: например, в Дании ранняя ПЭ встречается в 1 % случаев, поздняя – в 1,9% [24], в США – 0,4% против 2,7% [22, 23]. В Казахстане распространенность ранней ПЭ составляет 2,1%, поздней – 3,4% [30].

Учитывая многочисленные исследования, посвященные различиям патофизиологии ранней и поздней ПЭ [3, 32], некоторые авторы предполагают, что и факторы риска развития преэклампсии, в зависимости от срока, также будут различны [2, 23, 29]. Некоторые исследователи представили данные, что факторами риска ранней ПЭ являются хроническая артериальная гипертензия (ХАГ), а поздней ПЭ – семейная история и преэклампсия при предыдущей беременности, сахарный диабет (СД), индекс массы тела $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ [2, 15]. Другие исследователи считают, что факторами риска ранней ПЭ являются: ХАГ, СД, беременность в возрасте 35 лет и старше, а поздней преэклампсии – беременность в возрасте менее 20 лет [23].

Кроме патогенетических и патофизиологических различий, некоторые исследователи нашли и клинико-лабораторные различия ранней и поздней преэклампсии [13, 17, 25, 37]. Например, *Gomathy E. et al* описывают статистически значимое увеличение уровня: артериального давления (АД) [13]; креатинина, остаточного азота, мочевины и мочевой кислоты, систоло-диастолического отношения [21] при ранней преэклампсии.

Кроме этого, некоторые исследователи выявили, что при ранней преэклампсии наблюдается больше таких опасных осложнений как: почечная недостаточность, сепсис, возрастает необходимость в гистероэктомии, гемотрансфузии, а также увеличивается риск материнской смертности (МС). Уровень МС при ранней ПЭ составляет 11,2 на 100000 родов. Был отмечен и более высокий показатель материнской заболеваемости при ранней преэклампсии - 14,2 %, ОР - 1,2 (95% ДИ 1,0–1) против 12,3 % ОР - 1,0 (95% ДИ 0,9–1,0) в группе с поздней ПЭ [22].

Показатель перинатальной смертности при ранней преэклампсии был значительно выше, чем при поздней и составил 80% ($p < 0,001$) [31]. Коэффициент перинатальной смертности в других исследованиях составил 18,4 - 19% [9, 10], причем при ранней ПЭ - 13,8%, а при поздней - 1,4% [15]. Чаще всего неблагоприятные перинатальные исходы были связаны с сопутствующими осложнениями, такими как преждевременные роды и с задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР) [37].

Кроме этого, многие исследователи отмечают более серьезные патоморфологические изменения в плаценте при ранней преэклампсии, потому что поздняя форма ПЭ развивается как вторичный ответ на микрососудистые заболевания матери [8, 14, 16, 20, 28, 33]. При этом, некоторые исследователи отмечают морфологическую схожесть плаценты от пациенток с поздней преэклампсией с плацентами при нормальной беременности [16, 19, 35]. Авторы систематического обзора (СО) статей, посвященных исследованию плаценты при ПЭ, использовали строгие гистологические диагностические критерии и также выявили увеличение распространенности как ворсинчатых, так и сосудистых поражений плаценты при преэклампсии по сравнению с нормальной беременностью. Тем не менее, авторы СО отметили, что выявленные сосудистые поражения плаценты, также выявляются при нормальной беременности, ЗВУР (без преэклампсии), преждевременных родах [11].

Таким образом, во всем мире проблема патофизиологии преэклампсии, является не достаточно изученной, до сих пор не утихают споры о необходимости деления преэклампсии на раннюю и позднюю, имеет ли это деление практическое значение или только научное, имеются ли патогномоничные патоморфологические характеристики плаценты, присущие ранней и поздней преэклампсии.

Цель исследования: сравнить материнские, перинатальные исходы и патоморфологические изменения в плаценте при ранней и поздней преэклампсии.

Материалы и методы: Поперечное ретроспективное исследование. Изучаемая выборка: беременные, госпитализированные в Перинатальный центр г. Семей с января 2017 года по ноябрь 2019 года с присоединившимся осложнением – преэклампсия. Источник информации: учетная форма № 096/у (История родов), история развития новорожденного - № 086/у, протокол (карта) патологоанатомического исследования - № 004/у.

Для определения размера выборки беременных, необходимой для проведения исследования была использована программа «OpenEpi». Генеральная совокупность составила 8220 (общее количество родов в 2016), частота развития преэклампсии – 6%. Объем выборки должен составлять 148 – 329 (для 95 - 99% достоверности).

Исследование проводилось на базе КГП на ПХВ «Перинатальный Центр города Семей» УЗ ВКО и КГП на ПХВ «Патологоанатомическое бюро г. Семей» УЗ ВКО с января 2017 года по ноябрь 2019 года.

Критериями включения в исследования были случаи беременности со сроком гестации от 22 до 42 полных недель, с присоединившимся осложнением преэклампсия умеренной и тяжелой степени, на основании диагностических критериев Международного общества по изучению гипертензии во время беременности (ISSHP) [6]. Умеренная преэклампсия была определена как умеренная гипертензия (систолическое АД 140-149 мм.рт.ст. и / или диастолическое АД 90 - 99 мм.рт.ст.) с манифестацией после 20 недель беременности, с протеинурией более 300 мг в суточной моче. Тяжелая преэклампсия – преэклампсия с тяжелой гипертензией (систолическое АД 160 мм.рт.ст и выше, диастолическое АД 110 мм.рт.ст и выше) и/или умеренная гипертензия с симптомами, и/или биохимическими и/или гематологическими нарушениями (сильная головная боль, нарушение зрения, боль в эпигастриальной области, тошнота, рвота, отек диска зрительного нерва, судорожная готовность, болезненность при пальпации печени, количество тромбоцитов ниже 100×10^6 г/л, повышение уровня печеночных ферментов).

Критериями исключения были случаи с неизвестным материнским, перинатальным исходом или без патогистологического исследования плаценты, беременные с гестационной гипертензией или ХАГ (без преэклампсии), многоплодные роды.

Статистический анализ проводился с помощью программы «SPSS» (версия IBM SPSS Statistics 20).

При описании нормально распределенного количественного признака мы указывали среднее значение (М) и 95% доверительный интервал (ДИ); при их сравнении мы использовали t – критерий Стьюдента для несвязанных выборок. При описании количественного признака, распределение которого отличалось от нормального, мы указывали медиану (Me) и межквартильный размах (IQR); для их сравнения использовали U - критерий Манна-Уитни.

При сравнении относительных показателей между двумя группами, определяли наименьшее значение ожидаемого явления (ОЯ). Если ОЯ находилось в интервале от 5 до 10, то для сравнения мы

использовали критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2) с поправкой Йейтса на непрерывность; если наименьшее значение ОЯ было более 10, то для сравнения мы использовали критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2). Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Этика: данное исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Разрешения этического комитета не требовалось, анализ носил ретроспективный характер и основывался на анализе карт учетной документации.

Результаты.

С января 2017 года по ноябрь 2019 года в Перинатальном центре г.Семей было родоразрешено 992 беременных с диагнозом преэклампсия умеренной и тяжелой степени. После отбора данных, согласно критериям включения в исследование вошло 308 случаев (в 238 случаях диагноз был пересмотрен с учетом диагностических критериев Международного общества по изучению гипертензии во время беременности (ISSHP), 14 случаев – перевод новорожденных после родоразрешения, 61 случай – многоплодные роды, в 371 случае патогистологическое исследование плаценты не проводилось, в связи с отсутствием показаний для исследования на основании Приказа Министра здравоохранения и социального развития РК №97 от 25.02.2015 года «Об утверждении Положения о деятельности организаций или структурных подразделений организаций здравоохранения, осуществляющих патологоанатомическую диагностику, и Правил проведения патологоанатомического вскрытия».

Преэклампсия до 34 недель развилась у 128 беременных, что составило 41,5%, после 34 недель – у 180 (58,5%). Обе группы были сопоставимы по возрасту ($p = 0,8$). ПЭ в анамнезе чаще наблюдалась при ранней преэклампсии, из экстрагенитальных заболеваний у беременных с ранней преэклампсией чаще наблюдалось заболевание почек, оба показателя были статистически значимыми (таблица 1).

Таблица 1.

Клиническая характеристика исследуемой популяции.

(Table 1. Clinical characteristics of the study population).

Клиническая характеристика	ранняя преэклампсия n=128	поздняя преэклампсия n=180	χ^2	p
возраст (Me, IQR)	28 (25 - 31)	29 (26-32)	U -3,56	0,8
индекс массы тела ≥ 25 кг/м ²	4,7 % (6)	5% (9)	22,1	0,62
Сахарный диабет	0,8 % (1)	1,1 % (2)	12,4	0,23
Заболевание почек	7% (9)	3,3% (6)	11,3	0,031
Преэклампсия в анамнезе	4,7 % (6)	1,1% (2)	36,6	0,02

Клинико-лабораторные характеристики исследуемых групп представлены в таблице 2. Мы не нашли статистически значимых различий в клинико-лабораторных данных между двумя группами; различия в весе были ожидаемы, в связи с прямой зависимостью массы плода от срока беременности.

Наше исследование совпадает с проведенными ранее исследованиями в разных странах, что оперативное родоразрешение (35,9%) чаще встречается при ранней ПЭ ($p=0,02$). Методы родоразрешения беременных с ранней и поздней преэклампсией представлены в таблице 3.

Таблица 2.

Клинико-лабораторные характеристики беременных с ранней и поздней преэклампсией.

(Table 2. Clinical and laboratory characteristics of pregnant women with early and late preeclampsia).

Клинические характеристики	ранняя преэклампсия n=128	поздняя преэклампсия n=180	критерий; p
Систолическое АД (мм.рт.ст) (Me, IQR)	168 (150-210)	163 (160-200)	U -2,76; p=0,9
Диастолическое АД (мм.рт.ст) (Me, IQR)	110 (95-130)	100 (90-120)	U -3,15; p=2,1
Протеинурия (г/л)(М, 95 % ДИ)	1,05 (0,33-5,43)	1,33 (0,33-4,25)	t -1,176; p=0,66
Масса новорожденного (г) (М, 95 % ДИ)	1680 (750 -2320)	2960 (1930-4000)	t -3,16; p=0,0023
Дополнительные симптомы преэклампсии тяжелой степени (сильная головная боль, нарушение зрения, клонус, боль в эпигастральной области и др.)	60 (46,8%)	83 (46,1%)	χ^2 - 22,3; p=0,91
Лабораторные показатели			
Тромбоциты (*10 ⁹) (М, ДИ)	156 (90-383)	149 (101-420)	t -2,93; p=0,984
Гематокрит (%) (М, ДИ)	30 (26-34)	31 (28 – 35)	t -1,18; p=1,11
Мочевина (мкМ) (М, ДИ)	5,4 (2,65-12,3)	4,9 (3,65-11,6)	t -2,25; p=0,725
Креатинин (мкМ)(Me, ДИ)	71,36 (59,36-102,3)	69,42 (55,26-100,68)	t -0,75; p=0,662
АЛТ (МЕ/л)(М, ДИ)	19 (5-49)	16 (9-45)	t -1,23; p=0,893
АСТ (МЕ/л)(М, ДИ)	21 (10-42)	17 (11-35)	t -1,06; p=0,814

Таблица 3.

Методы родоразрешения в исследуемой популяции.

(Table 3. Delivery methods in the study population).

Методы родоразрешения	ранняя преэклампсия n=128	поздняя преэклампсия n=180	χ^2	p
через естественные родовые пути (в том числе индуцированные роды)	46,1% (59)	81,2% (146)	26,3	0,04
оперативное родоразрешение	53,9%(69)	18,8% (34)	13,7	0,02

В группе с ранней преэклампсией статистически значимо преобладали преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, синдром задержки развития плода (СЗВУР), антенатальная гибель плода и перинатальная смертность.

Статистически значимое увеличение асфиксии тяжелой степени при рождении в 2,5 раза, скорее всего, связано с недоношенностью. Материнские и перинатальные исходы представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Материнские и перинатальные исходы при преэклампсии.

(Table 4. Maternal and perinatal outcomes with preeclampsia).

Клиническая характеристика	ранняя преэклампсия n=128	поздняя преэклампсия n=180	χ^2	p
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	1,6% (2)	0,5% (1)	22,7	0,036
СЗВУР	4,7% (6)	1,1% (2)	13,9	<0,001
послеродовое кровотечение	1,6% (2)	1,7% (3)	18,7	1,36
поздние послеродовые осложнения	1,6% (2)	1,1% (2)	12,7	0,91
асфиксия тяжелой степени при рождении	9,3% (12)	1,1% (2)	26,7	0,012
антенатальная гибель плода	2,3% (3)	0,5% (1)	18,9	0,031
перинатальная смертность	4,7% (6)	1,7% (3)	22,1	0,018

При оценке патоморфологических характеристик данных плацент при ранней ПЭ были отмечены более выраженные морфологические изменения, в виде уменьшения размера, веса и толщины плаценты,

выявлены хронические очаговые нарушения в плаценте (кальцинаты и петрификаты). Особенности патоморфологического исследования плаценты представлены в таблице 5.

Таблица 5.

Характеристика плаценты.

(Table 5. Characteristics of the placenta).

Характеристика	ранняя преэклампсия n=128	поздняя преэклампсия n=180	U (критерий Манна-Уитни)	p
вес, грамм (Me, IQR)	302,5 (216,7-328,6)	427,3 (390-532,6)	17,6	0,026
Площадь плаценты, см ² (Me, IQR)	132 (126-152)	195 (166-272)	2,8	0,003
Толщина, сантиметры (Me, IQR)	1,3 (0,9-2,1)	2,3 (1,9 -2,8)	9,3	0,04
наличие кальцинатов, петрификатов	78,1 % (100)	33,3% (60)	χ^2 17,6	0,01
центральное прикрепление пуповины	93,7 % (120)	83,3 % (150)	χ^2 11,1	0,07

Обсуждение

Мы сравнили материнские, перинатальные исходы, а также патоморфологические изменения при ранней и поздней преэклампсии.

По данным нашего исследования, поздняя ПЭ тяжелой степени отмечалась больше, чем в половине случаев (58,5%), что совпадает с другими подобными исследованиями [2, 15, 29]. Было найдено только одно исследование, в котором преобладала распространенность ранней преэклампсии [27].

В настоящее время появляется все больше данных, свидетельствующих о различиях патофизиологии ранней (до 34 недель) и поздней преэклампсии [3, 32], поэтому некоторые авторы предполагают, что факторы риска развития преэклампсии также будут различны. В нашем исследовании у беременных с ранней преэклампсией чаще встречалась преэклампсия в анамнезе, чем при поздней преэклампсии, что совпадает с проведенными ранее исследованиями [2, 15], но дизайн нашего исследования не предполагает определение факторов риска развития преэклампсии.

Мы не нашли статистически значимых различий в клинико-лабораторных показателях при ранней и поздней преэклампсии, как описывали предыдущие исследователи [13, 17, 25, 37], что, возможно, связано с ограничениями дизайна нашего исследования.

Согласно данным *Viswanathan M., Daniel S.*, при ранней преэклампсии родоразрешение через естественные родовые пути преобладало над оперативным родоразрешением в 85,5% случаев [40]. Однако в нашем исследовании, чуть больше половины беременных при ранней преэклампсии были родоразрешены оперативным путем, при поздней ПЭ родоразрешение проходило через естественные родовые пути в 81,2% случаев, что практически совпадает с другими исследованиями: родоразрешение путем операции кесарева сечения проводилось в 60 - 90% случаев при ранней ПЭ [7, 15, 26, 31].

Исследования выжидательной тактики ранней преэклампсии показали, что частота развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты возрастает в 5 раз [4, 34, 40]. В нашем исследовании ПОНРП встречалась также чаще при ранней преэклампсии, но в эту группу вошли беременные не только с выжидательной тактикой ведения преэклампсии, но и с активной тактикой, связанной с состоянием матери или плода.

В исследовании *Pettit F. et al.* коэффициент перинатальной смертности при ранней преэклампсии составил 8% и был значительно выше, чем при поздней преэклампсии ($p < 0,001$) [31]. В других исследованиях коэффициент ПС был еще выше и составил 13,8% при ранней и 1,4% при поздней преэклампсии [15]. В нашем исследовании данный коэффициент составил 4,7 % против 1,7% при поздней преэклампсии, данные различия были статистически значимыми ($p=0,018$). Среди неблагоприятного перинатального исхода в нашем исследовании отмечается статистически значимое увеличение антенатальной гибели плода в 2,3% случаев при ранней преэклампсией, хотя в других исследованиях неблагоприятный перинатальный исход в большей степени был связан с преждевременными родами (респираторный дистресс-синдром тяжелой степени, бронхолегочная дисплазия, некротический язвенный колит, внутрижелудочковые кровоотечения 3-4 степени) и с задержкой внутриутробного развития плода [37].

При оценке морфологических характеристик данных плацент при ранней ПЭ были отмечены более выраженные морфологические изменения, в виде уменьшения размера, веса и толщины плаценты, выявлены хронические очаговые нарушения в плаценте (кальцинаты и петрификаты), что совпадает с ранее полученными данными [17]. К сожалению, наше исследование было ретроспективным и мы не смогли в полной мере оценить гистологические и гистохимические изменения в плаценте при ранней и поздней преэклампсии, согласно заявлению Амстердамского консенсуса группы по изучению плаценты [18].

Данное исследование имеет свои сильные и слабые стороны. С точки зрения сильных сторон, это было исследование с использованием Международных стандартов диагностики и современных данных о патофизиологии преэклампсии. К другим преимуществам исследования стоит отнести то, что были оценены осложнения со стороны матери и плода, патогенетически связанные с преэклампсией тяжелой степени, согласно Международному Дельфийскому Консенсусу (с поправками 2011 года) [41]. В тоже время, наше исследование имело и ряд ограничений. Основным ограничением нашего исследования является его ретроспективный дизайн, а также ограничения, связанные с нормативно-правовыми

актами (невозможность проведения патоморфологических исследований всех плацент, в связи с отсутствием показаний у 1/3 пациенток с преэклампсией).

Заключение. Наше исследование показало, что, несмотря на сходство клинико-лабораторных данных ранней и поздней преэклампсии, материнские, перинатальные исходы и патогистологическое изменения имеют статистически значимые различия. Необходимо проводить дальнейшие исследования в данном направлении, потому что разделение преэклампсии на подтипы, поможет понять лежащую в их основе патофизиологию, для дальнейшей разработки эффективной профилактики и лечения.

Вклад авторов. Все авторы в равной мере принимали участие в обзоре литературы, подборе историй болезни, проведении исследования и написании данной статьи. Нургалиева А.Н., Кадыргазина М.К., Бакытжанкызы Н., Жексенаева А.М., Курабай А.А.

Нургалиева Г.Т., Манабаева Г.К. принимали участие в разработке плана исследования, редактировании текста статьи и утверждении окончательного варианта статьи.

Конфликт интересов. Конфликт интересов не заявлен.

Финансирование. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Сведения о публикации. Авторы заявляют, что данный материал не был заявлен ранее для публикации в других изданиях и не был частично или полностью скопирован из других источников.

Литература:

1. Abalos E. et al. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review // *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2013. Vol. 170.1. P. 1–7.
2. Aksornphusitaphong A., Phupong V. Risk factors of early and late onset pre-eclampsia // *J Obstet Gynaecol*. 2013. Vol. 39.3. P. 627–631.
3. Alpoim P. et al. Oxidative stress markers and thrombomodulin plasma levels in women with early and late severe preeclampsia // *Clinica Chimica Acta*. 2018. Vol. 483. P. 234–238.
4. Broekhuijsen K. et al. Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): an open-label, randomised controlled trial // *The Lancet*. 2015. Vol. 385.9886. P. 2492–2501.
5. Brosens I., Pijnenborg R., Benagiano D. Defective myometrial spiral artery remodelling as a cause of major obstetrical syndromes in endometriosis and adenomyosis // *Placenta*. 2013 Vol. 34.2. P. 100–105.
6. Brown M.A. et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice // *Hypertension*. 2018. Vol. 72.1. P. 24–43.
7. Brownfoot F. et al. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth (Review) // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013. Vol.8. P.1-36.
8. Dadelszen P., Magee L., Roberts J. Subclassification of Preeclampsia // *Hypertension in Pregnancy*. 2003. Vol. 22.2. P. 143–148.
9. Deepak A., Reena P., Anirudhan D. Fetal and maternal outcome following expectant management of severe pre-eclampsia remote from term // *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2017. Vol. 6.12. P. 5420–5424.
10. Dolgushina V., Syundyukova U., Fartukina Yu. Features history, pregnancy and childbirth in early and late preeclampsia // *Journal of the International Scientific School*. 2015. Vol. 7. P. 90–99.
11. Falco M. et al. Placental histopathology associated with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017. Vol. 50.3. P. 295–301.
12. Fisher S. Why is placentation abnormal in preeclampsia? // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015. P. 152-157.
13. Gomathy E., Akurati L., Radhika K. Early onset and late onset preeclampsia-maternal and perinatal outcomes in a Rural tertiary health center // *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2018. Vol. 7.6. P. 2266–2269.
14. Herzog E. et al. Impact of early- and late-onset preeclampsia on features of placental and newborn vascular health // *Placenta*. 2017. Vol. 49. P.72–79.
15. Iacobelli S., Bonsante F., Robillard P.Y. Comparison of risk factors and perinatal outcomes in early onset and late onset preeclampsia: a cohort based study in reunion island // *Journal of Reproductive Immunology*. 2017. Vol. 123. P. 12–16.
16. Kaufmann P., Black S., Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia // *Biology of Reproduction* – 2003- Vol. 69.1. P. 1–7.
17. Khodzaeva Z. S. et al. Clinical and pathogenetic features of early and late onset preeclampsia // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* – 2015- Vol. 7058.
18. Khong T.Y. et al. Sampling and definitions of placental lesions Amsterdam placental workshop group consensus statement // *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2016. Vol. 140.7. P. 698–713.
19. Khong Y., Brosens I. Defective deep placentation // *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2011. Vol. 25.3. P. 301–311.
20. Kleinrouweler C.E. et al. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis // *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2012. Vol. 119.7. P. 778–787.
21. Li X.L. et al. An analysis of the differences between early and late preeclampsia with severe hypertension // *Pregnancy Hypertension*. 2016. Vol. 6.1. P. 47–52.
22. Lisonkova S. et al. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia // *Obstetrics and Gynecology* – 2014- Vol. 124.4. P. 771–781.
23. Lisonkova S., Joseph K. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with

early- versus late-onset disease // The American Journal of Obstetrics & Gynecology – 2013- Vol. 209.6. P. 1–12.

24. *Liu X. et al.* Maternal preeclampsia and childhood asthma in the offspring // pediatric allergy and immunology – 2015- Vol. 26.2. P. 181–185.

25. *Lo J. et al.* Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality // Current Opinion in Obstetrics and Gynecology – 2013- Vol. 25.2. P. 124–132.

26. *Lu Ch. et al.* Pregnancy induced hypertension and outcomes in early and moderate preterm infants. // Pregnancy Hypertension – 2018- Vol. 14. P. 68–71 27.

27. *Madazli R. et al.* Comparison of clinical and perinatal outcomes in early- and late-onset preeclampsia // Archives of Gynecology and Obstetrics. 2014. Vol.290. 1. P.53–57.

28. *Mol B. et al.* Pre-Eclampsia // The Lancet. 2016. Vol. 387.10022. P. 999–1011.

29. *Nguefack Ch. et al.* Comparison of materno-fetal predictors and short-term outcomes between early and late onset pre-eclampsia in the low-income setting of Douala, Cameroon // International Federation of Gynecology and Obstetrics. 2018. Vol. 142.2. P. 228–234.

30. *Nurgaliyeva G. et al.* Epidemiology of pre-eclampsia in the republic of Kazakhstan: maternal and neonatal outcomes // Pregnancy Hypertension. 2020. P.1–6.

31. *Pettit F. et al.* Pre-Eclampsia causes adverse maternal outcomes across the gestational spectrum // Pregnancy Hypertension. 2015. Vol. 5.2. P.198–204.

32. *Phipps E. et al.* Preeclampsia: updates in pathogenesis, definitions, and guidelines // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2016. Vol. 6. P.1–12.

33. *Roberts J., Escudero C.* The Placenta in Preeclampsia // Pregnancy Hypertens. 2012. Vol. 2.2. P.72–83.

34. *Sibai B., Barton J.* Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2017. Vol. 196.6. P. 215–221.

35. *Sircar M., Thadhani R., Karumanchi S.A.* Pathogenesis of Preeclampsia // Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2015. Vol. 24.2. P. 131–138.

36. *Steegers E. et al.* Pre-Eclampsia // Lancet. 2010. Vol. 7. P. 12 -19.

37. *Stubert J. et al.* Clinical differences between early- and late-onset severe preeclampsia and analysis of predictors for perinatal outcome // J. Perinat. Med. 2014. Vol. 42.5. P. 617–627.

38. *Tranquilli A.L. et al.* The definition of severe and early-onset preeclampsia . statements from the international society for the study of hypertension in pregnancy (ISSHP) // Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health. 2013. Vol. 3.1. P. 44–47.

39. *Tranquilli A.L. et al.* The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: a revised statement from the ISSHP // Pregnancy Hypertension. 2014. Vol. 4.2. P. 97–104.

40. *Viswanathan M., Suja D.* The study of maternal outcome of early onset severe preeclampsia with expectant management // International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology. 2014. Vol. 3.1. P. 92–97.

41. *Woelkers D. et al.* The revised 2013 ACOG definitions of hypertensive disorders of pregnancy significantly increase the diagnostic prevalence of preeclampsia // Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health. 2015. Vol. 5.1. P. 38–40.

Контактная информация:

Нургалиева Гульнара Турсунгазыевна - Директор Департамента клиники НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая 103.

E-mail: gulnarasemey@mail.ru

Тел.: +87772120005