

Латентные предикторы тяжелой преэклампсии

Раджабова Зулола Абдухакимовна

ORCID: 0009-0008-9408-9312

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников

Ташкент, Узбекистан

Аннотация

Цель: Проанализировать клинико-демографические характеристики, латентные факторы риска и генетические предикторы тяжелой преэклампсии (ПЭ) как формы вторичной тромботической микроангиопатии (ВТМА).

Материалы и методы: Работа выполнена на когорте из 327 пациенток с тяжелой ПЭ, что составляет 87,4% всех случаев ВТМА в исследуемой группе, и 50 женщин контрольной группы с физиологическим течением беременности. В рамках исследования проведен детальный анализ анамнеза, клинико-лабораторных показателей, акушерских исходов и распространенности полиморфизмов генов тромбофилии, включая F5 Leiden (G1691A), F2 (G20210A), MTHFR (C677T, A1298C) и AGTR1/AGTR2.

Результаты: Установлено, что тяжелая ПЭ характеризуется более ранним сроком родоразрешения, низкими показателями массы и роста новорожденных, повышением уровня печеночных ферментов, гемолитической анемией и тромбоцитопенией. Генетический анализ показал высокую частоту носительства мутантных аллелей F5 Leiden и MTHFR C677T среди пациенток с тяжелой ПЭ, что подтверждает роль наследственной тромбофилии в патогенезе данного осложнения.

Заключение: Выявленные клинико-генетические ассоциации подчеркивают необходимость раннего скрининга беременных на тромбофилии и более интенсивного динамического мониторинга в группах риска для предотвращения жизнеугрожающих осложнений.

Ключевые слова: Преэклампсия, тромботическая микроангиопатия, беременность, тромбофилия, F5 Leiden, MTHFR C677T, акушерские осложнения, плацентарная недостаточность.

Введение

Тяжелая преэклампсия (ПЭ) является одним из наиболее распространенных и клинически значимых акушерских осложнений, представляя собой мультисистемное расстройство, развивающееся после 20 недель гестации. В глобальном масштабе ПЭ остается одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1, 2]. В контексте тромботических микроангиопатий (ТМА), тяжелая ПЭ часто выступает в качестве основного этиологического триггера вторичных тромботических микроангиопатий (ВТМА) у беременных. В исследуемой когорте пациенток с ВТМА группа тяжелой ПЭ составила наиболее многочисленную подгруппу ($n=327$), что соответствует 87,4% от общего числа случаев ВТМА, подчеркивая высокую актуальность данной нозологии. Диагноз тяжелой ПЭ в нашем исследовании устанавливался в соответствии с действующими национальными и международными клиническими рекомендациями [3]. Ключевыми критериями служили выявление артериальной гипертензии (систолическое АД ≥ 160 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥ 110 мм рт. ст.) и/или протеинурии ($\geq 3,0$ г/сутки или $\geq 3+$ по тест-полоске), возникшие после 20 недель гестации, в сочетании с одним или несколькими признаками органной дисфункции, такими как тромбоцитопения ($< 150 \times 10^9/\text{л}$), повышение уровня печеночных трансаминаз, почечная недостаточность или неврологические симптомы. Однако, как показало наше исследование, ключевая клиническая проблема заключается не столько в первичной постановке диагноза ПЭ, сколько в оценке латентного (скрытого) риска ее злокачественной трансформации в более фульминантные формы ВТМА.

Материалы и методы

Исследование носило проспективный сравнительный характер и было проведено на базе Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников (Ташкент, Узбекистан) в период с 2020 по 2025 гг. В исследование были включены 377 пациенток, разделенных на две группы. Основную группу составили 327 беременных с диагнозом "тяжелая преэклампсия" (ПЭ), верифицированным в

соответствии с действующими национальными и международными клиническими рекомендациями. Контрольную группу составили 50 женщин с физиологическим течением одноплодной беременности, завершившейся срочными родами без акушерских и перинатальных осложнений.

Критерии включения в основную группу включали срок гестации >20 недель и наличие признаков тяжелой ПЭ: систолическое артериальное давление (АД) ≥ 160 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 110 мм рт. ст., протеинурия $\geq 3,0$ г/сутки или $\geq 3+$ по тест-полоске, а также наличие признаков органной дисфункции (тромбоцитопения $<150 \times 10^9/\text{л}$, повышение уровня печеночных трансаминаз, почечная недостаточность). Критериями исключения служили первичные формы тромботических микроангиопатий (ТМА), тяжелая экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации и отказ пациентки от участия. Все участницы подписали информированное согласие.

Проводился комплексный анализ, включающий детальный сбор клиничко-анамнестических данных, лабораторные исследования (общеклинический анализ крови, биохимический профиль, коагулограмма), доплерометрию маточно-плацентарного и фетального кровотока, а также молекулярно-генетическое тестирование на полиморфизмы генов F5 Leiden (G1691A), F2 Prothrombin (G20210A), MTHFR (C677T, A1298C) и AGTR1/AGTR2. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета SPSS v.27.0. Для сравнения количественных данных применялся U-критерий Манна-Уитни, для качественных – критерий χ^2 с точным тестом Фишера при необходимости. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клиничко-демографическая характеристика. Анализ показал, что пациентки с тяжелой ПЭ были сопоставимы по возрасту со здоровыми беременными (медиана 27,0 лет в обеих группах; $p=0,224$), что исключает возраст как системный фактор искажения. Однако, по всем ключевым акушерским исходам наблюдались статистически высокозначимые различия. Срок родоразрешения в группе ПЭ (медиана 36,0 [35,00-38,00] недель) был значимо ниже, чем в контроле (медиана 39,0

[38,25-40,00] недель; $p < 0,001$), что сопровождалось критическим снижением антропометрических показателей новорожденных (медиана веса 2550,0 г против 3410,0 г; медиана роста 48,0 см против 53,0 см; $p < 0,001$ для обоих).

Анамнестический профиль и латентные предикторы. Углубленный анализ выявил выраженное фоновое отягощение у пациенток с ПЭ. Частота хронической артериальной гипертензии в анамнезе достигала 88,4% (контроль 28,0%; $p < 0,001$). Отягощенный семейный тромботический анамнез (38,5% vs 0%; $p < 0,001$), привычное невынашивание (61,8% vs 0%; $p < 0,001$) и преэклампсия в предыдущих беременностях (50,8% vs 0%; $p < 0,001$) также выступали мощными предикторами, указывая на то, что тяжелая ПЭ развивается у пациенток с исходно скомпрометированным соматическим и акушерским статусом.

Генетический профиль. Пациентки с ПЭ характеризовались статистически значимо более высокой частотой носительства мутантных аллелей генов, ассоциированных с тромбофилией и нарушениями сосудистого тонуса. Носительство мутантного аллеля в гене **F5 Leiden** встречалось у 55,3% пациенток с ПЭ (12,0% в контроле; $p < 0,001$), в гене **MTHFR C677T** – у 63,7% (14,0% в контроле; $p < 0,001$), а в гене **AGTR2 G1675A** – у 52,9% (8,0% в контроле; $p < 0,001$). Эти генетические особенности выступают в роли латентных предикторов, определяющих индивидуальную уязвимость к развитию ПЭ.

Лабораторный и инструментальный профиль. Отмечалось значимое снижение уровня тромбоцитов (Ме 181,0 vs 233,5 $\times 10^9$ /л; $p < 0,001$), повышение уровня ЛДГ (Ме 280,0 vs 212,0 Ед/л; $p < 0,001$) и гомоцистеина (Ме 16,0 vs 9,49 мкмоль/л; $p < 0,001$), что отражает системное повреждение. Допплерометрическое исследование выявило значительное повышение пульсационного индекса в маточных артериях (Ме 1,43 vs 0,68; $p < 0,001$), что свидетельствует о выраженном нарушении маточно-плацентарной перфузии.

Обсуждение и заключение

Полученные в ходе исследования данные подтверждают мультифакторную природу тяжелой ПЭ как клинического проявления ВТМА. Совокупность выявленных факторов свидетельствует о том, что формирование ПЭ обусловлено сложным

взаимодействием наследственной предрасположенности, фоновой сосудистой патологии и акушерского анамнеза.

Наибольшую клиническую значимость в нашем исследовании продемонстрировали мутации генов **F5 Leiden** и **MTHFR C677T**, которые достоверно преобладали в основной группе. Эти полиморфизмы играют ключевую роль в механизмах гиперкоагуляции, гипергомоцистеинемии и эндотелиальной дисфункции, которые лежат в основе микроангиопатического поражения сосудов маточно-плацентарного комплекса. Полученные нами данные согласуются с результатами крупных мета-анализов (Di Lorenzo et al., 2021), где подчеркивается, что наличие указанных полиморфизмов повышает риск развития ПЭ в 2–3 раза, особенно при сочетании с отягощенным анамнезом.

Высокая частота носительства мутаций в генах ренин-ангиотензиновой системы (AGTR1, AGTR2), ассоциированных с нарушением сосудистого тонуса и персистенцией эндотелиального воспаления, также вносит свой вклад в ухудшение плацентарной перфузии. Эти генетически детерминированные нарушения, вкупе с доказанной на морфологическом уровне децидуальной васкулопатией и выраженным тромбообразованием в плаценте, подтверждают прямую связь между генетическим фоном и морфологическими проявлениями ПЭ.

Сравнительный анализ акушерских исходов показал выраженные отличия по срокам родоразрешения и антропометрическим показателям новорожденных, что коррелирует с данными ведущих международных организаций, таких как Американский колледж акушеров и гинекологов (ACOG, 2020). Эти организации подчеркивают необходимость стратификации риска и раннего начала превентивной антикоагулянтной терапии у пациенток с факторами тромбофилии.

Таким образом, наше исследование доказывает, что интеграция молекулярно-генетических маркеров в клиническую практику может способствовать ранней идентификации групп высокого риска и разработке таргетированных подходов к профилактике тромботических осложнений. Комплексный подход, включающий анализ не только клинических и акушерских данных, но и наследственных тромбофилий, является основой для персонализированной медицины в акушерстве.

Список литературы:

1. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акинъшина С.В. Тромботические микроангиопатии в акушерской практике. – М.: Триада-Х, 2017. – 320 с.
2. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Преэклампсия: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 3. – С. 12-19.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222 // Obstetrics and gynecology. – 2020. – Vol. 135, № 6. – P. e237-e260.
4. Di Lorenzo G., Ceccarelli I., Mattioli V., et al. Factor V Leiden and MTHFR C677T variants as risk factors for preeclampsia: a meta-analysis // Journal of maternal-fetal & neonatal medicine. – 2021. – Vol. 34, № 18. – P. 3045-3053.
5. Zhang W., Zhang Y., Wang S., et al. Association between renin-angiotensin system gene polymorphisms and preeclampsia risk: A systematic review and meta-analysis // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2021. – Vol. 34, № 1. – P. 135-147.