

DOI: <https://doi.org/10.17816/aog630248>

Биохимические показатели ретроплацентарной крови при преэклампсии

А.Н. Самусевич¹, Л.М. Самоходская², Е.В. Проскурнина³, И.В. Игнатко¹, О.Б. Панина⁴¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия;² Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;³ Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия;⁴ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Эффективность существующих методов прогнозирования преэклампсии далека от 100%, что диктует необходимость поиска новых дополнительных маркеров. Ретроплацентарная кровь — уникальный и практически неизученный биологический субстрат, состав которого, возможно, оказывает влияние на течение беременности.

Цель. Изучение биохимических показателей ретроплацентарной крови при преэклампсии.

Материалы и методы. В исследование включены 53 беременные, которых разделили на две группы: первая группа — с физиологической беременностью ($n=28$) и вторая группа — с тяжёлой преэклампсией ($n=25$). У всех беременных при родоразрешении использовали операцию кесарева сечения. Материалами исследования были сыворотки периферической и ретроплацентарной крови. Взятие проб производили сразу после механического отделения плаценты и выделения последа. На биохимическом анализаторе Beckman Coulter AU480 (Германия) определяли уровни показателей АЛТ, АСТ, ЛДГ, общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, общего и прямого билирубина, глюкозы, мочевой кислоты.

Результаты. По результатам исследования биохимический состав ретроплацентарной и периферической крови имел значимые отличия ($p < 0,05$). При физиологической беременности уровни АЛТ, АСТ, ЛДГ, мочевины, креатинина, прямого билирубина и мочевой кислоты были достоверно ($p < 0,05$) выше в ретроплацентарной крови: в 1,9; 20,1; 11,4; 1,14; 1,19; 2; 1,15 раза соответственно, а уровень глюкозы, наоборот, ниже в 1,5 раза. У пациенток с тяжёлой преэклампсией в ретроплацентарной крови были значимо ($p < 0,05$) повышены уровни АСТ, ЛДГ, креатинина, общего и прямого билирубина и мочевой кислоты: в 11,7; 11,5; 1,3; 1,2; 2,2; 1,11 раза соответственно, а уровень глюкозы понижен в 1,57 раза. При сравнении биохимического состава периферической крови пациенток первой и второй группы достоверные отличия ($p < 0,05$) касались только АЛТ, АСТ, общего белка, альбумина, мочевины и креатинина. Вместе с тем в ретроплацентарной крови при физиологической беременности и преэклампсии достоверные отличия ($p < 0,05$) выявлены только по мочеvine, креатинину и мочевой кислоте.

Заключение. Таким образом, изучение биохимического состава ретроплацентарной крови может дать более полное представление о патогенезе преэклампсии.

Ключевые слова: ретроплацентарная кровь; физиологическая беременность; преэклампсия; система мать-плацента-плод; биохимический анализ крови.

Для цитирования:

Самусевич А.Н., Самоходская Л.М., Проскурнина Е.В., Игнатко И.В., Панина О.Б. Биохимические показатели ретроплацентарной крови при преэклампсии // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2024. Т. 11, № 2. С. 169–178. doi: <https://doi.org/10.17816/aog630248>

Рукопись получена: 11.04.2024

Рукопись одобрена: 24.04.2024

Опубликована online: 05.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/aog630248>

Biochemical parameters of the retroplacental blood in preeclampsia

Anastasia N. Samusevich¹, Larisa M. Samokhodskaya², Elena V. Proskurnina³,
Irina V. Ignatko¹, Olga B. Panina⁴

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

² Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³ Academician N.P. Bochkov Medical and Genetic Research Center, Moscow, Russia;

⁴ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The efficiency of existing methods of predicting preeclampsia is far from 100%, which dictates the need to search for new additional markers. Retroplacental blood is a unique and practically unstudied biological substrate, and its composition probably influences the course of pregnancy. This study aimed to investigate the biochemical parameters of retroplacental blood in preeclampsia.

MATERIALS AND METHODS: The study included 53 pregnant women who were divided into two groups: the first group had normal pregnancy ($n=28$), and the second group had severe preeclampsia ($n=25$). All pregnant women underwent cesarean section at delivery. Peripheral and retroplacental blood sera were examined. Sampling was performed immediately after mechanical separation of the placenta and separation of the afterbirth. Levels of alanine transaminase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDH), total protein, albumin, urea, creatinine, total and direct bilirubin, glucose, and uric acid were determined on a Beckman Coulter AU480 biochemical analyzer (Germany).

RESULTS: The biochemical composition of retroplacental and peripheral blood showed significant differences ($p < 0.05$). In physiologic pregnancy, the levels of ALT, AST, LDH, urea, creatinine, direct bilirubin, and uric acid were significantly ($p < 0.05$) higher by 1.9, 20.1, 11.4, 1.14, 1.19, 2.0, and 1.15 times, respectively, whereas glucose levels were 1.5 times lower in the retroplacental blood. In patients with severe preeclampsia, the levels of AST, LDH, creatinine, total and direct bilirubin, and uric acid were significantly ($p < 0.05$) increased in retroplacental blood by 11.7, 11.5, 1.3, 1.2, 2.2, and 1.11 times, respectively, and glucose levels decreased 1.57 times. When comparing the biochemical composition of the peripheral blood of the first and second groups, reliable differences ($p < 0.05$) were noted only in ALT, AST, total protein, albumin, urea, and creatinine. However, in the retroplacental blood under physiologic pregnancy and preeclampsia, significant differences ($p < 0.05$) were found only for urea, creatinine, and uric acid levels.

CONCLUSION: The study of the biochemical composition of the retroplacental blood can provide a more complete picture of the pathogenesis of preeclampsia.

Keywords: retroplacental blood; physiologic pregnancy; preeclampsia; mother-placenta-fetus system; blood biochemical analysis.

To cite this article:

Samusevich AN, Samokhodskaya LM, Proskurnina EV, Ignatko IV, Panina OB. Biochemical parameters of the retroplacental blood in preeclampsia. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2024;11(2):169–178. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.17816/aog630248>

Received: 11.04.2024

Accepted: 24.04.2024

Published online: 05.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/aog630248>

子痫前期胎盘后血液的生化指标

Anastasia N. Samusevich¹, Larisa M. Samokhodskaya², Elena V. Proskurnina³, Irina V. Ignatko¹, Olga B. Panina⁴

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

² Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³ Academician N.P. Bochkov Medical and Genetic Research Center, Moscow, Russia;

⁴ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

摘要

论证。现有方法对子痫前期的预测效果远未达到百分之百，因此有必要寻找新的额外标记物。胎盘后血液是一种独特的生物基质，其成分可能会影响妊娠过程，但实际上尚未对其进行研究。

我们的研究旨在研究子痫前期胎盘后血液的生化参数。

材料与方法。本研究包括53名孕妇，她们被分为两组：第一组为生理性妊娠（28人），第二组为重度子痫前期（25人）。所有孕妇在分娩时都使用剖腹产手术。研究材料为外周血和胎盘后血清。在机械分离胎盘和产后分离后立即采集样本。谷丙转氨酶、谷草转氨酶、乳酸脱氢酶、总蛋白、白蛋白、尿素、肌酐、总胆红素和直接胆红素、葡萄糖、尿酸的含量由贝克曼库尔特AU480生化分析仪（德国）测定。

结果。结果显示，胎盘后血液和外周血的生化成分有显著差异($p < 0.05$)。在生理性妊娠中，胎盘后血液中的谷丙转氨酶、谷草转氨酶、乳酸脱氢酶、尿素、肌酐、直接胆红素和尿酸水平明显升高 ($p < 0.05$)，分别为1.9, 20.1, 11.4, 1.14, 1.19, 2和1.15倍，而葡萄糖水平则降低了1.5倍。在重度子痫前期患者中，胎盘后血液中的谷草转氨酶、乳酸脱氢酶、肌酐、总胆红素、直接胆红素和尿酸水平显著升高 ($p < 0.05$)，分别为11.7, 11.5, 1.3, 1.2, 2.2, 1.11倍，血糖水平降低了1.57倍。

在比较第一组和第二组患者外周血的生化成分时，只有谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总蛋白、白蛋白、尿素和肌酐存在可靠的差异($p < 0.05$)。同时，在生理妊娠和子痫前期的胎盘后血液中，仅尿素、肌酐和尿酸存在可靠的差异 ($p < 0.05$)。

结论。因此，通过研究胎盘后血液的生化成分，可以更好地了解子痫前期的发病机理。

关键词：胎盘后血液；生理性妊娠；子痫前期；母体-胎盘-胎儿系统；血液生化分析。

引用本文：

Samusevich AN, Samokhodskaya LM, Proskurnina EV, Ignatko IV, Panina OB. 子痫前期胎盘后血液的生化指标. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2024;11(2):169–178. doi: <https://doi.org/10.17816/aog630248>

收到: 11.04.2024

接受: 24.04.2024

发布日期: 05.06.2024

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) — осложнение беременности, родов и послеродового периода, характеризующееся повышением после 20-й недели беременности систолического артериального давления (САД) более 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) выше 90 мм рт. ст. независимо от уровня АД в анамнезе в сочетании с протеинурией или хотя бы с одним другим параметром, свидетельствующим о присоединении полиорганной недостаточности. Частота данной патологии во время беременности составляет 2–8% и является основной причиной материнской (10–15%) и перинатальной (20–25%) смертности [1]. Эффективность прогнозирования ПЭ в рамках пренатального скрининга (комбинация материнских характеристик со средним АД, пульсационным индексом в маточной артерии, сывороточным плацентарным фактором роста) способствует выявлению ПЭ до 32 и 37 недель, а также после 37 недель в 90, 75 и 41% случаев соответственно (уровень ложноположительных результатов 10%) [2].

Профилактика, своевременная диагностика и лечение ПЭ лежат в основе путей снижения материнской и перинатальной смертности. В настоящее время описано много предикторов (до 20-й недели беременности) и маркеров (после 20-й недели беременности) ПЭ, но ни один из них не считается достаточно достоверным для оценки его как ведущего, поэтому актуален поиск новых маркеров диагностики течения преэклампсии [3].

Как известно, ретроплацентарная кровь (РПК) — это материнская артериальная кровь, поступающая в межворсинчатое пространство из спиральных артерий и изливающаяся наружу в последовом периоде при отделении плаценты от стенки матки. К настоящему моменту данный субстрат практически не изучен. В единичных работах 70–80-х годов прошлого века исследованы некоторые иммунологические показатели ретроплацентарной крови, но отсутствуют данные, касающиеся её гемостатических и биохимических показателей [4].

Цель исследования — выявление особенностей биохимических показателей РПК при преэклампсии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в формате продольного ретроспективного исследования типа «случай–контроль» на базе Центра планирования семьи и репродукции ГКБ им. С.С. Юдина и МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова в период с 2020 по 2021 год.

В исследование включены 53 беременные, которых разделили на две группы. В первую (контрольную) группу вошли 28 пациенток с физиологически протекающей беременностью, во вторую — 25 пациенток с тяжёлой ПЭ. У всех беременных родоразрешение выполняли с помощью операции кесарева сечения, отделение последа

осуществлялось механически сразу после извлечения плода. Показаниями к кесареву сечению в первой группе были несостоятельный рубец на матке или состоятельный рубец на матке в сочетании с тазовым предлежанием плода, во второй группе — тяжёлая ПЭ. Критерии исключения из исследования в обеих группах: многоплодная беременность, тяжёлые соматические, инфекционные, сопутствующие гинекологические и онкологические заболевания, другие осложнения беременности. Все пациентки подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Материалами исследования были сыворотка периферической крови (ПК) из кубитальной вены и сыворотка РПК с материнской поверхности плаценты. Взятие проб производили сразу после механического отделения плаценты и выделения последа. От каждой пациентки получено 10 мл крови, взятых в 2 пробирки с активатором свёртывания и разделительным гелем для биохимического анализа. На биохимическом анализаторе Beckman Coulter AU480 (Германия) в сыворотках РПК и ПК определяли уровни АЛТ, АСТ, ЛДГ, общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, общего и прямого билирубина, глюкозы, мочевой кислоты.

Дизайн исследования включал: 1) анализ биохимических показателей РПК и ПК в группе физиологической беременности (28 пациенток); 2) анализ биохимических показателей РПК и ПК в группе пациенток с тяжёлой ПЭ (25 пациенток); 3) сопоставление показателей РПК и ПК между двумя группами пациенток.

Статистический анализ данных исследования проводили с помощью программы Jamovi 2.3.22. Для проверки нормальности распределения показателей использовали одновыборочный критерий Шапиро–Уилка. Для описания нормально распределённых признаков указывали среднее значение и стандартное отклонение, а в противном варианте определяли медиану, значения 25-го и 75-го процентилей. При сравнении зависимых переменных в основной и контрольной группах использовали *t*-тест и критерий Вилкоксона, для независимых переменных — *t*-тест и критерий Манна–Уитни. Значения всех биохимических показателей вне зависимости от распределения представлены медианой и 25-м и 75-м процентилями. Статистически достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток первой группы (с физиологической беременностью) составил $31,8 \pm 3,9$ года (от 25 до 42 лет). Беременность этих пациенток протекала без осложнений и закончилась плановым кесаревым сечением в 38–40 недель. Соматический и акушерский анамнез беременных контрольной группы был неотягощён.

Все новорождённые у матерей с физиологической беременностью родились доношенными, в удовлетворительном состоянии, не имели врождённых и наследственных

заболеваний. Масса тела новорождённых в среднем составила 3328 ± 254 г (от 2820 до 3900 г), средний рост — $51,5 \pm 1,9$ см. Средняя оценка по шкале Апгар на 1-й минуте — 8, а на 5-й — 9 баллов.

Во второй группе (тяжёлая ПЭ) средний возраст пациенток составил $30,5 \pm 5,8$ года (от 24 до 44 лет). Все роды у пациенток данной группы были преждевременными (с 31 по 35-ю неделю) ввиду ухудшения состояния матери и/или плода. Кроме того, у ряда беременных присутствовала сопутствующая соматическая патология: у 7 (28%) пациенток наблюдалась хроническая артериальная гипертензия, у 4 (16%) — хронический пиелонефрит, у 2 (8%) — хронический цистит. У 3 (12%) женщин гинекологический анамнез был отягощён трубно-перитонеальным бесплодием.

Как известно, наиболее распространёнными симптомами ПЭ считаются артериальная гипертензия, протеинурия и отёки [5–6]. По результатам анализа исходных значений артериального давления до беременности у женщин второй группы (тяжёлая ПЭ) выявлено достоверное ($p < 0,05$) повышение его показателей. Так, САД было повышено не менее чем на 60 мм рт. ст., а ДАД — не менее чем на 30 мм рт. ст. У пациенток первой группы (физиологическая беременность) во время беременности максимальный уровень артериального давления не превышал 128/85 мм рт. ст.

Другой характерный критерий тяжёлой ПЭ — массивная протеинурия (наличие ≥ 5 г белка в сутки или ≥ 3 г/л белка в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов) и умеренная протеинурия (наличие $\geq 0,3$ г белка в сутки или $\geq 0,3$ г/л белка в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов) [1]. У пациенток основной группы массивная протеинурия наблюдалась в 64% случаев ($n=16$),

умеренная — в 24% ($n=6$), у 3 (12%) пациенток белок в моче отсутствовал. По результатам клинического анализа мочи у женщин с физиологической беременностью (контрольная группа) белок в моче не был обнаружен.

Согласно последним клиническим исследованиям и рекомендациям, отёки встречаются в большинстве случаев физиологически протекающей беременности, поэтому их не рекомендуется рассматривать в качестве обязательного диагностического критерия ПЭ [1, 7]. Тем не менее в нашем исследовании у 17 (68%) пациенток с тяжёлой ПЭ наблюдались генерализованные отёки.

Операцию кесарева сечения у пациенток второй группы выполняли в сроки от 31 недели и 3 дня до 35 недель и 6 дней.

Все дети у пациенток второй группы родились недоношенными. Девять (36%) новорождённых в раннем неонатальном периоде были переведены в отделение интенсивной терапии и реанимации с последующим вторым этапом выхаживания. Масса тела новорождённых в среднем составила 2341 ± 558 г (от 1200 до 3070 г), средний рост — $46,2 \pm 3,9$ см. Средняя оценка состояния новорождённых у матерей с тяжёлой ПЭ по шкале Апгар на 1-й минуте составила $7,55 \pm 0,65$, на 5-й — $8,33 \pm 0,82$ балла. Врождённых и наследственных заболеваний у детей не выявлено.

При сравнении периферической и ретроплацентарной крови при физиологической беременности достоверные различия ($p < 0,05$) выявлены по всем показателям, кроме общего белка, альбумина и общего билирубина (табл. 1). Обращает на себя внимание, что уровни АСТ и ЛДГ были значительно выше в РПК по сравнению с их уровнем в ПК: в 20,1 и 11,4 раза соответственно. При этом значения общего билирубина и глюкозы, наоборот, были ниже в РПК по сравнению с этими показателями в ПК.

Таблица 1. Биохимические показатели периферической и ретроплацентарной крови при физиологической беременности

Table 1. Biochemical parameters of the peripheral and retroplacental blood in physiologic pregnancy

Показатель	Периферическая кровь, медиана (Q1; Q3)	Ретроплацентарная кровь, медиана (Q1; Q3)	$p^{1,2}$
АЛТ, Ед/л	9 (8; 11)	17 (14; 22)	$<0,001^1$
АСТ, Ед/л	17 (15; 19)	341 (296; 368)	$<0,001^1$
ЛДГ, Ед/л	196 (189; 205)	2227 (1907; 2758)	$<0,001^1$
Общий белок, г/л	51,4 (48,7; 53,7)	50,6 (46,8; 52,7)	0,967 ¹
Альбумин, г/л	30,4 (28,7; 31,1)	31,6 (29,9; 32,7)	0,094 ²
Мочевина, ммоль/л	2,8 (2,0; 3,2)	3,2 (2,7; 3,7)	$<0,001^1$
Креатинин, мкмоль/л	51 (45; 58)	61 (54; 66)	$<0,001^1$
Общий билирубин, мкмоль/л	5,4 (3,9; 6,4)	5,1 (1,8; 7,1)	0,531 ¹
Прямой билирубин, мкмоль/л	0,8 (0,6; 1,0)	1,6 (1,4; 2,1)	$<0,001^1$
Глюкоза, ммоль/л	4,38 (3,98; 4,82)	2,90 (2,72; 3,23)	$<0,001^1$
Мочевая кислота, мкмоль/л	245 (224; 280)	283 (240; 297)	$<0,001^1$

Примечание. ¹Использовался *t*-критерий Стьюдента для парных выборок; ²использовался критерий Вилкоксона.

Note: ¹Student's *t*-test for paired samples; ²Wilcoxon's criterion.

Исследование биохимических показателей крови при ПЭ также позволило выявить ряд важных отличий. В частности, уровни АСТ и ЛДГ были в десять раз выше в РПК, чем в периферической, как и при физиологической беременности. Достоверные различия ($p < 0,05$) установлены и у ряда других показателей, представленных в табл. 2. При этом стоит отметить, что концентрации общего белка и глюкозы были ниже в РПК по сравнению с периферической.

В табл. 3 представлены результаты сравнения биохимических показателей ПК пациенток основной

и контрольной групп. Значимые отличия ($p < 0,05$) касались только АЛТ, АСТ, общего белка, альбумина, мочевины и креатинина. Все остальные показатели, за исключением ЛДГ и мочевой кислоты, имели практически одинаковые значения медиан при физиологической беременности и тяжёлой ПЭ.

По данным, представленным в табл. 4, биохимический состав РПК пациенток основной и контрольной группы имел значимые различия ($p < 0,05$) только по мочевины, креатинину и мочевой кислоте.

Таблица 2. Биохимические показатели периферической и ретроплацентарной крови при тяжёлой преэклампсии

Table 2. Biochemical parameters of the peripheral and retroplacental blood in severe preeclampsia

Показатель	Периферическая кровь, медиана (Q1; Q3)	Ретроплацентарная кровь, медиана (Q1; Q3)	$p^{1, 2}$
АЛТ, Ед/л	27 (20; 43)	19 (17; 25)	0,160 ²
АСТ, Ед/л	32 (23; 46)	377 (324; 539)	0,002 ²
ЛДГ, Ед/л	223 (196; 287)	2561 (1567; 3208)	<0,001 ¹
Общий белок, г/л	61,8 (54,9; 64,0)	53,2 (51,8; 54,8)	0,064 ²
Альбумин, г/л	27,0 (23,7; 29,4)	29,9 (28,4; 31,3)	0,594 ²
Мочевина, ммоль/л	3,8 (3,2; 4,5)	4,4 (3,6; 5,2)	0,104 ¹
Креатинин, мкмоль/л	63 (57; 71)	84 (69; 85)	0,006 ¹
Общий билирубин, мкмоль/л	5,6 (4,0; 7,8)	6,8 (3,2; 8,6)	0,039 ²
Прямой билирубин, мкмоль/л	0,9 (0,7; 1,0)	2,0 (1,2; 2,1)	0,014 ²
Глюкоза, ммоль/л	4,4 (4,2; 5,3)	2,8 (2,6; 3,1)	0,002 ²
Мочевая кислота, мкмоль/л	332 (240; 388)	370 (330; 392)	0,030 ¹

Примечание. ¹Использовался t -критерий Стьюдента для парных выборок; ²использовался критерий Вилкоксона.
Note: ¹Student's t -criterion for paired samples; ²Wilcoxon's criterion.

Таблица 3. Биохимические показатели периферической крови при физиологической беременности и тяжёлой преэклампсии

Table 3. Biochemical parameters of the peripheral blood in physiologic pregnancy and severe preeclampsia

Показатель	Физиологическая беременность, медиана (Q1; Q3)	Тяжёлая преэклампсия, медиана (Q1; Q3)	$p^{1, 2}$
АЛТ, Ед/л	9 (8; 11)	27 (20; 43)	<0,001 ¹
АСТ, Ед/л	17 (15; 19)	32 (23; 46)	<0,001 ¹
ЛДГ, Ед/л	196 (189; 205)	223 (196; 287)	0,094 ²
Общий белок, г/л	51,4 (48,7; 53,7)	61,8 (54,9; 64,0)	<0,001 ¹
Альбумин, г/л	30,4 (28,7; 31,1)	27,0 (23,7; 29,4)	0,018 ²
Мочевина, ммоль/л	2,8 (2,0; 3,2)	3,8 (3,2; 4,5)	0,003 ²
Креатинин, мкмоль/л	51 (45; 58)	63 (57; 71)	<0,001 ²
Общий билирубин, мкмоль/л	5,4 (3,9; 6,4)	5,6 (4,0; 7,8)	0,715 ¹
Прямой билирубин, мкмоль/л	0,8 (0,6; 1,0)	0,9 (0,7; 1,0)	0,950 ¹
Глюкоза, ммоль/л	4,3 (3,9; 4,8)	4,4 (4,2; 5,3)	0,116 ²
Мочевая кислота, мкмоль/л	245 (224; 280)	332 (240; 388)	0,104 ²

Примечание. ¹Использовался критерий Манна–Уитни; ²использовался t -критерий Стьюдента для независимых выборок.
Note: ¹Mann–Whitney test. ²Student's t -test for independent samples.

Таблица 4. Биохимические показатели ретроплацентарной крови при физиологической беременности и тяжёлой преэклампсии**Table 4.** Biochemical parameters of the retroplacental blood in physiologic pregnancy and severe preeclampsia

Показатель	Физиологическая беременность, медиана (Q1; Q3)	Тяжёлая преэклампсия, медиана (Q1; Q3)	$p^{1, 2}$
АЛТ, Ед/л	17 (14; 22)	19 (17; 25)	0,675 ¹
АСТ, Ед/л	341 (296; 368)	377 (324; 539)	0,101 ¹
ЛДГ, Ед/л	2227 (1907; 2758)	2561 (1567; 3208)	0,993 ²
Общий белок, г/л	50,6 (46,8; 52,7)	53,2 (51,8; 54,8)	0,218 ²
Альбумин, г/л	31,6 (29,9; 32,7)	29,9 (28,4; 31,3)	0,281 ¹
Мочевина, ммоль/л	3,2 (2,7; 3,7)	4,4 (3,6; 5,2)	0,002 ²
Креатинин, мкмоль/л	61 (54; 66)	84 (69; 85)	<0,001 ²
Общий билирубин, мкмоль/л	5,1 (1,8; 7,1)	6,8 (3,2; 8,6)	0,274 ²
Прямой билирубин, мкмоль/л	1,6 (1,4; 2,1)	2,0 (1,2; 2,1)	0,163 ²
Глюкоза, ммоль/л	2,9 (2,7; 3,2)	2,8 (2,6; 3,1)	0,852 ¹
Мочевая кислота, мкмоль/л	283 (240; 297)	370 (330; 392)	0,017 ²

Примечание. ¹Использовался критерий Манна–Уитни; ²использовался t -критерий Стьюдента для независимых выборок.

Note: ¹Mann–Whitney test; ²Student's t -test for independent samples

ОБСУЖДЕНИЕ

ПЭ на протяжении многих лет остаётся актуальной проблемой современного акушерства. До сих пор не решены вопросы этиологии и патогенеза этого заболевания, осложняющего течение беременности и родов. Тяжёлая ПЭ — одна из наиболее частых причин материнских и перинатальных осложнений и смертности. Не являясь патологией какого-то одного органа или системы, ПЭ по праву считается синдромом мультисистемной дисфункции, приводящей к развитию полиорганной недостаточности [8–10].

Печень — неспецифический орган-мишень при преэклампсии. Однако она испытывает функциональное напряжение при физиологически протекающей беременности в связи с вовлечённостью в процессы внутриутробного развития плода, поэтому становится одним из первых звеньев мультисистемной дисфункции при тяжёлом течении ПЭ. При этом считается, что функция печени не изменяется при начальных проявлениях ПЭ, но при прогрессировании заболевания изменяется всегда [8].

Общеизвестно, что при тяжёлой ПЭ ведущим становится цитолитический синдром, характерная особенность которого — умеренное повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ) [8, 11]. В нашем исследовании установлено, что активность ферментов АЛТ и АСТ была достоверно ($p < 0,001$) выше в ПК при тяжёлой ПЭ — в 3 и 1,88 раза соответственно. В РПК различия были недостоверны ($p > 0,05$), однако указанная выше закономерность сохранялась: активность печёночных аминотрансфераз была выше при тяжёлой ПЭ по сравнению с этими показателями при физиологической беременности.

На начальных этапах развития печёночно-клеточной недостаточности преобладает активность АЛТ в отношении АСТ, коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ) составляет менее

1,0. При появлении признаков печёночно-клеточной недостаточности отмечается преобладание активности АСТ в отношении АЛТ как результат более «глубокого» поражения гепатоцитов, а также развития тканевой гипоксии за пределами гепатобилиарной системы (коэффициент де Ритиса выше 1,33) [8, 11]. Учитывая тот факт, что в нашей работе в основной группе активность АСТ была выше активности АЛТ в ПК и РПК (32 Ед/л против 27 Ед/л и 377 Ед/л против 19 Ед/л соответственно), можно сделать вывод о преобладании в нашем исследовании пациенток с выраженной печёночно-клеточной недостаточностью. Таким образом, полученные нами лабораторные результаты, с одной стороны, говорят о единственно верной тактике ведения пациенток основной группы — срочном хирургическом родоразрешении, которое препятствовало прогрессированию ещё более сильного поражения гепатоцитов, а с другой — о пропуске более ранних клинических и лабораторных симптомов развивающейся печёночно-клеточной недостаточности на более ранних сроках, что лишний раз подчёркивает необходимость повышения эффективности прогнозирования тяжёлой ПЭ в начале беременности.

Дополняет картину печёночно-клеточного некроза повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Данный фермент содержится не только в печени, но и в миокарде, почках, скелетной мускулатуре, считается неспецифическим и свидетельствует о развитии полиорганной тканевой гипоксии [8]. Недостоверность различий ($p > 0,05$) активности ЛДГ при физиологической беременности и тяжёлой ПЭ можно объяснить небольшой выборкой пациенток, однако тенденция к повышению активности ЛДГ очевидна: 223 Ед/л против 196 Ед/л в ПК, 2561 Ед/л против 2227 Ед/л в РПК при ПЭ и физиологической беременности соответственно.

К критериям развития печёночно-клеточной недостаточности при ПЭ относятся совокупное повышение показателей цитолиза и холестаза и снижение показателей синтетической функции печени (активности холинэстеразы, уровней общего белка, альбумина, белков свёртывающей системы), что считается прогностически крайне неблагоприятным фактором [8].

По результатам нашего исследования уровни альбумина действительно снижались у беременных с тяжёлой ПЭ по сравнению с таковыми у пациенток с физиологической беременностью (27,0 г/л против 30,4 г/л в ПК и 29,9 г/л против 31,6 г/л в РПК). Обращает на себя внимание тот факт, что уровень общего белка был ниже в РПК в обеих группах, что скорее всего связано с его расходом на построение тканей плода.

Известно, что проявления холестаза не являются ведущими при ПЭ: холестатический синдром занимает более приоритетные позиции при внутрипечёночном холестазае беременных, чем при ПЭ. При нарастании тяжести преэклампсии происходит в первую очередь повышение уровня общего билирубина, в основном за счёт прямого (паренхиматозного) билирубина, а также активности щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы и уровня жёлчных кислот, что отражает поражение гепатобилиарной системы [8, 11]. По результатам нашего исследования уровни общего и прямого билирубина были выше при тяжёлой ПЭ по сравнению с физиологической беременностью, однако различия были недостоверными ($p > 0,05$), что полностью подтверждает данную теорию. Так, у пациенток второй группы (тяжёлая ПЭ) наблюдалось значимое ($p < 0,05$) повышение общего (с 5,6 до 6,8 мкмоль/л) и прямого (с 0,9 до 2,0 мкмоль/л) билирубина в РПК, что подтверждает общепризнанную теорию о фильтрующей способности плаценты.

Повышение уровней креатинина и мочевины — общепринятый критерий нарушения функции почек, в том числе при тяжёлой ПЭ. Нами выявлено значимое ($p < 0,05$) повышение уровней данных показателей в ПК и РПК у пациенток второй группы (тяжёлая ПЭ). Помимо этого, описанные выше изменения могут быть связаны с активным метаболизмом белков в плаценте, что подтверждается более высокими уровнями мочевины и креатинина в РПК по сравнению с ПК ($p < 0,05$).

Другой характерный признак нарушения функции почек при ПЭ — прогрессирующее повышение сывороточного уровня мочевины, что обусловлено не только ухудшением перфузии и ишемией почек, как полагали ранее, но и снижением почечного клиренса. В последние годы появились предположения о том, что у женщин с ПЭ гиперурикемия может вносить непосредственный вклад в развитие сосудистого повреждения и артериальной гипертензии [12]. В нашем исследовании уровни мочевины были выше во второй группе (тяжёлая ПЭ) по сравнению с первой (332 мкмоль/л против 245 мкмоль/л в ПК и 370 мкмоль/л против 283 мкмоль/л

в РПК соответственно), что несколько не противоречит характерным лабораторным изменениям при поражении почек.

Более высокий уровень глюкозы в ПК по сравнению с ретроплацентарной кровью можно объяснить повышенной способностью плаценты и плода потреблять глюкозу [4], как при физиологической беременности, так и при тяжёлой ПЭ.

Уникальные различия биохимических показателей РПК и ПК, полученных так же, как и в предыдущем нашем исследовании, можно объяснить с позиции актуальной проблемы, касающейся соотношения системного и локального метаболизма. Гипотеза о том, что биохимический состав питающей орган крови «подстраивается» под метаболические потребности этого органа, очевидно, верна. Можно условно назвать эти зоны «метаболическими циркуляционными компартментами» (в отличие от классического понимания компартментов крови: плазмы, эритроцитов, лейкоцитов и т.д.). Наличие «барьера» или «фильтра» (например, в виде печени) определяет отличие его биохимического профиля от биохимического профиля венозной крови, являющейся предметом анализа в клинической лабораторной диагностике [4, 13]. Таким образом, зная биохимический состав локального плацентарного кровотока, мы можем иметь более точные представления о патологических процессах, происходящих на границе системы мать–плацента–плод, по сравнению с исследованиями системного кровотока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование продемонстрировало, что биохимические показатели РПК имеют значимые отличия от таковых в ПК. При физиологической беременности уровни АЛТ, АСТ, ЛДГ, мочевины, креатинина, прямого билирубина и мочевины были достоверно ($p < 0,05$) выше в РПК — в 1,9; 20,1; 11,4; 1,14; 1,19; 2; 1,15 раза соответственно, а уровень глюкозы, наоборот, ниже в 1,5 раза. У пациенток с тяжёлой ПЭ значимо ($p < 0,05$) в РПК были повышены уровни АСТ, ЛДГ, креатинина, общего и прямого билирубина, мочевины — в 11,7; 11,5; 1,3; 1,2; 2,2; 1,11 раза соответственно. Значения глюкозы у женщин данной группы были ниже в 1,57 раза.

При сравнении биохимического состава ПК у пациенток с тяжёлой ПЭ и при физиологическом течении беременности достоверные отличия ($p < 0,05$) обнаружены только в уровне АЛТ, АСТ, общего белка, альбумина, мочевины и креатинина. Напротив, при сравнении биохимических показателей в РПК при физиологической беременности и ПЭ достоверные отличия ($p < 0,05$) выявлены только по мочевины, креатинину и мочевины.

Проведённое исследование показало целесообразность дальнейших исследований РПК для получения более полных представлений о патогенезе плацента-ассоциированных заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Благодарности. Авторы выражают благодарность заведующим и сотрудникам родового и родильного отделений ЦПСИР ГКБ имени С.С. Юдина и сотрудникам отдела лабораторной диагностики МНОЦ МГУ.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. О.Б. Панина — концепция и дизайн исследования; А.Н. Самусевич, Е.В. Проскурнина, Л.М. Самоходская — сбор и аналитическое исследование материала; А.Н. Самусевич — статистическая обработка и написание текста; О.Б. Панина, И.В. Игнатко — редактирование.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

Этическое утверждение. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова (протокол № 2/20 от 17.02.2020).

Информированное согласие на публикацию. Все участники исследования до включения в исследование добровольно подписали форму информированного согласия на участие в исследовании и публикацию медицинских данных, утверждённую в составе протокола исследования локальным этическим комитетом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Российское общество акушеров-гинекологов, Ассоциация анестезиологов-реаниматологов, Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021.
2. Chaemsaihong P., Sahota D.S., Poon L.C. First trimester preeclampsia screening and prediction // *Am J Obstet Gynecol*. 2022. Vol. 226, N 2S. P. S1071–S1097.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.020
3. Мирошина Е.Д., Тютюнник Н.В., Храменко Н.В., Харченко Д.К., Кан Н.Е. Диагностика преэклампсии на современном этапе // *Проблемы репродукции*. 2017. Т. 23, № 1. С. 96–102. doi: 10.17116/repro201723196-102
4. Панина О.Б., Самусевич А.Н., Проскурнина Е.В., Самоходская Л.М., Кривоносова Д.А. Изучение биохимических показателей ретроплацентарной крови и их значение в клинической медицине // *Технологии живых систем*. 2022. Т. 19, № 4. С. 60–69. doi: 10.18127/j20700997-202204-06
5. Sibai B.M., Stella C.L. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia // *Am J Obstet Gynecol*. 2009. Vol. 200, N 5. P. 481.e1–7. doi: 10.1016/j.ajog.2008.07.048
6. Magee L.A., von Dadelszen P., Stones W., Mathai M., editors. The FIGO textbook of pregnancy hypertension. An evidence-based

ADDITIONAL INFO

Acknowledgements. The authors express their gratitude to the heads and staff of the Prenatal Care Department and Maternity Department at the Center for Family Planning and Reproduction and to the staff of the Department of Laboratory Diagnostics at the Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. O.B. Panina — concept and design of the study; A.N. Samusevich, E.V. Proskurnina, L.M. Samokhodskaya — collection and analytical study of the material; A.N. Samusevich — statistical processing and writing of the text; O.B. Panina, I.V. Ignatko — editing.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Ethics approval. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Lomonosov Moscow State University (Protocol No. 2/20 of 02/17/2020).

Consent for publication. All study participants, prior to inclusion in the study, voluntarily signed an informed consent form for participation in the study and publication of medical data, approved as part of the study protocol by the Local Ethics Committee.

guide to monitoring, prevention and management. London, UK: The Global Library of Women's Medicine, 2016.

7. Российское общество акушеров-гинекологов. Нормальная беременность. Клинические рекомендации. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023.
8. Жесткова Н.В., Айламазян Э.К., Кузьминых Т.У., Марченко Н.В. Особенности функции печени при преэклампсии // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2023. Т. 72, № 4. С. 59–69. doi: 10.17816/JOWD409413
9. Юсупова З.С., Новикова В.А., Оленев А.С. Современные представления о преэклампсии — патогенез, диагностика, прогнозирование // *Практическая медицина*. 2018. Т. 16, № 6. С. 45–51. doi: 10.32000/2072-1757-2018-16-6-45-51 EDN: YBTOMH
10. Айламазян Э.К., Кузьминых Т.У., Зайнулина М.С., Коган И.Ю. Неотложная помощь в акушерстве. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
11. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. 5-е издание. Москва: МИА, 2005.
12. Меркушева Л.И., Козловская Н.Л. Поражение почек при преэклампсии: взгляд нефролога (обзор литературы) // *Нефрология*. 2018. Т. 22, № 2. С. 30–38. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-2-30-38
13. Schierwagen R., Alvarez-Silva C., Madsen M.S.A. Circulating microbiome in blood of different circulatory compartments // *Gut*. 2019. Vol. 68, N 3. P. 578–580. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316227

REFERENCES

1. The Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, the Association of Anesthesiologists and Resuscitators, the Association of Obstetric Anesthesiologists and Resuscitators. *Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Guidelines*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. (In Russ.)
2. Chaemsaihong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S1071–S1097.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.020
3. Miroshina ED, Tyutyunnik NV, Khramchenko NV, Kharchenko DK, Kan NE. Modern diagnostic methods of preeclampsia (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;23(1):96102. doi: 10.17116/repro201723196-102
4. Panina OB, Samusevich AN, Proskurnina EV, Samokhodskaya LM, Krivososova DA. Retroplacental blood biochemical characteristics investigation and their value in clinical medicine. *Technologies of Living Systems*. 2022;19(4):60–69. doi: 10.18127/j20700997-202204-06
5. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(5):481.e1–e7. doi: 10.1016/j.ajog.2008.07.048
6. Magee LA, von Dadelszen P, Stones W, Mathai M, editors. *The FIGO textbook of pregnancy hypertension. An evidence-based guide to monitoring, prevention and management*. London, UK: The Global Library of Women's Medicine; 2016.
7. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. *Normal pregnancy. Guidelines*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2023. (In Russ.)
8. Zhestkova NV, Ailamazyan EK, Kuzminykh TU, Marchenko NV. Characteristics of liver function in patients with preeclampsia. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2023;72(4):59–69. doi: 10.17816/JOWD409413
9. Yusupova ZS, Novikova VA, Olenev AS. Current conceptions of preeclampsia — pathogenesis, diagnosis, prediction (literature review). *Practical Medicine*. 2018;16(6):45–51. doi: 10.32000/2072-1757-2018-16-6-45-51 EDN: YBTOMH
10. Ailamazyan EK, Kuz'minykh TU, Zainulina MS, Kogan IYu. *Emergency care in obstetrics. A guide for doctors*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.)
11. Podymova SD. *Liver diseases. A guide for doctors*. 5th edition. Moscow: MIA; 2005. (In Russ.)
12. Merkusheva LI, Kozlovskaya NL. Renal injury in preeclampsia: the view of nephrologist (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2018;22(2):30–38. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-2-30-38
13. Schierwagen R, Alvarez-Silva C, Madsen MSA. Circulating microbiome in blood of different circulatory compartments. *Gut*. 2019;68(3):578–580. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316227

ОБ АВТОРАХ

***Самусевич Анастасия Николаевна**, ассистент;
адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Россия;
ORCID: 0000-0002-1102-2737;
eLibrary SPIN: 6765-3839;
e-mail: samusevich94@mail.ru

Самоходская Лариса Михайловна, канд. мед. наук,
доцент;
ORCID: 0000-0001-6734-3989;
eLibrary SPIN: 5404-6202;
e-mail: slm61@mail.ru

Проскурнина Елена Васильевна, д-р мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-8243-6339;
eLibrary SPIN: 8072-7745;
e-mail: proskurnina@gmail.com

Игнатко Ирина Владимировна,
д-р мед. наук, профессор, член-кор. РАН;
ORCID: 0000-0002-9945-3848;
eLibrary SPIN: 8073-1817;
e-mail: iradocent@mail.ru

Панина Ольга Борисовна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1397-6208;
eLibrary SPIN: 2105-6871;
e-mail: olgapanina@yandex.ru

AUTHORS' INFO

***Anastasia N. Samusevich**, assistant lecturer;
address: 8 Trubetskaya str., build. 2, Moscow, 119991, Russia;
ORCID: 0000-0002-1102-2737;
eLibrary SPIN: 6765-3839;
e-mail: samusevich94@mail.ru

Larisa M. Samokhodskaya, MD, Cand. Sci. (Medicine),
assistant professor;
ORCID: 0000-0001-6734-3989;
eLibrary SPIN: 5404-6202;
e-mail: slm61@mail.ru

Elena V. Proskurnina, MD, Dr. Sci. (Medicine), assistant professor;
ORCID: 0000-0002-8243-6339;
eLibrary SPIN: 8072-7745;
e-mail: proskurnina@gmail.com

Irina V. Ignatko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor,
Corr. Member of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0002-9945-3848;
eLibrary SPIN: 8073-1817;
e-mail: iradocent@mail.ru

Olga B. Panina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-1397-6208;
eLibrary SPIN: 2105-6871;
e-mail: olgapanina@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author