

УДК: 618.36-009.24:616.151.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-52-59

М. М. КЛЫЧЕВА, И. А. ПАНОВА, С. Б. НАЗАРОВ,
Г. Н. КУЗЬМЕНКО, Р. И. САДОВ, И. Г. ПОПОВА

Особенности морфо-функциональных характеристик тромбоцитов у женщин с ранней и поздней преэклампсией

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иваново, Россия
153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20
E-mail: maya.klycheva@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 23.06.23 г.; принята к печати 22.12.23 г.

Резюме

Введение. При преэклампсии (ПЭ) существенно изменяется система гемостаза, в том числе и тромбоцитарное звено. **Цель** работы состояла в выявлении особенностей морфо-функциональных характеристик тромбоцитов у женщин с ранней и поздней ПЭ. **Материал и методы.** Основную группу составили 26 женщин с ранней ПЭ и 46 женщин с поздней ПЭ. Контрольная группа состояла из женщин с нормальной беременностью без гипертензивных расстройств, из них 17 – в сроке гестации 26⁰–33⁶ недель и 42 – в сроке 34⁰–39⁴ недели. На гематологическом анализаторе ADVIA 2120i оценивались концентрация тромбоцитов (PLT), ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW), средний объем тромбоцитов (MPV), концентрация больших форм тромбоцитов (Large PLT), процентное содержание больших форм тромбоцитов от общего числа тромбоцитов (%LP), средняя концентрация компонентов тромбоцитов (MPC), средняя сухая масса тромбоцитов (MPM). **Результаты.** У женщин с ранней ПЭ повышены индексы PDW, MPV, LargePlt, %LP и MPM по сравнению с женщинами с нормальной беременностью в сроке до 34 недель. У пациенток с поздней ПЭ отмечены более низкая PLT и более высокие PDW, %LP, MPC, MPM по сравнению с женщинами с нормальной беременностью после 34 недель. При поздней ПЭ снижена PLT и повышены PDW, %LP и MPM по сравнению с ранней ПЭ. **Заключение.** Выявленные изменения тромбоцитарных индексов у женщин с ПЭ, независимо от срока ее начала, косвенно указывают на усиление тромбопоэза и высокую функциональную активность молодых тромбоцитов. Однако механизмы, повышающие активацию тромбоцитов при ранней и поздней преэклампсии, различаются.

Ключевые слова: ранняя преэклампсия, поздняя преэклампсия, тромбоциты, морфометрия

Для цитирования: Клычева М. М., Панова И. А., Назаров С. Б., Кузьменко Г. Н., Садов Р. И., Попова И. Г. Особенности морфо-функциональных характеристик тромбоцитов у женщин с ранней и поздней преэклампсией. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(2):52–59. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-52-59.

UDC 618.36-009.24:616.151.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-52-59

М. М. KLYCHEVA, I. A. PANOVA, S. B. NAZAROV,
G. N. KUZMENKO, R. I. SADOV, I. G. POPOVA

Peculiarities of morpho-functional characteristics of platelets in women with early and late preeclampsia

Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russia
20, Pobedy str., Ivanovo, Russia, 153045
E-mail: maya.klycheva@yandex.ru

Received 23.06.23; accepted 22.12.23

Summary

Introduction. In preeclampsia (PE), the hemostasis system, including the platelet component, changes significantly. **The purpose** of the work was to identify the peculiarities of the morpho-functional characteristics of platelets in women with early and late PE. **Material and methods.** The main group consisted of 26 women with early PE and 46 women with late PE. The control group consisted of women with normal pregnancies without hypertensive disorders, of whom 17 were at a gestational age of 26⁰–33⁶ weeks and 42 were at a gestational age of 34⁰–39⁴ weeks. The ADVIA 2120i hematology analyzer was used to evaluate platelet concentration (PLT), platelet distribution width (PDW), mean platelet volume (MPV), concentration of large platelets (Large PLT), percentage of large platelets from the total number of platelets (%LP), mean platelet component concentration (MPC), mean dry platelet mass (MPM). **Results.** Women with early PE have increased PDW, MPV, LargePlt, %LP and MPM indices compared to women with normal pregnancies up to 34 weeks. Female patients with late PE had lower PLT and higher PDW, %LP, MPC, MPM compared to women with normal pregnancies after 34 weeks. In late PE, PLT is reduced and PDW, %LP and MPM are increased compared to early PE. **Conclusion.** The detected changes in platelet indices in women with PE, regardless of the period of its onset, indirectly indicate increased thrombopoiesis and high functional activity of young platelets. However, the mechanisms that increase platelet activation in early and late preeclampsia differ.

Keywords: early preeclampsia, late preeclampsia, platelets, morphometry

For citation: Klycheva M. M., Panova I. A., Nazarov S. B., Kuzmenko G. N., Sadov R. I., Popova I. G. Peculiarities of morpho-functional characteristics of platelets in women with early and late preeclampsia. Regional hemodynamics and microcirculation. 2024;23(2):52–59. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-52-59.

Введение

Преэклампсия является мультисистемным осложнением беременности, которое характеризуется артериальной гипертензией и протеинурией и развивается после 20-й недели беременности. Преэклампсия вносит значительный вклад в материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность во всем мире [1].

Выделяют раннюю и позднюю ПЭ: ранняя ПЭ (с дебютом до 34 недель беременности), поздняя ПЭ (с дебютом после 34 недель беременности). Раннее возникновение ПЭ связано с более высоким риском заболеваемости матери и ребенка и их смертности [2]. Преэклампсия с ранним и поздним началом все чаще признается как разные патофизиологические процессы, приводящие к общей клинической картине [3]. Преэклампсия с ранним началом связана преимущественно с нарушением процессов формирования плаценты, в то время как преэклампсия с поздним началом является результатом действия материнских факторов [4]. Некоторые авторы подчеркивают наличие различий между этими двумя типами ПЭ с точки зрения антропометрического, гематологического и биохимического профилей беременной женщины и материнско-плодовых исходов [5, 6].

Преэклампсия характеризуется эндотелиальной дисфункцией и активацией системы гемостаза. У пациенток с преэклампсией физиологическое гиперкоагуляционное состояние, которое развивается на поздних сроках беременности, может трансформироваться в состояние тромботической готовности (предтромбоз), связанное с микротромбозом микрососудов плаценты и нарушением маточно-плацентарного кровообращения [7]. У беременных с ПЭ поврежденный эндотелий сосудов теряет свои антикоагулянтные свойства и становится прокоагулянтным.

Беременность, протекающая на фоне гипертензивных расстройств, сопровождается глубокими нарушениями микроциркуляции, что вносит отдельный вклад в формирование срыва адаптационных изменений в системе кровообращения [8, 9]. Изменения микроциркуляции при артериальной гипертензии обусловлены нарушением тонуса сосудов микроциркуляторного русла, ремоделированием сосудов, снижением плотности микрососудистой сети и сокращением суммарной поверхности сосудов [10]. Важнейшей составной частью микроциркуляторно-тканевой системы являются характеристики крови в целом и микрореологическое поведение ее клеточных компонентов, структурно-функциональные свойства которых определяют ее адекватность и эффективность [11].

Изменения показателей тромбоцитов и развитие эндотелиальной дисфункции являются факторами неблагоприятного течения беременности. В настоящее время имеется достаточно доказательств причастности активации тромбоцитов к патогенезу ПЭ. Сообщалось, что чрезмерная активация тромбоцитов на границе системы «мать–плод» вызывает локальную активацию воспалительных процессов и связана с ПЭ [12]. Причем выявлено, что активация тромбоцитов может произойти за несколько недель до появления симптомов преэклампсии [13]. Функциональ-

ная нагрузка на тромбоциты во время беременности не может не сказаться на их морфо-функциональной характеристике. В клинической практике количество тромбоцитов, тромбоцитрит, средний объем и ширина распределения тромбоцитов являются показателями, которые можно использовать для выявления функциональных изменений этих клеток [14].

Цель исследования – установить особенности морфо-функциональных характеристик тромбоцитов у женщин с преэклампсией в зависимости от срока ее возникновения, на основании чего предложить диагностические критерии ранней и поздней преэклампсии.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России. В исследование были включены 157 женщин, которые дали информированное согласие на участие в нем. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России и выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2013 г.).

Основную группу составили 72 беременные женщины, из них 26 женщин с ранней преэклампсией в сроке беременности на момент обследования от 25⁰ до 33⁶ недель и 46 женщин с поздней преэклампсией в сроке беременности на момент обследования от 34⁰ до 40⁴ недель. Контрольная группа состояла из 59 женщин с нормальной беременностью без гипертензивных расстройств, из них 17 женщин в сроке гестации от 26⁰ до 33⁶ недель и 42 женщины – от 34⁰ до 39⁴ недель.

Критериями исключения для основной группы женщин стали: ПЭ, развившаяся на фоне хронической артериальной гипертензии (ХАГ) (код по МКБ-Х О11), острые воспалительные заболевания и обострение хронических заболеваний на момент обследования, прием дезагрегантов и/или антикоагулянтов в последние 7 дней до забора крови.

Возраст женщин, вошедших в исследование, составил от 18 до 44 лет. Срок беременности был от 25 до 40,4 недель.

Забор крови у беременных женщин проводили при поступлении в стационар, до начала терапии. Для оценки количественных и морфометрических показателей тромбоцитов использовали автоматический гематологический анализатор ADVIA 2120i. Забор крови осуществлялся в вакуумные пробирки с ЭДТА. Анализ выполнялся в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России. Оценивались следующие параметры тромбоцитов: концентрация тромбоцитов ($PLT \times 10^3 \text{ cells}/\mu\text{l}$), ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW, %), средний объем тромбоцитов (MPV, fl), концентрация больших форм тромбоцитов ($Large PLT \times 10^3 \text{ cells}/\mu\text{l}$), процентное содержание больших форм тромбоцитов от общего числа тромбоцитов (%LP, %), средняя концентрация компонентов тромбоцитов (MPC, g/dl), средняя сухая масса тромбоцитов (MPM, pg).

Таблица 1

Особенности морфометрических показателей тромбоцитов у женщин с нормальной беременностью и преэклампсией

Table 1

Peculiarities of morphometric parameters of platelets in women with normal pregnancy and preeclampsia

Показатель	Женщины с нормальной беременностью		Женщины с преэклампсией	
	до 34 недель, n=17	после 34 недель, n=42	до 34 недель (ранняя ПЭ), n=26	после 34 недель (поздняя ПЭ), n=46
PLT×103cells/μl	232,5 [209,0; 282,0]	206,0 [173,0; 242,0] p ₁ =0,031	217,0 [188,0; 245,0]	178,5 [161,0; 211,0] p ₂ =0,001, p ₄ =0,024
PDW, %	53,5 [50,9; 59,4]	56,7 [52,5; 61,8]	59,7 [57,0; 63,7] p ₃ =0,050	64,0 [60,0; 68,1] p ₂ =0,033, p ₄ =0,001
MPV, fl	8,70 [8,30; 9,40]	9,75 [9,40; 10,7] p ₁ =0,000	9,80 [9,00; 10,5] p ₃ =0,008	10,4 [9,30; 11,8]
Large PLT×103cells/μl	5,00 [4,00; 7,00]	8,50 [6,00; 11,0] p ₁ =0,007	10,0 [7,00; 14,0] p ₃ =0,001	10,0 [6,00; 17,0]
%LP, %	2,38 [1,90; 3,46]	3,86 [2,51; 5,84] p ₁ =0,002	3,97 [3,24; 6,70] p ₃ =0,001	6,59 [3,77; 9,33] p ₄ =0,019
MPC, g/dl	26,1 [25,6; 26,9]	25,1 [23,9; 26,4]	27,3 [25,1; 27,9]	26,5 [24,9; 28,0] p ₄ =0,002
MPM, pg	2,10 [1,96; 2,32]	2,26 [2,14; 2,53] p ₁ =0,011	2,39 [2,23; 2,49] p ₃ =0,001	2,51 [2,32; 2,73] p ₂ =0,043, p ₄ =0,002

Примечание: p₁ – различия достоверны по сравнению с женщинами с нормальной беременностью со сроком гестации до 34 недель; p₂ – по сравнению с женщинами с ранней ПЭ; p₃ – по сравнению с группой контроля до 34 недель; p₄ – по сравнению с группой контроля после 34 недель.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета лицензионных программ Microsoft Office 2013, Statistica for Windows 13.0. Проверка нормальности выборки определялась по критерию Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Для определения достоверности различий величин и клинических данных использовался U-критерий Манна–Уитни. Корреляции между показателями оценивались методом ранговой корреляции Спирмена (r). Данные в таблицах представлены в формате Me [25–75 %].

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ общеклинического исследования крови с оценкой тромбоцитарных параметров показал, что у женщин с нормальной беременностью морфометрические характеристики тромбоцитов зависели от срока гестации (табл. 1).

Концентрация тромбоцитов (Plt) у женщин с нормальной беременностью в сроке после 34 недель была значимо более низкой по сравнению с женщинами со сроком беременности до 34 недель (p=0,031). У женщин с поздней ПЭ концентрация тромбоцитов была ниже по сравнению с женщинами с нормальной беременностью после 34 недель (p=0,024) и с ранней ПЭ (p=0,001).

Ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW) была значимо выше в группах женщин с ранней и поздней ПЭ по сравнению с женщинами из групп контроля до 34 недель и после 34 недель (p=0,050 и p=0,001 соответственно). У женщин с поздней ПЭ данный тромбоцитарный индекс был больше по сравнению с ранней ПЭ (p=0,001).

Показатели MPV (средний объем тромбоцитов) и LargePlt (концентрация больших форм тромбоцитов) были значимо выше у женщин с нормальной беременностью после 34 недель по сравнению с женщинами в сроке до 34 недель (p=0,000 и p=0,007 соответственно) и у женщин с ранней ПЭ по сравнению с группой контроля до 34 недель (p=0,008 и p=0,001 соответственно).

Процентное содержание больших форм тромбоцитов от общего числа тромбоцитов (%LP) у женщин с нормальной беременностью в сроке после 34 недель было выше по сравнению с женщинами со сроком беременности до 34 недель (p=0,002). При ранней и поздней преэклампсии данный показатель был выше по сравнению с женщинами с нормальной беременностью в сроках до 34 недель и после 34 недель (p=0,001 и p=0,019 соответственно).

Средняя концентрация компонентов тромбоцитов (MPC) была значимо выше при поздней ПЭ по сравнению с показателями женщин с нормальной беременностью в сроке после 34 недель (p=0,002).

Средняя сухая масса тромбоцитов (MPM) у женщин с нормальной беременностью в сроке после 34 недель была значимо больше по сравнению со сроком до 34 недель (p=0,011). У женщин с ранней преэклампсией MPM была больше по сравнению с женщинами с нормальной беременностью до 34 недель (p=0,001). При поздней ПЭ значения показателя MPM были более высокими по сравнению с женщинами с нормальной беременностью после 34 недель (p=0,002) и с ранней ПЭ (p=0,043).

Для расширения представлений об изменениях в тромбоцитарном звене у женщин с нормальной

Таблица 2

Корреляции тромбоцитарных параметров со сроком беременности у женщин

Table 2

Correlations of platelet parameters with gestational age in women

Показатель	Коэффициент корреляции (r)	p
<i>Контрольная группа (n=59)</i>		
MPV	0,425	0,001
LargePlt	0,326	0,012
%LP	0,335	0,009
MPM	0,334	0,010
<i>Преэклампсия (n=72)</i>		
Plt	-0,317	0,005
PDW	0,280	0,017
MPV	0,320	0,006
%LP	0,319	0,007
MPM	0,309	0,008

беременностью и ПЭ в зависимости от срока гестации выполнен корреляционный анализ (табл. 2).

У всех обследуемых женщин выявлены положительные корреляционные связи между сроком беременности и тромбоцитарными индексами (средний объем тромбоцитов (MPV), процентное содержание больших форм тромбоцитов от общего числа тромбоцитов (%LP) и средняя сухая масса тромбоцитов (MPM)). У женщин с нормальной беременностью дополнительно имеется прямая связь между значением концентрации больших форм тромбоцитов (LargePlt) и сроком беременности. При преэклампсии дополнительно имеет место отрицательная корреляционная связь между сроком беременности и концентрацией тромбоцитов и положительная – с шириной распределения тромбоцитов по объему тромбоцитов (PDW).

Проведенный ROC-анализ позволил выявить диагностические критерии ранней и поздней преэклампсии. По данным ROC-анализа количество больших форм тромбоцитов (LP) более $6,6 \times 10^3 \text{ cells}/\mu\text{l}$ является диагностическим критерием ранней ПЭ (AUC=0,795; чувствительность 76,9 %, специфичность 70,6 %). Средняя концентрация компонентов тромбоцитов MPC более 27,1 g/dl позволяет диагностировать позднюю ПЭ (AUC=0,660, чувствительность 66,7 %, специфичность 75,0 %).

При преэклампсии во время беременности отмечается не только повреждение внутренней выстилки сосудов, но и мембран форменных элементов крови, в частности тромбоцитов – клеток, играющих большую роль в процессах гемокоагуляции [15]. После повреждения эндотелиальных клеток сосудов количество факторов, ингибирующих активацию и агрегацию тромбоцитов, снижается. Дисфункция эндотелия при ПЭ характеризуется преобладанием протромбогенности над тромборезистентностью, в результате чего создаются условия для повышения адгезии и агрегации тромбоцитов, спазма сосудов, образования микротромбов, что в итоге приводит к

нарушению микроциркуляции в жизненно важных органах [16].

Большинство исследователей указывают на уменьшение числа тромбоцитов в процессе гестации [17, 18]. При нормальной доношенной беременности среднее снижение количества тромбоцитов составляет примерно 20 % к 1-му послеродовому дню по сравнению с небеременными женщинами [19–21] и восстанавливается до уровня небеременных женщин на 2–7-й день после родов [21]. В систематическом обзоре J. A. Reese et al. (2017) отмечено, что снижение среднего количества тромбоцитов происходит постепенно от первого ко второму и третьему триместрам за счет увеличения объема плазмы [22]. В дополнение к гемодилюции снижению количества тромбоцитов могут способствовать и другие физиологические изменения во время беременности, такие как ускоренная секвестрация и повышенное потребление тромбоцитов в периферическом кровотоке [23], хотя основная их масса потребляется в маточно-плацентарном кровотоке [24, 25]. В нашем исследовании количество тромбоцитов у женщин с нормальной беременностью также снижалось с увеличением срока гестации.

В систематическом обзоре и метаанализе M. Walle et al. (2022) было отмечено [26], что большинство включенных исследований показали снижение количества тромбоцитов у беременных женщин с ПЭ по сравнению с группой женщин с нормальной беременностью [27, 28]. Предполагается, что тенденция к снижению количества тромбоцитов может быть в том числе связана и с самой беременностью, а не с преэклампсией [29]. Это может быть связано с повышенным потреблением тромбоцитов из-за аномальной активации системы свертывания крови наряду с активацией тромбоцитов [30, 31]. В нашем исследовании количество тромбоцитов было значимо ниже только у женщин с поздней ПЭ по сравнению с женщинами с нормальной беременностью и с женщинами с ранней ПЭ. Как видно, изменения количества тромбоцитов

однаправленные у женщин с ПЭ и нормальной беременностью, и их концентрация снижается в поздние сроки. Снижение количества тромбоцитов крови при преэклампсии способствует расстройству нормального функционирования эндотелия и приводит к вазоспазму [32].

К концу нормальной беременности наблюдается сдвиг морфо-функционального состояния тромбоцитов в сторону их активации [17]. Средний объем тромбоцитов (MPV) – один из параметров, который в основном связан с морфологией тромбоцитов и кинетикой их пролиферации [33]. Это маркер не только размера, но и функциональной активности тромбоцитов, так как размер клеток увеличивается во время их активации [34]. По нашим данным, у женщин с нормальной беременностью после 34 недель гестации отмечено увеличение показателя MPV по сравнению с женщинами в более раннем сроке. Показатели Large plt и %LP у этих женщин также были повышены. Причем уровень Large plt у женщин с нормальной беременностью после 34 недель гестации был выше в 1,7 раза. Это предполагает увеличение продукции тромбоцитов за счет выброса незрелых и более крупных тромбоцитов в периферическую кровь для компенсации возрастающих потребностей в более поздние сроки гестации.

При преэклампсии отмечается повышение MPV и резкое увеличение количества больших форм тромбоцитов у женщин с ранней ПЭ по сравнению с женщинами с нормальной беременностью в этом сроке, что указывает на усиление тромбоцитопоза. Большие формы тромбоцитов более активны, они выделяют больше гранул и при активировании на уровне микроциркуляторного русла способствуют образованию микротромбов [35], что еще более усугубляет эндотелиальную дисфункцию. По данным литературы, при ранней преэклампсии имеет место истончение гликокаликса эндотелиоцитов в сосудах микроциркуляторного русла и снижение микрососудистой перфузии во время появления симптомов преэклампсии по сравнению с преэклампсией с поздним началом и с нормальной беременностью [36]. Таким образом, при преэклампсии увеличение количества больших форм тромбоцитов сначала отражает адаптационные механизмы тромбопоэза на повреждение эндотелия сосудов, а затем становится частью патогенеза преэклампсии [37].

Во всех группах с ПЭ процентное содержание больших форм тромбоцитов от общего числа тромбоцитов было значимо выше по сравнению с женщинами с нормальной беременностью. Однако у женщин с ранней ПЭ %LP был выше за счет увеличения абсолютного количества больших форм тромбоцитов, а у женщин с поздней ПЭ – в связи с уменьшением концентрации тромбоцитов в крови. Многие авторы отмечают повышение данных показателей у беременных с ПЭ по сравнению с нормальной беременностью [27, 28, 38, 39], связывая это с повышенным тромбоцитопозом и высвобождением больших форм тромбоцитов, и, соответственно, более высоким MPV при ПЭ [40]. Однако некоторые исследования показали, что MPV существенно не изменяется при

ПЭ [41]. Причина несоответствия может заключаться в дизайне исследования и/или различиях в сроке беременности между группами.

В нашем исследовании были выявлены положительные корреляции между сроком гестации и тромбоцитарными индексами MPV, %LP и MPM как у женщин с нормальной беременностью, так и у женщин с ПЭ. MPV: $r=0,425$, $p=0,001$ и $r=0,320$, $p=0,006$ соответственно. %LP: $r=0,335$, $p=0,009$ и $r=0,319$, $p=0,007$ соответственно. MPM: $r=0,334$, $p=0,010$ и $r=0,309$, $p=0,008$ соответственно. Однако прямая корреляционная связь между количеством больших форм тромбоцитов и сроком беременности выявлена только у небеременных женщин ($r=0,326$, $p=0,012$), что отражает повышение функциональной активности тромбоцитов к концу нормально протекающей беременности.

Показатель PDW отражает анизотиз (разницу в размерах) тромбоцитов и указывает на морфологические изменения формы тромбоцитов и их реактивность. Активация тромбоцитов вызывает морфологические изменения, в том числе образование псевдоподий. Эти изменения приводят к увеличению PDW [42]. У женщин с нормальной беременностью PDW не различалась в разные сроки беременности. По-видимому, несмотря на увеличение количества больших форм тромбоцитов в поздние сроки гестации при нормальной беременности, не происходит их сверхсильной активации, поэтому ширина распределения тромбоцитов по объему не различалась.

При ранней и поздней преэклампсии PDW был выше по сравнению с контролем. При этом у женщин с поздней ПЭ показатель гетерогенности популяции тромбоцитов был значимо выше, чем в группе с ранней ПЭ, что можно объяснить снижением количества тромбоцитов у женщин с тяжелой ПЭ. PDW находится в обратной зависимости от количества тромбоцитов и периода их жизни. Также у женщин с ПЭ была выявлена положительная корреляция между показателем PDW и сроком гестации ($r=0,280$, $p=0,017$). Ранее показано, что PDW является маркером тяжести преэклампсии, его используют в прогнозировании и ранней диагностике преэклампсии [43].

Средняя концентрация компонентов тромбоцитов MPC характеризует гранулоцитарность тромбоцитов и косвенно отражает их потенциал активности [44]. У женщин с нормальной беременностью MPC не различалась в разные сроки гестации. В работе Р. И. Садова и др. (2020) было показано, что MPC достоверно выше у женщин с умеренной и тяжелой ПЭ по сравнению с этим показателем в контрольной группе [45]. По нашим данным, показатель MPC был выше только у женщин с поздней ПЭ по сравнению с контрольной группой женщин.

На основании проведенного исследования выявлены новые диагностические критерии ранней (уровень Large plt) и поздней преэклампсии (уровень MPC).

Заключение

Понимание роли тромбоцитов и их морфометрических характеристик важно для клинической прак-

тики. Изменения в сосудистом и тромбоцитарном звеньях гемостаза приводят к нарушению маточно-плацентарного кровообращения и перфузии органов у беременных женщин с преэклампсией. Изменения тромбоцитарных индексов при ранней и поздней ПЭ являются признаком активного участия тромбоцитов в механизмах ее развития. Наши результаты показали, что нужно учитывать не только степень тяжести преэклампсии, но и сроки ее начала.

Независимо от срока начала преэклампсии у женщин увеличивается степень анизоцитоза, процентное содержание больших форм тромбоцитов от общего числа тромбоцитов и средняя сухая масса тромбоцитов, что косвенно указывает на усиление тромбопоэза и высокую функциональную активность молодых тромбоцитов. Однако механизмы, повышающие активацию тромбоцитов при ранней и поздней преэклампсии, различаются. У женщин с ранней ПЭ повышается содержание больших форм тромбоцитов, а также средний объем тромбоцитов по сравнению с контрольной группой. При поздней ПЭ на фоне снижения количества тромбоцитов увеличивается средняя концентрация компонентов тромбоцитов.

Показатели морфо-функционального состояния тромбоцитов могут использоваться как дополнительные критерии при диагностике ПЭ (повышения уровня Large plt для диагностики ранней ПЭ и повышения уровня MPC – поздней ПЭ).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / Authors declare that they have no conflicts of interest.

Литература / References

1. Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):e237-e260. Doi: 10.1097/AOG.0000000000003891.
2. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. 2021;6-9. [Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. *Klinicheskie rekomendatsii.* 2021;6-9. (In Russ.)].
3. Roberts JM, Rich-Edwards JW, McElrath TF, Garmire L, Myatt L. Global Pregnancy Collaboration. Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness. *Hypertension.* 2021;77(5):1430-1441. Doi: 10.1161/HYPERTENSION.120.14781.
4. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Preeclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ.* 2019;366:l2381. Doi: 10.1136/bmj.l2381.
5. Reis ZS, Lage EM, Teixeira PG, Porto LB, Guedes LR, Oliveira EC, Cabral AC. Pré-eclâmpsia precoce e tardia: uma classificação mais adequada para o prognóstico materno e perinatal? [Early-onset preeclampsia: is it a better classification for maternal and perinatal outcomes?]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010;32(12):584-590. Doi: 10.1590/S0100-72032010001200004.
6. Aires Rodrigues de Freitas M, Vieira da Costa A, Alves de Medeiros L, da Silva Garrote Filho M, Lemos Debs Diniz A, Penha-Silva N. Are there differences in the anthropometric, hemodynamic, hematologic, and biochemical profiles between late- and early-onset Preeclampsia? *Obstet Gynecol Int.* 2018;2018:9628726. Doi: 10.1155/2018/9628726.

7. Han C, Chen YY, Dong JF. Prothrombotic state associated with preeclampsia. *Curr Opin Hematol.* 2021;28(5):323-330. Doi: 10.1097/MOH.0000000000000678.

8. Ohlmann P, Jung F, Mrowietz C, Alt T, Alt S, Schmidt W. Peripheral microcirculation during pregnancy and in women with pregnancy induced hypertension. *Clinical hemorheology and microcirculation.* 2001;24(3):183-191.

9. Баев Т.О., Панова И.А., Кузьменко Г.Н. и др. Состояние микроциркуляции у беременных женщин с гипертензивными расстройствами в III триместре беременности // Науч. результаты биомед. иссл. – 2023. – Т. 9, № 1. – С. 113–128. [Baev TO, Panova IA, Kuz'menko GN, Klycheva MM, Nazarov SB. The state of microcirculation in pregnant women with hypertensive disorders in the third trimester of pregnancy. *Res results biomed.* 2023;9(1):113-128. (In Russ.)]. Doi: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-8.

10. Небиеридзе Д.В., Шилова Е.В., Толпыгина С.Н. Микроциркуляторные расстройства при артериальной гипертензии и перспективы их коррекции // Кардиоваск. тер. и профил. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 28–32. [Nebieridze DV, Shilova EV, Tolpygina SN. Microcirculation disturbances in arterial hypertension and possible methods for their correction. *Cardiovasc Ther Prevent.* 2004;3(4):28-32. (In Russ.)].

11. Муравьев А.В. Роль газовых медиаторов (CO, NO и H2S) в регуляции кровообращения: анализ участия микроциркуляции клеток крови // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 91–99. [Murav'ev AV. The role of gaseous mediators (CO, NO and H2S) in the regulation of blood circulation: analysis of the participation of blood cell microrheology. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2021;20(1):91-99. (in Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-1-91-99.

12. Forstner D, Guettler J, Gauster M. Changes in maternal platelet physiology during gestation and their interaction with trophoblasts. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10732. Doi: 10.3390/ijms221910732.

13. Gardiner C, Vatish M. Impact of haemostatic mechanisms on pathophysiology of preeclampsia. *Thromb Res.* 2017;151(1):S48-S52. Doi: 10.1016/S0049-3848(17)30067-1.

14. Pogorzelska K, Krętowska A, Krawczuk-Rybak M, Sawicka-Zukowska M. Characteristics of platelet indices and their prognostic significance in selected medical condition – a systematic review. *Adv Med Sci.* 2020;65(2):310-315. Doi: 10.1016/j.advms.2020.05.002.

15. Gilani S, Weissgerber T, Garovic V, Jayachandran M. Preeclampsia and extracellular vesicles. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18(9):68. Doi: 10.1007/s11906-016-0678-x.

16. Opichka MA, Rappelt MW, Gutterman DD, Grobe JL, McIntosh JJ. Vascular Dysfunction in Preeclampsia. *Cells.* 2021;10(11):3055. Doi: 10.3390/cells10113055.

17. Василенко И.А., Гаспарян С.А., Антонова И.Ш. и др. Динамика показателей тромбоцитарного звена гемостаза при физиологическом течении беременности // Вopr. гинекол., акушерства и перинатол. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 5–12. [Vasilenko IA, Gasparyan SA, Antonova ISH, Savushkin AV, Babakova SV. Dynamics of thrombocyte hemostasis indices in physiological pregnancy. *Gynecol, Obstet Perinatol.* 2020;65(5):281-288. (In Russ.)].

18. Michelson AD, Cattaneo M, Frelinger A, Newman P. Platelets. 3rd ed. London, Academic Press, 2013:1353.

19. Reese JA, Peck JD, Deschamps DR, McIntosh JJ, Knudtson EJ, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Platelet counts during pregnancy. *N Engl J Med.* 2018;379(1):32-43. Doi: 10.1056/NEJMoa1802897.

20. Zhang L, Dong N, Yang R, Li A, Luo X, Yang N, Lu H, Xu H. Platelet counts during pregnancy in Chinese women. *J Lab Med.* 2020;44(5):313-317. Doi: 10.1515/labmed-2019-0142.

21. Ushida T, Kotani T, Moriyama Y, Imai K, Nakano-Kobayashi T, Kinoshita F, Nakamura N, Iitani Y, Yoshida S, Yamashita M, Kajiyama H. Platelet counts during normal pregnancies and pregnancies complicated with hypertensive disorders. *Pregnancy Hypertens.* 2021;24:73-78. Doi: 10.1016/j.preghy.2021.02.013.
22. Reese JA, Peck JD, McIntosh JJ, Vesely SK, George JN. Platelet counts in women with normal pregnancies: A systematic review. *Am J Hematol.* 2017;92(11):1224-1232. Doi: 10.1002/ajh.24829.
23. Marumoto Y, Kaibara M, Murata T. Hemorheological studies on platelet counts and size in normal pregnancy and pregnancies with preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1989;41(9):1380-1386.
24. Isermann B, Nawroth PP. Bedeutung der Thrombozyten für die Entwicklung und Funktion der Plazenta [Relevance of platelets in placental development and function]. *Hamostaseologie.* 2007;27(4):263-267.
25. Reese JA, Peck JD, Yu Z, Scordino TA, Deschamps DR, McIntosh JJ, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Platelet sequestration and consumption in the placental intervillous space contribute to lower platelet counts during pregnancy. *Am J Hematol.* 2019;94(1):E8-E11. Doi: 10.1002/ajh.25321.
26. Walle M, Gelaw Y, Getu F, Asrie F, Getaneh Z. Preeclampsia has an association with both platelet count and mean platelet volume: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(9):e0274398. Doi: 10.1371/journal.pone.0274398.
27. Zhang H, Zhang Y, Wang Z, Yan J. Platelet count and mean platelet volume predict atypical preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2019;18:29-34. Doi: 10.1016/j.preghy.2019.08.003.
28. Hassan HE-S, Azzam H, Othman M, Hassan M, Selim T. Soluble E-selectin, platelet count and mean platelet volume as biomarkers for pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2019;17:1-4. Doi: 10.1016/j.preghy.2019.04.008.
29. Han L, Liu X, Li H, Zou J, Yang Z, Han J, Huang W, Yu L, Zheng Y, Li L. Blood coagulation parameters and platelet indices: changes in normal and preeclamptic pregnancies and predictive values for preeclampsia. *PLoS One.* 2014;9(12):e114488. Doi: 10.1371/journal.pone.0114488.
30. Sultana R, Karim SF, Atia F, Ferdousi S, Ahmed S. Platelet count in preeclampsia. *J Dhaka Nat Med College Hospital.* 2012;18(2):24-26.
31. Juan P, Stefano G, Antonella S, Albana C. Platelets in pregnancy. *J Prenat Med.* 2011;5(4):90-92.
32. Сидоренко В.Н., Лобанок Л.М., Можейко Л.Ф. Констрикторные эффекты сосудов плаценты при беременности, осложненной гестозом // Доклады Нац. Академии Наук Беларуси. 2007. – Т. 51, № 5. – С. 110–113. [Sidorenko VN, Lobanok LM, Mozhejko LF. Constrictor effects of the vessels of placenta at the pregnancy complicated with gestosis. *Doklady Natl Acad Sci Belarus.* 2007;51(5):110-113. (In Russ.)].
33. Budak Y, Polat M, Huysal K. The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review. *Biochem Med (Zagreb).* 2016;26(2):178-193. Doi: 10.11613/BM.2016.020_19.
34. Colkesen Y, Muderrisoglu H. The role of mean platelet volume in predicting thrombotic events. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(4):631-634. Doi: 10.1515/CCLM.2011.806.
35. Stekkinger E, Zandstra M, Peeters LL, Spaanderman ME. Early-onset preeclampsia and the prevalence of postpartum metabolic syndrome. *Obstet Gynecol.* 2009;114(5):1076-1084. Doi: 10.1097/AOG.0b013e3181b7b242.
36. Stanhewicz AE, Nuckols VR, Pierce GL. Maternal microvascular dysfunction during preeclamptic pregnancy. *Clin Sci (Lond).* 2021;135(9):1083-1101. Doi: 10.1042/CS20200894.
37. Погорелов В.М., Козинец Г.И., Макаров И.О. и др. Тромбоцитарные параметры при нормально протекающей беременности и гестозе // Акушерство, гинекол. и репрод. 2012. – Т. 6, № 3. – С. 28–33. [Pogorelov VM, Kozinets GI, Makarov IO et al. Platelet parameters during normal pregnancy and preeclampsia. *Obstet, Gynecol Reprod.* 2012;6(3):28-33. (in Russ.)].
38. Gogoi P, Sinha P, Gupta B, Firmal P, Rajaram S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet indices in preeclampsia. *Int J Gynecol Obstet.* 2019;144(1):16-20. Doi: 10.1002/ijgo.12701.
39. Thalar N, Singh K, Pujani M, Chauhan V, Agarwal C, Ahuja R. A correlation between platelet indices and preeclampsia. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2019;41(2):129-133. Doi: 10.1016/j.hct.2018.08.008.
40. Kaito K, Otsubo H, Usui N, Yoshida M, Tanno J, Kurihara E, Matsumoto K, Hirata R, Domitsu K, Kobayashi M. Platelet size deviation width, platelet large cell ratio, and mean platelet volume have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2005;128(5):698-702. Doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.05357.x.
41. Elgari M, Khabour O, Alhag S. Correlations between changes in hematological indices of mothers with preeclampsia and umbilical cord blood of newborns. *Clin Exp Hypertens.* 2019;41(1):58-61. Doi: 10.1080/10641963.2018.1441861.
42. Jagroop IA, Clatworthy I, Lewin J, Mikhailidis DP. Shape change in human platelets: measurement with a channelyzer and visualisation by electron microscopy. *Platelets.* 2000;11(1):28-32. Doi: 10.1080/09537100075760.
43. Alkholya EAM, Faragc EA, Behery MA, Ibrahim MM. The significance of platelet count, mean platelet volume and platelet width distribution in preeclampsia. *AAMJ.* 2013;11:200-214.
44. Macey MG, Carty E, Webb L, Chapman ES, Zelmanovic D, Okrongly D, Rampton DS, Newland AC. Use of mean platelet component to measure platelet activation on the ADVIA 120 haematology system. *Сytometry.* 1999;38(5):250-255. Doi: 10.1002/(sici)1097-0320(19991015)38:5<250::aid-cyto8>3.3.co;2-b.
45. Садов Р.И., Панова И.А., Назаров С.Б. и др. Изменения показателей тромбоэластографии и функции тромбоцитов у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств в III триместре беременности // Клин. лаб. диагност. – 2020. – Т. 65, № 5. – С. 281–288. [Sadov RI, Panova IA, Nazarov SB, Kuz'menko GN, Klycheva MM. Changes in the indicators of thromboelastography and platelet function in pregnant women with various forms of hypertensive disorders in the third trimester of pregnancy. *Clin Lab Diagnost.* 2020;65(5):281-288. (In Russ.)]. Doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-5-281-288.

Информация об авторах

Ключева Майя Михайловна – канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории клинической биохимии и генетики, ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова», г. Иваново, Россия, e-mail: maya.klycheva@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1725-8505.

Панова Ирина Александровна – д-р мед. наук, проф., заведующий отделом акушерства и гинекологии, ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова», г. Иваново, Россия, e-mail: ia_panova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0828-6547.

Назаров Сергей Борисович – д-р мед. наук, проф., заместитель директора по научной работе, ФГБУ «Ив НИИ М

и Д им. В. Н. Городкова», г. Иваново, Россия, e-mail: sergey@nazarov.ws, ORCID: 0000-0003-1545-7655.

Кузьменко Галина Николаевна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии и генетики, ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова», г. Иваново, Россия, e-mail: kuzmenko_gnk@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5772-9271.

Садов Руслан Игоревич – канд. мед. наук, врач приемного отделения гинекологической клиники, ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова», г. Иваново, Россия, e-mail: mail4Ruslan@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8776-7743.

Попова Ирина Геннадьевна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической биохимии и генетики, ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова», г. Иваново, Россия, e-mail: i_g_popova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1836-3523.

Authors information

Klycheva Maya M. – Candidate (PhD) of Biological Sciences, Researcher, Laboratory of Clinical Biochemistry and Genetics, Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, e-mail: maya.klycheva@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1725-8505.

Panova Irina A. – MD, Prof., Head, Department of Obstetrics and Gynecology, Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, e-mail: ia_panova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0828-6547.

Nazarov Sergei B. – MD, Prof., Deputy Director for Research, Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, e-mail: sergey@nazarov.ws, ORCID: 0000-0003-1545-7655.

Kuzmenko Galina N. – MD, Leading Researcher, Laboratory of Clinical Biochemistry and Genetics, Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, e-mail: kuzmenko_gnk@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5772-9271.

Sadov Ruslan I. – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Doctor, Admission Department, Gynecological Clinic, Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, e-mail: mail4Ruslan@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8776-7743.

Popova Irina G. – PhD in Medical sciences, Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named V. N. Gorodkov, research officer laboratory of clinical biochemistry and genetics, e-mail: i_g_popova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1836-3523.