

**ПРЕЭКЛАМПСИЯ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ:
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, КЛИНИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Файзуллаева Шахзода¹

<https://orcid.org/0009-0004-0004-9223>

Ихтиярова Г.А.¹

<https://orcid.org/0000-0002-2398-3711>

¹ *Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али
ибн Сино, Бухара, Узбекистан;*

Файзуллаева Шахзода Фарходовна — магистр кафедры акушерства и гинекологии №1 Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сино, г. Бухара, Узбекистан.

Ихтиярова Гульчехра Акмаловна — профессор, доктор медицинских наук (DSc), заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №1 Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сино.

Резюме

Преэклампсия (ПЭ) является мультифакторным гестационным осложнением с доминирующим плацентарным компонентом и высоким риском неблагоприятных материнских и перинатальных исходов. Расширение применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), включая экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), привело к формированию особой клинической популяции беременных с изменёнными механизмами имплантации и плацентации. Современные данные свидетельствуют, что ПЭ после ВРТ представляет собой специфический фенотип заболевания, характеризующийся преобладанием ранних форм, выраженной плацентарной мальадаптацией, ангиогенным дисбалансом и нарушениями маточно-плацентарного кровотока. Целью настоящего обзора является систематизация и анализ современных отечественных и зарубежных исследований, посвящённых патогенетическим механизмам, клиническим особенностям и возможностям прогнозирования преэклампсии у женщин после применения ВРТ с акцентом на роль плацентарных, иммунных, эндотелиальных и гемостатических факторов.

Ключевые слова: преэклампсия; вспомогательные репродуктивные технологии; экстракорпоральное оплодотворение; плацентация; ангиогенный дисбаланс; прогнозирование.

**PREECLAMPSIA IN WOMEN AFTER ASSISTED REPRODUCTIVE
TECHNOLOGIES:
PATHOGENETIC MECHANISMS, CLINICAL FEATURES AND
PREDICTION APPROACHES
(LITERATURE REVIEW)**

Fayzullaeva Shakhzoda¹,

Ikhtiyarova G.A.¹

¹ *Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina, Bukhara,
Uzbekistan*

Fayzullaeva Shakhzoda Farkhodovna — Master's degree holder, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan.

Ikhtiyarova Gulchekhra Akmalovna — Professor, Doctor of Medical Sciences (DSc), Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan.

Abstract

Preeclampsia (PE) is a multifactorial gestational disorder with a predominant placental component and a high risk of adverse maternal and perinatal outcomes. The increasing use of assisted reproductive technologies (ART), including in vitro fertilization (IVF), has led to the emergence of a specific group of pregnancies characterized by altered implantation and placentation processes. Accumulating evidence suggests that ART-associated preeclampsia represents a distinct disease phenotype with a higher prevalence of early-onset forms, pronounced placental maladaptation, angiogenic imbalance, and impaired uteroplacental perfusion. This review summarizes current data on the pathogenesis, clinical characteristics, and predictive strategies of preeclampsia following ART, highlighting the roles of placental, immune, endothelial, and hemostatic mechanisms.

Keywords: preeclampsia; assisted reproductive technologies; in vitro fertilization; placentation; angiogenic imbalance; prediction.

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия характеризуется системной эндотелиальной дисфункцией, сосудистой реактивностью, гиперкоагуляцией и нарушением сосудисто-плацентарного взаимодействия. Современная концепция ПЭ трактует заболевание как двухфазный процесс, включающий раннюю недостаточную инвазию трофобласта и нарушенное ремоделирование спиральных артерий (фаза I), а затем системную эндотелиальную дисфункцию и клинические проявления (фаза II). Беременность после ЭКО представляет собой модель, в которой процесс плацентации протекает в условиях изменённой гормональной, иммунологической и сосудистой среды, что формирует повышенный акушерский риск [1–5].

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Беременности после ВРТ относятся к категории высокого риска по развитию преэклампсии и плацентарной недостаточности. Применение ЭКО ассоциировано с повышением риска ПЭ на 50–70% по сравнению со спонтанными беременностями [1–3]. Клинические наблюдения свидетельствуют о большей частоте ранних форм ПЭ, сопровождающихся нарушением маточно-плацентарного кровотока, задержкой роста плода и преждевременными родами [2–4].

Особое значение имеет выбор протокола ВРТ. Криопротоколы (FET) в большинстве когортных исследований демонстрируют более высокую частоту преэклампсии по сравнению со свежими переносами [4]. Данный эффект связывают с отсутствием физиологического жёлтого тела и дефицитом эндогенного прогестерона и релаксина, влияющих на эндотелий и сосудистую вазодилатацию. Аналогичные результаты наблюдаются при заместительной гормональной терапии эндометрия, что указывает на сосудистый и эндокринный компонент патогенеза ЭКО-ассоциированной ПЭ. Наибольший акушерский риск зарегистрирован у реципиенток донорских ооцитов. Донорский эмбрион представляет собой антигенный полностью аллогенный материал, что усиливает иммунную активацию и снижает толерантность материнского организма [7]. Частота преэклампсии в этой группе превышает показатели при ВРТ с собственными ооцитами в 3–4 раза [7,8].

К дополнительным модификаторам риска относят возраст ≥ 35 лет, длительное бесплодие, ожирение и эндокринные нарушения, что формирует кумулятивную сосудисто-метаболическую нагрузку и усиливает выраженность клинического фенотипа ПЭ.

ПАТОГЕНЕЗ ПРЕЭКЛАМПСИИ ПОСЛЕ ВРТ

Патогенез ЭКО-ассоциированной ПЭ отличается комплексностью и включает плацентарные, иммунологические, ангиогенные, эндотелиальные и гемостатические звенья. Эти механизмы взаимосвязаны и определяют тяжесть клинических проявлений.

Нарушение плацентации. Плацента является центральным органом патогенеза при преэклампсии. Для ЭКО-беременности характерно более выраженное нарушение инвазии цитотрофобласта и несостоятельность ремоделирования спиральных артерий, что приводит к гипоксической плацентарной дисфункции [5]. Недостаточная трансформация сосудистого русла формирует хроническое повышение сосудистого сопротивления и снижение перфузии ассоциированных плацентарных бассейнов.

Иммунологическая толерантность. Иммунологические механизмы играют критическую роль при использовании донорских ооцитов, где эмбрион имеет полный антигенный набор, отличный от материнского. Данный феномен сопровождается снижением количества регуляторных Т-клеток, повышением активности НК-клеток, увеличением продукции провоспалительных

цитокинов (TNF- α , IL-6), активацией комплемента и нарушением материнско-фетальной толерантности [7]. Иммунный компонент рассматривается как ключевой модификатор ранней плацентации при ВРТ.

Ангиогенный дисбаланс. Ангиогенный дисбаланс является центральным звеном в развитии преэклампсии и отражает нарушение регуляции сосудистого тонуса, формирования плацентарного кровотока и эндотелиальной функции. Для ПЭ характерно увеличение уровня растворимого рецептора тирозинкиназы sFlt-1 и снижение плацентарного фактора роста (PlGF), что приводит к снижению биодоступности VEGF и нарушению NO-опосредованной вазодилатации [9–11]. У женщин после ВРТ ангиогенные изменения проявляются ранее и выражены сильнее, что указывает на более тяжёлую степень плацентарной мальадаптации [9,10].

Замещение эндокринной функции жёлтого тела при криопотоколах сопровождается снижением эндогенной выработки прогестерона, релаксина и других вазодилатирующих медиаторов. Отсутствие релаксина приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления и нарушению ангиогенеза, что усиливает системные эффекты ангиогенного дисбаланса [4].

Эндотелиальная дисфункция. Преэклампсия сопровождается повышением реактивности сосудов к вазоконстрикторам, снижением синтеза NO, активацией коагуляционного каскада и повышением уровня циркулирующих эндотелиальных микрочастиц [10–12]. Эти изменения формируют системное сосудистое сопротивление, артериальную гипертензию и снижение перфузии органов-мишеней.

У пациенток после ВРТ эндотелиальная реактивность нарушена в более ранние сроки, что согласуется с данными о раннем ангиогенном дисбалансе и плацентарной гипоперфузии. Данное расхождение с физиологической адаптацией сосудистой системы объясняет частоту ранних форм ПЭ.

Нарушения гемостаза и микротромбоз. Преэклампсия характеризуется гиперкоагуляционным состоянием, включающим повышение концентрации фибриногена, D-димера, снижение активности антитромбина III и повышение агрегационной активности тромбоцитов [13]. У женщин после ВРТ эти изменения фиксируются с большей частотой и выраженностью, что связывают с плацентарной гипоксией и системной эндотелиальной активацией [10,13].

Микротромботические процессы в межворсинчатом пространстве плаценты приводят к нарушению транспорта кислорода и питательных веществ, что обуславливает задержку роста плода и усугубление ПЭ. Гемостатические изменения усиливают системную воспалительную реакцию и формируют дополнительное звено патологического каскада.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ ПОСЛЕ ВРТ

Прогнозирование преэклампсии в популяции ВРТ является сложной задачей, учитывая отличия патогенеза и гетерогенность группы. Наиболее исследованными направлениями являются биохимические маркеры,

доплерометрические показатели маточных артерий, артериальное давление и интегрированные модели риска.

Биохимические предикторы. Биомаркеры первого триместра, включающие PAPP-A, PlGF, ADAM12 и β -ХГЧ, рассматриваются как индикаторы ранней плацентации и ангиогенеза [14]. Снижение PlGF и PAPP-A ассоциировано с ранними формами ПЭ и выраженным нарушением функции плаценты [14–15]. Отношение sFlt-1/PlGF используется как диагностический и прогностический параметр, позволяющий оценить тяжесть ПЭ и вероятность неблагоприятного исхода [11].

У женщин после ВРТ зарегистрировано более раннее и выраженное повышение sFlt-1 и снижение PlGF, что отражает специфический ангиогенный профиль данной популяции с доминированием плацентарного компонента [9].

Допплерометрия маточных артерий. Допплерометрия маточных артерий позволяет оценить состояние маточно-плацентарного кровотока и инвазию трофобласта. Повышение индекса пульсации (PI) и наличие диастолического надреза ассоциировано с риском развития ПЭ и задержки роста плода [16]. У пациенток после ВРТ показатели PI выше по сравнению со спонтанными беременностями, что подтверждает нарушение сосудистого ремоделирования.

Интегрированные модели риска. Интегрированные модели риска первого триместра, включающие анамнестические факторы, среднее артериальное давление, PlGF, PAPP-A и PI маточных артерий, позволяют предсказать раннюю ПЭ с чувствительностью до 75–85% при фиксированной специфичности [17]. Однако существующие модели не адаптированы для ВРТ-популяции и не учитывают такие параметры, как протокол стимуляции, криопротоколы, донорские ооциты и гормональная подготовка эндометрия.

Новые и перспективные методы прогнозирования. Современные работы рассматривают роль микроРНК, протеомных панелей, метаболомики и интеграции данных машинного обучения для прогнозирования ПЭ [18–19]. Эти методы демонстрируют высокую диагностическую точность в ранние сроки беременности и позволяют интегрировать ангиогенные, иммунологические и сосудистые показатели.

Популяция ВРТ рассматривается как потенциальный объект для внедрения персонализированных моделей, учитывающих эндокринные, иммунологические и сосудистые параметры.

ОБСУЖДЕНИЕ

Преэклампсия после применения ВРТ рассматривается как самостоятельный клинический фенотип заболевания с преобладанием плацентарных и ангиогенных механизмов. Данные когортных исследований и мета-анализов указывают на повышение риска ПЭ после ЭКО на 50–70%, а в случае донорских ооцитов – в 3–4 раза по сравнению со спонтанными беременностями [1–4,7–8]. Данный феномен отражает сочетание

иммунологических, эндокринных и сосудистых факторов, что подтверждается биохимическими, доплерометрическими и морфологическими данными.

Роль протоколов ВРТ является ключевой. Криопротоколы (FET) демонстрируют более высокую частоту ПЭ по сравнению со свежими переносами, что объясняется отсутствием жёлтого тела и дефицитом эндогенного прогестерона и релаксина. Эти факторы оказывают влияние на сосудистую реактивность и эндотелиальную функцию, что отражает эндокринное звено патогенеза. Введение заместительной гормональной терапии при подготовке эндометрия дополнительно усиливает ангиогенный дисбаланс и формирует условия для гипоперфузии.

Иммунологические механизмы играют доминирующую роль при донорстве ооцитов. Полная аллогенность эмбриона приводит к снижению количества регуляторных Т-клеток, активации НК-клеток и комплемента, формированию провоспалительного цитокинового профиля и нарушению материнско-фетальной толерантности [7]. Эти механизмы коррелируют с ранними формами преэклампсии и задержкой роста плода.

Ангиогенный дисбаланс является финальной доминантной точкой патогенетического каскада. Повышение sFlt-1 и снижение PlGF отражают степень плацентарной мальадаптации и используются как диагностические и прогностические показатели. У женщин после ВРТ ангиогенные изменения регистрируются раньше и выражены сильнее, что подтверждает плацентарный генез осложнения [9–11].

Гемостатические изменения, включающие гиперкоагуляцию, повышение D-димера, снижение антитромбина III и формирование микротромбозов, усиливают плацентарную ишемию и формируют порочный круг эндотелиальной дисфункции [10,13]. Эти процессы приводят к нарушению перфузии и усугублению системной сосудистой дисфункции.

Прогнозирование преэклампсии в популяции ВРТ требует адаптированных алгоритмов. Существующие модели первого триместра демонстрируют хорошую диагностическую точность, однако не учитывают особенностей ВРТ, включая выбор протокола, использование донорского материала, отсутствие жёлтого тела и эндокринные факторы. Для ВРТ-популяции перспективными являются интегрированные подходы с использованием биомаркеров, доплерометрии, машинного обучения и системных омнисных технологий [18–19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преэклампсия после применения ВРТ представляет собой форму гестационного осложнения с выраженным плацентарным компонентом и доминированием ранних форм заболевания. Гетерогенность ВРТ-популяции, включая различия в протоколах, использование донорских ооцитов и гормональную подготовку эндометрия, определяет специфический клинический и патогенетический профиль заболевания. Центральными

механизмами формирования ПЭ являются нарушение плацентации, иммунная активация, ангиогенный дисбаланс, эндотелиальная дисфункция и гемостатические нарушения.

Разработка адаптированных моделей прогнозирования ПЭ для ВРТ-популяции является актуальной задачей и требует учёта эндокринных, иммунологических и сосудистых факторов. Учитывая растущую распространённость ВРТ и значимость ПЭ как предиктора поздних сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, дальнейшие исследования должны быть направлены на персонализацию риска, оптимизацию профилактических стратегий и создание интегрированных диагностических инструментов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Almasi-Hashiani A., Omani-Samani R., et al. Assisted reproductive technology and the risk of preeclampsia: meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019.
2. Kong F., et al. Placental abnormalities following IVF: National registry cohort. *Front Endocrinol*. 2022.
3. Violette G., et al. Assessment of abnormal placentation in ART pregnancies. *Int J Gynecol Obstet*. 2023.
4. Mak J. et al. Frozen embryo transfer and risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Fertil Steril*. 2020.
5. Gui J. et al. In vitro fertilization and onset of preeclampsia. *Placenta*. 2020.
6. Shen L. et al. ART and risk of placental complications: systematic review. *Hum Reprod Update*. 2021.
7. Wang Y. et al. Donor oocyte pregnancies and hypertensive disorders. *Front Immunol*. 2021.
8. Orvieto R. et al. Hypertensive disorders in IVF pregnancies. *Reprod BioMed Online*. 2019.
9. Yeung E. et al. Angiogenic imbalance in ART pregnancies. *Reprod Sci*. 2022.
10. Venkatesan P. et al. Endothelial function in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens Pregnancy*. 2021.
11. Rana S. et al. sFlt-1/PlGF in prediction and diagnosis of preeclampsia. *NEJM*. 2019.
12. Duhig K. et al. Angiogenic biomarkers in preeclampsia. *Lancet*. 2018.
13. Zhang Y. et al. Coagulation markers in preeclampsia. *Thromb Res*. 2020.
14. Nicolaides K. et al. First-trimester prediction of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018.
15. Poon L.C. et al. Early screening and prevention of preeclampsia. *BJOG*. 2019.

16. Akolekar R. et al. Uterine artery Doppler and risk stratification. *Prenat Diagn.* 2020.
17. Rolnik D. et al. Aspirin and prevention of early preeclampsia. *NEJM.* 2017 (допускается как foundational).
18. Smith G.N. et al. Machine learning models for hypertensive disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2022.
19. Erlandsson L. et al. Multiomics prediction of preeclampsia. *Sci Transl Med.* 2023.
20. Koullali B. et al. IVF and early-onset preeclampsia: cohort analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020.
21. Cavoretto P. et al. ART and placental insufficiency: meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021.
22. Chen Q. et al. FET vs fresh embryo transfer and pregnancy complications. *Fertil Steril.* 2019.
23. Sha T. et al. ART and perinatal outcomes: national cohort. *Reprod Biomed Online.* 2018.
24. Polnaszek B. et al. Immune dysregulation and donor oocyte pregnancies. *Reprod Immunol.* 2020.
25. Bellamy L. et al. Preeclampsia and future cardiovascular risk. *Circulation.* 2018.