

*На правах рукописи*

**Азаматов Амир Русланович**

**ПАТОГЕНЕЗ, ЭТАПНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И РАННЯЯ  
ДИАГНОСТИКА ПРЕЭКЛАМПСИИ**

**3.1.4. Акушерство и гинекология**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата медицинских наук**

**Самара - 2021**

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор  
**Тезиков Юрий Владимирович**

**Официальные оппоненты:**

**Шалина Раиса Ивановна** - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета, профессор кафедры;

**Замалеева Розалия Семеновна** – доктор медицинских наук, профессор, Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии № 1, профессор кафедры.

**Ведущая организация:** федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва.

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г. в \_\_.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.04 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке по адресу: 443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171 и на сайте (<https://samsmu.ru/scientists/science/referats>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021г.

**Ученый секретарь диссертационного совета**  
доктор медицинских наук, доцент

**Жирнов Виталий Александрович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Несмотря на значительные достижения медицинской науки, ПЭ остается ведущей причиной жизнеугрожающих состояний в акушерстве и перинатологии. По данным мета-анализов с ПЭ ассоциировано развитие МС, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, хронической болезни почек, ранних инсультов и инфарктов, сосудистой деменции, патологии репродуктивной системы, выраженных обменных нарушений в постменопаузе [Серов В.Н., 2015; Стрижаков А.Н. и соавт., 2017; Сухих Г.Т. и соавт., 2018; Basit S., 2018; Than N.G. et al., 2018]. Многочисленные исследования российских и зарубежных научно-педагогических школ показали, что ключевым методологическим подходом в установлении причины и ведущих патогенетических звеньев ПЭ является концепция о роли адаптивных и компенсаторно-защитных механизмов формирования реактивности женского организма, готовности его к адекватной функционально-структурной перестройке в процессе беременности [Радзинский В.Е. и соавт., 2016; Савельева Г.М. и соавт., 2018; Ökdemir D., 2018].

Для объяснения сложного патогенеза ПЭ предложено более 40 гипотез, однако отсутствует теория, непротиворечиво объясняющая и объединяющая все клинические аспекты данной патологии [Липатов И.С. и соавт., 2017; Шалина Р.И. и соавт., 2019; Phipps E. et al., 2016]. За несколько десятилетий произошло значительное расширение представлений о патогенетических механизмах гестационной гипертензии и протеинурии, и в настоящее время доказана ведущая роль морфофункциональной дестабилизации эндотелия в развитии клинических проявлений ПЭ [Стрижаков А.Н. и соавт., 2018; Замалеева Р.С. и соавт., 2020; Deng W. et al., 2019]. Между тем становится актуальным поиск молекулярных механизмов уже самой эндотелиальной дисфункции. В последние годы доминирующим взглядом на развитие эндотелиоза при ПЭ является плацентарная ишемия вследствие ограничения гестационного метаморфоза спиральных артерий [Rana S. et al., 2019]. Однако в ряде работ в формировании оксидативного стресса и эндотелиально-гемостазиологических нарушений при ПЭ показана роль ИР, инсулина, лептина, дислипидемии [Чабанова Н.Б. и соавт., 2017; Nolan C.J. et al., 2015]. Нарастание данных метаболических показателей у беременных до определенных значений указывает на схожесть «нормы беременности» с функциональной фазой МС и подтверждает положение «беременность – естественная модель МС» [Хромылев А.В., Макацария А.Д., 2017; Patti A.M. et al., 2018]. Вне беременности указанные метаболические маркеры наиболее значимы в развитии МС, сахарного диабета, эссенциальной гипертензии и ее осложнений [Дедов И.И. и соавт., 2018; Stewart, D.J., 2019].

На современном этапе отсутствует концепция, объединяющая с акушерской и соматической точки зрения детерминированность ПЭ нарушениями становления эмбрио(фето)плацентарной системы и нарастанием процессов диабетогенного и атерогенного характера. Вышеизложенное актуализирует разработку патогенеза ПЭ, понятного практикующему врачу в рамках существующих взглядов на развитие АГ, что позволит предлагать и внедрять новые научно обоснованные методы прогнозирования, своевременной диагностики и профилактики этого тяжелого осложнения беременности, до минимума снизить тактические и лечебные ошибки.

**Степень разработанности темы исследования.** Многие исследователи посвятили свой научный путь изучению патогенеза ПЭ [Савельева Г.М., 1997; Линева О.И., 2000; Тезиков Ю.В., 2001; Спиридонова Н.В., 2007; Малышкина А.И., 2010; Панова И.А., 2014; Липатов И.С., 2015; Макацария А.Д., 2015; Сухих Г.Т. и соавт., 2015; Серов В.Н., 2015; Игнатко И.В., 2017; Ходжаева З.С., 2017; Стрижаков А.Н. и соавт., 2018; Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2019; Радзинский В.Е., 2020; Hod T., 2015; Armaly Z., 2018; Holland J.O., 2018]. Ряд авторов рассматривают ПЭ как осложнение беременности с единым генезом,

независимо от срока манифестации [Шалина Р.И., 2018; Ahmed A., 2017]. Другие относятся к ПЭ как к гетерогенной клинической категории, при этом раннюю ПЭ ассоциируют с патологией ФПК, а позднюю ПЭ представляют как отдельный синдром, не связанный с функционированием плаценты [Maged A.M. et al., 2017]. Разработанные в настоящее время методы прогнозирования ПЭ представлены предикторами плацентарного происхождения (РАРР-А, РР13, ПАМГ-1, РІGF), либо характеризующими дезадаптацию сосудистого эндотелия и системы гемостаза (sFlt, VEGF, sEng, PAI-1). Однако оценка их диагностической значимости показывает большую направленность на ранние формы ПЭ, низкие значения и сильный разброс в показателях операционных характеристик стандартов клинической эпидемиологии, что не обеспечивает результативную предикцию даже тяжелых форм ПЭ [Курцер М.А. и соавт., 2018; Luewan S. et al., 2018]. Недостаточно информативны и диагностические критерии степени тяжести ПЭ, поскольку выделенные клинические и лабораторные признаки не отражают истинную тяжесть патологии с потенциальной возможностью быстрого прогрессирования [Савельева Г.М. и соавт., 2018; Maged A.M. et al., 2017]. В связи с этим углубленное изучение клинико-патогенетических особенностей ПЭ, поиск новых предикторов и методов ранней диагностики ПЭ продолжают оставаться одним из приоритетных направлений акушерства.

**Цель исследования:** оптимизация прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии на основе разработанной концепции ее формирования.

**Задачи исследования:**

1. Провести анализ частоты реализации ПЭ у беременных высокого риска без догестационных метаболических нарушений и с метаболическим синдромом, с учетом сроков клинической манифестации и степени тяжести, типов суточной вариабельности АД, проявлений синдрома гестационного сонного апноэ, оценки характеристик сна и особенностей накопления и распределения жировой ткани.
2. Исследовать метаболические и гормональные показатели, маркеры провоспалительного состояния, эндотелиально-гемостазиологических изменений, плацентарного ангиогенеза и децидуализации стромальных клеток в динамике физиологической беременности и у женщин высокого риска ПЭ, с оценкой различий в группах с ПЭ без исходных метаболических нарушений и на фоне метаболического синдрома.
3. Разработать этапное прогнозирование и математические модели для повышения точности и стандартизации определения индивидуального риска реализации преэклампсии.
4. Обосновать дополнительные критерии ранней диагностики преэклампсии тяжелой степени тяжести.
5. Разработать новую концепцию формирования преэклампсии.

**Научная новизна исследования.** Впервые в результате комплексного обследования беременных с ПЭ и с МС в динамике гестации выявлена общая направленность изменений, характеризующаяся нарастанием патологической ИР, ГИ, дислипидемии, провоспалительного состояния и эндотелиально-гемостазиологических нарушений. Доказано, что ПЭ формируется по общим с МС механизмам ввиду срыва перманентной гестационной адаптации к плацентарным контринсулярным факторам, направленным на стабильное энергопластическое обеспечение плода. Различные сроки манифестации ПЭ обусловлены наличием/отсутствием дополнительных альтеративных факторов, в частности плацентарной ишемии, потенцирующей патологическую ИР и системное повреждение сосудистого эндотелия (Патент РФ на изобретение № 2693412).

Впервые, в отношении ПЭ различной степени тяжести, проведена оценка прогностической и диагностической значимости показателей, характеризующих дезадаптацию органов и систем беременной к нарастающим ИР и ГИ, что позволило разработать оптимальные высокоинформативные прогностические и диагностические

комплексы. На основе многомерного анализа с применением логистической регрессии, разработаны оригинальные модели оценки индивидуального риска развития ПЭ в I и II триместрах гестации, позволяющие обосновать назначение и коррекцию превентивных мероприятий (свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2021616456).

Доказана высокая диагностическая точность, в отношении развития ПЭ тяжелой степени тяжести, впервые разработанного диагностического индекса (ДГИ), характеризующегося отношением уровня инсулина к уровню ФРП и отражающего аддитивность процессов, обусловленных ГИ и нарушением ангиогенеза ФПК, а также модели ранней диагностики тяжелой ПЭ, объединяющей лабораторные (ДГИ) и клинические (патологические типы суточного профиля АД - non-dipper, night-picker) особенности ПЭ (свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2021616505).

Полученные данные позволили сформировать новую патогенетическую концепцию ПЭ, рассматривающую ее развитие в качестве отдельного гестационного клиничко-патогенетического варианта МС.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** В настоящей работе на основании проведенных исследований доказана связь между патологическими ИР, ГИ и реализацией ПЭ, позволившая научно обосновать целесообразность дифференциального высокоинформативного предиктивного подхода к ведению беременных высокого риска.

Практический взгляд на развитие ПЭ с позиции отдельного гестационного клиничко-патогенетического варианта МС позволяет оптимизировать оказание медицинской помощи беременным женщинам и новорожденным. Включение в комплекс обследования беременных этапного прогнозирования ПЭ и дополнительных диагностических критериев для ранней диагностики ее тяжелых форм обосновано различным потенцирующим негативным влиянием на функциональное состояние эндотелия, систему гемостаза, цитокиновый и липидный профили нарастающих с ранних сроков беременности патологических ИР, ГИ и эмбрио(фето)плацентарной дисфункции. Разработанные математические модели стандартизируют и повышают достоверность прогноза манифестации ПЭ, объективизируют стратификацию беременных по группам риска и обосновывают показания к назначению профилактического агента. Повышение точности ранней диагностики тяжелой ПЭ обеспечивается применением в качестве дополнительных критериев разработанных модели и диагностического индекса.

Результаты исследования могут быть использованы в процессе обучения студентов медицинских ВУЗов, при профессиональном образовании и повышении квалификации врачей акушеров-гинекологов.

**Методология и методы диссертационного исследования.** Методология построена на изучении и обобщении литературных данных отечественных и зарубежных авторов по патогенезу, прогнозированию и диагностике ПЭ, оценке степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы, выбран объект исследования (беременные высокого риска реализации ПЭ) и подобран комплекс современных методов исследования (клиничко-статистический, лабораторные (иммуноферментный, колориметрический, биохимический, расчет индексов НОМА-IR, активности лейкоцитов, атерогенности), инструментальные (УЗИ, УЗДГ, КТГ)). Статистическая обработка данных проводилась с использованием специализированного лицензированного программного обеспечения SPSS Statistics версия 21 (лицензия № 5725-A54).

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

➤ ПЭ формируется по общим с МС механизмам, характеризующимся нарастанием с ранних сроков беременности патологических ИР и ГИ и вторично ассоциированных с ними дислипидемии, лептинемии, урикемии, симпатикотонии, висцерального

жироотложения, воспалительного состояния, эндотелиально-гемостазиологических нарушений, вследствие срыва гестационной адаптации к плацентарным контринсулярным факторам, обеспечивающим стабильное энергопластическое обеспечение плода.

- Сроки манифестации ПЭ обусловлены активностью процессов, ассоциированных с патологической ИР, ГИ и альтерацией эмбрио(фето)плацентарного комплекса.
- Применение этапного прогнозирования ПЭ с использованием математических моделей для риск-стратификации беременных, диагностического индекса и модели для ранней диагностики ПЭ тяжелой степени повышает результативность диагностического процесса и оптимизирует оказание медицинской помощи.
- Общность механизмов развития ПЭ и МС обосновывает научную концепцию формирования ПЭ с позиции отдельного гестационного клинко-патогенетического варианта метаболического синдрома.

**Апробация научных результатов.** Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на конкурсе молодых ученых в рамках III Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния в акушерстве» (Москва, 2018); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения – 2019» (Самара, 2019); III международной конференции «Гемостаз, тромбоз и репродукция» (СПб, 2019); V Конгрессе гематологов России (Москва, 2020); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения - 2020» (Самара, 2020); Научно-практической конференции с международным участием «Здоровье женщины, плода, новорожденного» (СПб, 2021); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения - 2021» (Самара, 2021); XXII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя - 2021» (Москва, 2021); заседаниях Комитета по биоэтике, НОЦ доказательной медицины при ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (2021). Апробация работы состоялась «8» сентября 2021 г. (протокол № 1) на совместном заседании сотрудников кафедр акушерства и гинекологии № 1, № 2, ИПО, ультразвуковой диагностики ИПО, госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, коллективов ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина, ГБУЗ СО СГКБ № 2 им. Н.А. Семашко, женских консультаций г.о. Самара.

**Личный вклад автора.** Личное участие автора состоит в организации и проведении диссертационного исследования: отборе беременных женщин высокого риска по развитию ПЭ, с клинко-лабораторными признаками МС; проведении клинических, участии в лабораторных, инструментальных исследованиях; осуществлении динамического наблюдения за течением гестации у женщин групп сравнения и состоянием их плодов, самостоятельной статистической и математической обработке полученного материала, оформлении заявок на изобретение, программ для ЭВМ, подготовке научных статей к публикации, внедрении результатов в практическую работу лечебных учреждений и учебный процесс. Участие автора в сборе первичного материала и его обработке – более 90%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Все научные результаты получены автором лично.

**Соответствие заявленной специальности.** Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология: «Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины» и «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов». Работа выполнена согласно плану комплексной НИР ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России «Проблемы репродуктивного здоровья женщин в различные возрастные периоды и пути их решения» (номер государственной регистрации АААА-А21-121011990153-5).

**Внедрение результатов исследования.** Полученные результаты исследования

внедрены в программу практических занятий, лекционного курса кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; применяются в лечебно-диагностической работе ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина, ГБУЗ СО СГКБ № 2 им. Н.А. Семашко, ГБУЗ СО СГП № 1, ГБУЗ СО СГП № 13, ГБУЗ СО СГКП № 15.

**Степень достоверности результатов проведенных исследований.** Полученные результаты являются достоверными, что определяется достаточным объемом клинического материала, соответствием поставленных задач цели исследования, использованием современных методов исследования и математической обработки данных, основанных на принципах доказательной медицины. Комиссия по проверке первичной документации пришла к выводу, что материалы диссертации достоверны, получены лично автором. Текст диссертации написан диссертантом лично.

**Публикации по теме диссертации.** По материалам диссертационного исследования опубликовано 15 научных работ, из них 8 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 10 статей в журналах, входящих в МБД Scopus. Получены 1 Патент РФ на изобретение, 2 свидетельства на программу для ЭВМ.

**Структура и объем диссертационного исследования.** Диссертация изложена на 199 страницах машинописного текста и состоит из введения, основной части, заключения, списка сокращений, списка литературы, содержащего 191 литературных источников, в том числе 105 отечественных и 86 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 35 рисунками.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Исследование проведено в период с 2017 г. по 2021 г. на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России: ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина, ГБУЗ СО СГКБ № 2 им. Н.А. Семашко, женские консультации ГБУЗ СО СГП № 1, № 13, № 15. Диссертационное исследование одобрено Комитетом по биоэтике (протокол №222 от 07.04.2021г) и НОЦ доказательной медицины при ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. На 1-м этапе формировались группы высокого риска ПЭ: 1 группу составили 180 беременных с независимыми факторами риска развития ПЭ (отягощенный ПЭ акушерский анамнез – 40,0% (72/180), отягощенный ПЭ семейный анамнез – 39,4% (71/180), первобеременные позднего репродуктивного возраста – 20,6% (37/180)), 2 группу - 82 беременные женщины с клинико-лабораторными признаками МС. Контролем служили 30 практически здоровых беременных с физиологическим течением гестации. На 2-м этапе исследования проведено ретроспективное разделение групп в зависимости от реализации ПЭ: I группу составили 89 беременных высокого риска ПЭ с реализовавшейся ПЭ; II - 50 беременных женщин с МС и реализовавшейся ПЭ; III - 32 беременные женщины с МС без реализации ПЭ; IV (контрольную) группу - 30 здоровых беременных с физиологической гестацией. Данный подход в разделении групп обеспечил возможность проведения клинико-лабораторного анализа течения гестации у беременных с ПЭ и МС как при изолированном, так и при сочетанном течении данных патологий.

Критериями включения в 1 клиническую группу являлись: отягощенный ПЭ акушерский анамнез / отягощенный ПЭ семейный анамнез / первобеременные позднего репродуктивного возраста, ИМТ – 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>, АД <130/<85 мм рт.ст., отсутствие метаболических нарушений. Для отбора женщин с МС во 2 группу нами использовались критерии МС Международной Федерации Диабета (IDF) [International Diabetes Federation, 2005], выявляемые на догестационном этапе. При этом для исключения влияния исходно существующей гипергликемии на получаемые результаты в исследование вошли беременные с МС с нормальным уровнем глюкозы в крови. Исходя из этого, для

включения женщины во 2-ю группу было необходимо наличие в догестационном периоде 2-х обязательных критериев - висцерального ожирения (окружность талии  $>80$  см) и уровня глюкозы плазмы венозной крови натощак  $<6,1$  ммоль/л, и 2-х дополнительных критериев из следующих: уровень триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови  $>1,7$  ммоль/л, уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови  $<1,29$  ммоль/л, АД  $\geq 130/\geq 85$  мм рт.ст. Критерии исключения из исследования для всех групп: догестационные нарушения углеводного обмена, ГСД; тяжелая экстрагенитальная патология (кроме МС во 2 группе); синдром поликистозных яичников; аномалии половых органов; врожденная патология плода; беременность после ВРТ.



**Рисунок 1 - Дизайн исследования.**

В соответствии с поставленными задачами обследование проводилось в гестационные сроки 11-14 нед., 18-21 нед. и 30-34 нед., а так же при клинической манифестации ПЭ. Нами изучены: метаболические показатели (глюкоза плазмы венозной крови, индекс ИР (НОМА-IR, Matthews D.R. et al., 1985), уровень ОХ, ТГ и ЛПВП в сыворотке крови с расчетом КА и отношения ТГ/ЛПВП, мочевиная кислота); гормоны (в крови - инсулин, лептин, плацентарный лактоген, кортизол; в моче - норэдреналин); маркеры провоспалительного состояния (количество лейкоцитов, нейтрофилов, ИАЛ, ФНО- $\alpha$ , СРБ), плацентарного ангиогенеза (ФРП) и децидуализации стромальных клеток (ПАМГ-1); показатели, характеризующие эндотелиально-гемостазиологические изменения (метаболиты оксида азота (II), количество и фракция незрелых тромбоцитов, средний

объем тромбоцита, агрегация тромбоцитов, ЦЭК, ФН). Также изучены дополнительные клинические признаки: суточный профиль АД, эпизоды сонного апноэ, субъективная оценка характеристик сна, характер накопления и распределения жировой ткани, особенности которых описаны при МС вне беременности [Калачин К.А., Пырегов А.В., Шмаков Р.Г., 2019; Altikardes Z.A., 2019]. Применялись иммуноферментный, колориметрический, биохимический методы, флуоресцентная проточная цитометрия с использованием анализаторов Architect c4000 и Architect i1000 SR «Abbott» (США), Sysmex XN-1000 «Sysmex Corporation» (Япония), АЛАТ-2 ООО НПФ «Биола» (РФ) и соответствующих тест-систем. ИАЛ определялся по методике Н.Ю. Сотниковой (1998), ЦЭК - методом J. Hladovec (1978) в модификации Н.Н. Петрищева (2001) с применением микроскопа Leica DM1000 (Германия).

С целью оценки характера накопления и распределения жировой ткани (подкожный или висцеральный тип) проводилось ультразвуковое измерение минимальной толщины подкожного жира (тПКЖ) и максимальной толщины преперитонеального жира (тППЖ) с расчетом индекса жира брюшной стенки (ИЖБС) [Suzuki R. et al., 1993; Tayama K. et al., 1999]. Определение типа суточной вариабельности АД проводилось с использованием системы ВР-Lab («Петр Телегин», Россия). Руководствовались следующими критериями качества мониторинга: продолжительность - не менее 23 часов, не менее 56 успешных измерений, отсутствие «пробелов» в записи длительностью более 1 часа. Субъективная оценка характеристик сна осуществлялась при помощи анкеты Я.И. Левина (1995). Для диагностики эпизодов гестационного сонного апноэ осуществлялся кардиореспираторный мониторинг сна аппаратом SomnoCheck (Weinmann, Германия).

Диагностика и оценка степени тяжести ПЭ осуществлялась в соответствии с клиническими рекомендациями (протокол лечения) «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» от 16.05.2016 г. В оценке ФПК применялись УЗ система «Voluson E6» GE Healthcare (США), фетальный монитор «Сорометрикс-259» GE Healthcare (Индия), автоматизированный компьютерный кардиотокограф АУСП «УНИКОС-02» (Россия). Для диагностики ПН использовалась клиническая классификация, основанная на комплексной балльной шкале оценки степени тяжести ХПН с расчетом итогового показателя [Стрижаков А.Н. и соавт., 2012]. Ретроспективное подтверждение ПН осуществлялось путем гистологического исследования последов с применением критериев А.П. Милованова (2009).

Статистическая обработка результатов выполнена на персональном компьютере Huawei в среде Windows 10 с использованием программы SPSS Statistics версия 21 (лицензия №5725-А54). Применялись методы дескриптивной статистики, корреляционного анализа, логистическая регрессия, ROC-анализ и тесты клинической эпидемиологии. Нормальность распределения значений оценивалась по критериям Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро-Вилка. При нормальном распределении вычислялись средняя арифметическая (M) и стандартное отклонение (SD), различия оценивались однофакторным дисперсионным анализом (ANOVA) с последующей межгрупповой оценкой по критерию Тьюки. При непараметрическом распределении вычислялись медианы (Me) с межквартильным интервалом [ $Q_1(25\%)$ ;  $Q_3(75\%)$ ], для определения статистических различий применялся ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса с последующими межгрупповыми сравнениями по критерию U Манна-Уитни с поправкой Бонферрони; для зависимых выборок – по критерию Вилкоксона. Статистическая значимость различий категориальных переменных проверялась оценкой критерия согласия Пирсона ( $\chi^2$ , хи-квадрат), при размерности таблицы сопряженности 2x2 –  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса. Для выявления взаимосвязей применяли корреляционный анализ Спирмена. Результаты расценивались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Частота реализации ПЭ у женщин группы высокого риска составила 49,4% (89/180). В подгруппе женщин с отягощенным ПЭ акушерским анамнезом частота развития ПЭ составила 63,9% (46/72), с отягощенным ПЭ семейным анамнезом - 50,7% (36/71), у первобеременных позднего репродуктивного возраста реализация ПЭ имела место в 18,9% (7/37) наблюдений. Привлекает внимание частота формирования ПЭ у женщин 2 группы с МС, равная 61,0% (50/82) -  $\chi^2_{1-2}=2,56$ ,  $p_{1-2}=0,11$ . Вероятно, столь высокий показатель реализации, без статистических различий с группой с независимыми факторами риска, отражает важную роль существующих при МС изменений в патогенезе развития ПЭ.

Оценка частоты ПЭ в зависимости от степени тяжести и срока клинической манифестации не показала статистических различий между 1 и 2 группами. Умеренная ПЭ имела место у 31,1% (56/180) женщин 1 группы и у 36,6% (30/82) беременных с МС 2 группы ( $\chi^2=0,77$ ,  $p=0,38$ ), тяжелая ПЭ соответственно у 18,3% (33/180) и 24,4% (20/82) исследуемых ( $\chi^2=1,28$ ,  $p=0,26$ ). Ранняя ПЭ имела место у женщин 1 и 2 групп исследования в 17,2% (31/180) и 26,8% (22/82) наблюдений соответственно ( $\chi^2=3,22$ ,  $p=0,07$ ), поздняя ПЭ - в 32,2% (58/180) и 34,1% (28/82) случаев ( $\chi^2=0,09$ ,  $p=0,76$ ).

Частота осложнений гестации у беременных групп сравнения представлена в таблице 1.

**Таблица 1 - Частота осложнений гестации у беременных групп сравнения (% (абс.ч.))**

Осложнения гестации	I группа n=89	II группа n=50	III группа n=32	$\chi^2$	p
Ранний токсикоз среднетяжелый	6,7 (6)	20,0 (10) <sup>x</sup>	18,8 (6)	6,24	<b>0,04</b>
Угроза прерывания беременности:	31,5 (28)	54,0 (27) <sup>xxx</sup>	43,8 (14)	6,95	<b>0,03</b>
- без ретрохориальной гематомы	19,1 (17)	38,0 (19) <sup>xx</sup>	31,3 (10)	6,19	<b>0,04</b>
- с ретрохориальной гематомой	12,4 (11)	16,0 (8)	12,5 (4)	0,40	0,82
Угроза преждевременных родов	29,2 (26) <sup>y</sup>	34,0 (17) <sup>yy</sup>	9,4 (3)	6,52	<b>0,04</b>
Преждевременные роды	23,6 (21)	28,0 (14)	9,4 (3)	4,12	0,13
Маловодие	12,4 (11)	16,0 (8)	12,5 (4)	0,40	0,82
Многоводие	10,1 (9)	12,0 (6)	9,4 (3)	0,18	0,92
ХПН:	40,4 (36)	44,0 (22)	34,4 (11)	0,75	0,68
- I ст.	5,6 (5)	8,0 (4)	6,3 (2)	0,30	0,86
- II ст.	22,4 (20)	24,0 (12)	25,0 (8)	0,09	0,95
• II А ст.	5,6 (5) <sup>yyy</sup>	4,0 (2) <sup>yy</sup>	21,9 (7)	9,92	<b>&lt;0,01</b>
• II Б ст.	6,7 (6)	8,0 (4)	3,1 (1)	0,80	0,67
• II В ст.	10,1 (9)	12,0 (6)	0 (0)	3,92	0,14
- III ст.	12,4 (11)	12,0 (6)	3,1 (1)	2,29	0,32
- IV ст.	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-
ПОНРП	6,7 (6)	8,0 (4)	0 (0)	2,54	0,28
HELLP-синдром	3,4 (3)	4,0 (2)	0 (0)	1,23	0,54

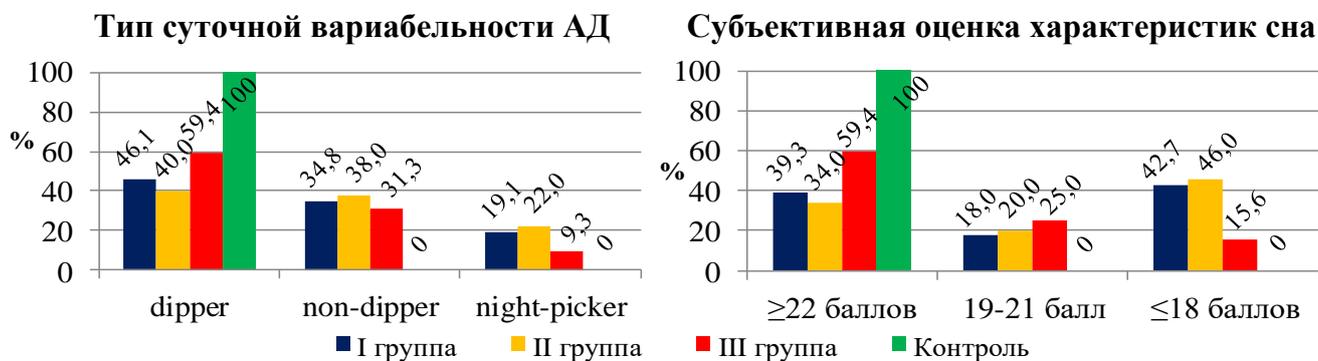
Примечание. В столбце  $\chi^2$  приведено значение данной статистики для таблицы сопряженности для номинальных признаков; x – статистически значимая разница значений в сравнении с I группой ( $x - p=0,04$ ,  $xx - p=0,01$ ,  $xxx - p=0,001$ ), y – статистически значимая разница значений в сравнении с III группой ( $y - p=0,04$ ,  $yy - p=0,02$ ,  $yyy - p=0,01$ ).

Как видно из представленных данных, ранний токсикоз среднетяжелой степени, угроза прерывания беременности, в том числе с преобладанием форм без ретрохориальной гематомы, чаще возникали у беременных с МС, причем различия между I и II группами имели статистическую значимость ( $p<0,05$ ), что отражает важную роль периконцепционных изменений при МС в развитии ранних осложнений гестации. Неотъемлемой частью анализа клинического течения беременности у беременных с ПЭ является оценка частоты развития структурно-функциональных нарушений ФПК с

реализацией ПН: ЗРП II-III степени выявлена в I группе в 19,1% (17/89) наблюдений, во II – в 22,0% (11/50), в III – в 3,1% (1/32) наблюдений ( $\chi^2=5,54$ ,  $p=0,06$ ), хроническая гипоксия плода соответственно в 25,8% (23/89), 30,0% (15/50) и 6,3% (2/32) наблюдений ( $\chi^2_{1-3}=4,38$ ,  $p_{1-3}=0,03$ ,  $\chi^2_{2-3}=5,33$ ,  $p_{2-3}=0,02$ ). Согласно полученным данным, у беременных с ПЭ и МС отсутствуют различия по частоте формирования поздних осложнений гестации, при прослеживающейся тенденции к развитию более тяжелых форм патологии, связанной с функционированием ФПК, у женщин с ПЭ.

Для оценки роли патологии маточно-плацентарно-плодового комплекса в развитии ранней ПЭ нами был проведен ее сравнительный анализ в I и II группах, который не показал статистических различий по сравнению с поздней клинической манифестацией ПЭ. Так, угроза прерывания беременности в 1,6 и 1,4 раза чаще сопутствовала ранней ПЭ в I и II группах соответственно, однако не имела достоверной разницы с поздней манифестацией ( $\chi^2=2,42$ ,  $p=0,12$  и  $\chi^2=1,47$ ,  $p=0,23$ ). ПН осложнила течение гестации у 41,9% (13/31) и 39,6% (23/58) беременных с ранней и поздней ПЭ в I группе ( $\chi^2=0,04$ ,  $p=0,84$ ), у 45,5% (10/22) и 42,9% (12/28) во II группе ( $\chi^2=0,03$ ,  $p=0,85$ ). Соответственно ранней и поздней ПЭ были выявлены: дисфункция плаценты - 3,2% (1/31) и 6,9% (4/58) в I группе ( $\chi^2=0,51$ ,  $p=0,47$ ), 4,5% (1/22) и 10,7% (3/28) во II группе ( $\chi^2=0,64$ ,  $p=0,43$ ), ХПН II-III степени – 41,9% (13/31) и 31,0% (18/58) в I группе ( $\chi^2=1,06$ ,  $p=0,30$ ), 45,4% (10/22) и 28,6% (8/28) во II группе ( $\chi^2=1,52$ ,  $p=0,21$ ). Исходя из результатов клинического и статистического анализов, можно заключить, что патология маточно-плацентарно-плодового комплекса не имеет первостепенной роли в механизмах развития ранней ПЭ, несмотря на ее более частое сочетание с ПЭ при данном сроке клинической манифестации.

Интерес вызывает проведенный анализ особенностей суточной вариабельности АД и характеристик сна у беременных групп сравнения (рисунок 2).



**Рисунок 2 – Особенности суточной вариабельности АД и характеристики сна у беременных групп сравнения.**

Патологические типы суточной вариабельности АД встречались только в I, II и III группах. Тип суточной вариабельности АД non-dipper (снижение АД в ночное время на 0-10%) отмечен у 34,8% (31/89), 38% (19/50) и 31,3% (10/32) беременных I, II, III групп соответственно. Количество женщин с типом суточной вариабельности night-picker (повышение АД в ночное время) в I и II группах было в 2 и 2,5 раза больше, чем при МС без ПЭ. Выявленные закономерности отражают большую степень выраженности нарушений, приводящих к формированию патологических типов суточной вариабельности АД, у беременных с ПЭ. Важно подчеркнуть сопоставимость и однотипность результатов мониторинга АД как у беременных без догестационных метаболических изменений, так и с метаболическими нарушениями, что подтверждает схожесть патогенетических механизмов развития ПЭ без сочетания соматической патологии и на фоне МС.

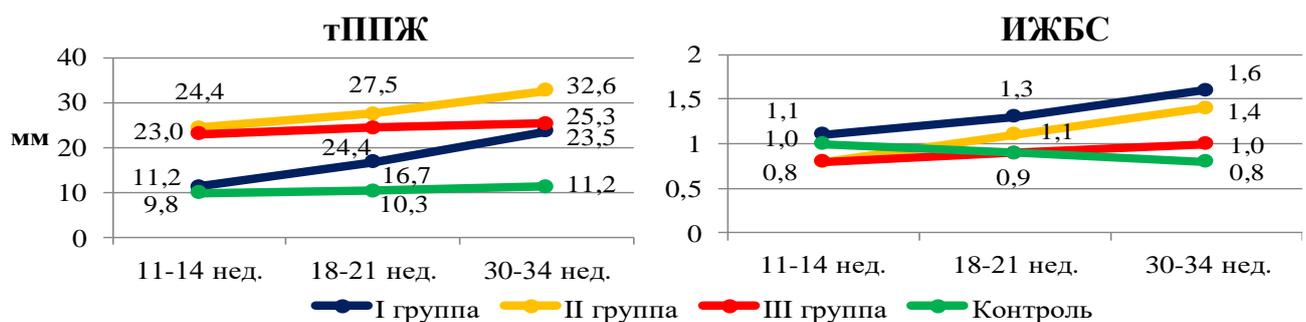
Анализ субъективной оценки характеристик сна показал, что у женщин I, II и III групп имеются нарушения сна. В I и II группах, по сравнению с III, достоверно чаще

встречалась инсомния (18 и менее баллов; плохое качество ночного сна, частые пробуждениями, негативные сновидения, длительное засыпание, дневная сонливость) – 42,7% (38/89), 46,0% (23/50) и 15,6% (5/32) соответственно ( $\chi^2_{1-3}=6,39$ ,  $p_{1-3}=0,01$ ,  $\chi^2_{2-3}=6,71$ ,  $p_{2-3}=0,01$ ,  $\chi^2_{1-2}=0,14$ ,  $p_{1-2}=0,70$ ). Следовательно, показана важная роль нарушения сна в развитии ПЭ, реализующаяся через центральные механизмы патогенеза. Все беременные контрольной группы в ходе анкетирования набрали более 22 баллов, что является нормой.

Физиологические изменения дыхательной системы при беременности несут в себе предпосылки формирования специфического нарушения дыхания - гестационного сонного апноэ, аналога синдрома обструктивного апноэ сна (отдельный клинико-патогенетический вариант МС) [Калачин К.А., Пырегов А.В., Шмаков Р.Г., 2019]. Отмечено, что среди женщин I (53,9% (48/89)) и II (66,0% (33/30)) групп сравнения сонное апноэ встречалось в 1,4 и 1,8 раз чаще, чем у женщин с МС без реализации ПЭ (37,5% (12/32)), причем между II и III группами выявлены статистически значимые различия ( $\chi^2_{2-3}=12,93$ ,  $p_{2-3}=0,01$ ). Это отражает важную роль гестационного сонного апноэ в развитии гипертензии и органной дисфункции при беременности.

Проведенный анализ внутригруппового распределения особенностей суточной вариабельности АД и характеристик сна у беременных с ранней и поздней ПЭ не показал статистически значимых различий ни по одному из показателей в I и II группах, что свидетельствует об отсутствии гетерогенности ранней и поздней ПЭ.

На рисунке 3 представлены данные о характере распределения жировой ткани в динамике беременности у женщин групп сравнения. Выявлено, что у беременных с ПЭ увеличение жировой ткани осуществляется преимущественно за счет преперитонеального жира, являющегося важнейшим звеном в патогенезе МС. По данным УЗИ тППЖ у женщин I и II групп во 2-ом и 3-ем триместрах статистически значимо увеличивалась ( $p<0,001$ ), рост за всю беременность – в 2,1 и в 1,3 раза соответственно. Представленные изменения подтверждаются динамикой ИЖБС, значение которого  $>1,0$  указывают о висцеральном типе жировоголожения брюшной стенки: в I группе статистически значимое увеличение в 1,75 раза ( $p<0,001$ ), во II группе аналогичное увеличение в 1,5 раза ( $p<0,001$ ).



**Рисунок 3 – Динамика тППЖ и ИЖБС у беременных групп сравнения.**

Результаты динамического обследования здоровых беременных показали, что для физиологической гестации характерно статистически значимое нарастание НОМА-IR, уровня инсулина, показателей липидного профиля, что свидетельствует о диабетогенном и атерогенном сдвиге метаболизма с формированием физиологических ИР и ГИ (таблица 2). Указанные изменения, являющиеся «нормой беременности», в некоторой степени неблагоприятны для организма матери, однако направлены на реализацию важнейшей эволюционно выработанной функции вынашивания беременности, при которой энергопластическое жизнеобеспечение развивающегося плода становится первостепенной задачей. Выявленные дисметаболические сдвиги, а также провоспалительное и гиперкоагуляционное состояния, симпатикотония, активация эндотелиально-

гемостазиологической функции при срыве перманентных компенсаторно-приспособительных механизмов могут превышать функциональный характер нарастания с реализацией в структурные нарушения и выступать предпосылками развития ПЭ.

**Таблица 2. Уровни метаболических показателей у беременных групп сравнения (Ме [Q<sub>1</sub>;Q<sub>3</sub>])**

Срок г-ции	I группа n=89	II группа n=50	III группа n=32	IV группа n=30
Глюкоза (ммоль/л)				
11-14 нед.	4,4 [3,9;4,8]	4,6 [4,1;4,9]	4,5 [4,1;4,9]	4,5 [4,0;4,8]
18-21 нед.	4,2 [3,8;4,7]	4,5 [4,0;4,9]	4,3 [3,8;4,6]	4,4 [4,0;4,8]
30-34 нед.	4,2 [3,8;4,6]	4,4 [4,1;4,8]	4,2 [3,7;4,6]	4,3 [3,9;4,8]
НОМА-IR				
11-14 нед.	1,84 <sup>x</sup> [1,61;2,15]	2,70 <sup>x,y</sup> [2,32;3,18]	2,61 <sup>x,y</sup> [2,36;3,02]	1,40 [1,12;1,58]
18-21 нед.	3,06 <sup>x,zzz</sup> [2,71;3,32]	4,07 <sup>x,y,zzz</sup> [3,56;4,61]	2,82 <sup>x</sup> [2,49;3,26]	1,62 [1,18;1,96]
30-34 нед.	3,85 <sup>x,zzz,vv</sup> [3,48;4,28]	4,88 <sup>x,y,zzz,vv</sup> [4,39;5,54]	2,98 <sup>x,y,z</sup> [2,63;3,42]	1,69 <sup>z</sup> [1,32;2,14]
ОХ (ммоль/л)				
11-14 нед.	5,57 <sup>x</sup> [5,38;5,81]	6,62 <sup>x,y</sup> [6,39;6,85]	6,47 <sup>x,y</sup> [5,92;6,69]	4,99 [4,58;5,28]
18-21 нед.	6,88 <sup>x,zzz</sup> [6,52;7,03]	6,95 <sup>x,zzz</sup> [6,78;7,13]	6,72 <sup>x,zz</sup> [6,51;6,88]	5,46 <sup>zzz</sup> [5,21;5,78]
30-34 нед.	7,05 <sup>x,zzz,vv</sup> [6,84;7,23]	7,17 <sup>x,zzz,vv</sup> [6,98;7,28]	6,94 <sup>x,zzz,vv</sup> [6,76;7,13]	5,92 <sup>zzz,vv</sup> [5,53;6,42]
ТГ (ммоль/л)				
11-14 нед.	1,98 <sup>x</sup> [1,86;2,08]	2,31 <sup>x,y</sup> [2,22;2,44]	2,21 <sup>x,y</sup> [2,13;2,37]	1,69 [1,45;1,82]
18-21 нед.	2,85 <sup>x,zzz</sup> [2,63;3,02]	2,98 <sup>x,zzz</sup> [2,77;3,14]	2,72 <sup>x,zzz</sup> [2,56;2,87]	2,03 <sup>zzz</sup> [1,87;2,20]
30-34 нед.	3,24 <sup>x,zzz,vv</sup> [3,09;3,38]	3,34 <sup>x,zzz,vv</sup> [3,18;3,51]	3,19 <sup>x,zzz,vv</sup> [3,02;3,31]	2,21 <sup>zzz,v</sup> [2,01;2,47]
ЛПВП (ммоль/л)				
11-14 нед.	1,25 <sup>x</sup> [1,18;1,33]	0,96 <sup>x,y</sup> [0,91;1,01]	1,06 <sup>x,y</sup> [0,98;1,12]	1,35 [1,29;1,40]
18-21 нед.	1,16 <sup>x,zzz</sup> [1,10;1,22]	0,89 <sup>x,y,zzz</sup> [0,84;0,93]	0,99 <sup>x,y,zz</sup> [0,94;1,04]	1,23 <sup>zzz</sup> [1,18;1,29]
30-34 нед.	1,02 <sup>x,zzz,vv</sup> [0,98;1,06]	0,87 <sup>x,y,zzz</sup> [0,83;0,91]	0,97 <sup>x,zzz</sup> [0,91;1,03]	1,15 <sup>zzz,vv</sup> [1,09;1,21]
ТГ / ЛПВП				
11-14 нед.	1,58 <sup>x</sup> [1,40;1,76]	2,39 <sup>x,y</sup> [2,17;2,65]	2,08 <sup>x,y</sup> [1,88;2,32]	1,25 [1,06;1,41]
18-21 нед.	2,46 <sup>x,zzz</sup> [2,21;2,69]	3,35 <sup>x,y,zzz</sup> [2,99;3,58]	2,74 <sup>x,y,zzz</sup> [2,46;2,96]	1,63 <sup>zzz</sup> [1,45;1,83]
30-34 нед.	3,18 <sup>x,zzz,vv</sup> [2,95;3,42]	3,84 <sup>x,y,zzz,vv</sup> [3,62;3,99]	3,29 <sup>x,zzz,vv</sup> [3,05;3,59]	1,91 <sup>zzz,vv</sup> [1,68;2,25]
Мочевая кислота (мкмоль/л)				
11-14 нед.	197,4 [170,6;215,3]	302,3 <sup>x,y</sup> [275,8;336,1]	217,5 <sup>x,y</sup> [189,7;241,6]	184,7 [163,4;207,9]
18-21 нед.	292,6 <sup>x,zzz</sup> [268,1;320,4]	374,7 <sup>x,y,zzz</sup> [350,4;404,6]	245,4 <sup>x,y,zz</sup> [219,3;269,8]	217,3 <sup>zz</sup> [188,7;238,5]
30-34 нед.	371,7 <sup>x,zzz,vv</sup> [342,4;395,8]	429,8 <sup>x,y,zzz,vv</sup> [401,4;462,1]	286,9 <sup>x,y,zzz,vv</sup> [258,5;312,4]	245,9 <sup>zzz,v</sup> [218,6;269,3]

Примечание. Статистическая значимость различий при межгрупповом сравнении оценивалась по критерию U-Манна-Уитни с поправкой Бонферрони ( $p < 0,008$ ): x – статистически значимая разница значений в сравнении с IV группой ( $p < 0,001$ ), y – статистически значимая разница значений в сравнении с I группой ( $p < 0,001$ ). Расчет статистической значимости для зависимых выборок по критерию Вилкоксона ( $p < 0,05$ ): z – статистически значимое отличие с I триместром беременности ( $z - p = 0,03$ ,  $zz - p = 0,01$ ,  $zzz - p < 0,001$ ), v – статистически значимое отличие со II триместром беременности ( $v - p = 0,01$ ,  $vv - p < 0,001$ ).

Анализ результатов лабораторного исследования метаболических и гормональных показателей у беременных с ПЭ и МС (таблицы 2, 3), показал что уровень НОМА-IR, отражающий степень ИР, в 11-14 нед. был закономерно выше в группах с МС ( $p_{I-III}$ ,  $p_{I-IV}$ ,  $p_{III-IV} < 0,001$ ). При этом у женщин с ПЭ I и II групп НОМА-IR статистически значимо нарастал к каждому последующему тестированию ( $p < 0,001$ ) и к III триместру превышал показатели у беременных с МС без ПЭ ( $p_{I-III}$ ,  $p_{II-III} < 0,001$ ). В группе женщин с ПЭ уровень инсулина характеризуется статистически значимым нарастанием в динамике гестации ( $p < 0,001$ ): в 11-14 нед. величина показателя в I группе меньше значения III группы, при

статистически значимых различиях с контрольной группой ( $p < 0,001$ ), а с 18-21 нед. гестации становится больше, чем у женщин с МС без ПЭ ( $p < 0,001$ ). Уровень глюкозы у всех беременных не выходил за верхнюю границу референсных значений. Течение беременности у женщин как с ПЭ, так и с МС характеризуется схожим статистически значимым преобладанием изменений показателей липидного профиля по сравнению с контролем ( $p_{\text{ОХ}}, p_{\text{ТГ}}, p_{\text{ЛПВП}}, p_{\text{КА}}, p_{\text{ТГ/ЛПВП}} < 0,001$  на каждом сроке обследования). Наличие МС у женщин II и III групп определяет более выраженные изменения по всем липидным показателям при 1-м обследовании, по сравнению с I группой. Но в 18-21 нед. и 30-34 нед. гестации уровни ОХ и ТГ у женщин с «чистой» формой ПЭ приобретают значения схожие с беременными с МС (18-21 нед. –  $p_{\text{ОХ}}=0,62$ ,  $p_{\text{ТГ}}=0,53$ , 30-34 нед. –  $p_{\text{ОХ}}=0,54$ ,  $p_{\text{ТГ}}=0,59$ ). Изменения концентрации ЛПВП у женщин I группы имеют меньшую интенсивность, что подтверждается сохранением при 2-ом лабораторном тестировании статистической значимости различий со II ( $p < 0,001$ ) и III ( $p < 0,001$ ) группами сравнения. К 30-34 нед. беременности уровень ЛПВП при «чистой» ПЭ приближается к значениям в группе с МС без ПЭ ( $p=0,68$ ), со II группой статистические различия сохраняются ( $p < 0,001$ ). Анализ интегральных маркеров атерогенной трансформации липидного профиля – КА и отношение ТГ/ЛПВП, показывает, что данные изменения у женщин I группы имеют тенденцию нарастания к уровням показателей в группах с МС. Выявленные у женщин I, II, III групп схожие метаболические изменения: диабетогенные нарушения с формированием патологических ИР и ГИ, атерогенная трансформация липидного профиля – через единые патогенетические механизмы, хорошо изученные при МС [Chen X. et al., 2019], вызывают активацию и повреждение клеток эндотелия, тромбоцитов, приводят к оксидативным и провоспалительным нарушениям, характерным как для ПЭ, так и для МС.

В 11-14 нед. гестации у женщин I группы значения мочевой кислоты, обладающей как антиоксидантными свойствами, так и тропностью к оксиду азота и активирующим экспрессию гена ангиотензиногена эффектом [Белинина А.А., 2020], схожи с контролем ( $p=0,32$ ), во II и III группах величина показателя статистически значимо превышала уровень в I ( $p < 0,001$ ,  $p=0,01$  - соответственно) и IV ( $p < 0,001$ ) группах. В динамике гестации у беременных с ПЭ без сопутствующей соматической патологии урикемия начинала статистически значимо превышать уровень III группы ( $p_{18-21}$ ,  $p_{30-34} < 0,001$ ), оказывая уже альтеративные эффекты на эндотелий и тромбоциты [Stewart D.J., 2019].

Содержание ПЛ, обладающего наибольшим среди гормонов плаценты контринсулярным действием, в крови женщин с ПЭ в I и II группах статистически значимо выше, чем у беременных III и контрольной групп ( $p_{\text{I-III}}, p_{\text{I-IV}}, p_{\text{II-III}}, p_{\text{II-IV}} < 0,001$  при каждом лабораторном тестировании), что, в определенной степени, обуславливает патологическое нарастание уровней ИР и ГИ – таблица 3. Уровни лептина имеют тенденцию к нарастанию в динамике беременности во всех группах, однако интенсивность изменений значительно выше у женщин с реализовавшейся ПЭ. В 11-14 нед. гестации уровень изучаемого маркера в I группе был статистически значимо ниже, чем в группах с МС, имеющих догестационные предпосылки гиперлептинемии ( $p_{\text{I-II}}, p_{\text{I-III}} < 0,001$ ), при этом ко 2-му лабораторному тестированию его концентрация в I группе становится выше по сравнению с III, что сохраняется до конца гестации ( $p_{18-21}$ ,  $p_{30-34} < 0,001$ ). Анализ содержания кортизола показал, что определяемое в конце 1-го триместра незначительное отставание показателя в I группе, по сравнению с женщинами с МС ( $p=0,28$ ), сменяется статистически значимым преобладанием ( $p=0,04$ ) в 18-21 нед. гестации. В 3-ем триместре уровень кортизола у женщин с ПЭ без сочетания с соматической патологией в 1,3 раза выше, чем у женщин с МС без ПЭ ( $p < 0,001$ ). Гормональным показателем с контринсулярной активностью, отражающим функционирование симпатoadреналовой системы, является норадреналин. Интенсивное нарастание данного маркера при ПЭ подтверждается тем, что у женщин I группы при 1-м обследовании уровень норадреналина не преобладал над значением

контроля ( $p=0,71$ ), однако со 2-го обследования различия приняли статистическую значимость не только с IV группой ( $p_{18-21}, p_{30-34}<0,001$ ), но и с беременными с МС без ПЭ ( $p_{18-21}=0,01, p_{30-34}<0,001$ ).

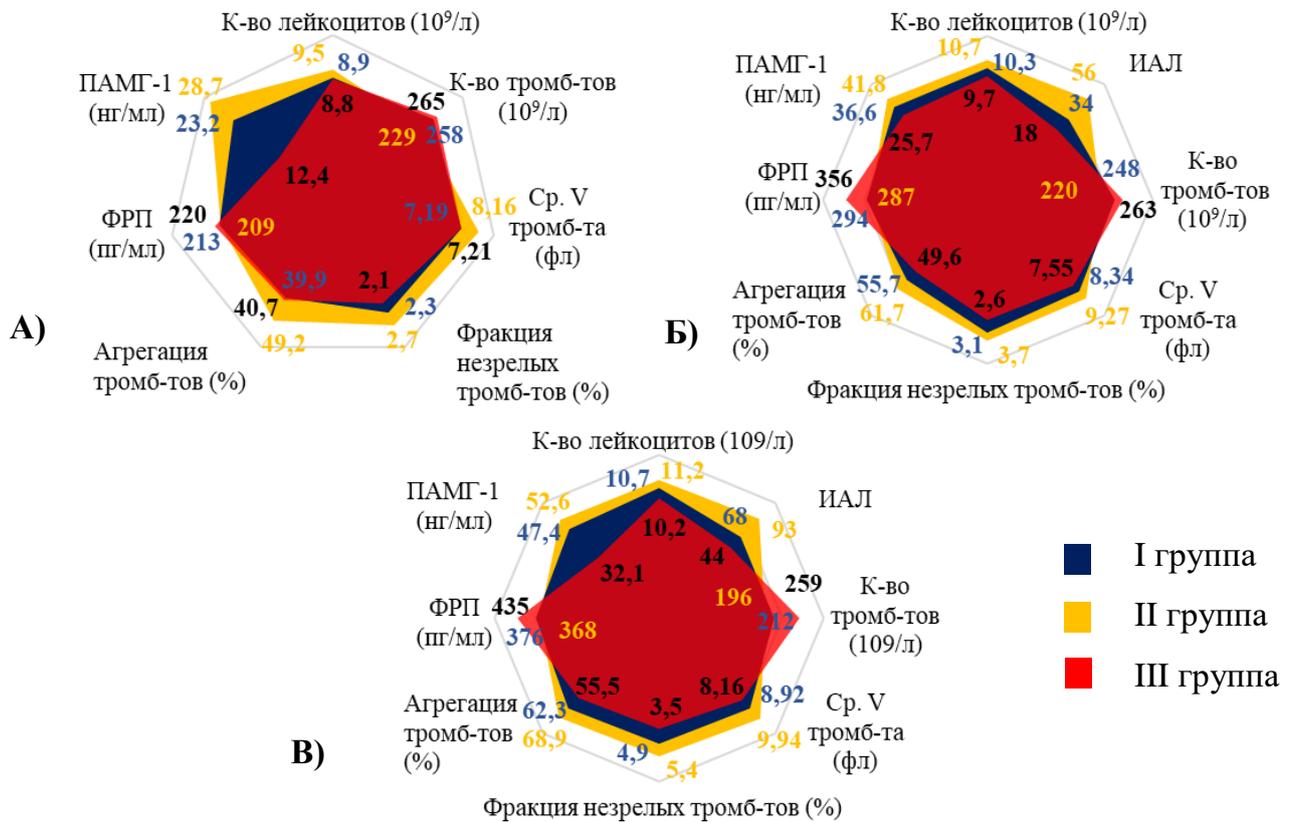
**Таблица 3. Содержание гормонов, маркеров провоспалительного состояния и эндотелиальной дисфункции у беременных групп сравнения (Ме [Q<sub>1</sub>;Q<sub>3</sub>])**

Срок г-ции	I группа n=89	II группа n=50	III группа n=32	IV группа n=30
Инсулин (пмоль/мл)				
11-14 нед.	69,8 <sup>x</sup> [59,6;80,3]	95,3 <sup>x,y</sup> [87,7;105,6]	92,1 <sup>x,y</sup> [83,1;101,7]	50,6 [40,7;58,1]
18-21 нед.	125,4 <sup>x,zzz</sup> [116,9;134,7]	146,9 <sup>x,y,zzz</sup> [137,8;155,9]	104,3 <sup>x,y,zz</sup> [95,2;113,1]	59,8 <sup>z</sup> [50,3;68,5]
30-34 нед.	152,7 <sup>x,zzz,vv</sup> [140,3;162,9]	177,7 <sup>x,y,zzz,vv</sup> [166,8;188,2]	115,4 <sup>x,y,zzz,v</sup> [105,4;124,3]	67,1 <sup>zzz,v</sup> [56,1;79,3]
Лептин (нг/мл)				
11-14 нед.	32,5 <sup>x</sup> [25,8;36,4]	46,7 <sup>x,y</sup> [41,1;54,8]	41,4 <sup>x,y</sup> [37,6;50,1]	18,9 [13,6;23,2]
18-21 нед.	62,4 <sup>x,zzz</sup> [56,4;69,6]	77,6 <sup>x,y,zzz</sup> [72,3;81,4]	48,3 <sup>x,y,zz</sup> [41,2;54,1]	22,4 <sup>zzz</sup> [17,1;28,3]
30-34 нед.	83,9 <sup>x,zzz,vv</sup> [76,3;88,1]	86,2 <sup>x,y,zzz,vv</sup> [81,9;92,3]	59,8 <sup>x,y,zzz,vv</sup> [51,3;67,7]	34,6 <sup>zzz,vv</sup> [29,2;40,8]
ПЛ (мг/л)				
11-14 нед.	5,7 <sup>x</sup> [4,1;7,0]	7,5 <sup>x,y</sup> [6,3;8,9]	2,5 <sup>y</sup> [1,4;3,7]	2,1 [0,9;3,1]
18-21 нед.	9,3 <sup>x,zzz</sup> [7,6;10,2]	11,7 <sup>x,y,zzz</sup> [10,4;13,1]	4,8 <sup>y,zzz</sup> [3,9;6,0]	4,2 <sup>zzz</sup> [3,3;5,6]
30-34 нед.	12,5 <sup>x,zzz,vv</sup> [11,2;13,4]	14,6 <sup>x,y,zzz,vv</sup> [13,6;15,3]	7,9 <sup>y,zzz,vv</sup> [6,5;9,1]	7,4 <sup>zzz,vv</sup> [6,2;8,7]
Кортизол (мкг/дл)				
11-14 нед.	25,1 <sup>x</sup> [19,2;33,9]	41,7 <sup>x,y</sup> [34,1;47,3]	29,9 <sup>x</sup> [20,7;36,9]	13,2 [9,3;18,7]
18-21 нед.	44,6 <sup>x,zzz</sup> [37,1;52,2]	55,3 <sup>x,y,zzz</sup> [49,8;60,2]	39,4 <sup>x,y,zzz</sup> [33,1;46,7]	27,4 <sup>zzz</sup> [19,8;32,2]
30-34 нед.	59,2 <sup>x,zzz,vv</sup> [53,7;63,8]	63,1 <sup>x,y,zzz,vv</sup> [56,8;66,2]	46,5 <sup>x,y,zzz,vv</sup> [41,3;52,0]	33,7 <sup>zzz,vv</sup> [25,5;40,8]
ФНО-α (пг/мл)				
11-14 нед.	10,4 <sup>x</sup> [7,2;13,1]	16,6 <sup>x,y</sup> [14,3;19,7]	11,2 <sup>x</sup> [7,5;13,7]	4,9 [3,6;6,1]
18-21 нед.	16,9 <sup>x,zzz</sup> [14,0;18,8]	23,7 <sup>x,y,zzz</sup> [20,4;27,2]	12,3 <sup>x,y,z</sup> [10,6;13,8]	9,7 <sup>zzz</sup> [7,2;11,2]
30-34 нед.	22,8 <sup>x,zzz,vv</sup> [19,6;26,3]	30,3 <sup>x,y,zzz,vv</sup> [27,7;32,4]	15,7 <sup>x,y,zzz,v</sup> [12,2;18,1]	12,2 <sup>zzz,vv</sup> [10,7;14,8]
СРБ (мкг/мл)				
11-14 нед.	8,8 <sup>x</sup> [6,2;10,5]	16,1 <sup>x,y</sup> [13,5;19,6]	9,7 <sup>x</sup> [7,2;11,9]	3,1 [1,7;5,3]
18-21 нед.	17,9 <sup>x,zzz</sup> [14,8;20,7]	26,3 <sup>x,y,zzz</sup> [22,4;29,9]	11,2 <sup>x,y,z</sup> [9,3;13,7]	6,8 <sup>zzz</sup> [4,5;8,9]
30-34 нед.	24,7 <sup>x,zzz,vv</sup> [21,4;27,6]	33,2 <sup>x,y,zzz,vv</sup> [29,8;36,9]	15,1 <sup>x,y,zz,v</sup> [11,6;18,2]	13,5 <sup>zzz,vv</sup> [9,1;15,9]
ЦЭК (кл/100мкл)				
11-14 нед.	18 [14;22]	27 <sup>x,y</sup> [22;33]	21 <sup>x</sup> [17;25]	16 [13;20]
18-21 нед.	37 <sup>x,zzz</sup> [32;41]	46 <sup>x,y,zzz</sup> [42;51]	26 <sup>x,y,z</sup> [22;30]	20 <sup>zz</sup> [15;24]
30-34 нед.	45 <sup>x,zzz</sup> [40;49]	55 <sup>x,y,zzz</sup> [51;59]	34 <sup>x,y,zzz</sup> [29;38]	24 <sup>zzz</sup> [20;29]
Метаболиты NO (мкмоль/л)				
11-14 нед.	17,2 [15,1;18,8]	12,2 <sup>x,y</sup> [10,1;14,5]	15,4 <sup>x,y</sup> [13,3;17,6]	18,8 [16,5;21,2]
18-21 нед.	21,8 <sup>x,zzz</sup> [19,5;23,9]	17,1 <sup>x,y,zzz</sup> [14,9;19,1]	27,6 <sup>x,y,zzz</sup> [25,1;30,2]	33,7 <sup>zzz</sup> [31,3;36,4]
30-34 нед.	29,7 <sup>x,zzz</sup> [26,4;31,9]	23,7 <sup>x,y,zzz</sup> [20,8;26,1]	35,7 <sup>x,y,zzz</sup> [33,4;38,6]	44,6 <sup>zzz</sup> [40,4;47,5]

Примечание. Статистическая значимость различий при межгрупповом сравнении оценивалась по критерию U-Манна-Уитни с поправкой Бонферрони ( $p<0,008$ ): x – статистически значимая разница значений в сравнении с IV группой ( $p<0,001$ ), y – статистически значимая разница значений в сравнении с I группой ( $p<0,001$ ). Расчет статистической значимости для зависимых выборок по критерию Вилкоксона: z – статистически значимое отличие с I триместром беременности ( $z – p=0,02, zz – p=0,01 zzz – p<0,001$ ), v – статистически значимое отличие со II триместром беременности ( $v – p=0,01, vv – p<0,001$ ).

Неоспоримым является факт нарастания воспалительного компонента в механизмах развития ПЭ и МС. Концентрация ФНО-α – маркера воспаления и «медиатора» ИР, в I, II и III группах была статистически значимо выше уже в 11-14 нед. гестации по сравнению с контролем ( $p_{I-IV}, p_{II-IV}, p_{III-IV}<0,001$ ) – таблица 3. В конце 1-го триместра уровни ФНО-α у женщин с «чистой» формой ПЭ и с МС без ПЭ имеют схожие значения ( $p=0,74$ ), однако в

18-21 и 30-34 нед. гестации показатель в I группе начинает преобладать ( $p_{18-21}$ ,  $p_{30-34} < 0,001$ ). Динамика содержания СРБ имела аналогичную закономерность, что также указывает на схожесть провоспалительных нарушений при ПЭ и МС. Дополнительно, у беременных групп сравнения выявлено нарастание количества лейкоцитов в крови на каждом сроке обследования – рисунок 4. При этом количество лейкоцитов, фракция нейтрофилов у беременных I группы с ПЭ превышали значения контроля со 2-го лабораторного обследования ( $p_{18-21}$ ,  $p_{30-34} < 0,001$ ). Проведенный анализ не показал статистических различий по указанным показателям между I, II и III группами на всех сроках обследования ( $p > 0,05$ ). ИАЛ, как следствие метаболического воспаления, во всех группах превышал значения контроля на каждом сроке обследования ( $p_{I-IV}$ ,  $p_{II-IV}$ ,  $p_{III-IV} < 0,001$ ), что отражает активированное состояние иммунной системы при ПЭ и МС и сопоставляется с повышенным содержанием провоспалительных цитокинов.



**Рисунок 4 - Значения показателей, характеризующих тромбоцитарное и лейкоцитарное звено, дицидуализацию и плацентарный ангиогенез в 11-14 нед. (А), 18-21 нед. (Б) и 30-34 нед. (В) гестации в группах сравнения.**

Содержание ПАМГ-1, модулирующего митогенную и инсулиноподобную активность ИФР-1, у беременных с ПЭ статистически значимо преобладает над уровнем контроля ( $p_{11-14}$ ,  $p_{18-21}$ ,  $p_{30-34} < 0,001$  - в I и II группах), что вносит свой вклад в формирование патологических ИР и ГИ (рисунок 4). В I и II группах с ПЭ выявлено снижение ФРП – одного из белков семейства сосудисто-эндотелиальных факторов роста, недостаток которых отмечается при МС вне беременности [Шепель Р.Н., 2019]. В указанных группах уже с конца 1-го триместра отмечаются статистически значимо более низкие уровни показателя по сравнению с контролем, при этом выявленная динамика отставания нарастает в течение гестации ( $p_{11-14}$ ,  $p_{18-21}$ ,  $p_{30-34} < 0,001$  - в обеих группах).

Большинство вышеописанных показателей имеют место в патогенетических механизмах МС (вне беременности) и ПЭ, при этом эндотелий сосудов выступает основной мишенью непосредственного или опосредованного, через ИР и ГИ, повреждающего действия патологических изменений. У женщин с ПЭ I группы

определяется схожий с контролем уровень метаболитов NO в 11-14 нед гестации ( $p=0,43$ ), однако нарастание патогенетических сдвигов, в частности формирование патологических ИР и ГИ, ведет к повреждению эндотелия и статистически значимому снижению уровня метаболитов NO в 18-21 и 30-34 нед. беременности ( $p_{18-21}, p_{30-34} < 0,001$ ) – таблица 3. Догестационно существующая дисфункция эндотелия у женщин II и III групп с МС определяет более низкое содержание метаболитов NO по сравнению с I и IV группами в 11-14 нед. гестации ( $p_{I-III}=0,02, p_{I-II}, p_{II-IV}, p_{III-IV} < 0,001$ ), но у женщин с МС без ПЭ уровень изучаемого параметра в 18-21 нед. и 30-34 нед. гестации сохраняет более высокие значения, чем в I группе ( $p_{18-21}, p_{30-34} < 0,001$ ). При анализе содержания ЦЭК выявлены аналогичные изменения с нарастающим преобладанием показателя в группах с ПЭ – таблица 3. У женщин с «чистой» формой ПЭ уровень ФН, изначально не отличающийся от контроля, в 18-21 и 30-34 нед. гестации становится статистически значимо выше ( $p_{18-21}, p_{30-34} < 0,001$ ), и также начинает преобладать над показателями беременных с МС без ПЭ ( $p_{18-21}, p_{30-34} < 0,001$ ). Следовательно, эндотелиальная дисфункция, формирующаяся при ПЭ и МС, характеризуется схожими лабораторными изменениями и едиными механизмами развития, ведущими из которых являются патологические ИР и ГИ.

Анализ количества тромбоцитов, их среднего объема и функциональной активности, фракции незрелых тромбоцитов показал, что наибольшая выраженность гемостазиологических нарушений характерна для беременных с ПЭ (рисунок 4). Указанные изменения сопровождаются снижением количества кровяных пластинок ввиду их повышенного потребления, активацией тромбоцитопоэза, ведущего к нарастанию незрелых форм, повышением среднего объема тромбоцита (молодые и активированные клетки). Оценка тромбоцитарного звена подтвердила, что ПЭ протекает с аналогичными МС протромботическими изменениями гемостаза, истоки которых заложены уже в самой беременности.

Результаты корреляционного анализа указывают на первичность патологических ИР и ГИ, относительно других звеньев патогенеза ПЭ. Уровни инсулина и НОМА-IR имеют сильную положительную связь с содержанием ФНО- $\alpha$  ( $r=0,83; r=0,85$ , при  $p < 0,001$ ), ЦЭК ( $r=0,86; r=0,89$ , при  $p < 0,001$ ), агрегацией тромбоцитов ( $r=0,81; r=0,87$ , при  $p < 0,001$ ), тППЖ ( $r=0,85; r=0,89$ , при  $p < 0,001$ ) и сильную отрицательную связь с концентрацией метаболитов NO ( $r=0,81; r=0,88$ , при  $p < 0,001$ ), ФРП ( $r=0,87; r=0,92$ , при  $p < 0,001$ ). Положительная связь средней силы выявлена между уровнями инсулина, НОМА-IR и содержанием мочевой кислоты ( $r=0,69; r=0,70$ , при  $p < 0,05$ ), ФН ( $r=0,67; r=0,71$ , при  $p < 0,05$ ).

Выявленные клиничко-лабораторные параллели между ПЭ и МС можно представить в качестве общего закономерного процесса, в котором ИР запускается либо жировой тканью - МС, либо плацентой – ПЭ (рисунок 5).

Дополнительный анализ результатов лабораторного мониторинга у женщин I группы с неосложненной ранней и поздней ПЭ позволил объективно оценить патофизиологические особенности данной патологии различных сроков манифестации, которые искажаются при развитии особо тяжелых (критических) форм ПЭ, запускающих свои собственные патогенетические механизмы. При ранней и поздней ПЭ нами не выявлено статистически значимых различий по большинству показателей, что указывает на одинаковую патогенетическую вовлеченность патологических ИР и ГИ, атерогенной дислипидемии, гиперурикемии, гиперсимпатикотонии, провоспалительного и протромботического статусов, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции в механизмы развития ПЭ независимо от срока клинической реализации. Это позволяет сделать заключение, что ранняя и поздняя ПЭ являются единой клинической категорией с общим патогенезом. В то же время статистически значимое преобладание по ряду ассоциированных с плацентой показателей (ПЛ, ПАМГ-1, ФРП, ФНО- $\alpha$ ) при ранней

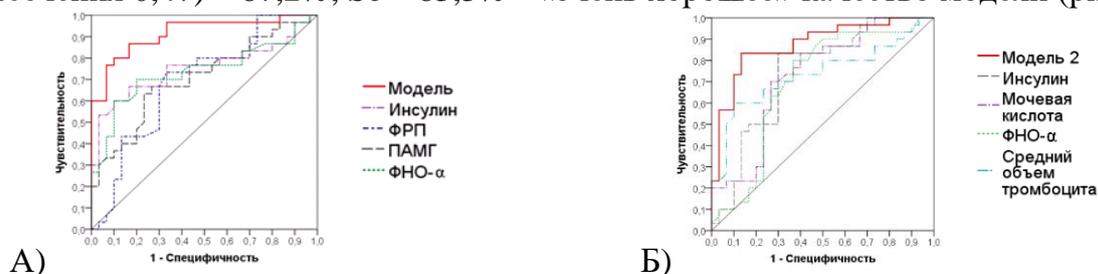
тяжелой ПЭ в сочетании с результатами клинического обследования ФПК указывает на то, что дисфункция эмбрио(фето)плацентарной системы в качестве дополнительного альтернативного фактора, наряду с догестационными и периконцепционными нарушениями, присоединяющимися иммунными реакциями, девиациями генных сетей и эпигенетическими механизмами ускоряет формирование и нарастание единых базовых механизмов ПЭ, связанных с патологическими ИР и ГИ. Именно вовлеченность дополнительных отягощающих факторов в базовые механизмы ПЭ определяет срок клинической манифестации в каждом конкретном случае.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ	ПРЕЭКЛАМПСИЯ	
ЖИРОВАЯ ТКАНЬ	<u>Триггер ИР и ГИ</u>	ПЛАЦЕНТА
<u>Клинические проявления</u> <b>Артериальная гипертензия</b> , патологические типы суточного профиля АД, <b>микроальбуминурия/ протеинурия</b> , висцеральный тип жировотложения, сонное апноэ, инсомния		
<u>Патогенетически значимые лабораторные изменения</u> Инсулинорезистентность/гиперинсулинемия, атерогенная дислипидемия, гиперлептинемия/лептинорезистентность, провоспалительные и иммунометаболические нарушения, оксидативный стресс, гиперурикемия, протромботический статус, гиперсимпатикотония, антиангиогенное состояние, эндотелиальная дисфункция		
<u>Интенсивность нарастания патологического процесса</u>		
Нарастание ИР и ГИ в течение десятков лет с этапным формированием функциональной и структурной фаз МС	Интенсивное нарастание ИР, ГИ на фоне факторов риска в ответ на контринсулярную активность плаценты с развитием ПЭ в течение нескольких месяцев	
<u>Отдаленные последствия</u> Гипертоническая болезнь, ожирение, СД, хроническая болезнь почек, атеросклероз, инсульт, ишемическая болезнь сердца, подагра, жировой гепатоз, климактерический синдром		

### Рисунок 5 – Клинико-лабораторные параллели между ПЭ и МС.

Полученные результаты позволили разработать математические модели прогнозирования индивидуального риска реализации ПЭ. Методами одномерной логистической регрессии и ROC-анализа оценена прогностическая ценность лабораторных параметров в сроках гестации 11-14 и 18-21 нед. в отношении риска реализации ПЭ, где уровень инсулина показал наибольшие показатели информативности, что подтверждает ведущую (базовую) роль патологических ГИ и ИР в патогенетических механизмах ПЭ. Методом многомерного анализа нами разработаны модели логистической регрессии для этапного прогнозирования ПЭ. В I триместре гестации наибольшую эффективность показала модель, включающая значения инсулина, ФРП, ФНО-α и ПАМГ-1:  $Z = 0,11 \times \text{инсулин} - 0,05 \times \text{ФРП} + 0,17 \times \text{ФНО-}\alpha + 0,43 \times \text{ПАМГ-1} - 1,16$ . Во II триместре беременности наиболее эффективной при прогнозировании ПЭ оказалась модель:  $Z = 0,06 \times \text{инсулин} + 0,02 \times \text{мочевая кислота} + 0,32 \times \text{ФНО-}\alpha + 1,71 \times \text{средний объем тромбоцита} - 29,34$ . Полученное в моделях значение Z подставляется в формулу расчета индивидуального риска развития ПЭ ( $p = 1/1 + e^{-Z}$ , где  $e = \text{const} = 2,72$ ). Величины  $p \geq 0,53$  в модели I триместра и  $p \geq 0,47$  в модели II триместра свидетельствуют о том, что у беременной имеется высокий риск реализации ПЭ, в то время как значения  $p < 0,53$  и  $p < 0,47$  в соответствующих моделях указывают на низкий риск развития ПЭ. ROC-анализ позволил оценить качество предложенных прогностических моделей ПЭ: в I триместре гестации – AUC=0,886 [95%ДИ (0,842-0,987)], SE=0,037,  $p < 0,001$ , Sp (при выбранной точке отсечения 0,53) - 84,3%, Se - 86,7%, что указывает на «очень хорошее» качество модели; во II триместре гестации – AUC=0,874 [95%ДИ (0,784-0,965)], SE=0,046,  $p < 0,001$ , Sp (при

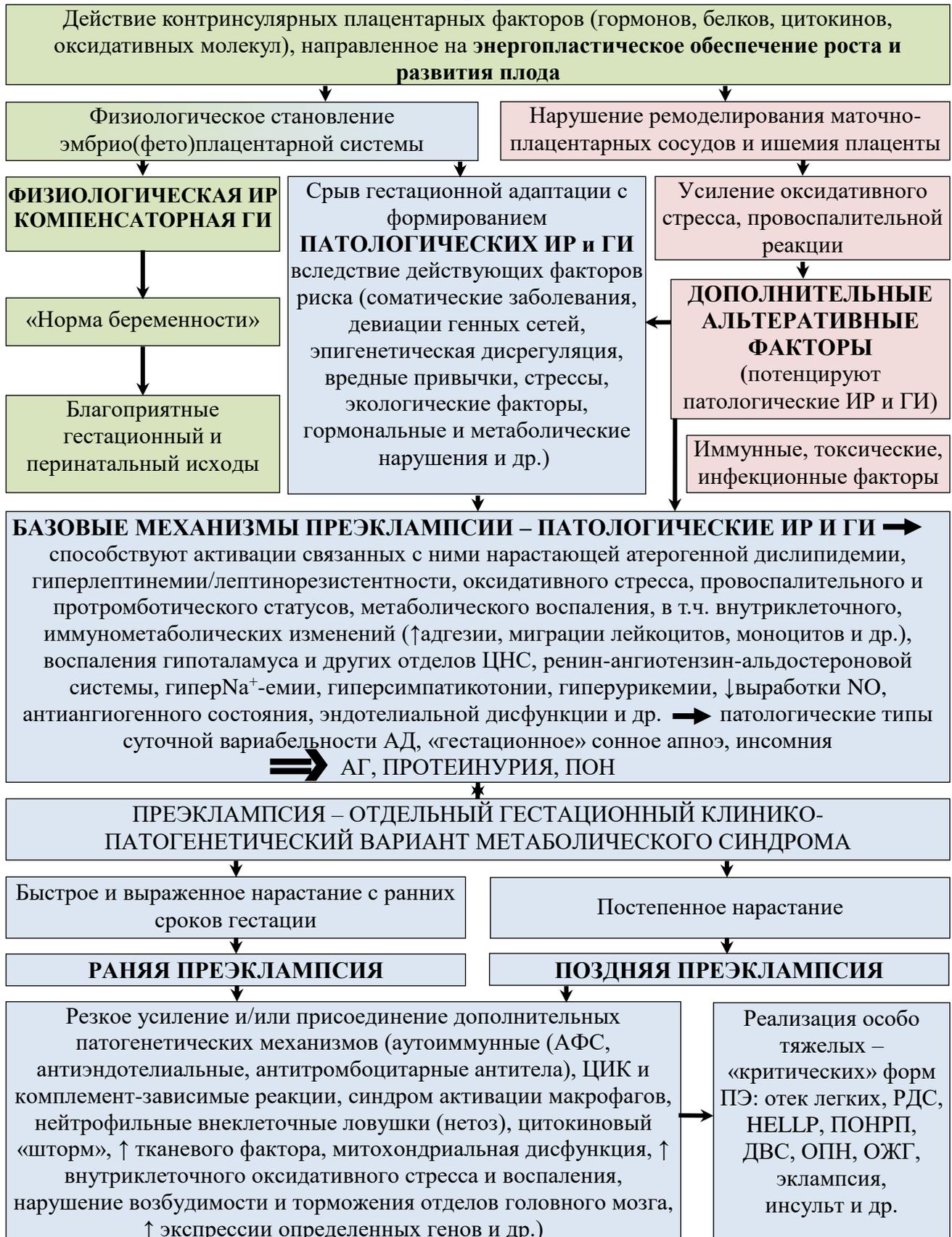
точке отсечения 0,47) – 87,2%, Se – 83,3% - «очень хорошее» качество модели (рисунок 6).



**Рисунок 6 - ROC-кривые моделей прогнозирования ПЭ в I (А) и II (Б) триместрах беременности и входящих в их состав отдельных лабораторных предикторов ПЭ.**

Согласно имеющимся в литературе данным, применяемые в настоящее время диагностические критерии степени тяжести ПЭ обладают недостаточной эффективностью и в ряде случаев не в полной мере отражают истинную степень тяжести состояния и возможность быстрого прогрессирования патологии [Савельева Г.М. и соавт., 2018]. Соответственно задачам исследования нами разработаны дополнительные критерии ранней диагностики тяжелой преэклампсии. Одномерный анализ лабораторных показателей показал, что наибольший уровень информативности в качестве дополнительных параметров ранней диагностики тяжелого течения ПЭ был выявлен при определении инсулина и ФРП (AUC=0,713, ОШ=1,38 [95%ДИ (1,10-1,74)],  $p=0,005$ ; AUC=0,712, ОШ=0,69 [95%ДИ (0,54-0,87)],  $p=0,002$  – соответственно), а также ФНО-α (AUC=0,669, ОШ=1,15 [95%ДИ (1,04-1,28)],  $p=0,009$ ), среднего объема тромбоцитов (AUC=0,667, ОШ=2,38 [95%ДИ (1,16-4,89)],  $p=0,019$ ) и ЦЭЖ (AUC=0,674, ОШ=1,11 [95%ДИ (1,03-1,20)],  $p=0,008$ ). Полученные результаты одномерного анализа позволили разработать новый диагностический индекс (ДгИ) для ранней диагностики тяжелой ПЭ: ДгИ=инсулин/ФРП. При этом показатели информативности ДгИ оказались выше, чем для инсулина и ФРП по отдельности (AUC=0,733, ОШ=1,70 [95%ДИ (1,04-1,28), при изменении признака на 0,1],  $p<0,001$ ), что характеризует качество ДгИ как «хорошее». Полученные значения ДгИ $\geq 0,9$  свидетельствуют о наличии тяжелой ПЭ, значения ДгИ $< 0,9$  указывают на умеренную степень ПЭ (Se=72,7%, Sp=69,6%, PPV=57,1%, NPV=80,9%, P=70,8%). Также в отношении ранней диагностики тяжелого течения ПЭ оценена информационная ценность выявленных у беременных с ПЭ патологических клинических проявлений: патологические типы суточного профиля АД - AUC=0,665, ОШ=4,17 [95% ДИ (1,60-10,84)],  $p=0,003$ ; инсомния - AUC=0,627, ОШ=2,87 [95% ДИ (1,18-6,97)],  $p=0,020$ ; «гестационное» сонное апноэ - AUC=0,562, ОШ=1,65 [95% ДИ (0,69-3,96)],  $p=0,260$ ; висцеральный тип жировоголожения - AUC=0,506, ОШ=1,05 [95% ДИ (0,43-2,56)],  $p=0,915$ . Многомерный анализ позволил построить модель ранней диагностики тяжелой ПЭ, сочетающую лабораторные и клинические особенности и показавшую наибольшую эффективность при включении в качестве переменных ДгИ и патологических типов суточного профиля АД:  $Z = 5,11 \times \text{ДгИ} + 1,44 \times \text{сут.проф. АД} - 6,35$  (ДгИ=инсулин/ФРП; сут.проф. АД – принимает значение «1» при наличии у беременной с ПЭ патологического типа суточного профиля АД, значение «0» при отсутствии у беременной с ПЭ патологического типа суточного профиля АД (non-dipper, night-picker)). Исходя из полученного значения Z, рассчитывается вероятность наличия тяжелой ПЭ ( $p=1/1+e^{-Z}$ , где  $e=\text{const}=2,72$ ). Значения  $p \geq 0,34$  свидетельствует о тяжелой ПЭ, если же значение  $p < 0,34$ , то делается вывод том, что ПЭ имеет умеренную степень тяжести. Качество модели «очень хорошее» – AUC=0,804 [95%ДИ (0,704-0,904)], SE=0,051,  $p<0,001$ , чувствительность модели при выбранной точке отсечения (0,34) - 84,8%, специфичность – 71,4%.

Полученные результаты исследования позволили разработать новую концепцию формирования ПЭ, патогенетические механизмы которой отражены на рисунке 7.



**Рисунок 7 – Механизмы формирования преэклампсии – отдельного гестационного клиничко-патогенетического варианта метаболического синдрома.**

Согласно новому взгляду на патогенез ПЭ, патофизиологические предпосылки ее развития заложены в закономерностях формирования неосложненной беременности, направленных на первостепенное энергопластическое обеспечение плода через становление физиологической ИР и компенсаторной ГИ. Срыв гестационной адаптации к плацентарным контринсулярным факторам приводит к выраженной эскалации

физиологических сдвигов с трансформацией в патогенетические звенья ПЭ. Базовыми патофизиологическими механизмами развития ПЭ, как и МС, выступают патологические ИР, ГИ. Доказана связь между первично формирующимися патологическими ИР и ГИ и вторично ассоциированными с ними дислипидемией атерогенного характера, гиперлептинемией/лептинорезистентностью, гиперурикемией, провоспалительными и иммунометаболическими нарушениями, оксидативным стрессом, протромботическим статусом, гиперсимпатикотонией, антиангиогенным состоянием, которые приводят к структурно-функциональным нарушениям сосудистого эндотелия с последующей реализацией симптомокомплекса в виде артериальной гипертензии, протеинурии и полиорганной недостаточности.

Наличие дополнительных альтеративных факторов (плацентарная ишемия, иммунные, инфекционные, токсические, девиации генных сетей, эпигенетическая дисрегуляция) потенцирует базовые (дисметаболические) механизмы патогенеза, что определяет срок клинической манифестации ПЭ. Таким образом, результаты исследования доказывают единство патогенетических механизмов ПЭ и МС, что позволяет рассматривать ПЭ в качестве отдельного гестационного клинко-патогенетического варианта МС.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Итоги выполненного исследования (выводы):**

1. Механизмы гестационной адаптации связаны с формированием физиологической ИР (НОМА-ИР – 1,69 [1,32;2,14]), компенсаторной ГИ (67,1 [56,1;79,3] пмоль/мл), атерогенного липидного профиля (ТГ – 2,21 ммоль/л, ЛПВП – 1,15 ммоль/л), умеренного провоспалительного состояния (ФНО-α – 12,2 пг/мл, СРБ – 13,5 мкг/мл, ИАЛ – 0%), симпатикотонии, проангиогенного состояния (ФРП – 582 пг/мл), активацией эндотелиально-гемостазиологической системы (метаболиты NO – 44,6 мкмоль/л, средний объем тромбоцита – 7,46 фл, агрегация тромбоцитов – 47,4%), что обусловлено действием плацентарных контринсулярных факторов и становлением маточно-плацентарного кровообращения и направлено на адекватное энергопластическое обеспечение роста плода.
2. Сроки реализации и степень тяжести ПЭ обусловлены началом и степенью нарастания патологических ИР (НОМА-ИР – 3,85) и ГИ (152,7 пмоль/мл), вторично ассоциированных с ними атерогенной дислипидемии (ТГ – 3,24 ммоль/л, ЛПВП – 1,02 ммоль/л), гиперлептинемии (83,9 нг/мл), провоспалительного (ФНО-α – 22,8 пг/мл, ИАЛ – 68%) и протромботического (ФН – 449 мкг/мл, средний объем тромбоцита – 8,92 фл, агрегация тромбоцитов – 62,3%) статусов, гиперурикемии (371,7 мкмоль/л), гиперсимпатикотонии, антиангиогенного состояния (ФРП – 376 пг/мл), эндотелиальной дисфункции (ЦЭК – 45 кл/100мкл, метаболиты NO – 29,7 мкмоль/л), а также влиянием эмбрио(фето)плацентарной дисфункции в качестве дополнительного фактора индукции ИР и повреждения сосудистого эндотелия.
3. Схожесть клинических (АГ, протеинурия/микроальбуминурия, патологические типы суточного профиля АД, гестационное сонное апноэ/синдром обструктивного апноэ сна, висцеральный тип ожирения, инсомния), лабораторных (нарастание ИР и ее медиаторов, ГИ, гиперлептинемии, дислипидемии, воспалительных цитокинов и белков острой фазы воспаления, стрессовых гормонов, симпатикотонии, ИАЛ, нарушений в эндотелиально-тромбоцитарном звене, модуляторов активности ИФР, дефицита NO и факторов неоангиогенеза) проявлений ПЭ и МС, их сосудистых осложнений, сопоставимость частоты реализации ПЭ различных сроков манифестации и степени тяжести в группе высокого риска без экстрагенитальной патологии (49,4%) и с МС (61,0%), доказывают общность механизмов развития ПЭ и МС.
4. При этапном прогнозировании ПЭ высокую прогностическую значимость в 11-14 нед.

беременности имеет лабораторный комплекс, состоящий из инсулина, ФРП, ФНО- $\alpha$ , ПАМГ-1, стандартизация которого реализована в прогностической модели расчета индивидуального риска развития ПЭ в I триместре гестации (AUC=0,886, Se=86,7%, Sp=84,3%,  $p<0,001$ ); в 18-21 нед. – комплексная оценка значений инсулина, мочевой кислоты, ФНО- $\alpha$ , среднего объема тромбоцита проводится с применением прогностической модели расчета индивидуального риска развития ПЭ во II триместре гестации (AUC=0,874, Se=83,3%, Sp=87,2%,  $p<0,001$ ). Разработанные модели логистической регрессии статистически значимо повышают прогностическую ценность, по сравнению с применением отдельных параметров, что позволяет осуществлять стратификацию беременных, начиная с I триместра гестации.

5. Повышение точности ранней диагностики ПЭ тяжелой степени возможно с применением дополнительных диагностических критериев – диагностического индекса (ДГИ=инсулин/ФРП), отражающего базовый метаболический и плацентарный механизмы развития ПЭ, и модели ранней диагностики тяжелой ПЭ, сочетающей в качестве переменных ДГИ и тип суточного профиля АД (dipper, non-dipper, night-picker), характеризующихся клинически значимыми информативностью и основными операционными характеристиками клинической эпидемиологии: AUC=0,733, Se=72,7%, Sp=69,6%, при  $p<0,001$  – ДГИ; AUC=0,804, Se=84,8%, Sp=71,4%, при  $p<0,001$  – модель.

6. Клинический анализ результатов комплексного обследования беременных с ПЭ без сочетания с соматической патологией, с ПЭ на фоне МС, с неосложненным течением беременности позволил сформировать научную концепцию развития ПЭ, согласно которой ПЭ рассматривается в качестве отдельного гестационного клинко-патогенетического варианта МС, что определяет стратегию предикции и превенции как приоритетных направлений врачебной тактики.

### **Практические рекомендации:**

1. Врачу акушеру-гинекологу рекомендуется в комплекс обследования беременных с ПЭ различной степени тяжести и сроков манифестации дополнительно к основным диагностическим критериям включать диагностику суточного профиля АД (over-dipper, dipper, non-dipper, night-picker), гестационного сонного апноэ, субъективную оценку проявлений инсомнии (балльная оценка качества ночного сна, дневной сонливости, количества ночных пробуждений и негативных сновидений), ультразвуковую оценку толщины преперитонеального жира с расчетом индекса жировоголожения брюшной стенки, что позволит персонифицировать врачебную тактику.

2. При прогнозировании ПЭ необходим дифференцированный подход к рекомендациям по лабораторному обследованию в динамике гестации с включением в диагностические комплексы высокоинформативных показателей: в I триместре - инсулина, ФРП, ФНО- $\alpha$ , ПАМГ-1; во II триместре - инсулина, мочевой кислоты, ФНО- $\alpha$ , среднего объема тромбоцита.

3. Оценку результатов этапного прогнозирования индивидуального риска развития ПЭ с применением моделей логистической регрессии следует осуществлять на основе программы для ЭВМ «Программа этапного прогнозирования индивидуального риска развития ПЭ». Вероятность развития патологии рассчитывается исходя из значения интегративной результирующей:  $p<0,53$  (CutOff) в I триместре и  $p<0,47$  во II триместре гестации свидетельствуют о том, что ПЭ не реализуется; при значении  $p\geq 0,53$  и  $p\geq 0,47$  – ПЭ реализуется с высокой вероятностью.

4. Критерии диагностики степени тяжести ПЭ постоянно дополняются и пересматриваются, что наиболее актуально при оценке умеренной ПЭ ввиду непредсказуемости ее клинической трансформации в тяжелую степень тяжести. Предложенные дополнительно к основным диагностическим параметрам (уровень АГ,

протеинурии) критерии ранней диагностики ПЭ тяжелой степени патогенетически обоснованы и при значении ДгИ (инсулин/ФРП)  $\geq 0,9$ , интегративной результирующей модели ранней диагностики тяжелой ПЭ  $\geq 0,34$  с высокой вероятностью можно диагностировать тяжелое течение ПЭ.

5. Разработанная концепция развития ПЭ, позиционирующая данное осложнение беременности в качестве отдельного гестационного клинико-патогенетического варианта метаболического синдрома, перспективна в отношении клинической апробации новых методов профилактики как ПЭ, так и ее отдаленных последствий.

#### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Выявленные закономерности формирования ПЭ актуализируют дальнейший поиск высокоинформативных молекулярно-генетических предикторов, объективных критериев ранней диагностики степени тяжести ПЭ и эффективности ее лечения, широко доступных для практического здравоохранения. С учетом новых данных о ПЭ следует решать вопросы прегравидарной подготовки и вторичной профилактики с применением немедикаментозных методов, практической реализации таргетной терапии. Требуется научное обоснование системы персонифицированного ведения беременных высокого риска.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Тезиков, Ю.В. Оптимизация естественного вскармливания: профилактика нарушений становления лактации при плацентарной недостаточности / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Д.В. Печуров, О.Б. Калинкина, А.Р. Азаматов, М.А. Овчинникова, Н.В. Мартынова // **Вопросы детской диетологии. - 2018. - Т. 16, № 5. - С. 5-15.**
2. Азаматов, А.Р. Клинико-патогенетические особенности течения беременности ранних и поздних сроков при метаболическом синдроме: связь с формированием преэклампсии / А.Р. Азаматов // **Аспирантские чтения-2019: Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию Самарского государственного медицинского университета. - Самара, 2019. - С. 149-151.**
3. Тезиков, Ю.В. Перинатальный подход к клинической классификации хронической плацентарной недостаточности: стандартизация диагностики и акушерской тактики / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Л.Ю. Гогель, А.Р. Азаматов, В.К. Эрметов // **Наука и инновации в медицине. - 2019. - Т. 4, № 1. - С. 8-15.**
4. Липатов, И.С. Возможности немедикаментозной и медикаментозной терапии плацентарной недостаточности / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, О.И. Линева, А.Р. Азаматов, Н.В. Мартынова, А.Д. Протасов, Т.С. Белоконева, В.К. Эрметов // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2019. - Т. 18, № 1. - С. 53-62.**
5. Аборин, С.В. Влияние факторов беременности и родов на развитие острого повреждения почек у недоношенных новорожденных / С.В. Аборин, Д.В. Печуров, Н.С. Кольцова, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, А.Р. Азаматов // **Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2019. - Т. 64, № 2. - С. 57-62.**
6. Азаматов, А.Р. Клинико-патогенетическая общность преэклампсии разных сроков манифестации / А.Р. Азаматов, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, О.Б. Калинкина // **Практическая медицина. - 2020. - Т. 18, № 2. - С. 78-86.**
7. Азаматов, А.Р. Изменения показателей гемостаза на доклиническом этапе развития преэклампсии / А.Р. Азаматов, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, Н.В. Мартынова // **Гематология и трансфузиология. - 2020. - Т. 65, № S1. - С. 116.**
8. Азаматов, А.Р. Динамика изменений инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии, метаболических, ангиогенных и гематологических показателей как отражение гестационной адаптации / А.Р. Азаматов // **Аспирантские чтения-2020: Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию з.д.н. РФ профессора А.А. Лебедева. - Самара, 2020. - С.**

153-155.

9. Липатов, И.С. «Беременность - естественная модель метаболического синдрома»: результаты динамического исследования физиологической гестации / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, Р.Г. Шмаков, А.Р. Азаматов, Н.В. Мартынова // **Акушерство и гинекология. - 2020. - № 9. - С. 88-96.**

10. Липатов, И.С. Роль патологической инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в патогенезе преэклампсии / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, А.Р. Азаматов // **Акушерство, гинекология и репродукция. - 2020. - Т. 14, № 5. - С. 587-599.**

11. Липатов, И.С. Дисметаболические механизмы развития преэклампсии / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, А.Р. Азаматов // **Ожирение и метаболизм. - 2020. – Т. 17, №4. – С. 346 – 356.**

12. Азаматов, А.Р. Патогенетическое обоснование ранних диагностических критериев тяжелой преэклампсии / А.Р. Азаматов, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов // **Российский вестник акушера-гинеколога. - 2021. - Т. 21, № 2. - С. 5-13.**

13. Тезиков, Ю.В. Этапная стратификация беременных по риску преэклампсии / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, А.Р. Азаматов, Э.М. Зуморина, М.С. Амосов // **Медицинский совет. - 2021. - № 4. - С. 174-184.**

14. Липатов, И.С. Общность клинических проявлений преэклампсии и метаболического синдрома: поиск обоснования / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, А.Р. Азаматов, Р.Г. Шмаков // **Акушерство и гинекология. - 2021. - № 3. - С. 81-89.**

15. Тезиков, Ю.В. Гормонально-метаболический паттерн доклинической стадии преэклампсии / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, А.Р. Азаматов // **Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т. 70, №3. – С. 51-63.**

#### Патенты РФ на изобретения, программы для ЭВМ:

**1. Патент РФ на изобретение № 2693412.** Способ прогнозирования ранней и поздней преэклампсии / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, А.Р. Азаматов, Н.В. Мартынова. – Заяв. № 2018140787, заявл. 20.11.2018, зарег. в гос. реестре 02.07.2019 г.

**2. Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2021616505.** Программа ранней диагностики тяжелой преэклампсии / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, А.Р. Азаматов, М.С. Амосов. – Заяв. № 2021612626, поступ. 24.02.2021, рег. програм. 22.04.2021 г.

**3. Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2021616456.** Программа этапного прогнозирования индивидуального риска развития преэклампсии / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, А.Р. Азаматов, М.С. Амосов. – Заяв. № 2021613220, поступ. 09.03.2021, рег. програм. 22.04.2021 г.

#### Список сокращений

**АГ** – артериальная гипертензия

**ГИ** – гиперинсулинемия

**ГСД** – гестационный сахарный диабет

**ДгИ** – диагностический индекс

**ИАЛ** – индекс активации лейкоцитов

**ИЖБС** – индекс жира брюшной стенки

**ИР** – инсулинорезистентность

**ИФР-1** – инсулиноподобный фактор роста-1

**КА** – коэффициент атерогенности

**МС** – метаболический синдром

**ОХ** – общий холестерин

**ПАМГ-1** – плацентарный альфа-1-

микроглобулин

**ПЭ** – преэклампсия

**тППЖ** – толщина преперитонеального жира

**тПКЖ** – толщина подкожного жира

**ФН** – фибронектин

**ФРП (PIGF)** – плацентарный фактор роста

**ЦЭК** – циркулирующие эндотелиальные клетки

**NPV** - прогностическая ценность ложного результата

**РАI-1** – ингибитор активации плазминогена-1

**PPV** – прогностическая ценность положительного результата

**sFlt-1** – растворимая Fms-подобная тирозинкиназа-1

**Se** - чувствительность

**Sp** – специфичность